

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

ホルモンと臨床 (2007.04) 55巻4号:335～341.

【GH/IGF最近の進歩】胎児発育とIGF

長屋建, 竹田津原野, 藤枝憲二

## 胎児発育とIGF

旭川医科大学病院 周産母子センター 新生児科 \*

旭川医科大学小児科 \*\*

長屋 建 \* 竹田津原野 \* 藤枝憲二 \* \*\*

### はじめに

胎児発育は母体因子、胎児因子、胎盤因子が複雑に絡みあい調節されている。Insulin like growth factor (IGF) 系はこれらすべての因子に関係し、胎児胎盤発育に重要な役割を果たしている。近年の分子生物学的研究により IGF-I、IGF-II、IGF1R (type I IGF receptor)、IGF2R (type II IGF receptor)、6つのIGFBPs (IGF binding proteins) のそれぞれの胎児発育に関わる役割が解明されてきているが、本稿ではその中で胎児や胎盤の様々な組織に発現しその代謝、増殖、分化に主に

影響している IGF-I と IGF-II に注目して述べる。

### 胎児期における IGFs の発現

胎生初期から *IGF-I* と *IGF-II* 遺伝子は多くの胎児組織で発現し、IGF-I や IGF-II、IGFBPs とも同様に胎生初期から胎児血中で検出される

<sup>1</sup>。特に胎生中期から後期にかけては、多くの組織で *IGF-II* 遺伝子が *IGF-I* 遺伝子より多く発現し、血中濃度も IGF-II は IGF-I よりも 3-4 倍高く、IGF-II 有意な状態にある。IGF-II は胎児期が最も高く、新生児期から成人にかけて漸減する。一方 IGF-I は、胎児期は生後の値に比べて血中、組織中とも低く、生後 GH—IGF-I 系の発達に伴い IGF-I 有意な状態へ変化する。このような変化から胎児期には IGF-II が重要な役割を示していることが予想され、マウスなどの実験レベルではその重要性が証明されてきているが、ヒトにおいては胎児期に IGF-II 有意である理由は十分に説明されていない。

IGF-I の endocrine 作用を示す根拠となる胎児肝臓

での IGF-I 濃度は決して高くなく、この時期の IGF-I はほとんど autocrine/paracrine 作用で胎児発育に寄与していると考えられている。endocrine 作用が現れるのは妊娠後半になってからである。これは成長ホルモン (GH) の分泌がない無脳児が IUGR (intra uterine growth retardation) にならないことから胎児期の IGF-I の作用は GH に依存しないことから理解できる。

IGFs や IGFbPs は組織間で発現の違いが見られ、さらに胎児の発達段階に伴いその発現パターンも変化していく。ヒツジにおいては、*IGF-I* 遺伝子は妊娠後期に向けて肝臓では発現が増し、骨格筋においては発現が低下していく。一方で *IGF-II* 遺伝子は肝臓、骨格筋、副腎では胎児期を通して発現が抑えられているが、肺、腎臓においては妊娠後期に向けて発現が増加する<sup>2</sup>。

またその発現は様々な因子に影響をうけ (表 1)<sup>2</sup>、母体の低栄養や低酸素では胎児血中 IGF-I は敏感に反応して低下する。IGF-II は比較

的これらの因子に影響を受けずに一定の値をとる。また、内分泌学的な調節も受け、胎児血中 IGF-I はインスリン値や甲状腺ホルモン値と正の相関を示し、ブドウ糖やアミノ酸の蓄積に相乗的な働きを示している。一方、糖質コルチコイドによる作用は、ヒツジ胎児にコルチゾールを投与した実験によると、コルチゾールにより *IGF-I* 遺伝子の発現は肝臓において増加し、筋肉においては低下する。一方 *IGF-II* 遺伝子の発現は両者において低下するという。これはコルチゾールにより、子宮内において、本来生後に見られる変化である組織での paracrine 作用による IGF 産生から endocrine 作用による産生への変化と胎児期の IGF-II 有意から IGF-I 有意の状態へのスイッチが起きていることを示唆する。

