

# ホルモンファミリーと小児内分泌[2012年9月23日]

ホルモンファミリーは初めて目にする言葉だと思います。蛋白ホルモンでは構成要素であるアミノ酸の配列が似ているものを指し、共通のものが進化の過程で分かれたものです。小児の成長と代謝にかかわる、インスリン・インスリン様成長因子と副甲状腺ホルモン・副甲状腺ホルモン関連蛋白の2つのファミリーについて簡単にまとめます。

インスリンは、血糖を下げるホルモンで腹背部にある膵臓から分泌されるホルモンです。これと似た構造の成長因子に、インスリン様成長因子 I と II があります。インスリン様成長因子 I を通常 IGF I と表記します。IGF I は成長ホルモンの作用で肝臓から作られるホルモンであるとされる事もありますが、成長ホルモンが軟骨細胞の未分化な細胞に作用し IGF I が局所で分泌作用した軟骨細胞が増え小児の骨成長がおこる局所の成長因子としての働きが主流です。インスリンと IGF I と II は蛋白ホルモンですがそのアミノ酸配列およびホルモンの構造は極めて類似しています。大昔遺伝子が染色体レベルで倍増しそれぞれ独自の進化をとげホルモン・成長因子として独立の働きをするようになった実例と考えられます。ちなみにインスリンは IGFs と同様に成長因子としての働きがあり、IGF はインスリンと同様の血糖低下作用があります。最近低出生体重時が増加していると SGA ののべましたが、所謂、儉約型の体質ではインスリンファミリーの分泌低下・作用不全が伴います。

副甲状腺ホルモンは血液のカルシウムを上昇させるホルモンで前頸部にある甲状腺背側にある副甲状腺から分泌されます。副甲状腺ホルモンは PTH と略されます。胎児期は骨成長が盛んで高カルシウム血症となります。私は胎児高カルシウム血症をおこす因子が悪性腫瘍から分泌される液性因子による高カルシウム血症と同じものではないかと考え McGill 大学の Goltzman 教授の所に留学しました。結果として副甲状腺ホルモン関連蛋白の遺伝子単離と遺伝子構造の解析を行いました(図1)。副甲状腺ホルモン関連蛋白は PTHrP と略します。PTHrP はホルモンでなく局所の成長因子として作用し、PTHrP の働きは未だ全貌が判明していませんが、軟骨においては軟骨細胞が骨に変わる事を抑制します。軟骨で PTHrP の働きが弱いと早く骨化がすすみ過剰であれば骨になりません。小児内分泌としては大事な成長因子です。病気としては前者は偽性副甲状腺機能低下症 I a (図2)で後者は Jansen 病(図3)です。インスリンと IGF と同様、PTH と PTHrP はアミノ酸配列が極めて似ています、PTHrP は一部の悪性腫瘍で過剰産生され悪性腫瘍の高カルシウム血症の原因となりました。図の上はヒトの PTH 下は PTHrP の遺伝子構造でアミノ酸配列だけでなく類似しています。PTH ファミリーもインスリンファミリーと同様大昔遺伝子が染色体レベルで倍増しそれぞれ独自の進化を遂げたものです。ちなみにホルモンとして働く PTH とインスリンは染色体11の短腕にあり、成長因子の PTHrP と IGF I は染色体12番の短腕にあります。インスリンは糖尿病に欠かせない製剤ですが、PTH も現在骨粗鬆症の保険適応がおりておりの確な治療をうければ骨密度・骨強度の増化をきたし確実に骨折の減少をきたします。残念ながら老人性骨粗鬆症については治療の恩恵を受けている方は適応者の10%もないのではないのでしょうか。日本では他の先進国と異なり老人性骨折が急増していますが半分は治療で回避可能であるようです。

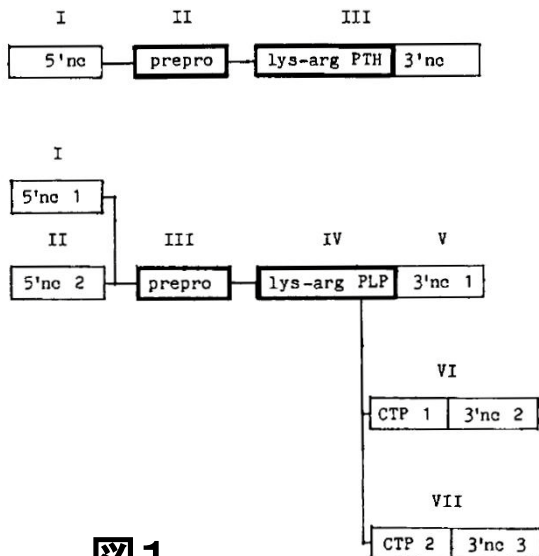


図1



図2



図3