

糖尿病病態におけるマイクロ RNA の関与と 次世代の糖尿病治療ターゲットとしての意義

執筆担当 神戸学院大学薬学部 亀井敬泰 トピックス担当 武田真莉子

はじめに

ライフサイエンス分野（医薬・遺伝子工学・分子生物学）の研究進展にともない、近年ではバイオテクノロジーを活用した医療技術および医薬品の開発が急速に発展してきた。現在では、分子標的薬として多くの抗体薬が医薬品市場を占めていることに加えて、核酸医薬品も今後さらに成長していくものと推測される。昨今では、再生医療技術の開発が急激に加速していることも、新聞やテレビ、インターネット等のメディアを通じて頻繁に取り上げられている。

このトピックでは、バイオテクノロジーの発展により新たに見出された疾患関連分子であるマイクロ RNA について紹介する。特にがんや生活習慣病の発症に密接に関わっていることが明らかにされており、糖尿病の薬物治療ターゲットとしても活用できる可能性が秘められている。以下の知見は基礎研究から得られたものが多く、メカニスティックな内容も含まれるが、近い未来の糖尿病薬物治療を予測するヒントとして読み進めていただけると幸いである。

マイクロ RNA (miRNA) と疾患

「マイクロ RNA (miRNA)」とは、タンパク質をコードしない 22 塩基程度からなる小さな RNA であり、1993 年に初めて発見されて以来、疾患発症との関連性について議論されている。miRNA はその標的となる遺伝子（メッセンジャー RNA: mRNA）の非翻訳領域（3' untranslated region: UTR）と相補的な塩基配列を有しているため、標的 mRNA に結合することによりリボソームへの認識を妨げる。すなわち生体内において miRNA は、mRNA のタンパク質への翻訳を制御している。

近年、がん等の疾患の発症に miRNA が関与しているとの研究成果が多数報告されている¹。がん細胞では特定の miRNA が高濃度に存在していることが明らかにされており、がん診断用バイオマーカーとしての応用が期待されている。加えて、miRNA を標的とした次世代の核酸医薬の創製も着々と進展している。例えば miRNA の発現レベルが亢進した状態にある疾患に対しては、miRNA と mRNA の結合を阻害するデコイ核酸が治療薬となりうる。一方で miRNA レベルが低下した疾患に対しては、それを補充する戦略が有効になると考えら

れる。また、がんと同様に C 型肝炎やアルツハイマー病においても miRNA の関与を示唆されていることから、様々な疾患の治療において miRNA が治療標的となることが期待される。

糖尿病における miRNA の関与

上述のがんに代表される疾患と同じく、糖尿病における miRNA の関連性についても研究がなされている。2004 年に Poy らにより初めて、糖尿病の病態に関わる miRNA (miRNA-375) が同定され、その研究成果が Nature 誌に掲載された^{2,3}。最近になって、新たに主要な miRNA (miRNA-143、26a、200 ファミリー) が *Nature Medicine*、*Nature Cell Biology* (ともに *Nature* 姉妹誌) および *Journal of Clinical Investigation* にといった著名な学術誌に miRNA と糖尿病の関連性が立て続けに掲載されている^{4,6}。異なるメカニズムを介して糖尿病の病態に関与するこれら 4 種の miRNA について、以下に解説する。

MicroRNA-375 (膵臓：インスリン分泌低下、代償性の β 細胞増大) :

Poy らの研究によると、膵 β 細胞特異的に発現する miRNA (miR-375) は、Myotrophin タンパク質の発現を抑制することにより、エキソサイトーシスを介した β 細胞からのインスリン分泌を減少させる。つまり、miR-375 の過剰発現が糖尿病の発症原因の一つであると考えられる。一方で、肥満 (ob/ob) マウスでは、miR-375 の発現が野生株マウスに比べて 30% 上昇するとともに、 β 細胞数も代償的に 3 倍程度まで増大する。それに対し、miR-375 ノックアウトした肥満マウスの β 細胞数は、野生株マウスと同程度まで低下していたことから、肥満マウスにおける β 細胞数増大が miR-375 を介していることが示唆されている。このようにインスリン分泌調節因子として寄与する miR-375 を適切に制御する方法を構築することにより、新たな糖尿病治療につながると期待される。

MicroRNA-143 (肝臓：インスリン抵抗性悪化) :

遺伝的 (db/db) および高脂肪食摂取型の肥満モデルマウスの肝臓では、miR-143 および 145 クラスターの発現が正常マウスと比べて約 2 倍に増大している。そのうち特に、miR-143 を過剰発現させることによって、インスリン抵抗性が進行し糖代謝調節機能が失われる。このインスリン抵抗性の悪化には、インスリン受容体基質-1 (IRS-1) の肝臓における発現レベルやインスリン刺激性チロシンリン酸化反応の変化は関与せず、伝達経路のさらに下流に位置する AKT 活性化機構の破綻が寄与していることが明らかにされている。さらに、AKT 活性化を制御する oxysterol-binding protein-related protein 8 (ORP8) の肝臓での発現量が、miR-143 高発現マウスにおいて 50% まで減弱する。Orp8 mRNA レベルでは変化が認められないため、miR-143 は ORP8 の翻訳後遺伝子抑制を支配することにより、インスリンシグナル伝達の抑制に寄与していると考えられる。すなわち、miR-143-ORP8 経路が、肥満型糖尿病の新規治療ターゲットとなることが期待される。

