

氏名	藤井 博子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	第 4 4 6 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成26年2月13日
論文題目	ホルモン受容体異所性発現症の病態解明～食事性クッシング症候群及び受容体強制発現系での GIP 依存性ステロイド合成～
審査担当専門委員	(主査) 群馬大学教授 村上正巳 浜松医科大学教授 梶村春彦 帝京大学教授 木下誠

審査の結果の要旨

Glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) は食事摂取により小腸から分泌され、GIP 受容体 (GIP-R) と結合して作用を発揮する。GIP-R が副腎皮質に異所性に発現し、食事刺激によりコルチゾールの過剰分泌をもたらす食事性クッシング症候群 (Food-dependent Cushing's syndrome, FD-CS) が報告されているが、その分子病態は十分には解明されていない。

申請者は、ヒト副腎皮質腫瘍細胞株 H295R 細胞に GIP-R を一過性に導入して GIP-R 発現 H295R 細胞 (H295R-GIPR 細胞) を作製し、H295R-GIPR 細胞におけるステロイド合成系の活性化、さらに FD-CS 患者の副腎組織の GIP-R と CYP21A2 の共発現を共焦点蛍光顕微鏡下で解析し、GIP-R の活性化によるステロイド合成誘導の分子メカニズムを明らかにした。

本研究において、GIP-R の活性化がステロイド合成関連因子の遺伝子発現、蛋白発現、ステロイドホルモン産生を促進することが確認され、特に GIP-R 発現細胞特異的にステロイド合成酵素である CYP17A1 および CYP21A2 の発現が認められ、GIP-R とステロイド合成系の活性化が同一細胞内で起こることが示された。さらに、FD-CS 患者の副腎腫瘍組織においても、GIP-R と CYP21A2 蛋白が同一細胞上に共発現することが示された。以上より、GIP-R の発現とステロイド合成の直接的な連関が明らかになり、副腎組織に異所性に発現する GIP-R が FD-CS の病態の原因であることが細胞レベルで確認された。

GIP-R とステロイド合成系の関連性を単一細胞レベルで解析した報告はこれまでになく、本研究の成果が FD-CS の病態解明につながることを期待される。さら

に、本研究で用いられた単一細胞レベルの解析を応用することによって、GIP-R以外の受容体異所性発現の分子機構に関する研究の発展に寄与することが期待される。よって、本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。