栄養状態とインスリン様成長因子†

竹中麻子

(山形大学農学部)

Key words: IGF-I; IGFBP; IGF-I receptor; protein nutrition; body protein metabolism

1. はじめに

栄養状態がインスリン様成長因子 I (IGF-I) の血中濃度を制御しているという事実は、IGF-I 研究の比較的初期から知られていた。現在では、特に食餌摂取エネルギーや食餌タンパク質の質・量といった栄養条件は、成長ホルモン (Growth Hormone; GH) やインスリンと並ぶ IGF-I 合成の主要な regulator と考えられている⁽¹⁾。一方、組換え IGF-I を生体に投与することで、摂取エネルギー制限により異化に傾いた代謝状態を同化方向に戻す効果があることが報告され⁽²⁾、IGF-I が動物の成長を促進することに加えて、代謝を制御するホルモンであることが裏付けられた。これらの結果から、栄養状態の変化は、生体内で IGF-I の活性の変化という内分泌因子のシグナルに変換され、その結果動物の成長や代謝が制御されるという機構が考えられている。

筆者らは食餌タンパク質による体タンパク質代謝の制御において、IGF-I やその関連因子である IGF 結合タンパク質 (IGFBPs), IGF-I receptor が果たす役割について研究を進めてきた。本総説ではその結果もふまえて、*in vivo* におけるタンパク質栄養の効果を中心に、栄養状態による IGF-I 活性の制御機構について概説したい。

2. 栄養状態と IGF-I

IGF-I は GH により合成が促進されるホルモンであるが、栄養不良時には GH に応答した IGF-I 産生が抑制される現象、GH resistance がみられることがわかってきた。すなわち、低タンパク質食摂取により血中

IGF-I 濃度が減少し、GH の投与によっても回復しないこと⁽³⁾、さらに絶食の GH 遺伝子欠損症の患者に GH を投与しても血中 IGF-I 濃度が正常に回復してこないこと⁽⁴⁾などが報告されてきた。このことから、栄養不良状態は GH とは独立して、あるいは GH による IGF-I 合成を抑制することによって、血中 IGF-I 濃度を制御していることが明らかとなってきた。

一方、絶食によっても血中 IGF-I 濃度は低下し、これは必要量のタンパク質とエネルギー量を含む食餌の再給餌によってはじめて回復する⁽⁵⁾。このことは、血

図1 タンパク質栄養条件の異なる食餌を与えた際のラットの体重変化と血中 IGF-I 濃度
成長期の Wistar 系雄ラットにタンパク質として 12% カゼインを含む餌 (12C), 12% グルテンを含む餌 (12G) およびタンパク質を含まない餌 (PF) を 7 日間与え、8 日目に体重・血中 IGF-I 濃度を測定した。なお、グルテンは必須アミノ酸であるリジン・スレオニンが不足しており、カゼインと比べて栄養価の低いタンパク質である。

† Nutritional Status of Insulin-like Growth Factors
Asako TAKENAKA (Department of Agricultural Chemistry, Faculty of Agriculture, Yamagata University)

中 IGF-I 濃度の制御には摂取エネルギー量と摂取タンパク質量の両者が重要であることを示している。また、食餌中のタンパク質の量・栄養価をさまざまに変えてラットに給餌すると、血中 IGF-I 濃度は、動物の体重と非常に良く相関して変化する⁽⁶⁾ (図 1) ことから、摂取するタンパク質の量だけでなく栄養価も、血中 IGF-I 濃度を制御することが明らかとなった。この際、血中 IGF-I 濃度と窒素同化⁽⁵⁾ および全身体タンパク質合成速度⁽⁷⁾ の間に高い相関が見られることから、血中 IGF-I 濃度はタンパク質代謝の状態を反映していると考えられる。また、*in vivo* に投与された IGF-I は、成長期のラットにおいて成長・窒素同化を促進する⁽⁸⁾。これらの結果より、栄養状態に应答して血中 IGF-I 濃度が変化し、IGF-I のもつ体タンパク質同化促進作用が変動することが示された。

