

新しい生活習慣病関連モデルマウスの開発

京都大学大学院医学研究科 臨床病態医科学講座・第二内科 中尾 一和

肥満症、高血圧症、糖尿病、高脂血症は主な生活習慣病として、その予防、成因と病態の解明、新しい治療法の開発が期待されており、生活習慣病関連モデルマウスの開発は極めて有用である。

本稿では我々が開発した「レプチン過剰発現トランスジェニックskinnyマウス」と教室からHarvard大学へ留学中の益崎助手らにより開発された内臓脂肪の過剰蓄積を呈する「Metabolic Syndromeモデルマウス」について紹介する。

レプチン過剰発現トランスジェニックマウス

脂肪組織で産生されるレプチンは、視床下部に作用して摂食抑制やエネルギー消費亢進をもたらす体重調節に重要なホルモンである。レプチンの発現が体脂肪量の増減に影響を受けないトランスジェニックマウスを開発するため、我々はレプチンを脂肪組織ではなくserum amyloid P (SAP) プロモーターを用いて肝臓で発現させた。このトランスジェニックマウスは生下後より、高レプチン血症を示し、全身の脂肪組織は肉眼的に消失していた。

我々はこのマウスの解析を通してレプチンのインスリン感受性亢進作用¹⁾や思春期発来促進作用²⁾、血圧上昇作用³⁾などを世界に先駆けて見い出してきた。このようにレプチン過剰発現トランスジェニックマウスは多彩なレプチンの生理作用を解析する上で有用なモデルマウスである。



左：レプチン過剰発現トランスジェニックskinnyマウス
右：同胞野生型マウス

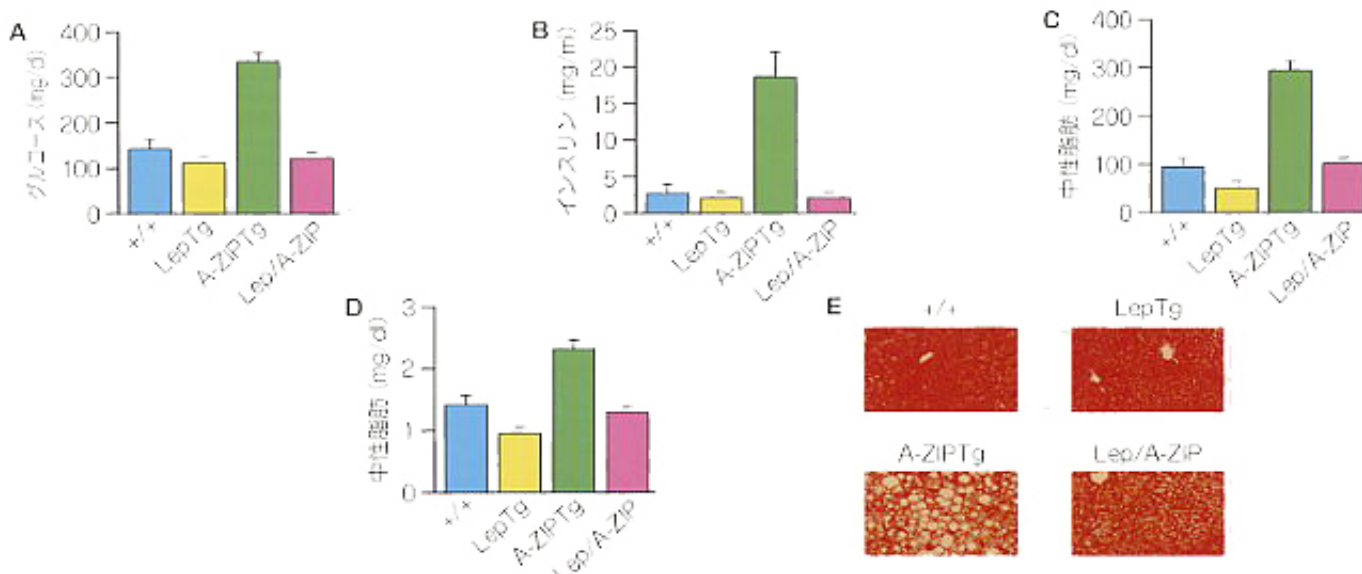


図1 レプチン過剰発現トランスジェニックskinnyマウス (LepTg) と脂肪萎縮性糖尿病モデルマウス (A-ZIPTg) を交配して得られる4種類のF1マウスにおける血中グルコース (A)、インスリン (B)、中性脂肪 (C)、遊離脂肪酸 (D) 濃度および肝臓組織像 (E)。A-ZIPTgでは各血中濃度の著しい上昇と脂肪肝が認められるが、レプチンを過剰発現する脂肪萎縮性糖尿病モデルマウス (LepTg/A-ZIPTg) では各血中濃度と脂肪肝の正常化が認められる。

