

1. 糖尿病予備軍モデルマウスの開発

糖尿病予備軍モデルマウス GKKOマウス

国立大学法人 東京農工大学 バイオリソース開発研究室
http://www.tuat.ac.jp/~b-resos/

現在、わが国では約2,210万人(平成19年厚生労働省)が糖尿病予備軍と試算され、10年前と比較してその数は約1.3倍に増加しています。糖尿病の発症予防や治療薬開発は、医薬品業界や研究機関にとって必須の課題となっています。当研究室ではこのほど、境界型糖尿病モデルマウスであるGKKO(+/-)マウスを開発しました。GKKO(+/-)マウスは健全なマウスよりも血糖値が高いものの、糖尿病を発症するには至っていない「糖尿病予備軍」のモデルマウスです。

特徴1
全身型糖尿病
病態モデルマウスである

グルコキナーゼ遺伝子(gk)をノックアウトしたマウスES細胞から作製したキメラマウスと野生型マウスとの戻し交配により確立した安定したgkヘテロノックアウト(GKKO(+/-))マウスです。

特徴2
糖尿病MODY2の
病態モデルマウスである

MODY2糖尿病は、通常は高血糖ですがまだ糖尿病症状は発症していません。しかし、糖尿病誘因因子(高脂肪食などの連続摂取)により糖尿病を発症します。治療は2型糖尿病と同一とされています。GKKO(+/-)マウスはMODY2と同様の病態を示します。

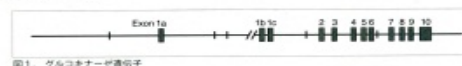
特徴3
臓器における
各種遺伝子の発現を
確認している

膵臓、肝臓、筋肉などにおけるgkの発現が正常の50%であることを確認しています。そのほかの糖尿病関連遺伝子に関してもその発現量を確認しています。

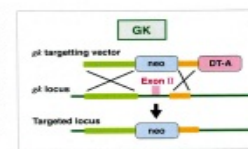


●遺伝的な特徴

GKKO(+/-)マウスはグルコキナーゼ遺伝子(gk)がノックアウトされた全身性ヘテロノックアウトマウスで、血糖値が高めではあるものの発症には至っていない糖尿病予備軍としての性質もっています。



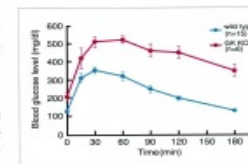
GKKO(+/-)マウスは、まずマウスES細胞のgkのエキソン2をジーンターゲティング法によってノックアウトし、遺伝子改変ES細胞を作製します。次に、この遺伝子改変ES細胞からキメラマウスを作製し、野生型マウスと交配します。交配の結果、gkヘテロノックアウトマウスである、GKKO(+/-)マウスが得られます。



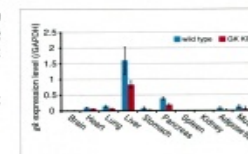
gkをノックアウトしたマウスには、東京大学の門田孝教授らが開発したマウスもあります。彼らのノックアウトマウスは、gkのエキソン1を特異的にノックアウトしているため、GKKO(+/-)マウスとは改変した遺伝子部位や発現パターンが異なります。このため、双方のマウスのデータを比較することにより、発症メカニズムをより詳細に解析することができます。

●有用性

GKKO(+/-)マウスは、糖尿病の誘因因子を加えることで糖尿病を発症します。高脂肪食摂取後のGKKO(+/-)マウスは高濃度糖負荷に対する血糖値上昇が大きく、容易に低下しません。



GKKO(+/-)マウスのこのような性質を利用し、誘因因子に対する感受性酵素や感受性遺伝子が特定できれば、糖尿病を引き起こす分子機構を分析することも可能になります。



