

【総説】

## 老化における栄養・代謝の変化と内分泌系のクロストーク 成長ホルモン・IGF-I の重要な役割

高橋 裕

神戸大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科学

### 要約

成長ホルモン (GH) と IGF-I は個体の成長だけではなく代謝、栄養調節において重要な役割を果たしている。加齢に伴う GH、IGF-I 分泌低下は Somatopause と言われ老化現象の一部に寄与している。一方、GH、IGF-I 作用が低下するとマウス以下の動物では寿命が延長することから、老化、寿命調節にも重要な役割を果たしている。また低栄養になると GH 分泌が亢進する一方、IGF-I 濃度は低下し、GH 抵抗性と呼ばれる状態が引き起こされるが、これは飢餓状態における成長から生存を目指した適応反応の一部でありその機序も明らかになってきた。50-65 歳における高蛋白食は IGF-I 上昇と関連して糖尿病、悪性腫瘍のリスクを高め死亡率が上昇する一方、65 歳以上ではむしろ低蛋白食が悪性腫瘍リスクと死亡率の増大を認め、年齢によって栄養、IGF-I の寿命影響が異なることが報告された。本稿では GH/IGF-I と栄養、老化、寿命調節の関連について述べる。

### はじめに

内分泌系はヒトの一生において生、老、病、死と深く関わっている。内分泌系のメッセンジャーであるホルモンは、排卵、受精、妊娠、出産を支え、生後の栄養調節、成長を促進し、思春期の変化、成体の代謝の維持、子作り、子育て、そして老化に伴う身体的変化に中心的に関わっている。また内分泌系は遺伝的、内因性に規定されたシステムであると同時に、環境の変化や様々なストレスなどに適応するための可塑性を持ったシステムである。特に栄養・代謝状態の変化を感知しホルモン分泌動態を制御して生体の恒常性維持に関わるだけではなく、ホルモン自体が栄養・代謝を調節するという双方向性の相互作用を発揮する。本稿では老化、寿命調節、栄養・代謝に関わるホルモンの中で最も重要なもののひとつである成長ホルモン (GH) -IGF-I 系を中心に、現状における理解と最新の研究成果について述べる。

### GH、IGF-I の調節機構と生理的役割

GH は下垂体前葉で合成、分泌され全身の臓器を標的

にして作用を発揮する。GH 分泌は主に分泌刺激因子である成長ホルモン放出ホルモン (growth hormone releasing hormone : GHRH) と、分泌抑制因子であるソマトスタチンの2つの視床下部ホルモンによって調節されている。さらに飢餓時の GH 分泌には食欲を促進するグレリンが関与している。GH の分泌は拍動性であり最初の徐波睡眠時に最大で、24 時間に 7-11 回のピークを示す。生理的には徐波睡眠、運動、蛋白摂取が分泌を刺激する。

思春期前後に GH 分泌は最大になり、以降は脈動性分泌の振幅が減少し 10 年ごとに 14% ずつ分泌量が低下、60 歳台には 20 歳台の 30% 程度に減少する。GH は標的臓器の IGF-I 産生を促進するが、GH 分泌低下とともに血清 IGF-I 値も低下し、30 歳台から 70 歳台にかけて女性では 50% に男性では 30% に低下する<sup>1)</sup>。この加齢に伴う GH 分泌の低下は閉経の Menopause にならって Somatopause と言われている。これらは副腎からの DHEA 分泌低下をきたす Adrenopause と並んで、加齢と関連した重要な内分泌学的変化であり、老化に伴う身体機能低下の少なくとも一部に関連している<sup>2)</sup>。

GH は全身の臓器に作用するが、小児における GH の主な作用は成長促進作用である。GH は長管骨の成長板における軟骨細胞分化促進とともに局所の IGF-I 産生を刺激し、IGF-I が軟骨細胞増殖と肥大を促進する。GH の多くの作用は IGF-I 依存性であるが、GH の直接作用として成長板の軟骨幹細胞の活性化、インスリン抵抗性

