

Physiological and Pathological Changes of Serum Growth Hormone-Binding Protein

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8262

血中成長ホルモン結合蛋白の生理的および病的動態とその意義

金沢大学医学部小児科学講座 (主任: 谷口 昂教授)

西 川 健

(平成3年2月9日受付)

ヒト血清には高親和性および低親和性の2種類の成長ホルモン (growth hormone, GH) 結合蛋白が存在することが知られている。そのうち高親和性結合蛋白は組織 GH 受容体由来と考えられている。本研究では血清 GH 結合蛋白レベルは組織 GH レセプターの動態を反映するのについて検討するとともに、ヒトにおいて GH 結合蛋白の生理的濃度および各種疾患での変動について詳しく検討した。組織 GH レセプターの動態と GH 結合蛋白の血中濃度との関係についてはラットを用いて、加齢による変化および、絶食およびストレプトゾチン誘発糖尿病の条件下で検討した。またヒト血清 GH 結合蛋白については、臍帯血および年令別の健康小児、インスリン依存型糖尿病、慢性腎不全、劇症肝炎および乳児難治下痢症、および GH 投与の有無別に GH 欠損およびターナー症候群において測定した。その結果ラットにおいて絶食あるいは糖尿病誘発により肝 GH レセプターが減少すると、血中 GH 結合蛋白も減少し、両者には有意な相関関係を認めた。したがって GH 結合蛋白は組織 GH レセプターの変動を反映していると考えられる。GH 結合蛋白および肝 GH 結合能は、ラットにおいて加齢とともに増加した。ヒトにおいても GH 結合蛋白は加齢により同様な変化を示し、臍帯血では低値で以後速やかに増加し5歳には成人同様な値となった。下垂体性小人症での GH 結合蛋白は、GH 投与の如何をとわず正常群との差を認めなかった。GH 投与をうけている下垂体性小人症児ではゾマトメジン C とは相関が認められなかったが、成長速度と血中 GH 結合蛋白に相関を認めた。ターナー症候群で GH 投与を受けていない者において GH 結合蛋白の低下が見られたが、GH 投与群では低下は見られなかった。インスリン依存型糖尿病、慢性腎不全、肝不全、低栄養状態では、GH 結合蛋白が低値をしめした。ターナー症候群、インスリン依存型糖尿病、慢性腎不全、肝不全、低栄養状態などの病態において組織 GH レセプターの減少が示唆される。このように GH 結合蛋白の測定により、種々の病態における GH 受容体の変動を評価することが可能であった。

Key words Growth hormone (GH), GH-binding protein, GH receptor

甲状腺ホルモンやステロイドホルモンは、血液中では大部分がこれらホルモンと特異的に結合する結合蛋白との複合体として存在している。ホルモン作用を示すのは結合蛋白と結合していない、いわゆる遊離型ホルモンであり、これらのホルモンに対する結合蛋白は末梢でのホルモンの作用を調節している。成長ホルモン (growth hormone, GH) については、ヒト血清中にホルモンと結合する蛋白の存在することが1960年代より報告されていた^{1)~9)}。しかしポリペプチドホルモンは一般には遊離型で血液中に存在すると考えられていたため、それらは、実験における人工産物であろうと

考えられていた¹⁰⁾。またヒト血液における GH は、本来の分子量の 22K のもののほかに、いわゆる“big”あるいは“big-big”GH とよばれる大分子量の GH が存在することが知られている。これらの一部は GH の二量体およびオリゴマーであることが示された⁸⁾。1986年になってはじめて Baumann ら⁹⁾ および Herington ら¹⁰⁾により、ヒト血清中に GH に特異的に結合する蛋白の存在が認められた。

この GH 結合蛋白は、ヒト以外の哺乳類においても存在し^{11)~14)}、GH 受容体分子の細胞外部分と同一であることが近年報告された^{15)~18)}。また GH 受容体の異常

Abbreviations: GH, growth hormone; hGH, human growth hormone

と考えられていた Laron 型小人症で、血中 GH 結合蛋白が欠如しているとの報告より¹⁹⁾²⁰⁾、血中 GH 結合蛋白が GH 受容体の異常を反映していることが推察されている。しかし生理的状態あるいは種々の疾患における GH 結合蛋白の動態は、未だ不明の点が多い。そこで、今回ゲル濾過法を用い血中 GH 結合蛋白を測定し、(1)ラットにおける組織 GH 受容体と血中 GH 結合蛋白の関連、(2)ヒトでの年齢依存型変化および各種疾患における GH 結合蛋白の変動について検討した。

対象および方法

I. 対 象

1. ラットに於ける検討

ラットはウイスター系のものを用いた。糖尿病および絶食ラットの作成には、体重 140-180g の非妊娠メスを用いた。いずれのラットも12時間ごとの明暗周期をもった人工照明下で飼育した。いずれのラットも午後4時から午後6時の間に頸椎脱臼法により瞬間的に屠殺し、下大静脈より採血したのち、肝臓を摘出し、以下の実験に供した。

1) ラットの加齢による GH 結合蛋白の変動の検討
生後1日および1, 2, 3週および12週のラットを用いた。血清および肝ともきわめて少量の検体しか得られない生後1日 (n=8)、生後1週 (n=7)、2週 (n=4)、3週 (n=4) についてはそれぞれ検体を1つにまとめて処理を行った。

2) 糖尿病および絶食ラット

糖尿病ラットは、150mM クエン酸緩衝液 (pH4.5) に 100mg/ml の濃度で溶解したストレプトゾトシン (Sigma Chemical Co., St. Louis, 米国) 100mg/kg を腹腔内注射して作成した²¹⁾。対照群には、緩衝液のみ投与した。両群とも摂食は自由とした。ストレプトゾトシン投与群は、投与翌日および屠殺直前の随時尿にて全例マルチステックス[®] (エームス三共、東京) で尿糖陽性により糖尿病発症を確認し投与7日目に屠殺した。絶食ラットは、屠殺24時間または72時間前より、水分のみの摂取とした。

2. ヒトにおける GH 結合蛋白の年齢依存性変動
臍帯血5例および正常児1歳未満3例、1歳以上5歳未満7例、5歳以上10歳未満4例、10歳以上15歳未満8例、15歳以上30歳未満8例計35例について検討した。

3. 各種疾患に於ける GH 結合蛋白の検討

1) 下垂体小人症

下垂体小人症の診断は、厚生省診断基準に基づき、

身長が同性、同年齢の (標準値 - 2 標準偏差) 以下、年間成長率 4.5cm 以下、骨年齢/歴年齢比80%以下で、2種類以上の GH 分泌刺激試験を施行し GH 頂値 5ng/ml 以下に該当するものとした。採血時ヒト GH (human growth hormone, hGH) 補充療法を受けているもの27例 (6~17歳平均11.1歳)、hGH 補充療法開始前または終了したもの5例 (6~23歳、平均14.5歳) について検討した。

2) ターナー症候群

ターナー症候群は、染色体検査により同症と診断され外来通院中の13例について、治験によるヒト GH 0.32~0.65u/kg/w の投与の有無別に GH 結合蛋白とソマトメジンC、身長の伸び率、骨年齢/歴年齢比との関連について検討した。hGH 投与を受けているものは5例 (9~18歳、平均14.7歳) で、核型は 45X, 46XX/45X, 45X/46XXr, 45X/47XXX, 46Xi (Yq) 各1例であった。hGH 投与を受けていないものは8例 (5~18歳、平均12.3歳) で、核型は 46XXp- 2例、45X/47XXX 2例、45X/46XXr 2例、46XXp/45X 1例、45X/46Xi (Yq) 1例であった。

