

第 81 回関西実験動物研究会
糖尿病モデル動物の開発、解析、そして応用へ

1. KDP ラット：1 型糖尿病モデルの特性と解析

横井 伯英（神戸大学大学院・医学系研究科・細胞分子医学）

1 型糖尿病は自己免疫の機序により膵β細胞が破壊され、絶対的なインスリン欠乏に陥って発症する。複数の遺伝子における変異あるいは多型の総和によって遺伝的感受性が規定され、それに環境因子が絡んで発症すると考えられている。これまでヒトや動物モデルの解析から、疾患感受性に対する寄与の大きい遺伝子として主要組織適合性複合体（MHC、ヒトでは HLA と呼ばれる）が同定されているが、その他の遺伝子についてはほとんど明らかでない。1 型糖尿病のような多因子疾患に関わる遺伝子を解明するための手段として、動物モデルを利用したアプローチがある。自然発症の 1 型糖尿病モデルとしては NOD マウスと BB ラットがよく利用されている。いずれのモデルにおいても主要遺伝子として MHC が同定されており、その他の遺伝子についても解析が進められている。

近年、Long-Evans Tokushima Lean (LETL) ラット、Komeda diabetes-prone (KDP) ラット、LEW.1AR1/Ztm-*iddm* ラットなど新たな 1 型糖尿病モデルが確立された。KDP ラットは LETL ラットを起源として糖尿病を高率に発症するように開発された系統で、性差なく糖尿病を発症し、発症率は約 80% である。

我々は KDP ラットの 1 型糖尿病発症に関与する MHC 以外の主要遺伝子に興味を持ち、ポジショナルクローニングの手法による同定を試みた。その結果、*Cb1b* (Casitas B-lineage lymphoma b) 遺伝子におけるナンセンス変異を同定し、これが KDP ラットの糖尿病の発症に関与することを証明した。

本講演では、1 型糖尿病モデルについて概説するとともに KDP ラットを用いた我々の研究を紹介したい。

（参考文献）

1. Yokoi, N. et al. A non-MHC locus essential for autoimmune type I diabetes in the Komeda diabetes-prone rat. *J. Clin. Invest.* 100:2015-2021, 1997.
2. Yokoi, N. et al. *Cb1b* is a major susceptibility gene for rat type 1 diabetes mellitus. *Nature Genet.* 31:391-394. 2002.
3. Yokoi, N. et al. Establishment and characterization of the Komeda diabetes-prone rat as a segregating inbred strain. *Exp. Anim.* 52:295-301, 2003.