

GATA2 mediates the negative regulation of the prepro-thyrotropin-releasing hormone gene by liganded T3 receptor β 2 in the rat hypothalamic paraventricular nucleus

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 黒田, 豪 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003814

論文審査の結果の要旨

甲状腺ホルモン(T3)による甲状腺刺激ホルモン(thyrotropin、TSH)ならびに甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(thyrotropin-releasing hormone、TRH)への抑制(負の調節)は、どちらも下垂体や視床下部室傍核 (paraventricular nucleus、PVN)に特異的な T3 受容体(thyroid hormone receptor、TR)である TR β 2 により媒介される。

申請者は、TRH ニューロンの分化決定因子 Sim1 と Arnt2 が、培養ニューロン細胞で TR β 2 と転写因子 GATA2 の発現を誘導することから、prepro-TRH 遺伝子発現におけるそれらの意義を検討した。本研究は、本学動物実験倫理委員会の承認のもとに10匹のラットを用いて実施された(動物実験計画承認番号 H28-053)。

その結果、(1) GATA2はラットPVNのTRHニューロンに発現していることが免疫染色で確認された。(2) GATA2はprepro-TRH遺伝子の転写を刺激することが内因性TRHを発現するCA77細胞や腎由来CV1細胞で示された。(3) GATA応答配列が同定され、クロマチン免疫沈降法と gelshift assayでGATA2タンパク質の結合が確認された。(4) GATA2による活性化はTR β 2存在下でT3によって負に調節された。T3によるTRHの抑制では、prepro-TRH遺伝子のsite4と呼ばれるDNA配列にTR β 2が結合して転写を抑制するとされている。しかし今回、T3による抑制はsite4を破壊しても維持された。この結果は申請者らが以前TSH β 遺伝子で報告した内容と一致し、TR β 2がGATA2とタンパク質-タンパク質相互作用し、T3依存性にGATA2の転写活性化能を阻害すること、すなわちtetheringの機構による負の転写調節を示唆するものであった。(5) 摂食や寒冷刺激を介するメラノコルチン4受容体やアドレナリン受容体のシグナルは、タンパク質リン酸化酵素A(PKA)を介してPVNのTRH発現を活性化することが知られているが、本検討ではPKAシグナルよりT3による抑制が優位と考えられた。

以上より、視床下部TRHにおいても下垂体TSHと共通の負の調節の機序の存在が示唆された。特に、T3の標的遺伝子の約40%が負に調節される機序の解明は、普遍的な原理の解明に繋がるものと考えられ、審査委員会ではこの点を高く評価した。以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 緒方 勤

副査 瀬藤 光利 副査 永田 年