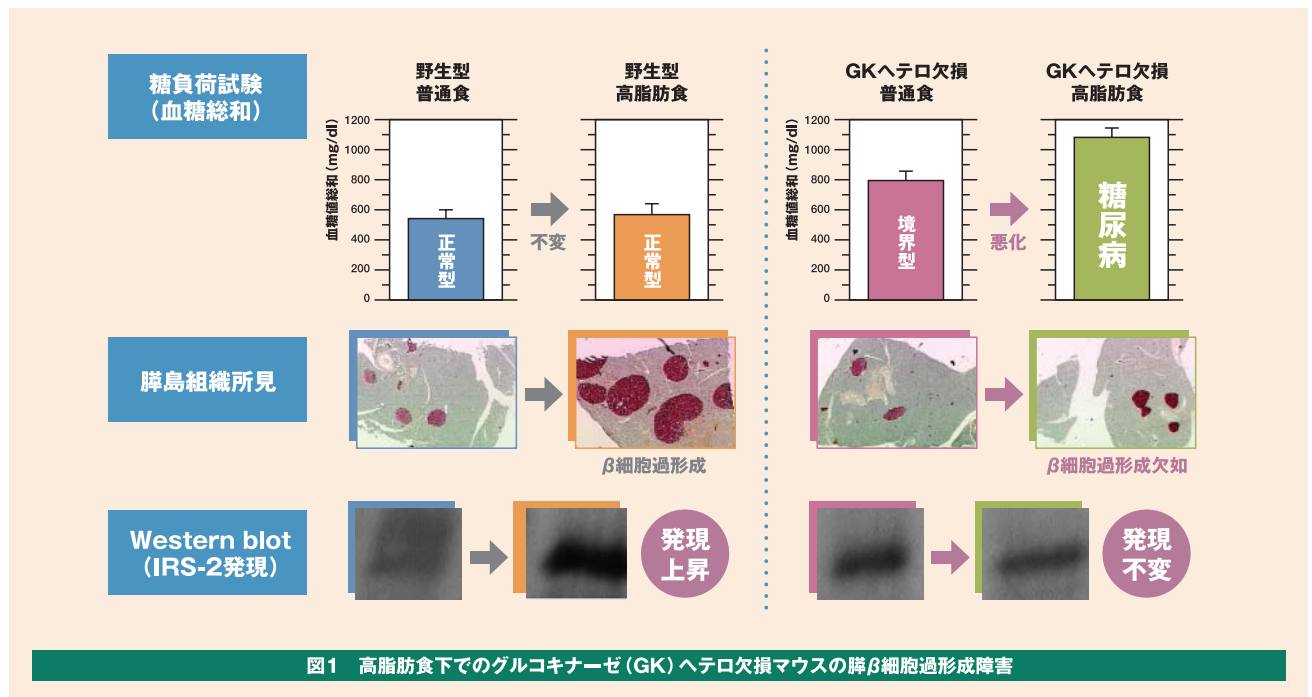


# 発生工学を用いた 糖尿病の分子機構の解明

横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学 寺内 康夫

糖尿病の病態の解明と根本的な治療法・予防法の確立が社会から強く求められている。日本人の糖尿病の90%以上を占める2型糖尿病は、インスリン抵抗性に加え、インスリン分泌不全がその病態の基盤にあると想定されているが、その成因は不明な点が多い。私は個々の糖尿病候補遺伝子の欠損マウスの作製により、遺伝因子の明確なインスリン分泌不全やインスリン抵抗性の動物モデルを作製し、そのかけ合わせや環境因子の負荷により、多因子病としての糖尿病を再構成し糖尿病の分子機構を解明するという研究を行ってきた。

