種々の病態とインスリン様成長因子†

肥 塚 直 美

(東京女子医科大学 第二内科)

Key words: IGF; IGFBP; IGF-I; IGF-II

はじめに

インスリン様成長因子 (insulin-like growth factor: IGF) はプロインスリンと類似した構造を有するペプチドで、IGF-I と IGF-II からなる。これら IGFs は種々の組織で産生され、成長促進作用、インスリン様作用、細胞増殖作用、細胞の分化促進作用、細胞の機能調節など、種々の細胞において多彩な作用を有している。IGFs は血中および組織中ではその大部分は特異的な結合蛋白 (IGFBP) と結合し、この IGFBP は単に IGF の reservoir としてだけでなく、IGF の作用を調節していると考えられている。本項では、種々の病態における IGF について、IGFBP も含めて血中動態を中心に概説する。

[A] IGF の血中存在様式

IGF-I, -II は共に血中では IGF 結合蛋白 (IGFBP) と結合して存在する。すなわち、血清を中性条件下でゲルろ過すると図 1 に示すように IGF は IGFBP と結合した状態で 150 kDa と 40 kDa の部位に溶出し、遊離型としてはわずかに存在するに過ぎない。血中では IGFBP の内 IGFBP-3 が最も多く存在する。この IGF-BP-3 は IGF と結合し、これが acid labile subunit (ALS) と結合し、3 量体 (150 kDa) としておもに血中に存在するが、IGF-IGFBP-3 の 2 量体としても存在する。ほかの IGFBP-1, -2, -4, -5, -6 は IGF と 2 量体 (~40 kDa) を形成して存在する。

[B] IGFs

(1) 血中 IGF 値のおもな調節因子と生理的変動

IGF は種々の組織において産生され、その産生には組織特異性を有する種々の因子が関与している。血中 IGF のおもな source は肝臓であり、このおもな調節

因子は GH であり、栄養状態にも影響を受ける。GH と異なり、IGF-I には大きな日内変動はないので、1 回の測定で GH 分泌動態を評価しうると考えられている。また、IGF-I は年齢によって変動し、すなわち、生下時低く、思春期に上昇し、加齢により減少する。さらに、IGF-I はヒトでは妊娠後期に増加する (ラットでは減少する)。一方、IGF-II は IGF-I と異なり GH 依存性は少ない。ヒトではラットと異なり血中 IGF-II は生下時は成人の値より低値を示すが、1 歳以後は成人の値をとり、以後はあまり変化を示さない。また、血中 IGF-II は IGF-I 妊娠経過中も明らかに変化しない。

(2) IGF-I が異常値を示す疾患および病態 (表)

IGF-I は成長ホルモンの骨格組織への作用を仲介する物質であり、前述したように、血中 IGF-I のおもな source は肝であり GH 依存性に産生される (図 2)。IGF-I の産生は GH の合成・分泌、GH の生物活性、GH 受容体の多寡によって影響される。すなわち、GH 分泌過剰症 (末端肥大症、下垂体性巨人症) では IGF-I は高値を、GH 分泌不全症や生物活性の弱い GH による低身長症では低値となる。Laron 症候群 (Laron 型小人症) は GH 受容体異常による IGF-I の合成障害により低値となる。甲状腺機能低下症では甲状腺ホルモンの欠乏が GH の合成および分泌を低下をさせるた

図 1 血中 IGF-I のゲルろ過溶出パターン (Sephacryl S-200, pH 7.4)

† Pathophysiological Significance of Insulin-like Growth Factors
Naomi HIZUKA (Tokyo Women's Medical College)

表 IGF-I 値が異常を呈する疾患, 病態

●高値

末端肥大症, 下垂体性巨人症
妊娠後期
IGF-I 低抗性低身長症

●低値

GH 分泌不全症
低栄養状態
肝硬変
甲状腺機能低下症
低血糖を呈する IGF-II 産生腺外腫瘍
GH 抵抗性低身長症 (ラロン症候群,
IGF-I 遺伝子欠損症)
異常 GH による低身長症 (生物活性の弱い GH,
GH 受容体への結合阻害など)

