

2型糖尿病モデル

糖尿病眼合併症を発症するラットモデル

SDT/Jclラット



2型糖尿病モデル

糖尿病眼合併症を発症するラットモデル

SDT/Jclラット



背景と由来¹⁾

1988年、鳥居薬品株式会社研究所の篠原により、長期飼育中のSprague-Dawley系ラットの高齢動物(12カ月齢)の中から多飲、多食、多尿、尿糖を呈する雄ラットが発見されました。これらの個体と同系正常雌との交配を行い、病態形質の保持を試みたところ、1991年に維持集団の中から4～5カ月齢で尿糖陽性を呈する個体が出現し、それらをもとに系統育成が開始されました。系統育成は雄の尿糖陽性を指標に兄妹交配で行われ、1997年に近交系の作出に成功、新たな非肥満2型糖尿病モデル動物、SDT (Spontaneously Diabetic Torii)ラットとして確立されました。SDTラットは糖尿病を発症後、高週齢において白内障、増殖網膜症、血管新生緑内障などの糖尿病眼合併症を発症するため、糖尿病合併症の成因解明ならびに治療薬の開発に有用なモデルになると考えられます。

本系統は、1998年に鳥居薬品株式会社から日本クレア株式会社に種動物(F24世代)が導入され、2005年よりSDT/Jclラットとして供給が開始されました(2005年4月現在、F47世代)。

*表紙写真：糖尿病を発症した35週齢雄ラット。

2型糖尿病モデル

糖尿病眼合併症を発症するラットモデル

SDT/Jclラット

糖尿病の発症および病態特性¹⁾

SDTラットの糖尿病発症(尿糖陽性)には性差が存在し、雄の発症は約20週齢から認められ、40週齢までの累積発症率は100%です。一方、雌の発症は45週齢以降に認められ、65週齢までの累積発症率は約33%と低率です(図-1)。65週齢までの生存率は雄で約93%、雌では約97%であり、インスリン治療なしで高血糖を維持しながら長期間生存します。雄SDTラットは20週齢以降から血糖値が増加し、30週齢では700mg/dl以上の高血糖を示します(図-2)。25週齢以降は低インスリン血症を示し、35週齢以降ではトリグリセライドが増加して高脂血症が認められ、尿素窒素値、尿蛋白排泄量、糖化ヘモグロビンの増加も認められます。

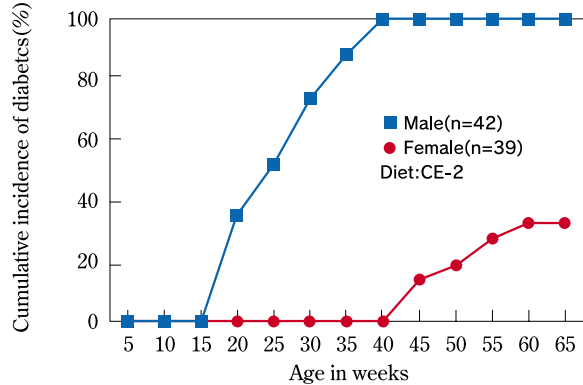


図-1. SDTラットの累積糖尿病発症率

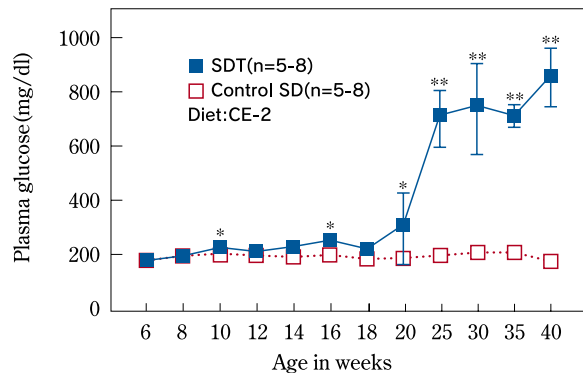


図-2. 雄SDTラットの非絶食時血糖値 (* $P<0.05$, ** $P<0.01$)

