

氏 名 山 本 美 江

授与した学位 博 士

専攻分野の名称 農 学

学位授与番号 博甲第3741号

学位授与の日付 平成20年 9月30日

学位授与の要件 自然科学研究科生命分子科学専攻

(学位規則第5条第1項該当)

学位論文の題目 2型糖尿病モデルとしての *Meg1/Grb10* 遺伝子導入マウスの有用性に関する研究

論文審査委員 教授 佐藤 勝紀 教授 国枝 哲夫 教授 近藤 康博

学位論文内容の要旨

ゲノムインプリンティング遺伝子である母由来で (*Meg1*)、成長因子レセプター結合タンパク質 (*Grb10*) 遺伝子に注目し、肥満を伴わないヒトの2型糖尿病モデルマウスとしての *Meg1/Grb10* 遺伝子マウス (*Meg1* マウス) の有用性を明らかにするために行った。

1) *Meg1* マウスはコントロールマウス (対照区) に比較して、摂取飼料量に有意な差がみられなかったが、徐々に体重増加に遅延が見られ、20週齢ではその差は対照区の10-20%まで広がった。BMI、臓器重量も *Meg1* マウスが有意に近い値を示し、これらは *Meg1* マウスだけが持つ特徴である。

2) 血漿生化学値の比較では、*Meg1* マウスではBUN値が小さく、中性脂肪、インスリン、アディポネクチンが高い値を示した。レプチンは対照群と変わらなかった。糖負荷試験とインスリン負荷試験の結果、高血糖の発現と血糖降下の遅延が認められ、耐糖能の低下が認められた。この傾向は高脂肪飼料で増強された。*Meg1* マウスでの糖尿病発症率は普通飼料では11%、これに対して高脂肪飼料では60%と高い発症率を示し、発症率には高脂肪などの食事性の因子が関与することが示された。

3) 膵臓における病理組織学検索の結果、糖尿病を発症した *Meg1* マウスではランゲルハンス島の肥大およびその周囲の空胞形成が確認できた。この傾向は高脂肪飼料で増強された。また、インスリンの産生は対照区との間に差は見られず、これらの所見はヒトの2型糖尿病の組織像とよく類似した。

4) 糖尿病関連遺伝子 (*Grb10, Ucp1, Glut4* 遺伝子) の発現量についてこれまでの糖尿病モデルマウス、対照区の間で比較した結果、*Meg1* マウスでの *Grb10* 遺伝子は有意に高く、一方 *Ucp1* 遺伝子は高脂肪飼料で、*Glut4* 遺伝子はいずれの飼料でも有意に近い値を示した。このことから、*Meg1/Grb10* 遺伝子の導入は *Ucp1, Glut4* 遺伝子の発現を抑制することによって、種々の代謝異常をもたらし、2型糖尿病の発症を引き起こしたものと考えられた。また、*Meg1* マウスでの糖尿病関連遺伝子の発現は従来の糖尿病モデルマウスとは異なる特徴を有することが明らかになった。

以上の結果から、本研究で取り上げた *Meg1* マウスはヒトの2型糖尿病の臨床症状に類似した特徴を有することが明らかになり、肥満を伴わないヒトの2型糖尿病のモデルマウスとして有用性があることが示唆された。*Meg1* マウスは今後、2型糖尿病の病因解明や治療法、予防法の確立に貢献するものと考えている。

論文審査結果の要旨

2型糖尿病はインスリン非依存性糖尿病と分類され、すべての糖尿病の95%を越えている。2型糖尿病の研究に多くの糖尿病モデル動物が開発され、利用されているが、その全容はいまだ解明されていない。そこで、本研究はゲノムインプリンティング遺伝子である (*Meg1*)、成長因子レセプター結合タンパク (*Grb10*) 遺伝子に注目し、肥満を伴わないヒトの2型糖尿病モデルマウスとしての *Meg1/Grb10* 遺伝子導入マウス (*Meg1*マウス) の有用性を明らかにするために行った。

1) *Meg1* マウスはコントロールマウス (対照区) に比較して飼料摂取量に差が見られなかったが、徐々に体重増加が遅延し、その差は大きくなった。肥満度の指標である BMI や臓器重量も *Meg1* マウスが有意に低い値を示し、これらの特徴は *Meg1* マウスのみ認められた。

2) *Meg1* マウスはBUN値が小さく、一方、中性脂肪、インスリン、アディポネクチンの値が有意に高い値となった。*Meg1* マウスでは耐糖能の低下が見られ、この傾向は高脂肪飼料で増強された。糖尿病発症率は普通飼料では11%、高脂肪飼料では60%となり、発症率に高脂肪などの食事性の因子が関与することが示された。

3) 膵臓の病理組織学的検索の結果、糖尿病を発症した *Meg1* マウスではランゲルハンス島の肥大およびその周囲の空胞形成が確認され、この傾向は高脂肪飼料で増強された。また、インスリン産生は対照区との間に差は見られず、これらの所見はヒトの2型糖尿病の組織像とよく類似した。

4) 糖尿病に関連する *Grb10* 遺伝子の発現量は *Meg1* マウスで増加し、一方、*Ucp1*、*Glut4* 遺伝子の発現量は減少し、これらの遺伝子発現量の増減が2型糖尿病の発症を引き起こしたものと示唆された。

以上、本研究は *Meg1* マウスが従来の糖尿病モデルマウスとは異なる特徴を持ち、ヒトの2型糖尿病のモデル動物として有用であることを明らかにしたことから、今後2型糖尿病の病因解明や治療法、予防法の確立に貢献するものとみられ、本論文は博士 (農学) の学位に値するものと判定した。