

## Polymerization of Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1) Potentiates IGF-I Actions in Placenta

### Insulin-like growth factor (IGF)・Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-1 の 絨毛細胞の移動に及ぼす相互作用に関する研究

澁谷 裕美

杏林大学医学部 産科婦人科学教室

IGF は、インスリンファミリーに属する一群の成長因子の一つであり、内分泌細胞をはじめとした種々の細胞に対して、増殖・分化・生存を誘導し、タンパク質や糖などの同化を促進し、異化を抑制するインスリン様活性を発現する。IGF には IGF-I と IGF-II という、構造が類似した 2 つのポリペプチドが存在し、非妊娠時には成長ホルモン (growth hormone: GH) 依存性に血中に増加して GH の生物学的作用を仲介する。妊娠中には IGF-I は胎盤を通過せず、胎盤の IGF 受容体を介して糖・アミノ酸輸送を促進することにより、胎児・胎盤発育に促進的に作用することが知られている。妊娠中の IGF-I の増加は視床下部・下垂体の制御は関与せず、胎盤による制御系に移行していると推測されている。また IGF は細胞外液中では特異的な結合蛋白 (IGFBP) と結合しており、その半減期が延長される。

IGFBP は IGFBP-1 から IGFBP-6 までが知られており、これらは IGF と結合することで、その生物学的作用を促進または抑制している。IGFBP のうち IGFBP-1 の母体血中濃度は妊娠中に増加し、IGFBP-1 が何かしら重要な役割を営んでいると考えられている。他の IGFBP は妊婦血中ではそのプロテアーゼにより分解され、IGF と結合しなくなる。

IGFBP-1 の主な産生臓器は非妊時では肝臓、妊娠中は脱着膜で、妊娠中は母体血中に増加し、羊水中にも多量に含まれるため、破水診断薬、切迫早産の予後判定に応用されている。また顆粒膜細胞黄体化、子宮内膜脱着膜化、着床、PCOS の病態、胎児発育等生殖現象に深く関与している。IGFBP-1 は IGF と結合し、IGF の生物活性を抑制することが報告されている。IGFBP-1 は妊娠中には脱着膜より分泌され、分泌された後に修飾を受けリン酸化・重合することも報告されている。IGFBP-1 は重合

すると IGF-I との結合が低下し IGF に対する抑制作用が低下する。本研究では胎盤由来ステロイドホルモンが絨毛細胞培養中で IGFBP-1 の重合にどのように作用し、IGF の生物活性に影響するかについて検討した。これは、胎盤という胎児組織と脱着膜という母体組織における相互調節機構の解明の一環である。

胎盤組織は妊娠 7-10 週の人工妊娠中絶されたものをインフォームドコンセントを得た後に採取し、絨毛細胞を分離、培養した。絨毛細胞を 24 穴培養プレートで 80% confluency まで培養し、培養液に IGFBP-1 とエストロゲンまたはプロゲステロンを添加し、培養液中の重合 IGFBP-1 をイムノプロットで分析した。

IGFBP-1 を絨毛細胞培養液に加えると、24 時間以内に重合化した。IGFBP-1 の重合化は培養液中に抗 tissue transglutaminase 抗体を加えると抑制された。プロゲステロンは IGFBP-1 の重合化を促進したが、エストロゲンは IGFBP-1 の重合化には影響を与えなかった。またプロゲステロンは絨毛細胞細胞膜の tissue transglutaminase を増加させた。

IGF-I を絨毛細胞培養液中に添加すると細胞移動は促進されたが、IGFBP-1 は絨毛細胞に対する IGF の促進作用を抑制した。プロゲステロンを添加すると、IGFBP-1 の抑制作用は消失した。

プロゲステロンは絨毛細胞表面の tissue transglutaminase を増加させることにより、IGFBP-1 の重合を促進させると考えられた。絨毛は IGF-I を産生するが、プロゲステロンは脱着膜の IGFBP-1 の抑制作用を重合により低下させ、局所の IGF-I 作用すなわち絨毛の移動、子宮への侵入を促進すると考えられた。このことは絨毛と脱着膜という母児間に相互作用が存在することが示唆された。