代謝・神経機能障害と脳内インスリンシグナル

The relations between neural insulin signaling and metabolic and neural dysfunctions

田口 明子

要約

インスリンシグナルは、各種臓器において、グルコースおよび脂質代謝、タンパク質合成、細胞増殖、老化調節など多様な作用を発揮する。これら種々の作用は、インスリン受容体およびインスリン様成長因子-1受容体アイソフォームの発現パターンの臓器特異的な違いや細胞内シグナル制御機構の複雑性により創出されると考えられる。シグナルの組織特異性や多様性の分子機序の一つとして、細胞内の様々なフィードバック機構が存在する一方で、総括的なシグナルの作用は臓器間相互作用により作出される。これらの制御機構の異常が、糖尿病を含む生活習慣病発症の一因となっていると考えられている。これまでに、インスリンの主たる標的組織として、末梢組織におけるインスリンシグナルの役割については精力的に解析が進められてきたが、中枢神経系のインスリンシグナルの機能については未だ不明な点を多く残している。本稿では、インスリンシグナルの主要調節因子であるインスリン受容体基質の脳での潜在的役割を中心に、脳内インスリンシグナルの機能について最近の基礎研究結果を踏まえ概説する。

Key words

インスリンシグナル, インスリン受容体基質, 栄養・エネルギー代謝, 老化, 中枢神経系, 記憶学習能

(日老医誌 2019; 56: 234-240)

はじめに

世界人口の高齢化と共に、サルコペニア、フレイル、認知症と言った加齢性疾患の罹患率は、今後増加の一端を辿る事は明白である。生活習慣病である糖尿病の罹患者は、インスリン抵抗性や耐糖能異常を起因とした合併症の誘導によりフレイルを発症しやすい事が知られている。また糖尿病は認知症のリスク要因の1つでもあることから、糖尿病に伴うインスリンシグナルの中枢神経系における機能障害の理解が、まだ明らかにされていない糖代謝調節機構と認知症の根本的な発

症機序の解明に寄与することが期待されている。

インスリン/インスリン様成長因子-1シグナル

インスリンおよびインスリン様成長因子-1 (insulin-like growth factor-1: IGF-1) は、インスリン受容体 (insulin receptor: IR), インスリン様成長因子受容体 (IGF-1 receptor: IGF-1R) に結合し、チロシンキナーゼの活性化およびリン酸化を促すとともに連結するインスリン受容体基質 (insulin receptor sub-

国立長寿医療研究センター統合加齢神経科学研究部

連絡責任者: 田口明子 国立長寿医療研究センター統合加齢神経科学研究部 [〒474-8511 愛知県大府市森岡町 7-430]

e-mail: taguchia@ncgg.go.jp

doi: 10.3143/geriatrics.56.234

図1 中枢神経系におけるインスリン様シグナル

インスリン受容体アイソフォーム IRa, IRb と IGF1R の混合二量体形成による多様性は、インスリン、IGFs の結合受容体の選択性をより複雑にしているが、細胞内シグナルは重複しており、インスリン受容体基質 IRSs のリン酸化に続く PI3-K, PDK1, AKT の活性化の結果 FoxOs は不活性化され細胞質へ移行する仕組みは進化的に保存されている。脳においてはインスリン様リガンドに限らず、神経栄養因子や未知のリガンドが各々の受容体を介して IRS タンパク質に作用する可能性も考えられる。

strate: IRSs) タンパク質をリン酸化する。チロシン残基がリン酸化された IRS タンパク質にアダプタータンパク質が結合する事で下流の分岐した経路にシグナルを伝達する¹⁾(図1)。

IRS タンパク質

IRS タンパク質は、N 末に Pleckstrin homology (PH) と Phosphotyrosine binding (PTB) ドメインを持ち、C 末には PI3kinase, Grb2, SH2 結合ドメインを有するタンパク質で、ほ乳類では IRS1~4 の 4 種類が存在する²⁾(図2)。IRS1, IRS2 は全身の臓器に

遍在する主要な分子であるが、IRS3 は脂肪細胞に発現し (ヒト IRS3 は偽遺伝子)、IRS4 は主に脳や腎臓に発現しており、IRS1, IRS2 とは異なった発現パターンを示す。IRS タンパク質の構造や発現分布には違いが見られるが、チロシンリン酸化を介した下流シグナルの活性化の仕組みは共通すると考えられている。

