

自然発症糖尿病モデルラット(LETL, OLETF, LETO)の開発

大塚製薬株式会社徳島研究所業務室動物管理
 研究員 平嶋 司

私は、大塚製薬株式会社に入社以来、自然発症の糖尿病モデルラットの開発に携わってきた。最初は、LETL(Long-Evans Tokushima Lean)ラットという隣ランゲルハンス島に顕著なリンパ球浸潤(以下、Insulinitis)が認められる1型糖尿病のモデルラットの開発であった(写真1、2)。このラットはCharles River Canada社から購入したクローズドコロニーのLong-Evansラットを起源としている。LETLラットの開発途中で同じ系統内に肥満を伴った糖尿病を発症する個体が発見され、そこから2型糖尿病のモデルであるOLETF(Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty)ラットが開発された。

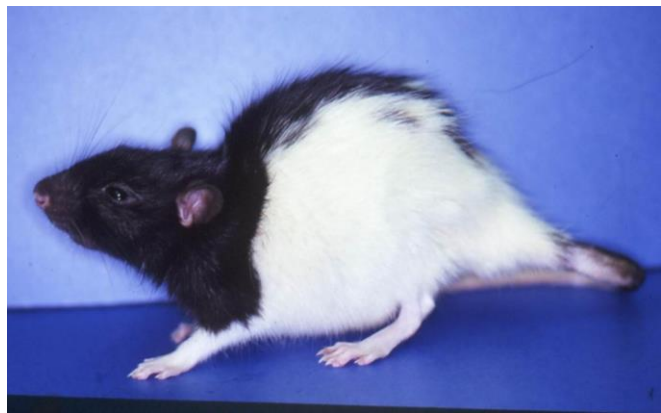


写真1) 1型糖尿病を発症した LETL ラット

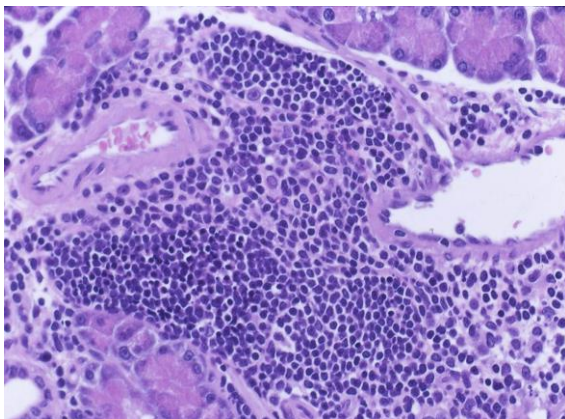


写真2) LETL ラットに認められた
 Insulinitis

また、LETLラットとOLETFラットのコントロールラットであるLETO(Long-Evans Tokushima Otsuka)ラットが開発された(図1)。

LETLラットの遺伝解析では糖尿病の発症もしくはInsulinitisの発現に2個の遺伝子が関与し、その一つがラットの主要組織適合遺伝子複合体(MHC)であるRT-1のUハプロタイプであることを発見した。その後、東京医科大学の故米田嘉重郎先生らによってLETLラットから1型糖尿病の高発症系統として新たにKDP(Komeda

Diabetic Prone)ラットとそのコントロールであるKND(Komeda non-Diabetic)ラットが開発され、神戸大学の横井伯英先生らによってKDPラットの遺伝解析からMHC以外の感受性遺伝子としてCblb遺伝子の異常が発見された。

○目次

巻頭言P1
理事会報告P3
お知らせP5

LETLラットは兄妹交配で系統を確立したが、1型糖尿病を発症した個体の交配を繰り返すと、糖尿病の発症率が上がり過ぎて系統維持が困難になることがあった。そのため、1型糖尿病を発症していない個体を適当に交配に使用し、系統内の発症率が30%程度となるように調整

