胎児発達とインスリン様成長因子†

岩下 光利

(東京女子医科大学母子総合医療センター)

Key words: insulin-like growth factor; IGF-binding proteins; fetal growth; placenta; decidua

インスリン様成長因子 (IGF) は成長ホルモン (GH) の作用発現の仲介役として考えられてきたが、近年の研究により生体の種々の臓器で重要な役割を営んでいることが明らかになってきた。IGF のうち IGF-I は卵巣⁽¹⁾、子宮内膜/脱落膜⁽²⁾、子宮⁽³⁾などの生殖臓器の生理や胎児・胎盤発育⁽⁴⁾などの生殖現象に深く関与していることが報告されている。IGF は体液中では大部分が特異的な結合タンパク (BP) と結合して存在している。現在 7 つの異なる BP が同定されているが^(5, 6)、各 BP は IGF と結合するだけでなくその作用を促進したり抑制したりする IGF の重要な機能調節因子と考えられている。さらに、BP に対するプロテアーゼの存在が近年報告され⁽⁷⁾、このプロテアーゼも BP を限定的に分解することにより、間接的に IGF の作用を修飾する。本稿では IGF と BP およびそのプロテアーゼの胎児発育における意義を概説する。

1. 母体の IGF-BP 系

母体血中 IGF-I は妊娠中期以降に非妊娠時より増加し、産褥期には急速に非妊娠時以下のレベルにまで低下する。一方、IGF-II は妊娠中に大きな変動を認めない。非妊娠時の IGF-I の最も大きな制御因子は下垂体 GH であるが、母体の GH は妊娠中に増加せず、GH と IGF-I にも妊娠中は相関が見られない。一方、胎盤の human placental lactogen (hPL) や胎盤が産生する GH (GH valiant) は妊娠中に増加し、IGF-I との間に相関が見られることから⁽⁸⁾、妊娠時の母体の IGF-I は視床下部・下垂体でなく胎盤による制御を受けるようになると考えられる (図 1)。妊娠中の BP の動態も

IGF-I 同様、非妊娠時とは大きく異なる。非妊娠時の血中 BP を Western ligand blot でその結合活性を解析すると、分子量順に BP-3, BP-2, BP-1, BP-4 が同定されるが、妊娠中は妊娠初期より BP-3, BP-2, BP-4 の結合活性は著しく減少し、反対に BP-1 の結合活性は妊娠の進行とともに漸増する。このような BP の結合活性の減少は妊婦血中に増加した BP に対するプロテアーゼが BP を分解するためであり⁽⁷⁾、BP-1 のみはこのプロテアーゼの影響を受けない。このように妊娠中の母体では IGF-I と BP-1 中心の系が確立されるわけであるが、この系は胎児発育に密接に関与する。母体の IGF-II 値と出生時児体重は相関しないが、IGF-I 値とは強い相関を認め、逆に BP-1 値と出生時児体重は逆相関することが多くの研究者により報告されている⁽⁹⁾。母体の IGF-I は胎盤通過性がないとされ、母体の IGF-I が胎児に移行して直接胎児発育を促進することはないと考えられている。また、胎盤には IGF-I の受容体が多量に存在することから、母体の IGF-I は胎盤の栄養輸送機構を介して胎児発育を促進することが示唆されている。妊娠マウス母体の IGF-I を抗体を投与して中和すると、胎仔発育が抑制されるが、母体に投与した糖やアミノ酸の胎仔側への輸送も抑制されることは⁽⁴⁾、いずれもこの説を支持するものである。反

図 1 母体血中の IGF-I と BP の動態

† Fetal Development and Insulin-like Growth Factors
Mitsutoshi IWASHITA (Maternal and Perinatal Center,
Tokyo Women's Medical College)

対に、胎児発育に抑制的に作用する BP-1 は胎盤絨毛細胞において IGF-I がその受容体に結合するのを抑制し⁽¹⁰⁾、妊娠マウス母体の BP-1 を抗体を用いて中和すると、胎仔の発育が促進されるのみならず、母体に投与した糖やアミノ酸の胎仔への輸送も促進される⁽⁴⁾。以上より、母体の IGF-I は胎盤を介した胎児への栄養移送を活性化することにより胎児発育を促進し、一方、BP-1 は IGF-I のこの作用を阻害し、胎児発育に抑制的に作用すると考えられる。