脳 IRS タンパク質を介した IR/IGF1R シグナル経路

1) 脳 IR/IGF1R

末梢のインスリン標的組織と異なり、多種多様で異

図2 IRSタンパク質の構造と発現組織

全てのIRSタンパク質がインスリン様受容体による認識に必要とされるPHドメインとPTBドメインを有しており、また全ての分子がPI3Kの結合部位を複数持っている。しかしながらIRS1とIRS2のみがGrb2とSHP2の両方の結合サイトを有している。

表1 インスリン受容体 (IR), インスリン様成長因子受容体 (IGF1R), インスリン受容体基質2 (IRS2) の各種欠損マウスとADモデルマウスの二重変異マウスの表現型

① ADマウスモデル種	② IR, IGF1R, IRS2の各種欠損マウス	①×②の二重変異マウスの表現型 : ②が①へ与える影響	文献
Tg2576	Neural IR KO ^{-/-} (NIRKO)	影響無し (改善効果無し)	Freude S et al. FASEB J 2009
	Neuronal IR KO ^{-/-}	アミロイド沈着の減少 死亡率へは影響無し	Stöhr O et al., Age (Dordr) 2013
	Neuronal IGF1R KO ^{+/-}	アミロイド沈着へは影響無し 死亡率の改善	Stöhr O et al., Age (Dordr) 2013
	Neuronal IGF1R KO ^{-/-}	認知機能の改善 アミロイド沈着の減少 死亡率の改善	Freude S et al. FASEB J 2009 ; Cohen, E. et al., Cell. 2009
	IRS2 KO ^{-/-} (糖尿病)	認知機能の改善 アミロイド沈着の減少 死亡率の改善 (正常血糖値を示す 個体のみ)	Killick R et al. BBRC 2009 ; Freude S et al. FAEB J 2009

なった機能を持つ領域の集合体である脳では、IRとIGF1Rの分布や発現量に差が見られる一方で、まだこれらの発現が不明瞭な領域もある³⁾。これまでに、脳特異的IR欠損(NIRKO^{-/-})マウス⁴⁾、および神経細胞特異的IGF1-R欠損(nIGF1-Rko^{-/-})マウスが作製されており、アルツハイマー病モデル(ADTg2576)マウスとそれぞれの欠損マウスの交配から、脳におけるIRとIGF1Rの機能の違いが明らかにされた。nIGF1-Rko^{-/-}マウスは、全身IGF1-Rヘテロ(IGF1R^{+/-})マウスと同様に寿命を延長し、病理像と認知機能障害を改善するが^{5)~8)}、後続の研究から、脳

特異的IGF1Rのヘテロ欠損(bIGF1RKO^{+/-})マウスは、ADTg2576マウスの病理像に影響を与える事無く死亡率を改善させる事が示された⁹⁾。一方、NIRKO^{-/-}マウスは、生殖系の異常に加え⁴⁾、脳のミトコンドリアとドーパミン神経細胞の機能障害に起因する不安うつ病様の行動異常を呈し、ADTg2576マウスの表現型にも有益な影響は一切与えない事が報告されていた⁵⁾¹⁰⁾。しかし最近、神経細胞特異的IR欠損(nIR^{-/-})マウスは、ADTg2576マウスのアミロイド沈着を減少させるが、死亡率を延長する事はできないという結果が示された⁹⁾(表1)。これらの結果から、神経系の

図3 IRS-2の欠損がアルツハイマーモデルマウスへ与える影響

IRS-2の欠損を有するアルツハイマー病モデル (IRS-2^{-/-}; Tg2576) マウスの非糖尿病群において、有意な死亡率の改善が見られる。

IGF1R および神経細胞の IR は、アミロイドの蓄積を促進する可能性が考えられるが、特筆すべきは、ADモデルマウスの死亡率と AD の病理像は、独立に制御されている事が示されたことである。最近、IGF1R^{+/-}マウスの寿命延長は、マウスの遺伝的背景に依存する事が報告されたが¹¹⁾、前脳特異的 IGF1 欠損マウスは、脳卒中様損傷を改善すると共に成長ホルモン経路を活性化し、また、視床下部での IGF1R の欠損は、神経細胞新生能を保持するとして、脳特異的 IGF1R 欠損による有益な効果が追加で示されている¹²⁾¹³⁾。この様に、脳内の IR と IGF1R は、受容体レベルで機能的に分岐していることから、下流シグナルについても、それぞれに特異的な経路が存在する可能性が考えられる。

