

[最近のトピックス]

進化する糖尿病モデル動物

佐藤 寿哉, 石井 久淑

北海道医療大学歯学部 口腔生物学系生理学分野

糖尿病の病態の解明や治療薬の開発では糖尿病モデル動物を用いることによって多くの有益な知見がもたらされている。したがってヒトの糖尿病の病態を忠実に再現するモデル動物の開発は糖尿病研究の進展を大きく左右する。ヒトの糖尿病では約50%の症例で末梢神経障害や腎症、網膜症などの合併症を伴うが、全ての合併症を発症するモデル動物は少なく、研究目的に応じて用いられるモデル動物が選択される。本稿では糖尿病の主要な合併症のひとつである末梢神経障害の研究に用いられる糖尿病モデル動物の変遷と最新事情について紹介する。

古典的な糖尿病モデル動物は1960年代には既に報告されている。Eliasson (1964) はラットに豚島のB細胞を破壊するストレプトゾトシン (STZ) を投与して糖尿病を人為的に発症させた (Eliasson, *J Clin Invest* 43: 2353–2358)。STZ投与後に糖尿病を発症したラットでは神経線維の萎縮が認められ、感覚神経や運動神経の伝導速度が低下する。このラットはいわゆる痩せ型の糖尿病を発症するのだが1型 (インスリン依存性) と2型 (インスリン非依存性) のどちらの糖尿病と解釈するのかについては少々議論がある。STZ糖尿病ラットはSTZの投与のみで容易に糖尿病を発症させることができるため現在でも使用される頻度が高い。さらに初期のSTZラットはインスリン投与に対する感受性が低いことが難点となっていたが、その後の改良によりインスリン投与に感受性が認められるモデルも開発されている。

抗豚島抗体の出現を認める自己免疫疾患である1型に対して2型は環境因子と遺伝因子が関与した多因子疾患であり、その発症メカニズムは複雑である。また原因遺伝子も複数でありヒトと同様にモデル動物においても正確に特定されていない。(例外として単一遺伝子異常で発症するdb/db, ob/obマウス, komedaラット, wistar fattyラットが知られている)。1990年代には痩せ型の2型糖尿病モデルラットが開発された (Yagihashi et al., *Lab Invest* 68: 296–307, 1993)。痩せ型の糖尿病は日本人の糖尿病患者で最も多いタイプである。病態においては神経軸索のミエリン鞘が部分的に消失する特徴を示す。これ

はヒトの糖尿病患者にも認められる特徴で従来のモデル動物よりも病態がヒトと類似している点で優れている。

2000年代に入ると加齢と共に糖尿病を発症する自然発症型のモデル動物が開発された。1型のモデル動物としてNOD (Nonobese diabetic) マウス (Schmidt et al., *Am J Pathol* 163: 2077–2091, 2003) が、2型のモデル動物としてOLETF (Otsuka Long–Evans Tokushima Fatty) ラット (Kamenov et al., *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 28: 13–18, 2006) が用いられるようになった。特にOLETFラットは約10週齢以降から顕著な肥満となり約25週齢以降から糖尿病を発症する。さらに発症後にダイエット食に切り換えることにより糖尿病に改善がみられる点は従来のモデル動物よりも発症メカニズムがヒトに類似していることを示唆しているのかもしれない。しかし糖尿病を発症し神経障害が形成されるまでに他のモデル動物と比較して長期間を要するのは利点でもあり難点でもある。

近年、血糖降下薬であるピオグリタゾンに感受性を示す2型のモデルラットが開発された (Yamaguchi et al., *J Vet Med Sci* 74: 1669–1673, 2012)。従来のモデル動物は糖尿病治療薬や神経障害治療薬の投与に対する感受性が低いか或は検討を行ったとする報告がないものがほとんどである。すなわち薬剤に対する感受性が低いモデル動物では発症メカニズムがヒトとは異なる可能性がある。この点を解決したことは画期的で、今後は病態に関する基礎的なデータを蓄積して有望な次世代のモデル動物と成り得るか検討が重ねられていくであろう。