



インスリン受容体基質 (IRS) とその役割

窪田 直人 Naoto Kubota (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科)

門脇 孝 Takashi Kadowaki (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科教授)

Key Words

インスリン受容体基質 (IRS)
インスリンシグナル
インスリン抵抗性
遺伝子欠損マウス

はじめに

インスリン受容体基質 (insulin receptor substrate : IRS) はインスリンシグナルを伝達する最初の細胞内基質であり、さまざまな臓器における IRS の機能障害がインスリン抵抗性において重要な役割を果たしていることが明らかとなってきている。本稿では IRS の生理的・病態生理的役割を中心に概説したい。

I . 概念

メタボリックシンドロームの基盤病態はインスリン抵抗性でありその重要性の認識は2型糖尿病患者が高インスリン血症を呈していたという発見に始まる。その後、ヒトや発生工学的手法を用いた動物の研究などにより、インスリンシグナル分子の個体における糖尿病・インスリン抵抗性における役割が明らかになってきた。インスリン抵抗性とは、生理的なインスリンシグナル伝達機構のいずれかの段階に異常が生ずることによって発生すると考えられるが、

インスリンシグナルは、まず、インスリン受容体が活性化され、次いで IRS がリン酸化されその生理的作用が下流に伝えられており、最近インスリン抵抗性における IRS の重要性が注目されている。

II . インスリンシグナル伝達分子としての IRS (図1)

1 インスリン受容体との関係

インスリン受容体はインスリンが結合する 135kDa の2つの α サブユニットと 95kDa の2つの β サブユニットのヘテロ4量体で形成されている。 α サブユニットは完全に細胞外に存在し、互いに S-S 結合で共有結合しており、膜貫通蛋白質である β サブユニットは一方の α サブユニットと S-S 結合で共有結合している。 β サブユニットにはインスリンによって活性化されるチロシンキナーゼ領域が存在し、インスリンがヘテロ4量体の一方に結合するとインスリンを結合していないもう一方の β サブユニットのチロシンキナーゼ領域のチロシン残基に自己リン酸化が起