

胎盤形成・胎児発育におけるアミノ酸とインスリン様成長因子結合タンパク-1

田 中 啓 岩 下 光 利

杏林大学産科婦人科学教室

インスリン様成長因子(Insulin-like growth factor, IGF)は、さまざまな細胞に作用し、細胞の増殖、分化、遊走などの多くの機能に影響を与える成長因子である。また、インスリン様成長因子結合タンパク (IGF binding protein, IGFBP)は、IGFと高い親和性で結合するタンパクであり、IGFの作用を調節している。IGFBP-1は、6種類存在するIGFBPファミリーのひとつであり、肝細胞や子宮脱着膜細胞から豊富に分泌される。IGFBP-1はリン酸化異性体が存在し、リン酸化IGFBP-1は非リン酸化IGFBP-1よりIGFに対する結合親和性が強く、IGFが受容体に結合するのを抑制することにより、IGFの生物作用を抑制するが、一方、非リン酸化IGFBP-1はIGFの生物作用を増強することも報告されている。本教室では、IGF・IGFBPと胎盤形成・胎児発育の関係について基礎研究を行ってきた¹⁻³⁾。今回、我々は、胎盤形成・胎児発育において、母体・胎児の栄養因子がIGFBP-1に与える影響について検討した。

正常な胎盤形成には、子宮内膜への絨毛外栄養細胞(Extravillous trophoblast cell, EVT)の侵入が必要不可欠であり、不十分な侵入は妊娠高血圧症候群や胎児発育不全の原因となることが知られている。脱着膜細胞から分泌されるIGFBP-1は、 $\alpha 5\beta 1$ インテグリンを介してEVTに直接作用し、その遊走を制御するといわれているが、脱着膜細胞からのIGFBP-1分泌の調節機序は不明な点が多い。一方で、肝細胞では分岐鎖アミノ酸(BCAAs)がIGFBP-1分泌を制御することが知られており、今回の研究では、脱着膜細胞においてもBCAAsがIGFBP-1分泌に関与しているかを検討した⁴⁾。実験の結果、BCAAs欠乏下で、脱着膜細胞からのIGFBP-1分泌は選択的に抑制され、それによってEVTの遊走が抑制されることが明らかになった。母体の低栄養や、子宮内膜への血流不全をきたす病態では、脱着膜へのBCAAs供給が低下し、その結果、IGFBP-1分泌が抑制され、EVTの遊走が抑制される可能

性がある。母体の体重増加不良や血栓性素因は、妊娠高血圧症候群や胎児発育不全を合併しやすいことが臨床的に知られている。すなわち、脱着膜細胞へのBCAAs供給の低下が、妊娠高血圧症候群や胎児発育不全をひきおこす病態のひとつである可能性が示唆された(図1)。

さまざまな理由により子宮内で胎児が低栄養に曝されると、胎児肝臓からのリン酸化IGFBP-1分泌が亢進し、IGF-Iの作用を減弱させることで、胎児は厳しい栄養条件でも生命維持ができるように適応している。特にBCAAs欠乏下では、肝細胞からのリン酸化IGFBP-1分泌が亢進することがわかっているが、他のアミノ酸がIGFBP-1分泌・リン酸化に与える影響は明らかでなかった。我々は、肝細胞癌株HepG2を用いて、非必須アミノ酸(NEAAs)がIGFBP-1の分泌およびリン酸化に与える影響を検討した⁵⁾。実験の結果、BCAAsが欠乏するとIGFBP-1分泌・リン酸化は亢進するが、NEAAsが増加するとIGFBP-1分泌・リン酸化が亢進した。また、アミノ酸総量が同じでも、

