

〔綜 説〕

成長ホルモンに関する最近の進歩

東京女子医科大学内科学教室

教授 鎮 目 和 夫
シズメ カズオ

(受付 昭和48年11月16日)

Recent Progress Concerning Growth Hormone

Kazuo SHIZUME

Professor of Medicine, Tokyo Women's Medical College

In this lecture the following four topics concerning growth hormone were presented.

- 1) Chemical structure of human growth hormone and its synthesis.
- 2) Clinical use of human growth hormone, especially for the treatment of pituitary dwarfism.
- 3) Radioimmunoassay of human growth hormone in plasma or serum, its application for the diagnosis of acromegaly and hypopituitarism.
- 4) Recent progress concerning the mediator of the effect of growth hormone.

下垂体に成長ホルモンが存在する事は今世紀の初めから考えられていた。すなわち1910年頃 Ashner や Crowe らは動物で下垂体を摘出すると成長が抑制される事を報告¹⁾²⁾し、また1921年 Evans と Long が発育期のラットに下垂体前葉の抽出物を注射すると、ラットが異常に大きくなる事を報告³⁾した。しかし下垂体から成長ホルモンを比較的純粋な形で抽出したのは1944年の C.H. Li ら⁴⁾の業績である。その頃から ACTH やゴナドトロピンも抽出できるようになり、その臨床的応用が可能になったので、牛や豚の下垂体から抽出した成長ホルモンも人に使用する試みが1950年頃から盛んに行われた。それらの研究は主に成長ホルモンの蛋白合成促進作用を見ようというものであり、中には多少そのような効果を認めたという報告もあつたが、大部分はネガティブデータで、結局牛や豚の成長ホルモンは人には無効であ

るという事になった⁵⁾。しかし成長ホルモンが人に作用しないという事はおかしいというので、これは種属特異性によるのだらうという事になり、1957年頃から Beck⁶⁾, Raben⁷⁾ らにより人や猿の下垂体から抽出した成長ホルモンが人に試用された結果、有効である事が判明した。すなわち、第1表のように、いろいろな動物の成長ホルモンはラットには有効であるが、人には人と猿の成長ホルモンだけが有効である。そして1957年頃より先ず Raben⁷⁾ により下垂体性こびと症に対して、人成長ホルモンを使用する試みをはじめられた。

ところで、成長ホルモンに関する最近の進歩としては、次の4つが取り上げられるので、本稿ではこの点について述べよう。

1. 成長ホルモンの化学構造の決定と合成の成功。

第1表 諸動物間におけるGHの効果

実験動物	ウシ GH	ヒツジ GH	ヒト GH	サル GH	ブタ GH	クジラ GH	ウマ GH	サカナ GH
ヒト	—	—	+	+	—			
サル	—		+	+	—			
ヒツジ	+							
ヤギ	+							
ウシ	+							
ラット	+	+	+	+	+	+	+	—
マウス	+		+	+	—			
モルモット	—		—	—	—			
イヌ	+		+	+	+			
ネコ	+							
オタマジャクシ	+							
サカナ	+							+

