

# 慢性腎不全患者および一側腎摘出患者の Enzyme-linked Immunosorbent Assay 法による血清 Insulin-like Growth Factor-I 値の測定

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 齊藤 泰教授)

来 山 敏 夫

## MEASUREMENT OF SERUM INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I BY ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY IN UREMIC PATIENTS AND UNINEPHRECTOMIZED PATIENTS

Toshio Kitayama

*From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine*

Using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), we determined the serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in the patients on hemodialysis and patients who had undergone unilateral nephrectomy. This ELISA system was able to detect IGF-I over the range of 1.6 to 50 ng/ml. The serum IGF-I levels in 45 male and 34 female dialytic patients ( $12.7 \pm 7.4$  ng/ml and  $29.0 \pm 15.9$  ng/ml) were significantly low ( $P < 0.01$ ) compared with 50 normal adult men and 53 normal adult women ( $34.9 \pm 11.4$  ng/ml and  $44.5 \pm 20.5$  ng/ml). The serum IGF-I level tended to decrease with aging. Furthermore, we determined the IGF-I levels in 5 donors for living-related kidney transplantation and 7 patients with upper urinary tract tumor before and after unilateral nephrectomy in order to examine the endocrine effect of IGF-I. The IGF-I level in the donors decreased significantly ( $P < 0.05$ ) on the fifth postoperative day and returned to the preoperative level on the 14th postoperative day. The IGF-I level in the tumor patients decreased significantly on the fifth postoperative day ( $P < 0.01$ ) and remained at a low level up to the 14th postoperative day. However, the changes in the postoperative IGF-I level in the patients who had undergone surgical operations other than unilateral nephrectomy showed patterns similar to those in the kidney transplantation donors. These findings suggest that the postoperative fall in the serum IGF-I is affected by either fasting after surgery or consumption due to healing of the operative wound.

(Acta Urol. Jpn. 39: 499-505, 1993)

**Key words:** Insulin-like growth factor-I (IGF-I), Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Chronic renal failure, Unilateral nephrectomy, Fasting

### 緒 言

インスリン様成長因子 (insulin-like growth factor: IGF) は、成長ホルモン (growth hormone: GH) の mediator として知られ、IGF-I および II の 2 種が存在し、それぞれ 70 個、67 個 (45 個は共通) のアミノ酸からなる分子量 7,649, 7,471 の単鎖ペプチドで、プロインスリンにきわめて類似している。しかしそのインスリン作用は 1/50 ~ 1/100 程度と弱く、逆に細胞増殖作用は 100 ~ 1,000 倍強力である<sup>1)</sup>とされている。IGF-II は GH 依存性は少なく、IGF-I がヒトにお

ける GH 依存性軟骨成長因子の主要なものと考えられている<sup>2)</sup>。IGF-I の主な産生臓器が肝臓であることは mRNA レベルでも証明されている<sup>3)</sup>が、最近 IGF-I が肝以外の臓器でも産生されることが報告され<sup>4)</sup>、IGF-I が肝臓より血流に入って遠隔細胞に endocrine factor として作用するばかりでなく、autocrine あるいは paracrine factor として作用する<sup>5)</sup>ことを示唆している。

慢性腎不全の小児患者には成長障害が見られる<sup>6)</sup>ため、慢性腎不全患者の血中 IGF-I 濃度に関しては以前より種々の報告が行われているが、最近の

radioimmunoassay (RIA) 法では低値<sup>7)</sup>あるいは正常値<sup>8)</sup>とされている。今回われわれは radioisotope を使用せずに測定できる方法として酵素免疫学的測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) により血清 IGF-I 値を測定し、慢性腎不全 (血液透析) 患者と正常人の血清 IGF-I 値の比較を行ったので報告する。また動物モデルにおいて一側腎摘出後の代償性腎成長に残存腎での IGF-I が関与しているとの報告がある<sup>9)</sup>ため、IGF-I の endocrine factor としての関与を検討する目的で一側腎摘出術患者の血清 IGF-I 値を測定したので合わせて報告する。

