

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 内分泌代謝内科学教育研究分野 氏名 中田 有紀
指導教授氏名	大門 眞
論文審査担当者	主 査 伊東 健 副 査 大熊 洋揮, 今泉 忠淳
(論文題目) Inhibitory effects of trichostatin A on adrenocorticotrophic hormone production and proliferation of corticotroph tumor AtT-20 cells (Trichostatin A による AtT-20 腫瘍細胞における ACTH 産生と細胞増殖の抑制作用)	
(論文審査の要旨) クッシング病は、adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 産生下垂体腫瘍によって引き起こされる疾患であるが、外科的治療が中心であり薬剤による有効な治療法は現在まで確立されていない。本研究では、下垂体 AtT-20 腫瘍細胞における histone deacetylase (HDAC) 阻害剤 trichostatin A (TSA) の ACTH 産生及び細胞増殖抑制効果を調べ、更に、同効果における pituitary tumor-transforming gene 1 (PTTG1) の関与について検討した。結果は以下のとおりである。 1. AtT-20 細胞において 1 μ M TSA の添加は POMC mRNA の発現を経時的に抑制した。また、TSA は POMC mRNA を用量依存的に抑制し 100nM- 1 μ M で有意差が観察された。 2. TSA 添加により培養液中 ACTH 濃度も用量依存的に低下した。 3. TSA と dexamethasone はいずれも POMC mRNA を低下させたが両者の併用はそれぞれの効果に影響を与えなかった。 4. AtT-20 細胞において TSA 投与は細胞増殖を抑制し、DNA fragmentation を増加した。これらの作用は用量依存的であり、100nM- 10 μ M で有意差を認めた。 5. FACS 解析では、TSA 投与は G0/G1 期の細胞の割合を増加し、S 期の細胞の割合を減少させた。 6. PTTG1 mRNA は、1 μ M TSA 添加により経時的に低下し、また、用量依存的な低下を認めた。PTTG1 siRNA により PTTG1 発現をノックダウンさせると、細胞増殖は抑制され、更に POMC mRNA 及び ACTH 濃度の低下を認めた。 以上の結果より、HDAC 阻害剤である TSA は、下垂体 ACTH 産生腫瘍細胞で細胞増殖及び ACTH 合成/分泌を抑制することが明らかになった。この抑制作用は PTTG1 の発現抑制を介する可能性があるとして申請者は考察している。 本研究は、ACTH 産生下垂体腫瘍において TSA が ACTH 産生及び細胞増殖抑制効果を有することを初めて明らかにした研究であり、新規性が高く、臨床的意義を有することから学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Endocrine Journal 2015, 62(12), 1083-1090 に 掲載済み