

B20191128\_01、[Tafts](#)

インシュリンを作る細胞を光で活性化

タフツ大学(Tufts University)の研究チームは、改良した膵臓ベータ(ベータ)細胞を糖尿病のマウスに移植した。次に、一般的なインシュリンレベルの 2~3 倍以上作らせるために、マウスに光を照射した。光でスイッチできる細胞は、糖尿病患者に見られる低いインシュリン産生、インシュリン応答低下を補うように設計されている。ACS **Synthetic Biology** に発表された研究は、糖尿病のマウスモデルでは、薬理的介入なしで、血糖値がコントロールできることを示している。

インシュリンは、循環グルコース(細胞が利用する主要燃料)のレベルの精密制御で中心的な役割を果たすホルモン。米国疾病対策予防センター(CDC)によると、糖尿病は 3000 万以上の米国人に影響を与えている。糖尿病の最も一般的な形態、タイプ II 糖尿病では、身体の細胞がインシュリン反応に効果がなくなる。その結果、循環するグルコースが、危険なほど高くなる(高血糖)、一方、膵臓は補完に十分なインジウムを作れない。タイプ 1 糖尿病では、インシュリンを作る唯一の細胞、 $\beta$  細胞が、免疫系によって破壊され、完全なホルモン欠如となっている。

現在の処置は、膵臓  $\beta$  細胞によりインシュリン製造を強化する薬剤管理を含む、あるいは直接インシュリンを注射して自然供給を補う。両方のケースで、血糖値調整は手作業となるので、有害な長期的影響となり得るスパイクと谷につながるがよくある。

研究チームは、インシュリン製造を強化する新しい方法の開発を探求した。同時に、インシュリンの放出と血流のグルコース濃度との重要なリアルタイムリンクを維持する。チームは、「光遺伝学」の恩恵によりこれを達成した。つまり光で、その活動をオンデマンド変更するタンパク質を利用するアプローチである。膵臓 B 細胞は、光活性化アデニル酸シクラーゼ(PAC)酵素をエンコードした遺伝子で改良された。PAC は、青色光に晒されると分子環状アデノシン 1 リン酸(cAMP)を造り、それが今度は  $\beta$  細胞のグルコース刺激インシュリン産生を強化する。インシュリン産生は、2, 3 倍増加するが、血糖量が高いときだけである。グルコースが低水準だと、インシュリン産生は低いままである。これは、糖尿病処置の共通の欠点、インシュリンに触れることを過剰補償する、患者を有害なあるいは危険な低血糖に放置することを回避する。

研究チームは、改良膵臓ベータ( $\beta$ )細胞を糖尿病マウスの皮下に移植することで、耐性改善、グルコースの調整、高血糖低減、さらに青色光を受けた時に血漿インシュリンレベルが高くなることを確認した。

「それは後方アナロジーであるが、われわれは実際に光を使って生物学的スイッチをON/OFFする」と化学

生物工学教授、Emmanuel Tzanakakis は説明している。「この方法で、糖尿病環境で、適切なグルコースレベルのコントロールを改善し、薬理的介入なしでの維持に役立てることが可能である。細胞は、自然にインシュリン産生の仕事をし、細胞内の調整回路も同じように機能する。われわれは、ベータ細胞で cAMP 量を一時的に増強して、必要な時にのみ、より多くのインシュリンを産生させる」。

青色光は、正常からブーストモードへのスイッチを反転させるだけである。細胞の機能調整に、光活性化タンパク質を使うそのような光遺伝学的アプローチは、多くの生物系で研究されており、新しいジャンルの治療の開発に向けた取り組みを後押ししている。

研究の筆頭著者、院生、Fan Zhang は、「治療のコントロールに光を使うことにはいくつかの利点がある。明らかに、反応は即座である。インシュリン分泌が増加するにも関わらず、細胞が消費する酸素量は、われわれの研究が示したように、大きくは変わらない。酸素欠乏は、移植された膵臓細胞に関わる研究で一般的な問題である」とコメントしている。

その方法のさらなる展開は、光源、つまり微小な遠隔トリガーLEDs の埋め込みを含む。これは、生体人工膵臓デバイスを造るための、照射の改善、グルコースセンサとの結合が目的である。

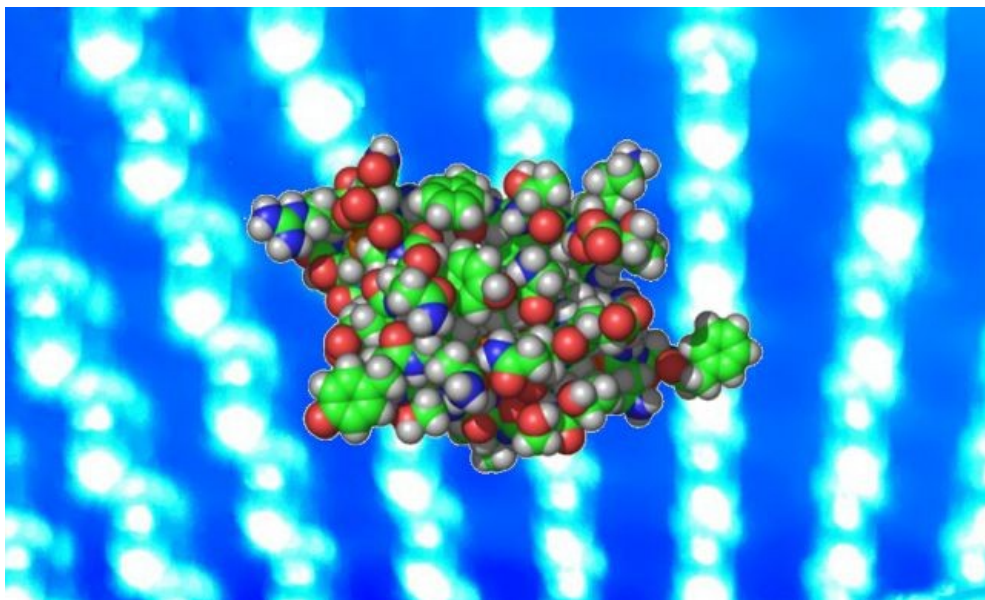


図 タフツ大学の論究チームは、血糖値に応じてインシュリン製造を強めるために光で活性化する膵臓β細胞を設計した。