

효모에서 발현된 유전자 재조합 인간 성장호르몬의 일반 약리작용

이은방 · 신국현 · 정명숙 · 김운자 · 윤기영 · 김정근
서울대학교 생약연구소
(Received October 24, 1990)

General Pharmacology of Recombinant Human Growth Hormone Expressed in *Saccharomyces cerevisiae*

Eun Bang Lee, Kuk Hyun Shin, Myung Sook Chung, Oon Ja Kim,
Ki Young Yoon and Jung Keun Kim
Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea

Abstract— The general pharmacological actions of recombinant human growth hormone (rHGH) were investigated. It had hypothermic action but neither sedative nor analgesic action. No pharmacological effects were observed in isolated guinea pig ileum and tracheal muscle and rat fundus and uterus. Slight hypotensive action with no effect on respiration was revealed at a dose of 20 IU/kg i.v. of rHGH in rabbits. The rHGH exhibited a weak inhibitory action of glucose tolerance in normal rats, significantly lowered the blood glucose contents in adrenalectomized rats 20 min after i.v. administration (80IU/kg), and produced a significant inhibitory effect on *in vitro* glycerol release in epinephrine-stimulated epididymal fat pad segments of rats.

Keywords □ Recombinant human growth hormone, general pharmacological actions, insulin-like action.

인간 성장호르몬(HGH)은 뇌하수체 전엽에서 분리되어 Li 등¹⁾에 의하여 아미노산의 결합서열과 두 개의 이황화물결합이 확인되었고 분자량 22,000 인 polypeptide와 이외의 수종 variant가 생체내에 존재한다. 체내에서 분비된 HGH은 간세포 표면의 수용체에 결합하여 이 간세포가 somatomedin을 합성 분비하고 이것이 신체의 각 조직으로 순환되어 성장을 촉진한다.²⁾

뇌하수체에서 분리 정제된 HGH은 그 수율이 낮고 다른 호르몬의 혼입으로 인하여 순수하게 정제하기 곤란하였으나, 1970년대 후반에 재조합 DNA 기법이 확립되면서 Goeddel 등³⁾이 처음으로 대장균에서 고순도로 HGH을 생합성하게 되었고 이 rHGH가 인체 성장에 유효하다는 임상보고가 있었고 이것이 이미 methionine rHGH로 확인되어⁴⁾ 임상에 쓰여지고 있다.

본 실험에서는 효모를 host로 한 유전자 재조합 인체 성장호르몬(rHGH)에 대하여 신약개발을 지향하여 수종의 일반 약리작용에 관하여 추구한 것이다.

실험재료 및 방법

1. 시료

본 인간 성장호르몬은 효모를 host로 하여 생성된 유전자 재조합 인체 성장호르몬(rHGH)으로서(주)럭키에서 개발한 제품(LBD-003)이다. 본 제품은 동결건조하여 vial에 밀봉된 상태로 제공받아서 4°C에서 보관하였으며 주사용 생리식염수에 적당한 농도로 용해시켜 사용하였다.

2. 사용동물 및 사육조건

본 연구소 동물실(22~25°C)에서 분만하여 사육

시킨 Sprague-Dawley 계의 흰쥐, ddY 계의 마우스, Hartley 계의 guinea pig, New Zealand White 계 가토를 사용하였고, 실험 중 실험실내의 명암은 12시간으로 자동조절시켰으며 사료는 삼양유지(주)의 흰쥐 및 마우스용 또는 가토사료를 급식하였으며 물은 수도수를 자유롭게 섭취토록 하였다.

3. 시약 및 기구

사용한 시약으로서 epinephrine, acetylcholine, histamine, insulin (from porcine pancreas), albumin (human), glycerokinase, α -glycerophosphate dehydrogenase (Typex), ATP, NAD 등은 Sigma Chem. Co.에서 구입하였고, oxytocin 은 (주)유한양행, glucose oxidase kit 는 (주)영동제약 제품을 사용하였으며, hexobarbital-Na 은 hexobarbital (Tokyokasei Co.)로부터 합성하여 사용하였고 기타 약물은 대한약전 제품 또는 일급시약을 사용하였다.