## 対象および方法

### 1. 対象

慢性腎不全で血液透析を受けている患者79名 (男性45名, 女性34名) およびコントロールとして正常成人103名 (男性50名, 女性53名) の血中 IGF-I 濃度を測定した。透析患者を年齢別に分けると男性20~30歳代10名, 40~50歳代18名, 60~70歳代17名, 女性20~30歳代12名, 40~50歳代14名, 60~70歳代8名である。正常成人を年齢別に分けると男性20~30歳代16名, 40~50歳代15名, 60~70歳代19名, 女性20~30歳代16名, 40~50歳代19名, 60~70歳代18名である。

別に一側腎摘除術を行った患者についても経時的 (術前, 術後3・5・7・14日) に血清 IGF-I 値の測定を行った。その内訳は生体腎移植ドナー (A群) 5名 (47歳~64歳) で全例腰部斜切開による腹腔外アプローチにより手術が行われ、腎摘除術を必要とした腫瘍患者 (B群) は7名 (37~74歳) (腎腫瘍3名, 尿管腫瘍2名, 腎盂腫瘍1名, 血管筋脂肪腫1名) で経腹的アプローチによる腎摘除術が4名に行われた。さらに腎摘除術は行われなかったがほぼ同程度の侵襲の手術操作を受けた患者 (C群) 3名 (27~46歳) で、原発性アルドステロン症に対しては患側副腎摘除術が、一側尿管狭窄、一側水腎症に対しては尿路形成手術が行われた。

### 2. 方法

#### ① 抗 IGF-I ウサギ抗体の作製

遺伝子組換えヒト IGF-I (recombinant human IGF-I: rhIGF-I) は藤沢薬品工業より提供を受けた。抗 IGF-I 抗体の作製法は Furlanetto らの方法<sup>10)</sup>に準じて行った。すなわち、ovalbumin と coupling した rhIGF-I を New Zealand ウサギ皮下に免疫し、目的の抗体ができていることを Ouchterlony 法で確認後全採血した。硫酸分画法で血清より  $\gamma$ -globulin を分け、Protein A-Sepharose CL-4B (Pharmacia

社)を用いた affinity chromatography でウサギ IgG として回収した。これを ovalbumin を coupling させた affinity Chromatography (CNBr-activated Sepharose 4B) で抗 ovalbumin 抗体を吸収した後、CNBr-activated Sepharose 4B に IGF-I を coupling させた affinity Chromatography を行い、抗 IGF-I ウサギ IgG を回収した。この抗体の一部を pepsin 処理して F(ab')<sub>2</sub> fragment とし、さらに 2-mercaptoethylamine で還元して Fab' fragment をえた。また Fab' fragment に対しビオチン化を行った。

#### ② サンプル血清の酸エタノール抽出

IGF-I は血中では IGF 結合タンパク (IGF binding protein: IGF-BP) と結合して存在しており、遊離の形で存在するものは1%以下である<sup>1)</sup>。ヒト血清 IGF-I の測定を行うに先立っては、IGF-BP の影響を除くために、血清の酸エタノール処理を行った<sup>11)</sup>。すなわち、血清 0.2 ml にエタノール87.5%/2N-ギ酸12.5%液 0.8 ml を加え、室温にて30分放置後、6,700 g で5分間遠心し、上清をとり凍結乾燥した後-35°C で保存した。

#### ③ ELISA 法による IGF-I の測定方法

まず、抗 IGF-I ウサギ IgG  $\cdot$  F(ab')<sub>2</sub> を 12  $\mu$ g/ml になるように 0.1 M carbonate buffer-0.15 M NaCl, pH 10 に溶かし、96well EIA 用 plate (Nunc 社) の各 well に 100  $\mu$ l ずつ加え、4°C, 10 時間固相した。ついで固相用抗体溶液を捨てた後 PBS で3回各 well を洗浄後、PBS で4倍希釈した Block Ace 液 (大日本製薬) 200  $\mu$ l を注入し、室温で60分間 blocking を行った。Block Ace 液を除去後、PBS 洗浄し、酸エタノール抽出後の血清を PBS で10倍に希釈した Block Ace 液 (sample buffer) に 0.2 mlEq/ml となるよう溶解し、その 100  $\mu$ l を well に注入して 37°C で60分間反応させた。サンプルを除去後、PBS で100倍に希釈した Block Ace 液に0.01% Tween 20 を混ぜたもの (washing buffer) で4回洗浄した。sample buffer で 1  $\mu$ g/ml となるよう希釈したビオチン化 IGF-I  $\cdot$  IgG Fab' 100  $\mu$ l を各 well に加え、37°C で60分間反応させた後、washing buffer で5回洗浄した。最後に O-phenylenediamine にて室温で15分間反応させ発色させた後、2N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 100  $\mu$ l を加えて反応停止し、492 nm での吸光度を測定した。