IGFBPs は IGFs の生物学的活性を調節しているが、IGFs 同様に胎児期初期から胎児組織に発現しており<sup>1</sup>、種々の因子により発現調節を受けている。IGFBP-1 は母体低酸素や低栄養で発

現が増し、このような環境下での胎児発育を抑制するように働く<sup>2</sup>。胎児期への糖質コルチコイドの投与は胎児のIGFBP-1を低下させ、IGFBP-3を増加させる。これはIGF-1の活性を高める変化と理解でき、糖質コルチコイドのIGFsに与える影響と一致する。

このような変化が、早産児や低出生体重児では早期に不適切な時期に生じるため、細胞の分化、増殖に影響を及ぼし、成人期の糖尿病や心血管病変へつながるとする説<sup>2</sup>もあり今後の検討が必要である。

胎児発育には胎盤の働きが欠かせないが、胎盤におけるIGFの発現は種特異性を認める。齧歯類の胎盤には*IGF-II*遺伝子のみ発現しているが、ヒトやブタ、有蹄類においては*IGF-I*遺伝子と*IGF-II*遺伝子の両者の発現が見られる

<sup>3</sup>。両者が発現する種の場合、一般的に*IGF-II*遺伝子は胎盤の胎児面と栄養膜細胞に多く発現し、*IGF-I*遺伝子は母体側に発現している。*IGF-II*遺伝子のみしか発現しない齧歯類に

においては後で述べるノックアウトマウスによる研究から胎盤におけるIGF-IIの役割が解明されつつあるが、両者が発現するヒトにおいては不明な点が多い。

### 妊娠母体血中のIGF

妊娠中の母体血中のIGF-I濃度は妊娠8週から16週にかけては減少し、以後妊娠後期にかけて上昇する<sup>4</sup>。IGF-IIは妊娠期間を通してほぼ一定で経過する。IUGR児においては母体血中のIGF-I値が低値<sup>5</sup>であることから、母体のIGF-Iは胎児発育に関係していることが示唆されている。一方、母体血中のIGFBP-1は妊娠16週までは増加傾向を示すが、以後満期まではほぼ一定の値を示す<sup>2</sup>。

IGFは胎盤通過性がないが、胎盤にはIGF-1Rが多く発現している。すなわち母体血中のIGFは胎盤を介して胎児発育に間接的に影響していると考えられる。妊娠ヒツジにIGF-Iを投与した実験によると、母体IGF-Iは母体の血糖値を上

昇させ、さらに胎盤へのアミノ酸取り込みを増加させる。一方、ブドウ糖は容易に胎盤を通過するため母体の血糖値の上昇は、胎児の血糖値の上昇につながり胎児 IGF-I の上昇を招く。胎児の血中 IGF-I の上昇により胎盤から胎児へのアミノ酸取り込みを促進することが知られており、結果的に母体の IGF-I の上昇が胎児の母体からのアミノ酸取り込みにつながっている。つまり母体と胎児の IGF-I 濃度のバランスが母体—胎盤—胎児系における栄養輸送に重要な役割を担っていることが示唆されている<sup>6</sup>。

### 臍帯血中の IGF、IGFBP

Ong ら<sup>7</sup> の詳細な検討によると、胎児の在胎期間と臍帯血中の IGF-I、IGFBP-2、IGFBP-3 は正の相関を認め、IGFBP-1 は負の相関を認めた。また IGF-II は在胎期間を通してほぼ一定の値を示す。IGF2R も出生時体格との相関は見られないが、IGF2/IGF2R 比では出生体重、ponderal index、胎盤



重量に有意な正の相関が見られた。これらのホルモン値は初産より経産の方が高値で、出生時体格との相関もより強い結果であった。また Giudice ら<sup>8</sup>によると、IGF-I と IGFBP-3 は SGA (Small for gestational age) 児で低く、LGA (Large for gestational age) 児は高い。IGFBP-1 は SGA 児で高く、LGA 児で低いことがわかっている。IGF-II は SGA 児で低い、AGA 児と LGA 児では差を認めない。これらから、IGF-I、IGF-II、IGFBP-3 は胎児発育に促進的に働き、IGF2R と IGFBP-1 は抑制的に働くことが示唆される。

