

第 81 回関西実験動物研究会
糖尿病モデル動物の開発、解析、そして応用へ

2. 糖尿病モデルマウス-秋田マウスの特性

小泉 昭夫 (京都大学大学院・医学研究科・環境衛生学分野)

Insulin は、核内で preproinsulin mRNA として生成され、小胞体で Proinsulin となる小胞体で folding を受け、A 鎖と B 鎖の間で 3 つの disulfide 結合(A6-A11, A7-B7, A20-B19)が形成され大まかなペプチドとしての形が決まる。その後、ゴルジを経て分泌顆粒の中で、Proinsulin 分子から C-peptide が除かれ、Insulin 分子は濃縮され、その後亜鉛とともに結晶化され、糖刺激を受けて応答性に分泌される。

秋田マウスにおける分子遺伝学的検討では、A 鎖 7 番目と B 鎖 7 番目を結ぶ disulfide 結合の形成にあずかる A 鎖 7 番目の Cystein が Tyrosine (C96Y) に変異しており、disulfide 結合が形成されないことが明らかになってきた。この変異の結果、folding 異常を生じ、糖尿病を発症するものと想定されている。以下に秋田マウスのいくつかの特徴についてのべる。

【糖尿病の病態】秋田マウス雄では、常染色体優性遺伝形式で生後 6 - 10 週で高度の糖尿病(空腹時血糖で 500 - 600mg/dl)を発症する。この時点で既に、膵臓のベータ細胞の細胞密度は低くランゲルハンス島の萎縮が認められる。ランゲルハンス島の萎縮はベータ細胞の Apoptosis による脱落が原因と考えられている。この一方雌マウスでは糖尿病の症状は軽度であり空腹時血糖の上昇 200 - 300mg/dl と同程度である。このように著明な性差が存在する。萎縮の病態と性差の原因については不明である。

【糖尿病の発症機序】マウスには *Ins1*, *Ins2* の 2 つの Insulin genes が存在する。秋田マウスでは常染色体優性遺伝形式で糖尿病を発症する。即ち 4 つのアリルのうち 1 つが突然変異を生じたため糖尿病を生じたと考えられている。Gene-dosage effect からみると 75% の insulin は正常であり、25% の Insulin の不足が糖尿病を発症させたとは考えがたく、何らかの Gain of function mechanisms を考える必要がある。現在、C96Y 変異が強く ER stress を誘発することに注目し、ER stress が糖尿病の発症に関与するとの仮説のものに Gain of function mechanisms の解明を目指している。

【合併症】ヒト糖尿病は罹患により生命予後あるいは QOL に重大な影響を与える合併症を誘発する。これらの合併症は、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害および糖尿病性網膜症である。秋田マウスに雄においては、GSH が特異的に誘導される初期腎病変を経て、6 ヶ月以降に著明な IgA の沈着を伴う糖尿病性腎症を合併する。しかし、腎症におけるアルブミン尿の存在やまた、IgA 腎症にいたる原因については検討されていない。神経障害についても感覚神経を中心に典型的な糖尿病性神経病変が生じる。糖尿病性網膜症については、長期観察でも認められない。これらの合併症においても著明な性差が存在する。

以上、我々の開発した秋田マウスは、病態、発生機序、合併症からみて興味ある疾患モデルマウスと考えられる。