3) インスリン依存型糖尿病

インスリン依存型糖尿病は、発症後6か月以上経過し、現在インスリン治療中の16例 (6~22歳、平均10.3歳) について検討した。全症例ともいわゆるハネムーン期は過ぎており、朝夕2回中間型および即効型インスリンの混注、または毎食前の即効型と一日一回の遅効型インスリンによる頻回投与方法を行っていた。一日当たりのインスリンの投与量は 0.8~1.1U/kg であった。

4) 慢性腎不全

慢性腎不全は、現在末期腎不全のため腹膜透析を受けている5例 (6~23歳、平均15.0歳) について検討した。腎不全の原因は、1例が間質性腎炎、他症例は診断時すでに萎縮腎となっており不明であった。血中尿素窒素は 35~156mg/dl、ヘモグロビン 5.9~8.3g/dl、総蛋白 5.1~7.7g/dl であった。

5) 劇症肝炎

B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎で、発症後29日目死亡した37歳の男性について、ヘパラスチンテストと血中 GH 結合蛋白の推移について検討した。

6) 乳児難治下痢症

1歳6か月男児の乳児難治下痢症で、経中心静脈栄養を受けていたがカテーテル感染のためカテーテル抜去後、再留置できず、経中心静脈栄養を再開するまでの14日間、末梢静脈よりの維持輸液と経口あわせて一日あたりの熱量摂取が 10Cal/kg 程度という極端な低

栄養状態となった症例において、経中心静脈栄養挿入前後での体重と GH 結合蛋白の変化を検討した。

II. 方 法

1. 血中 GH 結合蛋白

被検血清 $50\mu\text{l}$ に、 ^{125}I -hGH (比活性 $114\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$, New England Nuclear, 英国) $40,000\text{cpm}$ および非特異結合の測定時 RI 非標識 hGH (コルポルモン[®], 日研化学, 東京) $1\mu\text{g}$ を加え、リン酸緩衝液 ($50\text{mM PO}_4, 150\text{mM NaCl}$, pH 7.0) にて全量を $400\mu\text{l}$ とし、 37°C の恒温槽中で振とうし 60 分反応させた後ただちに氷冷し反応を停止、そのうちの $200\mu\text{l}$ を、以下のゲルクロマトグラフィーに供した。 4°C の恒温室にて、FPLC[®] システム (Pharmacia, Uppsala, スウェーデン), Superose[®] 12HR 10/30 カラム (Pharmacia), 移動相 ($50\text{mM PO}_4, 150\text{mM NaCl}$, NaN_3 0.25%, pH 7.0) を用い 0.5ml 毎の分画を採取し各分画の放射能活性をオートウエルガンマカウンター ARC-500 (アロカ, 東京) で測定した。過剰非標識 hGH の存在で消失するピークにおける放射活性を GH 特異結合能とした。加えた総放射活性に対する GH 特異結合能の割合について百分率で表した値を GH 結合蛋白とした。

2. 肝 GH 受容体の調整および GH 結合能の測定²⁹

ラット肝を 4 倍量氷冷 0.25M 蔗糖液に加え、ハサミで細切したのちホモジナイザー (Ultra-Turrax[®], 柴田科学器械工業, 東京) で破碎した。この試料を、 12000g で 20 分 4°C にて遠心し、上清をさらに 100000g で 60 分 4°C にて超遠心した。得られたペレットは、トネイン TP[®] (大塚製薬, 東京) を用いて蛋白定量し、蛋白濃度が $2\text{mg}/\text{ml}$ になるように、 10mM CaCl_2 , 25mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) に浮遊し、ラット肝ミクロゾーム分画検体とした。ラット肝ミクロゾーム分画 GH 結合能は、検体 $150\mu\text{l}$ に ^{125}I -hGH $20,000\text{cpm}$, 非特異結合能測定用検体においては非標識 hGH 600ng を加え、反応用緩衝液すなわち、 10mM CaCl_2 , 25mM Tris-HCl , bovine serum albumin (fraction V, Sigma Chemical Co.) 0.25% , pH 7.4 にて、総量 $400\mu\text{l}$ とし、 20°C 16 時間振とうし反応させた。反応は氷冷 25mM 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 5.4) を加えて停止させたそれらの試料を、 1500g , 10 分 4°C にて遠心したのち、上清を吸引除去して残りの沈殿部分の放射活性をオートウエルガンマカウンターで測定した。ラット肝ミクロゾーム分画 GH 特異結合能は、各検体毎に総結合能および非特異結合能をそれぞれ 4 回測定し、その平均値の差を ^{125}I -hGH 総カウント数に対する百分率で表した。

3. 臨床的検討

身長伸び率は、採血時より 12~15 か月前からの伸び率を 1 年あたりの伸びに換算して示した。骨年齢は Greulich & Pyle の基準²⁸ によった。ソマトメジン C はラジオイムノアッセイ法 (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, 米国) により測定した。

4. 統計学的処理

得られた数値は、平均値±標準偏差で示した。2 群間の平均の差の検定には Student-t 検定を用いた。相関分析は最小 2 乗法により検定した。危険率 5% 以下の統計学的に有意差ありとした。

成 績

I. GH 結合蛋白溶出パターン

図 1 に ^{125}I -hGH と血清とを反応させ FPLC システムにて分離した各分画ごとの放射活性を示す。ボイドボリューム (分画 No. 16), 分子量 67Kd のマーカーよりやや大きいピーク (分画 No. 24) および分子量 25Kd のマーカー付近 (分画 No. 29) の 3 つのピークが認められた。 $1\mu\text{g}$ の非標識 hGH を反応系に加えると、分画 No. 24 付近のピークが消失した。この過剰非標識 hGH の存在で消失するピークにおける放射活性を GH 特異結合能とし、以下の検討を行った。

II. GH 結合蛋白測定条件についての検討

図 2a に示すように、GH 特異結合能は加えた被検血清量 $150\mu\text{l}$ まで用量依存性に増加した。血清 $50\mu\text{l}$, 緩衝液および ^{125}I -hGH からなる反応液中に種々の濃度で非標識 GH を加えると、図 2b に示すように非標識 GH 約 $1\mu\text{g}$ により ^{125}I -hGH との結合が消失

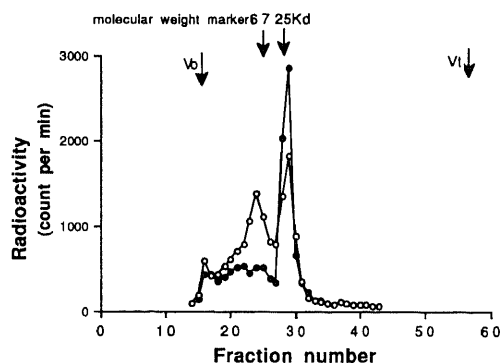


Fig. 1. Superose 12HR 10/30 profile of ^{125}I -human growth hormone (hGH) incubated with $50\mu\text{l}$ of human plasma. ○, incubated without non-radiolabeled hGH; ●, incubated with $1\mu\text{g}$ of non-radiolabeled hGH.

