

23. 遺伝性糖尿病肥満型およびやせ型マウスの肥満度・脂肪重量・ 脂肪沈着部位と病理組織学的変化

宮本 秀樹 西村 正彦

浜松医科大学 動物実験施設

目的 遺伝性糖尿病の肥満型 (II型)^{1,4)}、やせ型 (I型)²⁻⁴⁾ および移行型³⁻⁴⁾ マウスを用いて肥満度・脂肪量・脂肪分布を精確に知るため、体重、体脂肪総量、その体重比、体腔内・外の各脂肪量、その両者の比、尿糖、主要臓器の病理組織学的変化等について検討した。

材料・方法 ①マウス：肥満型¹⁾ の KK, KK-A_y, KK-C; C57BL/6-A_y, C57BL/6-ob, C57BL/Ks-db; NC と、やせ型²⁾ の NOD, 移行型³⁾ の NOD-A_y, NOD-db, NOD-ob, NOD-nu 等の congenic strain (♂・♀, 生後 3~10 か月齢) を系統育成¹⁻³⁾ して用いた。②測定：経時的に体重 (BW), 尿糖 (テストテープ法), 総体脂肪重量 (TF), 体腔内脂肪重量 (IF), 体腔外脂肪重量 (EF) を実測し, TF/BW, IF/EF 比などを算出した。③病理学的検索：マウスの主要臓器 (膵・肝・腎・脾・心・肺・唾液腺・膀胱・子宮・精巣等) を摘出し, ホルモン固定・パラフィン包埋後, 各切片標本を H-E, Sudan III, PAS, Azan, Congo-Red, Kossa, Grimelius 等の各染色を施し鏡検した。

結果 I) 肥満型モデルにおいて^{1,4,5)}：6~8 週齢の KK, KK-A_y, KK-C は体重 (BW) 41.6~50.1 g, 総脂肪重量 (TF) は ♀11.3~17.1 g, ♂4.5~16.9 g で, TF/BW 比は ♀0.23~0.29, ♂0.11~0.27 となり, 約 2 倍の性差 (♀>♂) がみられた⁴⁾。KK 3 系の白色脂肪の沈着は胸腔内はわずかで, 頸背部・腋窩・腹囲・峯陰陰部等の体表下に多く, さらに♀は体腔外より腹腔内に多く蓄積していた⁴⁾。すなわち, 体腔外脂肪重量 (EF) は ♀3.7~4.5 g, ♂2.5~3.9 g, EF/BW 比は ♀0.08~0.09, ♂0.06~0.09 で性差はないが, 体腔内脂肪重量 (IF) は ♀7.1~10.3 g, ♂1.4~2.3 g, IF/BW 比は ♀0.15~0.21, ♂0.03~0.06 で♀が約 4 倍も重かった。また KK 3 系の♀は IF/EF 比が 1.7~2.3 であるのに♂の EF/IF 比は 1.1~2.2 を示し, 雌雄の腹腔内・外の脂肪沈着量が相反していた⁴⁾。

他方, C57BL/6-ob の TF/BW 比は ♀・♂ともに 0.27, EF/IF 比は ♀1.8, ♂2.2 で雌雄ともに腹腔内より体腔外 (体表下) に多く脂肪が沈着していた⁴⁾。

なお, 肝の脂肪変性 (Sudan III, H-E 染色) は C57BL/6-ob が最強 (+5) で, KK 3 系および (KK-A_y×BALB/c) F₁, F₂ 交雑系でも著明 (+3) であ

った。また KK 3 系, F₁, F₂ 交雑系では膵島の巨大な過形成と, 心外膜・一部心筋層の強い石灰化 (Kossa, H-E 染色) が観察された⁴⁾。

II) やせ型および移行型モデルにおいて^{2-4,5)}：やせ型の NOD, 移行型の NOD-A_y, NOD-db, NOD-ob はいずれも尿糖が強度 (+3 以上) で, 後 3 者 (生後 6~9 か月齢) では尿糖の一過性変化 (+3→+1) がみられた^{4,5)}。NOD-db, NOD-ob は全例尿糖を示したが NOD-A_y, NOD は全例糖尿とはならなかった^{3,4,5)}。NOD-A_y 以外の 3 系の体重は ♀・♂とも 23.9~30.3 g, TF は 0.0~1.2 g で体脂肪をほとんど抽出できなかった。肥満型→やせ型へ移行を示す NOD-A_y では体重が ♀51.2 g>♂48.7 g, TF は ♀11.8 g>♂2.3 g, TF/BW 比は ♀0.23>♂0.13 で性差がみられたが, IF/EF 比は ♀1.50, ♂1.76 でともに腹腔内に多く脂肪がみられ^{4,5)}、肥満型の KK 3 系の脂肪蓄積状態と比べて相違がみられた。

NOD 4 系では T リンパ球による Insulinitis・膵島の過形成→低形成・消失と, 唾液腺・肝・腎・肺等の小リンパ球浸潤が特徴的に観察された^{3,4,5)} が, NOD-nu ではこれらは皆無で, 糖尿病も完全に抑制された^{3,4,5)}。

考察 ①遺伝性糖尿病の congenic マウスで体重, 脂肪の総量・体腔内・外重量 (TF, IF, EF) を実測し, 新係数 TF/BW, IF/EF (g 比) により初めて肥満 (度) の系統差, 性差, 脂肪沈着の部位差を知ることができた。②とくに糖尿病性肥満⁵⁻⁷⁾ の KK 3 系の IF の性差, IF/EF 比の雌雄逆転と, 単純性肥満⁵⁻⁷⁾ の C57BL/6-ob の EF 沈着は肥満の分類・鑑別・病因⁵⁻⁷⁾ を考える上で精確な示標となろう。③ nu 遺伝子によるやせ型糖尿病 NOD 4 系の Insulinitis (T リンパ球浸潤) と糖尿病抑制や A_y, db, ob 遺伝子導入による移行型糖尿病のモデル作成^{3,4,5)} はその治療予防上, 大変意義深い。

文献 1) 西村正彦：難治疾患のモデルと動物実験, 京極方久編, ソフトサイエンス社, p. 132 (1984) 2) 西村正彦, 牧野 進：最新医学, 38, 278 (1983) 3) 西村正彦, 宮本秀樹：第 6 回日本肥満学会記録, p. 278 (1986) 4) 宮本秀樹, 西村正彦：厚生省「原発性アミロイドーシス」調査研究班昭和 61 年度研究報告書, p. 151 (1987) 5) 垂井清一郎, 松沢佑次 (編)：肥満—基礎と臨床, 医薬ジャーナル社, p. 11, 46, 53, 85, 129, 143 (1985) 6) 奥田拓道：肥満, 化学同人, p. 22, 66, 83, 93, 113 (1984) 7) Faust, I.M. et al. : *Am. J. Physiol.*, 235, E279 (1978) 8) Nishimura, M. and Miyamoto, H. : *Abstr. VIIth Int. Congr. Immunol., Toronto*, p. 61 (1986)