(+)は効果あり, (—)は効果なしを示す。

2. 下垂体性こびと症に対する人成長ホルモンの治療効果。

3. 血中成長ホルモン測定法の開発, それによる成長ホルモン分泌異常症診断の進歩と成長ホルモン分泌動態の解明。

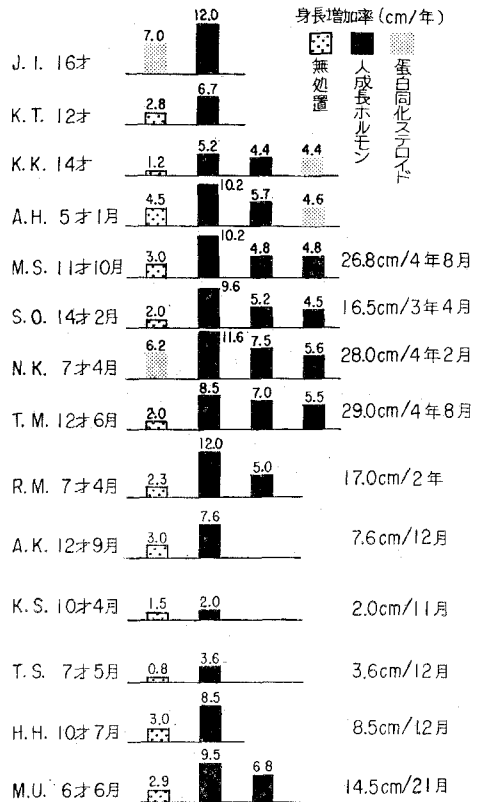
4. 成長ホルモン作用仲介物質に関する研究の進歩。

1. 血中成長ホルモンの化学構造の決定と合成の進歩

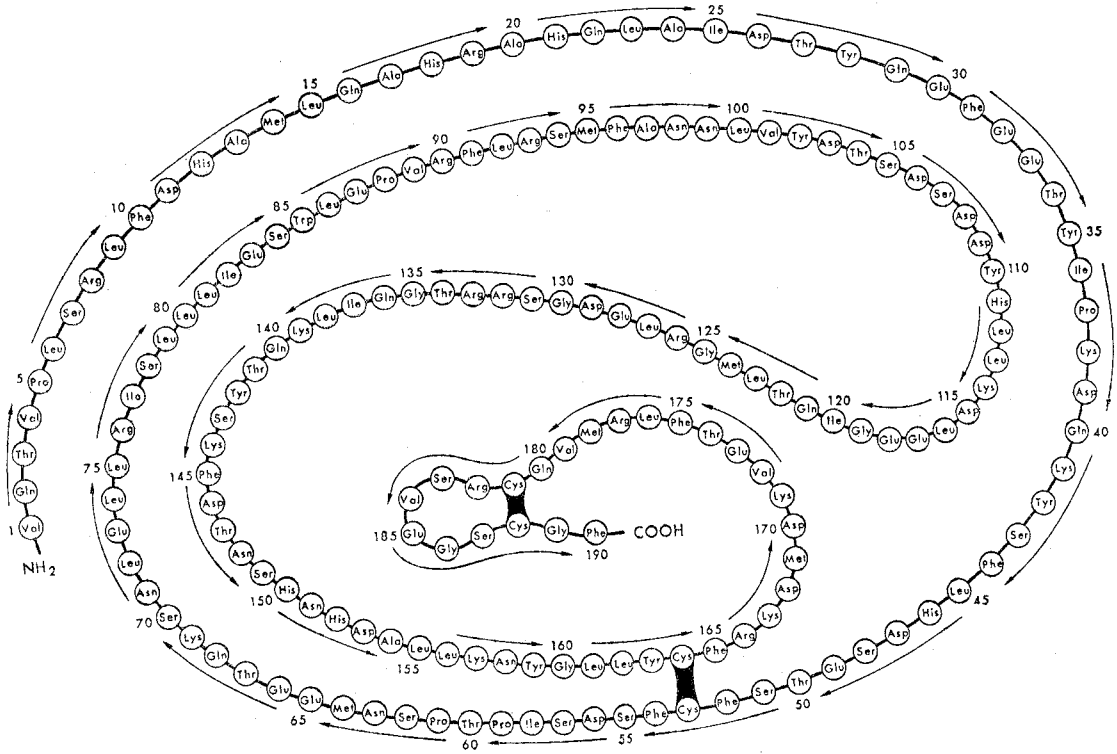
これは前述の C.H. Li のグループ⁶⁾や Niall らの研究により解明され, その化学構造も決定されたのである。第1図は人成長ホルモンの化学構造であるが, この図のように人成長ホルモンは 190 個のアミノ酸からなる分子量約21,000のポリペプチドである。目下この分子構造の中, どの部分が生物学的活性を存するかが盛んに研究されている。

2. 下垂体性こびと症に対する人成長ホルモンの治療効果

前述のように先ず1957年 Raben⁷⁾ が下垂体性こびと症に人成長ホルモンを注射して, 使用前に比し著明な身長増加を認めた。その後, 世界各国で種々の研究者により下垂体性こびと症に対し人成長ホルモンが試みられ, その有効な事が一般に認められた。著者らもすでに20例以上の下垂