連絡先：高橋裕 〒650-0017

神戸市中央区楠町 7-5-2

TEL : 078-382-5861

FAX : 078-382-2080

E-mail : takahash@med.kobe-u.ac.jp

惹起、脂肪分解、卵巣における卵胞発育、筋芽細胞の融合とサイズ増大促進作用などがある。一般に、成長やアナボリックな作用についてはGH、IGF-Iは協調的に働き、代謝作用についてはGH、IGF-Iは拮抗的に作用することが多い。GHの代謝作用としては脂肪分解、インスリン抵抗性惹起、塩分貯留促進などがある。またIGF-Iは増殖因子のひとつであり、腫瘍細胞を含む多くの細胞に対して増殖刺激作用を示す。IGF-IはIGF-IIとともにインスリンと類似した構造を持っているが、同様にIGF-I受容体はインスリン受容体と相同性が高く、細胞内シグナル伝達機構も類似している。インスリンは代謝を調節するのに対してIGF-Iは主に成長を調節する。

#### 栄養状態に対する内分泌学的適応とGH/IGF-I系

生物にとって飢餓状態、低栄養に対する適応は生存するための必須の要件であり、内分泌系は重要な役割を果たしている。その適応における内分泌系の重要な因子の一つがレプチンである。低栄養により貯蔵された脂肪が減少すると、脂肪由来ホルモンのレプチンの血中濃度が低下する。レプチン濃度増加が過剰な脂肪量を視床下部に伝えることにより食欲を抑制し、体重維持のために重要な役割を果たしている一方で、レプチン濃度低下は体内脂肪量の減少シグナルとして伝えられ、下垂体からのTSH分泌を抑制し代謝を低下、LH、FSH分泌を低下し生殖を抑制する。これらの変化によって、代謝、生殖に必要なエネルギーを生存に振り分ける。

同時に低栄養に伴う低血糖はACTH、コルチゾール分泌を刺激し血中にエネルギーを動員する。また抗インスリンホルモンのひとつとしてGH分泌も刺激され、コルチゾールとともにインスリン抵抗性を惹起することによって低血糖を改善する。またGHには強い脂肪分解作用があり、遊離脂肪酸を動員しエネルギーとして供給すると同時に、遊離脂肪酸はさらにインスリン抵抗性を助長し低血糖を改善させる。これらのGHやコルチゾール

によって引き起こされるインスリン抵抗性は肥満や2型糖尿病で見られるものと異なり、生理的適応機構において重要な働きをしている。それらの変化に加えて、低栄養時にはIGF-Iを抑制することにより成長に必要なエネルギーを生存に振り分ける必要がある。IGF-Iの産生調節因子として最も重要なものはGHであるが、その刺激作用を発揮するためには栄養状態が十分であるという条件が必要である。実際、低栄養状態においてGH分泌は亢進するが、IGF-I濃度が低下するという解離が起こりGH抵抗性が生じている。ヒトでは4-5日の絶食でGHは上昇するにもかかわらずIGF-Iは低下し、GH抵抗性が引き起こされる。この栄養状態でIGF-I産生を規定しているのは総エネルギー量と蛋白量であり、蛋白質の中では必須アミノ酸がより重要である。これらのことから血中IGF-I濃度はGH分泌だけではなく、栄養状態の指標としても有用である。このような仕組みは成長のためには増殖因子だけではなく十分な栄養が必要であるということを示している。

血中IGF-Iの約80%は肝臓で作られるため、低栄養時には肝臓におけるGH抵抗性が主な原因でありその機序としていくつかのものが明らかになっている<sup>3)</sup>。一つの機序として、飢餓状態における低血糖はインスリン分泌抑制を引き起こすが、特に門脈血中のインスリン濃度の低下は肝臓におけるGH受容体発現を低下させ、GH抵抗性を生じると考えられている。2番目の機序として、FGF21は代謝調節に関わるFGFファミリーの一員であるが、低栄養時には肝臓で誘導され、転写因子PGC1 $\alpha$ の活性化により脂肪酸 $\beta$ 酸化、糖新生を引き起こすことによってエネルギーを動員する。低栄養時に増加したFGF21は肝臓におけるGH依存性のSTAT5リン酸化を抑制することからGH抵抗性を引き起こすと考えられている<sup>4)</sup>。