#### ④ Balb/c 3T3 細胞の DNA 合成測定

Balb/c 3T3 線維芽細胞は、徳島大学酵素科学研究センター市原 明教授より分与していただいた。Balb/

c 3T3細胞は Dulbecco's modified Eagle's medium に10%となるように newborn calf serum を加えた培地中で培養した。

DNA 合成の測定は、Nishimura らの方法<sup>12)</sup>に準じて行った。抗体の中和活性をみるためには、IGF-I あるいはインスリンをあらかじめ抗 IGF-I • IgG と混ぜ、37°C、60分反応後、Balb/c 3T3 細胞に加え、DNA 合成を測定した。

結 果

まず、われわれの教室でえられた IGF-I に対する

Table 1. Effect of anti-IGF-I antibody on the DNA synthesis of Balb/c 3T3 cells.

Addition	DNA synthesis (cpm)
none	359
insulin 10 <sup>-7</sup> M/ml	8438
IGF-I 10 ng/ml	29631
anti-IGF-I 12 μg/ml	646
insulin 10 <sup>-7</sup> M/ml+anti-IGF-I 12 μg/ml	18555
IGF-I 10 ng/ml+anti-IGF-I 12 μg/ml	2058
10% FCS	21459

DNA synthesis of Balb/c 3T3 cells was stimulated by IGF-I, and rabbit anti-IGF-I specifically inhibited the stimulatory activity of IGF-I and it has been revealed that little cross-reactivity to insulin of this antibody was present.

抗体の特性を検討するため Balb/c 3T3 細胞の DNA 合成を示標に IGF-I に対する抗体の中和活性を調べてみた。Table 1 にその結果を示す。本抗体は IGF-I による Balb/c 3T3 細胞の DNA 合成促進活性を中和したが、インスリンに対してはその活性を中和しなかった。

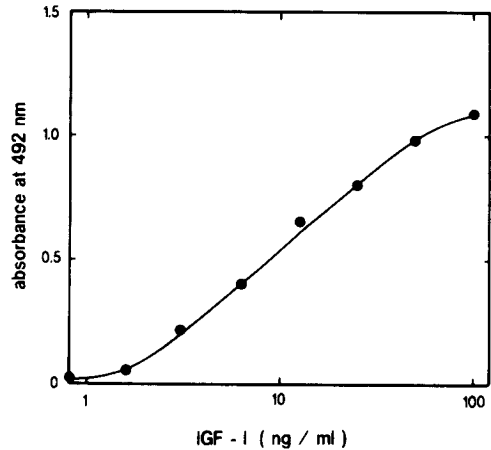


Fig. 1. Standard curve of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for insulin-like growth factor-I (IGF-I). Assay was carried out as described in materials and methods.

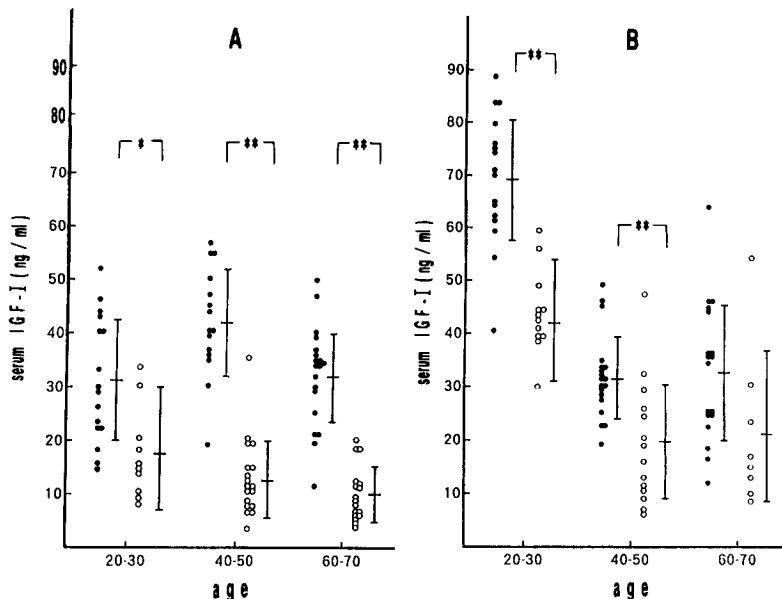


Fig. 2. Serum IGF-I] concentrations in the patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis (○) and in normal adults (●). Bars represent the means±SD. A: male, B: female. \*, P<0.05, \*\*, P<0.01

