

令和7年1月9日

インスリン抵抗性モデルラットの開発に成功

～生活習慣病発症の予防や治療法の創出に貢献へ～

【発表のポイント】

- ・インスリンのシグナル伝達に重要な因子であるインスリン受容体基質 IRS-1 を全身で欠損させたラットの作出に成功しました。
- ・IRS-1 欠損ラットは成長障害やインスリン抵抗性を示したことから、IRS-1 は正常な成長やインスリンの作用発揮に必須な分子であることが明らかになりました。
- ・ラットは古くからヒト疾患に関連するモデル動物として汎用されています。今回樹立されたモデルラットは、生活習慣病の発症要因と成り得るインスリン抵抗性の予防や治療法の開発に役立つことが期待されます。

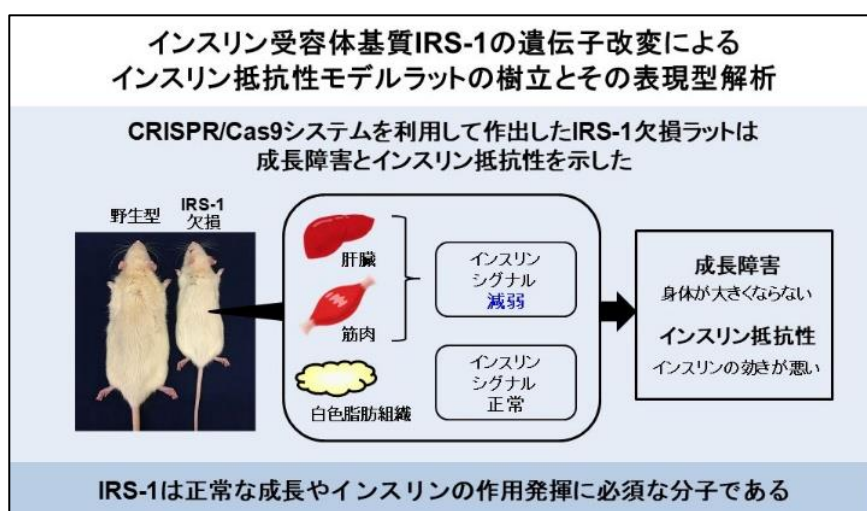
■研究概要

宇都宮大学大学院 農学部 生物資源科学科 栄養制御学研究室の豊島由香 准教授、岐阜大学 工学部 化学・生命工学科 生命化学コースの中村克行 助教、東京大学 大学院農学生命科学研究科 獣医学専攻 獣医生理学教室の山内啓太郎 教授、日本医科大学 南史朗 名誉教授らの共同研究グループは、ゲノム編集技術を用いてラットのインスリン受容体基質 IRS-1 遺伝子の改変を行い、インスリン抵抗性モデルラットの開発に成功しました。

このラットの表現型の解析により、IRS-1 は正常な成長やインスリンの血糖降下作用の発揮に必須な分子であることが明らかになりました。

今回樹立されたモデルラットは、成長メカニズムの解明、生活習慣病の要因と成り得るインスリン抵抗性の発症機序の解明やその予防や治療法の開発に役立つことが期待されます。

本研究成果は、1月8日、学術誌「Scientific Reports」に掲載されました（オンライン版で公開されました）。



■研究の背景

インスリン受容体基質（IRS）は、インスリンやインスリン様成長因子-I のシグナルを伝達する重要な分子であり、IRS-1～4 の4種類の分子種の存在が知られています。その中でも広範な組織に発現する IRS-1 と IRS-2 は、インスリンの血糖降下作用の調節に重要な分子と考えられています。これらの分子の生理機能はマウスを用いて集中的に研究されてきましたが、他の哺乳動物では未解明のままです。そこで研究グループは、マウスと同様に哺乳類のモデル動物として汎用されているラットを用いて IRS の生理機能を明らかにするために、ゲノム編集技術の1つである CRISPR/Cas9 システムによって全身で IRS を欠損させたラットの作出を試みました。これまで IRS-2 欠損ラットの作出に成功しており、IRS-2 遺伝子の欠失は成長を阻害するが、耐糖能やインスリン感受性は阻害しないことを明らかにしてきました (Toyoshima Y, et al. *J Biol Chem*. 295:11914-11927, 2020)。本研究では、IRS-1 欠損ラットの作出とその表現型の解析を行いました。

