

研究分野別ジャクソン研究所マウスの紹介

2型糖尿病モデル

<http://jaxmice.jax.org/diabetes/index.html> より

2014年2月

日本チャールス・リバー（株）

B6.Cg-*Lep^{ob}*/J (000632) と B6.BKS(D)-*Lep^{db}*/J (000697)

- 過食により 4 週齢までに肥満になります
- 高インスリン血症に続く耐糖能異常と一過性高血糖 を呈します(14-16 週齢までに正常に戻ります)(Genuth et al. 1971, Dubuc 1976)
- ランゲルハンス氏島萎縮を伴わない膵β細胞が肥大します
- 循環総コレステロール値が増加します (HDL, LDL and VLDL を含む) (Dong et al. 2006)
- 代謝低下, 体温低下, 脳下垂体及び副腎ホルモンが高 (異常) レベルです
- 不妊 (ホモ接合体雌性)、受精能力低下 (ホモ接合体雄性)を呈します
- 創傷治癒機能が低下しています
- その他の表現型

レプチン (B6.Cg-*Lep^{ob}*/J Stock Number 000632) とレプチン受容体 (B6.BKS(D)-*Lep^{db}*/J Stock Number 000697) 突然変異は、C57BL/6J 遺伝背景で、きわめて類似した表現型を導きます。C57BLKS/J 遺伝背景 (see Stock No. 000642 phenotype)に比べ、C57BL/6J 遺伝背景のマウスは、20 週齢まで一貫した高血糖を維持しません。データは平均値±標準偏差で示されています。n = 30.

- 雄性および雌性で過剰な肥満突然変異を表現します (Figures 1 and 3)
- B6.Cg-*Lep^{ob}*/J マウスは、4-6 週齢で最も過剰な高血糖症を示します。値は、その後時間の経過とともに低下します(Figure 2)
- B6.BKS(D)-*Lep^{db}*/J マウスは、6-10 週齢で高血糖症のピークを示します。それゆえ値はその後低下します (Figure 4)

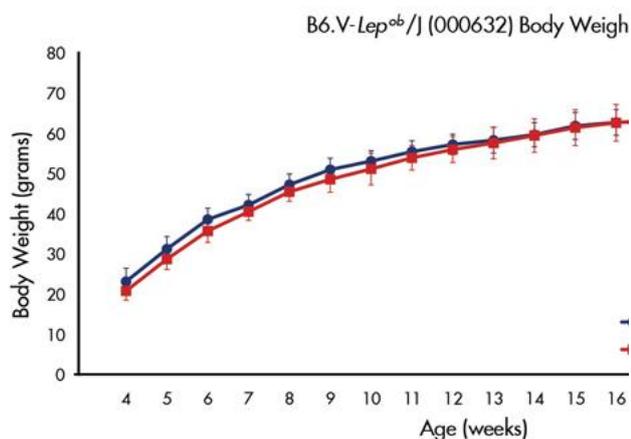


Figure 1. Weekly body weight of male and female B6.Cg-*Lep^{ob}*/J homozygotes (*ob/ob*).

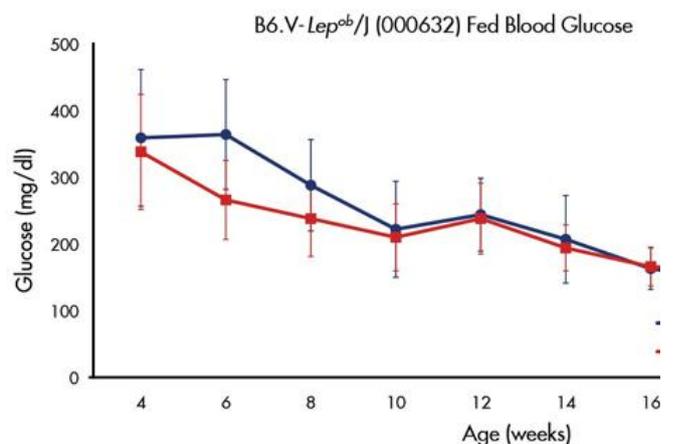


Figure 2. Fed blood glucose of male and female B6.Cg-*Lep^{ob}*/J homozygotes (*ob/ob*) recorded biweekly.