した。図 2c に示すように特異結合は反応時間約45分でほぼ平衡に達した。この結果より、以下の実験は、血清量50 μ l, 反応時間60分で行った。この条件での測定間変動は測定値の5%以下であった。

III. ラットにおける検討

1. 加齢との関係

図 3 にラットの加齢による肝ミクロゾーム分画 GH 結合能および血清 GH 結合蛋白の関係を示す。生後1日ではゲル濾過での GH 結合蛋白分画のピークは認められなかった。加齢とともに GH 結合蛋白は増加し3週齢では4.6%と成熟ラットに近い値を示した。ラット肝ミクロゾーム分画の GH 結合能は、3週において成熟ラットの半分程度であった。

2. 絶食の影響

ラットにおいて、絶食により図 4 に示すように血中

GH 結合蛋白はコントロール群 $4.8 \pm 1.4\%$ に対し、絶食1日 $3.0 \pm 0.3\%$ 、絶食3日群で $2.3 \pm 0.7\%$ と有意に低下した ($p < 0.01$)。また肝ミクロゾーム分画 GH 結合能は、コントロール群、絶食1日群、3日群それぞれ $11.4 \pm 3.0\%$ 、 $8.0 \pm 1.7\%$ ($p < 0.05$; コントロール群に対する比較、以下同様)、 $6.6 \pm 3.3\%$ ($p < 0.01$) と GH 結合蛋白と同様の低下を認めた (図 4)。すなわち絶食により GH 結合蛋白と肝ミクロゾーム分画 GH 結合能は平行して低下すると考えられる。

3. ストレプトゾトシン糖尿病の影響

ストレプトゾトシン糖尿病ラットにおいても、図 4 に示すように GH 結合蛋白 $2.3 \pm 0.6\%$ および肝ミクロゾーム分画 GH 結合能 $5.2 \pm 1.7\%$ と、対照群に比し有意に低下していた ($p < 0.01$)。

図 5 に、絶食およびストレプトゾトシン糖尿病のラットにおける血清 GH 結合蛋白と肝ミクロゾーム分画 GH 結合能の関係を示した。GH 結合蛋白と肝

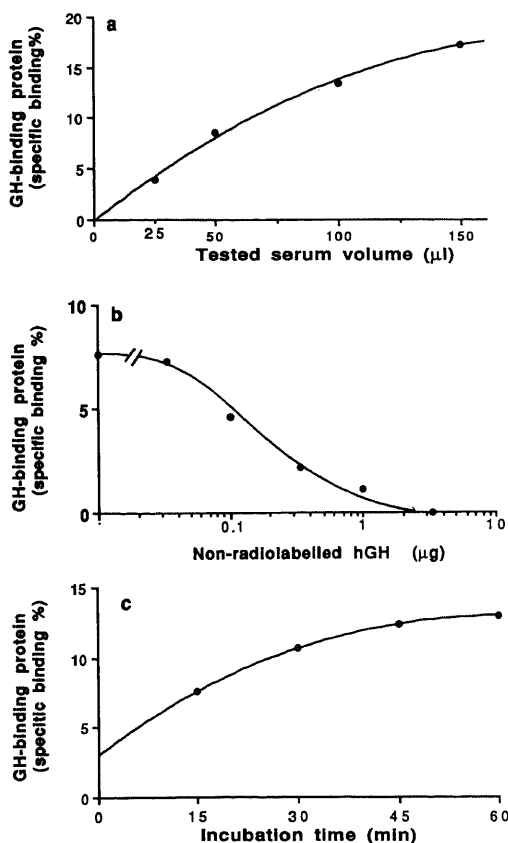


Fig. 2. Factors related with serum GH-binding protein measurement. (a) Dose-response curve of serum volume and GH-binding protein, (b) displacement of bound 125 I-hGH by non-radiolabelled hGH and (c) time course of 125 I-hGH specific binding during incubation.

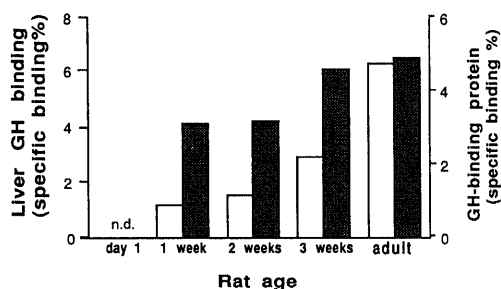


Fig. 3. Age-related changes in rat liver GH-binding capacity (open column) and levels of serum GH-binding protein expressed as 125 I-hGH specific binding % (closed column). n. d.; not detected.

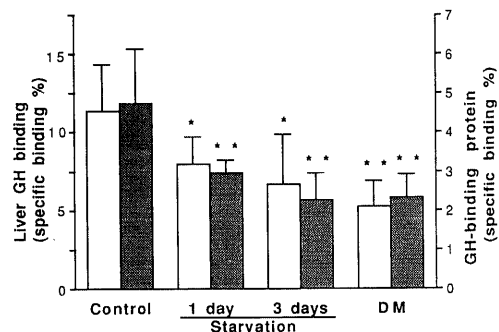


Fig. 4. Effects of starvation and streptozotocin-induced diabetes (DM) on rat liver GH-binding capacity (open column) and levels of serum GH-binding protein (closed column). **, $p < 0.01$ v.s. control; *, $p < 0.05$ v.s. control.

GH 結合能の間には、有意の正の相関関係が認められた。

IV. 正常ヒトにおける年齢と GH 結合蛋白の検討

図6に、ヒトにおける加齢による血清 GH 結合蛋白の変動を示す。臍帯血の GH 結合蛋白は $1.5 \pm 0.6\%$ と低値を示し、1歳未満で $2.7 \pm 1.4\%$ 、1歳以上5歳未満 $3.9 \pm 4.0\%$ と年齢とともに増加傾向を示した。5歳以上10歳未満 $6.3 \pm 0.7\%$ 、10歳以上15歳未満 $6.4 \pm 2.5\%$ 、15歳以上30歳未満では $6.9 \pm 1.5\%$ と5歳以上ではほぼ成人レベルとなった。このことより以後の検討では、5歳以上の20例 ($6.6 \pm 1.8\%$) を小児における正常対照値として用いた。

V. 各種疾患に於ける GH 結合蛋白の変動

図7に各種疾患に於ける GH 結合蛋白の変動について示す。各種疾患における GH 結合蛋白およびその臨床パラメーターとの関連については以下のごとくで

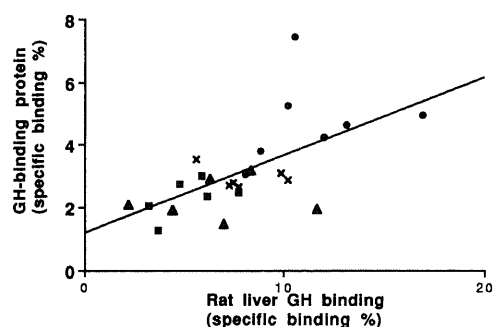


Fig. 5. Correlation between rat liver GH-binding capacity and levels of serum GH-binding protein in rats. ●, controls; ×, starved for 1 day; ▲, starved for 3 days; ■, streptozotocin-induced diabetic rats. Regression line; $y = 0.249x + 1.16$. Correlation coefficient, $r = 0.62$ ($p < 0.01$).

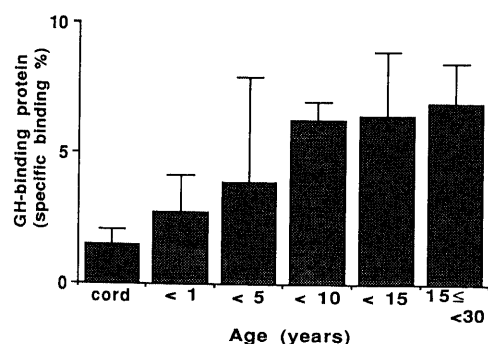


Fig. 6. Age-related change of GH-binding protein levels in human serum. Columns show mean value and vertical bars show standard deviation of each age group.

