



Intravenous administration of ghrelin stimulates growth hormone secretion in vagotomized patients as well as normal subjects

竹野, 亮子

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2009-03-09

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙3056

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003056>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名 竹野 亮子
博士の専攻分野の名称 博士（医学）
学 位 記 番 号 博ろ第 3056 号
学位授与の要 件 学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の日 付 平成 21 年 3 月 9 日

【 学位論文題目 】

Intravenous administration of ghrelin stimulates growth hormone secretion in vagotomized patients as well as normal subjects(健常者と同様、迷走神経切断術後の患者においてもグレリンの静脈内投与は成長ホルモン分泌を促進する)

審 査 委 員

主 査 教 授 馬場 久光
教 授 清野 進
教 授 前田 潔

(目的)今まで成長ホルモン(GH)分泌を調節する因子としてGHRH (growth hormone-releasing hormone)とソマトスタチンという二つの視床下部ホルモンが知られていた。ところが新たに1999年、オーファンレセプターであったgrowth hormone secretagogue(GHS)受容体の内因性リガンドとしてグレリンが発見された成長ホルモン分泌調節機序が明らかになった。グレリンは成長ホルモン分泌作用、食欲亢進作用等を示す28アミノ酸残基よりなるアシル化ペプチドであり、主に胃で産生されることが知られている。グレリンは脳室内投与だけでなく末梢投与でも摂食亢進作用や体重増加作用を示す。ラットで迷走神経切断や求心性の神経活動をブロックするカプサイシンの前処理によりこの効果は消失することから末梢投与したグレリンは迷走神経の求心性経路を介して中枢に作用していると考えられている。一方、GHSブロッカーを投与したラットでも成長ホルモンの脈動的分泌は維持されていたという報告もあり、グレリンが成長ホルモン分泌を本当に調節する役割を果たしているのか疑問視する声もある。今回、ヒトにおいてグレリンの成長ホルモン分泌作用に迷走神経が関与するかを明らかにするために胃切除、迷走神経切断術を受けた患者にグレリンを投与し成長ホルモン分泌反応を健常人のそれと比較した。

(方法)胃癌により胃切除、迷走神経切断術を行った患者(6名、年齢58±13歳、BMI 20.4±2.1kg/m²、IGF-I 114±17.3ng/ml)にグレリン0.2μg/kgを静脈内投与し、経時的に採血して血漿成長ホルモン値、血糖値を測定し、健常者(6名、年齢33.8±7.9歳、BMI 21.7±4.3kg/m²、IGF-I 218±59.1ng/ml)と比較した。またGHRH投与での成長ホルモン分泌効果についても両者で比較した。

(結果)胃切除後の患者ではグレリンは成長ホルモン分泌を明らかに亢進させたが(前値 2.6±1.9ng/ml、頂値 37.5±16.9ng/ml)、健常者(0.9±0.4ng/ml、頂値 29.9±23.1ng/ml)と成長ホルモン反応に差異を認めなかった。同様にGHRHに対する成長ホルモン反応も胃切除後患者(前値 1.4±1.4ng/ml、頂値 16.5±7.0ng/ml)、と健常者(0.9±1.0ng/ml、頂値 9.4±1.8ng/ml)に差を認めなかつた。BMIと空腹時血糖値も胃切除後の患者と健常者で差がなかつた。しかしIGF-Iとグレリンの基礎値は胃切除後の患者のほうがより低かった。

(考察)胃から分泌されるグレリンの中枢への作用経路がラットの実験で次々に報告された。ラットにおいてグレリンの静脈内投与は、視床下部のNPYニューロンやGHRHニューロンを活性化したが、迷走神経切断ラットへのグレリン投与はこれらの神経細胞を活性化しなかつた。また、迷走神経切断ラットではグレリンに対するGH分泌が減弱していた。さらにグレリンの静脈内投与は迷走神経枝求心線維の電気活動を抑制した。これらのことからグレリンは迷走神経末端に存在する受容体に直接作用して迷走神経求心路の電気活動を抑制することで成長ホルモン分泌を制御していると考えられた。しかし、今回の実験結果では胃切除・迷走神経切断患者と健常者の間でグレリンに対する成長ホルモン分泌に差は認められなかつた。さらにグレリンに対するGH分泌反応はGHRHに対するGH分泌反応と比較するとより亢進していた。これらの結果は、ヒトにおいてはグレリンによって分泌される成長ホルモンの経路に迷走神経が関与していないことを示唆していた。ヒトとラットでグレリンに対する成長ホルモン分泌反応に違いがあつた理由については未だ明らかではない。いくつかの可能性が考えられるが、一つはIGF-Iによる成長ホルモンの抑制機構が挙げられる。よく知られているようにIGF-Iは成長ホルモン分泌を抑制する方向に作用する。迷走神経切除を受けた患者の血漿IGF-I値は健常人よりも低い値であったため迷走神経切除患者の成長ホルモン分泌の反応性が増加した可能性がある。迷走神経切断患者と健常

者との平均年齢の違いも成長ホルモン分泌に影響した可能性もある。一般的に年齢が増加すると負荷試験に対する成長ホルモンの反応は減少する。年齢が増加することによりグレリンを投与した際の成長ホルモン分泌が低下したという報告もある。迷走神経切断患者が健常者に比べ高齢であったため、GH分泌反応が抑制された結果、見かけ上若年健常者と違いが見られなかつた可能性も否定できない。一方、胃切除自身がグレリンに対する成長ホルモンに影響を及ぼしている可能性がある。胃切除を行うと血漿グレリン値は減少する。これが成長ホルモン分泌に影響を与えている可能性は否定できず、またこれを排除して実験を行うのは現段階では困難である。また今回用いた少量のグレリンの投与では迷走神経を介さずに成長ホルモンを分泌した可能性もある。このように原因は明確でないものの、今回の実験条件下では迷走神経切断時のGH分泌反応はヒトとラットにおいて違いを認めた。