사용한 기기로서 rotarod 장치는 Dunham 등⁶⁾의 방법에 따라 제작한 것이고 physiograph 는 4 channel 의 Narco Co. 제품 (Model MK IV) 을 사용하고 체온측정계는 일본 直方立石電氣(株)의 digital 전자체온계 (Omron MC-III) 를 사용하고 UV spectrophotometer 는 Gilford Co.의 Model S-2600 을 사용하였다.

4. 실험방법

진정작용

Hexobarbital-Na 수면시간에 미치는 영향—본 시료를 대량, 즉 40 IU/kg 를 체중 22~25g 의 수컷 마우스 피하에 주사하고, 20 분 후에 hexobarbital-Na 70 mg/kg 을 복강에 투여하여 정향 반사가 상실되는 시간을 측정하였다. 대조약물은 chlorpromazine 2 mg/kg 을 피하주사하였다.

Rotarod 시험—Dunham 등⁶⁾의 방법원리에 따라서 직경 4 cm 의 회전봉이 1분에 12회 회전하도록 한 장치를 사용하였다. 선택된 체중 20~24g 의 수컷 마우스 10마리를 1군으로 하여 시료 40 IU/kg 을 피하주사하고 20분 후에 본 실험을 실시하여 1분 이내에 떨어지는 마우스를 계수하였다. 대조약물로는 chlorpromazine 을 사용하였다.

진통작용

Whittle 의 초산에 의한 writhing 증상 억제법⁷⁾에 준하여 실시하였다. 즉, 체중 20~25g 의 수컷

마우스에 시료 40 IU/kg 을 피하주사하고, 30 분 후에 0.7% 초산-생리식염액 0.1 ml/10g 을 복강내에 주사한 다음, 10분 후부터 10분간 writhing 증상의 발생수를 측정하였다. 이 때에 대조약물은 aminopyrine 을 사용하였다.

정상체온 하강작용

체중 100~120g 의 수컷 흰쥐의 체온을 digital 전자체온온도계로 측정된 후 30분만에 약물을 주사하고, 일정시간 간격으로 체온을 측정하였다. 대조약물은 aminopyrine 을 사용하여 실시하였다.

적출장기에 대한 작용

Guinea pig 적출 회장에 대한 작용—24시간 절식시킨 체중 180g 내외의 수컷 guinea pig 의 회장을 적출하여 상법에 의하여 실시하였다. 영양액은 Locke-Ringer 액을 사용하였고, 수욕의 온도는 32°C로 하였으며 영양액에의 주입가스는 carbogen 을 사용하였다.

흰쥐의 적출 fundus 절편에 대한 작용—체중 150g 내외의 암컷 흰쥐를 24시간 절식시킨 후 Vane 등의 방법⁸⁾에 따라 위를 적출하여 fundus 절편을 만들어 표본을 사용하여 상기와 같은 조건에서 실시하였다.

Guinea pig 적출기관 평활근에 대한 작용—체중 180g 내외의 guinea pig 기관근을 Takagi 등의 방법⁹⁾으로 연결하여 표본으로 사용하였고 상기와 같은 조건으로 실시하였다.

흰쥐의 적출 자궁에 대한 작용—체중 150g 내외의 암컷 흰쥐에 diethylstilbesterol 0.1 mg/kg 을 면실유에 현탁하여 피하주사하고 24시간 후에 자궁을 적출하여 표본을 만들고 상기와 같은 조건에서 상법에 따라 실시하였다.

가토의 혈압 및 호흡에 미치는 영향

체중 2.3 kg 내외의 수컷 가토를 10% urethane 용액 15 ml/kg 을 피하주사하여 마취시키고 경동맥압 (mmHg), 맥박수 (rate/min), 호흡심도 및 호흡수 (rate/min) 을 상법에 의하여 관찰하였다.

부신 적출 흰쥐의 혈당에 미치는 영향

부신 적출 흰쥐에 시료 및 insulin 2.5 IU/kg 씩을 정맥주사하고 시료 투여 후 20분 간격으로 4시간까지 안정맥으로부터 혈액을 채취한 다음, 혈청을 얻고 혈청의 glucose 함량을 측정하여 대조군과 비교하였다. 부신을 적출한 흰쥐에 있어서 부신 적출 후

Table I—The effect of recombinant human growth hormone (rHGH)

Activity	Method	Drug	Dose ^{a)}		Response ^{b)}
			(IU or mg/kg,	s.c.)	
1. Sedative	(1) Hexobarbital sleeping time	rHGH	40		-
		Chlorpromazine	2		+
	(2) Rotarod test	rHGH	40		-
		Chlorpromazine	2		+
2. Analgesic	(1) Acetic acid	rHGH	40		-
		Aminopyrine	50		+

^{a)}The units were IU or mg of rHGH or reference drug, respectively.

