

Title	グルココルチコイド受容体の減少による家族性グルココルチコイド抵抗症の研究
Author(s)	五味, 正裕
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35292">https://hdl.handle.net/11094/35292</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 【29】

氏名・(本籍)	五 味 正 裕
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 7 6 6 8 号
学位授与の日付	昭 和 62 年 3 月 26 日
学位授与の要件	医学研究科内科系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	グルココルチコイド受容体の減少による家族性グルココルチコイド 抵抗症の研究
論文審査委員	(主査) 教 授 垂井清一郎 (副査) 教 授 松本 圭史 教 授 宮井 潔

## 論 文 内 容 の 要 旨

## [目 的]

血中コルチゾールの高値ならびに副腎皮質ホルモンの過剰分泌が長期間持続しているにもかかわらず、Cushing症候群の臨床症状をまったく認めない家系をみいだした。そこで本症の病因および病態を明らかにするため、本症患者の末梢血単核球および培養皮膚線維芽細胞のグルココルチコイド受容体の性状を検索するとともに、皮膚線維芽細胞においてグルココルチコイドの生物効果の発現を検討した。

## [方法ならびに成績]

本症症例 1 (35歳男性) およびその母親である症例 2 (77歳女性) について検討した。症例 1 の血中コルチゾールは  $33.8 \pm 9.9 \mu\text{g}/\text{dl}$  (正常;  $5.0 - 15.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ )、症例 2 は  $23.0 \pm 3.4 \mu\text{g}/\text{dl}$  であった。この 2 症例の末梢血より Ficoll-Hypaque を用いた密度勾配遠心法により単核球を分離した。これを whole cell assay 法により、グルココルチコイド受容体を測定した。結果は Scatchard 分析により解析した。受容体結合能は、正常  $7.20 \pm 0.85 \text{fmol}/10^6 \text{cells}$  (mean  $\pm$  S D,  $n=10$ ) に対して、症例 1 は  $4.5 \text{fmol}/10^6 \text{cells}$ 、症例 2 は  $3.8 \text{fmol}/10^6 \text{cells}$  と減少していた。また、解離定数は、正常  $1.78 \pm 0.20 \text{nM}$  に対し、症例 1 は  $2.0 \text{nM}$ 、症例 2 は  $1.7 \text{nM}$  で、ともに正常であった。

症例 1 の上腕部皮膚生検を施行し得られた皮膚片より線維芽細胞を培養した。これを 5 代から 15 代継代したものを実験に用いた。線維芽細胞を EDTA-Trypsin 処理により培養皿より剥離し、whole cell assay 法によりグルココルチコイド受容体を解析した。DNA はビスベンズイミドを用いた蛍光比色法により測定した。本症例のグルココルチコイド受容体の結合能は、 $7.86 \pm 0.73 \text{fmol}/\mu\text{g DNA}$  (mean  $\pm$  S D,  $n=3$ ) と、正常細胞  $15.2 \pm 1.90 \text{fmol}/\mu\text{g DNA}$  (mean  $\pm$  S D,  $n=8$ ) の約半分に減少し

ていた。一方、解離定数は $3.69 \pm 0.15 \text{ nM}$ で、正常値 $3.74 \pm 0.40 \text{ nM}$ の範囲内であり、受容体の親和性は正常と考えられた。

患者および対照線維芽細胞のDNA合成に対するグルココルチコイドの抑制効果を $^3\text{H}$ -チミジンのとりこみを指標として検討した。線維芽細胞を、血清を含まないminimum essential mediumで24時間培養したのち、 $0$ 、 $10^{-9}$ 、 $10^{-8}$  Mのデキサメサゾンを追加し、ひきつづき24時間培養した。ここに $0.5 \mu\text{Ci/ml}$ の $^3\text{H}$ -チミジンを加え4時間培養し、この間に細胞にとりこまれた放射能を測定した。結果は細胞蛋白あたりに算出し、デキサメサゾンを加えずに培養した細胞の $^3\text{H}$ -チミジンのとりこみを100としたときの%であらわした。 $10^{-9}$  Mのデキサメサゾンは、正常細胞ではチミジンのとりこみを、 $43.2 \pm 4.47\%$  (mean  $\pm$  S D,  $n = 3$ ) に、 $10^{-8}$  Mでは $21.2 \pm 3.02\%$ に抑制した。本症症例の細胞では、 $10^{-9}$  Mで $72.3 \pm 1.04\%$ 、 $10^{-8}$  Mで $34.4 \pm 1.21\%$  (ともにmean  $\pm$  S D,  $n = 3$ ) と抑制したにとどまった。すなわち本症例の細胞では、グルココルチコイドのDNA合成抑制効果は、正常細胞にくらべ減弱していた。

#### [総括]

1. 家族性グルココルチコイド抵抗症の一家系をみいだした。
2. 本家系では、末梢血単核球および皮膚線維芽細胞のグルココルチコイド受容体の数が正常の約半分に減少していた。すでに報告されている家族性グルココルチコイド抵抗症の家系は、受容体の数が正常で、受容体の質的異常にもとづくものである。本研究により受容体数の減少にもとづく新しいタイプの家族性グルココルチコイド抵抗症の存在することが明らかになった。
3. 本症症例の培養皮膚線維芽細胞では、正常細胞に比しグルココルチコイドのDNA合成抑制作用の発現が減弱していた。すなわちin vitroの観察によってもグルココルチコイド抵抗性を証明することができた。

### 論文の審査結果の要旨

家族性グルココルチコイド抵抗症はまれな病態で、これまで世界で一家系の報告をみるのみである。本研究では、新しい家系をみいだした。そしてその病因がすでに報告されている家系とはことなり、グルココルチコイド受容体の数の減少であることを証明した。さらに培養細胞をもちいて、細胞レベルでのグルココルチコイドに対する抵抗性を証明した。

本研究は新しい疾患単位の病態・病因を明らかにしたものであり、医学博士の学位に値する業績とみとめられる。