2) 脳 IRS2

IRS1~4 の 4 種のタンパク質についての研究は、それぞれの全身欠損マウスの解析結果から、インスリン抵抗性と重篤な糖尿病の発症に伴う若齢期致死という顕著な表現型を呈した IRS2 を優先に進められて来た¹⁴⁾。IRS2 は全身に発現していることは知られていたが、脳でも広く分布しており、主に神経細胞に強く発現するが、中枢神経系での IRS2 の機能は不明であった。脳特異的 IRS2 欠損 (BIRS2KO^{+/-} and ^{-/-}) マ

ウスの解析から、同マウスは、インスリン抵抗性を呈するものの、代償性高インスリン血症のため、糖尿病の発症は生涯見られず、全身 IRS2 ヘテロ欠損 (IRS2KO^{+/-}) マウス、IGF1^{+/-}マウスおよび nIGF1-Rko^{-/-}マウスと同様に寿命を延長した¹⁵⁾¹⁶⁾。さらに、全身 IRS2 欠損 (IRS2KO^{-/-}) マウスと ADTg2576 マウスとの交配による二重変異体マウスの作製・解析から、全身の IRS2 欠損は、nIGF1-Rko^{-/-}マウスおよび bIGF1RKO^{+/-}マウスと同様に ADTg2576 マウスの病理像、認知機能、死亡率の全てを改善する事が判った⁵⁾¹⁷⁾(図 3)。我々は、ADTg2576 マウスの交配も同時に試みたが、最終的に二重変異体を作製できなかった(未発表データ)。このため、IRS2KO^{-/-}マウスと ADTg2576 マウスとの交配で観察された有益な効果が脳の IRS2 欠損からの影響を反映したものであるかについては断定できない。しかしながら、ADTg2576 マウスの表現型が改善される際の状況として糖尿病を伴わないことから、本改善作用は、脳 IRS2 欠損による有益な効果に起因していることが示唆される。この可能性を支持する後続の結果として、IRS2KO^{+/-}マウスあるいは脳特異的 IRS2 トランスジェニック (IRS2 nTg) マウスとハンチントン病 (HD) モデルマウスの交配実験は、全身 IRS2 ヘテロ欠損が HD モデルマウスの表現型を改善する一方、IRS2nTg マウスは、HD

図4 認知機能の変化およびADに反応する脳インスリン受容体基質1 (IRS1) のセリン残基。糖尿病に伴う認知機能低下、AD、およびメトホルミン投与による認知機能改善の様に、異なった状況に反応して脳IRS1のセリン残基のリン酸化が惹起されるが、一部の残基は、複数の刺激に対し重複して活性化される。

モデルマウスの表現型を悪化させる事を明らかにしている¹⁸⁾。さらに、IRS2と海馬の記憶・学習能に関する報告として、糖尿病を発症し若齢期に死亡するIRS2ko^{-/-}マウスの海馬ではシナプスの長期増強(LTP)が障害されることが示されていたが¹⁹⁾、一方で、高インスリン血症ながらも糖尿病を発症しない若齢期のBIRS2ko^{-/-}マウスおよび前脳特異的IRS2部分欠損マウス(D6CreIRS2ko^{-/-})は、空間記憶が同齡対照群と比べ良好であることが報告された²⁰⁾。しかし、翌年同グループは、週齢とトレーニングの有無など、異なった実験条件下では、BIRS2ko^{-/-}マウスの海馬の短期増強(STP)とCA1シナプスLTPは低下する事を報告した²¹⁾。これらの結果はコントラバーシャルで、実験条件についても不明な点も多く、明らかな結論は出ていない。これまでの結果から、脳内ではIGF1Rの直下下流因子としてIRS2が機能しており、IGF1R→IRS2シグナルブランチが、中枢性の代謝および認知機能の調整、老化制御に重要な役割を果たす可能性が考えられる。最近、神経細胞特異的IRS2過剰発現(nIRS2Tg)マウスが作成され、これらのマウスは、体脂肪量の増加と共にインスリン抵抗性と耐糖能異常