^{b)}The significant difference at a level of $p < 0.05$, is represented as positive result.

Table II—The effect of rHGH on the rectal temperature in rats

Group	Dose (IU/kg, s.c.)	No. of animals	Rectal temperature (°C, M±S.E.)									
			0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7 (hr)
Control	-	6	37.4	37.4	37.6	37.6	37.9	37.6	37.8	37.6	37.8	37.6
			±0.2	±0.1	±0.2	±0.1	±0.1	±0.2	±0.1	±0.1	±0.1	±0.1
rHGH	20	6	37.2	37.7	37.6	37.5	37.7	37.6	37.5	37.3	37.4	37.4
			±0.1	±0.1	±0.2	±0.1	±0.2	±0.1	±0.1	±0.1*	±0.1	±0.2
	40	6	37.3	37.6	37.5	37.6	37.6	37.7	37.4	37.2	37.4	37.4
			±0.03	±0.1	±0.1	±0.1	±0.1	±0.1	±0.1*	±0.1*	±0.1*	±0.1
Aminopyrine	70 (mg/kg)	6	37.6	36.1	36.7	36.9	37.4	37.7	37.6	37.5	37.9	37.6
			±0.1	±0.01**	±0.1**	±0.1**	±0.1**	±0.1	±0.1	±0.1	±0.1	±0.1

Significantly different from the control group; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4일간 생리식염수를 공급하면서 안정화시키고 제 5 일째에 실험을 실시하였다. 부신 적출 흰쥐의 대조군에는 2mg의 albumin을 함유한 생리식염수 1ml씩을, 시료투여군은 상기 용액에 시료를 용해시켜서 1ml씩을 투여하였다.

대조약물로서는 insulin을 사용하였으며 시료의 경우와 동일한 방법으로 투여하였다. Glucose의 정량은 glucose oxidase 법¹⁰⁾에 의하여었다.

흰쥐의 내당작용 시험

검체의 내당작용은 Kulakowski 등의 방법¹¹⁾에 준하여 측정하였다. 즉, 하룻밤 절식시킨 흰쥐에 insulin 또는 본 시료를 정맥주사하고 즉시 glucose 500mg/kg씩을 복강내 주사한 다음, 일정시간 간격으로 3시간까지 안정맥으로부터 채혈하여 혈청을 얻고, 혈청내의 glucose 함량을 glucose oxidase 법¹⁰⁾으로 측정하여 대조군의 그것과 비교하였다.

지방 분해작용에 미치는 영향

흰쥐의 부고환지방육(epididymal fat pad, EFP)의 지방 분해에 의하여 생성되는 glycerol의 양을 지표로 검토하였다.¹²⁾

즉, 정상 흰쥐를 처사시킨 후, 즉시 EFP를 적출하고 145~160mg씩을 삼각후라스크에 취하고 37°C에서 2시간 incubation하고 incubation medium 100µl씩을 취하여 glycerol을 정량하였다. 이때 glycerol 유리의 positive 대조군용 약물로서 insulin 및 epinephrine 0.1µg/ml씩을 가하여 주었다. Incubation medium의 glycerol 정량은 Wieland의 UV method¹³⁾에 의하여 실시하였다.

실험결과

1. 진정작용 및 진통작용

본 결과는 Table I에서 보는 바와 같다. 즉,

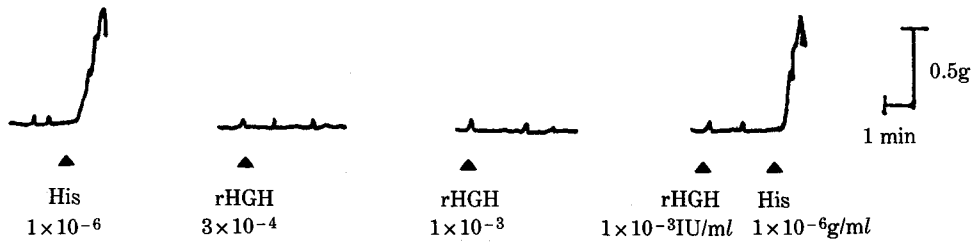


Fig. 1—The effects of rHGH on the guinea pig ileum.