## ノックアウトマウスモデルからわかる胎児胎盤発育における IGF の作用

図 1 に IGF に関連したノックアウトマウスの表現型のまとめを示す。

*IGF-I* 遺伝子<sup>9</sup> や *IGF-II* 遺伝子<sup>10</sup> のノックアウトマウスはいずれも胎児発育が 60% に抑制される。さらに *IGF-II* 遺伝子のノックアウトマウスは胎盤発育も 75% に抑制される。両者

のダブルノックアウト<sup>11</sup>では30%にまで抑制される。一方 *IGF-1R* 遺伝子のノックアウトマウス<sup>7</sup>は正常の45%の胎児発育であり、*IGF-I*、*IGF-II* 遺伝子単独のノックアウトマウスより小さくなることから、両者とも IGF-1R を介して胎児発育に作用していることがわかる。

*IGF1R* 遺伝子のノックアウトマウスは組織の発育を遅らせるだけでなく、骨化と遅延や、皮膚の非薄化、呼吸筋の発育不全を起こす。これは *IGF-1R* 遺伝子ノックアウトマウスが呼吸不全で致死的原因となる理由である。

一方で、*IGF2R* 遺伝子のノックアウト<sup>12</sup>による *IGF-II* 遺伝子の過剰発現マウスや、*H19* 遺伝子のノックアウト<sup>13</sup>により刷り込み遺伝子である *IGF-II* 遺伝子をbiallelicに発現させたマウスは胎児胎盤とも過成長になる。

*IGF-II* 遺伝子は父親由来の刷り込み遺伝子であり、*IGF2R* 遺伝子は母親由来の刷り込み遺伝子である。多くの刷り込み遺伝子が胎児発育に関係しているが、*IGF-II*、*IGF-2R* 遺伝子に代表さ

れるように父親由来の刷り込み遺伝子の多くは胎盤において母親からの資源をより多く抽出し胎児発育を促進する働きがあり、母親由来のものは胎盤において胎児成長に抑制的に働き資源を保持し母親の生殖能を維持使用とする<sup>14</sup>。これは遺伝子対立仮説と言われ興味深い。

*IGF-I* 遺伝子のノックアウトマウスは生後の発育も障害されるが、*IGF-II* 遺伝子ノックアウトマウスの生後の発育速度は野生株と変わりはないことから、齧歯類においては *IGF-II* は胎児発育には重要であるが生後の発育には重要ではないと考えられる。しかし *IGF-II* 遺伝子はマウスでは生後ほとんど発現しないが、ヒトにおいては生後も発現がみられ、ヒトにおける *IGF-II* の働きはマウスとは異なると考えられ、不明な点が多い。

胎盤発育についてはノックアウトマウスの成績からマウスにおいては *IGF-II* のみが関与していることがわかる。しかしヒトにおいては

IGF-I、IGF-IIの両者が発現しており、単純には比較できない。

IGF1Rとインスリンレセプターのダブルノックアウトマウスでも胎盤発育は正常であることから、胎盤発育におけるIGF-IIの作用はIGF1Rやインスリンレセプターを介さない経路と考えられるが未だ説明されていない。

*IGF-II* 遺伝子はいくつかのプロモーター（P0、P1、P2、P3）により転写産物がいくつか存在する。そのほとんどが胎児組織に発現しているが、P0転写産物は胎盤の迷路層栄養膜細胞にのみ発現している。*IGF-II* 遺伝子のノックアウトマウスではすべての胎盤組織構造自体から胎盤発育が障害されるが、P0プロモーターの変異マウス<sup>15</sup>は胎盤構造が保たれたまま小さな胎盤となる。また、*IGF-II* 遺伝子ノックアウトマウスは妊娠中期から胎児胎盤発育が同時に抑制されるが、P0プロモーター変異マウスは妊娠中期から胎盤発育は抑制されるものの、妊娠後期までは胎児発育は保たれ、

