

氏名	はた や ゆう じ 旗 谷 雄 二
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2795 号
学位授与の日付	平成 17 年 1 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Studies on clinical significance of ghrelin に関する研究 (グレリンの臨床的意義に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教授 横 出 正 之 教授 北 徹 教授 乾 賢 一

論 文 内 容 の 要 旨

申請者の研究室では、これまでに Growth hormone secretagogue (GHS) 受容体の内因性リガンドであるグレリンが、ヒトにおいても強力な GH 分泌刺激作用を有していることを報告してきた。GHS は Growth hormone releasing hormone (GHRH) とは異なる受容体を介して GH 分泌を刺激し、GHRH と相乗的に GH 分泌刺激作用を有することが報告されている。Growth hormone deficiency (GHD) の診断には Insulin tolerance test (ITT) が臨床上最も有用とされているが、虚血性心疾患、痙攣性疾患、高齢などの患者では慎重な実施が必須である。一方、合成 GHS と GHRH の併用投与で ITT と同等の感度で GHD の診断が可能とされており、グレリンでも同様の効果が期待される。また、グレリンは GH 分泌刺激作用とは別に、摂食亢進作用や脂肪蓄積作用など、エネルギーバランスにも関与していることが報告されており、これらの作用は消耗性疾患の病態においても重要な役割を果たしている可能性がある。本研究ではグレリンの臨床応用を目的とし、1) ヒトでのグレリンと GHRH 併用投与における GH 分泌刺激作用およびその他の下垂体ホルモンへの影響に関する検討、2) Lipopolysaccharide (LPS) 投与ラット (消耗性疾患モデルラット) を用い、血漿グレリン濃度の変化およびグレリン投与の効果について検討を行った。

1) 文書による同意を得た健康成人男性5名に、0.08, 0.2, 1.0 μ g/kg の合成ヒトグレリンおよび1.0 μ g/kg の GHRH を単独および併用投与し、120分まで経時的に採血を行った。グレリンは、GHRH と併用投与することにより容量依存性に、かつ相乗的に GH 分泌刺激作用を示し、特に低容量のグレリンで有効であった。ACTH, cortisol, PRL は、グレリン単独、GHRH 併用ともに上昇したが、両群間に有意差は認められなかった。TSH, LH, FSH については変化を認めなかった。グレリンと GHRH の併用投与により4人中3人に腹鳴が認められた。また、GHRH 投与後顔面紅潮が認められたがグレリン併用では増強されなかった。血圧、脈拍などには有意な変化は認められなかった。

2) ラットへ LPS を単回腹腔内投与したところ、血漿グレリン濃度は6時間後より抑制され12時間後が最大抑制で、その効果は容量依存性であった。一方、GH 濃度は投与3時間後には低下し、それに引き続き IGF-I 濃度が低下した。次に LPS を連続腹腔内投与したところ、摂餌量および体重の減少を認め、投与2, 5日目ではコントロール群および Pair-fed 群と比べて、GH 濃度は低値であったが血漿グレリン濃度は高値であった。この LPS 連続投与ラットにグレリンを1日2回5日間皮下投与したところ体重増加作用を認め、脂肪組織重量と血漿レプチン濃度の増加が観察された。

以上の結果より、グレリンと GHRH の併用投与で相乗的に GH の分泌刺激が可能であり、特に低容量では重篤な副作用もなくその効果が著明であり、ITT に変わる診断法としての有用性が示唆された。LPS 投与実験では、慢性期 (連続投与時) に血漿グレリン濃度が増加し、外因性のグレリンが正のエネルギーバランス作用を有することから、グレリンが消耗性疾患においてエネルギーバランスの調節作用や治療的效果を有している可能性が示唆された。

本研究はグレリンの臨床的意義の解明を目的とし、ヒトでのグレリンと GHRH の併用投与における GH 分泌刺激作用およびその他の下垂体ホルモンへの影響と Lipopolysaccharide (LPS) 投与ラット (消耗性疾患モデルラット) における血漿

グレリン濃度の変化、およびグレリン投与の効果について検討を行ったものである。

健常成人男性に、合成ヒトグレリンおよび GHRH を併用投与したところ、相乗的、かつ用量依存的に GH 分泌刺激作用が認められた。特に低用量では重篤な副作用もなくその効果が著明であり、GH 欠損症における下垂体 GH 分泌能の診断薬としての有用性が示唆された。

次にラットに LPS を単回腹腔内投与したところ、血漿グレリン濃度は抑制されその効果は用量依存性であった。LPS を連続腹腔内投与したところ摂餌量および体重の減少を認め、コントロール群および Pair-fed 群と比べて血漿グレリン濃度の上昇が認められた。この LPS 連続投与ラットにグレリンを皮下投与したところ体重増加作用を認め、脂肪組織重量や血中レプチン濃度の増加も観察され、グレリンが消耗性疾患においてエネルギーバランスの調節作用を有し、その投与が治療的效果を発揮する可能性が示唆された。

以上の研究はグレリンの臨床的意義の解明に貢献し、グレリンの臨床応用に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年11月15日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。