Metabolic Syndrome (Syndrome X) のモデルマウスの開発

内臓脂肪の過剰蓄積はMetabolic Syndromeの発症と重症度を規定する重要な要因である。全身のグルココルチコイド作用の過剰は内臓脂肪肥満や体脂肪分布の変化を招き、糖尿病や高脂血症を

引き起こすが、一般的な肥満では血中グルココルチコイド濃度は上昇していない。末梢組織において活性型グルココルチコイドを産生する変換酵素、 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11β -HSD-1) を脂肪組織で特異的に過剰発現するトランスジェニックマウスの作製を試みたところ、内臓脂肪に優位な脂肪組織の過剰蓄積とインスリン抵抗性、糖尿病、高脂血症、血圧上昇が認められた。 11β -HSD-1酵素活性は肥満者の脂肪組織で顕著に上昇しており、糖尿病治療薬チアゾリジン誘導体 (TZDs) は脂肪細胞で上昇した 11β -HSD-1を強力に抑制することも判明しており、このモデルマウスがMetabolic Syndromeの病態解明に寄与することが期待される。⁴⁾

◆ 文献

- 1) Increased glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic skinny mice overexpressing leptin. Diabetes 48: 1822-1829, 1999.
- 2) Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. J. Clin. Invest. 105: 1243-1252, 2000.
- 3) Accelerated puberty and late-onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin. J. Clin. Invest. 105: 749-755, 2000.
- 4) A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. Science 294: 2166-2170, 2001.

SHRSPの低カルシウム血症、 カルシウム腸管吸収率の加齢変化

放射線医学総合研究所 宇宙放射線防護プロジェクト 福田 俊

正常血圧ラット (WKY) に比べてSHRSPは腸管からのカルシウム吸収率 (能動輸送能) が低く (図2)、一方尿中へのカルシウム排泄率が高いため、その特徴として低カルシウム血症を呈している。腸管にカルシウム液を注入する (受動輸送能) と、血液濃度は上昇し、その程度は加齢に伴って増加する。¹⁾ これは、低カルシウム血症に対する生体応答の低下によるものと推察される。SHRSPの低カルシウム血症は、血圧上昇や骨粗鬆症の発現に共通した原因と考えられる。

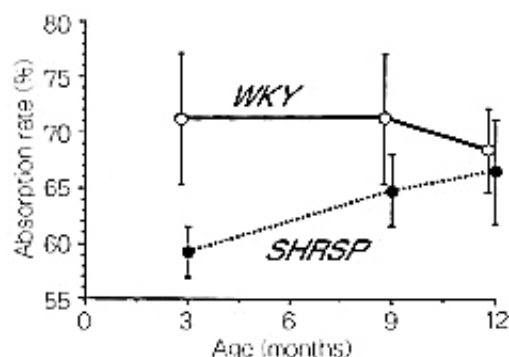


図2 食餌性カルシウムの腸管吸収率の年齢変化
正常血圧ラット (WKY) では腸管からの食餌性カルシウム吸収率は加齢に伴って低下する。一方、SHRSPのカルシウム腸管吸収率は加齢に伴って増加する。

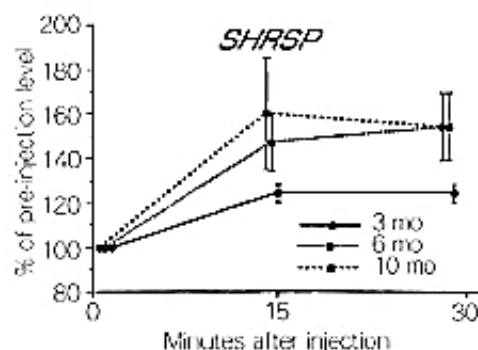


図3 カルシウム腸管注入法による血液濃度上昇の加齢変化

この図は、麻酔下で十二指腸および回腸の両端を結紮した後、小腸にカルシウム溶液を注入して15分および30分後に血中カルシウム濃度を測定し、注入前の値を100とした場合の上昇率を示している。SHRSPの血液カルシウム濃度 (15分値) は年齢とともに増加する。

◆ 文献

- 1) Intestinal calcium absorption and response of calcium regulating hormones in stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP) as a model of osteoporosis. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 22: Suppl. 1 S240-241, 1995.

SHR SHR等疾患モデル共同研究会

事務局

〒606-8413

京都市左京区浄土寺下馬場町86番地 国際健寿ビル2F

TEL & FAX : 075-761-2371

E-mail:dmcra@kyoto.zaq.ne.jp

生産管理部 責任者 土倉 寛

〒433-8114

浜松市葵東3丁目5番1号

TEL & FAX : 053-414-0626

E-mail:shrtsuchikura@h5.dion.ne.jp