体重とBMI^{1, 2, 4)}

雄SDTラットは糖尿病発症前から肥満は認めず、糖尿病発症後は体重の減少を示し(図-3)、対照ラットに比べBMIも低値を示します。また、雌SDTラットにおいても雄と同様に肥満は認められません。

経口糖負荷試験(OGTT)^{1, 2, 4, 5)}

16週齢の雄SDTラットでは空腹時血糖値は対照ラットとほぼ同様ですが、経口糖負荷後30、60、120分の血糖値の増加が見られ耐糖能の低下が認められます(図-4)。また、雌SDTラットでは25週齢から耐糖能の低下が認められます。

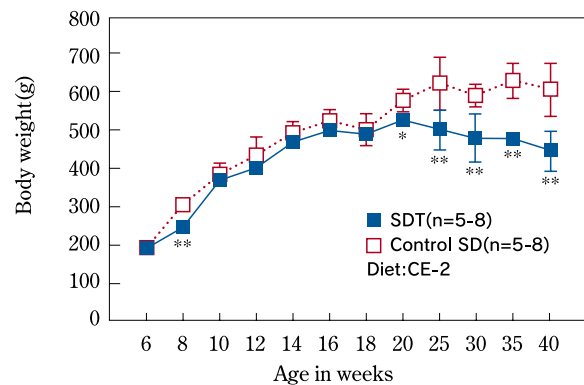


図-3. 雄SDTラットの体重曲線 (* $P<0.05$, ** $P<0.01$)

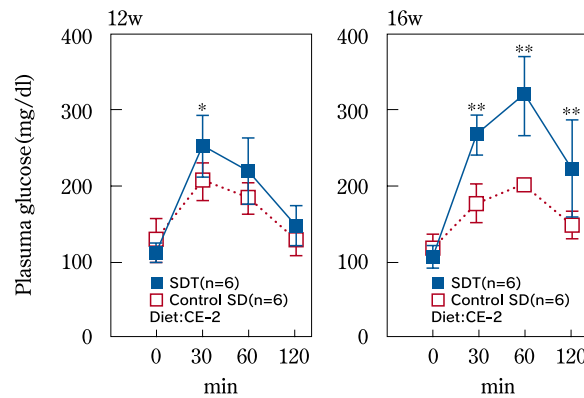


図-4. 雄SDTラット(12週、16週齢)のOGTT血糖値 (* $P<0.05$, ** $P<0.01$)

遺伝学的解析³⁾

SDTラットと非糖尿病系統であるBNラットとの交配実験、ならびに(BN×SDT)F1×SDT戻し交配仔(N2)を用いた量的形質遺伝子座(QTL)解析では、第1染色体上に耐糖能と体重に強く連鎖するQTL(*Gisd1*)を認め、第2染色体およびX染色体上にそれぞれ耐糖能に強く連鎖するQTL(*Gisd2*および*Gisd3*)が認められています。さらに耐糖能低下におけるこれら3つのQTL間の相乗効果が見られることから、SDTラットにおける糖尿病および耐糖能低下は複数遺伝子により支配される劣性遺伝形質であることが確認されています。

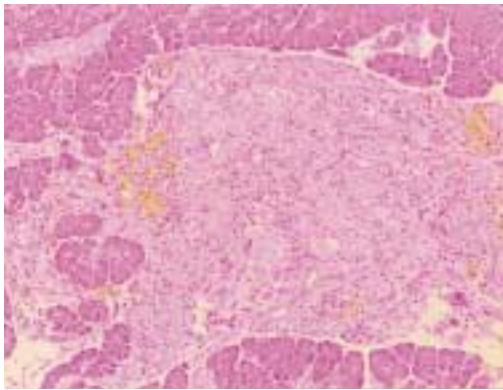


図-5. 雄SDTラット(25週齢)膵臓の病理組織像

膵臓の病理組織学的解析^{1, 2, 4, 5)}

雄SDTラットの膵ラ氏島では、糖尿病発症前(10-20週齢)に膵ラ氏島内毛細血管からの出血に起因すると考えられる炎症性変化(細胞浸潤)および線維化が見られます。その後、25週齢では膵ラ氏島内部および周辺における線維化の進行、ヘモジデリン沈着を認め(図-5)、40週齢以降から膵ラ氏島の萎縮性変化と、数の減少、結合組織による置換が見られます。また、雌SDTラットにおいても雄と同様な膵病変が16週齢から認められます。