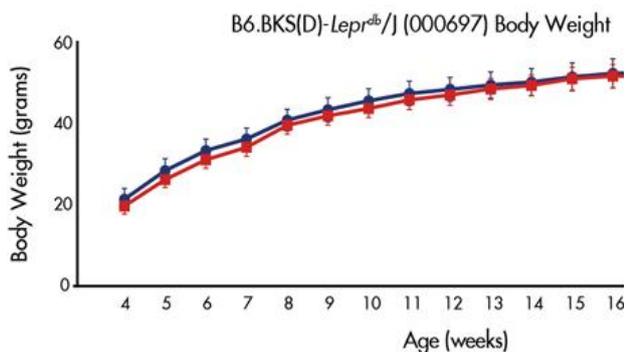


Figure 3. Weekly body weight of male and female B6.BKS(D)-*Lepr^{db}/J* homozygotes (*db/db*).

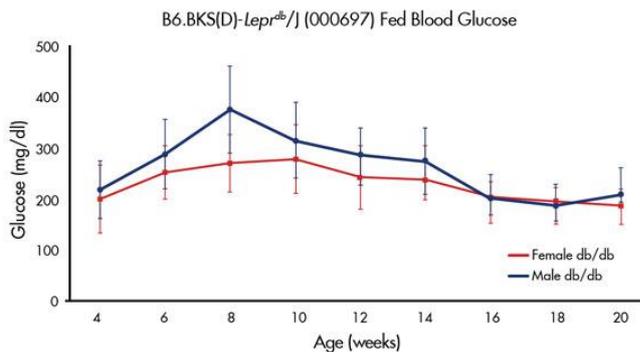


Figure 4. Fed blood glucose of male and female B6.BKS(D)-*Lepr^{db}/J* homozygotes (*db/db*).

BKS.Cg-*Dock7^m +/+ Lepr^{db}/J* (000642)

- 過食により 4 週齢までに肥満になります (Hummel et al. 1966)
- 8 週齢まで続く高血糖を伴う耐糖能異常と一過性高インスリン血症を示します
- 重篤な膵ランゲルハンス氏島の委縮が生後 10 ヶ月齢で低インスリン血症や死亡原因となります (Like et al. 1970)
- 多飲、多尿、増加した糖新生酵素活性そして増加した代謝効率に特徴付けられます
- 末梢神経障害、腎症、心筋症、そして創傷治癒機能低下を呈します (Norido et al. 1984, Wendt et al. 2003, Giacomelli et al. 1979, Werner et al. 1994)
- 不妊 (ホモ接合体の雌性)、授精能力低下 (ホモ接合体雄性)を示します

C57BKS/J 遺伝背景におけるレプチン受容体突然変異(BKS.Cg-*Dock7^m +/+ Lepr^{db}/J*)は、雌雄ともに重篤な肥満を呈します(Figure 1)。C57BL/6Jにおける突然変異と異なり(see Stock No. 000697 phenotype), これらのマウスは進行性で、継続する高血糖症を発症します。(Figure 2)。データは平均値±標準偏差で示しています。 n = 30.

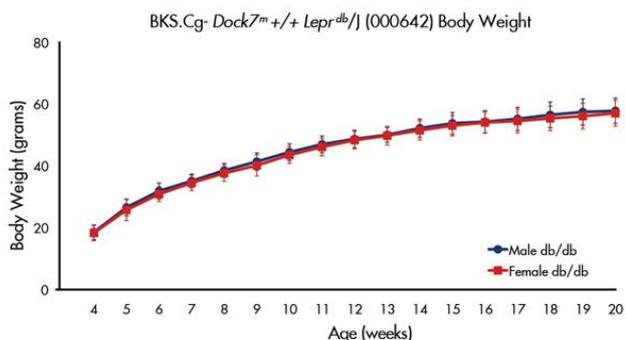


Figure 1. Weekly body weight of male and female BKS.Cg-*Dock7^m +/+ Lepr^{db}/J* homozygotes (*db/db*).