第1図 下垂体小人症に対する成長ホルモンの効果



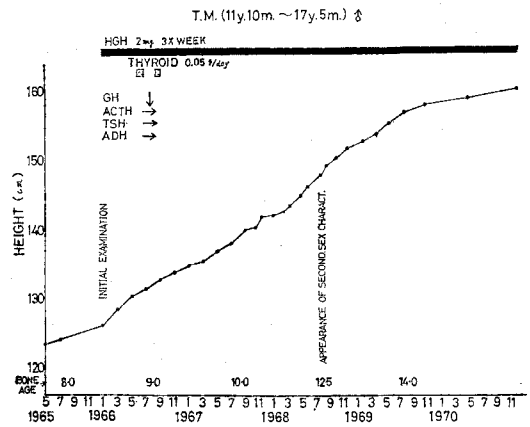
第2図 人成長ホルモンの化学構造

体性こびと症患者に対して、Rabenの方法により抽出した成長ホルモン⁹⁾や、スエーデンのカビ社よりの成長ホルモンを注射してその有効性を認めている。

第2図は1972年までに経験した14例の患者に対する成績をまとめて示したものであるが、2例を除きすべて著明な効果を認めた。次にその中、3例における結果を図示する。

第3図は12歳6カ月で身長126cm、すなわち身長年齢からすれば8歳半ぐらいの男子である。成長ホルモン使用前の身長増加率は1年間に2.0cmであつたが、成長ホルモンの投与により最初の1年間は8.5cm、次の1年間は7.0cmと増加し、また3年目には第二次性徴が出現し、現在は160cm以上になつている。

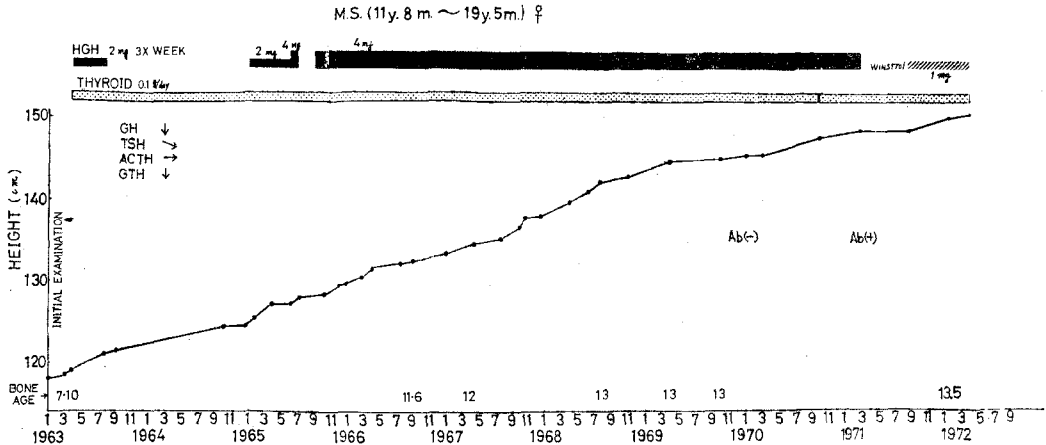
第4図は11歳8カ月で身長118cm、身長年齢7歳の女性である。成長ホルモン使用前の身長増加度は1年間に3cmであつた。この例では成長ホ



