

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16943

研究課題名(和文)フレイルにおける骨格筋でのインスリンシグナルの役割の解明

研究課題名(英文)The role of insulin signals in skeletal muscle in frail

研究代表者

相原 允一 (AIHARA, MASAKAZU)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60779362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：骨格筋に選択性の高い発現(心筋では発現しない)を誘導するMLC1f遺伝子の制御下にCre蛋白を発現するMLC1f-Creマウスと、IRS遺伝子領域をloxP配列で挟んだfloxマウスを交配し、骨格筋特異的IRS欠損マウスを作製し解析を行った。骨格筋特異的IRS1/2ダブル欠損(MIRS1/2DKO)マウスでは体重、身長、骨格筋量などが低下しており、フレイル様の病態を呈していた。また、骨格筋特異的IRS-2欠損(MIRS2KO)マウスでは、暗期および運動後の糖酸化が上昇しており、グリコーゲン合成低下による代償的な糖酸化が起きていると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会に突入した我が国では、健康寿命の延伸のためのフレイル予防は最重要課題と考えられる。フレイルは、骨格筋量低下、運動機能低下を特徴とするが、この病態ではインスリン抵抗性を呈することが知られており、インスリンシグナルがフレイルの病態形成に関与している可能性が示唆される。我々はインスリンシグナルの主要分子であるインスリン受容体基質(IRS)を骨格筋特異的に欠損したマウスを作製した。このマウスを用い、フレイルのモデル動物としての妥当性、骨格筋量低下・運動機能低下の分子メカニズムについて検討することは、老年医学・糖尿病学双方の観点からフレイルの基礎的知見を得ることに意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：MLC1f-Cre mice expressing Cre protein under the control of the MLC1f gene, which induces highly selective expression in skeletal muscle (not expressed in heart), and IRS flox mice whose the IRS gene region sandwiched between loxP sequences are crossed to form the skeleton. Muscle-specific IRS-deficient mice were prepared and analyzed. Skeletal muscle-specific IRS1/2 double-deficient (MIRS1/2DKO) mice had decreased body weight, height, skeletal muscle mass, etc., and exhibited a frail-like pathology. In addition, in skeletal muscle-specific IRS-2 deficient (MIRS2KO) mice, glycooxidation during the dark period and after exercise was increased, and it was considered that compensatory glycooxidation was caused by decreased glycogen synthesis.

研究分野：糖尿病

キーワード：インスリンシグナル フレイル インスリン受容体基質

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会に突入した我が国では、健康寿命の延伸のためのフレイル予防は最重要課題と考えられる。フレイルは、骨格筋量低下、運動機能低下を特徴とするが、この病態ではインスリン抵抗性を呈することが知られており、インスリンシグナルがフレイルの病態形成に関与している可能性が示唆される。

我々はインスリンシグナルの主要分子であるインスリン受容体基質(IRS)に注目して全身 IRS-1 欠損マウス、全身 IRS-2 欠損マウスを作製し報告してきた。全身 IRS-1 欠損マウスでは、耐糖能異常は認められなかったが、インスリン抵抗性を呈していた。肝臓、骨格筋それぞれのインスリンシグナルを検討したところ、主に骨格筋においてインスリン抵抗性が確認された (Molecular and Cell Biology. 1996;16(6):3074-3084)。全身 IRS-2 欠損マウスでは、全身 IRS-1 欠損マウスと同程度のインスリン抵抗性が認められている (Diabetes. 2000;49(11):1880-9)。グルコースクランプ試験の結果から、全身 IRS-2 欠損マウスでは肝臓と骨格筋のいずれにおいてもインスリン抵抗性が認められる (The Journal of Biological Chemistry. 2004;279(24):25039-25049) が、単離した肝臓と骨格筋それぞれの検討から、全身 IRS-2 欠損マウスのインスリン抵抗性は、主に肝臓で引き起こされていると報告されており、骨格筋におけるブドウ糖取り込み低下は、主に血管内皮細胞における IRS-2 欠損に伴う骨格筋へのインスリン移行障害によるものであると考えられている (Cell Metabolism. 2011;13(3):294-307)。以上の我々の研究室の結果より、骨格筋のインスリンシグナルでは主に IRS-1 が主要な IRS として機能していると思われる。このことは、近年のゲノムワイド関連分析 (GWAS) でも示唆されており、IRS-1 の一塩基多型 (SNP) が食後高血糖やウエスト周囲長増大に関連があることが示唆されている (Endocrine. 2013;43(1):84-91) が、これらのモデルマウスの結果は、他臓器の IRS 欠損の影響やインスリン抵抗性や 2 型糖尿病等の代謝異常による二次的な影響の可能性なども考えられる。一方、骨格筋特異的インスリン受容体欠損マウスの解析では、耐糖能異常を認めないものが高週齢になると皮下脂肪重量が増加し (Molecular Cell. 1998;2(5):559-69)、骨格筋におけるインスリンシグナルと脂質代謝の関連が示唆されている。

