



Title	The NSY mouse : a new animal model of spontaneous NIDDM with moderate obesity
Author(s)	上田, 裕紀
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38985
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	上 田 裕 紀
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 7 9 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 7 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科内科系専攻
学 位 論 文 名	The NSY mouse : a new animal model of spontaneous NIDDM with moderate obesity (自然発症Ⅱ型糖尿病モデル NSY マウスの病態解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 荻原 俊男 (副査) 教 授 松沢 佑次 教 授 高井新一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

Ⅱ型糖尿病 (NIDDM) の発症機序や病態の解明にはモデル動物の存在が不可欠である。しかしながら、現在までに報告されているⅡ型糖尿病モデル動物はインスリン抵抗性を主体とするものが大部分であり、インスリン分泌不全を特徴とする日本人糖尿病の病態の解明には必ずしも適切ではなかった。

柴田博士らにより作製された Nagoya-Shibata-Yasuda (NSY) マウスは、腹腔内投与ブドウ糖負荷試験時の耐糖能を指標とし、Jcl:ICR マウスより選択交配によって作製された自然発症Ⅱ型糖尿病モデルマウスである。本研究ではこの NSY マウスの病態を詳細に解析し、Ⅱ型糖尿病モデルマウスとしての有用性を検討した。

【方法】

- (1)対象：柴田博士より譲受し、大阪大学医学部動物実験施設において選択交配によりコロニーを維持している NSY マウス (F36-F43) を用いた。コントロールとして C3H/He マウスを用いた。
- (2)腹腔内ブドウ糖負荷試験 (ipGTT)：ipGTT は 4, 8, 12, 24, 36, 48 週齢のマウスを一晩絶食後、2 g/kg のグルコースを腹腔内投与し、負荷後 0, 30, 60, 90, 120 分に採血して、血糖値、血清インスリン濃度を測定した。
- (3)36 週齢の雄性 NSY, C3H/He マウスを屠殺し、体長、体重、精巣上体脂肪量及び、非絶食時の血糖値、血清インスリン濃度を測定した。
- (4)膵インスリン含有量：雄性 NSY, C3H/He マウス (8, 12, 36 週) の膵臓より酸エタノール法を用いてインスリンを抽出し、膵インスリン含有量を測定した。
- (5) *in vitro* におけるインスリン分泌能：12 週齢の雄性 NSY, C3H/He マウスよりコラゲネース法により膵ラ氏島を単離し、RPMI1640 で 48 時間の前培養後、グルコース及びアルギニンを含む Hanks 溶液で 1 時間培養 (10 islet/well) した。培養液中のインスリン濃度を RIA 法で測定し、各種刺激に対するインスリン分泌能を検討した。
- (6)膵ラ氏島の組織学的検討：8, 48 週齢の雄性 NSY, C3H/He マウスの膵臓をホルマリン固定後、H.E. 染色し組織学的検討を行った。また、Microcomputer imaging device を用い外分泌腺に対する膵ラ氏島の面積比を測定した。

【成績】

- (1) NSY マウスには 8 週齢より糖尿病を発症するものが認められ、その後、年齢依存性に糖尿病を発症し、48 週齢における累積糖尿病発症率は、雄 100%、雌 32% であり、性差が認められた。

(2) NSY マウスには著明な肥満は認められなかった。

(3) NSY マウスのグルコース刺激に対するインスリン分泌反応は、8週、12週齢ではC3H/Heと同程度であったが、24週、36週では著明に障害されていた。一方、空腹時インスリン基礎分泌量は8週、12週齢ではC3H/Heと同程度であったが、24週、36週ではC3H/Heに比し有意に高値を示した。

(4) NSY マウスのインスリン含有量は、8週、12週齢ではC3H/Heと同程度であったが、36週齢ではC3H/Heに比し有意に高値を示した。

(5) *in vitro* のインスリン分泌能の解析では、C3H/Heが高濃度グルコース (16.7mM) 刺激により、基礎値 (5.6mM のグルコース) に比し有意なインスリン分泌増加を認めたのに対し、NSY マウスでは有意の変化を認めなかった。一方、アルギニン刺激に対するインスリン分泌反応はNSY, C3H/He共に、基礎値に比し有意な増加を認めた。

(6) 膵ラ氏島の組織学的検討では著明な過形成、肥大、あるいはラ氏島へのリンパ球浸潤などの異常所見は認められなかった。

【総括】

NSY マウスの糖尿病発症機序として膵ラ氏島のグルコース刺激に対するインスリン分泌の機能的な異常が関与している可能性が示され、インスリン分泌低下を特徴とする日本人NIDDMを解析する上で有用なモデル動物であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

インスリン分泌不全を特徴とする日本人NIDDMの発症機序の解明には、日本人NIDDMと類似した病態を示す糖尿病モデル動物が不可欠である。しかしながら、現在までに報告されているⅡ型糖尿病モデル動物の大部分は、過食、肥満、インスリン抵抗性を特徴としており日本人のNIDDMの発症機序解明には必ずしも有用ではなかった。

本研究では、Ⅱ型糖尿病モデル動物であるNSYマウスの糖尿病の発症機序を*in vivo*, *in vitro*の両実験系から詳細に解析し、グルコース刺激に対するインスリン分泌の機能的な障害が発症に深く関与していることを明らかにした。これらの結果は、NSYマウスが日本人のNIDDMの発症機序を解明するのに有用なモデル動物であることを示すものであり、本研究は学位の授与に値すると認める。