最近私たちは、低栄養時のGH抵抗性の新たな機序を発見し報告した。サーチユインファミリーの一員の

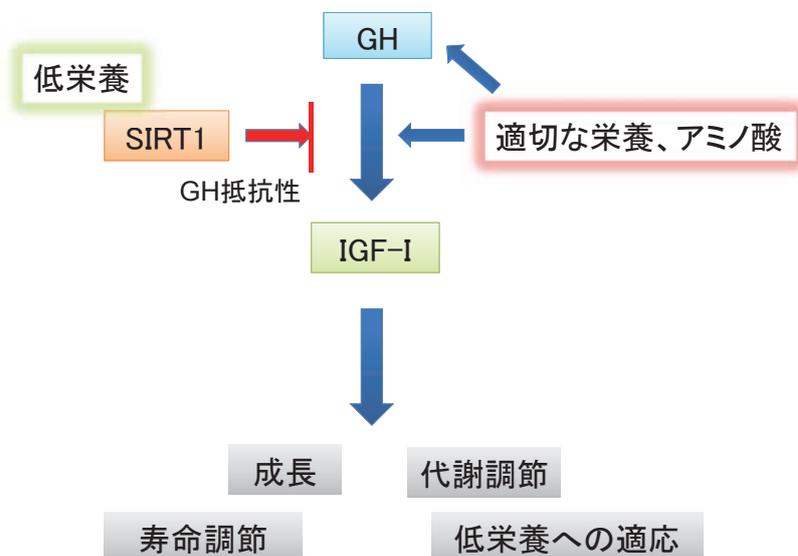


図 GH/IGF-I系と老化、栄養のクロストーク

SIRT1はClass IIIのヒストン脱アセチル化酵素であるが、低栄養に伴う細胞内NAD濃度上昇を感知して活性化されることから栄養状態のセンサーとして働き、ヒストンだけではなく転写因子など多くの機能性蛋白を脱アセチル化することにより、低栄養に対する適応的反応を担っている。私たちは肝細胞において活性化されたSIRT1がSTAT5のリジン残基を脱アセチル化することにより、STAT5の立体構造変化を来しGHによって刺激されるGH受容体へのSTAT5の結合を抑制することを見出した。その結果、GH依存性のSTAT5リン酸化が抑制されGH抵抗性を生じる<sup>5)</sup>。このようにGH/IGF-I系は、栄養状態が良好なときには協調的に分泌刺激され成長を促進するが、栄養状態が不良になると両者は解離し、GH分泌が刺激される一方、GH抵抗性によってIGF-I分泌は抑制され、適切な生体の適応的反応を引き起こす(図)。

### 老化、寿命調節におけるカロリー制限とGH/IGF-I系

寿命延長には30%前後のカロリー制限が有効であることは広く知られている。一方、線虫からマウスまでGH/IGF-I系シグナルが低下すると長寿になることから、GH/IGF-I系は成長だけではなく、老化、寿命調節に深く関わっている。動物モデルでこれまで報告されているのは*prop1*自然変異のAmes dwarfマウス、*pit1*自然変異のSnell dwarfマウス、*GHRH*受容体自然変異の*lit/lit*マウス、*GH*受容体欠損マウス、*IGF-I*受容体ヘテロ欠損マウスであり<sup>6)</sup>、それぞれ24-70%の寿命延長効果を認める。

