

令和元年6月3日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09989

研究課題名(和文) インスリン様成長因子とその結合蛋白の異常に起因する成長ホルモン不応症の解明

研究課題名(英文) Growth hormone insensitivity due to anomalies of insulin-like growth factor systems

研究代表者

神崎 晋 (KANZAKI, Susumu)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：90224873

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：SGA性低身長の子(発端者)と正常身長の父親にIGFALS遺伝子に点変異(p.Arg229His)をヘテロ接合体で、発端者とSGA性低身長の姉と母に、IRS1遺伝子に部分欠失(p.Ser685_Ser686del)をヘテロ接合体で見出した。

変異IGFALS遺伝子を導入した細胞は、野生型よりもALS産生量が低く、変異IRS1遺伝子を導入した細胞では、IRS1発現が野生型よりも低く、AKTリン酸化も野生型よりも弱かった。変異IRS1遺伝子はIGF-1R系の異常としてSGA性低身長の原因と思われる。変異IGFALS遺伝子は正常身長の父親にも認められており病的意義はないと考えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

体内発育遅延(SGA)性低身長症に対するGH治療が開始されたが、GH治療の効果が乏しい症例も存在する。SGAの原因の大半は胎内での栄養不良状態に起因しているが、IGF KOマウスがSGAを示したことから、IGF系の異常もSGA性低身長の原因となることが明らかになっている。

私たちはIGF受容体異常症でSGA性低身長となった症例を報告してきたが、今回はGH治療が不応であったSGA性低身長症の父親にIGF受容体の下流に存在するIRS1に変異を見出し、それがSGA性低身長の原因となっていることを明らかにした。

IRS1異常はGH治療に抵抗するSGA性低身長症の新しい病因である。

研究成果の概要(英文)：Proband is a 14-year-old Japanese girl with SGA short stature. Her GH treatment did not improve her height. Additionally there was family history of SGA short stature. We decided to analyze GH/IGF related genes in this family. Heterozygous missense mutation of acid labile subunit (ALS) gene (p.Arg229His) was detected in proband and her father with normal stature. Heterogeneous deletion of IRS1 gene (p.Ser685_Ser686del) was observed in proband, her elder sister and mother who were SGA short stature. We evaluated the function of these two mutated genes. ALS production in mutated IGFALS transfected cells was lower than that of wild type. Mutated IRS1 gene transfected cells decrease the IRS1 expression and phosphorylation of AKT is suppressed compared with wild type. Her father bearing same ALS mutation has normal stature whereas her sister and mother bearing IRS1 mutation show SGA short stature. Therefore, we believe IRS1 mutation is the cause of short stature of this family.

研究分野：小児内分泌学

キーワード：IGF不応症 SGA性低身長症 インスリン様成長因子 IGF受容体異常症 インスリン受容体基質1 IRS1
acid labile substance ALS

1. 研究開始当初の背景

成長ホルモン(GH)の骨発育促進作用は、インスリン様成長因子[insulin-like growth factor (IGF)]-I を介して発揮される。また、IGF- は従来から胎内発育に重要な成長因子と考えられてきた。成長ホルモン不応症は、当初、GH 受容体(GHR)の異常を中心に解析がなされてきた。しかし、左図に示すように、GH の成長促進作用は、GH 受容体に加えて、IGF-I や血液中の IGF-I 濃度を維持する IGF 結合蛋白(IGFBP)-3 や acid-labile subunit (ALS)、更に IGF-I 作用を仲介する 1 型 IGF 受容体(IGF-IR)など多くの因子が関与している。これらの異常も GH 不応症の原因となり得る。

IGF-I や IGF- およびその作用を仲介する IGF 受容体の異常は胎内発育遅滞を来とし、出生後も成長障害をきたすことがこれらの KO マウスで観察された(Liu JP et al. Cell 75:59-72, Baker J et al. Cell 75:73-82)。私達は胎内発育遅滞と低身長を示す SGA 性低身長の一部に IGF 受容体異常症が存在することを報告してきた(Kawashima Y, Kanzaki S et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(8):4679-87)。IGF 受容体にはインスリンレセプター基質 1(IRS 1) など、多くの細胞内情報伝達物質を介してその作用を発揮している。したがって、IGF 受容体には異常を認めない症例でもそれ以降の情報伝達物質に異常が存在して IGF s の作用が発揮できない可能性もある。