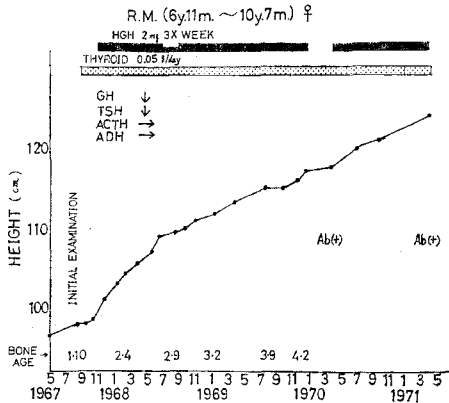
第3図 下垂体性こびと症に対するHGHの効果

ルモンをある程度間歇的に使用しているが、現在の身長は151cmになつている。

第5図は7歳4カ月の女性で、成長ホルモン使用前の1年間の身長の増加は2.3cmであつたが、人成長ホルモンの使用により著明な効果が認めら



第4図 下垂体性こびと症に対するHGHの効果



第5図 下垂体性こびと症に対するHGHの効果

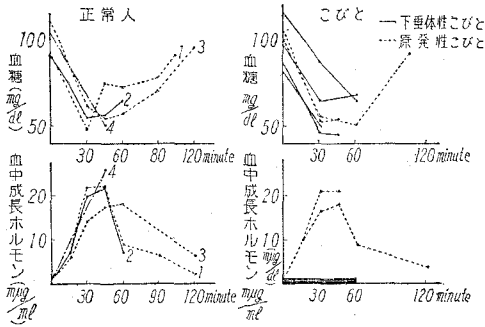
れた。

なお2例では Raben の成長ホルモン使用后、半年ぐらいで無効になったが、その後KABI社の成長ホルモンに替えたところ、1例では著明な効果が認められ、1例ではほとんど無効であった。この患者の血清中には人成長ホルモンに対する high titer の抗体が認められている。したがって時により抗体の生成により無効になる事があるが、大部分の例では抗体ができても効果が続くようである。下垂体性こびと症に対し人成長ホルモンはこのように有効であるが、問題は人成長ホルモンは人の下垂体から抽出しなければならない事である。ところがスウェーデンから相当量の人成長ホルモンを購入することが可能なので、目下わ

が国で或る製薬会社が人成長ホルモンの薬品としての許可を得ようとして努力している。これが承認されれば、この療法がかなり多くの人に行われるのではないと思われる。

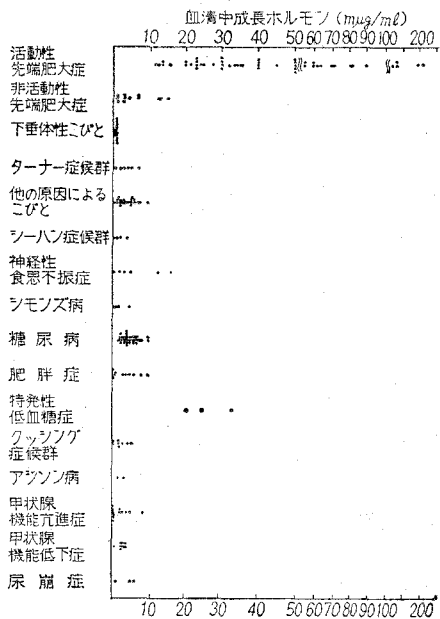
3. 血中人成長ホルモン測定法の開発とそれによつて得られた人成長ホルモン分泌に関する新しい知見

1959年 Berson と Yalow がラジオイムノアッセイ法を開発し、まず血中インスリンの測定が可能になったが、1962年にはこの方法により血中成長ホルモンの測定も可能になった¹⁰⁾。それまで成長ホルモンの測定は生物学的方法で行われていたが、その感度が著しく鈍く、したがって血中の成長ホルモン量を測る事は全く不可能であつた。そこで成長ホルモンがどんな刺激により分泌されるかは全く不明であつたが、ラジオイムノアッセイによりその測定が可能になり、そのような点が明らかにされて来た。まず1963年 Roth ら¹¹⁾は血中成長ホルモンがインスリン低血糖により著明に増加する事を発見した。第6図はその状態を示したものである。そしてこの現象を利用して成長ホルモン分泌能の試験が行われるようになった。すなわち、この図のように下垂体よりの成長ホルモン分泌能が低下している場合には、インスリン低血糖をおこしても、血中成長ホルモンが増加しない。また血中成長ホルモンの測定が可能になった結果、末端肥大症の診断が容易で、かつ確実にな

