



Liganded T3 receptor  $\beta 2$  inhibits the positive feedback autoregulation of the gene for GATA2, a transcription factor critical for thyrotropin , a transcription factor critical for thyrotropin production

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-01-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 平原, 直子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00003937">http://hdl.handle.net/10271/00003937</a>

## 論文審査の結果の要旨

下垂体における甲状腺刺激ホルモン (TSH)の産生は甲状腺ホルモン (T3)によってネガティブ・フィードバックを受ける。これは T3 が直線的に増加する時、TSH は指数関数的に減衰するという log-linear の関係を示す。しかしこの分子機序は明らかではない。TSH は  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖 (TSH $\beta$ )の 2 量体からなり、TSH の特異性は TSH $\beta$  が決める。下垂体 TSH 産生細胞に特異的な転写因子であり T3 の核内受容体である T3 受容体  $\beta 2$  に T3 は結合し転写複合体を形成する。GATA2 遺伝子には GATA 応答配列が存在し、GATA2 が転写因子として自身の遺伝子を活性化。これにより GATA2 遺伝子はポジティブ・フィードバックループを形成し、非線形で急峻な発現を来す。T3 結合 T3 受容体  $\beta 2$  が TSH $\beta$  遺伝子の転写因子 GATA2 と蛋白質-蛋白質相互作用し、GATA2 の転写活性化能を阻害することがすでに申請者らによって示されている。申請者は、T3 結合 T3 受容体  $\beta 2$  転写複合体が TSH $\beta$  遺伝子に行なったのと同様、GATA2 遺伝子の転写に対しても負の調節を行う可能性を考え以下の検討を行なった。クロラムフェニコール・アセチルトランスフェラーゼ (CAT)レポーター遺伝子に GATA2 遺伝子のプロモーターとその遺伝子の GATA 応答配列を融合させた。この系は腎由来 CV1 細胞においては log-linear の関係は再現し得なかった。一方、内因性に GATA2 遺伝子発現を認める下垂体 L $\beta$ T2 細胞においては中等度の甲状腺機能低下症～正常域に相当する T3 濃度で GATA2mRNA の log-linear な応答を再現することができた。以上により、GATA2 遺伝子の非線形なポジティブ・フィードバック が T3 結合 T3 受容体  $\beta 2$  によって抑制され、これが生体内における急峻な log-linear の関係の背景になっている事が示唆された。審査委員会では甲状腺ホルモンの内分泌濃度の恒常性が維持される機構の一端を詳細に明らかにした点を高く評価した。

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 瀬藤 光利

副査 前川 真人 副査 永田 年