

「糖尿病家蠶」的誘發與利用

文·圖／顧世紅

摘要

糖尿病為一代謝性疾病，通過現代分子生物學技術人為地改變家蠶的基因，或在蠶食物中增加葡萄糖含量等方法，可人為地誘發「糖尿病家蠶」，糖尿病家蠶之病症與人類相似，表現為血糖值高，代謝及生長異常等，科學家們近年來正利用糖尿病家蠶來進行治療糖尿病新藥的篩選及開發利用。

關鍵詞：糖尿病、胰島素、家蠶、訊息傳遞、新藥開發

前言

糖尿病為一由遺傳或環境因素所引起的全身性代謝疾病，一般而言，人體會將吃進去的澱粉類食物轉變成葡萄糖，充當身體的燃料，而胰島素是由胰臟所製造的一種荷爾蒙，它能让葡萄糖進入細胞內，提供熱能。糖尿病可分為二大類，第一型糖尿病是由於人體內的胰臟不能製造足夠的胰島素，導致葡萄糖無法充分進入細胞內，血糖濃度就會升高形成糖尿病，也可稱為胰島素依賴型糖尿病。第二型糖尿病為身體可能仍會產生胰島素，但病患身體的細胞卻無法適當地使用它，其胰島素不能有效發揮作用，也稱為胰島素阻抗（細胞對於胰島素的反應不正常）。一般來說，用胰島素及相關藥物來降低病人的血糖，達到治療效果，但隨著治療時間的延長，某些病人也會產生對胰島素的抗藥性反應及導致肥胖等多種副作用，因此有必要進行胰島素治療之新藥的篩選及開發利用。

利用家蠶來進行治療糖尿病新藥的篩選

開發胰島素治療之新藥時，必須從可能有效的相關化學藥物資料庫中，快速地篩選出具治療效果的化合物，一般以小鼠（圖 1）等實驗動物來進行篩選，首先人為地誘發小鼠之糖尿病，再注射待檢測之相關化學藥物及通過簡單的測定血糖值的變化來觀察某化合物是否具有降血糖效果，但以小鼠等哺乳動物來進行篩選的實驗，其價格高，不易大量飼養，從愛護動物的觀點出發也會產生動物倫理的問題，如以家蠶來代替小鼠進行相關實驗，就不會產生上述問題。家蠶個體小，約為小鼠的十分之一，所需要檢測注射的樣本量少，飼養容易，可同時得到大量個體（圖 2）。

家蠶的高血糖症之誘發

家蠶幼蟲在取食桑葉後，桑葉中的糖等營養成份由中腸吸收，再釋放至血淋巴，由各組織器官吸收利用。家蠶的脂肪體相當於哺乳動物的肝臟，具多種代謝用的酵素，馬氏管相當於哺乳動物進行排泄功能的腎臟，另外還有合成絲蛋白的絹絲腺等器官（圖 3）。家蠶所消化吸收的糖份以糖原型式貯存於脂肪體及肌肉等組織。在糖的吸收、貯存及利用上，家蠶與人十分相似。但家蠶為沒有血管的開放性血管系動物，家蠶的血液其實是血液與淋巴液的混合液，又稱血淋巴，家蠶血淋巴中大部分糖為由兩個葡萄糖單糖構成的海藻糖所組成。儘管家蠶與人在上述幾方面差異很大，但研究顯示，這些差異並不影響利用家蠶來進行胰島素治療之新藥的篩選及開發利用。

研究顯示，在蠶食物(人工飼料)中添加高劑量葡萄糖後，檢出其血糖值，發現比未處理幼蟲高出 5 倍以上，具高血糖症的幼蟲在脂肪體、肌肉、馬氏管等組織中糖的含量也高於對照組。

糖尿病家蠶之病症及利用

患有糖尿病的病人如果不進行治療，長期維持高血糖的狀態，可能會引發許多併發症。那麼家蠶血糖值過高，是否會產生併發症呢？日本學者的研究發現，高血糖的家蠶也同樣具有代謝異常、生長及發育受到嚴重影響的現象。一般來說，

用胰島素及其相關藥物來治療糖尿病。胰島素是一種分子量大於 5000道爾頓的蛋白質激素，由胰臟內的胰島 β 細胞所分泌。胰島素參與調節糖代謝，控制血糖平衡。那麼像蠶寶寶這樣的昆蟲體內也存在胰島素嗎？答案是，家蠶體內不但存在胰島素，而且在調控其生長、發育、休眠及代謝等許多生理過程中，胰島素及其訊息傳遞發揮了十分重要的作用。