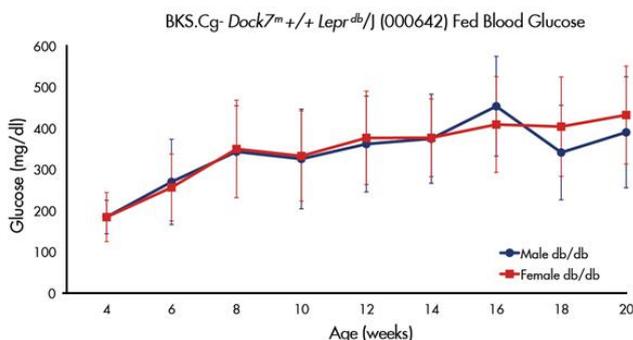


Figure 2. Fed blood glucose of male and female BKS.Cg-*Dock7^m +/+ Lepr^{db}/J* homozygotes (*db/db*) recorded biweekly

C57BL/6J Diet-Induced Obesity

(B6 DIO)

- Diet-induced obesity は 60Kcal%の高脂肪食を給餌します
- 8 週齢までに耐糖能異常と前糖尿病性食餌性高血糖となります
- Rosiglitazone 投与により耐糖能とインスリン抵抗性が改善されます
- 高インスリン血症、高脂血症、レプチン抵抗性、そして高血圧を発症します
(Collins et al. 2004; Petro et al. 2004; Rossmesl et al. 2003; Van Heek et al. 1997; Surwit et al. 1995)

C57BL/6J DIO マウスにおける Rosiglitazone の影響:

http://jaxmice.jax.org/diomice/dio_rosiglitazone.html

- ✓ Rosiglitazone は、メタボリック研究においてリファレンス化合物として共通に使用されている抗糖尿病薬です
 - ✓ ジャクソン研究所における C57BL/6J DIO モデルを使用した Rosiglitazone の In Vivo サービスの研究から以下のとおり結論付けられました。
 - ✓ 20 週齢で実験が開始され、雄の C57BL/6J DIO マウスは、25mg/Kg の Rosiglitazone または媒体のみを 6 週間投与されました
- Rosiglitazone は、C57BL/6J DIO マウスの耐糖能を改善しました (Figure1)
 - Rosiglitazone に応答しインスリン感受性が増加しました (Figure2)
 - Rosiglitazone 治療は、体重を増加させました (Figure3)

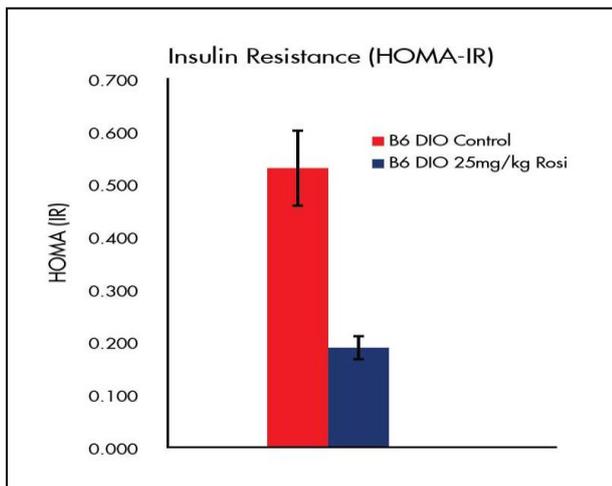


Figure 1. Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) of male DIO mice (n=20). After 6 weeks of treatment, mice were fasted for 16 hours and dosed with 2g/kg glucose by oral gavage. Mean blood glucose levels were measured by tail tip bleed at 15, 30, 60, 90 and 120 minutes post administration.

