

GRF を介する GH の分泌に及ぼす Metoclopramide の影響

安達 典子, 松木 道裕, 西田 聖幸, 津島 公, 米田 正也, 尾山 秀樹,
堀野 正治

dopamine antagonist である metoclopramide が GRF を介する GH の分泌に及ぼす影響をみる目的で, GRF 単独投与, および GRF と metoclopramide の同時投与時の GH の反応について健康人を対象として検討した. GRF (100 μg iv) 単独刺激による GH 頂値 $17.1 \pm 5.6 \text{ ng/ml}$ は, metoclopramide 併用投与により $28.4 \pm 6.5 \text{ ng/ml}$ (metoclopramide 10 mg 経口投与した場合), もしくは $23.7 \pm 8.2 \text{ ng/ml}$ (metoclopramide 5 mg/hr 点滴静注投与した場合) に増加した. すなわち metoclopramide によって GRF を介する GH の反応は増強を示す結果を得た. この機序として, metoclopramide は内因性 dopamine による視床下部からの somatostatine 分泌を阻害する可能性と, 下垂体に直接作用して GH 分泌を抑制する内因性 dopamine を阻害する可能性とが考えられた.

(昭和63年7月21日採用)

Effects of Metoclopramide on Growth Hormone Releasing Factor (GRF)-Mediated Growth Hormone (GH) Response to GRF in Normal Subjects

Noriko Adachi, Michihiro Matsuki, Seikoh Nishida, Koh Tsushima,
Masaya Yoneda, Hideki Oyama and Masaharu Horino

The present study was designed to investigate the effects of metoclopramide (dopamine antagonist) on GRF-mediated GH responses in normal subjects. All the subjects showed a normal serum GH response to GRF. Pretreatment with metoclopramide enhanced the GRF-mediated GH response. These results suggest that metoclopramide inhibits dopamine-mediated somatostatine release in the hypothalamus, or directly inhibits the secretion of dopamine in the pituitary.

(Accepted on July 21, 1988) *Kawasaki Igakkaishi* 14(4): 566-570, 1988

Key Words ① Growth hormone releasing factor ② Growth hormone
③ Dopaminergic pathway ④ Metoclopramide

はじめに

下垂体からの growth hormone (GH) の分泌に対する dopaminergic pathway の役割について種々の研究がされている。1982年に

Guillemin ら¹⁾によって構造が解明された growth hormone releasing factor (GRF) は、下垂体からの GH 分泌に刺激的に働き、somatostatine は GH 分泌に抑制的に働く。これ以外

に, neurotransmitter としての catecholamine による GH の分泌調節が注目されている. 今回我々は, dopamine antagonist である metoclopramide が GRF を介する GH の分泌に及ぼす影響について検討した.

対象と方法

1. metoclopramide 経口投与

健康人 12 名 (男性 5 名, 女性 7 名, 年齢 18~28 歳, 平均年齢 23.9 歳) を対象とした. 対象者は昼食を絶食とし, ベッド上 30 分の安静の後, 以下の負荷試験を行った. (1) GRF 単独投与; GRF 100 μ g を静注し, -20, 0, 15, 30, 45, 60, 90 および 120 分に採血した. (2) GRF, metoclopramide 同時投与; GRF 静注 2 時間前に metoclopramide 10 mg を経口投与し (1) と同様に採血した.

2. metoclopramide 点滴静注投与

健康人 7 名 (男性 3 名, 女性 4 名, 年齢 19~20 歳, 平均年齢 19.3 歳) を対象とし, metoclopramide の経口投与の場合と同じ条件で以下の負荷試験を行った. (1) metoclopramide 単独投与; -45 分から 120 分の間に metoclopramide を 5 mg/hr の速度で点滴投与し, -45, -30, 0, 15, 30, 45, 60, 90 および 120 分に採血した. (2) GRF 単独投与; GRF 100 μ g を 0 分に静注し (1) と同様に採血した. (3) metoclopramide, GRF 同時投与; -45 分から 120 分の間に metoclopramide 5 mg/hr の速度で点滴投与し, 0 分に GRF 100 μ g を静注し (1) と同様に採血した.