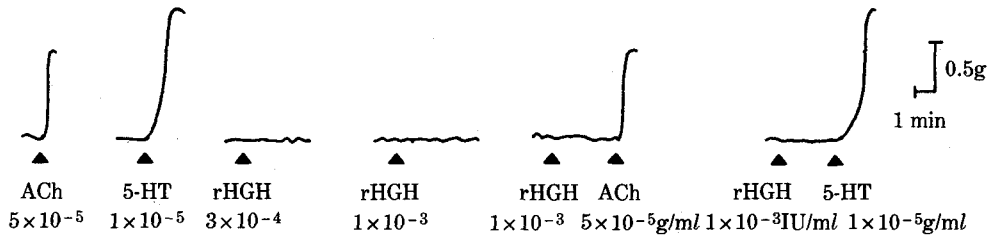


Fig. 2—The effects of rHGH on the rat fundus.

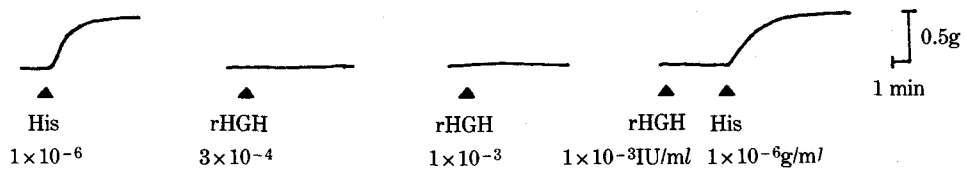


Fig. 3—The effects of rHGH on the guinea pig trachea.

Hexobarbital 수면시간에 대한 영향 및 rotarod 시험에 있어서 본 검체 rHGH 40 IU/kg 을 피하주사하였을 때, 아무런 영향을 인정할 수 없었고 대조약물인 chlorpromazine 2 mg/kg 투여시에는 유의성있는 효과를 나타내었다.

또한, 0.7% 초산의 복강내 투여에 의하여 유발된 writhing syndrome 에 있어서 rHGH 40 IU/kg 의 피하주사에 의하여 억제하지 아니하였으므로 진통작용을 인정할 수 없었다. 대조약물인 aminopyrine 50 mg/kg 투여시에는 그 증상을 억제하였다.

2. 정상체온 하강작용

rHGH 20 및 40 IU/kg 을 흰쥐에 피하주사하였을 때, 체온 하강작용을 인정할 수 있는 바, Table II 에 나타낸 바와 같다. 즉, 20 IU/kg 을 투여하였을 때에는 5 시간만에 체온이 대조군에 비하여 유의성있는 하강을 보였고 40 IU/kg 을 투여하였을 때에는 4, 5, 6 시간만에 하강을 보였다. Aminopyrine 70 mg/kg 을 투여하였을 때에는 0.5, 1, 1.5 및

2 시간만에 유의성있는 하강을 나타내었다.

3. 적출장기에 대한 작용

Guinea pig 회장에 대한 작용—본 실험의 결과는 Fig. 1 에 표시하였다. rHGH 3×10^{-4} 및 1×10^{-3} IU/ml 의 농도에서 회장에 직접 작용이 없었으며, histamine 1×10^{-6} g/ml 에 의한 수축을 rHGH 1×10^{-3} IU/ml 의 전처치에 의하여 길항작용을 나타내지 못하였다.

흰쥐의 적출 fundus 절편에 대한 작용—본 결과는 Fig. 2 에 표시한 바와 같이 rHGH 1×10^{-3} IU/ml 의 고농도에서도 직접작용이 없었으며 acetylcholine 5×10^{-5} g/ml 또는 5-hydroxytryptamine 1×10^{-5} g/ml 에 의한 수축에 대하여 rHGH 1×10^{-3} IU/ml 의 전처치가 아무런 길항을 나타내지 못하였다.