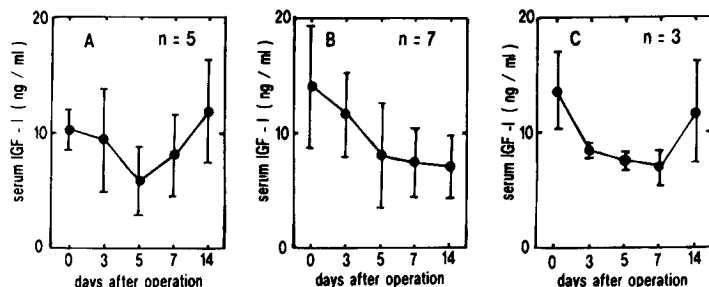


Fig. 3. Serum IGF-I concentrations before and after operation. A; living-related kidney transplantation donors, B; upper urinary tract tumor-laden patients who had undergone unilateral nephrectomy, C; patients who had undergone surgical operations other than unilateral nephrectomy.

つぎに、われわれの作成した ELISA 法で IGF-I の standard curve を作成した。Fig. 1 に示すように、IGF-I 濃度は 1.6~50 ng/ml の範囲で直線性を示し、IGF-I の測定はこの範囲で可能と考えられた。またインスリンは IGF-I の 1,000 倍以上のモル濃度を加えても吸光度は増加せず、本 ELISA 系のインスリンに対する cross-reactivity は 0.1% 以下と考えられた。この ELISA 系を用いて、まず透析患者と健常人の血清 IGF-I を測定した。その結果を Fig. 2 に示す。すなわち正常成人男性 20~30 歳代 31.6±11.9 ng/ml, 40~50 歳代 42.0±10.5 ng/ml, 60~70 歳代 32.1±9.6 ng/ml, 透析患者男性 20~30 歳代 17.5±8.7 ng/ml, 40~50 歳代 12.7±7.4 ng/ml, 60~70 歳代 9.8±5.1 ng/ml, 正常成人女性 20~30 歳代 70.4±12.6 ng/ml, 40~50 歳代 32.8±8.0 ng/ml, 60~70 歳代 33.9±13.4 ng/ml, 透析患者女性 20~30 歳代 44.0±7.8 ng/ml, 40~50 歳代 20.3±11.9 ng/ml, 60~70 歳代 21.9±15.3 ng/ml という結果であった。透析患者と正常人の血清 IGF-I 濃度を比較すると、60~70 歳代女性を除いては男女とも透析患者の方が正常人より有意 ( $P<0.01$  あるいは  $P<0.05$ ) に低値を示した。透析患者と正常人の男女をそれぞれ各年代間で比較した時は、正常人男性を除いていずれも 60~70 歳代は 20~30 歳代より低値となり、IGF-I が加齢とともに低下する傾向を示した。正常人および透析患者の IGF-I 濃度の性差については、正常人男性と女性の全体の平均値はそれぞれ 34.9±11.4 ng/ml と 44.5±20.5 ng/ml で女性の方がやや高い傾向にあったが有意差はなかった。一方、透析患者男性と女性の全体の平均値はそれぞれ 12.7±7.4 ng/ml と 29.0±15.9 ng/ml で女性の方が有意 ( $P<0.01$ ) に高値を示した。また、透析患者間で血中 IGF-I 値は透析歴や骨病変の程度に対して有意な相関を示さなかった。

さらに腎摘除術後血中 IGF-I 値の経時的変化について調べたところ (Fig. 3), 生体腎移植 donor (A 群) では術後 5 日目に有意 ( $P<0.01$ ) に IGF-I は低下しているが、14 日目には元の IGF-I レベルにもどっているのに比べ、腫瘍のため腎摘除術を行った群 (B 群) では術後 5, 7, 14 日のいずれも術前に比し有意 ( $P<0.01$ ) に低下しており、はっきりした回復傾向が見られなかった。一方、腎摘除術を行わなかった群 (C 群) では術後 7 日目に最低値となるが、14 日にはほぼ前値に復しており、A 群とはほぼ同様の結果であった。各手術群間の比較では、術前術後いずれの時点でも各群間に有意差は認められなかった。