それでは、こうした血中 IGF-I 濃度の制御は IGF-I 合成のどの段階で行われているのだろうか。IGF-I は肝臓をおもな合成器官としているが、エネルギーや食餌タンパク質制限による血中 IGF-I 濃度の減少は、どちらも肝臓における IGF-I mRNA の減少を伴っている^(9, 10)。そこで、IGF-I 遺伝子の転写速度を nuclear run-on assay により調べてみると、絶食の際は転写速度の減少が観察された。絶食時のラットにおいては、血中 GH 濃度の低下に加えて、肝臓の GH receptor mRNA 量、GH receptor 数の減少が起こることが示されているので、その結果 GH に依存した IGF-I 遺伝子の転写速度が減少する可能性がある。しかし、転写速度の減少だけでは IGF-I mRNA の減少を説明できないとされており、転写後の過程にも mRNA 減少の原因があると考えられている^(11, 12)。これに対して、低タンパク質食摂取時には、血中 GH 濃度や肝臓の GH receptor 発現の低下はみられず、IGF-I 遺伝子の転写速度にも変化がみられなかった⁽¹³⁾。したがって、低タンパク質食摂取時に観察される IGF-I mRNA 量の減少は、何らかの機構を介した IGF-I mRNA の安定性の低下により説明できると考えられる。IGF-I 遺伝子 3' 非翻訳領域には mRNA の安定性を制御すると考えられる AU rich な領域が存在することが知られており⁽¹⁴⁾、その関与が示唆されている。

このように、栄養状態による IGF-I の合成制御は、transcriptional および post-transcriptional の段階で行われている。しかし、栄養状態も含めた生理状態

の変化による IGF-I の合成制御機構は、いまだに分子レベルでは全く明らかになっていない。IGF-I の生体内での重要性を考えると、早急に解明が望まれる研究領域である。

3. 栄養状態と IGFBP

IGF-I は血中で IGFbps (以下、BP) と結合して存在しており、この BP により IGF-I の半減期や生理作用発現が制御されていることが IGF-I というホルモンの重要な特徴となっている。したがって生体内での IGF-I の活性を考える上では、単に血中 IGF-I 濃度だけでなく、BP との結合状態を含めて考える必要がある。ラットに IGF-I を投与する系では、BP との親和性の弱い IGF-I アナログ (des-IGF-I) を用いると IGF-I より強いタンパク質同化活性がみられる⁽¹⁵⁾。こうした結果から、量的には全 IGF-I の数%とわずかではあるが、BP と結合せず血中に存在する free IGF-I が強い活性をもつと近年考えられるようになってきた。一方で BP には後述するようにいくつもの種類があり、どの BP と結合するかによって、IGF-I は血中にストックされる、組織に運ばれてレセプターと相互作用する、分解される、などといったその後の運命を変えることになる。

栄養状態はこうした血中の IGF-I の動態に、どのような影響を与えるのだろうか。現在 7~8 種に数えられる BP の中では、BP-1~BP-4 が血中の主要な IGF 結合タンパク質であると考えられており、中でも大部分の IGF-I は BP-3 および Acid Labile Subunit (ALS) と 150 kDa の三量体を形成している。この BP-1~BP-4 の合成や血中濃度が、実際に栄養状態に应答して変化することがわかってきた。すなわち、血中 BP-3 濃度は食餌タンパク質量の制限などの栄養状態の悪化に伴って減少し⁽¹⁶⁾、多くの場合 IGF-I 自身と同様の変動を示す。逆に BP-1・BP-2 は絶食や食餌タンパク質の制限・除去のような栄養状態の悪化に伴って血中濃度が増加する傾向がある^(16~19)。また同時に、血中 free IGF-I 濃度がタンパク質栄養状態の悪化に伴って減少することも、筆者らはゲルろ過法を用いて確認している。これらのことから、血中では栄養状態の悪化に伴って、BP-3 と結合していた IGF-I の減少と BP-1・BP-2 と結合する IGF-I の増加が起こり、同時に free IGF-I が減少するといったように、IGF-I の各 BP への分布が大きく変動すると考えられる。