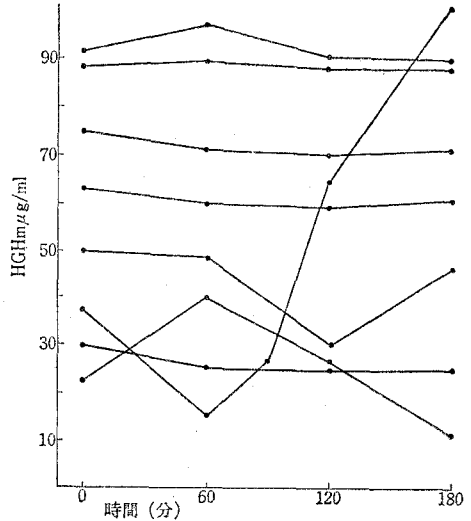


第6図 インスリン低血糖による血中GHの上昇

つた。次の第7図は諸種疾患における安静空腹時の血中人成長ホルモンを示したものであるが、このように末端肥大症においては著明な高値が認められる。ただ時に他の疾患においてもやや高い値が認められるが、そのような場合には、第8図のようにブドウ糖を投与すると著明に低下するが、末端肥大症ではそのような低下が認められない¹²⁾。したがってこれにより診断が確実になるわけである。また諸種の成長ホルモン分泌刺激が明らかになったので、それにより下垂体よりの成長ホルモン分泌能の欠除の診断が明らかにつけられる

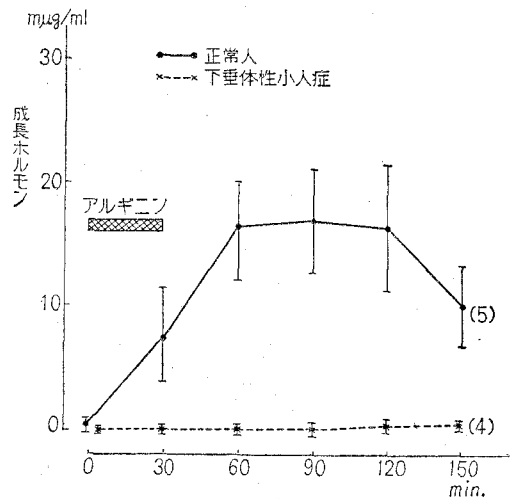


第7図 各種疾患における安静空腹時血清中成長ホルモン値

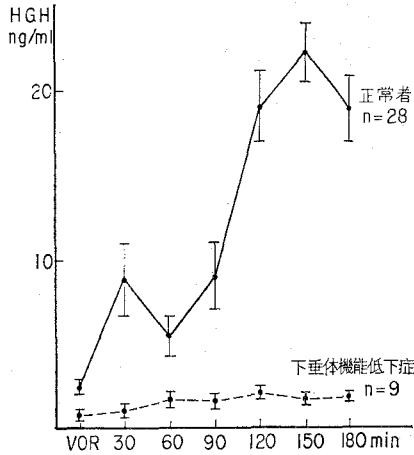


第8図 末端肥大症における100gグルコース負荷後血中HGH変動

ようになった。先にインスリン低血糖試験の事を述べたが、その他著者らはアルギニン負荷試験¹³⁾やグルカゴンプロプラノロール試験¹⁴⁾を行なっている。第9図はアルギニン負荷試験を示すものであるが、正常人ではアルギニンの負荷により血中成長ホルモンが著明に増加するが、下垂体機能低下症では増加しない。第10図はグルカゴンプロプラノロール試験を示すものであるが、これによっても正常人と下垂体性機能低下症を鑑別する事が



