

## 審査の結果の要旨

氏名 林 高則

本研究ではインスリン受容体の下流においてインスリン伝達を担うインスリン受容体基質(Insulin receptor substrate : IRS)、特にその中でも未だ中枢においてその役割が解明されていない IRS-1 の中枢での役割を解明するために脳特異的 IRS-1 欠損マウスを作製し、その解析を行い、下記の結果を得ている。

1. 脳特異的 IRS-1 欠損マウスは全長や体重が小さいという表現型を呈した。摂餌量には差を認めず、この表現型に関しては中枢における摂食調節の関与は否定的であったため、成長障害を疑いその解析を行うと、実際に脳特異的 IRS-1 欠損マウスは血中成長ホルモン(GH)及びインスリン様成長因子(IGF)-1 濃度が低値であった。また骨長や骨密度も低値であり本マウスは成長障害を呈していることが明らかとなった。視床下部 GHRH の mRNA 発現は脳特異的 IRS-1 欠損マウスで低い傾向にあったことや本マウスでは下垂体での IRS-1 は欠損していないことから、成長障害の原因は視床下部 GHRH 産生ニューロンの障害の可能性が示唆された。一方、GH 以外の下垂体前葉ホルモンやその下流のホルモン濃度に差は認められず、中枢における IRS-1 は GH 系にのみ影響を及ぼしていることが分かった。
2. 若齢マウスの糖代謝の解析を行った結果、脳特異的 IRS-1 欠損マウスはインスリン感受性が亢進していることが明らかとなった。また本マウスは血中アディポネクチン値が高く、このことがインスリン感受性亢進の原因の一つと考えられた。
3. 高齢マウスの解析を行った結果、脳特異的 IRS-1 欠損マウスは脂肪量の割合が増加していた。このことは長期において GH 作用が低下することで脂肪分解作用が低下している結果であると考えられたが、脂肪分布を詳細に調べると、脂肪量の増加は皮下脂肪の増加であり、内臓脂肪である腸間膜脂肪の割合はむしろ低下していることが分かった。この結果は、すでに報告されている視床下部でのインスリン受容体を介した内臓交感神経の抑制による脂肪分解抑制、脂肪合成促進作用において、その視床下部でのシグナルが IRS-1 を介している可能性を示唆した。また、この脂肪分布の変化が血中アディポネクチン濃度の上昇に関与している可能性も考えられた。糖代謝に関しても本マウスは加齢によるインスリン感受性の悪化が極めて軽度であることが明らかとなった。

以上、本研究では脳特異的 IRS-1 欠損マウスの解析を行うことで、中枢における IRS-1 が GH 分泌を介して個体の成長に影響を与えることを初めて明らかとした。また、中枢における IRS-1 が直接的及び GH 作用を介して間接的に糖代謝や脂質代謝に影響を及ぼすことが明らかとなった。これらの成果は中枢でのインスリンシグナルの役割の理解を深めるとともに、今後糖尿病や肥満へのさらなる理解や治療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。