## 考 察

血清 IGF-I の測定は一般に RIA 法で行われており、radioisotope を用いない ELISA 法については唯一 Tamura ら<sup>13)</sup> の報告がある。彼らは IGF-I の 10~12 番のアミノ酸部分を認識するモノクローナル抗体を固相に、ポリクローナル抗体を peroxidase 標識に使用した sandwich 法による ELISA 法を行っているが、今回彼らと同じ方法でウサギを免疫して作られたポリクローナル抗体を IGF-I affinity chromatography を用いて IGF-I 抗体のみを純化し、さらに IgG・F(ab')<sub>2</sub> を固相し、IgG・Fab' を peroxidase 標識して sandwich ELISA 法を行い高感度な測定系をえた。また、通常血清 IGF-I の測定にあたっては IGF-BP の影響を除く目的で酸エタノールによる抽出法が行われており、血中 IGF-I をほぼ完全に遊離した型で測定しようと考えられている<sup>14)</sup>。われわれも同じ目的から血清 IGF-I の酸エタノールによる抽出を行った後 ELISA 法による測定を行った。

健常人の血清 IGF-I 値は加齢に伴って変動し、乳幼児期は低値であるが年齢とともに上昇し思春期で最

高となり以後しだいに正常成人レベルへ下降し、60歳代までは大きな変化はないが、60歳以後は加齢に伴って低下すると報告されている<sup>9)</sup>。われわれも加齢に伴う血中 IGF-I 濃度の変動を調べる目的で年代別に大きく20~30歳代、40~50歳代、60~70歳代の3つに分けてその IGF-I 濃度を調べてみたところ、やはり加齢に伴い血清 IGF-I 値の下降傾向が見られたが、正常男性の20~30歳代のみは40~50歳代よりも低値になるという結果となった。この意義については現在のところ不明である。また、いずれの年代でも透析患者の血中 IGF-I 濃度は正常人よりも低値となり、この結果はRIA法で測定された今までの結果<sup>7)</sup>と一致するものであった。血液透析患者の IGF-I が低値となる原因としては、慢性腎不全そのものに内在するもの他に栄養摂取不良<sup>19)</sup>や肝疾患<sup>16)</sup>を有する患者が多いことも考えられる。Clemmons ら<sup>17)</sup>はヘパリンにより IGF-I が IGF-BP より遊離されることを示しているが、遊離の IGF-I は血中半減期が短く<sup>18)</sup>、血液透析の抗凝固剤として用いられるヘパリンによって透析後血中 IGF-I が低下する可能性が考えられる。しかし今回の検討では透析前後の IGF-I 濃度を測定してみたが、少なくとも透析直後に関しては前値と差はなかった。しかしヘパリンはその後とも体内に残っており、透析患者における IGF-I 低値に関与しているかもしれない。また、IGF-I 値に関しては性差がないとする報告がほとんどであり、今回のわれわれの結果でも正常人に関しては有意差を認めなかった。一方透析患者では女性が男性より有意に高値となったが、この点に関しても現在のところ意義は不明である。

IGF-I は腎においてはおもに集合管で作られており<sup>19)</sup>、尿細管細胞の増殖を促進する<sup>20)</sup>。さらに IGF-I を生体に投与すると GFR が増加することが報告されており<sup>21)</sup>、動物モデルにおいて IGF-I が一側腎摘除術後の代償性腎成長<sup>9)</sup>や、急性腎不全からの尿細管細胞の再生<sup>22)</sup>に関与しているとの報告もある。そこで、ヒトに一側腎摘出を行った場合、血清 IGF-I 値がどのように変動するかを調べる目的で一側腎摘出術後の血清 IGF-I の測定を行った。生体腎移植 donor においては IGF-I は術後5日目に有意に低下していたが、2週間後には前値に復した。一方上部尿路腫瘍患者においては IGF-I は術後5日目より有意に低下し14日目まで低値のままであった。また、代償性腎成長の起こらない手術群では7日目に最低値となった後14日目にはほぼ前値に復し、生体腎移植 donor と同じ傾向を示した。これらの結果は少なくとも一側腎摘出後に endocrine factor として IGF-I の産生が