第9図 アルギニン(0.5g/kg)負荷による血中成長ホルモンの変動

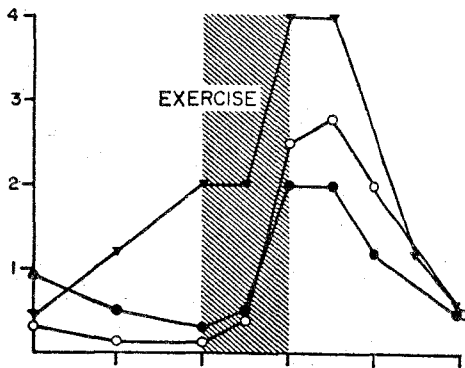


第10図 Glucagon-Propranolol 試験

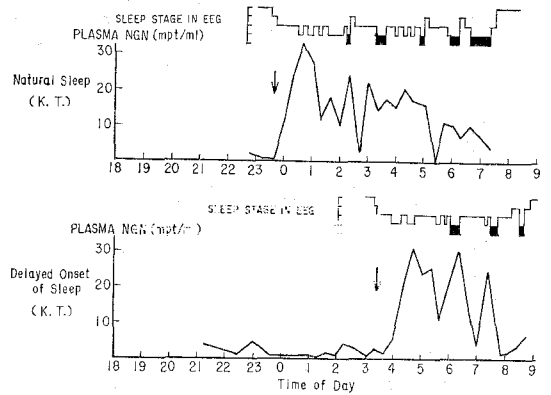
できる。一方、血中成長ホルモン測定が可能になった結果、血中成長ホルモンは種々の生理的刺激により増加する事が明らかになった。第11図は血中成長ホルモンが、運動により増加する事¹⁵⁾、また12図は入眠時に増加する事¹⁶⁾を示したものである。

4. 成長ホルモン作用仲介物質に関する研究の進歩

成長ホルモンには種々の作用があるが、そのうち主なものである骨の発育を促進する作用については、成長ホルモンが直接骨に作用するのではなく、或る物質を介することが1957年頃 Daughday¹⁷⁾により明らかにされた。すなわち、彼らはラットに ³⁵S で標識した Sulfate を注射すると、³⁵S が軟骨に選択的に集まること、およびこれが下

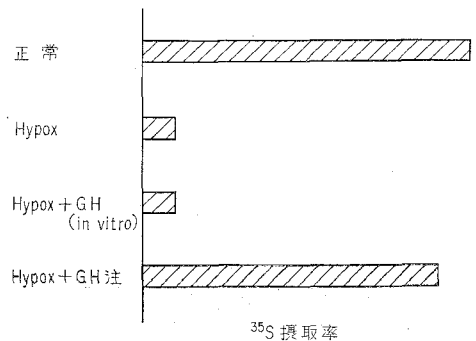


第11図 運動による血中GHGの増加



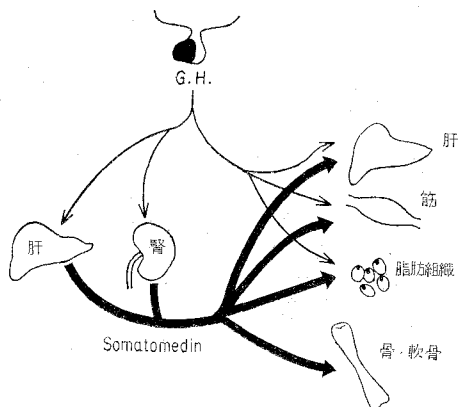
第12図 入眠による血中GHGの増加

垂体摘出により減少し、成長ホルモン投与により増加するという事実を見出し、この現象を用いて成長ホルモンの測定法を開発しようと考えた。そこで *in vitro* で軟骨に ³⁵S-Sulfate と血清を加えて ³⁵S の軟骨による取りこみを測定して見た。すると第13図のように、下垂体摘出ラットの血清を加えた場合には、正常ラットの血清を加えた場合より ³⁵S の摂取率が遙かに弱いこと、この際、下垂体摘出ラットの血清に *in vitro* で成長ホルモンを加えても ³⁵S の摂取率は増加しないが、下垂体摘出ラットに成長ホルモンを注射し、数時間してから採血した血清を加えると、³⁵S の摂取率が著明に増加することを明らかにした。これは人間についても同様で、下垂体機能低下症患者の血清を加えた場合には、正常人血清の場合より軟骨の ³⁵S の摂取率が著明に低く、この血清に成長ホルモンを加えても ³⁵S の摂取率は上昇しないが、患者に人成長ホルモンを注射して数時間してから