図2 タンパク質栄養状態に応答した血中IGF-I活性の変動

タンパク質栄養状態の悪化に伴って全IGF-I濃度が減少する。それに加えて、BP-1と結合したIGF-Iが増加することにより、活性型のfree IGF-Iが減少する。また、BP-1と結合したIGF-Iは血中から速やかに消失する。こうした一連の変化により、IGF-I濃度の減少以上にIGF-I活性が低下すると考えられる。

一般にIGF-I・BP-3・ALSからなる150 kDaの大きな複合体は血管外にでられず、血中での貯蔵型IGF-Iであり、BP-1やBP-2と結合したIGF-Iのような40～50 kDaの小さな複合体が血管外への移動可能な形態と考えられている。実際に、タンパク質制限食を与えたラット血中に標識IGF-Iを投与すると、正常食を与えた場合に比べて40～50 kDaの画分に取り込まれる標識IGF-Iが増加し、この画分のIGF-Iは速やかに血中から消失していく⁽²⁰⁾。このように、栄養状態の変化は血中でのIGF-Iの挙動をダイナミックに変化させ、その生理活性にも影響を与えると考えられる(図2参照)。以上に示したように、栄養状態の変化に伴うIGF-Iの活性発現制御は、血中IGF-I濃度だけでなく、BPの合成およびその血中濃度の変化を通して、血中でのIGF-Iの存在形態を変化させることによっても行われていることがわかってきた。

4. 栄養状態とIGFBP-1

これら一連のBPの変化の中で、栄養状態が特にBP-1の血中濃度に大きな影響を与えることが明らかとなった。ラットにおいて血中BP-1濃度は48時間の絶食で対照群の約20倍に増加し⁽²¹⁾、筆者らの結果でも1週間の無タンパク質食の給餌により10倍に増加することが示されている。栄養状態の悪化によって

図3 無タンパク質食を給餌したラットにおける肝臓BP-1～BP-4 mRNA量および転写速度の変化
成長期のWistar系雄ラットにタンパク質として12%カゼインを含む餌(12C)およびタンパク質を含まない餌(PF)を7日間与え、8日目に肝臓中の各BP mRNA量をNorthern blottingにより、転写速度をNuclear run-on assayにより測定した。(* $p < 0.01$)

大幅に増加したBP-1は、IGF-Iと結合して不活性型の複合体となり、速やかに血中から消失していくと考えられる。また、このとき活性型のfree IGF-IがBP-1と結合し、その濃度が減少することが重要だとする見解もある。BP-1の血中濃度の上昇は、栄養不良状態のみならず糖尿病、グルココルチコイド過剰投与といった、体タンパク質同化活性が著しく低下する条件下で共通してみられ、IGF-Iの活性制御において重要な役割をもつBPであると考えられる。

さらにこのBP-1の増加は、おもに転写活性の増加によることもわかってきた。無タンパク質の摂取によりラット肝臓中のBP-1 mRNA量は5～10倍に増加し、転写速度も3倍程度増加していた^(13, 22, 23)(図3)。また、絶食・糖尿病・グルココルチコイド投与の場合も肝臓中のmRNA量が大幅に増加し、この際BP-1遺伝子の発現はインスリンとグルココルチコイドといった内分泌因子により制御されていることが示

されている⁽²⁴⁾。さらに、BP-1 遺伝子 5'領域でこうした制御に関わる部位も Insulin Responsive Element (IRE), Glucocorticoid Responsive Element (GRE) としてかなり詳細に同定されつつある。BP-1 遺伝子上では IRE と GRE は一部が重なるようにして存在し、ひとつの転写調節ユニットとして機能していると考えられている。無タンパク質食摂取ラットにおいては、インスリンやグルココルチコイドの血中濃度は大きな変化を示さないが、この場合の BP-1 の転写活性の上昇にも、上記の転写調節ユニットが関与しているという知見を我々は得ている。同様の構造がホスホエノールピルベートデカルボキシキナーゼ (PEPCK) 遺伝子にもみられ、さまざまな生理状態における代謝関連の遺伝子発現制御に関与するものとして注目されている。