促進されることを示しておらず、血清 IGF-I の低下は代償性腎成長のために腎で消費されて減少したというよりも、術創治療のために消費された可能性がある。さらにこれらの血清 IGF-I の経時的変化は Isely ら<sup>23)</sup>が示したように、ヒトを5日間絶食させた後摂食を開始した時の血中 IGF-I 濃度のパターンに非常に類似している。Flyvbjerg ら<sup>9)</sup>は、一側腎摘出後のラットにおいて、残った腎での IGF-I 含量が増加したことを報告した。このことは、代償性腎成長において、腎局所での IGF-I 量が増加し paracrine または autocrine factor として作用している可能性がある。また Kanda ら<sup>24)</sup>は、一側腎摘出後のマウスにおいて、血中 epidermal growth factor (EGF) 値の変化なく、残存腎での EGF 量の増加を認めた。このことは、マウスにおいては EGF は顎下腺に最も多量に存在するという事実から、顎下腺由来の EGF が血液を介して supply されなくても腎局所で EGF 量が増えて代償性腎成長のおもな部位である尿細管細胞の過形成に関与している可能性が考えられる。血中 IGF-I 値は肝由来のものが大部分を占めると思われ、この肝由来 IGF-I の産生は GH の影響下で control されていることから、一側腎摘除患者における血中 GH レベルを合わせて調べる必要があると思われる。また血中 IGF-I を測定した期間が術後14日と短かく、一側腎摘除後の代償性腎成長において術後早期、一過性にみられる過形成への影響は見れても、持続的に起こる肥大への影響が十分検討できておらず、今後の課題であろう。さらに、B群の術前の血中 IGF-I 値はA群に比べてやや高い傾向にあるが、これらの腫瘍の中に IGF-I を産生していたものがあり、手術によって IGF-I 値の低下した症例も含まれているのかもしれない。今後更に症例を増やし、血清 IGF-I の悪性腫瘍との関連や腎機能との関連について検討していきたい。

## 結 語

合成 IGF-I をウサギに免疫してえられたポリクロナール抗体を用いて ELISA 系を確立し、血清 IGF-I 濃度を測定して以下の結果をえた。

1. 正常人および透析患者の血中 IGF-I 値は年齢とともに低下傾向を示した。正常人には有意な性差は認められなかったが透析患者では女性が男性より有意に高値を示した。
2. 血液透析患者の IGF-I 値は正常人に比し各年齢層で有意に低値を示した。
3. 一側腎摘出後の IGF-I 値は術後早期に一過性に

低下するが、その原因として術後の絶食および創傷治療による消費の影響が関与しているものと考えられた。

本研究をすすめるあたり、recombinant human IGF-Iを提供していただいた藤沢薬品工業株式会社に深謝いたします。

稿を終えるに当たり、御指導ならびに御校閲を賜りました斉藤泰教授に厚く感謝の意を表します。また研究にあたり直接の御指導を頂きました今村 厚先生、神田 滋先生および下釜多久美氏に深謝いたします。