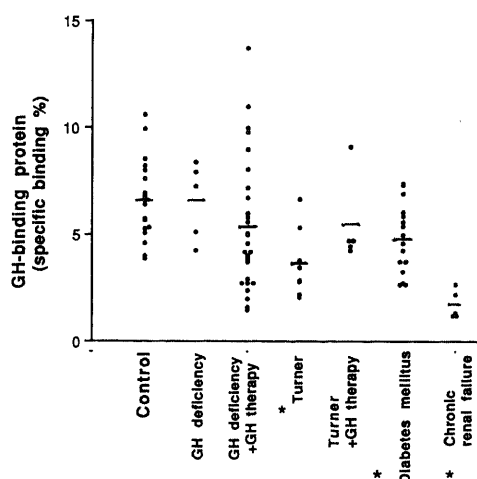


Fig. 7. Serum GH-binding protein levels in various diseases, i.e. GH deficiency, Turner syndrome, diabetes mellitus, chronic renal failure. Control group is consisted of healthy children and adults aged 5~30 years. Horizontal bars show mean value of the each group. *, $p < 0.01$. v.s. control.

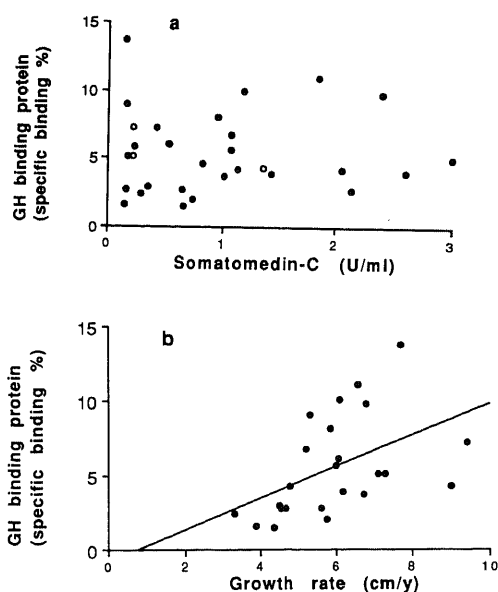


Fig. 8. GH-binding protein levels and clinical parameters in GH deficient patients. (a) Relationship between somatomedin-C and GH-binding protein in GH deficient patients with (●) and without (○) GH replacement therapy. (b) Correlation between growth rate and GH-binding protein in GH deficient patients with GH replacement. Regression line; $y = 1.02x - 0.86$. Correlation coefficient; $r = 0.48$ ($p < 0.05$).

あった。

1. 下垂性小人症

下垂性小人症での GH 結合蛋白は、GH 非投与群と $6.6 \pm 1.8\%$ および投与群と $5.4 \pm 3.1\%$ といずれも対照群の 6.6% との有意差は認めなかった (図 7)。図 8 に示すごとく、GH 依存性に主として肝が産生するソマトメジン C と、GH 結合蛋白の間には、GH 投与にかかわらず有意の相関関係を認めなかった。しかし GH 投与を受けている者では、GH 結合蛋白と年間成長率との間に正の相関関係が認められた。図 9 に示すごとく、GH 投与を受けている群では GH 投与後の期間が長い者程身長伸びは低下する傾向がみられたが、GH 結合蛋白には一定の傾向は見られなかった。

2. ターナー症候群

ターナー症候群患者では、GH による無治療群に於て $3.7 \pm 1.6\%$ と、対照群の 6.6% に比し有意に GH 結合蛋白低値を認めた ($p < 0.01$) (図 7)。しかし GH 投与群では $5.5 \pm 2.1\%$ で、GH 結合蛋白の低下は認めなかった。図 10 に示すごとく、成長に関する指標として、ソマトメジン C、骨年齢歴年齢比および成長率を用いて検討したが、いずれも GH 結合蛋白との相関は認めなかった。

3. インスリン依存型糖尿病

インスリン依存型糖尿病患児では GH 結合蛋白は $4.8 \pm 1.6\%$ と有意に低かった (図 7) ($p < 0.01$)。図 11 に示すように、コントロールの指標としてグルコヘモ

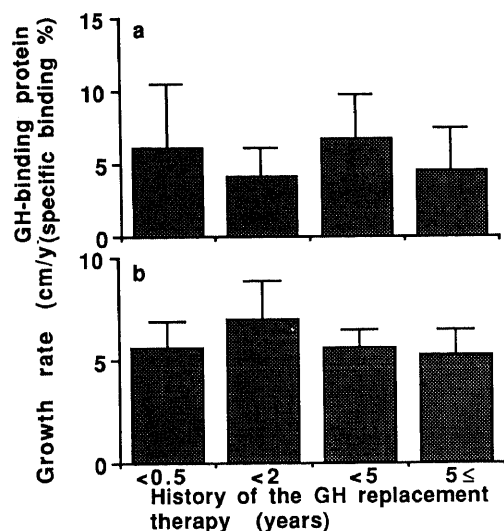


Fig. 9. Effect of duration of the GH replacement therapy on GH-binding protein and growth rate. Columns show mean value; bars show standard deviation.

グロビン HbA1c, GH の作用の指標としてソマトメジン C をとりあげ GH 結合蛋白の関連について検討したが、いずれも相関は見られなかった。

4. 慢性腎不全

慢性腎不全患児では、GH 結合蛋白は $1.7 \pm 0.7\%$ と著明に低下していた (図 7) ($p < 0.01$)。またソマトメジン C は $0.79 \sim 1.26 \text{ U/ml}$ で、GH 結合蛋白との相関関係は認めなかった。

5. 劇症肝炎

図 12 に示すごとく、劇症肝炎患者では、経過中肝臓における蛋白合成能の指標となるヘパラスチンテストの値と平行して GH 結合蛋白の変動が見られた。

6) 乳児難治下痢症

図 13 に示すごとく、乳児難治下痢症で低栄養状態となった患児において、経中心静脈栄養の開始後の栄養状態の改善を反映した体重の回復とともに GH 結合

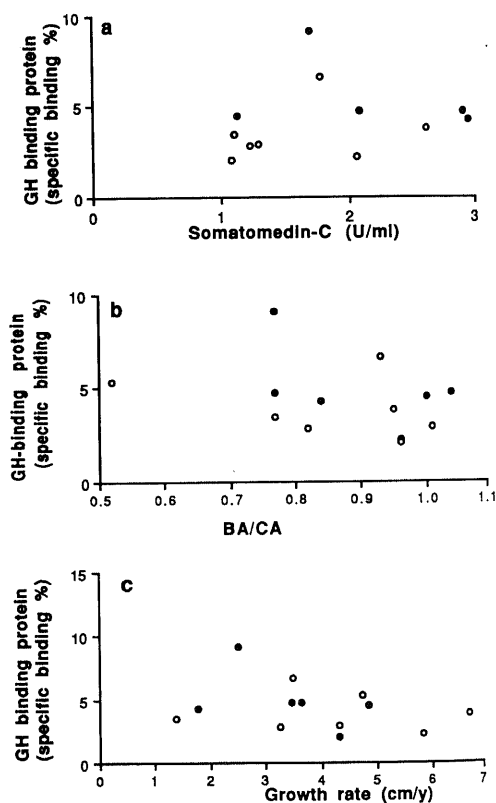


Fig. 10. GH-binding protein and clinical parameters in Turner syndrome. Relation between GH-binding protein levels and (a) somatomedin-C, (b) bone age/chronological age ratio, (c) growth rate, is shown. ●, patient with GH therapy; ○, patient without GH therapy.