2. 胎盤・脱落膜局所の IGF・BP 系

母体の IGF と BP-1 の胎盤への作用について述べたが、これらの物質の胎盤への作用は胎盤と脱落膜の間で形成される IGF・BP の調節系に大きく左右される。胎盤は胎児組織により構成されるが、これに接した母体側組織である脱落膜は多量の BP-1 や⁽¹¹⁾、BP に対するプロテアーゼも産生し⁽¹²⁾、これが母体血中に増加する BP-1 やプロテアーゼの起源と考えられている。脱落膜は BP-1 以外にも BP-2 や BP-4 も産生するが⁽¹³⁾、脱落膜のこれら BP やプロテアーゼは当然のことながら胎盤に対する IGF-I の作用に大きく影響を与えたと考えられる。また、これらの物質の脱落膜での産生は胎盤で産生されるプロゲステロンにより制御されており⁽¹⁴⁾、胎盤・脱落膜間のこの複雑な局所調節系により IGF-I による胎盤の物質輸送、ひいては胎児発育が制御されていると推測される (図 2)。

3. 胎児の IGF・BP 系

胎児血中 IGF-I は母体に比較して十分の一程度とかなり低値であるが、逆に IGF-II は高値である。また、胎児血中には BP のプロテアーゼ活性が存在しないため、BP-1 から BP-4 までの結合活性をすべて認めるな

ど、胎児の IGF・BP 系の動態は母体とは異なった面をもっている。胎児血中の IGF-I は妊娠週数とともに増加していき、反対に BP-1 は妊娠週数とともに減少していく。胎児血中 IGF-II は胎児重量との間に相関を認めないが、IGF-I は母体の IGF-I と同様に相関を認め、BP-1 も母体と同じく胎児重量との間に負の相関を認める。したがって、胎児の IGF-I は胎児発育に促進的に、BP-1 は抑制的に作用しており、胎児の IGF・BP 系も母体と同じような胎児発育に対する作用をもつと考えられる。妊娠ラット母体を飢餓にし胎内発育遅延 (IUGR) 胎仔を作製すると、胎仔血中 IGF-II は変化しないが IGF-I は低値となり、反対に BP-1 は高値となるが、BP-1 の主要産生臓器であるラット胎仔の肝細胞を培養し、培養液中の糖やアミノ酸を除去すると BP-1 分泌が亢進してくる⁽¹⁴⁾。IGF-I や BP-1 の産生は内分泌因子と栄養因子により制御されているが、母体飢餓による IUGR 胎仔ではこれら動物実験が示すように、母体からの栄養供給の低下により、胎児肝での IGF-I 産生低下と BP-1 産生亢進が惹起されると考えられる。このことより、胎児は低栄養などの発育に不利な環境におかれた場合、IGF-I の産生抑制と BP-1 の産生促進を介して自らの発育を抑制し環境に適応しようとする自己防衛的な機構が存在すると推測される。前述のように、胎児では母体に比較して IGF-I が低く、反対に BP-1 が高値であり、胎児における IGF-I の生物活性は成人に比較して抑制された状態にあると考えられる。しかし、胎児の示す驚異的な発育と IGF-I の低い生物活性は矛盾し、母体と胎児では IGF-I の作用発現に関し異なったメカニズムを想定しなければならない。近年、BP-1 にはリン酸化異性体が存在することが報告されているが⁽¹⁵⁾、リン酸化 BP-1 は IGF-I の作用を抑制するが、逆に、非リン酸化 BP-1 は IGF-I の作用を促進し⁽¹⁶⁾、同じ分子でありながら IGF-I に対する修飾作用が全く反対となる。胎児血中の BP-1 のリン酸化異性体の動態を解析すると、胎児では母体より非リン酸化 BP-1 の割合が多く、胎内発育遅延児と正常発育児との比較では、発育遅延児の血中リン酸化 BP-1 の割合が正常発育児より多い⁽¹⁷⁾。BP-1 は IGF-I の作用を抑制するだけと考えられてきたが、IGF-I の作用を促進する BP-1 が存在し、しかも胎児でこの BP-1 が多いことは胎児の IGF-I 活性は想像以上に高く、IGF-I を介する驚異的な胎児の発育を説明するも