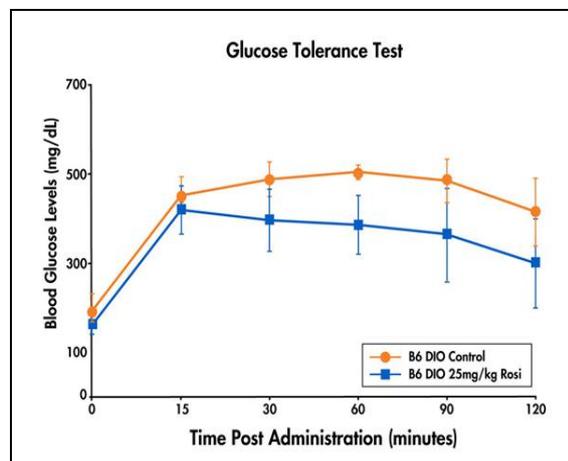


Figure 2. Homeostasis model assessment as an index of insulin resistance (HOMA-IR) for male DIO mice treated for 6 weeks. Rosiglitazone significantly improved insulin sensitivity ($p = 0.000236$).

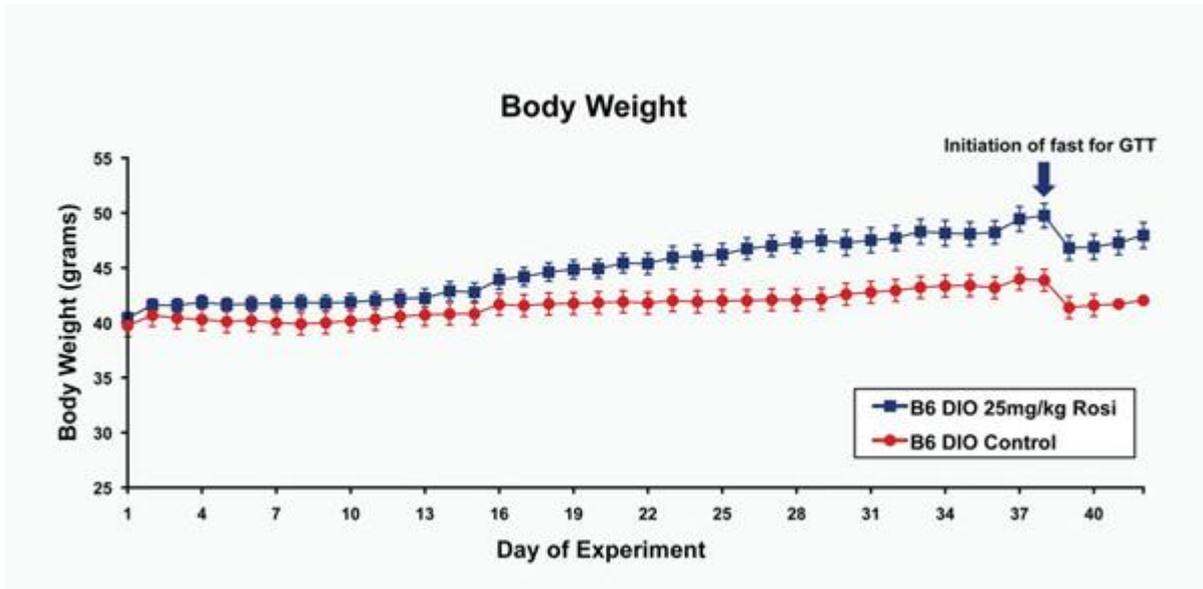


Figure 3. Body weight of male DIO mice (n=20) fed 60 kcal% fat diet and treated subcutaneously for 6 weeks. The weight drop observed at 38 days of treatment corresponds with a 16 hour fasting period required for OGTT.