図 2 GH による骨成長の作用機構

め, また, 低血糖を呈する IGF-II 産生腺外腫瘍では IGF-II が GH 分泌を低下させるため低値をとると考えられている。また, 血中 IGF-I の多くは肝で合成されるため肝硬変症など肝実質障害では低値を示す。さらに, IGF-I は栄養状態によっても調節されており, 低栄養状態では肝での IGF-I の産生が低下し, 血中 IGF-I 値は低下する。末端肥大症に重症の糖尿病, 肝硬変症, および消耗性疾患を合併した場合は血中 IGF-I が正常値をとることもあるので注意が必要である。非常にまれであるが, IGF-I 受容体の異常により IGF-I 抵抗性となると血中 IGF-I が高値を示すことがある。

(3) IGF-II が異常値を示す病態

臨床的に血中 IGF-II を RIA で測定して, それが診断に結びつく病態は少ない。強いて言えば, 低血糖を

呈する腺外腫瘍 (NICTH: non-islet cell tumor hypoglycemia) であろう。IGF-II 産生 NICTH では血中 IGF-II が高値の症例もあるが, 必ずしも高値ではない。この IGF-II 産生 NICTH では血中 IGF-II の大部分が大分子量 IGF-II である。本症では IGF-I は低値を示し, IGF-II はこれに比べ高値をとり, IGF-II/IGF-I が高値を示すのが特徴である。そこで, 本症を疑った場合は血中 IGF-II, -I を測定するとともに, 血中 IGF-II の heterogeneity について Western immunoblot, ゲルろ過などで検討することが重要である。

前述したように IGF-II は GH 依存性が弱く, GH 分泌不全症では低値傾向を示すものの, 健常人とのオーバーラップを認める。GH 抵抗性低身長症 (Laron 症候群) では血中 IGF-I 同様 IGF-II は低値を示す。また, 飢餓または低栄養状態では血中 IGF-II 値も IGF-I 値同様に低下する。また, 血中 IGF-II のおもな source は肝臓であるので, 肝障害により血中 IGF-II は低下する。

前述したようにヒトでは臍帯血 IGF-II は成人に比べ低値であるが, 齧歯類では胎生期には血中 IGF-II は高値で出生後低下することが知られている。

(4) IGF-II 遺伝子の loss of imprinting と腫瘍

IGF-II 遺伝子は父由来の IGF-II 対立遺伝子のみが発現し, 母由来の対立遺伝子は抑制され発現していない (genomic imprinting)。IGF-II の作用として腫瘍発育への関与が考えられているが, Wilms 腫瘍, rhabdomyosarcoma らの胎生期腫瘍の発症機序として, 本来 imprinting されている母由来の IGF-II 対立遺伝子が抑制されていない (loss of imprinting: LOI) ことが認められ, これより生じる IGF-II 遺伝子の過剰発現が想定されている。最近, この IGF-II 遺伝子の LOI は成人期発症の悪性腫瘍や良性腫瘍においても認めら

れており、IGF-II 遺伝子の LOI が IGF-II の過剰発現を来し、腫瘍の発育、増大に関与しうることが示唆されている。

[C] IGFBPs

現在、IGFBP-1~10 の IGFBP の存在が知られているが、この内、IGFBP-1~7 の病態生理学的意義について述べる。

(1) IGFBP-1

血中 IGFBP-1 は夜間に増加する日内変動を有し、その血中濃度はインスリンによりおもに調節されている。IGFBP-1 が急激な血糖低下時の counter-regulation に関与する仮説が提唱されている。

(2) IGFBP-2

血中 IGFBP-2 は低栄養状態で高値を示し、栄養状態の改善に伴い、正常化する。血中 IGFBP-2 は栄養状態の良い指標となる。また、腎不全、低血糖を呈する腓外腫瘍 (NICTH)、悪性腫瘍でも血中 IGFBP-2 は増加する。