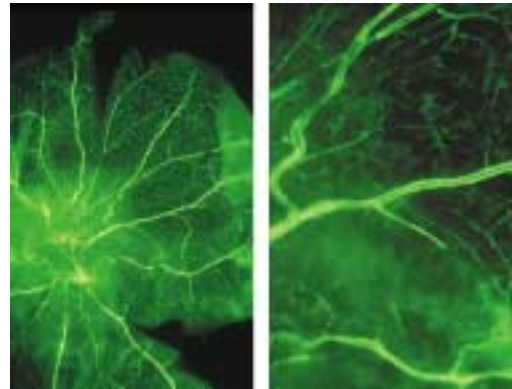


図-7. 雄SDTラット(58週齢)の蛍光眼底造影検査像

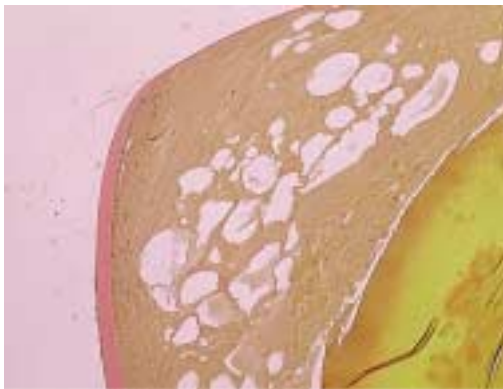


図-6. 雄SDTラット(40週齢)の水晶体の病理組織像

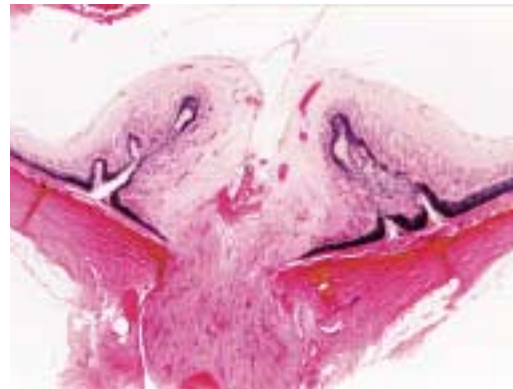


図-8. 雄SDTラット(70週齢)網膜の病理組織像

糖尿病眼合併症 1, 6, 7, 8, 9, 10, 11)

[白内障] 雄SDTラットでは40週齢から白内障を発症し、病理組織学的には水晶体線維の膨化、液化、空包化、走行異常、崩壊およびモルガーニ球の形成が認められます(図-6)。

[網膜症] SDTラットではヒトの網膜症の進行過程とは異なり、毛細血管レベルではほとんど毛細血管瘤は認められませんが、55週齢以降の雄SDTラットでは毛細血管の狭小化、周皮細胞の脱落、蛍光眼底造影検査における高度の蛍光漏出(図-7)、毛細血管基底膜の肥厚、部分後部硝子体剥離に伴う牽引性網膜剥離などのヒト増殖糖尿病網膜症に類似した所見が認められます(図-8)。

[血管新生緑内障(出血性緑内障)] さらに、網膜症の進行した77週齢以降の雄SDTラットでは血管増殖膜を虹彩周囲に認め、時には前房出血を認める個体も出現します(図-9)。

血管新生像もVEGFの発現とともに認められますが、ヒトの網膜症と異なり虚血を伴わないことが報告されています。糖尿病眼合併症についてはインスリン治療や臍移植による血糖正常化により発症を抑制できることが示されており、高血糖に長期間暴露された結果生じることが証明されています。

