視床下部一下垂体系における 遺伝子発現・転写制御機構の解明

Prolactin releasing peptide (PrRP) 遺伝子および PrRP 受容体遺伝子の単離と解析

小 澤 厚 志¹

はじめに

プロラクチンは哺乳類において、妊娠や乳汁分泌、乳腺の成長に重要な役割を果たしているホルモンである。下垂体からのプロラクチン分泌に関与するホルモンとしては、これまで Thyrotropin releasing hormone (TRH), vasoactive intestinal polypeptide (VIP), などが報告されてきたが、近年、下垂体に特異的に発現しているレセプター (hGR3) に作用し、プロラクチンの分泌を特異的に促進させる視床下部ホルモン Prolactin releasing peptide (PrRP) が同定された。¹ 私達の研究室では、これまで視床下部-下垂体系に特異的に発現する遺伝子の単離・解析と遺伝子転写制御機構の解明に焦点をあて活動してきたが、^{2,3} 今回の PrRP および PrRP 受容体に着目し、まずそれぞれの遺伝子の単離・解析をおこなった。

PrRP 遺伝子および PrRP 受容体遺伝子の単離と解析

ラット PrRP 遺伝子は全長約 2.4 キロベースで3つのエクソンと2つのイントロンより構成されていた。PrRP 遺伝子プロモーター領域を用いた解析では、神経組織および下垂体由来の細胞株でのみ活性を持つことが明らかとなった。また、プロモーター領域に存在する3つの TATA box のうち、真ん中の TATA box が転写活性に必須であるという興味深い知見を得た。⁴ ヒト PrRP 受容体遺伝子は全長約 2.0 キロベースで2つのエクソンと1つのイントロンより構成されていた。PrRP 受容体遺伝子のプロモーター活性は、下垂体由来の細胞株で最も発現が強かった。⁵

臨床応用一下垂体腺腫との関連

下垂体腺腫は内分泌領域で頻度の高い腫瘍の一つであ

るが、その病因を単一の遺伝子に求めることは出来ない。最近、下垂体腫瘍細胞において視床下部ホルモンに対する受容体や受容体以降のシグナル伝達機構に変容の認められることが明らかにされ、下垂体腫瘍の成因や病態に直接的に関与する可能性が示唆された。

そこで私達は、これまでの実験結果の臨床応用として、まず各種ヒト下垂体腺腫における PrRP 受容体遺伝子発現の有無を調べたところ、術前にドーパミン 2 (D2) 受容体アゴニストであるプロモクリプチンを投与されていた患者では全く発現がないことが明らかとなった。そこで PrRP 受容体遺伝子発現がプロモクリプチンにより抑制されるとの仮説をたて、遺伝子発現制御機構を検討した。その結果、プロモクリプチンが cAMP のシグナル伝達を通じて、PrRP 受容体遺伝子プロモーター領域に結合する未知の核蛋白を介して転写を抑制することが明らかとなった。この研究は、臨床的に使用頻度が高いにもかかわらずその詳細な機序については不明な点が多かったプロモクリプチンの遺伝子制御機構を初めて明らかにした

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学医学部第一内科学教室
平成14年11月18日 受付

ものである。⁵

現在の進行状況

現在, 前述した新しい核蛋白・転写因子のクローニングを酵母ワン・ハイブリッドシステムなどを用いて行っており, これが成功すれば, ドーパミンにより制御される新たな転写因子の発見というだけでなく, 下垂体腺腫の病因・診断・治療の面においても全く新しい概念・方法論を提唱しようと考えている。

謝 辞

平成 14 年度の北関東医学会奨励賞を頂き, 学会役員の先生方, ならびに本研究に対してご指導, ご鞭撻を賜りました群馬大学第一内科学教室の諸先生方に深謝いたします。

文 献

1. Hinuma S, Tabata Y, Fujii R, et al. A prolactin-releasing peptide in the brain. *Nature* 1998; 393: 272-276.
2. Iwasaki T, Yamada M, Satoh T, et al. Genomic organization and promoter function of the human Thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Biol Chem* 1996; 271: 22183-22188.
3. Yamada M, Hashimoto K, Satoh T, et al. A novel transcript for the Thyrotropin-releasing hormone receptor in human pituitary and pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4224-4228.
4. Yamada M, Ozawa A, Ishii S, et al. Isolation and characterization of the rat prolactin-releasing peptide gene: multiple TATA boxes in the promoter region. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 281: 53-56.
5. Ozawa A, Yamada M, Satoh T, et al. Transcriptional regulation of the human prolactin-releasing peptide (PrRP) receptor gene by a dopamine 2 receptor agonist: cloning and characterization of the human PrRP receptor gene and its promoter region. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 785-798.