その後低下する。これは P0 プロモーター変異マウスは、胎盤発育不全を補うように胎盤における system A アミノ酸トランスポーターの発現が P0 転写産物以外の IGF-II ( P1-3 転写産物 ) や IGF-I により増加し、妊娠初期から中期は胎盤発育不全を栄養素の供給を高めることで代償するためで、妊娠後期にはその代償が破綻し結局胎児発育も抑制されるためである

16  
。

この結果、胎児重量 / 胎盤重量は正常マウスより大きく、いわゆるヒトでの原因不明の IUGR と表現型は近似するが、ヒトにおいてはこのような変化が生じているか否か解明されておらず今後の検討が期待される。

### ヒトにおける子宮内発育不全と IGFs

ヒトにおける IGF の胎児発育に関する働きはマウスほど詳細に解明されていないが、重要な役割をしていることは明確である。

先に述べたように IGF-I は出生体重と正の相関

を示すことが報告されており、さらにSGA児ではその濃度が低く、LGA児では高い。生後はGH—IGF-I系の発達により肝臓からのIGF-I産生が増加し、一方でIGF-IIは低下する

<sup>17</sup> <sup>18</sup>。すなわち、生後発育に比べ胎生期にはIGF-IIは重要な役割をもっていることが予想される。

ヒトにおける*IGF-I*遺伝子のホモの部分欠失例<sup>19</sup> <sup>20</sup> <sup>21</sup>はこれまで3例の報告があるが、いずれも重度の子宮内発育不全と生後の発育障害、難聴、精神発達遅滞を呈している。

*IGF1R*遺伝子の複合ヘテロ変異<sup>22</sup>やヘテロ変異例<sup>23</sup>が報告されている。*IGF1R*遺伝子は、マウスではホモの変異で致死的となるが、ヒトにおいては致死的ではなく、いずれも子宮内発育不全とその後の発育不全を呈する。機能解析によりホモの変異例ではIGF-1Rの機能低下が、ヘテロの変異例のうちR709Q変異ではproIGF-1RからIGF-1Rへの変換過程に障害を起

こすことで IGF-1R の機能低下にいたることが証明されている。

また、*IGF1R* 遺伝子が位置する 15 番染色体長腕遠位端の欠失もしくは環状染色体でも SGA を呈することが知られている<sup>24</sup> が、Okubo ら

<sup>25</sup> は 15 番染色体長腕遠位端の欠失を認める生後発育がキャッチアップしない SGA 児例に IGF1R プローブを用いた FISH 法で *IGF1R* 遺伝子のヘテロ欠失を証明した。また、LGA で出生した同部位の部分重複症例に対し同様な FISH 法で 3 コピーの *IGF1R* 遺伝子の存在を証明した。さらにそれらの機能解析で、*IGF1R* 遺伝子のコピー数依存性に IGF1R 機能が高かったことを報告、*IGF1R* 遺伝子のヘテロ欠失でも機能低下がみられるのは *IGF1R* 遺伝子変異により量的な IGF1R の欠失に伴う IGF-I 抵抗性が増したためと結論している。我々も 15q(26.2-qter) 部位が欠失したキャッチアップしない SFD の女兒例を経験しており、IGF-1R プローブを用いて FISH 法を行い IGF-1R 遺伝子のヘテロの欠失を証明した

最近、遺伝的多型と胎児発育の関係を示した報告が散見される。Arendsら<sup>27</sup>は *IGF-I* 遺伝子のマイクロサテライトマーカーを用いてSGA児を検討し、生後低身長であったSGA児には *IGF-1-PCR1* マーカーのアレル191をもつ児が有意に多く、737/738マーカーのアレル198をもつ児が有意に少なく、またアレル191をもつ児はそうでない児より有意に血中 *IGF-I* 値が低いと報告した。この結果から彼らは遺伝的に *IGF-I* 値が決定され、それが出生時の体格とその後の発育を左右し、さらに低出生体重児に成人期の糖尿病や心血管病変が多くみられる理由はこのような遺伝的な要素が関係しているとする仮説を提案している。

Vassenら<sup>28</sup>も同様な検討をして、*IGF-I* 遺伝子のプロモーター領域の多型が出生時体重を小さくし、その後の糖尿病、心血管病変と関係があると報告している。

