

審査の結果の要旨

氏名 盛田幸司

本研究は、未だその大半の病因が不明であるヒト下垂体腺腫について、病因や腫瘍発生機構の解明を目指したものであり、下記の結果を得ている。

1. GH 産生下垂体腺腫の病因のひとつとして、GHRH 受容体と共役する $Gs\alpha$ 蛋白の持続的活性化を引き起こすヘテロ接合性の遺伝子体細胞変異 (*gsp* 変異) が知られている。これまで GH 産生下垂体腺腫における *gsp* 変異の頻度は、欧米の 40%程度に比べ、本邦では 10%以下と低い頻度が報告されていた。しかし本研究では、経蝶形骨洞的に手術され病理学的に確定診断された本邦の GH 産生下垂体腺腫 76 症例について、腫瘍検体より mRNA を抽出、RT-PCR・直接塩基配列決定法を用い、*gsp* 変異の有無を検索し、76 例中 39 例 (約 51.3 % : 95 %信頼区間 : 40~63 %) に *gsp* 変異を認めることを明らかにした。解析に十分な症例数を使い検討したことで、本邦でも欧米と同等に高頻度で *gsp* 変異が認められることが判明した。

2. 本研究では、他に GH 産生下垂体腺腫の病因として、GHRH 受容体を持続的に活性化する遺伝子変異の可能性を考え、GH 産生下垂体腫瘍由来の cDNA を元に GHRH 受容体翻訳領域の塩基配列を調べている。その結果 8 例中 3 例に 2 種類の点突然変異 (Ala57Thr と Val225Ile の変異が同一個人にヘテロ接合性に共存) が同定された。しかし、この症例の末梢血ゲノム DNA の解析及び対照の健常者 51 名の末梢血ゲノム DNA の解析から、この変異は疾患感受性に影響しない遺伝子多型であることが明らかとなった。また 32 例まで増やし、GH 産生下垂体腺腫について GHRH 受容体遺伝子変異の有無を検討したが、他に病因的意義を有する変異は同定されず、GHRH 受容体遺伝子変異は本疾患の主要な病因ではないことが判明した。

3. GH 産生下垂体腺腫を部分症に持つ Carney complex という症候群では、一部で PRKAR1A 遺伝子変異が病因となっている。これは protein kinase A (PKA) の活性を制御する PKA regulatory subunit 1 α をコードする遺伝子の変異である。本研究では、Carney complex と診断され、GH 産生下垂体腺腫の摘出手術を受けた 40 歳男性 (当時) の症例について、末梢血の PRKAR1A 遺伝子解析及び GH 産生下垂体腺腫細胞の電気生理学的検討を行っている。遺伝子解析では、PRKAR1A 遺伝子の exon 2 に新規のフレームシフト変異 (227delT) を認めた。腫瘍細胞の電気生理学的検討では、GHRH の添加や PKA 阻害薬を用いた実験により、本変異が GH 産生下垂体腺腫において PKA の持続的活性化を引き起こすことが初めて明らかとなり、本変異による腫瘍発生機構の一部が解明された。一方、GH 産生腺腫を含む散発性下垂体腺腫では PRKAR1A 遺伝

子変異が主要な病因ではないことも判明した。

4. 下垂体腺腫の一部の症例では、FGF受容体 subtype 4の N-terminally truncated isoform (ptd-FGFR4) が発現している。本研究では、本邦の 109 例の下垂体腺腫について、腫瘍組織から mRNA を抽出し、RT-PCR により ptd-FGFR4 の発現頻度を解析するとともに、ptd-FGFR4 の有無による臨床的特徴の差異について検討している。また GH 産生腺腫については、ptd-FGFR4 の有無と *gsp* 変異との関係の検討、FGF 受容体シグナル伝達系の下流にあたる PI3 kinase の阻害薬を添加した場合の電気生理学的な変動を解析している。その結果、109 例中 48 例 (約 44%) で ptd-FGFR4 の mRNA 発現を認め、GH 産生腺腫では、ptd-FGFR4 発現と *gsp* 変異の有無に関連がないことが明らかとなった。また ptd-FGFR4 陽性例の方が陰性例に比べ、腫瘍サイズの大きいもの、浸潤を有するものが多いことが初めて明らかとなった。電気生理学的検討では、ptd-FGFR4 により PI3 kinase が持続的に活性化している可能性を示唆する結果が得られた。以上のことから、ptd-FGFR4 は FGF 受容体シグナル伝達系の持続的活性化により細胞増殖に影響することで、病因的意義を有している可能性が明らかとなった。

以上、本論文は本邦における *gsp* 変異の頻度を修正させたこと、Carney complex での GH 産生下垂体腺腫における PRKAR1A 遺伝子変異の腫瘍発生機構を初めて明らかにしたこと、ptd-FGFR4 のヒト下垂体腺腫での作用機構の一端を解明し ptd-FGFR4 を有する腺腫の臨床的特徴を明らかにすることでその病因的意義を示したことなど、ヒト下垂体腺腫の病因や腫瘍発生機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。