これらのマウスで共通しているのはIGF-I作用の低下である。興味深いことにAmes dwarfマウスは性および食事内容の、*lit/lit*マウスは食事(低脂肪食においてより寿命延長効果)の影響を受ける。このことはGH-IGF系の寿命延長機序が栄養に一部依存していることを示唆している。その一方で、Ames dwarfマウスでカロリー制限を行うとさらに寿命が延びる<sup>7)</sup>。コントロールマウスに比較してAmes dwarfマウスでは生存曲線が右にシフトしており、カロリー制限は生存曲線の勾配をゆるやかにしていることから、*prop1*変異には老化を遅らせる作用が、カロリー制限は老化による死亡率を低下させる作用があり、2つの系の独立した機序の存在が示唆されている。また*GH*受容体欠損マウスでは、カロリー制限を加えるとメスにおいてのみ最大寿命のわずかではあるが有意な延長を認めた。現在のところ*prop1*変異体マウスと*GH*受容体欠損マウスの差の理由については不明だが、両者ではPRL、TSHおよび甲状腺ホルモン濃度、深部体温、特にメスにおける生殖能、体組成、酸化酵素などに違いがあり、いずれかが影響している可能性がある<sup>8)</sup>。これらのことからGH/IGF-I系と栄養状態、カロリー制限の間には相互作用と独立した作用機序の両方が存在すると考えられている。

### GH/IGF-I系による寿命調節機序

上記のモデルマウスで共通しているのは、IGF-I作用の低下である。IGF-I受容体ヘテロ欠損マウスの解析結

果はいくつかの機序の存在を示唆している<sup>9)</sup>。IGF-I受容体ヘテロ欠損マウスは出生直後に死亡する。IGF-I受容体ヘテロ欠損マウスにおいてはメスで平均寿命が33%、最大寿命が19%延長した。オスでは平均寿命が16%延長したが有意ではなく最大寿命は変化しなかった。エネルギー代謝は正常で、体温、代謝率、摂食量、身体機能、生殖能も正常だった。IGF-I受容体ヘテロ欠損マウスでは雌雄とも血中IGF-I濃度は上昇しており、インスリン基礎値には差がなく、グルコース基礎値はオスでは高くメスでは低い傾向を示し、グルコース負荷試験においてオスでは高血糖をメスでは軽度の低血糖を示した。興味深いことにメスではパラコート投与による酸化ストレス負荷に対する耐性を示した。さらにIGF-I受容体ヘテロ欠損マウス由来の胎児線維芽細胞はH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>投与の酸化ストレス負荷に対する耐性を示した。Ames dwarfマウスにおいても肝、腎におけるカタラーゼ活性の上昇が報告されており、この酸化ストレス耐性増強と寿命延長との関連が示唆されている。

線虫においてはIGF-I受容体、そのシグナル伝達分子であるPI3Kのホモログである*daf-2*、*age-1*の変異体が長寿になり、ストレス耐性を調節する転写因子FoxOのホモログである*daf-16*の変異によってその効果が消失する。ショウジョウバエでも同様の結果であることから、IGF-Iシグナル低下による寿命延長効果には種を越えてFoxOが必要である。ヒトではFoxO3aの関与が示唆されており、マウス以上の高等生物においてもIGF-I、インスリンの下流で寿命調節においてFoxOは重要な役割を果たしているが、S6K、mTORシグナル低下によっても寿命延長を認めることから、複数の機序やシグナルが関与していると考えられている。

### 蛋白摂取量とIGF-Iの疾患感受性と寿命への影響

最近、栄養状態とIGF-Iに関連したヒトにおける興味深い結果が報告された<sup>10)</sup>。米国NHANES IIIスタディ(The Third National Health and Nutrition Examination Survey)の中で50歳以上の6381人が栄養に関するサーベイと血中IGF-I、疾患、生命予後に関して前向きに解析された。50-65歳においては、高蛋白摂取群(全カロリーの20%以上)は低蛋白摂取群(10%未満)に比較して、その死亡率は1.74倍、とりわけ悪性腫瘍による死亡率は4倍になっていた。その影響は動物性蛋白摂取増加によって顕著であり、植物性蛋白の増加では認められなかった。蛋白摂取量中間群においても悪性腫瘍による死亡率は3倍に増加していた。一方65歳以上においては逆転し、高蛋白摂取群、中間蛋白摂取群は低蛋白摂取群に比較してその死亡率はそれぞれ0.72倍、0.89倍に低下した。悪性腫瘍による死亡率は高蛋白摂取群において0.4倍に減少していた。また全ての年齢において高蛋白摂取群は糖尿病による死亡率を5倍に上昇させた。

