

マウスを用いたストレプトゾトシン誘発糖尿病感受性遺伝子の解析

○前川智樹¹、小林美里²、海野明広¹、井原邦夫³、柴田哲秀⁴、大野欽司⁴、堀尾文彦²、高橋雅英⁵、大野民生¹ (1 名大院・医・実験動物、2 名大院・生命農・動物栄養、3 名大・遺伝子施設、4 名大院・医・神経遺伝情報、5 名大院・医・腫瘍病理)

ストレプトゾトシン (STZ) は膵 β 細胞に対する特異的な細胞毒性を有することから、マウス・ラットの実験的糖尿病モデルの作製に汎用されている。マウスでは古くから STZ 誘発糖尿病の感受性に系統差が存在することが知られているが、その原因遺伝子の解析は少なく、存在が報告されているのは *H2* (Chr.17), Chr.9, Chr.11 に限られている。そこで、我々は Chr.11 に絞り STZ 誘発糖尿病感受性遺伝子の解析を行った。

A/J、SM/J、A/J-11SM 系統に STZ (175mg/kgBW) を腹腔内に投与し、投与後 2 日間隔で血糖値と体重を測定し、投与後 14 日目に血中インスリン値を測定した。その結果、A/J 系統は他の 2 系統に対して顕著な高血糖、低インスリン値、体重減少を示した。したがって、A/J 系統の Chr.11 に STZ 誘発糖尿病感受性遺伝子が存在することが判明した。この遺伝子の位置を特定するために、A/J-11SM 系統を起源として SM/J 由来の Chr.11 を断片化させたコンジェニック系統群を作出し、各系統の STZ 感受性を解析した。その結果、目的とする遺伝子は D11Mit163 (28Mb) ~ D11Mit240 (53Mb) に存在する事が判明した。

この領域内には STZ 感受性に関与すると考えられる有力な候補遺伝子 (*Mpg*: N-methylpurine-DNA glycosylase) が存在しており、A/J 系統にはこの遺伝子にアミノ酸置換を伴う変異が存在していた。今後は、当該領域内のサブ・コンジェニック系統群を構築して遺伝子の存在領域を限局すると同時に、*Mpg* の変異と STZ 感受性との関係性について検証する予定である。