

糖尿病能不能治癒？

雖然終結糖尿病似乎仍在遙遠的未來，但基因研究的進步卻帶來一些保證。

文章來源：Endocrine News · September 2014, Cover story by Terri D' Arrigo

翻譯：林口長庚兒童內分泌暨遺傳科研究員 楊景旻醫師

校對：羅福松主任

長期以來，探討如何治癒糖尿病的兩個核心研究領域一直是免疫調控學和胰臟 β 細胞功能的再生或功能恢復。然而近年來，科學家已經發現基因治療可能可以克服此疾病。科學家正在研究如何讓腸道細胞轉換成能製造胰島素的細胞，補充已經被消滅的 β 細胞，以及利用病毒載體傳送基因進入 β 細胞使它們能保護自己免於受到免疫系統攻擊。

而這還只是針對第 1 型糖尿病。

關於第 2 型糖尿病，研究者已經發現 β 細胞並不像以前所認為的那樣已燃燒殆盡或死亡，而是轉換為更原始的細胞型態或改變了細胞功能。這樣的發現也使得一些科學家相信，如果能避免這樣「去分化」的過程，或是能將「去分化」的細胞轉回成原本的 β 細胞，就有可能預防或治癒第二型糖尿病。

『這樣的發現代表我們思考上的轉換，』Richard J. Santen 醫師說（美國內分泌學會主席、夏洛茲維爾市內維吉尼亞大學內分泌及新陳代謝科教授），『我們對糖尿病的生物基礎學研究得越多，我們就更了解改變這個疾病的重要角色。』

替代與重生

在紐約的哥倫比亞大學，一個由 Domenico Accili 醫學教授所帶領的團隊已經發現了「FOXO1」，一個能控制基因何時開啟或關閉的蛋白質。

在 2012 年 3 月 11 日發表在 *Nature Genetics* 的研究中，團隊發現 FOXO1 去活化能讓小鼠的腸道前驅細胞轉變成能製造胰島素的細胞。接下來 2014 年 6 月 30 日刊登於 *Nature communication* 的文章中，團隊在人類幹細胞分化出來的腸道細胞也取得了類似的成果：在 FOXO1 去活化七天後，細胞開始因應葡萄糖的刺激製造出胰島素。

腸道是一個合理的場所來尋找可以被操縱為能製造胰島素的細胞，Accili 說：『胰臟分泌胰島素的細胞和在腸道分泌荷爾蒙的細胞有足夠近的血緣，而不至於得做飛躍式的改變，像是我們要求腸道細胞變成神經元細胞或肌肉纖維之類的。』

而使用腸道細胞可能比使用身體的其他細胞有更多好處，Accili 補充：『第 1 型糖尿病的主要問題是免疫系統攻擊胰島細胞，但腸道有免疫豁免。由於常常在接觸食物中的外來物質，腸道擁有較寬容的免疫反應好讓腸細胞可以活存。』

腸道細胞的生命週期也帶來好處，Accili 說：『腸道細胞替換得非常快，平均每 7 到 10 天就一輪，所以即使被攻擊也許也能夠撐到新細胞接手。』

在發表在 2012 年 9 月 14 日 *Cell* 上的另一個研究，Accili 的團隊發現 FOXO1 扮演讓 β 細胞釋放胰島素的角色。在老鼠研究中，團隊發現當 β 細胞受到壓力，像是沐浴在葡萄糖中時，FOXO1 會從細胞質移動到細胞核內，使細胞開始製造胰島素。然而，如果持續在壓力中太久，FOXO1 就會分解，而細胞也會停止製造胰島素。更糟的是，一旦細胞停止製造胰島素，它會退化成更原始、未分化的細胞型態。