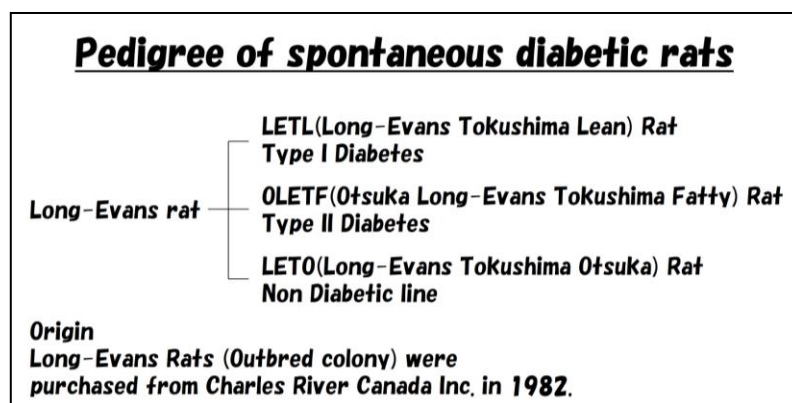


図1) LETL、OLETF および LETO ラットの系統図

していた。結果的にこのことがKDPラットとKNDラットが確立されたことに貢献したと考えられる。Cblb遺伝子はヒト1型糖尿病の感受性遺伝子ではないが、ヒト1型糖尿病の発症機序の解明にこれらのラットは有用なモデル動物であると考えている。

OLETFラットは生後10週齢の体重が400g以上で生後25週齢の経口ブドウ糖負荷試験における血糖値の頂値が300mg/dl以上、且つ2時間値が200mg/dl以上の条件を満たすラインを選抜する方法で系統が確立された(写真3)。現在も経口ブドウ糖負荷試験による個体選抜をおこないながら系統が維持されている。OLETFラットの2型糖尿病はSHR/IzmやSHRSP/Izmの高血圧や脳卒中と同様に、複数の遺伝因子と環境因子が複雑に絡み合って発症する多因子遺伝子疾患である。多因子遺伝子疾患の病態は自然と変化する危険性があるため、系統確立後も病態をチェックしていくことが非常に重要である。

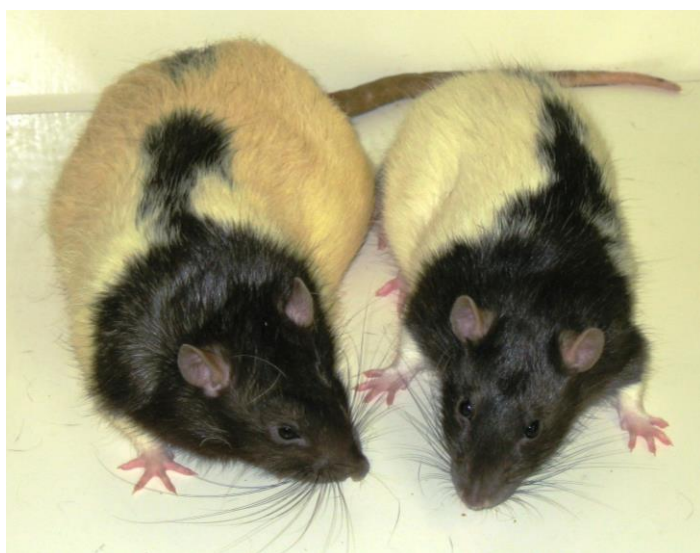


写真3) 生後25週齢の雄性OLETFラット(左)とLETOラット(右)

OLETFラットの2型糖尿病感受性遺伝子としては、摂餌量に影響を及ぼすCCK-A受容体遺伝子の異常が九州がんセンターの船越顕博先生らによって、PrRP受容体遺伝子の異常が大塚製薬(株)の渡邊武らによってそれぞれ明らかにされた。OLETFラットの2型糖尿病にはこれら以外にマイナーな感受性遺伝子が多数関与しているが、それらの遺伝子がどのように作用し合っているのかは分かっていない。最近注目されているゲノム編集技術等を使うことで、遺伝子相互の

複雑な作用メカニズムが紐解かれていくかもしれない。

私はヒト疾患の発症メカニズムの解明や新しい治療法の開発、更には新薬等の開発に病態モデル動物が非常に有用であると考えている。今後もこれらのモデル動物が多くの研究者に使用され評価されることで、モデル動物としての価値がますます高くなることを望んでいる。