当研究室ではGKKOマウスの作製に成功しただけでなく、gkノックアウトに影響を受ける関連遺伝子の発現を、qRT-PCR法によって定量的に解析しています。

糖尿病の研究や治療薬の開発を行う際には、ぜひGKKOマウスをお役立てください。

糖尿病予備軍モデルマウス GKKOマウス

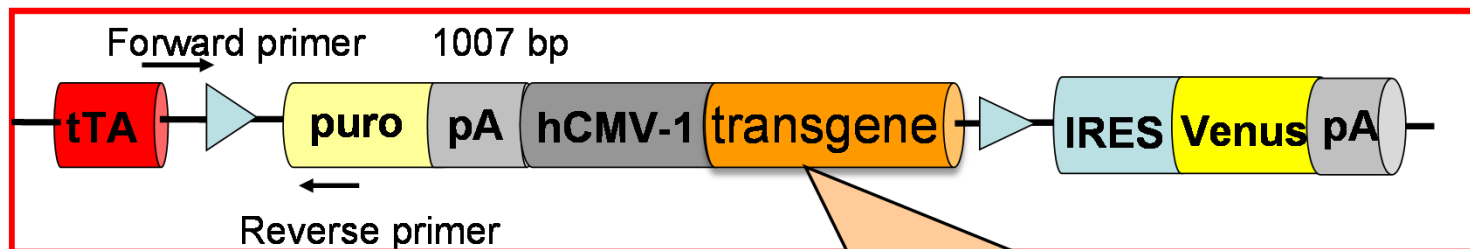


GKKOマウス(左)と、高脂肪食を摂取し糖尿病を発症したGKKOマウス(右)

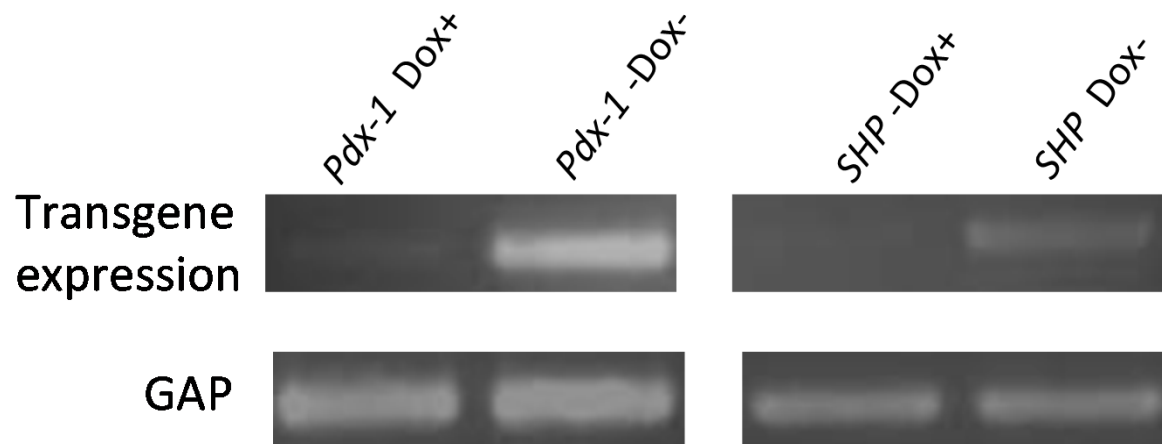
- 参考文献
- ① インスリン分泌 2004, 123-127
 - ② 日本糖尿病治療ガイド 4(2008), 164-16
 - ③ 日本糖尿病治療ガイド 4(2008), 150-15
 - ④ 糖尿病と遺伝子 2005, 51-54
 - ⑤ 糖尿病研究 2009, 49-59

T 134-8588
東京都小金井市中町2-24-16
国立大学法人 東京農工大学
バイオリソース開発研究室
Tel : 042-339-7223
E-mail: bio_func@cc.tuat.ac.jp
URL : http://www.tuat.ac.jp/~b-resos

