

論 文 要 旨

Concordant and discordant adrenocorticotropin (ACTH) responses induced by growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2), corticotropin-releasing hormone (CRH) and insulin-induced hypoglycemia in patients with hypothalamo-pituitary disorders: evidence for direct ACTH releasing activity of GHRP-2

視床下部下垂体疾患患者の GHRP-2 負荷、CRH 負荷、インスリン低血糖試験における ACTH 反応の乖離
—GHRP-2 が直接 ACTH を放出するという証拠—

木村 崇

【序論および目的】 (適宜、項目をたてて、必ず2頁で記載する)

GH 分泌不全症の診断に用いられる GHRP-2 が、ACTH とコルチゾールを分泌刺激することが知られている。GHRP-2 の GH 放出刺激は視床下部と下垂体において作用するが、ACTH については明らかではない。一方、視床下部・下垂体・副腎(HPA)系の機能評価にインスリン低血糖試験(ITT)は有用であるが副作用の問題があり、最近 GHRP-2 が ITT の代用となる可能性が示されている。更なる GHRP-2 の HPA 系への作用を評価するために、種々の程度の HPA 系障害を示す視床下部・下垂体疾患患者において、GHRP-2 負荷、CRH 負荷、ITT 時の ACTH、コルチゾール反応を比較検討した。

【材料および方法】

対象は、種々の原因で下垂体機能低下症を呈した6症例で、1例は部分障害型尿崩症を合併した。

方法は、早朝空腹時に GHRP-2(100 μ g)、CRH(100 μ g)、速効型インスリン(0.05~0.1 U/kg 体重)をそれぞれ別の日に静脈内投与した。ITT では血糖が 50 mg/dl 以下、または前値の 1/2 以下に低下した場合を有効刺激とした。負荷試験において ACTH 頂値が基礎値の 2 倍以上、コルチゾール頂値が 15 μ g/dl 以上の場合を有意の増加反応と定義した。

【結 果】

全ての症例で、ITT では ACTH、コルチゾールとも有意な反応を示さなかった。対照的に、GHRP-2 負荷試験では、一例を除き ACTH は有意な反応を示し、そのうち一例でコルチゾールは有意な反応を示した。CRH 負荷試験では、全ての症例で ACTH は有意な反応を示し、一例でコルチゾールは有意な反応を示した。

【結論及び考察】

ACTH の反応が GHRP-2 負荷試験と CRH 負荷試験では一致していたが、GHRP-2 負荷試験と ITT では不一致を示した。このことは、GHRP-2 が直接下垂体に作用して ACTH を放出刺激している可能性がある。また HPA 系の部分障害例においては、GHRP-2 負荷試験は ITT の代用とはなりえない可能性がある。

今後、GHRP-2 負荷試験における ACTH、コルチゾール分泌の判定基準を定める必要がある。

(Endocrine Journal Vol.57, No.7 2010 年 掲載)

論文審査の要旨

報告番号	総研第 114 号	学位申請者	木村 崇
審査委員	主査	有田 和徳	学位
	副査	堂地 勉	副査
	副査	平野 宏文	副査

Concordant and discordant adrenocorticotropin (ACTH) responses induced by growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2), corticotrophin-releasing hormone (CRH) and insulin-induced hypoglycemia in patients with hypothalamo-pituitary disorders: evidence for direct ACTH releasing activity of GHRP-2

(視床下部下垂体疾患患者の GHRP-2 負荷、CRH 負荷、インスリン低血糖試験における ACTH 反応の乖離—GHRP-2 が直接 ACTH を放出するという証拠—)

視床下部・下垂体・副腎（以下 HPA）系の機能評価にインスリン低血糖試験（以下 ITT）は有用であるが、副作用の問題がある。GH 分泌不全症の診断に用いられる GHRP-2 は、ヒトにおいて ACTH、コルチゾール共に分泌刺激することが知られている。その機序や作用部位については明らかではないが、ITT の代用となる可能性が示されている。そこで学位申請者らは、GHRP-2 の HPA 系における機能評価をするために、種々の程度の HPA 系障害を示す視床下部・下垂体疾患患者において、GHRP-2 負荷、CRH 負荷、ITT 時の ACTH、コルチゾール反応を比較検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) ITT では、全ての症例で ACTH、コルチゾールは無～低反応を示した。
- 2) GHRP-2 負荷試験では、一例を除き ACTH は有意な反応を示し、そのうち一例でコルチゾールは有意な反応を示した。
- 3) CRH 負荷試験では、全ての症例で ACTH は有意な反応を示し、一例でコルチゾールは有意な反応を示した。

視床下部下垂体疾患患者において、ACTH の反応が GHRP-2 負荷試験と CRH 負荷試験では一致していたが、GHRP-2 負荷試験と ITT では不一致を示した。特に下垂体柄の途絶を認める症例において、GHRP-2 が ACTH 分泌刺激をしたことは、GHRP-2 が下垂体に直接作用して ACTH 分泌刺激をした可能性を示唆している。そのため、GHRP-2 負荷試験は GH 分泌不全症の診断とは異なり、ACTH—コルチゾール系に関しては ITT の代用とはなりえない可能性がある。

