



Title	Nur77 gene expression levels were involved in different ACTH-secretion autonomy between Cushing' s disease and subclinical Cushing' s disease
Author(s)	田淵, 優希子
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59553">https://hdl.handle.net/11094/59553</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">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

## 論文内容の要旨

## Synopsis of Thesis

氏名 Name	田淵 優希子
論文題名 Title	Nur77 gene expression levels were involved in different ACTH-secretion autonomy between Cushing's disease and subclinical Cushing's disease (Nur77遺伝子がクッシング病とサブクリニカルクッシング病のACTH自律性分泌の違いに関与した)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>クッシング病 (CD) は副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) を自律性に剰分泌する下垂体腺腫であり、副腎からコルチゾールが過剰分泌されることでクッシング徴候を呈する。CDに比べACTH自律性分泌が弱く、クッシング徴候を欠如する下垂体腺腫が報告され、サブクリニカルクッシング病 (subCD) と提唱された。ACTH自律性分泌は弱いものの、subCDもCD同様に高血圧・脂質異常症・糖尿病などの代謝障害を生じる。CDの病態は、ACTHの過剰分泌並びにグルココルチコイドのネガティブフィードバックの減弱であるが、その機序は未だ明らかにされていない。CDの分子メカニズムとしてACTHの前駆体であるプロオピオメラノコルチン (POMC) や、POMCの転写因子ならびにACTH分泌に関与する受容体の遺伝子発現量が、CDでは非機能性下垂体腺腫 (NFT) に比べて有意に増加することが報告された。CDとsubCDにおけるACTH産生ならびに分泌制御に関わる因子について比較検討した報告はない。今回、subCDとCDにおけるACTH産生および分泌に関与する因子の遺伝子発現量を比較検討することで、両疾患の分子生物学的な違いを明らかにする事を目的に本研究を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>2009年12月から2013年6月まで当院で診断後、腫瘍摘出術を施行され、ACTH免疫染色陽性であったCD7例とsubCD6例および対照群として非機能性下垂体腺腫 (NFT) 10例を対象とした。対象症例の手術摘出検体組織よりRNAを抽出し、oligo dT プライマーを用いてcDNAを作成した。cDNAを用いてReal-time PCR法によりACTH産生および分泌に関与する因子の遺伝子発現量についてCD、subCD、NFTにおいて比較検討した。なお、補正はGAPDH遺伝子で行った。subCDとCDではPOMC、POMC転写因子であるTpit、NeuroD1、Pitx1ならびにPOMCプロセッシング酵素であるPC1/3とPC2とACTH分泌因子のCorticotropin-releasing-hormone receptor (CRHR) 1とGlucocorticoid receptor (GR) <math>\alpha</math> 遺伝子発現量に有意差はなかった。しかし、POMC転写因子の1つであるNur77遺伝子のみがsubCDに比べCDで有意に高発現した。Nur77免疫染色を併せて行ったところ、施行したCD6例中6例でNur77蛋白を発現した。一方のsubCDは施行した7例中1例のみがNur77蛋白を発現した。Nur77蛋白を発現したsubCDはNur77mRNAも高発現する特徴を有した。Nur77遺伝子発現量を用いてACTH産生下垂体腺腫 (CDとsubCD) を分類できる可能性を考え、対象13症例のCDとsubCDならびに10例のNFTにおけるNur77遺伝子発現量を解析した。CDとsubCDの13例は、Nur77遺伝子を発現しないとされるNFTと同程度の発現量を示す群 (低値群) とNFTよりも有意に発現量が高い群 (高値群) の2群に分類された。この2群での臨床背景を比較したところ、高値群の80%が、低値群の37.5%がCDであった。つまり、Nur77遺伝子発現量だけではCDとsubCDに完全に分類することはできなかった。さらに今回、評価した7つの遺伝子を用いて対象全症例のCluster解析を行ったところ、3群に分類された。しかも、この解析で得られた結果はNur77遺伝子発現量のみによる分類と同じ結果になった。クラスター解析では、高値群は今回、検討した7つの項目因子が全て高発現しているのに対し、低値群では全て低発現していることが明らかとなった。つまり、Nur77遺伝子発現量のみでACTH産生下垂体腺腫を分類することができた。</p> <p>〔総括 (Conclusion)〕</p> <p>CDはsubCDよりも有意にNur77遺伝子発現量を高発現した。Nur77遺伝子を高発現するCDおよびsubCDではNur77が病態の根幹となっている可能性があり、Nur77を標的とした治療が有用になりうる。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 田淵優希子

	(職)	氏名
論文審査担当者	主査	大阪大学教授 下村 伊一郎
	副査	大阪大学教授 木園 東一
	副査	大阪大学教授 野々村 祝夫

## 論文審査の結果の要旨

クッシング病 (CD) は副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) を自律性に剰分泌する下垂体腺腫であるが、CDに比べACTH自律性分泌が弱い下垂体腺腫が報告され、サブクリニカルクッシング病 (subCD) と提唱された。今回、subCDとCDにおけるACTH産生・分泌に関与する遺伝子の発現量を比較し、両疾患の分子生物学的な違いを明らかにするため研究を行った。当院で診断されたCD7例とsubCD6例および対照群として非機能性下垂体腺腫 (NFT) 10例を対象とした。対象症例の手術摘出検体組織よりRNAを抽出しcDNAを作成した。cDNAを用いてReal-time PCR法によりプロオピオメラノコルチン (POMC)、POMC転写因子、POMCプロセッシング遺伝子、ACTH分泌因子) の遺伝子発現量を比較すると、Nur77遺伝子のみがsubCDに比べCDで有意に高発現した。Nur77免疫染色ではCD全例でNur77蛋白を発現した。Nur77遺伝子発現量を用いてACTH産生下垂体腺腫の臨床背景を比較すると、高値群の80%がCDであり、夜間血中コルチゾール濃度が高値群で有意に高値を呈した。すなわち、Nur77遺伝子を高発現するCDおよびsubCDではNur77が病態の根幹となっている可能性があり、Nur77を標的とした治療が有用になりうると思われ、学位に値すると認める。