年齢性別で補正したIGF-Iレベルは蛋白摂取量と正相関を認め摂取量が多いほど高値を示した。IGF-I上昇による疾患、生命予後に対する影響を解析すると50-65歳においてIGF-I濃度が10ng/ml上昇すると悪性腫瘍に

よる死亡率は9%ずつ上昇した。その効果は65歳以上では認めなかった。

細胞レベルの解析によって高濃度アミノ酸はストレス耐性を低下させ、突然変異率を増加しDNAダメージを増強することが明らかになった。さらに動物実験として野生マウスにおける高(18%)および低蛋白食(4%)の影響が調べられ、低蛋白食では53%のIGF-I値の低下、136%のIGFBP1の上昇(結果として遊離IGF-Iが低下し効果を阻害する)を認めると共に、高蛋白食では皮下に植えたメラノーマ腫瘍細胞の臓器転移を100%認めたのに対し低蛋白食では80%であり、腫瘍サイズは高蛋白食において78%の増大を認めた。乳癌腫瘍細胞株においても同様の結果だった。さらにGH受容体欠損マウスを用いた腫瘍移植実験では腫瘍増殖が著明に抑制され、アミノ酸と共に腫瘍増殖に対するGH/IGF-I系の促進効果が示された。これらの結果は栄養とIGF-Iの疾患感受性および寿命に対する影響とそれらの相互作用の存在を示唆している。筆者たちは植物性蛋白の摂取はすべての年齢においてメリットがある一方で、65歳あるいは70歳までは0.7-0.8g蛋白/体重kgの蛋白制限を、それ以上の年齢では高蛋白の摂取を推奨している。

#### ヒトにおけるGH/IGF-I系異常のモデル疾患と老化、寿命

ヒトにおいて何らかの原因によってGH分泌が成人で障害されると、成人GH分泌不全症を引き起こすが、除脂肪体重の減少、内臓脂肪の増加、筋力低下、脂質異常、骨塩量減少と骨折の増加、QOLの低下など様々な症状を呈する。GHは皮下脂肪より内臓脂肪に強く作用し、脂肪分解作用、ホルモン感受性リパーゼ活性化、脂肪合成抑制作用を介して内臓脂肪を減少させる。このような病的状態としての成人GH分泌不全症に対するGH補充療法によって、体組成と脂質異常の改善、骨塩量増加、QOLの改善効果を認める。興味深いことにマウス等とは異なり、ヒトにおいて成人GH分泌不全症では主に心血管疾患の増加により生命予後が悪化するが、GH治療によって予後が改善することが示唆されている。このことはマウスまでの生物とは異なり、ヒトではGH分泌不全が生命予後の悪化に関連し、寿命におけるGHパラドックスと言われている。

一方、先天性にGH受容体が遺伝的に欠損しているGH受容体異常症(ラロン症候群)では、寿命の延長は認めないが、肥満になるにもかかわらず糖尿病や悪性腫瘍を発症しない<sup>11)</sup>。さらにヒトGH過剰モデル疾患である巨人症、先端巨大症においては、高身長、顔貌変化、手足容積増大、糖尿病、高血圧、心不全、変形性関節症、睡眠時無呼吸症候群、大腸腫瘍、甲状腺腫瘍の増加など様々な合併症を引き起こし、生命予後が悪化する。すなわちGH/IGF-I過剰はヒトにおいても合併症発症と寿命短縮を引き起こす。

また大規模な疫学調査において、健常人の中では、正常範囲の中でIGF-I高値群は低値群と比較して前立腺癌、乳癌リスクが上昇している。さらに正常高齢者において血中IGF-I濃度は低値でも高値でも死亡率の上昇と

