

## 2. NOD-*db* 系の育成

西村 正彦

浜松医科大学 動物実験施設

マウスにおいて肥満糖尿を起す突然変異遺伝子として *A<sup>y</sup>*, *ob*, *db* などが知られている。これらは major gene (主遺伝子) ではあるが、遺伝的背景によってその症状は異なってくると考えられる。

インスリン依存性糖尿病 (NIDDM) のモデルである NOD 系マウスに、これら主遺伝子を戻し交配により導入する計画をたて、現在それぞれ N12, N14, N10 代に達している。NOD-*ob* 系<sup>1)</sup> と NOD-*A<sup>y</sup>* 系<sup>2)</sup> については既述したので、今回は NOD-*db* 系の育成過程における成績を述べる。

### 材料と方法

C57BL/KsJ-*dbm* 系のヘテロ (*db/+*) と NOD 系マウスを交配して F<sub>1</sub> を得、F<sub>1</sub> 同士を交配 (inter-cross) して得た F<sub>2</sub> に *db/db* が存在することを確認 (後代検定) した後、NOD 系を戻し交配して N2 代を作る。以後同様にして N 世代を進め、後代検定により生じた *db/db* およびその正常兄妹を研究材料として用いた。

尿糖はテス・テープ (塩野義) により調べ、卅以上を顕性糖尿した。血糖はデキストロメーターにより測定し、血清インスリンは RIA キットを用いて測定した。また、HE 染色により主要臓器へのリンパ球浸潤の有無を調べた。

### 結果

戻し交配の世代数が増すにしたがって *db/db* マウスの糖尿発症率は高くなり、糖尿顕性化の時期が早くなり、N6F<sub>1</sub>~N7F<sub>1</sub> では調べた 21 匹の雌雄の *db/db* マウスのすべてが生後 50 日齢までに糖尿陽性化し、以後終生顕性糖尿を持続した。

体重は世代数 N が増すほど低下した。すなわち N1 F<sub>1</sub> から N4F<sub>1</sub> までの *db/db* マウスは体重増加も速く、長命で顕著な肥満 (70g 以上) を持続するが、N6F<sub>1</sub>~N7F<sub>1</sub> の *db/db* マウスは肥満の程度が低下し、2~3 カ月齢で最高体重 (35~45g) に達した後、徐々に体重減少して死亡していく。

体重減少中の *db/db* マウスは血清インスリン低値を示し、削瘦の激しい個体では 1  $\mu$ U/ml 以下となった。体重減少を来たさずに肥満を続けている *db/db* マウスはすべて高インスリン血症を示した。

脾ラ氏島へのリンパ球浸潤は N 世代の進展につれ発現率が上昇し、N6 代以後は NOD 系と同様の高率を示した。

N 世代が進むにつれ生存期間の短縮化が見られ、N6F<sub>1</sub>~N7F<sub>1</sub> の *db/db* では 3 カ月齢から死亡個体が出始め、長命のもので 1 年齢、多くは 8 カ月齢までに死亡した。累積死亡率は各 age で NOD 系の値より高く、体重減少開始後死亡迄の期間は約 1~12 カ月の範囲で、多くは約 2~5 カ月の間に入る。

雌雄差は糖尿発症率、insulinitis 発現率、死亡率のいずれにおいても認められなかった。

### 考察

主遺伝子と遺伝的背景の組合せによってはタイプの異なる糖尿病因子を同一個体で合わせもつ系統作りが可能である。すでに NOD-*ob* 系の育成によって肥満型糖尿の NIDDM からやせ型糖尿の IDDM へ移行するモデル作りに成功している<sup>1)</sup>。今回育成した NOD-*db* 系も同じ移行タイプに属すると思われるが、両系の異同に関しては今後明らかにしていく予定である。

### 要約

やせ型糖尿病マウス (NOD 系) へ C57BL/KsJ-*dbm* 系の *db* 遺伝子を戻し交配により導入することによって、コンジュニクな NOD-*db* 系を育成した。NOD 系への戻し交配世代が進むにつれ、肥満度減少、糖尿発症率増加、死亡率増加を示し、肥満糖尿から IDDM への移行を示した。

### 文献

- 1) 西村正彦, 牧野 進: 最新医学, 38, 278 (1984)
- 2) 西村正彦: 第 4 回肥満研究会記録, pp. 19-20 (1984)