*IGF-I* と比べ *IGF-II* が胎児発育に与える影響は十



分に解明されていない。しかし Somatic over growth を示す Beckwith-Wiedemann 症候群は *IGF-II* 遺伝子の過剰発現が原因<sup>29</sup> である。また、重度の子宮内発育不全とその後の成長障害を特徴とする Silver-Russel 症候群は刷り込み遺伝子である *IGF-II* 遺伝子の ICR 領域における低メチル化により *H19* が biallelic に発現し、逆に *IGF-II* の発現が低下することが原因の一つであると最近報告<sup>30</sup> された (図 2)。これらの経験からヒトにおいても *IGF-II* は胎児成長促進に働くことは明らかである。しかしこれまでヒトにおける *IGF-II* 遺伝子自体の変異例の報告はない。遺伝的多型による検討でも、*IGF-II* 遺伝子の多型と成人期の体格 (BMI) との相関の報告<sup>31</sup> はみられるが、出生時の体格との関係を証明した報告はない。Petry ら<sup>32</sup> が *IGF-II* 遺伝子の発現に関わる母親由来の刷り込み遺伝子 *H19* の SNP である H19 2992 の母親または児の遺伝型が CC の場合、臍帯血 *IGF-II* が有意に低く、出生体重が軽いと報告しているのみである。*IGF-II* 遺

伝子は父親由来の刷り込み遺伝子で、その発現にはその近傍に存在する刷り込み遺伝子 *H19* の修飾を受ける。刷り込み遺伝子の発現はエピジェネティックな影響を受け発現に関わるメカニズムは複雑で、*IGF-II* 遺伝子と胎児発育の関係はまだ不明な点が多く、今後の研究が期待される。

## まとめ

近年注目されている胎児発育と IGF の関係について概略した。近年の研究により胎児発育における IGF の働きは解明されつつあるが、*IGF-II* を中心として未だ不明な点も多い。低出生体重児に糖尿病や心血管病変、高血圧がおおいとする **Barker** 仮説の説明として低栄養のみでなく、このような遺伝的背景も関係しうるか注目されるところである。