MicroRNA-26a (肝臓：インスリン抵抗性改善、肝における糖・脂肪酸合成抑制)：

2型糖尿病におけるインスリン抵抗性には、アシル CoA 合成酵素長鎖 (ACSLs) の関与する脂質代謝異常や、PCK1 や TCF7L2 を介した糖新生の亢進による肝糖産生異常が寄与している。糖尿病のみでなく、がんの原因としても共通の代謝性異常メカニズムが関連していることから、Fu らは、腫瘍形成に関連する miR-26 ファミリーが糖や脂質の代謝に関わっているとの仮説を立てた。実際に、過体重患者 (BMI>25) や肥満 (ob/ob) マウスの肝臓では、miR-26a (miR-26 ファミリーのうち、特に肝臓に高発現するサブタイプ) の発現が低下する。一方で、miR-26a を過剰発現させた肥満マウスにおいては、インスリン抵抗性や脂肪蓄積、耐糖能の改善が認められる。加えて miR-26a 過剰発現マウスの肝細胞中ではインスリンシグナル伝達経路の重要分子である AKT 活性が上昇するとともに、肝糖新生酵素である PCK1 および G6PC レベルの低下が認められる。さらに miR-26a は、高脂肪食摂取型肥満マウスでもインスリンシグナル伝達抑制を改善し、肝における糖新生および脂肪酸合成を抑制することから、肥満に起因する糖尿病等の代謝性合併症の治療に寄与する重要な調節因子として注目される。

MicroRNA-200 ファミリー (膵臓：膵島形成抑制)：

miR-200 ファミリーは、miR-141/200a と miR-200b/200c/429 の 2 つのクラスターから構成され、それぞれが異なる mRNA を標的として作用すると考えられている。糖尿病モデル db/db BLKS マウスの膵島には、miR-200 ファミリーのすべてのサブタイプが過剰に発現している。また、酸化ストレス負荷・DNA 損傷マウス (1型糖尿病モデル) もしくは Akita マウス (2型糖尿病モデル) に各 miRNA を過剰発現もしくはノックアウトした病態モデルを用いた解析により、miR-200 ファミリーが β 細胞のアポトーシスを誘導し、膵島形成を抑制していることが明らかにされている。さらに miR-200 ファミリーを介したアポトーシス誘導メカニズムとして、 β 細胞シャペロンである Dnajc3、 β 細胞保護作用を有する caspase 阻害剤 (Xiap) に対する抑制作用や、腫瘍抑制因子 (Trp53) 活性化による膵島でのプロアポトーシス遺伝子 (Bax) 発現の誘導が寄与している。このように、膵 β 細胞のアポトーシスを支配する miR-200 が過多となることが、糖尿病の発症に寄与していると考えられる。

糖尿病治療ターゲットとしての miRNA の意義

上述のように、様々な miRNA が膵臓 β 細胞の形成やインスリン分泌、糖および脂質代謝を制御している。ここに挙げた miRNA 以外にも、未だ同定されていない miRNA が糖尿病の病態に複雑に関与していることが推察される。一つの疾患に対して様々な miRNA が関与していることから、糖尿病の原因となる miRNA が患者各々で異なる可能性が考えられ、ターゲットの選別も複雑化することが懸念される。

一方で miRNA による mRNA の結合の特徴として、1 つの miRNA が単一の mRNA に作用するわけではなく、複数の mRNA の制御を担っていることが挙げられる。逆に、同一の mRNA が複数の miRNA により制御されることも明らかにされている。つまり、特定の miRNA を適切に選択することにより、糖尿病発症の原因となる複数の mRNA を総合的に調節できる可能を秘めている。これが miRNA を薬物治療のターゲットとする最大のメリットと言えるだろう。標的となる miRNA の生体内機能を理解し、それらを適切に制御もしくは補充するための核酸医薬品を創製することが重要である。糖尿病に対する新たな薬物治療ストラテジーとなり得る miRNA 研究の今後の発展に注視したい。

参考文献

1. Friedman RC et al, *Genome Res* 19, 92-105 (2009).
2. Poy MN et al, *Nature* 432, 226-230 (2004).
3. Poy MN et al, *PNAS*, 106, 5813-5818 (2009).
4. Jordan SD et al, *Nat Cell Biol* 13, 434-446 (2011).
5. Fu X et al, *J Clin Invest* 125, 2497-2509 (2015).
6. Belgardt BF et al, *Nat Med* 21, 619-627 (2015).