

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 林 周 兵

本研究は octreotide 投与によるヒト GH 産生下垂体腺腫の縮小機構を明らかにするため、ヒト GH 産生下垂体腺腫細胞における細胞容積の制御機構の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ヒト GH 産生下垂体腺腫細胞の透過型電子顕微鏡による観察の結果より、細胞質の縮小に百日咳毒素感受性 G 蛋白質が関与することが明らかとなった。
2. ウェスタンブロッティングの結果より、octreotide 投与群では細胞容積の制御に重要な p70 S6 kinase 活性が抑制されることから、octreotide による細胞質の縮小に p70 S6 kinase 活性が関与していることが推測された。また、百日咳毒素や okadaic acid 1nM の処理により、octreotide による p70 S6 kinase 活性の抑制が消失したことから、octreotide による p70 S6 kinase 活性の抑制に百日咳毒素感受性 G 蛋白質および PP2A が関与していると考えられた。
3. 免疫染色の結果より、octreotide は、百日咳毒素感受性 G 蛋白質と PP2A を介して、mTOR を抑制することが示唆された。
4. 透過型電子顕微鏡による観察の結果より、rapamycin を投与した細胞において細胞質の縮小がみられたことから、ヒト GH 産生下垂体腺腫細胞における細胞容積の制御機構に mTOR が関与することが明らかとなった。

Octreotide を投与した細胞においても細胞質の縮小がみられたが、rapamycin と octreotide の両方を投与しても、それぞれを単独で投与した場合以上の細胞質の縮小を認めなかったことから、ヒト GH 産生下垂体腺腫細胞における細胞容積の制御機構に、mTOR と p70 S6 kinase が系として関与していると考えられた。

また、octreotide による細胞質の縮小は、okadaic acid 1nM で処理をした細胞ではみられなくなったことから、octreotide による細胞質の縮小に PP2A が関与していると考えられた。

以上、本論文は、ヒト GH 産生下垂体腺腫細胞における細胞容積の制御機構に、百日咳毒素感受性 G 蛋白質、PP2A および mTOR が関与することを明らかにした。また、その下流に、p70 S6 kinase が介在して、細胞容積を制御すると考えられた。本研究はこれまで不明であった、ヒト GH 産生下垂体腺腫細胞における細胞容積の制御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と考えられる。