関連し、興味深いことに低IGF-I血症は心血管疾患の増加と関連する一方、悪性腫瘍増加はIGF-I低値、高値いずれも関連していた<sup>12)</sup>。これらのことはマウスとヒトの違いを示唆する一方、GH/IGF-Iの臓器や疾患ごとの影響の違いの存在を意味している。

前述のようにコントロール不良の先端巨大症では、約10年短命になり高血圧、心不全、変形性関節症、悪性腫瘍など加齢関連疾患の早期の発症を認める。このようにGH/IGF-Iが過剰になる先端巨大症ではなぜ様々な合併症をきたし短命になるのだろうか? 私たちは最近IGF-Iが細胞レベルで、NADPH oxidaseの一員であるNox4を介して酸化ストレスを増加し<sup>13,14)</sup>、テロメアの短縮<sup>15)</sup>、細胞老化<sup>16)</sup>を促進することを報告した。興味深いことに先端巨大症患者においても血中酸化ストレスマーカーが増加しており<sup>17)</sup>、末梢白血球におけるテロメアの短縮を認めた<sup>15)</sup>。ヒト線維芽細胞を用いたin vitroの実験では、IGF-Iがテロメアの短縮、細胞老化を引き起こした。酸化ストレス、テロメアの短縮、細胞老化はいずれも糖尿病、高血圧、心不全、悪性腫瘍発症と関連していることから、IGF-Iによる酸化ストレス増加、テロメア短縮、細胞老化促進作用が、先端巨大症における合併症や予後の悪化、またIGF-Iに関連した様々な疾患の発症機序として関わっている可能性がある。

#### 加齢に伴う身体変化とSomatopauseの意味

ヒトにおいて加齢とともに見られる変化として体組成の変化すなわち内臓脂肪の増加、筋肉量および骨塩量の低下や脂質代謝異常、動脈硬化に伴う心血管障害の増加、精神活動性の低下などがある。興味深いことにこれらの変化は成人GH分泌不全症の症状と酷似している。加齢と共に増加する生活習慣病である肥満、高インスリン血症、脂質代謝異常、高血圧に伴うメタボリック症候群では内臓肥満が基盤になる病因として注目されている。実際、成人GH分泌不全症では、内臓脂肪が増加するだけではなく、総コレステロールの上昇、LDLコレステロールの上昇、HDLコレステロールの低下、ApoBの上昇、中性脂肪の上昇といった脂質代謝異常を認め<sup>18)</sup>、血管内皮障害の存在とあまって動脈硬化病変が進行しやすく<sup>20,21)</sup>、心血管合併症の発症頻度が上昇し<sup>22)</sup>死亡率が高い<sup>23)</sup>。これらのことから老化による身体の変化の一部に、加齢に伴うGH/IGF-I分泌の低下すなわちSomatopauseが寄与していると考えられ、健常高齢者に対するGH治療の試みが行われてきた。その結果、軽度の体脂肪量の低下、内臓脂肪減少、脂質代謝改善、骨塩量増加などの一定の効果は認めしたが、QOLの改善は明らかではなく、浮腫や関節痛などの副作用や腫瘍促進の懸念などを考え合わせると現時点においてはアンチエイジング目的のGH治療は否定されている<sup>24)</sup>。

