

膵 細胞でインスリンを誘導する小分子化合物の探索

田中美帆

型糖尿病は、膵 細胞が自己免疫によって破壊されることによって引き起こされるインスリンの分泌不全が病態の本質である。ひとたびこの病気を発症すると自然に治癒することではなく、インスリンの恒常的な接種のみが唯一有効な治療法として用いられている。理想的な治療としては膵臓移植が考えられるが、ドナーが限られていること、移植細胞への拒絶反応があるため現実的とは言えない。一方で近年、型糖尿病の新しい治療法としてインスリン産生細胞の創製が注目を浴びている。2008年に Melton らがインスリン産生細胞への分化転換に関わる遺伝子を発見して以来、それらに代わる小分子化合物の探索が推進されている。

今回、Schreiber のグループは 細胞を 細胞様に分化転換させる小分子化合物を見出した。この化合物は新たなタイプの 型糖尿病治療薬への応用が強く期待されることから本論文を紹介する。

紹介論文

Small-molecule inducers of insulin expression in pancreatic α -cells

Dina Fomina-Yadlin, et al, and Stuart L. Schreiber*

PNAS (2010) 107:15099–15104

要旨

筆者らは High-content screening を実施し、 α 細胞にインスリン発現を誘導する BRD7389 を同定した。またこの化合物は β 細胞に特徴的な形態変化や遺伝子発現を引き起こした。ChemBank への照合により、BRD7389 はキナーゼ阻害と関連性が高いことが明らかになった。そこで Kinome の代表的な 219 キナーゼに対する阻害活性を検討したところ、本物質は RSK ファミリーに対して強い阻害活性を示した。さらに、RSK ファミリーのノックダウンによりインスリン産生が誘導されたことから、BRD7389 による RSK 阻害がインスリン産生に関与する可能性が示唆された。またヒト膵臓由来膵島細胞を用いた *ex vivo* 実験においても BRD7389 は同様の効果を示した。このことから BRD7389 は 型糖尿病の治療薬になる可能性が強く示唆された。

参考論文

Conversion of adult pancreatic α -cells to β -cells after extreme β -cell loss

NATURE (2010) 464:1149–1154