本研究は、視床下部下垂体疾患患者における GHRP-2 負荷試験での ACTH、コルチゾールの反応を検討したものであり、その結果 ITT では無～低反応にもかかわらず GHRP-2 では反応を認めることが示され、GHRP-2 が下垂体に直接作用して ACTH 分泌刺激をしたことを示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 114 号	学位申請者	木村 崇
審査委員	主査	有田 和徳	学位 博士 (医学)
	副査	堂地 勉	副査 中川 昌之
	副査	平野 宏文	副査 沖 利通

主査および副査の5名は、平成22年12月20日、学位申請者 木村 崇 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 症例に性差は考慮しなくていいのか?

(回答) ACTH、コルチゾール系においては考慮しなくてもよいと思われる。

質問2) いろいろな疾患が混在しているが、検討に問題はないのか?

(回答) 臨床で遭遇する下垂体機能不全症の原因の多様性を反映しており、問題はない。

質問3) プロラクチノーマの症例があるが、高プロラクチン血症が負荷試験に影響を与えた可能性はないか?

(回答) 高プロラクチン血症が ACTH-コルチゾール系に影響を与えることはない。

質問4) ITT で ACTH が無反応ではなく、ある程度の反応を示した症例があったが、どのように考えるか?

(回答) 視床下部・下垂体障害の程度の差によると考える。

質問5) Sheehan 症候群では、GHRP-2 負荷試験でどのような反応を示すと考えるか?

(回答) Sheehan 症候群のように下垂体自体に障害を呈している症例においては、反応を示さなかったという報告がある。

質問6) GHRP-2 は生体内のどこで産生されるのか?

(回答) 生体内には存在しません。GHRP-2 は GH 放出ペプチド(GHRP)の一つとして合成されたものです。

質問7) GHRP-2 の GH を放出する刺激は、視床下部・下垂体に働きかけるが、受容体を介して作用するのか?

(回答) 成長ホルモン分泌刺激物質(GHS) に対する受容体(GHS 受容体)を介して作用します。

質問8) GHRP-2 の ACTH 放出に関しては、視床下部を介さずに直接下垂体に作用するという事か?

(回答) その通りですが、視床下部を介している可能性も否定できません。

質問9) 下垂体前葉において、GH 産生細胞と ACTH 産生細胞の局在は違うのか?

(回答) その分布に差はありますが、基本的には混在しています。

最終試験の結果の要旨

質問 1 0) GHRP 受容体がマウス下垂体に発現しているが、ラットには発現していないと報告されているのはどうしてか？

(回答) ラット下垂体細胞から ACTH 分泌を刺激しないという報告においても、GHRP-2 受容体を確認していないだけです。ラット下垂体細胞においても GHRP-2 受容体は発現していると思われます。

質問 1 1) ACTH の反応において、CRH 試験のほうが GHRP-2 試験より遅れてしかも強く反応する理由は？

(回答) 不明ですが、GHRP-2 の方が ACTH の反応が高いという報告もあります。

質問 1 2) 思春期の前に障害が発症した症例のみで検討したら、結果はどのようなのか？

(回答) ACTH-コルチゾール系の反応においては、思春期の前であれ、後天的な原因であれ、結果は変化しないと考えます。

質問 1 3) 受容体を欠損させたマウスにおける報告はあるのか？

(回答) 調べた範囲ではありませんでした。

質問 1 4) 単回測定で予備能を反映させるマーカーはあるのか？

(回答) ないと思われます。

質問 1 5) 抗 GHRP-2 抗体はあるのか？

(回答) ありません。

質問 1 6) 下垂体腫瘍に GHRP-2 の受容体は存在するのか？

(回答) GHRP-2 を含む GHRP がクッシング病の ACTH 産生細胞から ACTH 分泌を刺激することが報告されており、クッシング病においては GHRP-2 の受容体は存在すると思われます。

質問 1 7) GHRP-2 負荷において、ACTH は反応を認めているが、コルチゾールは反応が鈍いというのは、ホルモン補充が関係しているのか？

(回答) コルチゾール補充との関係は認められません。正常人において、ACTH 頂値は 30 分以内と効果は短時間であったため、コルチゾールの増加は 30%程度にとどまり、コルチゾールを用いた評価は困難であったという報告があります。

質問 1 8) GHRP-2 を持続的に投与すると、コルチゾールは上昇するのか？

(回答) そのように考えます。

質問 1 9) GHRP-2 は ITT の代用となりえないと結論しているが、視床下部障害例、下垂体障害例にかかわらず、ITT の代用となりえないのか？

(回答) 我々の研究結果からは、GHRP-2 は ITT の代用とはなりえないと考えています。

質問 2 0) GHRP-2 と ITT におけるコルチゾールの頂値に相関があるのではないか。

(回答) 今後検討いたします。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。