

## 論文の内容の要旨

論文題目：骨格筋におけるインスリン受容体基質の役割の解明

相原 允一

骨格筋はヒトにおいて最大のブドウ糖消費臓器であり、正常な耐糖能維持において骨格筋は重要な役割を果たしている。これまでの全身 IRS-1 欠損マウス、全身 IRS-2 欠損マウス等の解析から、骨格筋では主に IRS-1 が主要な IRS として機能していると思われる。しかし、これまでに作製されたモデル動物では、他臓器との相互作用、心筋の影響、成長障害、代謝異常などの影響が除外できず、骨格筋における IRS-1、IRS-2 の生理的役割を検討するには不十分であった。そこで、我々は骨格筋特異的 IRS-1 欠損マウスと骨格筋特異的 IRS-2 欠損マウスを作製し、その表現型を解析した。

骨格筋特異的 IRS-1 欠損マウスでは、耐糖能異常、インスリン抵抗性は認められなかったが、高中性脂肪血症を認めた。糖代謝に影響がなかった点については、インスリン依存性のブドウ糖取り込み機構の寄与が少ない可能性や他臓器による代償機構の可能性が考えられた。また、骨格筋における IRS-1 はブドウ糖代謝とは独立に脂肪酸代謝と関連している可能性が示唆された。

一方、骨格筋特異的 IRS-2 欠損マウスにおいても耐糖能異常、インスリン抵抗性は認められず、脂質代謝についても正常であった。また、呼吸代謝測定では暗期に呼吸商が上昇しており、ブドウ糖利用亢進の可能性が示唆された。