蛋白の上昇を認めた。

考 察

GH 受容体は肝細胞²⁴⁾、脂肪細胞、リンパ球²⁵⁾、線維芽細胞²⁶⁾などに広く分布している。一方ヒト血中に GH と特異的に結合する蛋白が存在し⁹⁻¹⁰⁾、その結合蛋白には、分子量 60~65Kd の高親和性蛋白および分子量 100K の低親和性蛋白の 2 種類が存在することが示されている²⁷⁾。ヒトにおける高親和性の GH 結合蛋白と肝 GH 受容体分子の細胞外部分は受容体単ク

ローン抗体を用いた研究より同一との報告がされた¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。またヒトおよび家兎で GH 受容体の cDNA がクローニングされ、家兎 GH 結合蛋白のアミノ基末端でのアミノ酸配列と cDNA より予想されるアミノ酸配列が一致した¹⁵⁾。また GH 受容体の異常と考えられている Laron 型小人症で、高親和性の血中 GH 結合蛋白が欠如しているとの報告より¹⁹⁾²⁰⁾、血中 GH 結合蛋白が組織 GH 受容体の異常を反映していることが推察されている。一方低親和性 GH 結合蛋白は、起源および量的変動、生理的意義についてはわかっていない。その理由として低親和性 GH 結合蛋白は、ゲル濾過法においてポイドボリュームのごく近く溶出されるため分離し難いこと、また GH との親和性が低く分解能を良くするためにカラムを長くすると条件によってはカラム流出中にトレーサーと離れてしまう可能性があり再現性のある測定はまだ確立していない²⁴⁾。これらの理由より、本研究では組織 GH 受容体と構造上密接な関連のある、高親和性 GH 結合蛋白について検討した。

GH 受容体と GH 結合蛋白の変動について、本研究では GH 非依存性に肝 GH 受容体の減少をきたす飢餓状態および糖尿病ラットを用い検討したが、図 5 に示すごとく GH 受容体および結合蛋白との間に有意の相関関係が認められた。ラットにおける肝 GH 受容体と GH 結合蛋白の、GH 依存性の変動については、すでに両者が相関すると報告されている²⁸⁾。これらの成績は、血中 GH 結合蛋白が、主要な GH 標的臓器

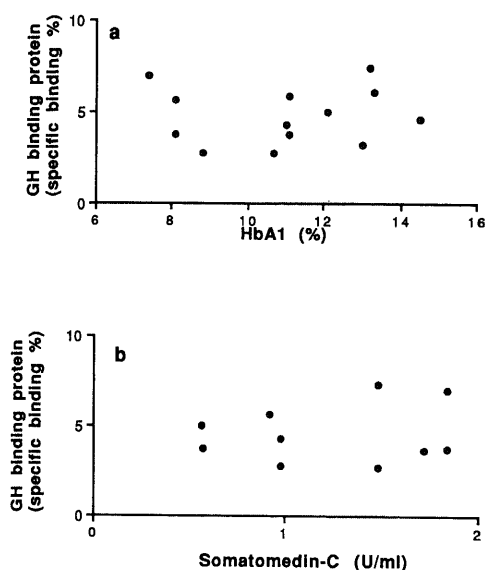


Fig. 11. Correlation between GH-binding protein and glycohemoglobin (HbA_{1c}) (a), somatomedin-C (b) in diabetic patient received insulin therapy.

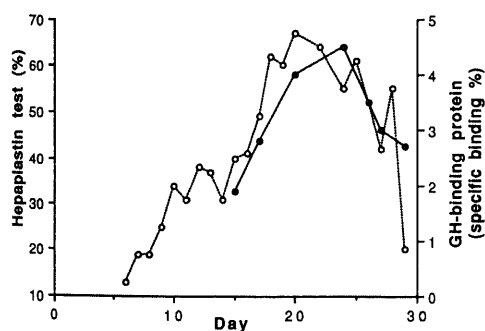


Fig. 12. Serial changes in the hepaplastin test values (○) and GH-binding protein levels (●) in a patient with fulminant hepatitis. The patient died on day 29.

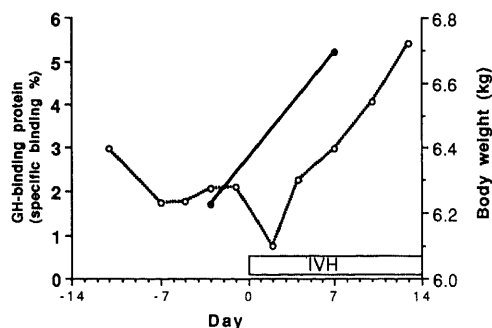


Fig. 13. Changes in body weight (○) and GH-binding protein levels (●) during clinical course of a 1.5 year-old boy with intractable diarrhea. From the day -14 to day 0, the patient was free from intravenous hyperalimentation (IVH) and his caloric intake was as low as 50 Cal/cay. Three days after IVH, the caloric intake was increased to 530 Cal/cay.

と考えられている肝の GH 受容体結合能をよく反映することを示している。したがって、血中 GH 結合蛋白を測定することによって GH 受容体の変動を間接的に知ることが可能であると考えられる。

組織 GH 受容体は GH 依存性および非依存性に変動することが知られている。GH 欠損状態においては肝 GH 受容体は減少し、GH 投与により回復すると報告されている²⁹⁾。本研究におけるヒトにおける GH 欠損の症例では GH 結合蛋白の低下は認めなかった(図 7)。このことは、これらの症例において組織 GH 受容体の有意な減少がないことを示唆するが、症例の多くは GH の部分欠損であるため、わずかながら分泌されていた GH により受容体の発現が保たれていた可能性も否定できない。

GH 補充療法による下垂体性小人症児の身長増加促進効果は、治療開始後次第に減少する。図 8 に示すごとく成長と GH 結合蛋白に相関が見られ、GH 受容体レベルの関与が示唆される。図 9 に示すように、身長増加の経時的減少は確認されたが、GH 結合蛋白には一定の傾向は見られず、したがって GH 受容体レベルの変動により経時的な成長率の低下がおこるのではないと考えられる。

ターナー症候群の症例では、図 7 に示すごとく GH 投与を受けていない患児で GH 結合蛋白が低値を示しており、組織 GH 受容体の減少が示唆された。ターナー症候群は、女兒の成長障害の主要な原因のひとつであり、自然歴では最終身長は欧米において 142.9cm³⁰⁾日本人で 138cm 前後³¹⁾と報告されている。本症候群において GH 治療の有効性が示されているが³²⁾、低身長をきたす機序については十分に理解されていない。ターナー症候群での GH 分泌刺激試験における GH 分泌能については、低下しているとするもの^{33)~35)}、正常と差がないとするものがあり^{37)~39)}、また GH の脈動的分泌様式の研究で、生理的分泌の低下がみられる症例も報告されているが⁴⁰⁾、本症候群における低身長の原因は GH 分泌不全によるものではない。GH に依存性であるソマトメジン C は、本症の思春期前では正常であり⁴¹⁾、また思春期で増加のみられないことはソマトメジン C の分泌刺激となるエストロゲン分泌低下が関与しており⁴²⁾、GH 欠乏のためではないとみられている。従って、本症候群で認められる GH 結合蛋白の低下は GH 分泌の影響によるものではないと思われる。GH 分泌以外の要因による GH 受容体の発現の低下が、本症候群での成長障害に関与していると考えられる。

GH 受容体は GH 以外に多くの要因により変動す

る。加齢によりラット肝 GH 受容体は増加する⁴³⁾。またヒトにおいても GH 結合蛋白の年齢依存性が報告されており⁴⁴⁾、今回の検討においても確認された(図 3 および図 6)。成長速度のもっとも早い乳幼児期に GH 結合蛋白は低く、GH 受容体発現は少ないことを示していた。この矛盾は、ソマトメジン C でも同様にみられ⁴⁵⁾、胎児期から乳児期の成長には血中の GH はあまり関与していないことが推察される。GH 欠損児において、1 歳ごろまで成長障害が明らかになってこないことは⁴⁶⁾、こうした時期には GH・ソマトメジン C の系を介さない成長が起こっていることを示すもの⁴⁷⁾と思われる。

