

【別紙 1】

論文の内容の要旨

論文題目 肝臓の糖・脂質代謝調節におけるインスリン受容体基質(IRS)-1、2 の役割の解明

氏 名 伊藤 晋介

糖尿病は、インスリン作用不足による慢性高血糖状態と定義される。インスリンは膵 β 細胞から分泌され、肝臓や骨格筋といったインスリン作用臓器に作用し、肝臓では糖取り込み促進や糖新生抑制が、骨格筋では糖取り込み促進が行われる。ところが、何らかの原因によりインスリン分泌低下・インスリン抵抗性が惹起されると、インスリン作用不足が生じ、高血糖状態へと移行し、糖尿病の発症に至る。

従来から肝臓はインスリン作用臓器として注目され、研究されてきた。肝臓は糖代謝に必須な臓器であり、摂食後には糖をグリコーゲンとして貯蔵し、絶食時にはグリコーゲン分解もしくは糖新生によって糖を放出する。インスリンは、肝臓の酵素活性及び遺伝子発現に対する直接的及び間接的な作用によって、グリコーゲン合成を促進し、グリコーゲン分解及び糖新生を抑制する。そのため、肝臓におけるインスリン作用の不全は 2 型糖尿病の病態の重要な一因であると考えられている。

近年、インスリンは肝臓において直接的に糖産生を抑制するだけでなく、中枢に対する作用を介して糖新生を抑制することが報告されており、インスリンは肝臓への直接作用と中枢における間接作用を介して肝臓の糖産生を抑制すると考えられている。このインスリンの中枢を介した作用を考慮すると、肝臓特異的にインスリンシグナルが障害されたマウスはインスリンの肝臓における直接作用の生理的役割を解明する上で有用なモデルであると考えられる。実際、肝臓特異的インスリン受容体欠損マウスは重篤なインスリン抵抗性、及び、摂食後の高血糖を呈することが報告されており、肝臓のインスリン受容体シグナルは肝臓、及び全身の糖代謝の制御において重要であると考えられる。

インスリン受容体シグナルはインスリン受容体からインスリン受容体基質 (Irs) へ伝達される。Irs には 4 つのアイソフォームが存在している。その中で Irs1 及び Irs2 は相同性が高く、肝臓において豊富に発現しており、インスリン受容体から細胞内因子へのインスリンシグナルの伝達因子として糖代謝及び脂質代謝を制御している。しかし、全身の Irs1 を欠損するマウス (Irs1KO マウス) は肝臓のインスリンシグナル障害が認められず、骨格筋や脂肪においてインスリン抵抗性が認められることが報告されてきた。一方で、全身の Irs2 を欠損するマウス (Irs2KO マウス) は肝臓のインスリンシグナル、及び、インスリンによる糖新生の抑制に障害が認められることが報告されてきた。これらのデータは肝臓のインスリン作用には肝臓もしくは中枢の Irs2 が重要である可能性を示唆している。

本研究において、我々は肝臓特異的 Irs1 欠損マウス (LIrs1KO マウス) 及び肝臓特異的 Irs2 欠損マウス (LIrs2KO マウス) を作製し、糖代謝の制御における肝臓の Irs1 及び Irs2 の生理的機能について検討した。さらに、我々は肝臓特異的 Irs1/2 ダブル欠損マウス (LIrs1/2DKO マウス) を作製し、肝臓のインスリンシグナルに対して Irs1 及び Irs2 がどの程度関与しているのかを解明することを試みた。

LIrs1KO マウスは、絶食条件ではインスリン抵抗性を呈さず、再摂食条件ではインスリン抵抗性を呈した。一方、LIrs2KO マウスは、再摂食条件ではインスリン抵抗性を呈さず、絶食条件ではインスリン抵抗性を呈した。さらに、絶食及び再摂食による野生型マウスの肝臓の PI3kinase 活性の変化を解析したところ、Irs2 に associate する PI3kinase 活性は絶食後増加し、再摂食直後にその活性はピークに達したが、その後速やかに低下していた。Irs1 と associate する PI3kinase 活性は再摂食後数時間に増加し始め、その後ピークに達した。以上の結果から、肝臓において Irs1 は主に再摂食後に機能し、Irs2 は主に絶食時と再摂食直後に機能することが示唆された。

LIrs1/2DKO マウスでは、肝臓のインスリンシグナルがほぼ完全に消失しており、肝臓の Irs1 と Irs2 はインスリンシグナルの大部分を担っていることが明らかとなった。実際、LIrs1/2DKO マウスは絶食及び再摂食両条件でインスリン抵抗性を呈した。絶食条件における経口糖負荷試験では、LIrs1/2DKO マウスは糖負荷前から高インスリン血症を呈しているだけでなく、糖負荷後に強い耐糖能異常が認められ、糖尿病の症状を呈した。

以上から、Irs1 及び Irs2 は絶食及び再摂食条件下で異なる役割を果たしており、肝臓のインスリンシグナル伝達の大部分はこの 2 分子を介していることが明らかとなった。本研究を通じて肝臓のインスリンシグナルの分子メカニズムを理解することは 2 型糖尿病への理解を深め、その治療をするための基盤となるものと期待される。