(結論)ヒトにおいてグレリンの成長ホルモン分泌促進作用に迷走神経が関与することを示唆する成績は得られなかつた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第2056号	氏名	竹野 亮子
論文題目 Title of Dissertation	<p>Intravenous administration of ghrelin stimulates growth hormone secretion in vagotomized patients as well as normal subjects</p> <p>健常者と同様、迷走神経切断術後の患者においてもグレリンの静脈内投与は成長ホルモン分泌を促進する</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 馬場 久光 Chief Examiner 副査 木田 繁 Vice-examiner 副査 竹野 進 Vice-examiner</p>		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

従来、成長ホルモン(GH)の分泌調節因子として視床下部ホルモンである GHRH (growth hormone-releasing hormone) とソマトスタチンが知られていたが、新たに 1999 年、オーファンレセプターであった growth hormone secretagogue(GHS)受容体の内因性リガンドとしてグレリンが発見された。グレリンは成長ホルモン分泌作用、食欲亢進作用等を示す 28 アミノ酸残基よりなるアシル化ペプチドであり、主に胃で産生されることが知られている。グレリンは脳室内投与だけでなく末梢投与でも摂食亢進作用や体重増加作用を示す。ラットで迷走神経切断や求心性の神経活動をブロックするカプサイシンの前処理によりこの効果は消失することから、末梢投与したグレリンは迷走神経の求心性経路を介して中枢に作用していると考えられている。一方、GHS ブロッカーを投与したラットでも GH の脈動的分泌は維持されるという報告もあり、グレリンが GH の分泌を調節しているのか疑問視する面もある。

本研究者は、ヒトにおいてグレリンの GH 分泌作用に迷走神経が関与するかどうかを明らかにするために、胃癌により胃切除、迷走神経切断術を受けた患者(6 名、年齢 58 ± 13 歳、BMI 20.4 ± 2.1 kg/m²、IGF-I 114 ± 17.3 ng/ml) にグレリン 0.2 μg/kg を静脈内投与し、経時的に血漿 GH 値と、血糖値を測定し、健常者(6 名、年齢 33.8 ± 7.9 歳、BMI 21.7 ± 4.3 kg/m²、IGF-I 218 ± 59.1 ng/ml) のそれと比較した。また GHRH を投与した際の GH 分泌効果についても両者間で比較した。

胃切除後の患者では、グレリンは GH 分泌を明らかに亢進させたが(前値 2.6 ± 1.9 ng/ml、頂値 37.5 ± 16.9 ng/ml)、健常者(0.9 ± 0.4 ng/ml、頂値 29.9 ± 23.1 ng/ml)との間に有意な差異を認めなかった。同様に GHRH に対する GH 反応も胃切除後の患者(前値 1.4 ± 1.4 ng/ml、頂値 16.5 ± 7.0 ng/ml) と健常者(0.9 ± 1.0 ng/ml、頂値 9.4 ± 1.8 ng/ml)との間に有意な差異を認めなかった。IGF-I とグレリンの基礎値は胃切除後の患者のほうが健常者より低かったが、BMI と空腹時血糖値は胃切除後の患者と健常者とで差がなかった。

ラットにおいては、グレリンの静脈内投与は、視床下部の NPY ニューロンや GHRH ニューロンを活性化するが、迷走神経切断ラットではグレリン投与はこれらの神経細胞を活性化せず、グレリンに対する GH 分泌が減弱していることが明らかとなっている。またグレリンの静脈内投与は迷走神経胃枝求心線維の電気活動を抑制することも知られ、これらのことからグレリンは迷走神経末端に存在する受容体に直接作用して迷走神経求心路の電気活動を抑制することで GH 分泌を制御していると考えられている。しかし、本研究者の今回の実験結果では、胃切除・迷走神経切断患者と健常者の間でグレリンに対する GH 分泌に差は認められず、グレリンに対する GH 分泌反応は GHRH に対する GH 分泌反応と比較すると亢進していた。これらの結果は、ヒトにおいてはグレリンによって分泌される GH の反応経路に迷走神経が関与していないことを示唆するものである。ヒトとラットでグレリンに対する GH の分泌反応に違いがあった理由については未だ明らかではないが、本研究者は、いくつかの可能性を考えている。一つは IGF-I による成長ホルモンの抑制機構で、迷走神経切除を受けた患者の血漿 IGF-I 値が健常人よりも低い値であったことから、迷走神経切除患者の GH 分泌の反応性が増加した可能性である。第 2 には迷走神経切断患者と健常者の平均年齢の違いが GH 分泌に影響した可能性で、年齢が増加することによりグレリンを投与した際の GH 分泌が低下したという報告もあることから、迷走神経切断患者が健常者に比べ高齢であったために、GH 分泌反応が抑制され、年齢層のより低い健常者との間で達

いが見られなかったというものである。第3には、胃切除により血漿グレリン値が減少し、これがGHの分泌反応に影響を与えたというものである。第4には本研究者が今回用いた少量のグレリンの投与では迷走神経を介さずにGHを分泌した可能性である。

本研究は迷走神経切断時のGH分泌反応がヒトとラットにおいて相違し、ヒトにおいてはグレリンのGH分泌促進作用に迷走神経が関与していない可能性を示唆するものであり、重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。