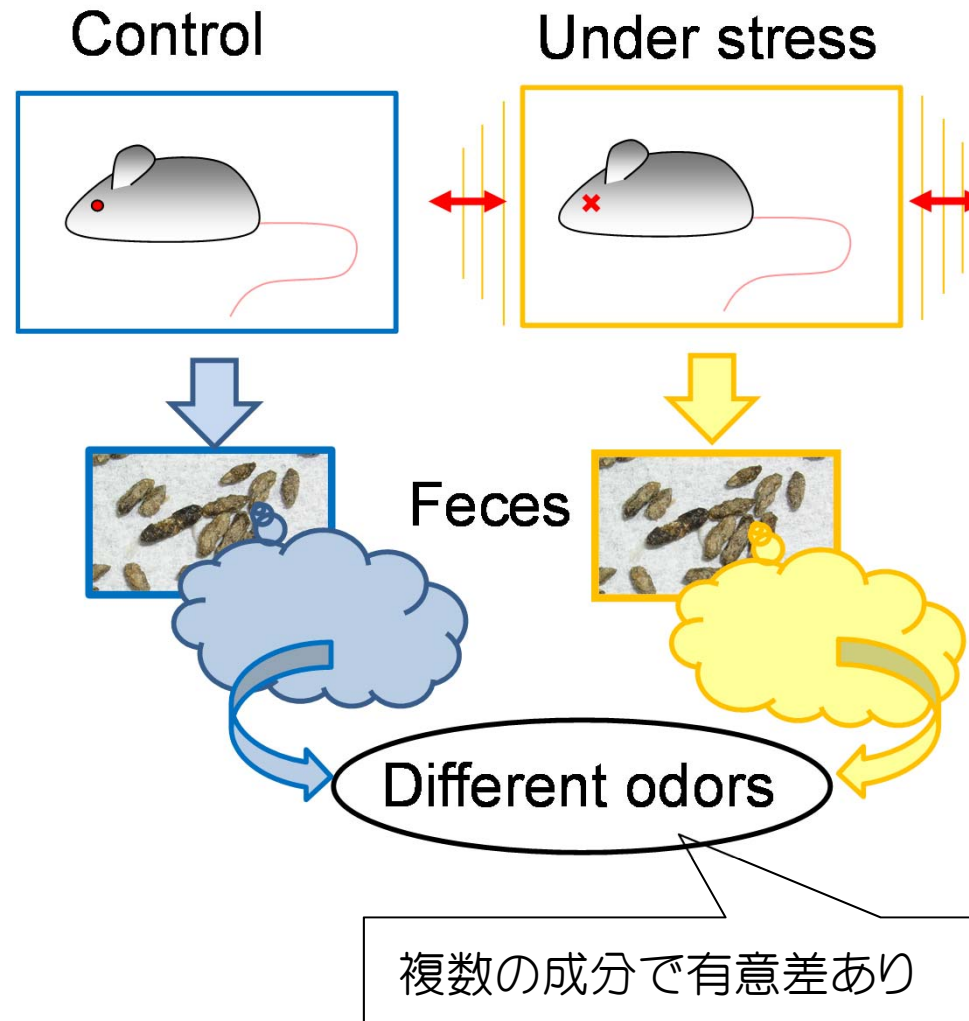
2. 糖尿病関連遺伝子の発現をスイッチング制御できるES細胞の開発



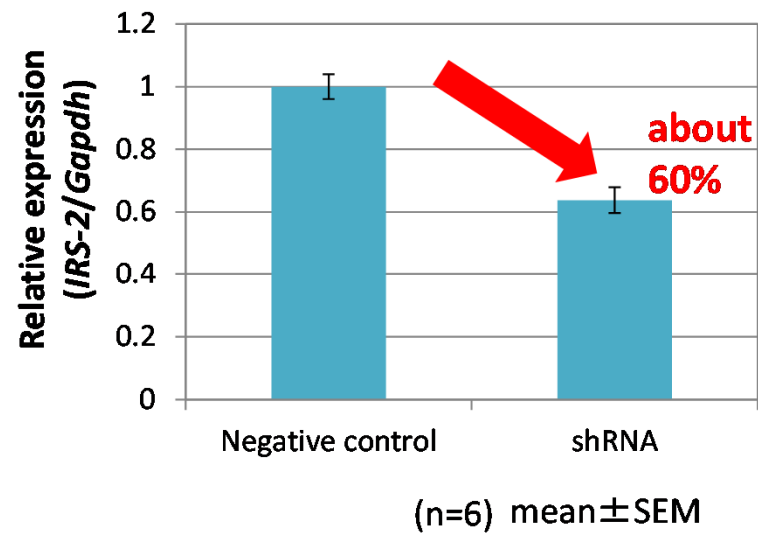
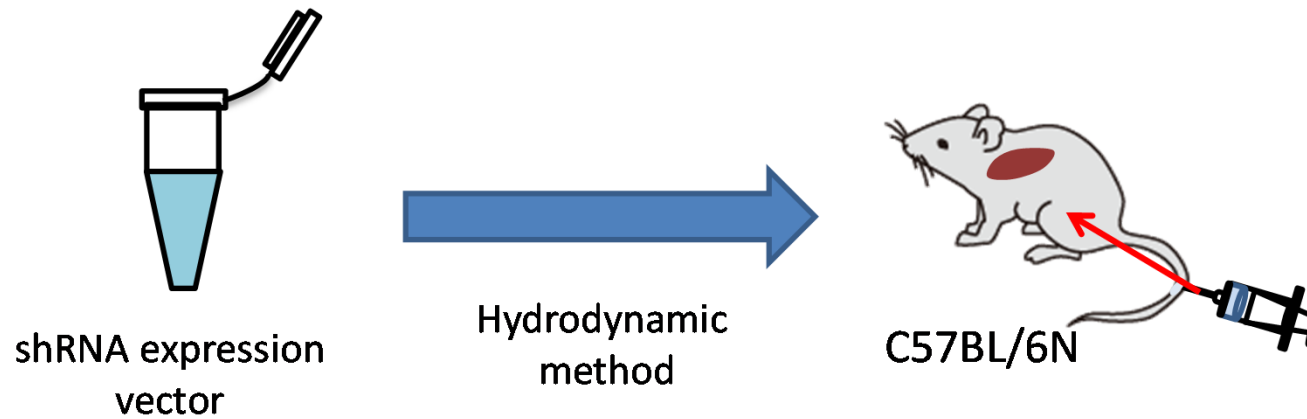
Pdx-1, *IRS-1*, *IRS-2*, *SHP*, *GK*, *Kir6.2*, *HNF-1 α* , *HNF-1 β*



