

Basic & Clinical TOPICS

最新論文レビュー

基礎
1

microRNA-106bとmicroRNA-222は膵β細胞の増殖促進を介して、インスリン分泌低下による糖尿病を改善する

microRNAs 106b and 222 improve hyperglycemia in a mouse model of insulin-deficient diabetes via pancreatic β -cell proliferation.

Tsukita S, et al. EBioMedicine. 2017; 15: 163-72.

論文紹介・解説

東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野 助教¹，准教授²，教授³

山田 哲也² 突田 壮平¹ 片桐 秀樹³

Tetsuya Yamada

Sohei Tsukita

Hideki Katagiri

背景

一般に膵β細胞の自己増殖能は低いと考えられているが、streptozotocin (STZ)の投与によって急性膵β細胞傷害をきたしたマウスに骨髄移植を行うと、膵β細胞の再生が促進されることが、我々の研究室を含め複数の研究室から報告されてきた(Hasegawa Y, et al. Endocrinology. 2007; 148: 2006-15.など)。この機序に、骨髄細胞から膵β細胞へのトランスディファレンシエーションが関与する可能性が低いことも示され、骨髄細胞由来の何らかの分泌因子が膵β細胞の増殖を促進していることが示唆されたが、その詳細は不明であった。

microRNA (miRNA)は標的遺伝子の発現を負に制御することで、発生・分化・細胞の増殖・アポトーシス、さらには組織再生において重要な役割を担うことが示されてきている。近年、細胞外小胞であるエクソソーム内に機能性miRNAが内包されていることや、各種細胞から分泌されたエクソソームが液性因子として生体内を循環し、内包するmiRNAなどの核酸を他の細胞へ受け渡すことで細胞間のコミュニケーション因子として働き、様々な生理的・病理的な応答を引き起こすことが明らかとなってきた。

方法・結果

1. 血清中のエクソソームに含まれるmiRNA-106bとmiRNA-222は骨髄移植により増加する

骨髄移植マウスで認められた膵β細胞再生のメカニズムとして、エクソソームを介した細胞間miRNA伝達を想定し検討を開始した。まず、骨髄移植後に血中エクソソームを採取し、エクソソームに内包されたmiRNAの網羅的解析を行ったところ、42種のmiRNAが増加し、19種のmiRNAが減少していた。増加したmiRNAの内、CDK阻害因子(細胞増殖を抑制する分子；p21^{Cip1}、p27^{Kip1}、p57^{Kip2}など)を標的とするmiRNA-106bとmiRNA-222に着目して詳細に解析したところ、miRNA-106bは定常的に、miRNA-222はピークを有して骨髄移植後に増加することが明らかとなった。

2. miRNA-106bとmiRNA-222に対するanti-miRNA投与は骨髄移植による膵β細胞の再生を抑制する

次に、この2種のmiRNAが骨髄移植による膵β細胞の再生に関与している可能性を検証した。miRNA-106bとmiRNA-222に対するanti-miRをSTZ投与後に骨髄移植を行ったマウスに、*in vivo*トランスフェクション