C57BL/6J Diet-induced obesity (DIO) 表現型 :

- B6 DIO マウスは、血糖値の上昇と耐糖能異常を伴う前2型糖尿病と肥満のモデルです。明らかな糖尿病は発症しません。以下のデータ (Figures 1-3) は、6 週齢時に 60 kcal% 高脂肪食または、10 kcal% 脂肪食を給餌し採取しました。血糖値測定は、OneTouch® Ultra hand-held glucometer を使って調べました。飼料は Research Diets 社より入手しました。

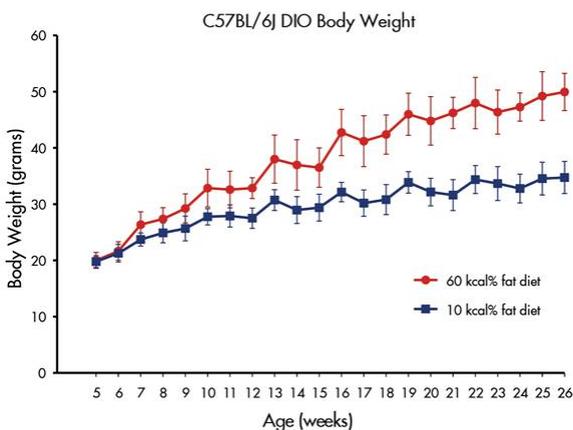


Figure 1. Mean body weights of C57BL/6J males fed either D12450B 10 kcal% fat or D12492 60 kcal% fat diets. Weights were measured weekly at the same time

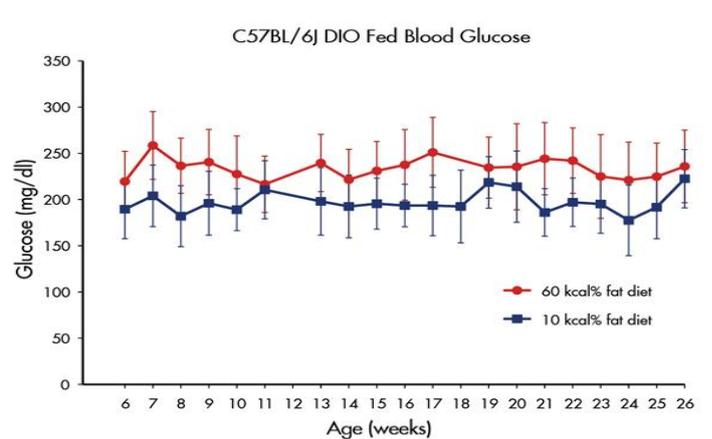


Figure 2. Mean fed blood glucose levels of C57BL/6J males fed either D12450B 10 kcal% fat or D12492 60 kcal% fat. First data point was collected after one week on diet. Blood glucose was measured weekly at the same time of day.

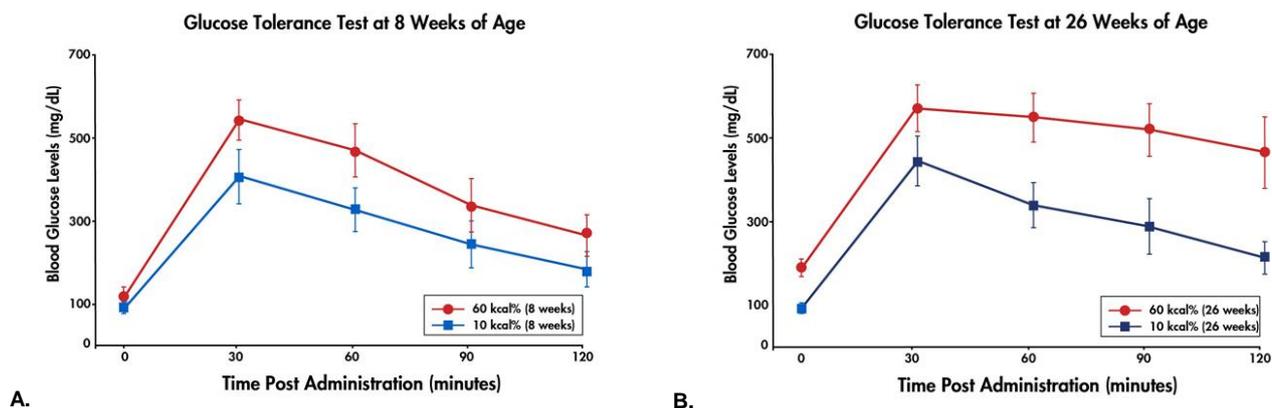


Figure 3 A & B. Mean blood glucose levels following Oral Glucose Tolerance Test (OGTT). A) 8 weeks of age B) 26 weeks of age. Mice were fasted 14-16 hours and glucose was administered by oral gavage at 2g/kg body weight. Blood glucose was measured in 30 min interval.

