

GRF およびソマトスタチンのGH分泌調節機構における
基礎的および臨床的研究

(研究課題番号) 62570524

昭和 62, 63 年度科学研究費補助金 (一般研究 C)

研究成果報告書

平成 元年 3 月



研究代表者 芝 崎 保

(東京女子医科大学第2内科)

研究組織

研究代表者： 芝崎 保 (東京女子医科大学内科)

研究経費

昭和62年度 1700千円

昭和63年度 400千円

計 2100千円

研究発表

(1) 論文発表

1. Interaction between GRF and somatostatin in regulation of GH secretion. Shibasaki, T., Masuda, A., Imaki, T., Yamauchi, N., Demura, H. and Shizume, K. Endocrinol. Japon. 34, Suppl1:31-37 (1987)
2. Desensitization of rat pituitary somatotrophs to growth hormone-releasing factor occurs in vitro. Shibasaki, T., Hotta, M., Yamauchi, N., Masuda, A., Imaki, T., Demura, H., Ling, N. and Shizume, K. Endocrinol. Japon. 34, 6:799-807 (1987)
3. Antagonistic effect of somatostatin on corticotropin-releasing factor-induced anorexia in the rat. Shibasaki, T., Kim, Y.S., Yamauchi, N., Masuda, A., Imaki, T., Hotta, M., Demura, H., Wakabayashi, I., Ling, N. and Shizume, K. Life Sci. 42, 3:329-334 (1988)

4. Effect of human growth hormone-releasing hormone on GH secretion in Cushing's syndrome and non-endocrine disease patients treated with glucocorticoids. Hotta, M., Shibasaki, T., Masuda, A., Imaki, T., Sugino, N., Demura, H., Ling, N. and Shizume, K. *Life Sci.* 42,9:979-984 (1988)
5. Study on the mechanism of abnormal growth hormone (GH) secretion in anorexia nervosa: no evidence of involvement of a low somatomedin-C level in the abnormal GH secretion. Masuda, A., Shibasaki, T., Hotta, M., Suematsu, H. and Shizume, K. *J. Endocrinol. Invest.* 11,4:297-302 (1988)
6. Effect of ingestion of glucose on GH and TSH secretion: Evidence for stimulation of somatostatin release from the hypothalamus by acute hyperglycemia in normal man and its impairment in acromegalic patients. Shibasaki, T., Masuda, A., Hotta, M., Yamauchi, N., Hizuka, N., Takano, K., Demura, H. and Shizume, K. *Life Sci.* 44,6:431-438 (1989)

(2) 口頭発表

1. 各種GH分泌刺激試験に関する考察 - SMS201-995を用いて - 増田明継、芝崎保、今城俊浩、山内直子、出村 博、鎮目和夫 第60回日本内分泌学会学術総会 1987年6月3-5日 日本内分泌学会雑誌 63,4:435(1987)
2. 末端肥大症におけるGH分泌調節機構の異常に関する検討 芝崎 保、増田明継、今城俊浩、堀田真理、山内直子、出村 博、鎮目和夫 第60回日本内分泌学会秋季学術大会 1987年11月1-2日 日本内分泌学会雑誌 63,9:1057(1987)
3. Mechanisms of GH secretion in GH stimulation tests in man. Masuda, A., Shibasaki, T., Hotta, M., Demura, H. and Shizume, K. 8th International Congress of Endocrinology 1988年7月17-23日 Abstracts p90
4. Speculation on the mechanism of GH secretion by arginine in man. Shibasaki, T., Masuda, A., Hotta, M., Yamauchi, N., Kato, Y., Demura, H. and Shizume, K. 8th International Congress of Endocrinology 1988年7月17-23日 Abstracts p90

(3) 出版物

1. GRF and somatostatin in the regulation of GH secretion. Shibasaki, T., Masuda, A., Hotta, M., Imaki, T., Yamauchi, N., Kato, Y., Demura, H. and Shizume, K. in: Neuroendocrine control of the hypothalamo-pituitary system. Taniguchi Symposia on Brain Sciences No.11 edited by Imura, H. Japan Scientific Societies Press. p151-157 (1988)

研究成果

成長ホルモン(GH)の分泌調節は主に視床下部より分泌される成長ホルモン放出因子(GRF)とソマトスタチン(SRIF)によりなされているが、ヒトにおける種々GH分泌刺激試験によるGH分泌機序に関しては不明であった。また視床下部レベルにおけるGRFとSRIFとの相互関係、特にSRIFのGRF放出への影響に関しても不明であった。そこで本研究ではこれらの点を明らかにする目的で種々の検討を行なった。健常人に200 μ gのGRFを静脈内投与し、さらに120分後に同量のGRFを投与すると初回投与時に認められたような明確なGHの分泌増加は認められなかった。同様な方法でGRF前投与後にインスリン低血糖試験(ITT)、アルギニン点滴投与、L-DOPA経口投与を行なったところ、それぞれ単独負荷時と同様に明確なGHの分泌増加が認められた。さらにSRIFの強力なアゴニストであるSMS201-995(100 μ g)を前投与しSRIFの過剰状態をつくり、GRF、アルギニン、L-DOPAの投与やITTを施行した結果、GRFによる有意なGH分泌増加は認められなかったが、ITTによるGH分泌増加は低反応ながら有意に存在した。L-DOPA、アルギニンによるGH分泌増加反応は50 μ gのSMS201-995の前投与でも完全に消失した。末梢血中GRF様免疫活性はL-DOPA負荷時に血漿GHの上昇に先行ないし同期して上昇したが、アルギニン負荷時には変化が無かったという報告がある。さらにITTにおける末梢血中GRF値の変化に関しては上昇したという結果と変化が無かったという結果が報告されている。

したがって、ITTのGH分泌刺激作用はGRFの前投与では影響されずSRIFの過剰状態でもGHの反応が認められたことより、ITTにおけるGH分泌刺激機序ではGRFやSRIF以外の因子が主要な役割を担っていると考えられる。SRIFの過剰状態ではアルギニンによるGH分泌刺激作用は認められず、アルギニンの投与直後にGRFを投与するとGRFのGH分泌作用が増強された事も確認しており、アルギニンによるGH分泌機序にはSRIFの分泌抑制が関与し

ていると考えられる。L-DOPA負荷時には末梢血中GRFは増加するが、GRFの前投与の影響を受けず、SRIFの過剰状態ではL-DOPAの作用が消失する事より、L-DOPAはGRF放出を刺激するのみならずSRIF放出を抑制してGH分泌を促進すると考えられる。以上よりヒトにおける種々GH分泌刺激試験にはそれぞれ異なった機序が存在すると考えられる。

ラット視床下部切片を用いたインキュベーション法と灌流法にてSRIFがGRFの放出を抑制する事を認めた。したがって GRFがSRIFの放出を刺激するという他のグループの報告と考えあわせ、GRFとSRIFは視床下部レベルにおいても相互作用を有し、GHの分泌調節に関与していると考えられる。