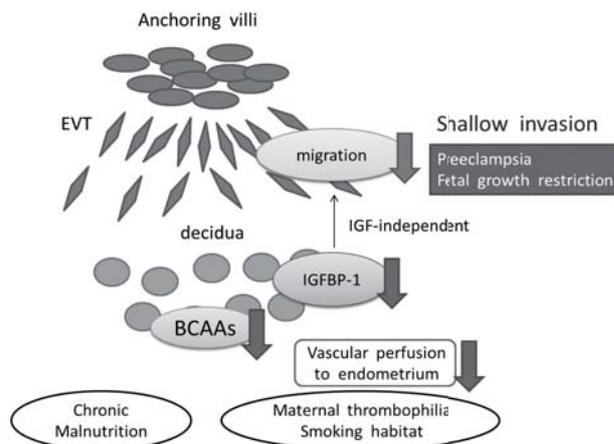


図1 分岐鎖アミノ酸(BCAA)による脱着膜細胞からのIGFBP-1分泌の制御

BCAAs/NEAAsの比が小さいほどIGFBP-1分泌・リン酸化は亢進した。以上より、HepG2細胞において、BCAAsとNEAAsは、IGFBP-1分泌・リン酸化を異なる機序で制御しており、アミノ酸のバランスもIGFBP-1分泌・リン酸化の制御に重要であることが示唆された。低栄養下ではアミノ酸のバランスが変化し、血中のBCAAsが低下し、一方でNEAAsの割合が増加するといわれている。今回の結果は、胎児が、アミノ酸のバランスによるIGFBP-1の分泌・リン酸化の制御を介して、IGF-Iの作用を調節し、子宮内の低栄養環境に適応していることを示唆している(図2)。

今後は、今回検討した(BCAAs, NEAAs)以外のアミノ酸の効果を含め、母体・胎児の栄養状態がIGFBP-1を介して胎盤形成・胎児発育に与える影響について研究を進めていく。

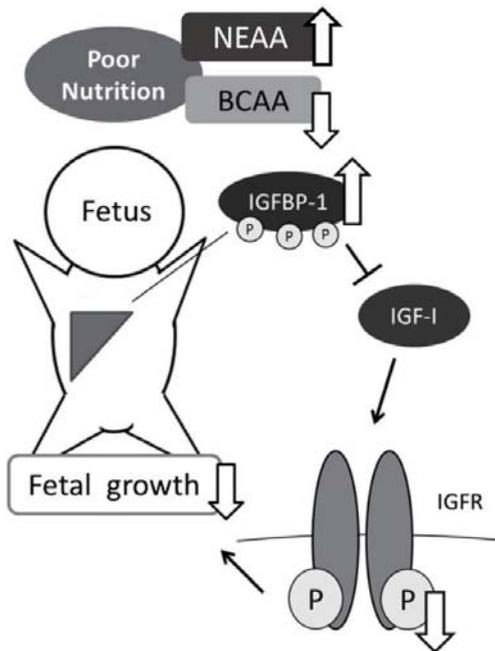


図2 分岐鎖アミノ酸 (BCAA) と非必須アミノ酸 (NEAA) によるIGFBP-1分泌・リン酸化の制御

IGF-I: インスリン様成長因子I, IGFR: IGF-I受容体, P: リン酸化

参考文献

- 1) Hashimoto R, Sakai K, Matsumoto H, Iwashita M. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibits insulin-like growth factor-I (IGF-I) activities in human trophoblast cell cultures through IGF-I/insulin hybrid receptors. *Endocr J* 57; 193-200, 2010
- 2) Shibuya H, Sakai K, Kabir-Salmani M, et al. Polymerization of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) potentiates IGF-I actions in placenta. *J Cell Physiol* 226; 434-439, 2011
- 3) Tsunawaki T, Sakai K, Momomura M, et al. Hypoxia alters phosphorylation status of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-1 and attenuates biological activities of IGF-I in HepG2 cell cultures. *J Obstet Gynaecol* 39; 1367-73, 2013
- 4) Tanaka K, Sakai K, Matsushima M, et al. Branched-chain amino acids regulate insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP1) production by decidua and influence trophoblast migration through IGFBP1. *Mol Human Reprod* 22; 890-899, 2016
- 5) Tanaka K, Sakai K, Matsushima M, et al. Non-essential and branched-chain amino acids differentially regulate insulin-like growth factor binding protein-1 production and phosphorylation in HepG2 cells. *Growth Factors* 35; 19-28, 2017