を呈する事が明らかとなった。これらの結果からも、神経細胞のIRS2は中枢性の代謝調節に重要な役割を果たしている事が示唆されたが、その発現量の変化による効果については、まだ議論の余地があるため、今後の更なる解析結果が待たれる。

3) 脳IRS1

IRS2と同様に、IRS1も全身で広く発現しているが、IRS2に比べIRS1の脳内分布についての情報は少ない。IRS1の脳内分布はIRS2と類似しており、その脳内発現量はIRS2と比較して格段に少ないという報告があるが²²⁾、確認されていない。脳特異的IRS1欠損(NIRS1KO^{-/-})マウスについても解析結果がまだ発表されていないため、脳での機能は明らかでは無い。IRSタンパク質を仲介するインスリン/IGF-1シグナルの作用は、セリン・スレオニン残基のリン酸化によるIRSタンパク質の構造と機能の変容を介して調整されると考えられる²²⁾²³⁾。特に、IRS1については、複数のリン酸化セリン・スレオニン残基が知られてるが、それらの機能や作用については未だ不明な部分を多く残している。中枢神経系においては、アルツハイ

マー病患者の剖検脳を用いた解析から、定常条件下において、IRS-1の特異的セリン残基のリン酸化は、対照群と比較して増加していることが報告され^{24)~26)}、同様に、ADモデルマウスや記憶学習障害を示す糖尿病モデルマウスの脳でもIRS1の一部のセリン残基がリン酸化される事が明らかとなっている(図4)^{27)~31)}。

しかしながら、脳IRS1のセリン残基のリン酸化は、異なった要因により誘導される多種多様な認知機能低下に対応して共通に誘導されるのか、認知機能低下に伴い出現するものなのかについては明らかではない。実際に、糖尿病治療薬メトホルミン投与が糖尿病に誘導される記憶学習能の低下を改善する際もセリン残基のリン酸化が増加する事が判っており³⁰⁾³¹⁾、特異的なセリン残基のリン酸化が機能的なものか、結果として惹起されるものであるのか不明である。これら残基の機能の理解のためにも、今後のin vivoでの基礎研究の進展が待たれる。

おわりに

中枢神経系のインスリンシグナルについては、インスリン受容体、IGF1R受容体の機能の違いが示唆されているが、これらの受容体だけでは無く、神経栄養因子や神経特異的リガンドの受容体にもIRSタンパク質が基質として働くことが報告されている。これらの知見から、脳のインスリン/IGF1カスケードのIRSプロテインを仲介した細胞内シグナルは、noncanonical経路と連結している可能性が考えられる。中枢神経系のインスリンシグナルの変容は、全身の栄養およびエネルギー代謝に影響を与える事から、まだ不明な脳を介した代謝制御機構が存在する可能性も考えられるが、脳IRS2の欠損による有益な効果を作り出すメカニズムもまだ不明である。しかし、水面下では一つの可能性が示されつつあり、脳IRS2を介した新しい代謝および認知機能調節機構が近い将来明らかになる事が期待される。一方、これまでの中枢神経系におけるインスリンシグナルの研究は、神経細胞中心に進められてきたが、グリア細胞における役割についても徐々に明らかになってきており³²⁾、脳内のインスリンシグナルの機能を理解するためには、今後、領域およ

び細胞種特異的役割について解析が進められる事が必要であり、解析結果は、代謝疾患および認知症の新たな治療法や薬剤のシーズとなる可能性を秘めている。

著者のCOI (Conflict of Interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Taguchi A, White MF: Insulin-like signaling, nutrient homeostasis, and life span. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 191-212.
- 2) White MF: IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E413-E422.
- 3) Kleinridders A, et al.: Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes* 2014; 63 (7): 2232-2243.
- 4) Brüning JC, et al.: Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289 (5487): 2122-2125.
- 5) Freude S, et al.: Neuronal IGF-1 resistance reduces A β accumulation and protects against premature death in a model of Alzheimer's disease. *FASEB J* 2009; 23 (10): 3315-3324.
- 6) Holzenberger M, et al.: IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 2003; 421: 182-187.
- 7) Cohen E, et al.: Reduced IGF-1 signaling delays age-associated proteotoxicity in mice. *Cell* 2009; 139 (6): 1157-1169.
- 8) Gontier G, et al.: Blocking IGF Signaling in Adult Neurons Alleviates Alzheimer's Disease Pathology through Amyloid-beta Clearance. *Journal neuroscience* 2015; 35: 11500-11513.
- 9) Stohr O, et al.: Insulin receptor signaling mediates APP processing and beta-amyloid accumulation without altering survival in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Age (Dordr)* 2013; 35: 83-101.
- 10) Kleinridders A, et al.: Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 2015; 112 (11): 3463-3468.
- 11) Xu J, et al.: Longevity effect of IGF-1R (+/-) mutation depends on genetic background-specific receptor activation. *Aging Cell* 2014; 13 (1): 19-28.
- 12) De Magalhaes, et al.: Deleting IGF-1 receptor from

