

厚生労働省の平成 18 年国民健康栄養調査によれば、「糖尿病と強く疑われる人」は 820 万人、「糖尿病の可能性が否定できない人」は 1050 万人にも及びます。生活習慣病の 1 つ、糖尿病。放っておくと、深刻な合併症を引き起こし、死につながる危険性があります。今回は、糖尿病に関連するタンパク質がマウスには存在せず、マウスを使った糖尿病実験に問題があるかもしれないというニュースを取り上げます。これをきっかけに、ちょっと食生活を考え直してみませんか。

## NEWS nature news

語数：530 words 分野：医学、生理学、細胞

Published online 28 May 2009 | Nature | doi:10.1038/news.2009.523

http://www.nature.com/news/2009/090528/full/news.2009.523.html



新しい糖尿病治療薬の試験にマウスを用いると、誤った結果が出てしまうかもしれない。

# Flaws found in mouse model of diabetes

Missing protein could limit the use of mice in studies of the disease.

Heidi Ledford

1. A protein found in humans — but not in mice — could be important for regulating **blood sugar** and may **play a role in** diabetes, researchers have found.
2. The protein, **clathrin isoform** CHC22, is produced by muscle and fat cells, and is activated by **insulin** in response to rising levels of glucose in the blood. In a paper published today in *Science*<sup>1</sup>, researchers report that CHC22 helps to store **glucose transporters** in membrane-bound structures called vesicles. When insulin levels rise, these **vesicles** move to the **cell membrane**, where the transporters are then able to **take up** sugar from the blood and provide a source of energy for the cells.
3. In patients with type-II diabetes, this system can **go awry** when insulin's ability to stimulate the uptake of glucose from the blood is **compromised**. The result: high blood-sugar levels and energy-starved cells.
4. Yet mice have apparently **forged** a lifestyle without the benefits of CHC22: although the protein is found in many mammals, mice do not make it. The finding **calls into question** the use of mice to study some aspects of diabetes, researchers say.
5. "I certainly would not say that all the work that was done in mice is wrong, and I'm not ready to say we should throw out the mouse models," says Frances Brodsky, a cell biologist at the University of California, San Francisco, and lead author on the study. "I am ready to say that these models are missing a component."
6. Brodsky and her colleagues found that reducing CHC22 expression in human-cell cultures using a technique called **RNA interference** led to a reduction in the number of glucose transporters and the loss of all glucose transporter storage vesicles.
7. Yet when the team expressed human CHC22 in **transgenic mice**, the mice developed some hallmarks of diabetes, including high blood sugar and reduced responses to insulin.
8. The results suggest that the introduction of CHC22 may have disturbed normal sugar responses in these mice. One possibility, says Brodsky, is that mice may not need CHC22 because they do **not rely as much** on muscle cells to **clear glucose from** the blood. In humans, **skeletal muscle** cells do up to 90% of this job, but in mice, the liver does the majority of the work.
9. The findings highlight the important, but often overlooked, role of vesicle trafficking in diabetes, says Jonathan Bogan, a cell biologist of the Yale University School of Medicine in New Haven, Connecticut. "It's an important pathway to **figure out**, because it does look like there's some disruption of this pathway in diabetics," he says. Brodsky notes that several **genomewide scans** in search of genetic changes linked to diabetes have **turned up** a few hits in the same region of the genome as the gene that encodes CHC22.
10. The absence of the protein in mice does not invalidate previous work using mouse models, agrees Bogan, but could affect drug development. "The question is, if you're a drug company, do you have to use a human cell line to **test your drug on**?" he says. "If your target is some upstream molecule involved in insulin signalling, it may not matter. But if it's more downstream, then it could be important."

### References

1.Vassilopoulos, S. et al. *Science* **324**, 1192-1196 (2009).

## TOPICS

## 糖尿病 (diabetes) とは?

ヒトは、米やパンなどの炭水化物の構成成分、グルコース (ブドウ糖) をエネルギー源にしている。食事により血糖値が上昇すると、インスリンが分泌され、それによりグルコース輸送体が機能してグルコースが細胞に取り込まれる。細胞に取り込まれたグルコースは、代謝されエネルギー物質を生成する。余ったグルコースは、肝臓や骨格筋で、グリコーゲンに合成されて貯蔵され、必要なときに分解される。糖尿病では、グルコースの取り込みがうまくいかず、高血糖状態が続く。糖尿病の診断基準は、早朝空腹時血糖値が 126mg/dl 以上、または、75g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) 2 時間値か随時血糖値が 200mg/dl 以上である。しかし、この値以下でも、正常基準値 (早朝空腹時 110mg/dl 未満でかつ、OGTT2 時間値あるいは随時血糖値が 140mg/dl 未満) を満たしていない場合は、「境界型」とよばれ、将来糖尿病へと移行する可能性が高く合併症のリスクが高い。