Guinea pig 기관 평활근에 대한 작용—Fig. 3 에 표시한 바와 같이 rHGH 3×10^{-4} 및 1×10^{-3} IU/ml 의 농도에서 기관 평활근에 아무런 영향이 없었

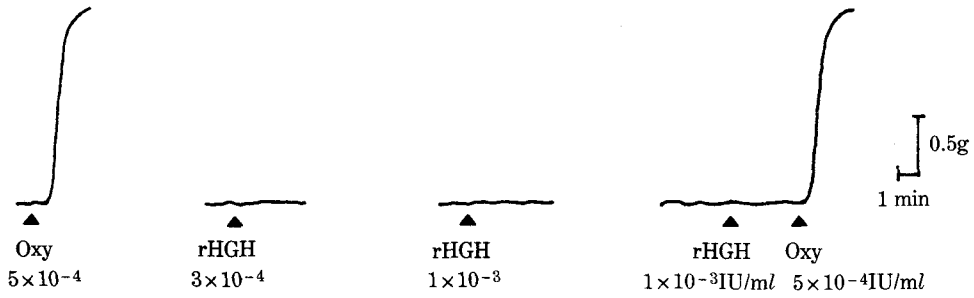


Fig. 4—The effect of rHGH on the estrogenized rat uterus.

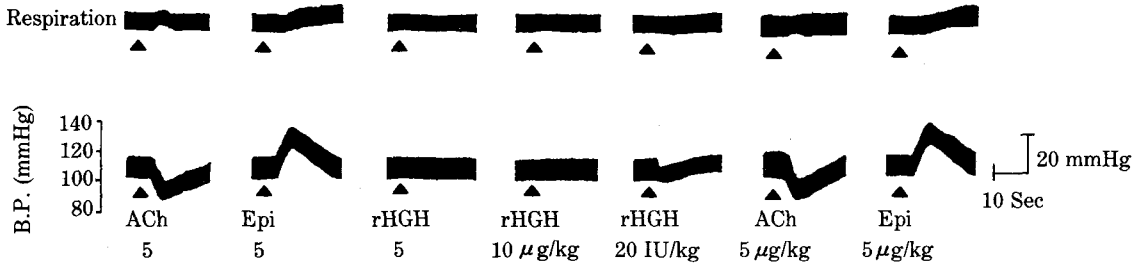


Fig. 5—The effect of rHGH on respiration and blood pressure in rabbit.

으며 histamine $1 \times 10^{-6} \text{g/ml}$ 에 의한 수축을 길항하지 아니하였다.

흰쥐의 자궁근에 대한 작용—에스트로젠을 전처치한 흰쥐의 자궁근은 rHGH $1 \times 10^{-3} \text{IU/ml}$ 의 농도에서 수축 혹은 이완작용이 없었으며 oxytocin $5 \times 10^{-4} \text{IU/ml}$ 에 의한 수축에 대하여 rHGH $1 \times 10^{-3} \text{IU/ml}$ 의 전처치는 길항작용을 나타내지 아니하였다(Fig. 4).

4. 가토의 혈압 및 호흡에 미치는 영향

본 실험의 결과를 Fig. 5에 표시하였다. 가토의 정상 혈압에 대하여 rHGH 10 IU/kg의 정맥내 주사는 아무런 영향이 없었으나 20 IU/kg을 투여하였을 때에는 약간의 일시적인 혈압강하를 나타내었다. Acetylcholine $5 \mu\text{g/kg}$ 의 투여는 일시적인 강하를 나타내고 epinephrine $5 \mu\text{g/kg}$ 투여시는 일시적인 상승을 나타내었다. 호흡에 있어서도 rHGH 20 IU/kg의 투여에도 별영향이 없었다. 또한, 그림에 나타내지 아니하였으나 맥박수와 호흡수에서

Table III—Effects of rHGH and insulin on blood glucose level of adrenalectomized rats