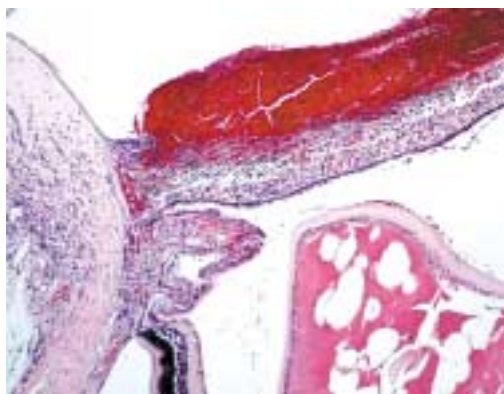


図-9. 雄SDTラット(77週齢)の虹彩周囲の病理組織像

References

- 1) Shinohara M, Masuyama T, Shoda T, Takahashi T, Katsuda Y, Komeda K, Kuroki M, Kakehashi A, Kanazawa Y. A new spontaneously diabetic non-obese Torii rat strain with severe ocular complications. *Int J Exp Diabetes Res*. 2000; 1: 89-100.
- 2) Masuyama T, Komeda K, Hara A, Noda M, Shinohara M, Oikawa T, Kanazawa Y, Taniguchi K. Chronological characterization of diabetes development in male Spontaneously Diabetic Torii rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 314: 870-7.
- 3) Masuyama T, Fuse M, Yokoi N, Shinohara M, Tsujii H, Kanazawa M, Kanazawa Y, Komeda K, Taniguchi K. Genetic analysis for diabetes in a new rat model of nonobese type 2 diabetes, Spontaneously Diabetic Torii rat. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 304: 196-206.
- 4) 篠原雅巳, 正田俊之, 及川寿浩, 益山 拓, 高橋統一, 勝田佳朋, 米田嘉重郎, 佐藤嘉兵, 金澤康徳. 自然発症2型糖尿病モデル雌性SDTラットの糖尿病病態について. *糖尿病*. 2004; 47: 111-6.
- 5) Shinohara M, Oikawa T, Sato K, Kanazawa Y. Glucose intolerance and hyperlipidemia prior to diabetes onset in female Spontaneously Diabetic Torii (SDT) rats. *Experimental Diab Res*. 2004; 5: 253-6.
- 6) 梯 彰弘, 金澤康徳. 新しい糖尿病網膜症モデル動物-SDTラット. *内分泌・糖尿病科*. 2001; 12: 386-90.
- 7) 梯 彰弘. 糖尿病網膜症の形態学とモデル動物からみた糖尿病網膜症の発症機序. *内分泌・糖尿病科*. 2003; 17: 31-7.
- 8) Kakehashi A, Saito Y, Mori K, Sugi N, Ono R, Yamagami H, Shinohara M, Tamemoto H, Ishikawa S, Kawakami M, Kanazawa Y. Characteristics of diabetic retinopathy in SDT rats. (submit)
- 9) Yamada H, Yamada E, Higuchi A, Matsumura M. Retinal neovascularisation without ischemia in the Spontaneously Diabetic Torii rat. *Diabetologia*. 2005; 48: 1663-8.
- 10) Sasase T, Ohta T, Ogawa N, Miyajima K, Ito M, Yamamoto H, Morinaga H, Matsushita M. Preventive effects of glycaemic control on ocular complications of Spontaneously Diabetic Torii rat. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2005; in press.
- 11) Miao G, Ito T, Uchikoshi F, Kamei M, Akamaru Y, Kiyomoto T, Komoda H, Nozawa M, Matsuda H. Stage-dependent effect of pancreatic transplantation on diabetic ocular complications in the Spontaneously Diabetic Torii rat. *Transplantation*. 2004; 77: 658-63.

SDTラットの飼育上の注意点

●飼料および飲水について

SDTラットは通常のマウス・ラット用飼料で糖尿病が発症します。発症に伴い摂餌量が増加(SD系統の1.5~2倍以上)し、また、非常に多飲(200~400mL/日以上)になりますので飼料および飲水を切らさぬよう十分ご注意ください。

●床敷の量とケージ交換頻度は多めに

糖尿病の発症後は非常に多尿となり、床敷の汚れの進行も早くなります。それに伴い、雄の場合は尿路感染の危険性が高まります。そのため、プラスチックケージで飼育する場合は単独飼育とし、床敷の量と交換頻度を多めにするのが理想的です。また、プラスチックケージの場合も同様に交換頻度を多めにすることをお勧めいたします。