

# Basic & Clinical TOPICS

## 最新論文レビュー

基礎  
1

### 擬絶食療法はNgn3を介した $\beta$ 細胞新生を促進し糖尿病を改善する

Fasting-mimicking diet promotes Ngn3-driven  $\beta$ -cell regeneration to reverse diabetes.

Cheng CW, et al. Cell. 2017; 168: 775-88.

論文紹介・解説

順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学 准教授

宮塚 健

Takeshi Miyatsuka

#### 背景

糖尿病ではその病型の如何に関わらず $\beta$ 細胞容量が低下あるいは廃絶しており、糖尿病根治を実現するための必要条件の1つが「 $\beta$ 細胞の再生」である。 $\beta$ 細胞を再生するためには、①人工多能性幹細胞(iPS細胞)や胚性幹細胞(ES細胞)からの分化誘導、②成体に内在する様々な細胞からのリプログラミングなどが開発され、グルコース応答性を有する $\beta$ 細胞を作製することが可能となってきた。後者に関しては低分子化合物や成長因子を用いた分化誘導法が開発され、非侵襲的な $\beta$ 細胞再生医療が現実味を帯びてきた。最近、Longoらの研究チームは、絶食に近い食事を繰り返すだけで $\beta$ 細胞新生が誘導されるという極めて独創的な分化誘導法を開発し、その分化機構の一端にneurogenin 3(Ngn3)陽性内分泌前駆細胞からの $\beta$ 細胞新生が関与することを見出した<sup>1)</sup>。これは遺伝子導入や化合物投与、あるいは膵管結紮といった侵襲的操作を一切行わずに $\beta$ 細胞を作製する世界初の研究成果である。

#### 結果

##### 1. FMDは糖尿病モデルマウスの耐糖能を改善する

本論文の責任著者であるLongoらは、絶食を繰り返す食事療法が、マウスおよびヒトの造血幹細胞の再生を促進することを解明してきた<sup>2)</sup>。さらに、長時間絶食の副作用を回避するためのカロリー制限食＝擬絶食療法(fasting mimicking diet; FMD)を開発し、FMDを反復することによって骨格筋や造血細胞、神経といった様々な組織の再生を促進することに成功し、その再生過程にIGF-1シグナルの抑制が関与していることを報告した<sup>3)</sup>。今回の研究ではFMDが膵 $\beta$ 細胞の再生を促すとの仮説を立て、肥満糖尿病モデルマウス(*db/db*マウス)に擬絶食(FMD; エネルギー量を通常食の10%まで制限した食事)を与え、その後通常食を7~10日間与えるようなサイクル(図1A)を繰り返した結果、FMDを受けた*db/db*マウスでは、高血糖の是正およびインスリン分泌(HOMA-%B)の改善を認め(図1B~D)、組織学的検討において $\beta$ 細胞容量は有意に増加していたことを認めた。

さらに1型糖尿病のモデルとしてストレプトゾトシン(STZ)投与マウスに頻回FMDを行った結果、通常食STZ投与マウスの血糖値はSTZ投与30日目の時点で