GRF は human GRF (h-GRF, 1-44) を 0.15M NaCl, 1 mM HCl, 1 mM ascorbic acid の溶液で 100 μ g/ml とし, 0.2 μ m cellulosenitrate filter を通して滅菌し, 安全性確認後使用した.

GH 測定は radioimmunoassay を用いて行った. 125 I-hGH 標識は h-GH (Somatonorm) をクロロミンT法に

て標識した. h-GH 抗血清は NIAMDD-anti-rabbit hGH (AFP-97720133) を 1:100,000 に希釈したものを用い, standard は NIAMDD-hGH-RP-1 (AFP-4793-B) を 0, 0.78, 1.56, 3, 12, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 ng/ml の標準液として使用した. 第二抗体として gout-anti-rabbit serum を 1:16 に希釈したものを用いた.

radioimmunoassay の方法は, 125 I-hGH 100 μ l (7,000-10,000 dpm) と 100 μ l の standard または血清 sample に, h-GH 抗体 100 μ l を加え (最終倍率 50 万倍となる), 室温で 24 時間 incubation した後, 第二抗体 100 μ l, 0.4% normal rabbit serum 100 μ l を加え, さらに室温で 24 時間 incubation した. その後, bound と free を遠心分離を用いて分離し, 上清を aspiration 除去した. bound の radioactivity を γ -counter (Aloka ARC-300) を用いて測定した. この assay 系における CV は inter-assay 7.1%, intraassay 5.3% であった. 回収試験は平均 96.1%, 希釈試験は 16 倍まで直線性を示した. assay 感度は 0.5 ng/ml であった. GH 測定値は平均 \pm SEM で表し, 有意差検定は Student t-test を用いて行った.

結 果

1. GRF に対する GH の反応

健康人 12 名における, GRF 100 μ g 投与時の GH の分泌反応を **Figure 1** に示した. 血清

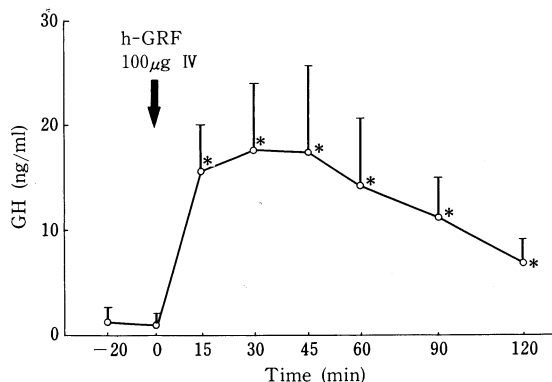


Fig. 1. Serum GH response to h-GRF in twelve normal subjects (Mean \pm SEM).

* $P < 0.05$ vs basal GH level

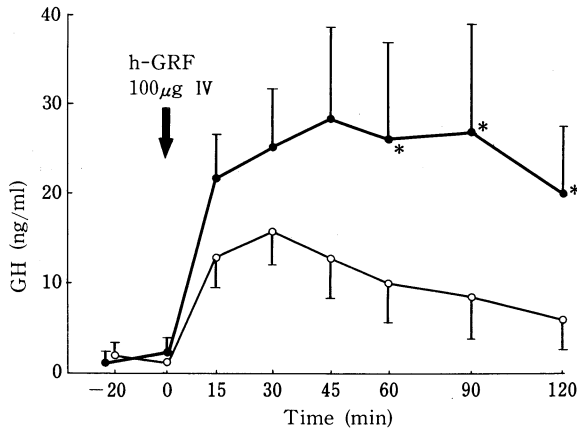


Fig. 2. Effect of metoclopramide on serum GH response to h-GRF in seven normal subjects (Mean \pm SEM). \circ — \circ , h-GRF; \bullet — \bullet , 10 mg metoclopramide administered 120 min before h-GRF. * $P < 0.05$ vs h-GRF administration