Treatment	Dose (U/kg, iv.)	No. of animals	Serum glucose (mg/dl, M ± S.E.)				
			20	40	60	120	240 (min)
Control	-	5	116.9 ± 5.3	125.0 ± 13.2	130.0 ± 8.1	109.4 ± 16.4	108.8 ± 11.6
rHGH	40	5	104.8 ± 9.1	112.6 ± 4.3	101.3 ± 6.8	96.9 ± 6.3*	106.3 ± 5.8
	80	5	90.0 ± 9.2*	110.3 ± 5.8	113.5 ± 10.2	86.2 ± 12.6*	107.6 ± 6.4
Insulin	2.5	5	91.3 ± 9.6*	108.5 ± 3.6	113.1 ± 5.7	87.4 ± 12.3*	119.1 ± 19.4

Adrenalectomy was performed on animals of 120-140g bodyweight by lumbodorsal approach under ether anesthesia. After operation the rats received 0.9% NaCl as drinking fluid for four days and the experiments were carried out on the 5th day.

Insulin and rHGH were administered i.v. in 1 ml of 0.9% NaCl containing 2 mg of human albumin. At indicated time intervals, blood samples were obtained from ocular vein and their glucose levels were measured by glucose oxidase method.

Significantly different from glucose concentration of the zero time control (116.0 ± 4.2 , $n=15$); * $p < 0.05$

Table IV—Effect of rHGH and insulin on glucose tolerance in fasted rats

Treatment	Dose (U/kg, i.v)	No. of animals	Serum glucose (mg/dl, M ± S.E.)			
			30	60	120	180 min
Control		6	135.4 ± 8.9	132.3 ± 9.9	100.9 ± 12.7	122.5 ± 6.2
rHGH	40	6	144.0 ± 10.5	152.2 ± 17.7	119.2 ± 8.8	118.9 ± 11.2
Insulin	5	6	9.9 ± 0.9**	17.2 ± 3.6*	10.1 ± 1.3**	29.8 ± 8.1

Immediately after i.v. injection of rats with hormones the animals were injected with glucose (500 mg/kg, i.p.). At the indicated time intervals, blood samples were obtained from ocular vein for the determination of serum glucose levels. Significantly different from glucose concentration of the zero time control (45.9 ± 6.8, n = 18); *p < 0.05, **p < 0.01

rHGH 20 IU/kg 의 투여는 아무런 영향을 나타내지 아니하였다.

5. 부신 적출 흰쥐의 혈당에 미치는 영향

Table III에서 보는 바와 같이 insulin 2.5 IU/kg 을 정맥투여하였을 때 시료투여 20분만에 시료투여 전의 혈청 glucose 농도에 대하여 21.3%의 유의성 있는 glucose 의 농도의 억제효과를 나타내었으며, 시료투여 후 40 및 60분 후에는 혈중농도가 다시 상승하였으며 120분만에는 다시 유의성있는 감소를 보였다. rHGH 투여시도 매우 유사한 pattern 을 보여서 80 IU/kg 투여로 20분만에 22.4%의 유의성 있는 억제를 보였으며 다시 회복되었다가 투여 후 120분만에 다시 혈중농도의 감소를 보였다. 한편, 40 IU/kg 투여시는 별감소를 나타내지 않았다.

6. 흰쥐의 내당작용에 미치는 영향

정상 흰쥐에 glucose 를 투여하여 혈당량을 과부하시켰을 때에 rHGH 의 내당에 미치는 효과를 검토한 결과를 Table IV에 표시하였다. Insulin 5 IU/kg 를 정맥주사하고, 즉시 glucose 500 mg/kg 을 복강내 주사한 후 경시적으로 혈당량을 측정할 바, 현저한 혈당 강하 효과가 120분까지도 지속적으로 나타났으며 정상 혈당 45.9 mg/dl 보다도 훨씬 더 낮은 값을 나타내었다. 반면, 대조군은 glucose 투여 30분 및 60분만에 정상 혈당에 비하여 약 194.9% 상승을 보였으며 120분 이후에는 서서히 감소하였다. 한편, rHGH 40 IU/kg 투여의 경우는 시료투여 30분부터 120분까지도 대조군에 비하여 혈당치가 더 높은치를 나타내어 오히려 내당 저하작용의 경향을 나타내었다. 이 결과로 rHGH 은 insulin 과는 그 작용 기전에 차이가 있음을 추정할 수 있었다.

