



Title	Gsp mutation in acromegaly and its influence on TRH-induced paradoxical GH response
Author(s)	後藤, 雄子
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34185
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	後藤 雄子
論文題名 Title	<i>Gsp</i> mutation in acromegaly and its influence on TRH-induced paradoxical GH response. (先端巨大症における <i>gsp</i> 遺伝子変異と TRH 負荷 GH 奇異反応との関連性について)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 先端巨大症は、GH産生下垂体腺腫により過剰に分泌された成長ホルモン（GH）がIGF-1を過剰分泌させて、軟部組織、諸臓器に異常な発育、肥大と代謝異常を引き起こす疾患である。先端巨大症において、甲状腺ホルモン放出ホルモン（TRH）負荷試験を行うとGHが奇異性（前値の2倍以上）に上昇することが知られている。奇異反応陽性群の腫瘍体積は小さく、腫瘍体積(ml)あたりの血中GHが高値で、ソマトスタチンアナログであるオクトレオチド（Oct）によるGH抑制率が高く、免疫組織学的にはdensely granulated typeがsparsely granulated typeより多いという特徴があることがこれまでに明らかになっている。また、<i>gsp</i>遺伝子は細胞内シグナル伝達系のG-proteinのα-subunitをコードする遺伝子であり、<i>gsp</i>遺伝子変異がGH産生腫瘍細胞の体細胞変異として同定された（Spada, Nature, 1987）。<i>gsp</i>遺伝子変異は先端巨大症の約20～60%に認められ、GH産生腫瘍細胞の生物学的特性との関連性が示唆されてきた。特にTRH負荷奇異反応、OctによるGH抑制率、組織型と有意な関連性が過去に報告されている。本研究では、先端巨大症における<i>gsp</i>遺伝子変異とTRH負荷GH奇異反応との関連性について検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 大阪大学医学部附属病院で2000年1月から2013年1月までに初回手術加療を受けた67例（男性35例 女性32例 平均年齢49.7歳）において、年齢、性別、罹患歴、血中GH値、血中IGF-1値、MRIで測定した腫瘍体積、腫瘍体積あたりの血中GH値、病理組織（denselyおよびsparselyを識別するためのサイトケラチン免疫染色）、Knosp分類を調査した。また、内分泌学的検査としてTRH負荷試験、オクトレオチド（Oct）負荷試験、プロモクリプチン負荷試験を行った。腫瘍体積測定には画像解析ソフトImage Jを用いてT1強調造影MRI冠状断において腫瘍の体積を測定した。<i>Gsp</i>遺伝子変異解析はホルマリン固定パラフィン包埋切片からサンガーシーケンス解析可能な純度のDNAを抽出し、目的の変異箇所をPCR法で増幅するためのプライマーを設定して塩基配列の同定を行った。<i>gsp</i>遺伝子変異陽性群と陰性群に分け、TRH負荷GH奇異反応の有無、TRH負荷GH上昇率、OctによるGH抑制率、プロモクリプチンによるGH抑制率、その他臨床的特徴について検討した。 結果、67例中、26例(38.8%)が<i>gsp</i>遺伝子変異陽性であった<i>gsp</i>遺伝子変異陽性群は変異陰性群と比べて、TRH負荷GH上昇率(1830% v.s. 650%, $p = 0.045$)、OctによるGH抑制率(88.7% v.s. 75.4%, $p = 0.003$) が有意に高かった。TRH負荷GH奇異反応（前値の2倍以上の上昇をカットオフとする）については両群間で有意差はなく、その他の項目でも両群間に有意差は認めなかった。 〔総括(Conclusion)〕 <i>gsp</i>遺伝子変異はTRH負荷GH上昇率に有意な関連性を認めた。また<i>gsp</i>遺伝子変異は、OctによるGH抑制率に有意な関連性を示した。TRH負荷GH奇異反応の機序には細胞内シグナル伝達の過程や、受容体発現量など様々な因子が関わっているため、さらなる検討を要すると考える。<i>gsp</i>遺伝子変異は先端巨大症の特徴的病態に関わる因子の一つとして重要であると考えられた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 後藤雄子			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授	吉 峰 俊 樹
	副 査	大阪大学教授	森 井 圭 一
	副 査	大阪大学教授	木 蘭 圭 一

論文審査の結果の要旨

先端巨大症は、GH産生下垂体腺腫により過剰に分泌された成長ホルモン（GH）がIGF-1を過剰分泌させて、軟部組織、諸臓器に異常な発育、肥大と代謝異常を引き起こす疾患である。先端巨大症において、甲状腺ホルモン放出ホルモン（TRH）負荷試験を行うとGHが奇異性（前値の2倍以上）に上昇する場合があることが知られ、先端巨大症の臨床的特徴との関連が示唆されている。また、*gsp*遺伝子は細胞内シグナル伝達系のG-proteinの α -subunitをコードする遺伝子であり、*gsp*遺伝子変異は先端巨大症の約20～60%に認められ、GH産生腫瘍細胞の生物学的特性との関連性が示唆されてきた。申請者は、本研究において先端巨大症における*gsp*遺伝子変異とTRH負荷GH奇異反応との関連性について検討した結果、*gsp*遺伝子変異がTRH負荷GH上昇率と有意な関連性を認めることを初めて明らかにした。また*gsp*遺伝子変異が、ソマトスタチンアナログによるGH抑制率に有意な関連性を示したことから、今後の治療指標としても期待される可能性がある。*gsp*遺伝子変異が先端巨大症の特徴的病態に関わる因子の一つとして重要であることを改めて明らかにした本論文は学位の授与に値すると考えられる。