図 7 に示すごとくインスリン依存型糖尿病患児においても GH 結合蛋白の低下が認められ、肝 GH 受容体の減少があることが示唆された。コントロール不良なインスリン依存型糖尿病では、GH 分泌は亢進している一方ソマトメジン C は低下している^{48)~50)}。インスリン依存型糖尿病モデルであるストレプトゾトシン糖尿病ラットにおいて、インスリンの投与により GH 受容体の回復傾向がみられたとの報告があり、糖尿病における GH 受容体の減少の機序として、受容体の発現を促進する作用をもつインスリンの供給の減少が考えられる⁵¹⁾。今回乳児における低栄養状態での検討においても GH 結合蛋白の低下が認められ、GH 受容体の減少が示唆された(図 13)。低栄養状態における GH 受容体の減少⁵²⁾も絶食によるインスリン分泌の減少を介した 2 次的変化かであろうとの報告がある⁵³⁾。しかしこれらすべてをインスリンのみで説明するのは無理がある。餌の総カロリーを変えず蛋白含量のみを減らしたラットにおいてソマトメジン C の減少するなど⁵⁴⁾、栄養や代謝が GH の作用に関与していることが報告されている。また糖尿病患児は、十分なインスリン投与を受けており、インスリン以外にも GH 結合蛋白の減少する要因がある可能性があると思われる。

慢性腎不全の症例では、GH 結合蛋白の明らかな低下をみた(図 7)。腎不全ラットでは GH は正常である一方、インスリン低値を示すことから⁵⁵⁾、腎不全による GH 結合蛋白の減少機序の一つとしてインスリンの減少を考えることができる。またソマトメジン C 結合蛋白の増加によるソマトメジン C 活性低下が慢性腎不全での成長障害に関与していると考えられており⁵⁶⁾、ソマトメジン C が肝 GH 受容体に影響するか否か注目される。現在のところソマトメジン C の GH 受容体に及ぼす影響について検討した報告はないが、今回の検討では GH 欠損、ターナー症候群、糖尿病および腎不全のいずれの病態においても GH 結合蛋白ソ

マトメジンCとの関連は見い出せなかった(図8a, 10a, 11a).

劇症肝炎における検討で, GH 結合蛋白質はヘパラスチンテストの値と平行して変動していた(図12). このことは, GH 結合蛋白や GH 受容体が肝臓の蛋白合成能によっても変動することを示している.

組織 GH 受容体と血中 GH 結合蛋白の関連が本研究の主目的のひとつであったが, ラットでの結果をヒトに単純に対応させるにはいくつか問題がある. 第一にコントロール不良のインスリン依存型糖尿病患者では, 血中ソマトメジン活性は低値を示し成長障害を呈する一方血中 GH は増加する⁽⁴⁸⁾⁻⁽⁵⁰⁾. ストレプトゾチンによる糖尿病ラットでは, GH 放出因子の減少およびソマスタチンの増加により, GH の合成および分泌は低下しているとの報告があり⁽⁶⁰⁾, GH の血中レベルからみると厳密には同一疾患のモデルでない. 第二にヒト GH はヒトだけでなくラットでも成長促進効果を示すが, ラット GH はヒトでは成長促進効果を示さないことや, ヒト GH は lactogenic な活性も示すなど⁽⁶⁰⁾, ラットとヒトでは種族間の差がある点も問題として残る.

しかしながらヒトの種々の病態において肝臓などの GH 受容体について検討することは, 検体の採取の点で難しい. リンパ球に GH 受容体が証明されているが, アイソトープ標識 GH を用いた結合実験では 10^{6-9} の細胞が必要であり, より感度の良い測定系が必要である⁽⁶⁰⁾. 今回の成績が血中 GH 結合蛋白の動態が組織 GH 受容体の変動を反映することを示しえたので, ヒトにおける GH 受容体の解析に有力な手段として用いられよう.

結 論

1. 絶食あるいは糖尿病誘発によりラットの肝 GH 受容体が減少すると, 血中 GH 結合蛋白も減少し, 両者には有意な相関関係を認めた. ラットにおいて血中の GH 結合蛋白は肝 GH 受容体動態を反映すると考えられる.

2. ヒトおよびラットにおいて, GH 結合蛋白は出生時低値を示し加齢とともに増加した. このことは組織 GH 受容体の年齢依存性を示すものと思われる.

3. 下垂体性小人症では GH 結合蛋白の低下は認めなかった. GH 投与中の下垂体性小人症患者では, 成長速度と血中 GH 結合蛋白に相関を認めたが, ソマトメジンCとは相関が認められなかった.

4. ターナー症候群で無治療患者において GH 結合蛋白の低下が見られたが, GH 投与患者では低下は見

られなかった. ターナー症候群での低身長の一因として受容体の減少が関与していると思われ, GH 投与は GH 結合蛋白を増加させると考えられる.

5. インスリン依存型糖尿病, 慢性腎不全, 肝不全や低栄養状態において, GH 受容体の減少が示唆された. また肝不全では GH 結合蛋白の減少をみとめたが, これは肝の蛋白合成能の低下を反映していると考えられる.

謝 辞

稿を終えるに臨み, 御指導と御校閲を賜りました恩師谷口昂教授に深甚なる謝意を表します. また終始直接ご指導いただきました佐藤保助教授ならびに五十嵐登先生に深謝の意を申し上げます. あわせて本研究遂行に多大な御協力を頂きました金沢大学アイソトープ総合センター, 医学部付属動物実験施設のスタッフおよび小児科教室員の皆様に心より感謝いたします.

なお, 本論文の要旨は第24回日本小児内分泌学会(於旭川, 1990)にて発表した.

文 献

- 1) Touber, J. L. & Maingnay, D.: Heterogeneity of human growth hormone: influence on a radio-immunoassay of the hormone in serum. *Lancet*, 1, 1403-1405 (1963).
- 2) Hadden, D. R. & Prout, T. E.: A growth hormone binding protein in normal human serum. *Nature*, 202, 1342-1343 (1964).
- 3) Collipp, P. J. & Kaplan, S. A.: Interaction of ^{14}C -labeled human and bovine growth hormone with serum proteins. *Biochem. Biophys. Acta.*, 117, 416-423 (1966).
- 4) Collipp, P. J. Kaplan, S. A., Boyle, D. C. & Shimizu, C. S. N.: Protein bound human growth hormone. *Metabolism*, 13, 352-358 (1964).
- 5) MacMillan, D. R., Schmid, J. M., Eash, S. A. & Read, C. H.: Studies on the heterogeneity and serum binding of human growth hormone. *J. Clin. Endocrinol.*, 27, 1090-1094 (1967).
- 6) Berson, S. A. & Yalow, R. S.: State of human growth hormone in plasma and changes in stored solutions of pituitary growth hormone. *J. Biol. Chem.*, 241, 5745-5749 (1966).
- 7) Nixon, D. A. & Jordan, R. M.: Conversion of CSF monomeric growth hormone to large growth hormone with exposure to serum. *Acta Endocrinol.*, 111, 289-295 (1986).
- 8) Stolar, M. W., Amburn, K. & Baumann,

G.: Plasma "big" and "big-big" growth hormone (GH) in man: an oligomeric series composed of structurally diverse GH monomers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **59**, 212-218 (1984).

9) **Baumann, G., Stolar, M. W., Amburn, K., Barsano, C. P. & DeVries, B. C.**: A specific growth hormone-binding protein in human plasma: initial characterization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **62**, 134-141 (1986).

10) **Herington, A. C., Ymer, S. & Stevenson, J.**: Identification and characterization of specific binding proteins for growth hormone in normal human sera. *J. Clin. Invest.*, **77**, 1817-1823 (1986).

11) **Peeters, S. & Friesen, H. G.**: A growth hormone binding factor in the serum of pregnant mice. *Endocrinology*, **101**, 1164-1183 (1977).