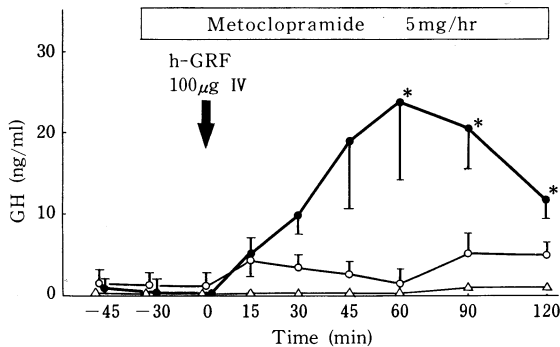


Fig. 3. Effect of metoclopramide on serum GH response to h-GRF in four normal subjects (Mean \pm SEM). \circ — \circ , h-GRF; \bullet — \bullet , h-GRF 5 mg/hr metoclopramide infusion; \triangle — \triangle , 5 ng/hr metoclopramide infusion only. * $P < 0.05$ vs h-GRF administration

GHは前値 0.7 ± 0.4 ng/mlから15分後には 15.5 ± 3.7 ng/mlの有意な増加反応を示した。その頂値は30分後と45分後の 17.1 ± 5.6 ng/mlであった。

2. metoclopramide 経口投与の影響

健常人12名に metoclopramide 10 mg を経口投与し、2時間後に GRF 100 μ g を静注した時の GH の反応を **Figure 2** に示した。12名中10名で GRF に対する GH の増加反応がみられたが、このうち7名において metoclopramide 同時投与で GH の反応は明らかに増強した。GRF 単独投与では、GH の頂値は $15.6 \pm$

4.5 ng/ml であったのに対し、metoclopramide を同時投与した場合の GH の頂値は 28.4 ± 6.5 ng/ml と有意な増強を認めた。なお、GRF に対する GH 増加反応がみられなかった2名では、metoclopramide を同時投与しても GH の増加反応はみられなかった。

3. metoclopramide 点滴静中投与の影響

健常人7名に対し、metoclopramide を5 mg/hr の速度で点滴投与中に GRF の負荷試験を行った。7名中5名で GRF に対する GH の増加反応を認めた。GRF に対して GH の増加反応がみられた5名のうち4名では、metoclopramide 同時投与により GH の反応は増強した (**Fig. 3**)。GH のピークは、GRF 単独投与の場合 4.9 ± 1.8 ng/ml であったのに対し、metoclopramide 同時投与では、 23.7 ± 8.2 ng/ml と明らかな増加を認めた。また、GRF に対する GH の増加反応がみられなかった2名のうち、1名では metoclopramide 同時投与により GRF に対する GH の増加反応が認められた。

考 察

今回の我々の検討で、dopamine antagonist である metoclopramide は GH の基礎値に変化を与えなかったが、GRF を介する GH の分泌を増強した。metoclopramide は経口投与、点滴静注投与の二通りで行ったが、投与方法でその効果に差はみられなかった。

Giusti ら²⁾ は別の dopamine antagonist である domperidone を GRF と同時投与した時 GH 分泌は増強したと報告しており、今回の我々の結果と一致する。一方、Jordan ら³⁾ は metoclopramide と GRF を同時投与した時、

GH の分泌に変化はみられなかったとしている。これらの結果の相違について、Jordan らは薬剤の投与方法、または対象の違いによるものと説明しているが、我々の検討でも metoclopramide を同時投与しても GH 分泌に変化のない例もあり、この点についてはさらに検討が必要と思われる。

dopamine は、GH の基礎的な分泌に対しては刺激的に作用するが、^{4),5)} 他の GH 刺激物質、例えばインスリン低血糖、アルギニンによる分泌刺激に対しては抑制的に働く⁶⁾ という報告もある。Bansal ら⁶⁾ によると、dopamine は基礎的な GH 分泌に対して刺激的に働くが、インスリン低血糖による GH 分泌刺激に対しては抑制的に働く。しかし、この dopamine による抑制作用は、metoclopramide の前投与で消失する。これらの結果は、GH の基礎分泌状態ではみられない dopamine の GH 抑制作用が存在することを示唆している。Marcovitz ら⁷⁾ は *in vitro* の正常人の下垂体組織において、dopamine は直接下垂体に作用し GH 分泌を抑制するが、この抑制作用は *in vivo* においては視床下部一下垂体以外の経路を介する GH 刺激作用によって抑えられていると説明している。また、acromegaly における paradoxical な GH の反応は、この視床下部一下垂体以外の経路を介する GH 刺激作用の異常によるものと考えられる。