■研究方法

ゲノム編集技術を利用して、IRS-1 遺伝子に異なるタイプの変異をもつ数匹の IRS-1 欠損ラットの作出に成功しました。得られた数匹のうちの1匹の IRS-1 欠損ラットを用いた交配により、IRS-1 欠損系統を樹立しました。

■研究成果

IRS-1 欠損ラットの生後1～2日目の体重は野生型ラットと比べて軽く、その後の成長も著しく阻害されていました。また IRS-1 欠損ラットでは、インスリン感受性が低下していましたが、代償的に生じる高インスリン血症により、血糖値は正常に保たれていました。さらに、IRS-1 欠損ラットの肝臓と骨格筋では、インスリンに応答した細胞内シグナル伝達が減弱していました。以上の結果から、IRS-1 は正常な成長やインスリンの血糖降下作用の発揮に必須な分子であることが明らかになりました。また IRS-1 欠損ラットは、IRS-2 欠損ラットとは異なり、インスリン抵抗性を示しました。したがって、インスリンの作用発揮には、IRS-2 よりも IRS-1 が重要であると示唆されました。

■今後の展望（研究のインパクトや波及効果など）

インスリンは糖代謝だけでなく、脂質やタンパク質の代謝の調節にも重要な役割を担っています。インスリンの生理作用は栄養状態によって変動し、その作用不全は糖尿病や動脈硬化など様々な疾患を引き起こします。今回樹立されたモデルラットは、IRS-1 の生理機能や成長の仕組みを明らかにするためのツールとしてだけではなく、生活習慣病の発症要因と成り得るインスリン抵抗性の予防や治療法の開発に役立つことが期待されます。

■論文情報

論文名 : Deletion of IRS-1 leads to growth failure and insulin resistance with downregulation of liver and muscle insulin signaling in rats

雑誌名 : Scientific Reports

著者 : 豊島由香*, 中村克行, 田口雄亮, 時田玲子, 竹内志帆, 大澤隼人, 寺本奈保美, 杉原英俊, 吉澤史昭, 山内啓太郎, 南史朗 (* 責任著者)

URL : <https://www.nature.com/articles/s41598-024-84234-1>.

■用語説明

注1 インスリン : 膵臓から分泌されるホルモンで、血糖値を下げる働きをもつ

注2 シグナル伝達 : 細胞が細胞外の刺激を感知して、細胞内にその信号を伝えて応答する

仕組み

注3 インスリン抵抗性：インスリンの感受性が低下して、インスリンが十分に存在するのに効かない状態。肝臓、筋肉といった臓器でインスリンのシグナル伝達は何らかの理由によって阻害されることでおこる

注4 ゲノム編集：生物のゲノムを自由自在に書き換えることができる技術

注5 耐糖能：血糖値を正常に保つための能力

注6 野生型：自然界で標準的な遺伝子型

■英文概要

Insulin receptor substrate (IRS)-1 and IRS-2 are major molecules that transduce signals from insulin and insulin-like growth factor-I receptors. The physiological functions of these proteins have been intensively investigated in mice, while little is known in other animals. Our previous study showed that the disruption of IRS-2 impairs body growth but not glucose tolerance or insulin sensitivity in rats, which led us to hypothesize that IRS-1 plays more pivotal roles in insulin functions than IRS-2. Here, we created IRS-1 knockout (KO) rats to elucidate the physiological roles of IRS-1 in rats. The body weight of IRS-1 KO rats at birth was lower than that of wild-type (WT) littermates, and postnatal growth of IRS-1 KO rats was severely impaired. Compared with WT rats, IRS-1 KO rats displayed insulin resistance but maintained euglycemia because of compensatory hyperinsulinemia. In addition, despite the increased activity of insulin-stimulated IRS-2-associated phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K), insulin-induced phosphorylation of the kinases downstream of PI3K was suppressed in the liver and skeletal muscle of IRS-1 KO rats. Taken together, these results indicate that in rats, IRS-1 is essential for normal growth and the glucose-lowering effects of insulin. IRS-1 appears to be more important than IRS-2 for insulin functions in rats.