

ヒト糖尿病に類似した病態を示す糖尿病モデル
ラット“OLETF”の開発

河野一弥
大塚製薬（株）徳島研究所

ヒト糖尿病に類似した病態を示す糖尿病モデル
ラット“OLETF”の開発

河野一弥
大塚製薬（株）徳島研究所

開発の経緯

1982年、Charles River Canada Inc.よりLong-Evans系ラットを導入しクローズドコロニーで飼育繁殖していた中に、肥満を伴い多食、多飲、多尿、糖尿を呈するものの経過が極めて緩徐で、ヒトのインスリン非依存性糖尿病(Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus; NIDDM)の病態に類似したラットを発見した。この形質を保持する目的で糖尿と経口ブドウ糖負荷試験(Oral Glucose Tolerance Test; OGTT)の成績を指標にして選抜交配を重ね、1991年、肥満を伴い高血糖を長期間持続し糖尿病性腎症を併発するラットOLETF(Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty)を作出した。また1983年に同じクローズドコロニーのLong-Evans系ラットの中に多飲、多食、多尿、糖尿を呈し、急激な体重減少を伴って死亡するヒトのインスリン依存性糖尿病(Insulin Dependent Diabetes Mellitus; IDDM)の病態に類似した糖尿病ラットを発見し、そこから糖尿を指標に選抜交配を重ね、糖尿病好発系のLETLラット(Long-Evans Tokushima Lean)を1989年に近交化した。LETLラットの病態の特徴は、生後8から15週齢にかけて突然多食、多飲、多尿、糖尿が発現し、インスリンで治療しない限り2週間以内で死亡するが、糖尿病発症にはTリンパ球減少症を必ずしも伴わないという点にある。さらに糖尿病を全く発症しないコントロールラットで、遺伝的にも近縁であるLETO(Long-Evans Tokushima Otsuka)ラットを得た。

本論文においてはOLETFラットの病態を遺伝的、臨床病理学および病理学的に解析し、本ラットの糖尿病モデル動物としての有用性について明らかにした。

臨床経過とその病理組織像

OLETF雄ラットは若週齢より肥満を呈し、25週齢で高インスリン血症、高血糖を示す糖尿病の発症がほぼ全例にみられた。膵ラ島では発病初期にB細胞が増生・肥大し、生後40週齢ごろより膵ラ島の萎縮が顕著となった。多食、多飲、多尿、体重減少、低インスリン血症などの症状がこの膵ラ島の疲弊・萎縮に伴って徐々に発現した。高インスリン血症から低インスリ

ン血症に移行する病像はOLETFラットの特徴でもあった。この病像と膵ラ島の病理組織学的変化とは非常に密接な関係があった。すなわち膵ラ島が肥大する増生期では血漿インスリン値が高く、線維化などによって膵ラ島の疲弊・萎縮が進行した病期には逆に低くなっていた。一方、OLETF雌ラットは生後25週齢では糖尿病および耐糖能障害の発症は認められず、生後40週を過ぎると徐々に血漿グルコース値は上昇し、糖尿病の発症基準を満たすようになり、生後65週齢になると糖尿病が発症した。膵は生後40週齢ごろより雄と同様に膵ラ島の肥大、線維化による膵ラ島の分断・置換が種々の程度でほとんどの個体にみられたが、全く変化が認められない個体もあった。生後60週齢を過ぎる頃より雌では雄と同様に膵ラ島の大きさおよび数の減少を来していたが、概してその病変の拡がり、重症度とも雄に比して軽度であった。

OLETFラットの膵に認められた膵ラ島の肥大、膵ラ島の線維化、外分泌部の膵炎、膵ラ島周囲炎および膵ラ島近傍のヘモジデリン沈着についてOLETFラットとLETOラットならびにF344/DuCrjラットとの交雑試験群の膵組織を用いて糖尿病発症との関連性についてロジスティックモデルに当てはめて解析したところ、膵ラ島の肥大と線維化が糖尿病発症に重要な要因であり、膵ラ島周囲炎、膵炎およびヘモジデリン沈着は糖尿病発症と直接的な関連性のないことが明らかとなった。

糖尿病の発症率

OGTTの成績を基に以下の三つのタイプに分けた。1) 糖尿病(Diabetes Mellitus;DM):血漿グルコースの頂値が300mg/dl以上で、120分値が200mg/dl以上のもの。2) 耐糖能障害 (Impaired Glucose Tolerance;IGT):血漿グルコースの頂値と120分値のどちらか一方が糖尿病の基準を満たしているもの。3) 正常 (Normal):血漿グルコースの頂値と120分値の両者がともに糖尿病の基準を満たしていないもの。以上の診断基準によるF20世代以降における生後25週齢雄の糖尿病発症率は87.8%(341/388)、耐糖能障害が7.2%(28/388)、