日本的科學家從 1950 年開始分離純化家蠶腦內促進前胸腺分泌的腦激素，經過 30 多年的努力，意外地發現了與人胰島素相類似的家蠶胰島素存在，又稱家蠶素，所純化的家蠶素如注射於另一種蓖麻蠶(*Samia cynthia ricini*) 休眠蛹體內，只要 1 奈克(ng)即可誘導其發育及變態。而近年來我們在臺灣利用家蠶所進行的研究得到了新的發現，我們的研究顯示：家蠶素不但參與了調控家蠶幼蟲組織器官的生長與發育，提高了幼蟲多種組織器官的活力（圖 4），家蠶素還與另一腦內促進前胸腺分泌蛻皮激素的促前胸腺激素，一起通過相同的訊息傳遞路徑，調控蛻皮激素的分泌；研究也發現家蠶素的訊息傳遞與蠶卵的休眠與否密切相關。我們進一步將牛的胰島素注射於家蠶體內，同樣也可活化訊息傳遞通路，促進其生長及發育，從而為利用家蠶來進行治療糖尿病新藥的篩選提供了理論依據。

那麼，胰島素是否能有效地降低患有高血糖症之家蠶的血糖值呢？日本學者的進一步研究顯示：注射人胰島素後，患有高血糖症之家蠶與對照組相比，其血糖值明顯下降，其代謝、生長及發育的異常也有很大的改善。離體培養家蠶脂肪體時，加入人胰島素後，活化了胰島素訊息的傳遞通路，促進了組織吸收葡萄糖的能力，由此證明家蠶可用於治療糖尿病新藥的篩選。

「糖尿病家蠶」的誘發及其利用有助於科學家們從食物及現有的中草藥中，快速地篩選出能有效降低血糖，治療糖尿病的新藥。關於家蠶及果蠅在細胞生物學、發育生物學及分子生物學方面的研究顯示，昆蟲與包括人類在內的其他生物，在代謝調控等許多生理機制上有許多共通性（圖 5），其研究成果十分有助於瞭解包括糖尿病、癌症在內的多種疾病的形成機制及相關治療藥物的開發及篩選，因此，像家蠶及果蠅這種低等生物成為科學家們從事生物學及醫學研究的絕佳材料。