#### おわりに

本稿においては、内分泌系特にGH/IGF-I系と栄養、老化、寿命の関係について述べてきた。GH/IGF-I系は栄養状態と関連しながら、成長、代謝、疾患感受性、寿

命調節において重要な役割を果たしている。

## 文献

1. Corpas E, et al: Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev* **14** (1) :20-39, 1993.
2. Lamberts S W, et al: The endocrinology of aging. *Science* **278** (5337) :419-424, 1997.
3. Fazeli P K, et al: Determinants of GH resistance in malnutrition. *J Endocrinol* **220** (3) :R57-65, 2014.
4. Inagaki T, et al: Inhibition of growth hormone signaling by the fasting-induced hormone FGF21. *Cell Metab* **8** (1) :77-83, 2008.
5. Yamamoto M, et al: SIRT1 regulates adaptive response of the growth hormone--insulin-like growth factor-I axis under fasting conditions in liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110** (37) :14948-14953, 2013.
6. Bartke A: Minireview: role of the growth hormone/insulin-like growth factor system in mammalian aging. *Endocrinology* **146** (9) :3718-3723, 2005.
7. Bartke A, et al: Extending the lifespan of long-lived mice. *Nature* **414** (6862) :412, 2001.
8. Bonkowski M S, et al: Targeted disruption of growth hormone receptor interferes with the beneficial actions of calorie restriction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **103** (20) :7901-7905, 2006.
9. Holzenberger M, et al: IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* **421** (6919) :182-187, 2003.
10. Levine M E, et al: Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab* **19** (3) :407-417, 2014.
11. Guevara-Aguirre J, et al: Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci Transl Med* **3** (70) :70ra13, 2011.
12. Svensson J, et al: Both low and high serum IGF-I levels associate with cancer mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* **97** (12) :4623-4630, 2012.
13. Fukuoka H, et al: IGF-I stimulates reactive oxygen species (ROS) production and inhibits insulin-dependent glucose uptake via ROS in 3T3-L1 adipocytes. *Growth Horm IGF Res* **20** (3) :212-219, 2010.
14. Handayaningsih A E, et al: Reactive oxygen species play an essential role in IGF-I signaling and IGF-I-induced myocyte hypertrophy in C2C12 myocytes. *Endocrinology* **152** (3) :912-921, 2011.
15. Matsumoto R, et al: Accelerated Telomere Shortening in Acromegaly; IGF-I Induces Telomere Shortening and Cellular Senescence. *PLoS One* **10** (10) :e0140189, 2015.
16. Handayaningsih A E, et al: IGF-I enhances cellular senescence via the reactive oxygen species-p53 pathway. *Biochem Biophys Res Commun* **425** (2) :478-484, 2012.
17. Nishizawa H, et al: Enhanced oxidative stress in GH-transgenic rat and acromegaly in humans. *Growth Horm IGF Res* **22** (2) :64-68, 2012.
18. Bengtsson B A, et al: Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* **76** (2) :309-317, 1993.
19. Attanasio A F, et al: Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* **82** (1) :82-88, 1997.
20. Evans L M, et al: Endothelial dysfunction in hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* **50** (4) :457-464, 1999.
21. Pfeifer M, et al: Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* **84** (2) :453-457, 1999.
22. Beshyah S A, et al: Cardiovascular disease and risk factors in adults with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* **50** (1) :1-15, 1999.
23. Rosen T, et al: Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* **336** (8710) :285-288, 1990.
24. Thorner M O: Statement by the Growth Hormone Research Society on the GH/IGF-I axis in extending health span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **64** (10) :1039-1044, 2009.

# The role of GH and IGF-I in the regulation of nutrition and aging

Yutaka Takahashi, M.D., Ph.D.

Division of Diabetes and Endocrinology,  
Department of Internal Medicine,  
Kobe University Graduate School of Medicine

## Abstract

Growth hormone (GH) and IGF-I play a pivotal role not only in growth in childhood, but also in the regulation of metabolism and nutrition. The decline in the secretion of GH and IGF-I with age is defined as somatopause and it contributes at least in part of the age-dependent detrimental changes in the body. The decrease in GH/IGF-I action prolongs life span in mouse models and it is an important regulator of life span. In malnutrition states, GH resistance occurs and this condition is considered as an adaptation for the status. It has recently been reported that high protein diet is associated with a high serum level of IGF-I and increase in mortality related with cancer in the 65 and younger, while low protein diet increased the mortality in the older population. In this review, the relationship between GH/IGF-I axis and nutrition, ageing, and longevity and the underlying mechanisms are discussed.