

特集 糖尿病の遺伝素因の解明研究

多遺伝子型 (polygenic) 糖尿病の解析 ② モデル動物を用いた 1 型糖尿病の解析

横井 伯英 *Norihide Yokoi* (神戸大学大学院医学研究科分子代謝医学特命准教授)

● key words KDPラット／自己免疫／自然発症／主要組織適合遺伝子複合体 (MHC)／組織特異性

はじめに

1型糖尿病を自然発症するモデルは、マウスでは1系統 (NODマウス)、ラットでは3系統 (BB, KDP, LEW.IA1-*iddm*ラット) が利用可能である。すべての自然発症モデルに共通して、膵島へのリンパ球浸潤 (膵島炎)、発症後の多飲、多尿、高血糖および急激なやせ、重度のケトosis、主要組織適合遺伝子複合体 [major histocompatibility complex : MHC, ヒトではhuman leukocyte antigen (HLA)] の関与が認められ、これらの特徴はヒト1型糖尿病に類似している。本稿では、KDPラットを用いた研究から得られた知見について概説する。

I. KDPラットとは

Komeda diabetes-prone (KDP) ラットは、大塚製薬のKawanoらにより確立されたLong-Evans Tokushima Lean (LETL) ラットを起源として、東京医科大学のKomedaらにより糖尿病を高率に発症する系統として確立された¹⁾²⁾。しかし、糖尿病発症個体の繁殖性が悪いため、現在では主要遺伝子座の1つをヘテロ型に保持する分離型近交系として維持されている³⁾。

KDPラットの表現型における最大の特徴は、NODマウ

スでみられる糖尿病発症における性差がないこと、BBラットでみられるリンパ球減少症を伴わないことである (表)。50日齢以降、性差なく糖尿病を発症し、累積発症率は210日齢で約80%に達する。糖尿病発症個体はすべて重度の膵島炎を呈し、発症しなかった個体においても、軽度から中程度の膵島炎が認められる。膵臓の他、甲状腺、顎下腺、腎臓、下垂体、副腎などさまざまな臓器にリンパ球浸潤が認められることがある。糖尿病を発症すると、多飲、多食、多尿、急激な体重減少などがみられ、インスリン治療なしでは多くの個体が数日から数週間以内に死亡する。糖尿病発症個体では、顕著な血糖値の上昇と膵臓におけるインスリン含量の低下がみられる。

II. 主要な1型糖尿病感受性遺伝子の同定

KDPラットの遺伝解析から、第20染色体上のMHC遺伝子座以外に第11染色体上に非常に強い作用を有する遺伝子座 (*Iddm/kdp1*) が存在することが明らかにされた⁴⁾。さらに、*Iddm/kdp1*のポジショナルクローニングにより、E3ユビキチン連結酵素をコードする*Cblb* (Casitas B-lineage lymphoma b) 遺伝子においてナンセンス変異が同定された⁵⁾。*Cblb*はT細胞の異常な活性化を抑制する役割を担う分子であることが報告されており、KDPラットの強力な原因遺伝子と考えられた。そこで、KDPラット