図 2 胎盤・脱落膜間の BP とプロテアーゼの調節系

図3 母体・胎児のIGF-I・BP系

のかかもしれない。

最後に母体と胎児のIGF-IとBPの動態を図3に示す。妊娠中の母体IGF-Iは非妊時の下垂体のGHからhPLや胎盤性GHなどの胎盤性ホルモンの制御を受け、妊娠後半に増加してくる。増加したIGF-Iは胎盤の物質輸送系を活性化し、母体から胎児側への糖・アミノ酸などの栄養輸送を促進し、その結果胎児・胎盤発育が促進される。反対に、母体のBP-1は胎盤に対するIGF-Iの作用を抑制し、胎児発育に抑制的に作用する。脱着膜からは多量のBP-1とBPに対するプロテアーゼが産生されるが、これらは胎盤ホルモンの制御を受ける。この胎盤・脱着膜間の局所調節系はIGF-Iの胎盤への作用、ひいては胎児発育に大きく影響を与える。一方、胎児のIGF-IやBPはおもに胎児肝臓で産生されるが母体からの栄養輸送を反映して変動し、IGF-IとBP-1のバランスにより胎児発育がコントロールされる。また、胎児のBP-1のリン酸化異性体の動態は母体と大きく異なり、IGF-Iの作用を促進する非リン酸化BP-1の割合が多いが、胎内発育遅延児ではIGF-Iの作用を抑制するリン酸化BP-1の比率が増加する。このようなBP-1リン酸化異性体の動態の変動も胎児発育に大きく関与する。

(1) E. Y. Adashi, C. E. Resnick, A. J. D'Ercole, M. E.

Svoboda, and J. J. Van Wyk: *Endocr. Rev.*, **6**, 400-420 (1985).

- (2) K. M. Thraillkill, A. Golander, L. E. Underwood, and S. Handwerger: *Endocrinology*, **123**, 2930-2934 (1988).
- (3) L. J. Murphy and A. Ghahary: *Endocr. Rev.*, **11**, 443-452 (1990).
- (4) Y. Takeda and M. Iwashita: *Ann. Acad. Med. Singapore*, **22**, 134-141 (1993).
- (5) S. Shimasaki and N. Ling: *Prog. Growth Res.*, **3**, 243-266 (1992).
- (6) E. M. Wilson, Y. Oh, R. G. Rosenfeld: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **82**, 301-303 (1997).
- (7) P. Hosenlopp, B. Segovia, C. Lassarre, M. Roghani, M. Bredon, and M. Binoux: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **71**, 797-805 (1990).
- (8) A. Caufriez, F. Frankenke, G. Hennen, and G. Copinschi: *Am. J. Physiol.*, **258**: E1014-E1019 (1990).
- (9) M. Iwashita, M. Kobayashi, A. Matsuo, Nakayama, T. Mimuro, Y. Takeda, and S. Sakamoto: *Early Hum. Develop.*, **29**, 187-191 (1991).
- (10) O. Ritvos, T. Ranta, J. Jalkanen, A. M. Suikkari, R. Voutilainen, H. Bohn, and E-M. Rutanen: *Endocrinology*, **122**, 2150-2157 (1988).
- (11) E-M. Rutanen, R. Koistinen, T. Wahlstrom, H. Bohn, T. Ranta, and M. Seppala: *Endocrinology*, **116**, 1304-1309 (1985).
- (12) N. C. Deal and G. Lamson: 73rd Annual Meeting, The Endocrine Society, Abstract 63 (1991).
- (13) D. R. Clemmons, K. M. Thraillkill, S. Handwerger, and W. H. Busby: *Endocrinology*, **127**, 643-650 (1990).
- (14) 岩下光利: 日本産科婦人科学会雑誌, **46**, 659-715 (1994).
- (15) J. I. Jones, A. J. D'Ercole, C. Camacho-Hubner, and D. R. Clemmons: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **88**, 7481-7485 (1991).
- (16) J. Yu, M. Iwashita, Y. Kudo, and Y. Takeda: *Growth Regul.*, **7**: <http://ws23.churchillmed.com/GREG/greg.html> (1997).
- (17) M. Iwashita, K. Sakai, Y. Kudo, and Y. Takeda: *Growth Regul.*, **7**: <http://ws23.churchillmed.com/GREG/greg.html> (1997).