5. 栄養状態と IGF-I receptor

食餌タンパク質量が制限されている状態では、組換え IGF-I を投与して血中濃度を上昇させても成長促進が見られないことから、このような栄養不良状態においては、何らかの機構で IGF-I の成長促進作用が阻害されていると考えられる⁽²⁵⁾。IGF-I は、標的組織において特異的 IGF-I receptor を介して作用するため、タンパク質栄養状態が IGF-I receptor の生合成に影響している可能性が考えられる。

IGF-I receptor の合成は、絶食・糖尿病・GH 欠乏により増加し、生後の成長により減少することが知られている⁽²⁶⁾。我々は、食餌タンパク質が IGF-I receptor に与える影響を検討する目的で、無タンパク質食あるいは栄養価の低いタンパク質を摂取した際の各組織における IGF-I receptor mRNA 量および IGF-I 結合量を調べた。その結果、タンパク質制限によって、各組織への IGF-I の結合や IGF-I receptor mRNA 発現量は変化しないか、組織によってはむしろ増加していることが明らかとなった⁽²⁷⁾。したがって、栄養状態の悪化に伴う IGF-I 作用の抑制効果は、IGF-I receptor 合成のレベルでは生じておらず、post-receptor 段階での何らかの変化が予想されている。IGF-I receptor のシグナル伝達系に関しては、近年急速に研究が進んでいるが、栄養状態がこの系にどのような影響を与えるかについては、現在のところ全く明らかになっていない。

6. おわりに

これまで述べてきたように、栄養状態の変化は IGF-I の血中濃度に加えて、その制御因子にも影響を与えるという全体像が明らかになってきた。栄養状態の良いときには血中 IGF-I 濃度が高く、栄養状態が悪いときには低い。このことによって、基本的に栄養状態は IGF-I 活性を制御しているといえる。これに加えて、栄養状態は IGFBP の血中濃度を変化させることによって、IGF-I の血中での寿命、組織への移行のしやすさに影響を与え、IGF-I 活性を促進、あるいは抑制している。このような IGFBP による IGF-I 活性の制御は、栄養状態が良いときには IGF-I 活性をさらに上昇させるように働き、逆に栄養状態が悪いときには低下させるように働くと考えられる。その結果、栄養状態が良いときには IGF-I による各組織のタンパク合成活性が上昇し、生体により多くのタンパク質が保持され、体重が増加するという現象が観察されることになる。

栄養条件は生体に影響を与える重要な環境因子のひとつであり、栄養状態の変化は生体にさまざまな代謝の変動を引き起こす。動物の諸機能を維持する上での食餌の重要性についてはいうまでもないが、実際に食餌のシグナルを代謝に結びつける因子の解明は立ち遅れていた感がある。多くの研究成果より、IGF-I は、こうした因子のひとつとして認識されるようになってきた。

IGF-I が複雑な活性発現制御を受けることが明らかとなるにつれ、本稿で述べたように、栄養状態も実にさまざまな作用点でこのホルモンの作用に影響を与えることが明らかになりつつある。しかし、栄養状態が IGF 関連因子に与える影響については、基礎研究において解明されるべき点が多く残されており、今後の展開が楽しみな領域である。一方、臨床分野においては、外科手術後をはじめとしたタンパク質代謝異化状態において、体タンパク質損失を防ぐ目的で IGF-I を投与する、あるいは栄養状態・生理状態の指標として血中 IGF-I や各種 BP 濃度を測定する、といった形で、本稿で述べてきたような一連の研究成果はすでに利用されはじめている。

(1) J.-P. Thissen, J.-M. Ketelslegers, and L. E. Underwood: *Endocrine Rev.*, 15, 80-101 (1994).