12) **Ymer, S. I. & Herington, A. C.**: Evidence for the specific binding of growth hormone to a receptor-like protein in rabbit serum. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **41**, 153-161 (1985).

13) **Emtner, M. & Roos, P.**: Identification and partial characterization of a growth hormone-binding protein in rat serum. *Acta Endocrinol. (Copenh)*, **122**, 296-302 (1990).

14) **Spencer, S. A., Hammonds, R. G., Henzel, W. J., Rodriguez, H., Waters, M. J. & Wood, W. I.**: Rabbit liver growth hormone receptor and serum binding protein. *J. Biol. Chem.*, **263**, 7862-7867 (1988).

15) **Leung, D. W., Spencer, S. A., Cachianes, G., Hammonds, R. G., Collins, C., Henzel, W. J., Barnard, R., Waters, M. J. & Wood, W. I.**: Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature*, **330**, 537-543 (1987).

16) **Barnard, R. & Waters, M. J.**: Serum and liver cytosolic growth-hormone-binding proteins are antigenically identical with liver membrane "receptor" types 1 and 2. *Biochem. J.*, **237**, 885-892 (1986).

17) **Baumann, G. & Shaw, M. A.**: Immunochemical similarity of the human plasma growth hormone-binding protein and the rabbit liver growth hormone receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **152**, 573-578 (1988).

18) **Barnard, R., Quirk, P. & Waters, M. J.**:

Characterization of the growth hormone-binding protein of human serum using a panel of monoclonal antibodies. *J. Endocrinol.*, **123**, 327-332 (1989).

19) **Daughaday, W. H. & Trivedi, B.**: Absence of serum growth hormone binding protein in patients with growth hormone receptor deficiency (Laron dwarfism). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **84**, 4636-4640 (1987).

20) **Baumann, G., Shaw, M. A. & Winter, R. J.**: Absence of the plasma growth hormone-binding protein in Laron-type dwarfism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **65**, 814-816 (1987).

21) **Ganda, O. P., Rossini, A. A. & Like, A. A.**: "Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes*, **25**, 595-603 (1976).

22) **Igarashi, N., Minami, S., Kajiwara, S. & Sato, T.**: Correlative study of radioreceptor assay and radioimmunoassay of serum growth hormone (GH): screening for bioinactive GH in short stature. *Acta Paediatr. Jpn.*, **29**, 269-276 (1987).

23) **Greulich, W. & Pyle, S.**: *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*, 2nd ed., p1-251, Stanford University press, Stanford, Calif., 1969.

24) **Carr, D. & Friesen, H. G.**: Growth hormone and insulin binding to human liver. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **42**, 484-493 (1976).

25) **Lesniak, M. A., Gorden, P., Roth, J. & Gavin III, J. R.**: Binding of ¹²⁵I-human growth hormone to specific receptors in human cultured lymphocytes: characterization of the interaction and a sensitive radioreceptor assay. *J. Biol. Chem.*, **249**, 1661-1667 (1974).

26) **Murphy, L. J., Vrhovsek, E. & Lazarus, L.**: Identification and characterization of specific growth hormone receptors in cultured human fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **57**, 1117-1124 (1983).

27) **Baumann, G. & Shaw, M. A.**: A second, lower affinity growth hormone-binding protein in human plasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **70**, 680-686 (1990).

28) **Bick, T., Amit, T., Barkey, R. J., Herts, P., Youdim, M. B. H. & Hochberg, Z.**: The interrelationship of growth hormone (GH), liver membrane GH receptor, serum GH-binding protein

- activity, and insulin-like growth factor I in male rat. *Endocrinology*, **126**, 1914-1920 (1990).
- 29) **Baxter, R. C. & Zaltsman, Z.**: Induction of hepatic receptors for growth hormone (GH) and prolactin by GH infusion is sex independent. *Endocrinology*, **115**, 2009-2014 (1984).
- 30) **Lyon, A. J., Preece, M. A. & Grant, D. B.**: Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch. Dis. Child.*, **60**, 932-935 (1985).
- 31) **Takano, K., Shizume, K., Hibi, I., Suwa, S. & Okada, Y.**: Crosssectional growth study with patients with Turner's syndrome. *Endocrinol. Jpn.*, **35**, 631-638 (1988).
- 32) **Rosenfeld, R. G.**: Update on growth hormone therapy for Turner's Syndrome. *Acta Paediatr. Scand. (Suppl)*, **356**, 103-108 (1989).
- 33) **Van Vliet, G.**: Hormonal changes during development in Turner's syndrome. *Acta Paediatr. Scand.*, **343**, 31-37 (1988).
- 34) **Duke, E. M. C., Hussein, D. H. & Hamilton, W.**: Turner's syndrome associated with growth hormone deficiency. *Scott. Med. J.*, **26**, 240-246 (1981).
- 35) **Laczi, F., Julesz, J., Janaky, T. & Laszlo, F. A.**: Growth hormone reserve capacity in Turner's syndrome. *Horm. Metab. Res.*, **11**, 664-666 (1979).
- 36) **Cappa, M., Loche, S., Borrelli, P., Corda, R., Marini, R., Porcedda, C. & Pintor, C.**: Growth hormone response to growth hormone releasing hormone 1-40 in Turner's syndrome. *Horm. Res.*, **27**, 1-6 (1987).
- 37) **Kaplan, S. L., Abrams, C. A. L., Bell, J. J., Conte, F. A. & Grumbach, M. M.**: Growth and growth hormone; changes in serum level of growth Hormone following hypoglycemia in 134 children with growth retardation. *Pediatr. Res.*, **2**, 43-63 (1968).
- 38) **Donaldson, C. L., Wegienka, L. C., Miller, D. & Forsham, P. H.**: Growth hormone studies in Turner's syndrome. *J. Clin. Endocr.*, **28**, 383-385 (1968).
- 39) **Meadow, S. R., Boucher, B. J., Mashiter, K., King, M. N. R. & Stimmler, L.**: Growth hormone secretion in subjects with ovarian dysgenesis and Turner's syndrome. *Arch. Dis. Child.*, **43**, 595-597 (1968).
- 40) **Ross, J. L., Long, L. M., Loriaux, D. L. & Cutler, Jr, G. B.**: Growth hormone secretory dynamics in Turner syndrome. *J. Pediatr.*, **106**, 202-206 (1985).
- 41) **Ranke, M. B., Blum, W. F., Haug, F., Rosendahl, W., Attanasio, A., Enders, H., Gupta, D. & Bierich, J. R.**: Growth hormone, somatomedin levels and growth regulation in Turner's syndrome. *Acta Endocrinol(Copenh)*, **116**, 305-313 (1987).
- 42) **Cuttler, L., Van Vliet, G., Conte, F. A., Kaplan, S. L. & Grumbach, M. M.**: Somatomedin-C levels in children and adolescents with gonadal dysgenesis: differences from age-matched normal females and effect of chronic estrogen replacement therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **60**, 1087-1092 (1985).
- 43) **Maes, M., De Hertogh, R., Watrin-Granger, P. & Ketelslegers, J. M.**: Ontogeny of liver somatotrophic and lactogenic binding sites in male and female rat. *Endocrinology*, **113**, 1325-1332 (1983).
- 44) **Silbergeld, A., Lazar, L., Erster, B., Keret, R., Tepper, R. & Laron, Z.**: Serum growth hormone binding protein activity in healthy neonates, children and young adults: correlation with age, height and weight. *Clin. Endocrinol*, **31**, 295-303 (1989).
- 45) 諏訪城三, 古川敏仁, 徳弘悦郎, 田中敏章, 横谷進, 勝又規行, 前坂機江, 日鼻淳子, 山田由美: 正常小児における血中ソマトメジンC値. ホルモンと臨床, **35**, 273-277 (1987).
- 46) **DiGeorge, A. M.**: Hypopituitarism. In Behrman, R. E., Vaughan, III, V. C. & Nelson, W. E. (eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 13th ed., p.1177-1181, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1987.
- 47) **Quattrin, T., Albini, C. H., Cara, J. F., Vandlen, R. L., Milles, B. J. & MacGillivray, M. H.**: Quantitation of urinary somatomedin-C and growth hormone in preterm and fullterm infants and normal children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **66**, 792-797 (1988).
- 48) **Johansen, K. & Hansen, A. P.**: Diurnal

serum growth hormone levels in poorly and well-controlled juvenile diabetics. *Diabetes*, **20**, 239-245 (1971).

