

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 伊藤 晋介

本研究では、肝臓のインスリンシグナル伝達を担うインスリン受容体基質 (Irs) 1 及び 2 が肝臓の糖・脂質代謝調節において果たす役割を解明するために、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、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検討し、下記の結果を得ている。

1. インスリン負荷試験、及び、グルコースクランプ試験を実施した結果、LIrs1KO マウスは、絶食条件ではインスリン抵抗性を呈さず、再摂食条件では肝臓の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、絶食条件では肝臓インスリン抵抗性を呈した。これらの結果と一致して、ウェスタンブロットニングによるインスリンシグナル解析では、LIrs1KO マウスは再摂食条件で、LIrs2KO マウスは絶食条件で肝臓のインスリンシグナル障害が認められた。
2. 絶食及び再摂食条件における野生型マウスの肝臓の Irs1 及び Irs2 の遺伝子発現、蛋白発現、及び PI3kinase 活性の変化を解析した。絶食後 Irs2 は遺伝子発現及び蛋白発現の増加が認められ、同時に Irs2 に associate する PI3kinase 活性は増加していた。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。また、再摂食後には Irs2 の遺伝子発現と蛋白発現の低下が認められた。Irs1 は絶食により遺伝子発現がやや増加したが再摂食後には大きな変化はなく、蛋白発現については絶食及び再摂食による変化はほとんど認められなかった。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。
3. ウェスタンブロットニングによるインスリンシグナル解析において、LIrs1/2DKO マウスの肝臓のインスリンシグナルは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。インスリン負荷試験、及び、グルコースクランプ試験において、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、本研究において、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が、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、学位の授与に値するものと考えられる。