糖尿病は主に次の 2 種類に分けられる。

- ・ **1 型糖尿病 (インスリン依存型)**: 膵臓ランゲルハンス島 β 細胞の破壊により、インスリンが分泌されずに起こる。20 歳くらいまでに発症することが多い。原因としては、自己免疫疾患やウイルス感染などがある。血糖値に応じて、1 日数回のインスリン注射が必要である。
- ・ **2 型糖尿病 (インスリン非依存型)**: インスリンの分泌量や感受性の低下によって起こる。糖尿病のほとんどが 2 型で、日本では 95% 以上を占める。40 歳以上の成人に多く、遺伝的になりやすい人が不摂生な生活をすることで発症すると考えられている。現在、発症に関連性の

ある、いくつかの「遺伝子の個人的な差」が報告されている。食事療法、運動療法、投薬などによる治療が行われている。

このほか、妊娠中に血糖値が上がる妊娠糖尿病や、遺伝子異常や、肝臓や膵臓の異常、薬剤の服用などが原因の糖尿病もある。

糖尿病初期は自覚症状がほとんどなく、多飲、多尿、倦怠感、やせるなどの症状は、相当進行してからでないと現れない。

深刻なのは、糖尿病そのものより合併症である。急性の糖尿病昏睡 (高血糖状態の放置による) のほか、脳梗塞、心筋梗塞、感染症、下肢閉塞性動脈硬化症 (足のしびれや痛みがあり、放置すれば壊死を起こす)、糖尿病腎症 (腎臓の糸球体の機能が低下し、人工透析が必要になる)、糖尿病網膜症 (網膜の血管の閉塞、出血などにより、失明の危険がある)、糖尿病神経障害 (手足のしびれや痛みへの不感、筋力の低下など) などがある。特に最後の 3 つは、三大合併症といわれ、糖尿病に特有である。

※ご自分の健康については、医師にご相談ください。



糖尿病網膜症の眼底。出血や浮腫がみられる。

## SCIENCE KEY WORDS

1. **blood sugar: 血糖 (値)**  
血液中のグルコースの量。
2. **clathrin: クラスリン**  
細胞内の輸送小胞の膜表面をコーティングしているタンパク質。多くのアイソフォームがある。
2. **isoform: アイソフォーム**  
機能的には同じだが、構造的に一部異なるタンパク質。
2. **insulin: インスリン**  
膵臓のランゲルハンス島の β 細胞から分泌されるペプチドホルモンの一種。細胞のグルコース取り込みを促進し、また肝臓や骨格筋でのグリコーゲン合成促進・分解抑制により、血糖値をコントロールしている。
2. **glucose transporter(s): グルコース輸送体 (グルコーストランスポーター)**  
グルコースを細胞の中へ取り込むタンパク質。GLUT1 ~ 7 まで 7 つのアイソフォームがある。このうち、血糖値の調節に大きく寄与しているのは GLUT4 で、骨格筋や心筋、脂肪細胞にある。インスリン刺激により、GLUT4 を蓄えていた細胞内の小胞が細胞膜と融合すると、GLUT4 が細胞膜上へ移動しグルコースを取り込む。
2. **vesicle(s): 小胞**  
細胞内にある膜に囲まれた袋状の構造。内部にいろいろな物質を蓄え、さまざまなシグナルの伝達に寄与する。

2. **cell membrane: 細胞膜**  
細胞を包んでいる脂質二重膜。外側は親水性、膜内部は疎水性になっている。膜にはさまざまなタンパク質が埋め込まれていて、細胞間でのシグナルのやりとりや細胞内外の物質の交換などを行っている。
6. **RNA interference: RNA 干渉**  
DNA の遺伝子情報は、mRNA に転写され、次に mRNA からタンパク質に翻訳される。RNA 干渉は、mRNA と相補的な配列をもつ短い二本鎖 RNA が mRNA を分解し、タンパク質の合成を阻害する現象。近年、mRNA ではなく、直接 DNA に働きかけて遺伝子の発現を阻害することも報告されている。
7. **transgenic mouse (mice): トランスジェニックマウス**  
外来性の DNA を受精卵などに導入し、個体として発生させた遺伝子改変マウスのこと。導入された遺伝子は染色体に組み込まれるので、次世代にも遺伝形質が受け継がれる。
8. **skeletal muscle: 骨格筋**  
骨を動かす筋肉。組織学的には横紋筋である。
9. **genomewide scan(s): 全ゲノム関連解析、またはゲノムワイド関連解析**  
genome-wide association study (GWAS) のこと。全ゲノム領域を対象に、病気の直接の原因やかかりやすさの要因となる遺伝子や多型を探索すること。