- forebrain neurons confers neuroprotection during stroke and upregulates endocrine somatotropin. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37 (2): 396–412.
- 13) Chaker Z, et al.: Hypothalamic neurogenesis persists in the aging brain and is controlled by energy-sensing IGF-I pathway. *Neurobiol Aging* 2016; 41: 64–72.
  - 14) White MF: *Science* 302 (5651): 1710–1,2003.
  - 15) Taguchi A, Wartschow LM, White MF: Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis. *Science* 2007; 317: 369–372.
  - 16) Taguchi A, White MF: Response to Comment on “Brain IRS2 Signaling Coordinates Life Span and Nutrient Homeostasis”. *Science* (New York, N.Y.) 2008; 320: 1012b.
  - 17) Killick R, Scales G, et al.: Deletion of *Irs2* reduces amyloid deposition and rescues behavioural deficits in APP transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 386 (1): 257–262.
  - 18) Sadagurski A, et al.: IRS2 increases mitochondrial dysfunction and oxidative stress in a mouse model of Huntington disease. *J Clin Invest* 2011; 121 (10): 4070–4081.
  - 19) Martin ED, et al.: IRS-2 deficiency impairs NMDA receptor-dependent long-term potentiation. *Cereb Cortex* 2012; 22 (8): 1717–1727.
  - 20) Irvine EE, et al.: Insulin receptor substrate 2 is a negative regulator of memory formation. *Learn Mem* 2011; 18 (6): 375–383.
  - 21) Costello DA, et al.: Brain deletion of insulin receptor substrate 2 disrupts hippocampal synaptic plasticity and metaplasticity. *PLoS One* 2012; 7 (2): e31124.
  - 22) Cops KD, White MF: Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia* 2012; 55: 2565–2582.
  - 23) Hancer NJ, et al.: Insulin and metabolic stress stimulate multisite serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 and inhibit tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 2014; 289: 12467–12484.
  - 24) Moloney AM, et al.: Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer’s disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 224–243.
  - 25) Talbot K, et al.: Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer’s disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *The Journal of clinical investigation* 2012; 122: 1316–1338.
  - 26) Yarchoan M, et al.: Abnormal serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 is associated with tau pathology in Alzheimer’s disease and tauopathies. *Acta Neuropathol* 2014; 128: 679–689.
  - 27) Bomfim TR, et al.: An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer’s disease-associated Aβ oligomers. *J Clin Invest* 2012; 122: 1339–1353.
  - 28) Kothari V, Luo Y, Tornabene T, O’Neill AM, Greene MW, Geetha T, et al.: High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017; 1863: 499–508.
  - 29) Liang L, et al.: Endoplasmic reticulum stress impairs insulin receptor signaling in the brains of obese rats. *PLoS One* 2015; 10: e0126384.
  - 30) Tanokashira D, Kurata E, Fukuokaya W, Kawabe K, Kashiwada M, Takeuchi H, et al.: Metformin treatment ameliorates diabetes-associated decline in hippocampal neurogenesis and memory via phosphorylation of insulin receptor substrate 1. *FEBS Open Bio* 2018; 8 (7): 1104–1118.
  - 31) Tanokashira D, Fukuokaya W, Taguchi A: Involvement of insulin receptor substrates in cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Neural regeneration research* 2019; 14: 1330–1334.
  - 32) García-Cáceres C, et al.: Astrocytic Insulin Signaling Couples Brain Glucose Uptake with Nutrient Availability. *Cell* 11. 2016; 166 (4): 867–880.