

Title	A novel E250X mutation of the PIT1 gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency
Author(s)	入江, 祥史
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38994">https://hdl.handle.net/11094/38994</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

氏名	入江祥史
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第11803号
学位授与年月日	平成7年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科内科系専攻
学位論文名	A novel E250X mutation of the <i>PIT1</i> gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency (下垂体ホルモン複合欠損症における <i>PIT1</i> 遺伝子の新しい E250X 変異)
論文審査委員	(主査) 教授 網野 信行 (副査) 教授 岡田伸太郎 教授 平野 俊夫

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

Pit-1/GHF-1は291アミノ酸からなる下垂体特異的DNA転写因子である。Pit-1/GHF-1は脊椎動物において下垂体の発生に不可欠だけでなく、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、成長ホルモン(GH)、プロラクチン(PRL)の3ホルモンの遺伝子を転写活性化し発現させるのにも重要である。Pit-1/GHF-1をコードする*PIT1*遺伝子はPOU遺伝子ファミリーに属し、POU-specific domainおよびPOU homeodomainなる2つのよく保存されたDNA結合ドメインを有している。前者はDNAへの親和性に、後者はDNAへの直接結合に関与している。

我々は*PIT1*遺伝子の異常によりTSH・GH・PRL複合欠損症が起こることを初めて報告し、*PIT1*異常症と名付けた。その後も世界で数例の*PIT1*異常症が報告されている。ところで我々は今回次のような症例を経験した。正常妊娠および分娩にて出生した女児(出生時:体重2750g,身長40cm)が生後発育遅延を呈し、生後4カ月(体重4200g)より甲状腺機能低下症として治療されていたが、なお成長遅延が続くため1歳4カ月時(体重4300g,身長56cm)に内分泌学的検査を中心に検査したところ、TSH・GH・PRL複合欠損症と判明した。これは*PIT1*異常症の特徴に合致するため、患児の*PIT1*遺伝子解析を行った。

#### 【方法】

患児の末梢血中の有核細胞よりゲノムDNAを抽出し、これを鋳型として*PIT1*遺伝子の全タンパクコード領域に相当する6つのエクソン(およびその近傍領域)をそれぞれPCRにて増幅した。このとき用いたプライマーは、イントロンまたは非タンパクコード領域に設定した。次に、各々のPCR断片を鋳型としてdye primer法による直接塩基配列決定を行った。反応結果は自動シーケンサーにて解析し、患児の*PIT1*遺伝子の全タンパクコード領域の塩基配列を決定した。また、健常な患者両親についても同様に*PIT1*遺伝子の解析を行った。

#### 【成績】

患児において*PIT1*遺伝子のタンパクコード領域に1塩基のみの変異を認めた。これは第6エクソンにおけるG→Tのホモ接合型の変異であり、Pit-1/GHF-1のPOU homeodomain内の第250番目のGlu残基を終止コドンへ変換させるナンセンス変異(E250X)である。また、この変異の患者の家族内での遺伝形式を調べたところ、両親とも同じ部位にE250Xをヘテロに保有していることがわかった。

#### 【総括】

今回TSH・GH・PRL複合欠損症の患児において *PIT1* 遺伝子の異常を認めた。このE250X変異はPit-1 / GHF-1のPOU homeodomainの第3ヘリックスを完全に欠失させるものである。POU homeodomainは60アミノ酸からなり、全ての動物種に広く見られる構造である。POU遺伝子ファミリーに属するOct-1の結晶構造解析によれば、POU homeodomainの第3ヘリックスはDNAと直接結合することがわかっている。第3ヘリックスを欠失するとPit-1 / GHF-1はDNA結合能を失い、標的遺伝子を転写活性化できなくなると考えられる。

したがって、E250X変異は本症例で見られたようにTSH・GH・PRL複合欠損症の原因と考えられるが、これ以外にも、mRNAへの転写レベルの低下や異常なスプライシング、さらには他の遺伝子の関与なども原因として否定できない。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、下垂体ホルモン複合欠損症患者において *PIT1* 遺伝子なる単一遺伝子を病因として想定し、下垂体ホルモン複合欠損症の多数の患者において同遺伝子のスクリーニングを行い、1例において新しい変異を報告したものである。

すなわち、発達遅延を呈する患児1例においてTSH・GH・PRLの3ホルモンの欠損を確認し、*PIT1* 遺伝子の異常を疑い、PCR-直接塩基配列決定法により同遺伝子のタンパクコード領域に新しい一塩基置換による変異E250Xを同定した。また、*PIT1* 遺伝子の異常とTSH・GH・PRLの3下垂体ホルモン複合欠損症との関連について考察を行い、単一遺伝子による病態を明らかにしたもので、学位論文として充分価値のあるものと認められる。