

BKS.Cg-m +/+ *Lepr^{db}*/Jcl マウスのプロフィール

◦ ホモの個体 (*Lepr^{db}/Lepr^{db}*)は、3~4 週齢で肥満が始まるので正常マウスと識別が可能である。血漿インスリン値の上昇は 10~14 日齢頃から、血糖値の上昇は 4~8 週齢頃から始まる。3~8 週齢で体重が急激に増進し、最大 45 g に達するが、その後は死亡するまで減少を続ける。肥満の原因は過食で高血糖を伴い、週齢を追うごとに上昇し 12 週齢では通常 500 mg/dl 以上を示す。血糖値が 250 mg/dl を超えると、尿糖・多飲多尿等の症状が見られる。

◦ 血糖値の上昇は制御できず、膵島のインスリン産生 β 細胞に重度の障害が見られ、10 ヶ月齢以前に死亡する。また、重度の個体は、インスリンを投与しても血糖値のコントロールが出来ず、糖新生酵素の活性亢進が見られる。

◦ 若齢の頃の膵島は、個体によるバラ付きが多いが、12 週齢頃には正常値の 25%を示し、死亡するまでそのレベルが維持される。上昇した血漿インスリン値は 8 週齢にはほぼ正常値に戻る。

◦ 寿命が 6~8 ヶ月と短いために、腎・肺・心・眼の病理変化は発現しにくいだが、膵島の β 細胞の脱顆粒と急激な退行変性が見られる。ホモ個体は雌雄ともに生殖不能であるが、ホモの雌の卵巣を正常な雌に移植すると生殖能力を持つようになる。ホモの雄の精巣は小さく、精子形成が見られない。

◦ 蛋白尿と腎糸球体基底膜の急激な肥厚 (Like et al., 1972)、多量の免疫グロブリンや補体が腎糸球体間質に発現する (Mauer et al., 1976)。

◦ 重症のホモ個体 (*Lepr^{db}/Lepr^{db}*) では自己免疫系に異常があると思われ、膵細胞や血清では、生後 10 日目に特徴的な抗膵性の免疫活性を示す (Debray- Sachs et al., 1983)。

◦ 膵島の β 細胞には濾胞内タイプ A の粒子を含有し、その粒子の核となるタンパクである p73 の構成発現を示す。p73 は新生抗原として働き、自己免疫応答を起こす (Trayhurn, P. 1979)。

◦ ホモ個体は、体温産生におけるエネルギー消費量の減少を来す代謝効率の亢進を示す (Trayhurn, P. 1979)。

◦代謝効率の亢進はヘテロ個体 ($Lep^{db/+}$)にも見られ、体重 血糖値 血漿インスリン値は正常であるが、長期的な絶食状態でコントロールのコンジェニック (+/+) よりも長生きである。これは断食により誘発されたアセトンの乳酸への変換程度が (+ /+) よりも ($Lep^{db/+}$)の方が有意に高いことによる(Coleman, D. L. 1979 1980)。

◦ホモ個体と正常マウスの並体結合によって、正常マウスは摂餌不能となり2週間以内で死亡する。このことからホモ個体は循環している満腹因子に対する反応が欠如し、その結果過食するために正常マウスが摂餌できなくなることが示唆された。視床下部の 腹側正中核の破壊を行った研究は、(Lep^{db})が視床 下部の障害により発現することを裏付けるものである (Herberg et al., 1977)。

◦性腺刺激ホルモンの分泌障害を来すホモ個体の雌の不妊も、視床下部の障害が関与していると思われる (Johnson et al., 1979)。

2024年10月28日発行

※1989年10月1日発行 日本クレア株式会社 開発室



JCI NEWS No.1 の内容に基づき引用・一部改変