---

参 考 文 献

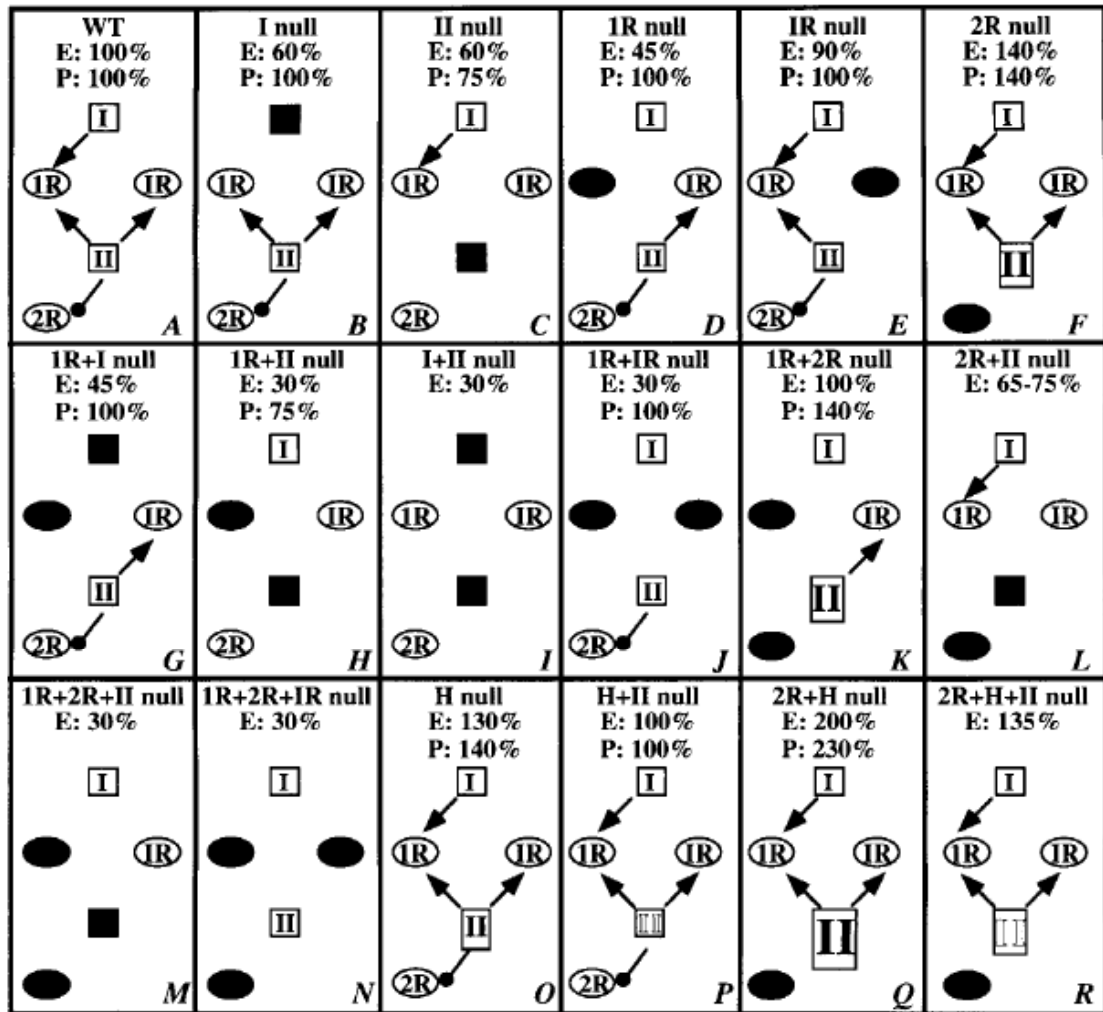
- 1 藤 枝 憲 二 : 医 学 の 歩 み , 165: 334-337, 1993
- 2 Fowden AL: Placenta, 24: 803-812, 2003
- 3 Han VKM, Carter AM: Placenta, 21: 289-305, 2000
- 4 Clapp III JF, Schmidt S, Paranjape A, Lopez B: Am J Obstet  
Gynecol, 190: 730-736, 2004
- 5 Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes  
L, Crystal RA, Hintz RL, Rosenfeld RG: JCEM, 80: 1548-1555,  
1995
- 6 Liu L, Harding JE, Evans PC, Gluckman PD: Enderinology, 135:  
895- 900, 1994
- 7 Ong KK , Kratzsch J, Kiess W, ALSPAC study team, Costello M,  
Scott C, Dunger D: J Clin Endo Metab, 85: 4266-4269, 2000
- 8 Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes  
L, Crystal RA, Hintz RL, Rosenfeld RG: J Clin Endocr Metab,  
80: 1548-1555, 1995
- 9 Barker GJ, Lin JP, Robertson EJ, Efstratiadis A: Cell, 75:  
73-82, 1993

- 
- 10 DeChiara TM, Robertson EJ, Efstratiadis A: *Nature*, 344: 78–80, 1990
- 11 Efstratiadis A: *International Journal of Developmental Biology*, 42: 955–976, 1998
- 12 Ludwig T, Eggenschwiler J, Fisher P, D’Ercole AJ, Davenport ML, Efstratiadis A: *Developmental Biology*, 177: 517–535, 1996
- 13 Lau MM, Stewart CE, Liu Z, Bhatt H, Rotwei P, Stewart CL: *Genes and Development*, 8: 2953–2963, 1994
- 14 Isles AR, Holland AJ: *Early Hum Dev*, 81: 73–77, 2005
- 15 Constancia M, Hemberger M, Hughes J, Dean W, Ferguson-Smith A, Fundele R, Steward F, Kelsey G, Fowden AL, Sibley C, Reik W: *Nature*, 417: 945–948, 2002
- 16 Reik W, Constancia M, Fowden A, Anderson N, Dean W, Ferguson-Smith A, Tycko B, Sibley C: *J Physiol*, 547: 35–44, 2003
- 17 Delhanty PJD, Han VKM: *Endocrinology*, 132: 41–51, 1993
- 18 Hill DJ: *Early Human development*, 21: 49–58, 1990
- 19 Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage M, Clark AJL: *NEJM*, 335: 1363–1367, 1996