3. ストレスを受けたマウスの簡便迅速識別法の可能性を提示



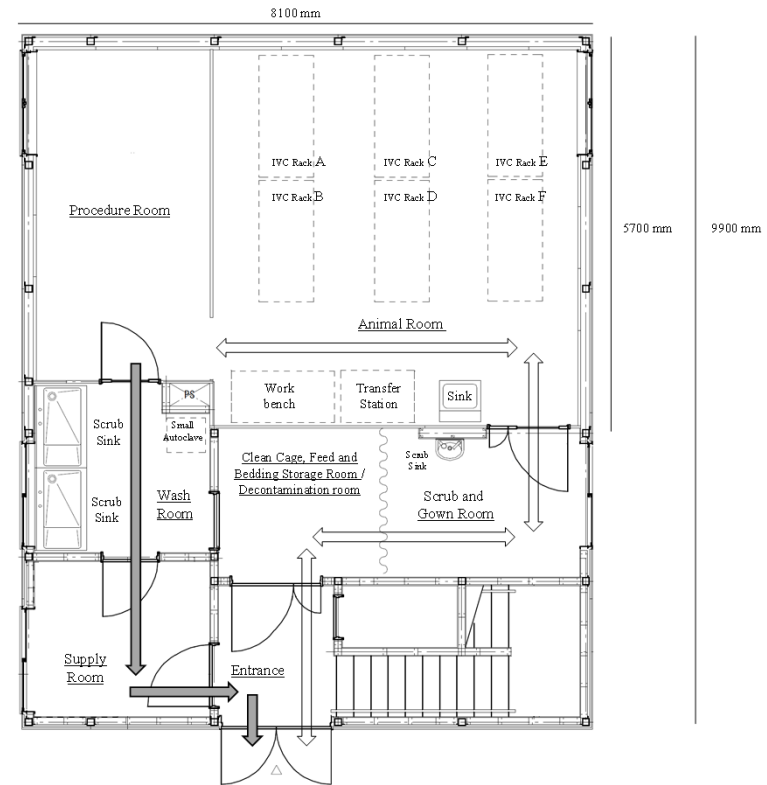
4. shRNA発現ベクターのインビボ導入法の検証: *IRS-2*で成功



24 h after injection

5. SPF動物飼育施設のバイオフィロンの長期維持法の確立

【グリーン・コンセプトに基づくコンパクト飼育施設】



クラス10000 (352個/L)