正常が4.8%(19/388)であった。

一方雌では生後25週齢では発症せず、生後65週齢で糖尿病発症率は33.5% (5/15)、耐糖能障害が20.0% (3/15)、正常が46.7% (7/15)であった。

催糖尿病遺伝子の解析

OETFラットの糖尿病発症の遺伝解析をおこなう目的でOETFラットとLETOラットならびにOETFラットと血縁関係のないF344/Ducrjラットとの交雑試験をおこなった結果、催糖尿病遺伝子は雌雄ともに劣性で複数存在し、コントロールラットであるLETOもそのいくつかを共有していた。さらにX染色体上にその一つが存在している可能性が示唆された。またOETFラットの糖尿病発症とRT1 (ラットの主要組織適合遺伝子複合体) との関連はなかった。

現在、ヒトでNIDDMの発症に遺伝要因が強く関与していることは周知の事実であるが、まだ候補遺伝子を特定するに至っていない。今回OETFラットのX染色体上に催糖尿病遺伝子の一つが存在する可能性が示唆され、このことがOETFラット固有の現象なのか、それともヒトのNIDDMと共通したことなのか非常に興味深いのが、X染色体上の位置とその機能の検討は今後の課題である。

糖尿病発症に関与する性ホルモン

OETFラットの糖尿病は雄に多く発症をみるという性差が存在するが、この性差がOETFラットの糖尿病発症要因にどのように関わっているのか、精巣あるいは卵巣を摘出した群、さらにそれらの処置後テストステロンを投与した群を設けて調べた。その結果、精巣を摘出した雄では糖尿病や耐糖能障害の発現が抑制あるいは遅延する傾向が、卵巣を摘出した雌では逆に糖尿病が発現した。また、同様の処置をおこなったOETFラットにテストステロンを投与することにより、雌雄OETFラットのどちらにも糖尿病が発症したが、OETF雄ラットにエストロジェンを投与すると糖尿病ある

いは耐糖能障害どちらも発症しなかった。これらのことから老齢雌における糖尿病の発症には加齢に伴う卵巣からのエストロゲン分泌が減少し、相対的に精巣外からのテストステロン量が増加することで糖尿病が発症するのではないかと考えられた。また、雌雄のOLETFラットにテストステロンを投与すると糖尿病の発症が認められたが、LETOラットとF344/Ducrjラットにテストステロンを投与しても糖尿病は発症しないこと、OLETFラット、LETOラット、F344/Ducrjラットの血漿中のテストステロン濃度に差がみられなかったことなどから、テストステロンは催糖尿病遺伝子の存在下で作用し糖尿病発症に一翼をになっていると考えられた。

糖尿病性腎症

OLETFラットの糖尿病は緩徐な発症で、しかも長期間にわたって徐々に増悪する特徴をもっているため糖尿病性合併症がみられた。とくに腎症の指標である尿蛋白値はLETOラットに比較して27週齢より顕著に上昇、47週齢では800mg/dl以上となった。OLETFラットの早期の腎糸球体病変として23週齢でメサンギウムの拡大と増殖がみられた。LETOラットの腎糸球体と比較して腎糸球体の肥大も認めた。29週齢でfibrin capを伴う滲出性病変が少数例みられ、55週齢になると多数認められるようになり、滲出性病変が腎糸球体全体に及びつつあるものもあった。その他、55週齢では結節性病変と腎糸球体の毛細血管が毛細血管瘤様に拡張した像も認めた。またヒトの糖尿病性腎症と比較的特異性が高いと言われているcapsular dropもみられた。96週齢ではほとんどの腎糸球体が萎縮硬化を示し、尿細管は萎縮消失したり、PAS陽性の貯留物のうっ滞などを呈していた。また間質は拡大し炎症性細胞浸潤が伴う、いわゆる終末腎に近い像が認められた。

以上、OLETFラットは肥満を伴い高インスリン血症から低インスリン血症に移行する特徴を有し、現在社会的問題となっている糖尿病性合併症、とくにヒトの腎症の特徴とされている腎糸球体の滲出性病変や結節性病変が出現したことから、糖尿病の成立機構の研究のみならず、糖尿病性合併

症の予防や治療の研究に多いに貢献出来るモデル動物と期待される。さらに遺伝解析においても催糖尿病遺伝子の一つがX染色体上にあることが示唆されたことは今後のNIDDMの遺伝解析に貴重なデータを提供することとなるであろう。