- 
- 20 Bonapace G, Concolino D, Formicola S, Strisciuglio P: *J Med Genet*, 40: 913–917, 2003
- 21 Walenkamp MJE, Karperien M, Pereira AM, Hilhorst-Hofstee Y, van Doorn J, Chen JW, Mohan S, Denley A, Forbes B, van Duyvenvoorde HA, van Thiel SW, Sluimers CA, Bax JJ, de Laat JAP, Breuning MB, Romijn JA, Wit JM: *J Clin Endocr Metab*, 90: 2855–2864, 2005
- 22 Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, Kiess W, Klammt J, Kratzsch J, Osgood D, Pfaffle R, Raile K, Seidel B, Smith RJ, Chernausek SD: *NEJM*, 349: 2211–2222, 2003
- 23 Kawashima Y, Kanzaki S, Yang F, Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi, J, Ohtsuka Y, Hisatome I, Ninomoya H, Nanba E, Fukushima T, Takahashi SI: *J Clin Endocr Metab*, 90: 4679–4687, 2005
- 24 Roback EW, Barakat AJ, Dev VG, Mbikay M, Chretien M, Butler MG: *Am J Med Genet*, 38: 74–79, 1991
- 25 Okubo Y, Siddle K, Firth H, O’Rahilly S, Wilson LC, Willatt L, Fukushima T, Takahashi SI, Petry CJ, Saukkonen T, Stanhope R,

- 
- Dunger DB: J Clin Endocr Metab, 88: 5981-5988, 2003
- 26 川田友美、長屋建、蒔田芳男、岡本年男、中村英記、林時仲、藤枝憲二：第58回北日本小児科学会抄録集「FISH法にてIGF-1R遺伝子のヘテロ欠失を確認した15番選書くらい長腕遠位部欠失(q26.2-qter)の子宮内発育遅延の1女兒例」p35、2006
- 27 Arends N, Johnston L, Hokken-Koelega A, van Duijn C, de Ridder M, Savage M, Clark A: J Clin Endocr Metab, 87: 2720-2724, 2002
- 28 Vassen N, Janssen JA, Heutink P, Hofman A, Lambert SWJ, Oostra BA, Pols HAP, van Duijn CM: Lancet, 359: 1036-1037, 2002
- 29 Maher ER, Reik W: J Clin Invest, 105: 247-252, 2000
- 30 Giquel CG, Rossignol S, Cabrol S, Houang M, Steunou V, Barbu V, Danton F, Thibaud N, Le Merrer M, Burglen L, Bertrand AM, Netchine I, Bouc YL: Nat Genet, 37: 1003-1007, 2005
- 31 Gaunt TR, Cooper JA, Miller GJ, Day INM, O'Dell SD: Hum Mol Genet, 10: 1491-1501, 2001
- 32 Petry CJ, Ong KK, Barratt BJ, Wingate D, Cordell HJ, Ring SM, Pembrey ME, Reik W, Todd JA, Dunger DB: BMC Genetics 6, 22, 2005