(2) D. R. Clemmons, A. Smith-Banks, and L. E. Un-

- derwood: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **75**, 234-238 (1992).
- (3) M. Maes, Y. Amand, L. E. Underwood, D. Maiter, and J. M. Ketelslegers: *Acta Endocrinol.*, **117**, 320-326 (1988).
- (4) T. J. Merimee and E. R. Froesch: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **55**, 999-1002 (1982).
- (5) W. L. Isley, L. E. Underwood, and D. R. Clemmons: *J. Clin. Invest.*, **71**, 175-182 (1983).
- (6) S. Takahashi, M. Kajikawa, T. Umezawa, S.-I. Takahashi, H. Kato, Y. Miura, T.-J. Nam, T. Noguchi, and H. Naito: *Brit. J. Nutr.*, **63**, 521-534 (1990).
- (7) T.-J. Nam, T. Noguchi, R. Funabiki, H. Kato, Y. Miura, and H. Naito: *Brit. J. Nutr.*, **63**, 515-520 (1991).
- (8) F. M. Tomas, S. E. Knowles, C. S. Chandler, G. L. Grancis, P. C. Owens, and F. J. Ballard: *J. Endocrinol.*, **137**, 413-421 (1993).
- (9) C. A. Emler and D. S. Schalch: *Endocrinology*, **120**, 832-834 (1987).
- (10) Y. Miura, H. Kato, and T. Noguchi: *Brit. J. Nutr.*, **67**, 257-265 (1992).
- (11) D. S. Straus and C. D. Takemoto: *Mol. Endocrinol.*, **4**, 91-100 (1990).
- (12) D. S. Straus and C. D. Takemoto: *Endocrinology*, **127**, 1849-1860 (1990).
- (13) Y. Miura, Y. Uchijima, S.-I. Takahashi, and T. Noguchi: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **57**, 358-359 (1993).
- (14) E. C. Hoyt, J. E. Hepler, J. J. Van Wyk, and P. K. Lund: *DNA Cell Biol.*, **11**, 433-441 (1991).
- (15) F. M. Tomas, S. E. Knowles, P. C. Owen, L. C. Read, C. S. Chandler, S. E. Gargosky, and F. J. Ballard: *J. Endocrinol.*, **128**, 97-105 (1991).
- (16) T. Umezawa, Y. Ohsawa, Y. Miura, H. Kato, and T. Noguchi: *Brit. J. Nutr.*, **66**, 105-116 (1991).
- (17) C. C. Orłowski, A. L. Brown, G. T. Ooi, Y. W.-H. Yang, L. Y.-H. Tseng, and M. M. Trchler: *Endocrinology*, **126**, 644-652 (1990).
- (18) L. J. Murphy, C. Seneviratne, P. Moreira, and R. E. Reid: *Endocrinology*, **128**, 689-696 (1991).
- (19) W. H. Busby, D. K. Snyder, and D. L. Clemmons: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **67**, 1225-1230 (1988).
- (20) J. P. Thissen, M. L. Davenport, J. Pucilowska, M. V. Miles, and L. E. Underwood: *Am. J. Physiol.*, **262**, E406-E411 (1992).
- (21) M. S. Lewitt, H. Saunders, J. L. Phyuall, and R. C. Baxter: *Diabetes*, **43**, 232-239 (1994).
- (22) A. Takenaka, M. Hirose, M. Mori, S. Yamada, Y. Miura, H. Kato, S.-I. Takahashi, and T. Noguchi: *Brit. J. Nutr.*, **69**, 73-82 (1993).
- (23) A. Takenaka, M. Mori, S. Yamada, J. Ohgane, S.-I. Takahashi, and T. Noguchi: *J. Endocrinol.*, **150**, 33-41 (1996).
- (24) M. M. Rechler: *Vitamins and Hormones*, **47**, 1-114 (1993).
- (25) J. P. Thissen, L. E. Underwood, D. Maiter, M. Maes, D. R. Clemmons, and J. M. Ketelslegers: *Endocrinology*, **128**, 885-890 (1991).
- (26) D. LeRoith, H. Werner, D. Beitner-Johnson, and C. T. Roberts: *Endocrine Rev.*, **16**, 143-163 (1995).
- (27) A. Takenaka, S.-I. Takahashi, and T. Noguchi: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **42**, 347-357 (1996).