IRS はインスリン受容体からのインスリン受容体シグナルのほか、IGF-1 受容体からの IGF-1 受容体シグナルを受け、様々な代謝作用を示す。特に、IGF-1 受容体シグナルは骨格筋の維持に重要な役割を果たしていると考えられることから、我々は骨格筋特異的に IRS を欠損したマウスを作製した。このマウスを用い、フレイルのモデル動物としての妥当性、骨格筋量低下・運動機能低下の分子メカニズムについて検討し、老年医学・糖尿病学双方の観点からフレイルの基礎的知見を得ることを目的として研究を行う。

2. 研究の目的

超高齢化社会に突入した我が国では、健康寿命の延伸は最重要課題の一つである。フレイルは、厚生労働省研究班の報告書では、健康な状態と日常生活でサポートが必要な介護状態の間とされており、フレイル予防には、フレイルの科学的エビデンスの蓄積が重要であると考えられる。フレイルの主要な身体的特徴の 1 つとして、骨格筋量低下、運動機能低下が挙げられ、所謂サルコペニアの病態を呈している。この病態ではインスリン抵抗性を呈することが報告されており、インスリンシグナルがフレイル/サルコペニアの病態形成に関与している可能性が示唆される。そこで我々は、インスリンシグナルの主要分子であるインスリン受容体基質(IRS)を骨格筋特異的に欠損したマウスを作製した。このマウスを用いて、フレイル/サルコペニアのモデル動物として適切か、骨格筋量低下の分子メカニズムの解明、運動機能低下の分子メカニズムの検討を中心に解析を行う。

3. 研究の方法

我々はすでに骨格筋に選択性の高い発現 (心筋では発現しない) を誘導する MLC1f 遺伝子の制御下に Cre 蛋白を発現する MLC1f-Cre マウスと、IRS 遺伝子領域を loxP 配列で挟んだ flox マウスを 3 系統 (IRS-1 flox マウス、IRS-2 flox マウス、IRS-1/2 ダブル flox マウス) を準備し、これらを交配することで、MIRS1KO マウス、MIRS2KO マウス、MIRS1/2DKO マウスを作製済みである。これらのモデルマウスを用いて、我々の作製したマウスが、フレイル/サルコペニアのモデル動物としての妥当性、フレイル/サルコペニアの骨格筋量低下の分子メカニズム、フレイル/サルコペニアの運動機能低下の分子メカニズムについて検討し、フレイル/サルコペニアにおける骨格筋でのインスリンシグナルの役割を明らかにする。

4. 研究成果

骨格筋に選択性の高い発現 (心筋では発現しない) を誘導する MLC1f 遺伝子の制御下に Cre 蛋白を発現する MLC1f-Cre マウスと、IRS 遺伝子領域を loxP 配列で挟んだ flox マウスを交配し、骨格筋特異的 IRS 欠損マウスを作製し解析を行った。骨格筋特異的 IRS1/2 ダブル欠損 (MIRS1/2DKO) マウスでは体重、身長、骨格筋量などが低下しており、フレイル様の病態を呈していた。

また、骨格筋特異的 IRS-2 欠損 (MIRS2K0) マウスでは、暗期および運動後の糖酸化が上昇しており、グリコーゲン合成低下による代償的な糖酸化が起きていると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 相原 允一
2. 発表標題 骨格筋におけるIRS-2の役割の解明
3. 学会等名 日本肥満学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相原允一
2. 発表標題 骨格筋におけるIRS-2の役割の解明
3. 学会等名 第34回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------