

3. NOD 系マウスの血中アミノ酸値について

吉田孝人¹⁾ 西村正彦²⁾ 安倍千之³⁾
能勢真人⁴⁾ 京極方久⁴⁾

浜松医科大学 微生物¹⁾, 同 動物実験施設²⁾
順天堂大学医学部 膠原病内科³⁾, 東北大学医学部 病理⁴⁾

難病の疾患モデル調査研究班の一つのプロジェクトとして代謝異常モデル動物の検索が高範囲に実施されたなかで、NOD 系マウス(インシュリン依存性糖尿病モデルマウスとして 1980 年 S. Makino らによって発表された)は血中アミノ酸値の高いことが 1981 年にわれわれによって見いだされ研究が進められてきた。今回は尿糖値と血中アミノ酸値、とくに高値を示したバリン、ロイシン、イソロイシンの関係、血中のバリン値とインシュリン値との関係、およびラ氏島内に浸出して Insulinitis を誘発している局所の T 細胞のサブセットについて興味ある結果を得ているので報告する。

材料および方法

1) NOD マウスの全血液を用いる濾紙法(液体クロマトグラフィー、島津 LC3A)によって各種アミノ酸値が測定された。3~23 週齢の雌雄 33 匹使用。2) NOD マウス血清を用いての各種アミノ酸の測定は血中アミノ酸自動分析装置 HITACHI #835 を用い、15~32 週齢の雌雄 44 匹が供された。3) NOD マウスに関連したマウスとして NON, NOD-ob/+, C57BL/KsJ-db/db, C57BL-db/+, NK-A γ , NKf1, KK-A γ 等のマウスの血清を採取して用いた。4) 尿糖値は尿糖試験紙テス・テープ(イライリリー社・塩野義製薬株式会社)にて測定。5) 血中インシュリン値は Radioimmunoassay Kit Insulin Riakit(ダイナボット・ラジオアイソープ研究所)を用いて測定した。

結果

1) 濾紙法による血中アミノ酸値と尿糖値との関係: 33 例中尿糖 ⊖ 14 例, ⊕ 2 例, ⊕ 1 例, ⊕ 2 例はすべて血中アミノ酸値は低く正常値内にとどまったが尿糖 ⊕ 4 例はバリン, ロイシン, イソロイシンともに高値(3~8 mg/dl)を示した。尿糖 ⊕ 10 例は上記 3 種アミノ酸に関して、非常に高値(4), 高値(5), 正常値(1)の 3 群に分けられた。非常に高値を示した中の 2 例にメチオン値の非常に高値(18.85, 17.10 mg/dl)

を示すものを見いだした。正常値のマウスは末期で全身消耗していた。

2) NOD マウス血清中のアミノ酸値(バリン, ロイシン, イソロイシン)と尿糖値との関係: 44 例中尿糖 ⊖ 16 例, ⊕ 3 例, ⊕ 3 例, ⊕ 2 例は濾紙法の血中アミノ酸値と同様、正常値内にとどまった。尿糖 ⊕ 16 例は非常に高値(6), 高値(7), 正常値(3)に分布した。また尿糖 5 例についてみると同様に非常に高値(2), 高値(1), 正常値(2)となった。

3) 血清中のインシュリン値とバリン値の相関関係を取ってみると、インシュリン値 40 μ U/ml 以上の場合はバリン値は 7 mg/dl 以上にはならず(9 例/31 検体), インシュリン値が 0~40 μ U/ml ではバリン値が 7 mg/dl 以上 12 例/31 検体, 7 mg/dl 以下 10 例/31 検体という結果を得た。すなわちインシュリン値もバリン値も低い 10 例がいたことになるが、血中インシュリン値があるレベルを保っているときはバリンは血中には流出しないことを示していると考えられる。

結語

NOD 系マウスは加齢とともに Insulinitis が出現し、尿糖が陽性となって自己免疫病からヤセ型糖尿病(I 型)を惹起し、血中のバリン, ロイシン, イソロイシンが異常に高値を示す代謝異常を惹起し、ラ氏島の破壊、消失からインシュリン等の枯渇をまねき、急激に衰弱して発病して約 4 週間以内に死亡する。この系統のマウスは自己免疫病の発生機序、代謝異常の発生機序等をウイルス, ホルモン, 加齢, 遺伝子の発現等とからめて多角的に研究するに適した疾患モデル動物である(厚生省の研究費¹⁾による)。

文献

1) 厚生省特定疾患, 難病の疾患モデル調査研究班: 昭和 56 年度報告書, pp. 52-56, 昭和 57 年度報告書, pp. 133-139, 昭和 58 年度報告書, pp. 158-159