



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"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>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

氏 名	いり え よし ふみ 入 江 祥 史
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 8 0 3 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 E 250 X 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 2750 g, 身長 40 cm) が生後発育遅延を呈し、生後 4 カ月 (体重 4200 g) 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 4300 g, 身長 56 cm) 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。