HamaMed-Repository

浜松医科大学学術機関リポジトリ

浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Impairment of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis caused by naturally occurring GATA2 mutations in vitro

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 酒井, 勇輝 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004107

論文審査の結果の要旨

転写因子 GATA2 は造血系で高発現する重要な制御因子であるとともに、視床下部―下垂体－甲状腺軸における甲状腺ホルモン調節にも関与していることを申請者らが報告してきた。ヒト *GATA2* の機能喪失型変異による症候群では免疫不全など造血系の異常を主な表現型とするが、甲状腺機能低下症の頻度も高い。しかし、低下症の原因が中枢性か原発性かの記載はなく、詳細は不明であった。そこで、*GATA2* の機能喪失型変異の視床下部－下垂体－甲状腺軸に与える影響を *in vitro* で解析した。

GATA2 は DNA 結合モチーフであるジンクフィンガー（ZF）ドメインを 2 つ有する。造血系疾患の原因とされる C 端側の ZF2 の 3 種類の変異、N 端側の ZF1 の変異、ZF2 より C 端側の変異を導入した発現プラスミドを作製し、内因性 GATA2 発現のないサル腎由来 CV1 細胞に遺伝子導入し、chloramphenicol acetyltransferase（CAT）レポーター遺伝子アッセイによりプロモーターの転写活性を調べた。その結果、preproTRH の転写活性化能は ZF2 の変異体では野生型に比べて大きく低下したが、他の変異体では軽度低下にとどまっていた。TSHβ 転写活性化能でも同様で、5 種類の変異体で、TSHβ と preproTRH に対する転写活性化能は良好な相関性を示した。さらに、変異 *GATA2* を遺伝子導入した CV1 細胞の核抽出液を用いて ^{32}P で標識した *TSHβ*、*preproTRH* 遺伝子の GATA 応答配列との結合を電気泳動移動度シフト法により解析したところ、ZF2 内の 3 種の変異体では DNA 結合の著明な減弱が見られた。

審査委員会では、申請者が *GATA2* の機能喪失型変異が視床下部－下垂体－甲状腺軸の障害を惹起し、中枢性甲状腺機能低下症の原因となる可能性を示したことを高く評価した。

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　前川　真人
副査　才津　浩智　　副査　藤澤　泰子