7. Epinephrine 유발 지방 분해에 미치는 영향

Table V—Effect of rHGH and insulin on epinephrine-induced lipolysis in rat adipose tissue

Treatment	Concentration in medium (mU/ml)	Glycerol release (nmoles/100 mg pad/2 hr)
Control (normal)	-	8.29 ± 3.12
rHGH	2000	6.38 ± 3.20
Insulin	0.1	9.88 ± 5.32
Epinephrine- added control		18.91 ± 4.24
Epinephrine & rHGH	2000	6.00 ± 3.39*
Epinephrine & Insulin	0.1	7.55 ± 2.35*

Epididymal fat pads from rats (145-160 mg) were incubated for 2 hr. at 37°C in 3 ml of Krebs/Ringer/bicarbonate buffer (pH 7.4) in the presence or absence of the hormones. The pads were shaken at 100 cpm in an open air. Glycerol released was measured on 0.5 ml aliquot of the incubation medium by enzymatic method of O.T. Wieland.

a) Data are mean ± S.E. of 5 determinations.

b) Figures in parentheses indicate % of control.

*Significantly different from the epinephrine (0.1 µg/ml) added control; p < 0.05.

rHGH 지방 분해작용 억제여부 실험에서 부고환 지방 pad 를 *in vitro* 에서 incubation 할 때의 glycerol 의 유리효과를 지표로 검토한 결과는 Table V에 표시한 바와 같다. rHGH 및 insulin 을 각각 2 IU/ml 및 100 IU/ml 씩 incubation medium 에 가하였을 때에는 medium 에 유리되는 glycerol 의 basal level 이 대조군에 비하여 별 변동을 나타내지 않았으며 다만 유의성은 없으나 rHGH 의 경우, 약 17%의 감소를 보였다. 한편,

epinephrine 을 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 가했을 경우, 정상대조군에 비하여 128.2%의 glycerol 유리의 증가를 보였다. 2IU/ml 의 rHGH 을 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 의 epinephrine 이 존재하는 incubation flask 에 가한 결과, glycerol 유리의 현저한 억제를 나타내어 epinephrine 만을 가하였을 때의 glycerol 유리에 비하여 68.3%의 억제효과를 나타내었다. Insulin $100 \mu\text{IU/ml}$ 를 가하였을 경우도 rHGH 을 가했을 때와 유사하게 현저한 glycerol 유리억제효과를 보였다. 이상의 결과에 의하면 rHGH 은 epinephrine 으로 촉진시킨 지방분해를 강력하게 억제함이 입증되었고 이는 insulin 과 그 작용이 유사함을 알았다.

고찰 및 결론

인간 성장호르몬(HGH)은 191개의 아미노산을 가진 단백질로 확인되어 있으나 여러 개의 변형이 있어 20kd HGH 이 존재하고¹⁴⁾ 일부 desamido-HGH 이 존재한다.¹⁵⁾ 그러나 유전공학 기법으로 생성된 rHGH 은 HGH 을 암호화하는 cDNA 가 대장균이나 효모에서 발현된 후, N-말단의 매치오닌기를 포함하고 있다.¹⁶⁾ rHGH 인 LBD-003 은 192개의 아미노산으로 구성되어 있고 뇌하수체 제거 흰쥐의 체중증가를 측정할 실험에서 국제 표준품인 천연 인체 성장호르몬과 효력의 차이가 거의 없는 것으로 보고되고 있다.

본 rHGH 은 흰쥐에 투여하였을 때에 중추신경계에는 정상체온의 하강작용이 인정되고 그밖에는 별 작용이 없었다. 체온 하강작용은 40IU/kg 투여 4 시간 후부터 나타났으므로 직접적인 작용이라기 보다는 이차적인 반응으로 나타난다고 생각할 수 있다. 각종 적출장관에 대하여는 직접적인 수축 혹은 이완작용이 없었으며 acetylcholine, histamine 및 5-hydroxytryptamine 의 길항작용이 인정되지 아니하였다. 본 rHGH 30IU/kg 을 가토의 정맥내 주사하였을 때에 약간의 혈압 강하작용이 인정되었다.

또한, 본 검체는 정상동물에서 내당저하 효과가 인정되었으며 부신을 적출하여 부신분비호르몬의 영향을 배제한 상태에서 실험한 바, 높은 용량에서 혈당 강하작용이 있음을 알 수 있었으므로 후자와 같

은 현상은 insulin 양 작용의 하나로 생각할 수 있다.

