

## KDP ラットにおける 1 型糖尿病修飾遺伝子の遺伝学的解析

○横井伯英、日高志保美、大矢美紀、清野 進  
(神戸大学大学院医学研究科細胞分子医学)

我々は自然発症 1 型糖尿病モデル Komeda diabetes-prone (KDP) ラットの解析から、2 つの主要遺伝子 (MHC の u ハプロタイプと Cblb のナンセンス変異) による発症モデルを提唱した。この発症モデルを検証するため、KDP の変異 Cblb アレルを KDP と同一の MHC ハプロタイプを有する TM ラットに組み込んだコンジェニック系統 (TM.KDP-Cblb) を作出し、1 型糖尿病を再構成することに成功したが、コンジェニックの発症率が低いことから発症を修飾する遺伝子の存在が示唆された。修飾遺伝子を同定するため、これまで F2 交配系を用いた遺伝解析を行ってきたが、最近では N2 交配系を用いた解析を進めている。今回はこれら 2 つの交配系による解析の結果を報告する。

コンジェニックと KDP を交配して F1 ラットを、さらに F1 同士を交配して F2 ラット 250 匹を作出し、コンジェニック、KDP、F1 および F2 について 210 日齢まで糖尿病の発症の有無を観察した。これらの F2 全個体について全染色体に散在する DNA 多型マーカーを用いて遺伝子型の判定を行い、糖尿病発症との連鎖解析を行った。

KDP は糖尿病発症開始日齢が早く、発症率が高かったが (累積発症率約 80%)、コンジェニックは発症開始日齢が遅く、発症率が低かった (同約 25%)。F1 は KDP と同様に発症が早く、発症率が高かった (同約 80%)。F2 は発症が早い個体から発症しない個体までばらつきがあった (同約 70%)。F2 を用いた解析の結果、複数の修飾遺伝子座が同定された。また、発症日齢特異的および性別特異的に作用する遺伝子座が存在することが示唆された。

現在、(コンジェニック×KDP) F1×コンジェニックの交配から作出した N2 ラット約 300 匹について同様の解析を行い、F2 の解析から同定された修飾遺伝子座の検証および新たな遺伝子座の同定を進めている。