dopamine は GH 分泌に対して、*in vivo* で

は刺激作用、抑制作用の両方の役割をもっている。刺激作用について、dopamine は視床下部からの GRF 分泌を促進し、その結果下垂体からの GH 分泌を増加させる⁸⁾ と考えられている。抑制作用については、視床下部からの somatostatine 分泌を促進し、^{9),10)} その結果として GH 分泌を抑制するか、または下垂体に直接作用して GH 分泌を抑制する、⁷⁾ と考えられている。

我々は、dopamine antagonist として metoclopramide を使用したが、metoclopramide 単独投与が GH の分泌を刺激するという報告¹¹⁾ がある。この場合 metoclopramide は dopamine antagonist として作用するのではなく、cholinergic, catecholaminergic, serotonergic pathway を刺激し、GH 分泌を促すと考えられている。今回の metoclopramide 単独投与では GH 分泌のみられた例はなかったが、metoclopramide によって GRF を介する GH の分泌は増強された。この機序としては、metoclopramide が内因性 dopamine による視床下部からの somatostatine 分泌を阻害した可能性と、下垂体に直接作用して GH 分泌を抑制する内因性の dopamine を阻害した可能性とが考えられた。

最後に h-GH radioimmunoassay kit を御提供くださった NIAMDD (National Institute of Arthritis and Digestive Disease) に深謝致します。

文 献

- 1) Guillemin, R., Brazeau, P., Bohlen, P., Esch, F., Ling, N. and Wehrenberg, W. B.: Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 218: 585-587, 1982
- 2) Giusti, M., Mazzocchi, G., Sessarego, P., Mignone, D. and Giordano, G.: Effects of GRF (1-40) and domperidone on GH secretion in normal man. *Clin. Endocrinol.* 21: 339-343, 1984
- 3) Jordan, V., Dieguez, C., Lafaffian, I., Rodriguez-Arnavo, M. D., Gomez-Pan, A. and Scanlon, M. F.: Influence of dopaminergic, adrenergic blockade and TRH administration on GH responses to GRF 1-29. *Clin. Endocrinol.* 24: 291-298, 1986
- 4) Boyd, A. E. and Lebovitz, H. E.: Stimulation of growth hormone secretion by L-dopa. *N. Engl. J. Med.* 283: 142-146, 1970

- 5) Leebaw, W.F. and Lee, L. A.: Dopamine affects basal and augmented pituitary hormone secretion. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 47 : 480—487, 1978
- 6) Bansal, S. A., Lee, L. A. and Woolf, P. D.: Dopaminergic stimulation and inhibition of growth hormone secretion in normal man: Studies of the pharmacologic specificity. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 53 : 1273—1277, 1981
- 7) Marcovitz, S., Goodyer, C. G., Guyda, H., Gardiner, R. J. and Hardy, J.: Comparative study of human fetal, normal adult, and somatotrophic adenoma pituitary function in tissue culture. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 54 : 6—16, 1982
- 8) Chihara, K., Kashio, Y., Kita, T., Okimura, Y., Kaji, H., Abe, H. and Fujita, T.: L-dopa stimulates release of hypothalamic growth hormone-releasing hormone in humans. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 62 : 466—473, 1986
- 9) Negro-Vilar, A., Ojeda, S. R., Arimura, A. and MacCann, S. M.: Dopamine and norepinephrine stimulate somatostatine release by median eminence fragments in vitro. *Life Sci.* 23 : 1493—1497, 1978
- 10) Ertan, A., Taminato, T., Akdaman, K., Ryan, J. and Arimura, A.: Immunoreactive somatostatine in human pancreatic secretion. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 52 : 589—593, 1981
- 11) Massara, F., Tangolo, D., Godano, A., Goffi, S., Bertagna, A. and Molinatti, G. M.: Effect of metoclopramide, domperidone and apomorphine on GH secretion in children and adolescent. *Acta Endocrinol.* 108 : 451—455, 1985