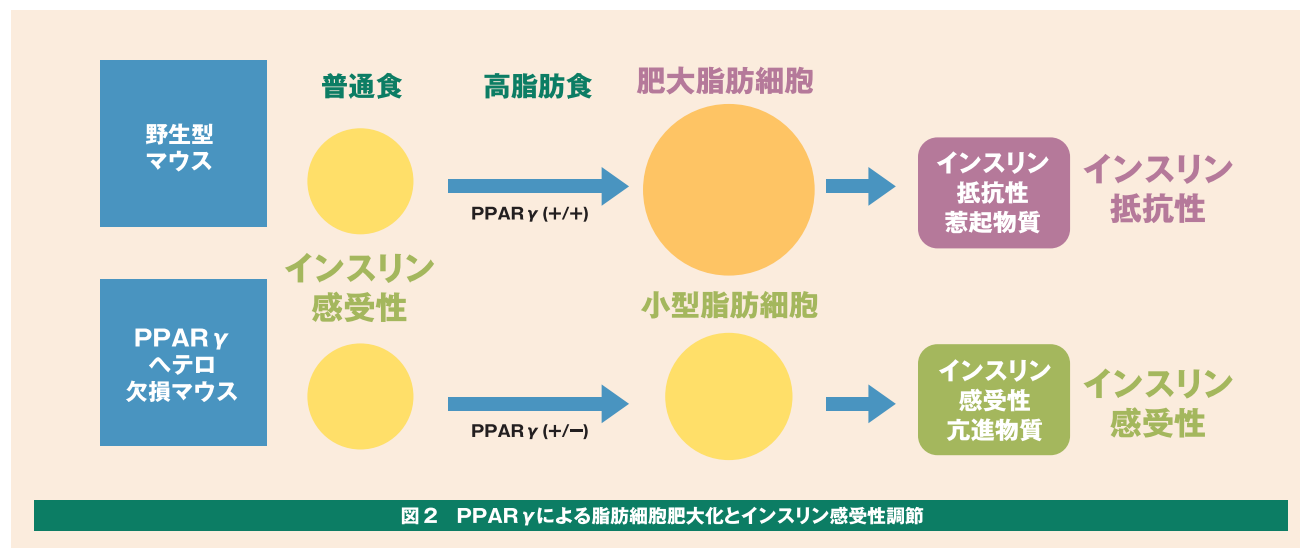
グルコース応答性インスリン分泌不全を呈する動物モデル、「膵β細胞型グルコキナーゼ欠損マウス」を樹立し、グルコキナーゼが膵島で糖センサーの役割を果たすことを個体レベル・細胞レベルで証明した<sup>1)</sup>。「インスリン受容体基質(IRS)-1・グルコキナーゼ ダブル欠損マウス」の解析を通して、糖尿病の発症進展にはインスリン分泌不全とインスリン抵抗性の両者の存在が重要であることを個体レベルで証明した<sup>2)</sup>。現在、2型糖尿病の成因には膵β細胞量の低下が関与していると考えられている。「グルコキナーゼ欠損マウス」に高脂肪食を負荷したときに膵β細胞量の過形成が障害されていることに着目し、高脂肪食誘導性インスリン抵抗性下での膵β細胞過形成におけるグルコキナーゼの重要性を明らかにした<sup>3)</sup>。このグルコキナーゼ依存性の膵β細胞過形成の情報伝達系には、以下に述べるIRS-2が関与しており(図1)、今後グルコキナーゼやIRS-2を標的とした膵β細胞量増加薬剤の開発と臨床応用を目指したい。



インスリン情報伝達経路上にある「IRS-1およびIRS-2の欠損マウス」の作製と解析を通じて、IRS-1/2が臓器特異的にインスリンシグナルを伝達すること、IRS-2が膵β細胞過形成に重要な役割を示すことを報告した。さらに、「組織特異的IRS-2欠損マウス」を作製し、膵β細胞・視床下部・肝臓・血管内皮における“インスリン抵抗性”の糖尿病・代謝疾患の病態への関与を明らかにしつつある<sup>4)</sup>。また、IRSの下流の「PI3キナーゼp85α調節サブユニット欠損マウス」の作製と解析を通じて、PI3キナーゼが血糖レベルの調節、末梢組織での糖取り込みに重要な役割を示すこと<sup>5)</sup>、Bリンパ球の分化やシグナル伝達に必須であり<sup>6)</sup>、また樹状細胞によるIL-12生産を負に調節しているなど、PI3キナーゼの多くの生理作用を明らかにすることができた。

肥満に伴うインスリン抵抗性の分子メカニズムの解明にも貢献した。「PPAR $\gamma$ 欠損マウス」の作製と解析を通じて、PPAR $\gamma$ が従来から報告されている脂肪細胞分化に加え、高脂肪食下での肥満や脂肪細胞肥大化とそれに伴うインスリン抵抗性出現にも重要な役割を示すことを明らかにした(図2)<sup>7)</sup>。「アディポネクチン欠損マウス・過剰発現マウス」の作製と解析を通じて、アディポネクチンがインスリン感受性の調節、糖尿病・動脈硬化の進展に重要な役割を示すことを明らかにした<sup>8)</sup>。

このようにインスリン分泌不全・インスリン抵抗性・肥満など個々の糖尿病構成要素の動物モデルの作製、そのかけ合わせや環境因子の負荷による2型糖尿病の再構成により多因子病としてのヒト2型糖尿病のモデルを提示でき、2型糖尿病発症・進展の分子機構の個体レベルでの解明に極めて有効であった。今後も糖尿病・肥満症の分子機構の解明を進め、糖尿病治療薬の開発に結びつけたい。



## 参考文献

- 1). Terauchi Y, Sakura H, Yasuda K, et al. Pancreatic  $\beta$ -cell-specific targeted disruption of glucokinase gene. J. Biol. Chem. 270: 30253-30256, 1995.
- 2). Terauchi Y, Iwamoto, Tamemoto H, et al. Development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the double knockout mice with disruption of insulin receptor substrate-1 and  $\beta$ -cell glucokinase genes. J Clin Invest 99: 861, 1997.
- 3). Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N, et al. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory  $\beta$  cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. J Clin Invest 117: 246, 2007.
- 4). Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, et al. Insulin receptor substrate 2 plays a crucial role in beta cells and the hypothalamus. J Clin Invest 114: 917, 2004.
- 5). Terauchi Y, Tsuji Y, Satoh S, et al. Increased insulin sensitivity and hypoglycaemia in mice lacking p85  $\alpha$  subunit of phosphoinositide 3-kinase. Nat. Genet. 21: 230-235, 1999.
- 6). Suzuki, H., Terauchi, Y., Fujiwara, M., et al. Xid-like immunodeficiency in mice with disruption of the p85  $\alpha$  subunit of phosphoinositide 3-kinase. Science 283: 390-392, 1999.
- 7). Kubota N, Terauchi Y, Miki H, et al. PPAR $\gamma$  mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. Mol. Cell 4: 595-607, 1999.
- 8). Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. J. Biol. Chem. 277: 25863-25866, 2002.