IGF-I や IGF- およびその作用を修飾する IGFBP-3 や ALS の異常が関与している可能性がある。ALS は IGFBP-3 とともに、血液中で IGF-I と三量体を形成し、IGF-I が腎系球体から排泄されるのを抑制し、血液中の IGF-I を保持する役割を担っている。ALS KO マウスでは、血液中の IGF-I 濃度が極めて低値を示すとともに、成長障害をきたすことが報告されている(Ueki I et al. Proc Natl Acad Sci USA. 97: 6868, 2000)。一方、IGFBP-3 KO マウスでは明らかなる成長障害は報告されていない。

現在、多くの低身長をきたす疾患に GH 投与が行われている。しかし、GH 投与に伴う血中 IGF-I の上昇や身長増加は個々の症例により異なる。これに結合蛋白である IGFBP-3 や ALS の機能異常あるいは IGF 受容体系の異常が関与している可能性がある。

2. 研究の目的

胎内発育に重要なインスリン様成長因子(IGF)- や、成長ホルモン(GH)の作用を仲介する IGF-I の血中濃度の維持の役割を持つ IGFBP-3 や ALS、および IGF 受容体系に注目して、原因不明の低身長児、SGA 性低身長、GH 不応症の新しい病因を明らかにするとともに、IGFBP-3、ALS および IGF 受容体系の各遺伝子変異の機能解析とその臨床像を明らかにする。また、GH 投与効果への IGF-、IGFBP-3 や ALS の遺伝子多型の意義を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 原因不明の、特に血中 IGF-I 血が低値を示す低身長児や SGA 性低身長児を対象に、IGF-、IGFBP-3、ALS、IGF 受容体および IGF 受容体の下流の IRS1 遺伝子を direct sequence 法で遺伝子解析した。

(2) 在胎 40 週、出生体重 2495 gr (-1.9 SD)、身長 42.5 cm (-3.74 SD) の SGA で出生し、6 歳時に身長が -2.5 SD のため SGA 性低身長症として GH 治療を受けた女兒。GH 治療を行うも 13 歳の身長が -2.5 SD と GH 治療の効果をみとめなかった。母と姉も SGA 性低身長症と診断されている。家族歴と GH 治療効果が不十分のため、IGF 系の異常を疑い遺伝子検索を行った。

(3) 見出した変異 ALS 遺伝子、IRS1 遺伝子を細胞に強制発現させ、変異遺伝子の機能を解析した。

4. 研究成果

(1) SGA 性低身長の家族歴と GH 治療効果が不十分な一家系において、発端者と正常身長をしめす父親に IGFALS 遺伝子に点変異(p.Arg229His)をヘテロ接合体で見出した。また、発端者および SGA 性低身長を呈した姉と母において、IRS1 遺伝子に部分欠失(p.Ser685_Ser686del)をヘテロ接合体で見出した。

(2) 機能解析： 変異 IGFALS 遺伝子 (p.Arg229His)を有する発端者と父親の血中 ALS 濃度は健常者に比較して低値を示した。変異 IGFALS 遺伝子を導入した HEK293 細胞は野生型遺伝子を導入した細胞よりも ALS 産生量が低かった。変異 IRS1 遺伝子 (p.Ser685_Ser686del)を導入した L6 筋芽細胞では、IRS 1 発現が野生型導入細胞よりも低く、AKT リン酸化も野生型導入細胞よりも弱い結果を得た。

(3) 結語：見出した変異 IRS1 遺伝子は IGF-1R 系の異常として SGA 性低身長の原因の可能性が示唆される。一方変異 IGFALS 遺伝子は機能低下を認めたと、正常身長の父親にも認められており、今後さらなる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 9 件)