(3) IGFBP-3

血中 IGFBP の大部分は IGFBP-3 であり、血中では IGF と結合し、この IGF-IGFBP-3 複合体は acid-labile subunit (ALS) と結合し 150 kDa 複合体 (IGF-IGFBP-3-ALS) を形成する。血中 IGFBP-3 は乳幼児期に低値で、以後増加し思春期をピークとして加齢とともに減少する生理変動を示す。この血中濃度は GH 依存性であり、末端肥大症では高く、GH 分泌不全症では低値を示す。さらに、血中 IGFBP-3 のおもな source は肝臓であるので肝硬変症で低値を、また、栄養状態によって影響を受けるので低栄養状態では低値を示す。このように、血中 IGFBP-3 値の測定は IGF-I 同様 GH 分泌不全症の診断、末端肥大症の診断、および治療効果の判定に有用である。ただし、血中 IGF-BP-3 値判読の際には生理的変動、肝疾患、栄養状態への考慮が必要である。さらに、RIA や IRMA で IGF-BP-3 免疫活性を判読する際に注意しなければならない点はある。どのような IGFBP-3 を測定しているかということである。健康人血清中 IGFBP-3 は大部分が intact IGFBP-3 であるが、IGFBP-3 protease により分解された degraded IGFBP-3 がわずかに存在する。血中 IGFBP-3 は妊娠後期に増加するが、妊婦血清ではほとんどが degraded IGFBP-3 である。この degraded IGFBP-3 は intact IGFBP-3 に比べて IGF と

の親和性が低下し、この degraded form が増加する結果、毛細血管を通過しうる bioavailable な IGF の増加をもたらすと考えられる。現在、行われている IGFBP-3 の RIA や IRMA では intact のみならず degraded IGFBP-3 も測定するので、IGFBP-3 の免疫活性が必ずしも biological な IGFBP-3 を反映しない点の注意が必要である。

(4) IGFBP-4

IGFBP-4 はヒト骨芽細胞の培養液から IGF-I の作用を抑制する IGFBP として純化された蛋白である。骨芽細胞において、骨吸収作用を有する PTH および PTHrP が cAMP を介して IGFBP-4 の生成を増加させ、内因性の IGF の骨形成作用を抑制すると考えられている。血中 IGFBP-4 は加齢とともに増加し、老人性骨粗鬆症で血中 IGFBP-4 と血中 PTH が正の相関を示す。

(5) IGFBP-5

骨基質に大量に存在し、IGFBP-4 とは逆に IGF の作用を促進すると報告されている。血中 IGFBP-5 は加齢とともに減少し、副腎皮質ステロイドの投与で低下、GH の投与で増加すると報告されている。

(6) IGFBP-6

脳脊髄液中に比較的多量存在する。血中 IGFBP-6 は慢性腎不全で高値を示す。腎移植後、腎機能の改善とともに速やかに減少するが、拒絶反応のため腎機能が悪化した症例では再増加を認め、腎機能と関係して IGFBP-6 は変動する。

(7) IGFBP-7

ヒト乳腺上皮細胞の老化細胞で多量に発現し、レチノイドにより増加する mac25 は IGF-I、-II と親和性は弱いながら結合し、IGFBP-7 と命名された。この IGFBP-7 は腫瘍の抑制に関与するのではないかと考えられている。最近 RIA が開発され、ヒト尿、脳脊髄液、羊水に存在することが報告されている。

- (1) W. H. Daughaday and P. Rotwein: *Endocrine Rev.*, **10**, 68-91 (1989).
- (2) J. I. Jones and D. R. Clemmons: *Endocrine Rev.*, **16**, 3-34 (1995).
- (3) J. P. Thissen, J. M. Ketelslegers, and L. E. Underwood: *Endocrine Rev.*, **15**, 80-101 (1994).
- (4) O. G. Isaksson, A. Lindahl, A. Nilsson, and J. Isgaard: *Endocrine Rev.*, **8**, 426-438 (1987).
- (5) A. J. Donaghy and R. C. Baxter: *Baillieres Clin.*

- Endocrinol. Metab.*, **10**, 421-446, (1996).
- (6) S. Mohan, D. J. Baylink, and J. L. Pettis: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **81**, 3817-3820 (1996).
- (7) 肥塚直美: インスリン様成長因子 (IGF), 岡田義昭 (編): “ヒト成長ホルモン”, メジカルレビュー社, 1994, pp. 55-71.
- (8) 肥塚直美: “IGF: 疾患における血中濃度と血中存在形態”: 成長ホルモンとその関連ペプチド, 鎮目和夫 (編), 朝倉書店, 1992, pp. 149-169, 1992.
- (9) Y. Oh, S. R. Nagalla, Y. Yamanaka, H. S. Kim, E. Wilson, and R. G. Rosenfeld: *J. Biol. Chem.*, **29**, 30322-30325 (1996).
- (10) E. M. Wilson and Y. Oh: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **82**, 1301-1303 (1997).
-