

## 糖尿病治療を目指したエピジェネティクス制御による細胞分化

首都大学東京大学院都市環境科学研究科分子応用化学域

篠原 良輔, 島崎 莉沙, 窪田 陸, 朝山 章一郎, 川上 浩良

Ryosuke SHINOHARA, Risa SHIMAZAKI, Riku KUBOTA, Shoichiro ASAYAMA, Hiroyoshi KAWAKAMI

### 1. 背景・目的・独自性

本研究は「エピジェネティクス」の制御を介した細胞内遺伝子発現環境の変化によって、細胞分化を促し、従来には存在しなかった全く新しい2型糖尿病治療を提案することを目的とした。近年、DNA (deoxyribonucleic acid) の塩基配列に依存しない遺伝子発現制御機構であるエピジェネティクスが2型糖尿病の発症メカニズムに関与していることが報告されてきた。具体的には、膵β細胞を構築する特異的遺伝子がエピジェネティクスの異常(ヒストンタンパク質への異常なメチル化修飾)によって不活化し、インシュリン分泌能を有さない膵α細胞へと脱分化することによって糖尿病を引き起こすと云われている。このエピジェネティクス異常を自在に制御し、膵α細胞から膵β細胞への分化誘導を可能とすれば、糖尿病治療の概念を覆す研究となり得ると期待した。また本研究で提案する糖尿病治療は、自身の生体内由来の細胞を変化させることによって成し得られるため、免疫拒絶反応が生じず、限りなく副作用の少ない新しい手法となり得ると期待できる。

エピジェネティクスの研究分野において、エピジェネティクスの制御は、生体内酵素をコードしたプラスミドDNA (pDNA) の利用、あるいは低分子薬剤を利用した生体内酵素の阻害によって成される。しかしながら生体内には恒常性(ホメオスタシス)が存在するため、pDNAあるいは低分子薬剤のどちらか片方の利用では、効率的かつ的確なエピジェネティクス制御は困難となる。そこで従来のエピジェネティクス制御とは異なる、pDNAと低分子薬剤の両方を同時に送達することのできる、恒常性の課題を克服した独自のドラッグデリバリーキャリアを創生し、効率的かつ

的確なエピジェネティクス制御を試みてきた。本研究では、この独自のエピジェネティクスコントロール (EpC) 法によって、膵α細胞内へと脱分化した細胞内の遺伝子発現環境を変化させ、インシュリン分泌が可能な膵β細胞への分化誘導を検討した。

### 2. 方法

EpCは、ヒストンメチル化酵素阻害剤を導入したPLGA [poly (lactic-co-glycolic acid)] コア粒子にカチオン性脂質であるDOTMAと中性脂質であるDOPEをリボソームとして被覆し、さらに、粒子表面に静電相互作用によってヒストンの脱メチル化を誘導するpDNAを複合化させることによりナノ粒子を調製し、膵α細胞に添加することによって検討した。ナノ粒子のEpCによるヒストンのメチル化量変化は、ウエスタンブロット法を用いて解析した。さらに、ナノ粒子添加前後の細胞におけるインスリンおよびグルカゴンの分泌量は、ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) によって測定した。

### 3. 結果

ナノ粒子を添加しEpCを施した膵α細胞は、EpCを施していない未処理の膵α細胞と比較して、有意なインスリン分泌量の増大を示した。さらに、ナノ粒子を投与しEpCを施した膵α細胞のグルカゴン分泌量は、阻害剤、pDNA単独で投与した場合と比較して大きく減少した。これはナノ粒子によるEpCが、膵α細胞内の膵β細胞特異的遺伝子の活性化を誘導し、細胞分化が生じることによりインスリン分泌能が再生したためであると考えられる。したがって、本研究のナノ粒子によるEpCは、細胞分化に基づく糖尿病の根治療法を可能にするポテンシャルを秘めていることが示唆された。

#### ■ 著者連絡先

首都大学東京大学院都市環境科学研究科分子応用化学域

(〒192-0397 東京都八王子市南大沢1-1)

E-mail. shino.r@outlook.com

本稿のすべての著者には規定されたCOIはありません。