這些發現挑戰了目前所認知的第 2 型糖尿病發病機制，也就是 β 細胞因為胰島素阻抗、

工作過度而死亡。

『在第 2 型糖尿病，FOXO1 的分解正是我們嘗試要避免的一項指標：去分化』 Accili 說：『我們要在胰臟中找尋保護分化、或強迫細胞再次分化的方法。』

在波士頓的喬斯林糖尿病中心（Joslin Diabetes Center）和哈佛醫學院的研究者們採用了另一種方法：使 β 細胞在胰臟內再生。他們是受到「喬斯林五十年得主研究」（Joslin 50-Year Medalist Study）的啟發。在這個研究中發現 66% 的受試者即使在得到糖尿病五十年後，胰臟仍然在製造少量的胰島素。

『這表示仍然有剩餘的 β 細胞，這就是值得努力之處，』 George L. King 醫師（喬斯林糖尿病中心研究指導及首席科學官）說：『我們在尋找幫助身體再生這些細胞的方法。我們相信一些生長因子和 β 細胞再生因子可以幫上忙。』

由 Douglas Melton 博士（喬斯林糖尿病中心輔助研究員和哈佛幹細胞中心聯席指導）帶領的團隊，在 2013 年 5 月 *Cell* 上發表論文描述 β 促素，一種主要表現在肝臟和脂肪細胞的荷爾蒙，和促進小鼠的 β 細胞生長有關。

另一個團隊，由 Rohit N. Kelkarni 醫師（醫學博士、喬斯林糖尿病中心首席研究員和哈佛醫學院協同教授）所帶領，在 2014 年 1 月的 *Diabetes* 上發表論文指出，第一型糖尿病小鼠的免疫細胞對破壞 β 細胞只有極小的作用，相反的，它們還保護 β 細胞的生長。

King 醫師說這些研究對第 2 型糖尿病來說一樣重要，『即使無法消除胰島素阻抗，我們還是可以藉著製造足夠的 β 細胞來克服胰島素抗性，進而治療糖尿病。』

保護和防衛

改變或停止身體對 β 細胞的攻擊一直是治癒第 1 型糖尿病的競賽中主要的門檻。一個由 Thomas Serwold 博士（喬斯林糖尿病中心免疫研究員）領導的團隊正在研究胸腺在自體免疫摧毀 β 細胞中扮演的角色。正常情況下胸腺中的其他細胞會訓練 T 細胞不要攻擊自身細胞，而無法通過訓練的 T 細胞在離開胸腺前就會被摧毀。然而，一些出錯的 T 細胞仍然進入了身體，其中那些會攻擊胰臟 β 細胞的就導致了第一型糖尿病。

『Serwold 博士正在尋找如何能標記胸腺訓練這些細胞的方法，』 King 說。『胸腺是建立免疫容忍的重要器官，而重新設定它可能是減少自體免疫反應在第一型糖尿病的好方法。』

位於教堂山的卡羅萊納大學分校，Roland Tisch 博士（微生物及免疫學教授）和他的團隊正在研究利用病毒載體載送基因進入 β 細胞來幫助它避免攻擊。載體來自於腺伴隨病毒（Adeno-associated virus, AAV），一種良性的病毒，它可以感染人體但一般而言不會帶來任何傷害。這些載體因為過去的安全記錄在細胞生物學家間很流行。

『這些病毒的 DNA 已經被使用在載送基因片段進入動物的細胞或組織好幾年了，如今他們也被使用在臨床上治療遺傳疾病如血友病、以及多種眼科疾病等。』，Tisch 說。

在 Tisch 博士的實驗室，研究員用載體載送攜帶特定細胞激素（影響細胞訊息傳遞的蛋白質）的基因片段。這些細胞激素具有抗發炎的作用可以干擾 T 細胞的攻擊。

『重點是我們嘗試間接地修正 T 細胞，進而保護 β 細胞免於被摧毀。』 Tisch 說：『不同的細胞激素可以影響不同的 T 細胞，所以重點是找出何種激素對 T 細胞是最有效的。』

雖然可能治癒糖尿病的基因療法要成功還在好幾年後，這樣創新的研究還是提供了全球三億八千兩百萬的糖尿病患者一絲希望。

『正是這種高度創新的基礎研究可以顯示我們向前做了多少努力』，Satan 醫師說：『隨著知識的增加，我們終將能追尋到不只是治癒糖尿病、最終能夠預防它的方法。』