NONcNZO10/LtJ (004456)

- 27kcal%(10-11%wt/wt)脂肪食で過食を伴わない中等度の食餌性肥満を呈します
- 雄は、10週齢までに耐糖能低下から非絶食時の高血糖症に移行します
- 24週齢までにランゲルハンス氏島の過形成とそれに続く委縮により、中等度の高インスリン血症を呈します (Leiter and Reifsnyder 2004)
- レプチンとトリグリセリドが上昇します (Reifsnyder and Leiter 2002; Leiter and Reifsnyder 2004)
- 軽度の糸球体硬化症を呈します (Leiter and Reifsnyder 2004)

NONcNZO10/LtJ の表現型：

NONcNZO10/LtJ (RCS-10 としても知られています) 雄マウスは、中等度高脂肪食(LabDiet 5K20; 11% fat, w/w) 給餌により、過剰な体重増加を伴うことなしに、成熟すると以下の特徴を含む多遺伝因子性糖尿病を発症します。

- ✓ db/db マウスと異なり中等度体重が増加します (Figure1)
- ✓ 若齢で発症する db/db マウスと対照的に、年齢とともに非絶食時高血糖を発症します (Figure 2)
- ✓ 16週齢までに耐糖能異常を示します (Figure3)
- ✓ 血中ブドウ糖レベルの安定した指標であるグリコヘモグロビン (%HbA1c) が増加します (Figure4)
- 雄マウスは、11%高脂肪食給餌によりメタボリック表現型を呈します。もし、雄が低脂肪食 (4%w/w) を給餌された場合、それらは顕著に低血糖値を呈します。そしてより耐糖能が上昇します。
- NONcNZO10/LtJ♀マウスは、何れの飼料でも糖尿病を発症しません (JAX® NOTES Issue 497, Spring 2005).
- 血糖値は、OneTouch® Ultra hand-held glucometer を使用して測定された。耐糖能試験では、マウス

は 14-16 時間絶食された後、ブドウ糖を 2g/Kg/体重 経口的に投与された。血糖値は 30 分間隔で測定された。

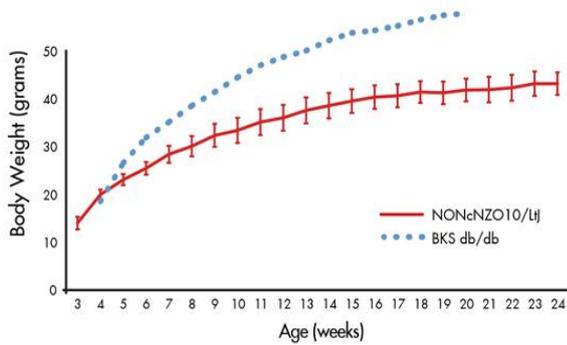


Figure 1. Modest weight gain of NONcNZO10/LtJ mice. Weekly body weights of NONcNZO10/LtJ males maintained on an 11% fat diet. Data represent mean values and standard deviations of 20 mice. As a reference, the mean body weights from BKS db/db mice (BKS.Cg-*Dock7*^m +/+ *Lepr*^{db}/J, Stock No. (000642) are included from a separate study.

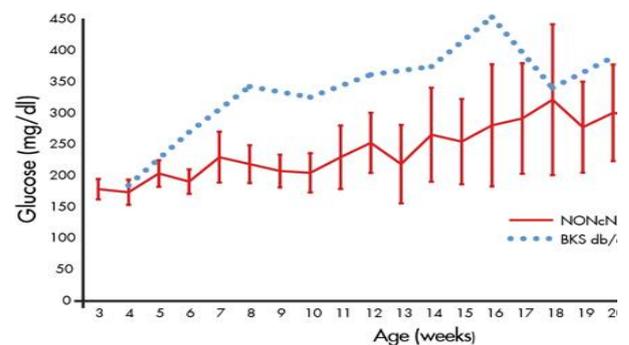


Figure 2. Non-fasting hyperglycemia increases with age. Weekly non-fasting blood glucose values from NONcNZO10/LtJ males maintained on an 11% fat diet. Data points represent mean values and standard deviations of 20 mice. As a reference, mean blood glucose values of BKS db/db mice (BKS.Cg-*Dock7*^m +/+ *Lepr*^{db}/J, Stock No. (000642) are included from a separate study.