図 1

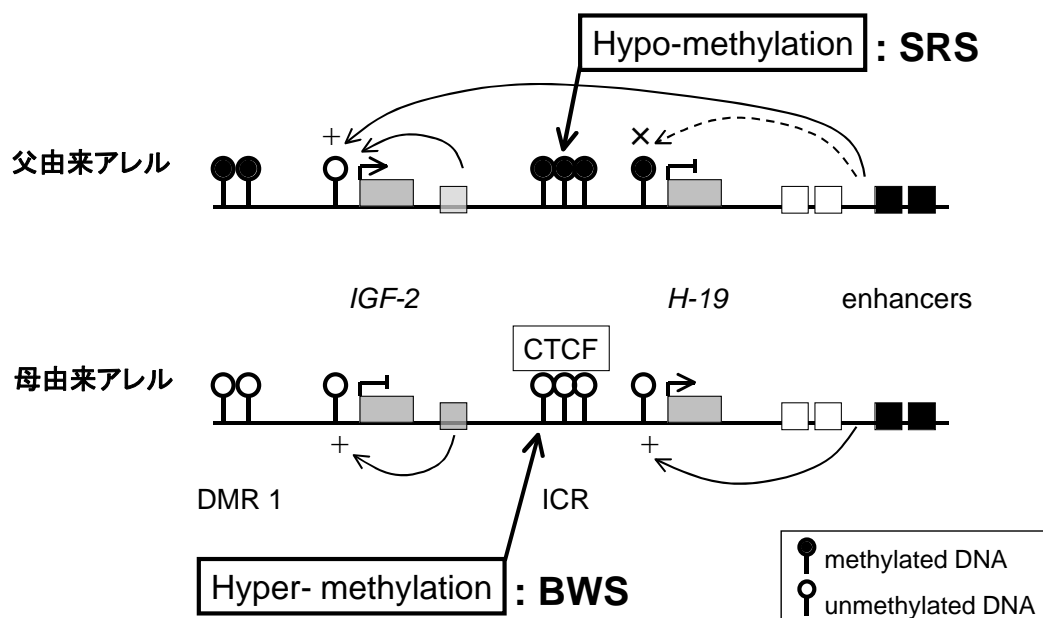


IGF のノックアウトと表現型のまとめ (文献 10)

それぞれのパネルは野生株と変異マウスの IGF (IGF-I = I, IGF-II = II) とレセプター (IGF1R = 1R, IGF2R = 2R, InsR = IR) との関係を示す。

パネルの上にそれぞれの遺伝子型と表現型 (E; 胎生 18.5 日における正常体重との割合。パネル Q のみ胎生 16.5-17.5 日)。P は正常胎盤重量との割合を示す。H は *H19* 遺伝子を示す。

図2 IGF-II/H19 の imprinting 領域に関わるエピジェネティックな調節



縦じまの box がそれぞれ IGF-II、H19 遺伝子を示す。正方形の box がエンハンサーを示す（白抜きが内胚葉；黒が中胚葉；灰色が脳）。矢印はエンハンサーの働きを示し、黒いロリポップはメチル化された DNA、白抜きのロリポップはメチル化されていない DNA を示す。

父親由来のアレルの ICR がメチル化されていることで CTCF が結合できず、エンハンサーが IGF-II 遺伝子のプロモーターに作用する。低メチル化状態であると H19 のプロモーターに作用し IGF-II 遺伝子の発現が低下する。これが SRS の原因となりうる。

逆に母親由来のアレルでは ICR がメチル化していないため CTCF が結合し、エンハンサーはすべて H19 のプロモーターに作用し、IGF-II 遺伝子は発現しないが、ICR が過剰メチル化されると CTCF が結合できず、母親由来のアレルからも IGF-II 遺伝子が発現し、父親由来の IGF-II とあわせて過剰発現となり BWS の原因となりうる。

SRS: Silver-Russel syndrome

BWS: Beckwith-Wiedemann syndrome

ICR: imprinting center region

DMR: differential methylation region

CTCF: CTC factor



表 1) 胎児栄養状態による胎児IGFの変化 (文献 2 を改変)

介入	種	血清 IGFの変化	
		IGF-I (%)	IGF-II (%)
母体栄養			
タンパク欠乏	ラット	↓ 50-60	変化なし
飢餓	ラット	↓ 60-70	↓ 10
	ヒツジ	↓ 50	↓ 15-20
子宮血流の制限			
	ラット	↓ 50	変化なし ~ ↑ 10
	ブタ	↓ 70	変化なし
	ヒツジ	↓ 50	↓ 20
胎盤機能の制限			
carunclectomy	ヒツジ	↓ 70-75	変化なし ~ ↓ 20
臍帯結紮 (部分)	ヒツジ	変化なし	変化なし
臍帯結紮 (完全)	ヒツジ	↓ 80	変化なし
母体低酸素	ラット	↓ 10	↑ 40
	ヒツジ	↓ 40-50	変化なし