第13図 Sulfation Factor 存在の証明

血液をとり、血清を分離して加えると、 ^{35}S の摂取率は著明に増加することが認められる。この現象より血清中に ^{35}S の摂取率を増加させる物質があり、それは成長ホルモンそのものではなく、成長ホルモンにより増加するものである事が明らかになり、その因子に *sulfation factor* という名前がつけられた。更に1967年頃には血中には軟骨の ^3H 標識サイミジンの摂取を促進する物質があり、これも *sulfation factor* と同様に成長ホルモンに依存性である事が明らかになり¹⁸⁾、これに *thymidine factor* という名前がつけられた。その後 *sulfation factor* と *thymidine factor* との異同が研究されたが、両者は化学的に分離できないので同じものであると考えられている¹⁹⁾。そして Daughaday ら²⁰⁾はこの物質に *somatomedin* という名前をつけた。目下 *somatomedin* に関する研究は盛んに行われている。第14図は成長ホルモンと *somatomedin* との関係を示したものであるが、骨に対する作用はすべて *somatomedin* を介するものであり、他方肝臓や筋肉や脂肪組織に対しては直接作用と *somatomedin* を介する作用とがあるようである。また *somatomedin* の純化が進んだ結果、*somatomedin* は分子量 6,000~7,000のポリペプチドであること²¹⁾がわかったが、現在 *somatomedin* には A, B, C と化学的に異なる3つのものがある事が明らかにされている。すなわち、*somatomedin A* は isoelectric-focusing の過程で中性の部分にあり、ヒヨコ胎児



第14図 成長ホルモンの直接作用と間接作用

の軟骨に作用する物質であり、一方、*somatomedin B*は酸性の部分にあり、*in vitro* で一人のfibroblastや *gliacell* に作用して ^3H -thymidine のとり込みを促進する作用があり、また *somatomedin C* は塩基性の部分にあつて、下垂体摘出ラットの軟骨に作用する物質である。また *somatomedin C* には脂肪細胞、筋細胞、肝細胞に対し、インスリン様作用を存することがわかつてきた。現在 Van Wyk ら²²⁾は NSILA(Non Suppressive Insulin Like Activity) の大部分はこれだろうと言っている。

今後 *somatomedin* に関する研究の発展が期待される次第である。

結 語

以上、成長ホルモンに関する最近の進歩として、1) 成長ホルモンの化学構造の決定と合成の成功、2) 成長ホルモンの臨床的応用、3) 血中成長ホルモン測定法の成功とそれによる成長ホルモン異常症診断の進歩、および成長ホルモン分泌に関する研究の進歩、4) 成長ホルモン作用仲介物質 *somatomedin* に関する研究の進歩について述べた。

文 献

- 1) Ashner, B.: Wein Klin Wschr 12 1730 (1909)
- 2) Crowe, S.J. et al.: Bull Johns Hop Hosp 21 127 (1910)
- 3) Evans, H.M. and J.A. Long.: Anat Rec 21 61 (1921)
- 4) Li, C.H. et al.: J Biol Chem 159 353 (1945)
- 5) Raben, M.S.: Rec Prog Hor Res 15 71 (1959)
- 6) Beck, J.C. et al.: Science 125 884 (1957)
- 7) Raben, M.S.: J Clin Endocr 18 901 (1958)
- 8) Li, C.H. and J.S. Dixon: Arch Bioch 146 233 (1971)
- 9) 鎮目和夫・他: 総合臨床 19 1154 (1970)
- 10) Hunter, W.M. and F.C. Greenwood: Bioch J 85 39 (1962)
- 11) Roth, G.J. et al.: Science 140 987 (1963)
- 12) Beck, P. et al.: J Lab & Clin Med 66 336 (1965)
- 13) Parker, M.L. et al.: J Clin Endocr 27 1129 (1967)
- 14) Mitchell, M.L. et al.: J Clin Endocr 32 470 (1971)
- 15) Roth, J. et al.: Metabolism 12 577 (1963)

- 16) **Honda, Y. et al.:** J Clin Endocr **29** 20 (1968)
 - 17) **Salmon, W.D. et al.:** J Lal Clin Med **49** 825 (1957)
 - 18) **Daughaday, W.H.** and **C.J. Reeder:** J Lab & Clin Med **68** 357 (1967)
 - 19) **Van Wyk, J.J. et al.:** In Pecile A & Müller E.E. (eds) Grotwh and Growth Hormone, Amsterdam, Excerpta Medica (1972) p. 155
 - 20) **Daughaday, W.H. et al.:** Nature **235** 107 (1972)
 - 21) **Uthne, K.:** Acta Endocr. (kbb) Suppl (1973)
 - 22) **Van Wyk, J.J. et al.:** Rec Prgor Horm Res **30** im press (1974)
-