1. Yokoya S, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Tanaka T, Chihara K, Jia N, Child

- CJ, Ihara K, Funai J, Iwamoto N, Seino Y.
Responses to the Letter to the Editor "Does growth-hormone treatment affect patients with and without a mitochondrial disorder differentially ?" (Vol. 27, No. 2, p. 107-108, 2018).
Clin Pediatr Endocrinol. 2018;27(3):201-202. doi: 10.1297/cpe.27.201. 査読あり
- Fujimoto M, Sonoyama YK, Fukushima K, Imamoto A, Miyahara F, Miyahara N, Nishimura R, Yamada Y, Miura M, Adachi K, Nanba E, Hanaki K, Kanzaki S.
Increased IRS2 mRNA Expression in SGA Neonates: PCR Analysis of Insulin/IGF Signaling in Cord Blood.
J Endocr Soc. 2017;1(12):1408-1416. doi: 10.1210/js.2017-00294. 査読あり
 - Yokoya S, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Tanaka T, Chihara K, Jia N, Child CJ, Ihara K, Funai J, Iwamoto N, Seino Y.
Incidence of diabetes mellitus and neoplasia in Japanese short-statured children treated with growth hormone in the Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study (GeNeSIS).
Clin Pediatr Endocrinol. 2017;26(4):229-241. doi: 10.1297/cpe.26.229. 査読あり
 - Kawashima Sonoyama Y, Tajima T, Fujimoto M, Hasegawa A, Miyahara N, Nishimura R, Hashida Y, Hayashi A, Hanaki K, Kanzaki S.
A novel frameshift mutation in NR3C2 leads to decreased expression of mineralocorticoid receptor: a family with renal pseudohypoaldosteronism type 1.
Endocr J. 2017;64(1):83-90. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0280. 査読あり
 - Isojima T, Kato N, Ito Y, Kanzaki S, Murata M.
Growth standard charts for Japanese children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey.
Clin Pediatr Endocrinol. 2016;25(2):71-6. doi: 10.1297/cpe.25.71. 査読あり
 - Shima H, Tanaka T, Kamimaki T, Dateki S, Muroya K, Horikawa R, Kanno J, Adachi M, Naiki Y, Tanaka H, Mabe H, Yagasaki H, Kure S, Matsubara Y, Tajima T, Kashimada K, Ishii T, Asakura Y, Fujiwara I, Soneda S, Nagasaki K, Hamajima T, Kanzaki S, Jinno T, Ogata T, Fukami M; Japanese SHOX study group.
Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis.
J Hum Genet. 2016;61(7):585-91. doi: 10.1038/jhg.2016.18. 査読あり

〔学会発表〕(計 4件)

- 神崎晋
胎児期の成長のメカニズム 最近の知見
第28回臨床内分泌 update 2018
- Kanzaki S
Insulin and IGF1 receptor signaling.
10th International Meeting og Pediatric Endocrinology, 2017
- 藤本正伸、鞆嶋有紀、澤由起子、宮原直樹、西村玲、花木啓一、足立香織、難波英二、神崎晋
新生児期早期の血糖値とインスリン/IGF シグナルの検討
第90回日本内分泌学会学術集会、2017
- 鞆嶋有紀、長谷川亜紀子、藤本正伸、宮原直樹、西村玲、花木啓一、神崎晋
IGFALS 遺伝子及び IRS1 遺伝子異常が同定された SGA 性低身長有一家系；新たな成長障害の解明
第50回日本小児内分泌学会学術集会、2016

〔図書〕(計 7件)

- 神崎晋
日本臨床社、別冊日本臨床 内分泌症候群 第3版、2018、467 - 469、601-603
- 神崎晋

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：岡田 晋一

ローマ字氏名：(OKADA, shin-ichi)

所属研究機関名：鳥取大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号(8桁): 50343281

(2)研究協力者

研究協力者氏名：鞆嶋 有紀

ローマ字氏名：(KAWASHIMA, yuki)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。