圖 1. 小鼠為一重要的實驗動物



圖 2. 家蠶容易飼養，可同時得到大量個體。

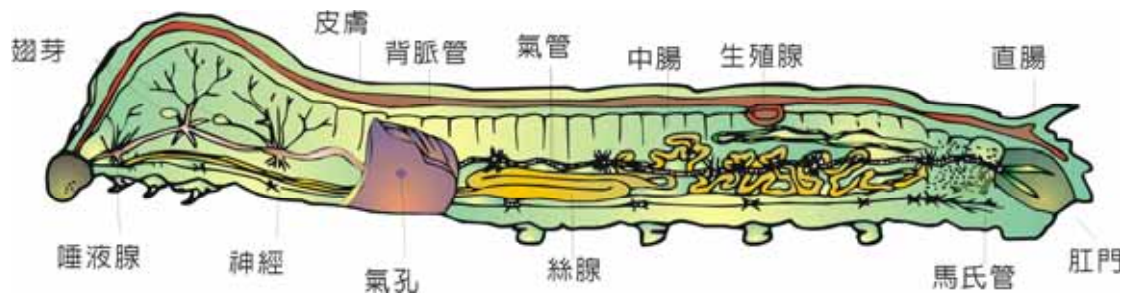


圖 3. 家蠶內部構造模式圖

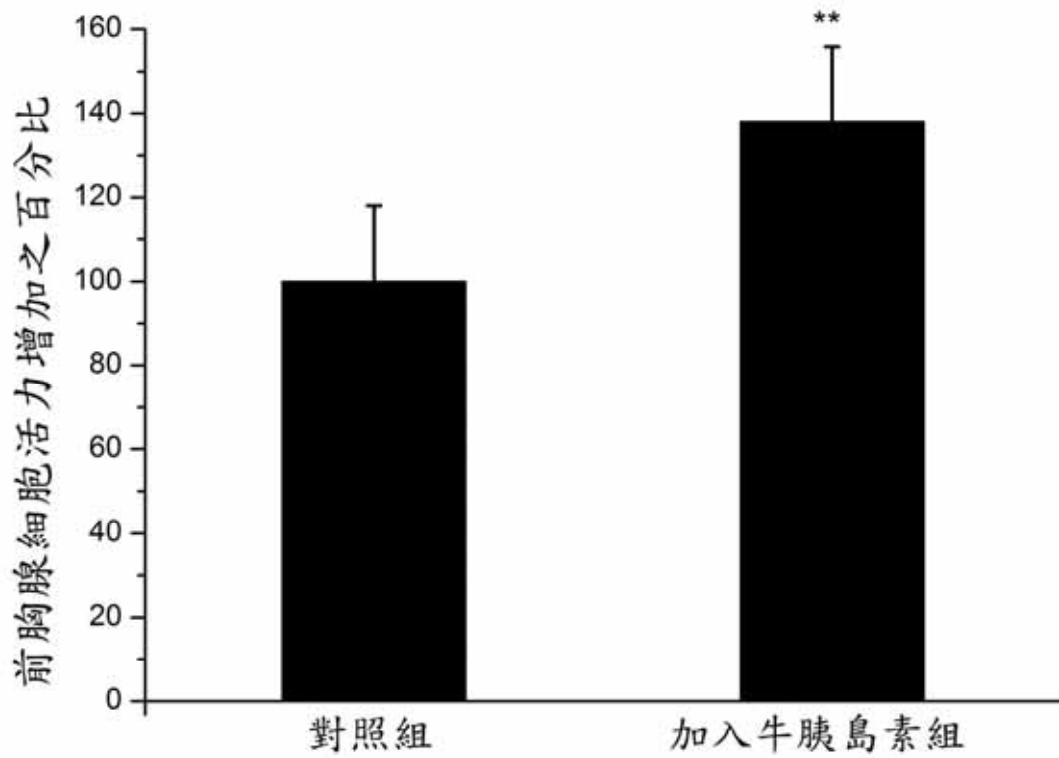


圖 4. 將牛的胰島素添加於前胸腺之培養液中，可提高其細胞活力。

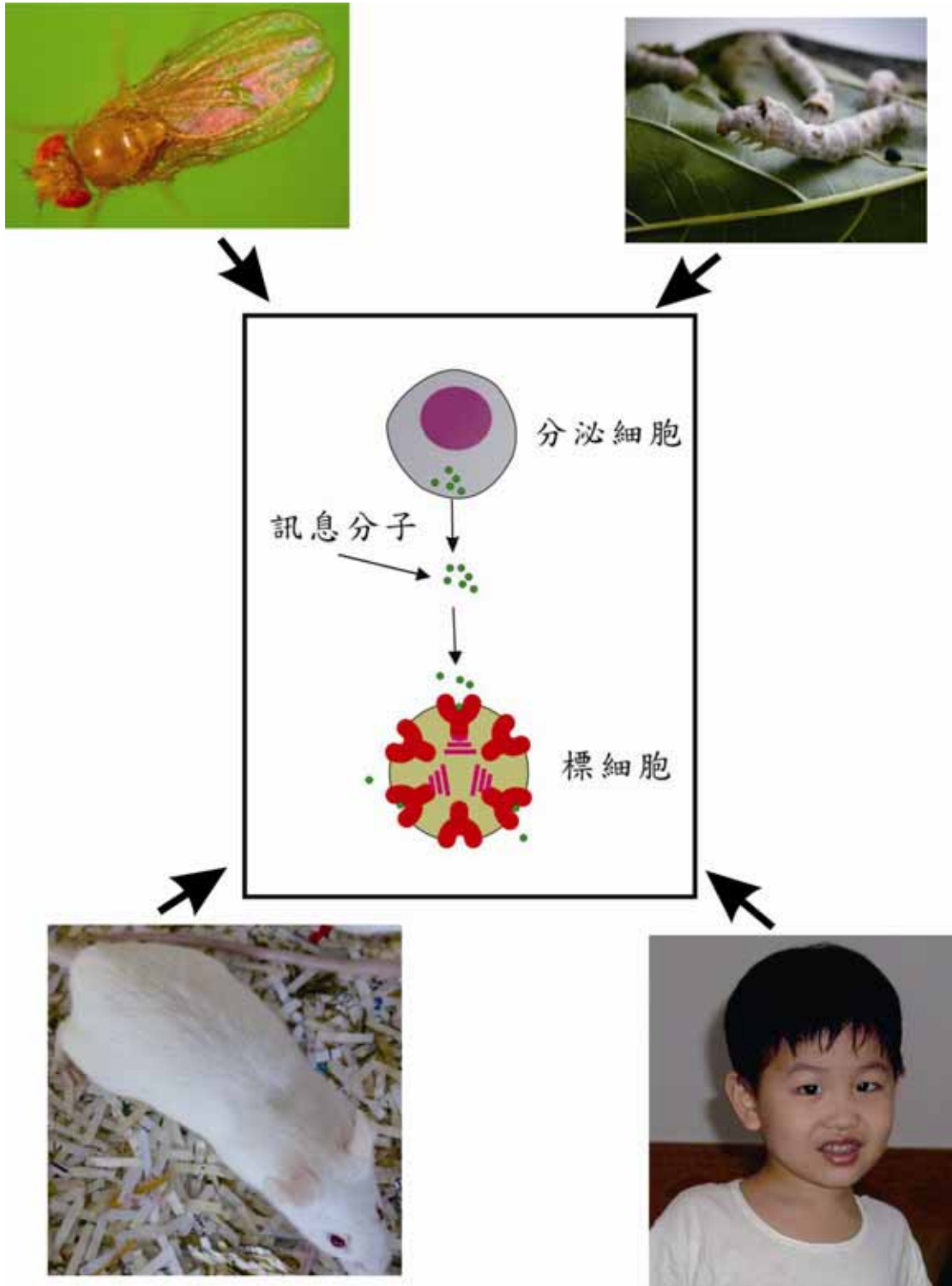


圖 5. 從昆蟲到人類十分相似的訊息傳遞路徑，促使科學家們利用低等生物來探討複雜的生命現象