なお本論文の要旨の一部は第32回日本腎臓病学会総会にて発表した。

## 文 献

- 1) 對馬敏夫：IGFの生理的意義。ホと臨床 34：265-273, 1986
- 2) 中川光二，松原三八夫，秋川和聖，ほか：Radioimmunoassayによる血漿 Somatomedin-Cの測定とその臨床的意義。ホと臨床 32：755-763, 1984
- 3) Hynes MA, Van Wyk JJ, Brooks PJ, et al.: Growth hormone dependence of somatomedin-C/insulin-like growth factor-I and insulin-like factor-II messenger ribonucleic acids. Mol Endocrinol 1: 233-242, 1987
- 4) D'Ercole AJ, Stiles AD and Underwood LE: Tissue concentrations of somatomedin C: Further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. Proc Natl Acad Sci USA 81: 935-939, 1984
- 5) Underwood LE, D'Ercole AJ, Clemmons DR, et al.: Paracrine functions of somatomedins. Clin End Metab 15: 59-77, 1986
- 6) Broyer M, Kleinknecht C, Loirat C, et al.: Growth in children treated with long-term hemodialysis. J Pediatr 84: 642-649, 1974
- 7) Goldberg AC, Trivedi B, Delmez JA, et al.: Uremia reduces serum insulin-like growth factor I, increases insulin-like growth factor II, and modifies their serum protein binding. J Clin Endocrinol Metab 55: 1040-1045, 1982
- 8) 石渡尚子，肇 宇，出村黎子，ほか：Radioimmunoassayによるヒト血中総 IGF-Iの測定。東京女医大誌 58：483-492, 1988
- 9) Flyvbjerg A, Thorlacius-Ussing O, Næraa R, et al.: Kidney tissue somatomedin C and initial growth in diabetic and uninephrectomized rats. Diabetologia 31: 310-314, 1988
- 10) Furlanetto RW, Underwood LE, Van Wyk JJ, et al.: Estimation of somatomedin-C levels in normals and patients with pituitary disease by radioimmunoassay. J Clin Invest 60: 648-657, 1977
- 11) Powell DR, Rosenfeld RG, Baker BK, et al.: Serum somatomedin levels in adults with chronic renal failure: the importance of measuring insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-II in acid-chromatographed uremic serum. J Clin Endocrinol Metab 63: 1186-1192, 1986
- 12) Nishimura N, Kanda S, Yogi Y, et al.: Secretion of autocrine growth-promoting activity by renal-carcinoma cells treated with 5-fluorouracil. Int J Cancer 52: 105-109, 1992
- 13) Tamura K, Kobayashi M, Suzuki S, et al.: Enzyme-linked immunosorbent assay for human insulin-like growth factor- I using monoclonal and polyclonal antibodies with defined epitope recognition. J Endocrinol 125: 327-335, 1990
- 14) Daughaday WH, Kariz IK and Blethen SL: Inhibition of access of bound somatomedin to membrane receptor and immunobinding sites: a comparison of radioreceptor and radioimmunoassay of somatomedin in native and acid-ethanol-extracted serum. J Clin Endocrinol Metab 51: 781-788, 1980
- 15) Hintz RL, Suskind R, Amatayakul K, et al.: Plasma somatomedin and growth hormone values in children with protein-caloric malnutrition. J Pediatr 92: 153-156, 1978
- 16) 稲垣 豊，田中延善，野ツ俣和夫，ほか：各種慢性肝疾患における insulin-like growth factor-Iの血中動態について。日消病会誌 83：2359-2364, 1986
- 17) Clemmons DR, Underwood LE, Chatalain PG, et al.: Liberation of immunoreactive somatomedin-C from its binding proteins by proteolytic enzymes and heparin. J Clin Endocrinol Metab 56: 384-389, 1983
- 18) Zaph J, Hauri C, Waldvogel M, et al.: Acute metabolic effects and half-lives of intravenously administered insulinlike growth factor I and II in normal and hypophysectomized rats. J Clin Invest 77: 1768-1775, 1986
- 19) Bortz JD, Rotwein P, DeVoi D, et al.: Focal expression of insulin-like growth factor I in rat kidney collecting duct. J Cell Biol 107: 811-819, 1988
- 20) Kanda S, Nomata K, Saha PK, et al.: Growth factor regulation of the renal cortical tubular cells by epidermal growth factor, insulin-like growth factor-I, acidic and basic fibroblast growth factor, and transforming growth factor- $\beta$  in serum free culture. Cell Biol Int Rep 13: 687-699, 1989
- 21) Guler H, Eckardt K, Zapf J, et al.: Insulin-like growth factor I increases glomerular filtration rate and renal plasma flow in man.

- Acta Endocrinol 121: 101-106, 1989
- 22) Andersson G and Jennische E: IGF-I immunoreactivity is expressed by regenerating renal tubular cells after ischaemic injury in the rat. Acta Physiol Scand 132: 453-457, 1988
- 23) Isley WL, Underwood LE and Clemmons DR: Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in humans. J Clin Invest 71: 175-182, 1983
- 24) Kanda S, Saha PK, Nomata K, et al.: Transient increase in renal epidermal growth factor content after unilateral nephrectomy in the mouse. Acta Endocrinol 124: 188-193, 1991

(Received on November 24, 1992)  
(Accepted on March 12, 1993)  
(迅速掲載)