

氏名(生年月日)	オオ タケ ヒロ ユキ 大 竹 啓 之
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 424 号
学位授与の日付	平成 19 年 3 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	下垂体腺腫における Gsα 遺伝子変異の検討
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第 77 卷 第 5 号 256-263 頁 2007 年
論文審査委員	(主査) 教授 高野加寿恵 (副査) 教授 堀 智勝, 丸 義朗

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目的〕

下垂体腺腫の腫瘍発生機序に関しては、成長ホルモン(GH)産生腺腫の一部において Gsα 遺伝子変異による GH 放出ホルモン (GRH) 受容体の持続的活性化が明らかにされている。本研究では GH 産生腺腫で Gsα 変異を検索し、臨床像ならびに腫瘍体積、ホルモン産生能、ホルモン分泌動態との関連を解析した。さらに他の下垂体腺腫においても Gsα 遺伝子変異の有無も検索した。

### 〔対象および方法〕

GH 産生腺腫 58 例、その他のホルモン産生下垂体腺腫 15 例および非機能性腺腫 60 例の計下垂体腺腫 133 例について検討した。腫瘍の凍結保存組織から mRNA を描出し、RT-PCR、ダイレクトシーケンスで変異を解析した。

### 〔結果〕

Gsα 変異を GH 産生腺腫 58 例中 23 例 (39.7%) に認めた。変異の種類は Arg201Cys が 19 例、Arg201His が 1 例、Gln227Leu が 3 例であった。変異陽性群と陰性群の間には、性、年齢、基礎 GH 値、IGF-I 値、IGF-I の SD スコア、基礎 PRL 値に有意差はなかった。しかし変異陽性群では腫瘍体積が小さく ( $p=0.018$ )、単位腫瘍体積あたりの基礎 GH 値 ( $p=0.013$ )、IGF-I 値 ( $p=0.011$ ) は高かった。GH の反応性について変異陽性群では GRH に反応した GRH 応答例 ( $p=0.005$ ) の割合が低く、TRH 応答例 ( $p=0.027$ ) の割合は高かった。GnRH 応答例 ( $p=0.065$ ) は 2 群間に有意差はなかった。一方、抑制的刺激であるプロモクリプチン、酢酸オクトレオチドに対する GH の反応は 2 群間で差を認めなかった。GH 産生腺腫以外の下垂体腺腫では 1 例も変異を認めなかった。

### 〔考察〕

Gsα 遺伝子変異は GH 産生腺腫の 40% に認められ GH 産生腺腫に特異的な変異と考えられた。Gsα 遺伝子変異の陽性率および種類は、国外ならびに最近の本邦の報告と同様であった。Gsα 変異陽性群と陰性群の間には、性、年齢、基礎 GH 値、IGF-I 値、IGF-I の SD スコア、基礎 PRL 値に有意差を認めずこれまでの報告と同様であった。変異陽性群では腫瘍体積が小さく、単位体積あたりの GH の分泌が高いため、GH 分泌能が高いことが示唆された。また GRH に対する GH 応答性は低く、TRH に対する応答性は高く、Gsα 変異陽性群の GH は PKA を介してシグナル伝達する分泌刺激に低応答性で、反対に PKA を介さない刺激には高応答性であることが示唆された。

### 〔結論〕

今回の研究結果から、Gsα 遺伝子変異は GH 産生腺腫に特異的な変異であり、変異陽性の GH 産生腺腫は腫瘍が小さくかつ GH 分泌能が高く、また GRH に低応答性で、TRH には高応答性であることを認めた。

## 論文審査の要旨

下垂体腺腫の腫瘍発生機序に関しては、成長ホルモン(GH)産生腺腫の一部において  $Gs\alpha$  遺伝子変異による GH 放出ホルモン (GRH) 受容体の持続的活性化が明らかにされている。本研究では GH 産生腺腫で  $Gs\alpha$  変異を検索し、臨床像ならびに腫瘍体積、ホルモン産生能、ホルモン分泌動態との関連を解析した。さらに他の下垂体腺腫においても  $Gs\alpha$  遺伝子変異の有無も検索した。

その結果  $Gs\alpha$  変異を GH 産生腺腫 58 例中 23 例 (40%) に認めたが、GH 産生腺腫以外の下垂体腺腫では 1 例も変異を認めなかった。 $Gs\alpha$  遺伝子変異は GH 産生腺腫に特異的な変異であった。GH 産生腺腫における変異陽性の腫瘍では体積が小さく、単位体積あたりの GH の分泌が高い結果であった。また GRH に対する GH 応答性は低く、TRH に対する応答性は高い結果であった。

この研究は下垂体腫瘍発生機序の一因を明らかにしたものである。

47

氏名(生年月日)	ハルキタケノリ 春 木 武 徳
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第 425 号
学位授与の日付	平成 19 年 3 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当(医学研究科専攻、博士課程修了者)
学位論文題目	<b>Identification of factors which predict for glycemic control of newly visited patients with type 2 diabetes</b> (初診 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを予測する因子の同定に関する研究)
主論文公表誌	Diabetes Care 投稿中
論文審査委員	(主査) 教授 岩本 安彦 (副査) 教授 山口 直人, 高野加寿恵

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

2 型糖尿病初診患者の 6 ヶ月後の  $HbA_{1c}$  の改善に寄与する初診時背景因子を明らかにする。

### 〔対象および方法〕

対象は 2003 年 7 月～2005 年 12 月までの間に東京女子医科大学糖尿病センターを初診した 2 型糖尿病患者のうち、初診時  $HbA_{1c}$  値が 6.5% 以上かつ 6 ヶ月後以上定期通院した 788 名 (男性 501 名, 女性 287 名, 平均年齢  $56.9 \pm 12.7$  歳, 平均罹病期間  $7.7 \pm 8.6$  年) とした。6 ヶ月後の  $HbA_{1c}$  値により、6.5% 未満の血糖コントロール良好群、6.5% 以上の血糖コントロール不良群の 2 群に分類した。両群間の初診時における背景因子を単変量解析およびロジスティック回帰分析を用いて検討した。

### 〔結果〕

初診時に尿酸値が高い ( $p=0.001$ )、薬物療法を受けていない ( $p<0.001$ )、年齢が若い ( $p=0.032$ )、総コレステロール値が低い ( $p=0.005$ )、クレアチニン値が高い ( $p=0.007$ )、罹病期間が短い ( $p=0.038$ ) 患者が有意に良好群になりやすかった。さらにこれらの因子を層別化して検討した結果、罹病期間が 1 年未満の患者は、1 年以上 5 年未満および 5 年以上の群と比較して有意に良好群になりやすかった (odds ratio: 0.32 と 0.28)。また、初診前に経口血糖降下薬またはインスリンによる治療を受けていた患者は、薬物療法を受けていなかった患者よりも有意に良好群になりやすかった (odds ratio: 0.49 と 0.42)。初診時の  $HbA_{1c}$  値は血糖コントロールの予測に関与しなかった。