49) **Molnar, G. D., Taylor, W. F., Langworthy, A. & Fatourech, V.**: Diurnal growth hormone and glucose abnormalities in unstable diabetics: studies of ambulatory-fed subjects during continuous blood glucose analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **34**, 837-846 (1972).

50) **Corrall, R. J., Hunter, W. M., Campbell, I. W., Harrower, A. D. B., Duncan, L. J. P. & Clarke, B. F.**: Reversal by insulin treatment of abnormal growth hormone pattern in newly diagnosed diabetes mellitus. *Acta Endocrinol.*, **77**, 115-121 (1974).

51) **Vignieri, R., Squatrito, S., Pezzino, B., Filetti, S. & Polosa, P.**: Growth hormone levels in diabetes. Correlation with the clinical control of the disease. *Diabetes*, **25**, 167-172 (1976).

52) **Drejer, J., Hendriksen, C., Nielsen, L. M., Binder, C., Hagen, C. & Kehlet, H.**: Diurnal variations in plasma prolactin, growth hormone, cortisol and blood glucose in labile diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol.*, **6**, 57-64 (1976).

53) **Hayford, J. T., Danney, M. M., Hendrix, J. A. & Thompson, R. G.**: Integrated concentration of growth hormone in juvenile-onset diabetes. *Diabetes*, **29**, 391-398 (1980).

54) **Tamborlane, W. V., Hintz, R. L., Genel, M., Falig, P. & Sherwin, R. S.**: Insulin-infusion pump treatment of diabetes: Influence of improved metabolic control on plasma somatomedin levels. *N. Eng. J. Med.*, **305**, 303-307 (1981).

55) **Herschopf, R., Plotnick, L. P., Kaya, K., Benedict, G. W., Hadji-Georgopoulos, A., Margiolis, S. & Kowarski, A. A.**: Short term improvement in glycemic control utilising continuous subcutaneous insulin infusion: The effect on 24-hour integrated concentration of counterregulatory hormone and plasma lipids in insulin dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **54**, 504-509 (1982).

56) **Arias, P., Kerner, W., De La Fuente, A. & Pfeifer, E. F.**: Abnormal growth hormone levels in insulin-dependent diabetic patients under continuous subcutaneous insulin infusion and intensified

conventional treatment. *Acta Endocrinol.*, **107**, 250-255 (1984).

57) **Press, M., Tamborlane, W. V. & Sherwin, R. S.**: Importance of raised growth hormone levels in mediating the metabolic derangements of diabetes. *N. Eng. J. Med.*, **310**, 810-815 (1984).

58) **Wurzbarger, M. I., Prelevic, G. M., Sonksen, P. H., Peric, L. A., Till, S. & Morris, R. W.**: The Effects of improved blood glucose on growth hormone and cortisol secretion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol.*, **32**, 787-797 (1990).

59) **Baxter, R. C., Bryson, J. M. & Turtle, J. R.**: Somatogenic receptors of rat liver: regulation by insulin. *Endocrinology*, **107**, 1176-1181 (1980).

60) **Maes, M., Underwood, L. E. & Ketelslegers, J.-M.**: Plasma somatomedin-C in fasted and refed rats: close relationship with changes in liver somatogenic but not lactogenic binding sites. *J. Endocrinol.*, **97**, 243-252 (1983).

61) **Baxter, R. C., Bryson, J. M. & Turtle, J. R.**: The effect of fasting on liver receptors for prolactin and growth hormone. *Metabolism*, **30**, 1086-1090 (1981).

62) **Finidori, J., Postel-Vinay, M. C. & Kleinknecht, C.**: Lactogenic and somatotrophic binding sites in liver membranes of rat with renal insufficiency. *Endocrinology*, **106**, 1960-1965 (1980).

63) **Maiter, D., Mase, M., Underwood, L. E., Fliesen, T., Gerard, G. & Ketelslegers, J.-M.**: Early changes in serum concentrations of somatomedin-C induced by dietary protein deprivation in rat: contributions of growth hormone receptor and post-receptor defects. *J. Endocrinol.*, **118**, 113-120 (1988).

64) **Tonshoff, B., Mehls, O., Heinrich, U., Blum, W. F., Ranke, M. B. & Schauer, A.**: Growth-stimulating effects of recombinant human growth hormone in children with end-stage renal disease. *J. Pediatr.*, **116**, 561-566 (1990).

65) **Olchovsky, D., Bruno, J. F., Wood, T. L., Gelato, M. C., Leidy, Jr. J. W., Gilbert, Jr., J. M. & Berelowitz, M.**: Altered pituitary growth hormone (GH) regulation streptozotocin-diabetic rats: a combined defect of hypothalamic somatostatin and GH-releasing factor. *Endocrinology*,

126, 53-61 (1990).

66) Tanaka, T., Shiu, R. P. C., Gout, P. W., Beer, C. T., Noble, R. L. & Friesen, H. G.: A new sensitive and specific bioassay for lactogenic

hormones: measurement of prolactin and growth hormone in human serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51, 1058-1063 (1980).

Physiological and Pathological Changes of Serum Growth Hormone-Binding Protein
Takeshi Nishikawa, Department of Pediatrics, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa
920—*J. J. J. Med. Soc.*, 100, 283—295 (1991)

Key words growth hormone (GH), GH-binding protein, GH receptor

Abstract

Two growth hormone (GH)-binding proteins have been identified in human serum and a high-affinity binding protein is thought to be derived from tissue GH receptor. This report aimed to assess whether the GH-binding protein level reflects tissue GH receptor and how it alters in physiological and pathological states in man. To analyze the relationship between tissue GH receptor and GH receptor and GH-binding protein, age-related changes and alteration during starvation, as well as in streptozotocin-induced diabetes were examined in rats. The serum GH-binding protein was also measured in human cord blood and healthy children of various ages, patients with GH deficiency and Turner's syndrome with or without GH therapy, patients with insulin dependent diabetes, chronic renal failure, fulminant hepatitis and malnutrition. The GH-binding protein was assayed with the gel-filtration method. GH receptor binding was evaluated using microsomal fraction of liver. Starvation and diabetes both reduced GH binding to the receptor and serum GH-binding protein in rat. The receptor and the GH-binding protein had significant correlation. Rat GH-binding protein increased with age and was parallel to the rise in the liver GH receptor. Similarly in humans, the low level of the GH-binding protein in cord blood rose rapidly with age and reached to the adult level by 5 years of age. GH deficient patients had comparable levels of GH-binding protein to those in normal controls irrespective of GH treatment. There was a significant correlation between GH-binding protein and growth rate, but not with somatomedin-C, in the patients with GH replacement. In patients with Turner's syndrome, GH-binding protein was significantly reduced, which was restored by GH. GH-binding protein was also decreased in patients with insulin dependent diabetes mellitus, chronic renal failure, fulminant hepatitis and malnutrition, suggesting that liver GH receptors may also be suppressed in these disorders. Thus, the measurement of serum GH-binding protein enables changes in tissue GH receptors in various clinical disorders to be evaluated.