## WORDS AND PHRASES

タイトル **flaw(s):** 「不具合」、「問題」

1. **play a role in ~:** 「~に何らかの役割を果たす」、「~に関与する」
2. **take up ~:** (～を) 「取り込む」、「吸収する」
3. **go awry:** 「うまくいかなくなる」、「正常に働かなくなる」  
“awry” は、「曲がる」、「斜めに傾く」、「正常なコースから外れる」といった意味。
3. **compromise(d):** 「低下する」、「阻害される」
4. **forge(d):** 「築く」、「構築する」
4. **call ~ into question:** (～を) 「疑問視する」、「問題にする」

8. **not <動詞> as much:** 「それほど<動詞>しない」  
「それ」の内容は、直前の文から判断する必要がある。
8. **clear <A> from <B>:** 「<B> から <A> を取り込む」  
本来は、「<B> から <A> を除去する」という意味だが、ここは「取り込む」が適切。
9. **figure out:** 「説明する」、「理解する」
9. **turn up:** 「見つけ出す」
10. **invalidate:** 「無効にする」、「無価値にする」
10. **test <A> on <B>:** 「<B> を使って <A> を試験する」

## 参考訳

## 糖尿病のマウスモデルに問題が見つかる

マウスにないヒトタンパク質の存在が、糖尿病研究におけるマウスの使用を制限する可能性がある。

ハイジ・レッドフォード



血糖値を手軽に測定できる簡易測定器が市販されている。

1. ヒトにあってマウスにないタンパク質が血糖値の調節にとって重要であり、糖尿病において何らかの役割を果たしている可能性があることが、研究によって明らかになった。
  2. クラスリンのアイソフォームである CHC22 というタンパク質は、筋細胞や脂肪細胞で産生され、血糖値が上昇するとインスリンによって活性化される。*Science* に本日掲載される論文<sup>1</sup>によると、この CHC22 は、[細胞内の]膜に包まれた構造体(小胞)の中にグルコース輸送体を貯蔵する過程を助けているという。インスリン値が上昇すると、この小胞が細胞膜上に移行し、これによりグルコース輸送体が血液中のグルコースを取り込めるようになって、細胞にエネルギー源が供給される。
  3. 2型糖尿病患者では、血液からのグルコースの取り込みを促進するインスリンの作用が低下して、この系が正常に働かなくなることがある。その結果、血糖値が上昇し、細胞はエネルギー飢餓状態になる。
  4. ところがマウスは、CHC22 の助けなしでやっつけられるようになってきているらしい。なぜなら、多くの哺乳類にみられる CHC22 が、マウスの体内では産生されていないからである。この知見により、糖尿病のいくつかの側面についてはマウスを使って研究することが疑問視されるようになる、と研究者は指摘する。
  5. カリフォルニア大学サンフランシスコ校(米国)の細胞生物学者で、今回の研究論文の主著者である Frances Brodsky は、「マウスを使った糖尿病研究のすべてが誤っているといっているわけではありません。また、マウスモデルの使用をやめるべきだというつもりもありません」と説明する。「ただ、マウスモデルには1つ足りない要素があるとだけいたいのです」。
- 重大な違い**
6. Brodsky らが RNA 干渉の手法を用いてヒト培養細胞での CHC22 の発現を低下させたところ、グルコース輸送体の数が減り、グルコース輸送体を貯蔵する小胞はまったくみられなくなった。
  7. これに対して、遺伝子導入マウスでヒト CHC22 を発現させたところ、高い血糖値やインスリン応答の低下など、糖尿病の特徴がいくつかみられるようになった。
  8. これらの結果からは、CHC22 の導入によりマウスの正常な糖応答が乱されたことが示唆される。Brodsky は1つの可能性として、マウスは血液中のグルコースを取り込む際にヒトほど筋細胞に依存していないため、CHC22 を必要としないのではないかと指摘している。実際、ヒトではグルコースの取り込みの90%近くが骨格筋細胞で行われるのに対して、マウスでは、その大部分が肝臓で行われている。
  9. エール大学医学系大学院(米国、コネチカット州ニューヘイブン)に所属する細胞生物学者 Jonathan Bogan は、今回の知見は、糖尿病における小胞輸送の役割に光を当てたと指摘する。小胞輸送は、重要だが見過ごされることの多い側面である。「これは解明すべき重要な経路です。糖尿病患者では、この経路に何らかの障害が起きていると考えられるからです」と Bogan は付け加える。Brodsky はまた、糖尿病と関係する遺伝子変異を探索するために行われた複数の全ゲノム関連解析において、CHC22 をコードする遺伝子が含まれるゲノム領域で、そうした遺伝子変異がいくつか見つかったとも指摘する。
  10. マウスに CHC22 がいないからといって、マウスモデルを使ったこれまでの研究の価値が失われるわけではないことについては Bogan も同意している。しかし、医薬品開発には影響が出る可能性がある。「問題は、製薬会社が薬の試験を行う際に、ヒト細胞株を使わなければならないのかという点にあります」と Bogan はいう。「その薬の標的が、インスリンシグナル伝達に関与する上流の分子であるなら、問題はないかもしれませんが。より下流の分子であるなら、重要な問題になる可能性があります」。