

Basic & Clinical TOPICS

最新論文レビュー

基礎
1

アルテムエーテルは膵 α 細胞を β 細胞に分化転換させない

Artemether does not turn α cells into β cells.

van der Meulen T, et al. Cell Metab. 2018; 27: 218-25.

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 助教¹⁾, 教授²⁾

鈴木 路可¹⁾ 綿田 裕孝²⁾

Luca Suzuki

Hiroataka Watada

背景

糖尿病の根本治療に向け、機能的な膵 β 細胞を作製する再生医療が注目を集めている。膵 α 細胞はその起源となりうる細胞として注目されており、事実、膵 β 細胞をジフテリアトキシンを用いて完全に欠失させると、 α 細胞が β 細胞に分化転換するとの報告がある¹⁾。また、 α 細胞からのグルカゴンの分泌を抑制することは、糖尿病治療の一助となると考えられている。

そのような中で、近年、抗マラリア薬のアルテムエーテルがGABA受容体の活性化を介して α 細胞の重要な転写因子Arxを抑制し、 β 細胞への分化転換を促進させるという報告がなされた²⁾。しかし、この研究では多くの実験が腫瘍細胞株である α TC-1またはMin6細胞株を用いて行われており、腫瘍細胞株での実験結果は、実際の生体とは異なる可能性があるため、膵島そのものを用いて実験することが望ましいと考えられた。

そこで、本研究においては、マウス膵島を用いてアルテムエーテルが各膵島細胞へ与える影響を再検討することを目的として実験が行われた。

方法・結果

C57BL/6野生型マウスから膵島を単離し、アルテムエーテル(10 μ M)で72時間処置後、定量的RT-PCRで

遺伝子発現を検討した。アルテムエーテル群でArxをはじめ、他の α 細胞関連遺伝子であるGcg, Mafk, Irf1のmRNA発現が減少し、 α 細胞としての性質を全般的に失っていることが示唆された(図1A)

次に、 α 細胞から β 細胞への分化転換が起こっているかを調べるために、*Ins1*-H2B-mCherry, *Gcg*-Cre, *Rosa26*-stop-YFPのtriple transgenicレポーターマウスの膵島を用いて実験を行った。この膵島の β 細胞はすべて核に赤いmCherryが発現し、 α 細胞の細胞質は緑のYFPで標識される。アルテムエーテルによって α 細胞から β 細胞へと分化転換した細胞は、 α 細胞lineageを反映したYFP陽性かつ β 細胞への分化転換を表すmCherry陽性となる。まず、薬剤投与前に、コントロール群においてmCherryおよびYFP共陽性細胞、つまり薬剤投与前と関係なく、 α 細胞から β 細胞への分化転換を起こした細胞がわずかに観察された(図1B)。アルテムエーテル投与72時間後において、新たなmCherry, YFP共陽性細胞は認めなかった(図1C, E)。また、 β 細胞, α 細胞, 分化転換した細胞の数を72時間にわたり24時間おきに計測したが、いずれの群でも変化は認められなかった(図1F)。さらに、 α 細胞以外の内分泌細胞に与えるアルテムエーテルの影響を検討するために、 β 細胞, δ 細胞に重要な遺伝子の発現を確認した。*Ins1*, *Ins2*といった β 細胞マーカー, ソマトスタチンなどの δ 細胞マーカーも発現が低下しており、アルテムエーテルは α 細胞特異的に