또한, 초기단계에서 epinephrine 유발 지방분해에 대한 현저한 억제작용이 증명되었으므로 이와 같은 결과는 insulin 이나 growth hormone 이 지방분해를 early phase 에서는 억제한다는 실험결과와 부합되며^{18,19)} 본 검체의 insulin 양 작용의 기전의 하나로 인정된다.

문헌

- 1) Li, C.H. and Parkoff, H.: Preparation and properties of growth hormone from human and monkey pituitary glands. *Science*, **124**, 1293 (1956).
- 2) Nial, H.D., Hogan, M.L., Sauer, R., Rosenblum, I.Y. and Greenwood, F.C.: Sequence of pituitary and placental lactogenic and growth hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **68**, 866 (1971).
- 3) Goodman, H.M., Grichting, G. and Coiro, V.: "Human Growth Hormone." Pleum Publ., P. 499 (1986).
- 4) Goeddel, D.V.: Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for human growth hormone, *Nature*, **281**, 544 (1979).
- 5) Hintz, R.L.: Biosynthetic methionyl human growth hormone is biologically active in adult man. *Lancet*, **1**, 1276 (1982).
- 6) Dunham, N.W., Miya, T.S. and Edwards, C.D.: Pharmacological activity of a series of basic esters mono- and dialkyl malonic acid. *J. Am. Pharm. Assoc.*, **46**, 208 (1957).
- 7) Whittle, B.A.: The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and non-narcotic analgesics. *Brit. J. Pharmacol.*, **22**, 246 (1964).
- 8) Vane, J.R.: A sensitive method for the assay for 5-Hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.*, **12**, 344 (1957).
- 9) 粕谷 豊: 醫藥品研究法, 伴 義雄 等 編, 朝倉書店, 東京, p.256 (1968).
- 10) Cawleey, L.P., Spear, F.E. and Kendall, R.: Ultramicrochemical analysis of blood glucose with glucose oxidase. *Am. J. Clin. Pathol.*, **32**, 195 (1956).
- 11) Kulakowski, E.C. and Maturro, J.: Hypoglycemic

- properties of taurine: Not mediated by enhanced insulin release. *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 2835 (1984).
- 12) Underwood, L.E., Hintz, R.L., Voina, S.J. and Vanwyk, J.J.: Human Somatomedin, the growth hormone-dependent sulfation factor, is anti-lipolytic. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **35**, 194 (1972).
- 13) Wieland, O.H.: "Method of Enzymatic Analysis" 3rd Ed., Verlag Chemie, Weinheim, Vol. 6, P, 540 (1984).
- 14) Kostyo, J.L., Skottner, A., Brostedt, P., Roos, R., Cameron, C.M., Forsman, A., Fryklund, L., Adami, N.A. and Skoog, B.: Biological characterization of purified native 20-kDa human growth hormone. *Biochem. Biophys. Acta*, **925**, 314 (1987).
- 15) Becker, G.W., Tackitt, P.M., Bromer, W.W., Lefebvre, D.S. and Riggan, R.M.: Isolation and characterization of a sulfoxide and a desamino derivative of biosynthetic human growth hormone. *Biotech. Appl. Biochem.*, **20**, 326 (1988).
- 16) Olson, K.C., Fenno, J., Lin, N., Harkins, R.N., Snider, C., Kohr, W.H., Ross, M.J., Fodge, D., Prender, G. and Stebbing, N.: Purified human growth hormone from *E. Coli* is biologically active. *Nature*, **293**, 408 (1981).
- 17) Park, S.J., Jeong, K.H., Won, T.Y., Song, J.Y., Kim, B.S. and Cho, J.M.: Determination of biological activity of recombinant human growth hormone expressed in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Kor. Soc. Endocrinol.* in press (1990).
- 18) Birnbaum, R.S. and Goodman, H.M.: Studies on the mechanism of the antilipolytic effect of growth hormone. *Endocrinology*, **99**, 1336 (1976).
- 19) Goodman, H.M.: The effects of growth hormone on the lipolytic response of adipose tissue to theophylline. *Endocrinology*, **82**, 1027 (1968).