

様式6-C) C. 学位論文（Thesis）で発表論文のない場合

岡村孝志 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene.

（下垂体NR4A1の発現は甲状腺ホルモンにより甲状腺ホルモン受容体の遺伝子への直接結合なしに抑制される。）

学位論文（Thesis）

発表予定論文

タイトル Pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene.

Molecular and cellular endocrinology（投稿中）

Takashi Okamura, Yasuyo Nakajima, Nobuyuki Shibusawa, Kazuhiko Horiguchi, Syunichi Matsumoto, Eijiro Yamada, Takuya Tomaru, Sumiyasu Ishii, Atsushi Ozawa, Takahiro Ishizuka, Koshi Hashimoto, Syuichi Okada, Tetsurou Satoh, and Masanobu Yamada

論文の要旨及び判定理由

甲状腺ホルモンは全身の組織で作用する一方、視床下部TRHや下垂体TSHの合成分泌を抑制しフィードバック系を確立している。しかし、甲状腺ホルモンによる転写抑制機構の詳細は不明である。著者らはTRHの下垂体TSH  $\beta$  遺伝子転写活性化機構にオーファン核内受容体NR4A1が関与することを報告した。NR4A1 は種々の刺激に応答し極めて短時間にその発現が誘導されるearly response geneである。本研究では、甲状腺ホルモンによるTSH  $\beta$  遺伝子抑制機構へのNR4A1の関与を検討した。

マウスに薬理学的量の甲状腺ホルモンを投与すると24時間後にNR4A1 mRNAは有意に減少した。In vitroの実験系でNR4A1遺伝子プロモーター活性は甲状腺ホルモン受容体(TR)  $\beta$  によりリガンド非依存性に活性化され、甲状腺ホルモンにより濃度依存性に抑制された。この系は転写共役因子のコリプレッサーNCoRの過剰発現により、TR  $\beta$  によるリガンド非依存性活性はさらに増加し、内因性NCoRのノックダウンにより活性化は消失した。変異TR  $\beta$  を用いた検討でも、NCoRの解離障害を呈するF455S変異TR  $\beta$  によりリガンド非依存性活性化は増加した。NR4A1遺伝子プロモーター領域の種々の欠失変異体の検討で、甲状腺ホルモン応答領域は転写開始点近傍の-27~+152bpに存在した。EMSAでは、この領域にTR  $\beta$  の結合は認めず、ChIPアッセイでTR  $\beta$  とNCoRの誘導を認め、甲状腺ホルモンにより解離した。

下垂体NR4A1遺伝子の発現は、甲状腺ホルモンにより転写が抑制される。この機構には遺

（様式6, 2頁目）

伝子プロモーター転写開始点近傍に、TR $\beta$ がDNAへの直接の結合なく作用し、さらにNCoRの関与が示唆された。これらの知見は、視床下部-下垂体-甲状腺系の甲状腺ホルモンによるnegative feedback機構の更なる解明につながり、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成28年6月30日）

審査委員

主 査                      群 馬 大 学 教 授   （ 医 学 系 研 究 科 ）  
小児科学分野担任              荒川 浩一    印

副 査                      群 馬 大 学 教 授   （ 医 学 系 研 究 科 ）  
応用生理学分野担任              鯉淵 典之    印

副 査                      群 馬 大 学 教 授   （ 医 学 系 研 究 科 ）  
泌尿器科学分野担任              鈴木 和浩    印

参考論文

1. GNAS mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas.
2. Changes in visceral and subcutaneous fat mass in patients with pheochromocytoma.
3. Somatic mutations of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase (PRKACA) gene in Japanese patients with several adrenal adenomas secreting cortisol.