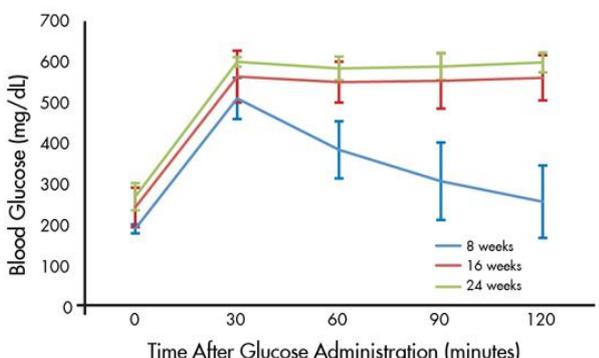


Figure 3. Glucose intolerance by 16 weeks of age. Oral glucose tolerance test of NONcNZO10/LtJ males on an 11% fat diet. Data points represent mean values and standard deviations of 10 mice.

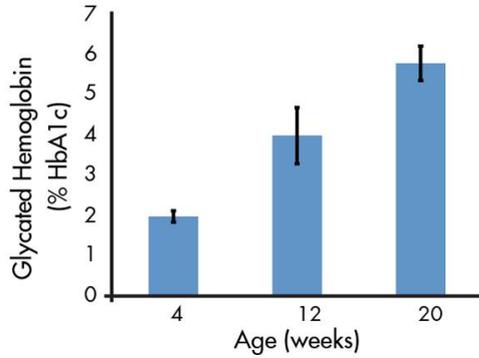


Figure 4. Glycated hemoglobin increases with age. The percentage of glycated hemoglobin (% HbA1c) at different ages, reported in International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) units. Values represent means and standard deviations of 10 mice per age.

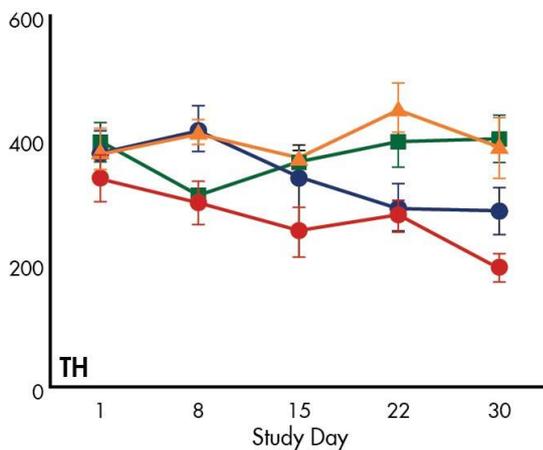
TALLYHO/JngJ (005314)

- 雌雄ともに中等度の肥満を呈します (Kim et al. 2006)
- 雄の離乳時血糖値は正常です。4 週齢までに耐糖能異常を発症し、10-14 週齢までに高血糖症を発症します(Kim et al. 2001, 2005, 2006).
- 雄は高インスリン血症であり、8 週齢までに血症インスリンレベルは 8-12ng/ml を呈します (Kim et al. 2001, 2005, 2006).
- 両性ともに腓肥大と過形成を発症します (Kim et al. 2001, 2005, 2006).
- 雄は、中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロール、遊離脂肪酸の上昇を伴う重篤な脂質異常症を示します(Kim et al. 2001, 2006).
- 雄は、高濃度の Rosiglitazone 投与により、血糖値が低下し、耐糖能異常が改善します (ジャクソン研究所未発表)

TALLYHO/JngJ の Rosiglitazone に対する反応 :

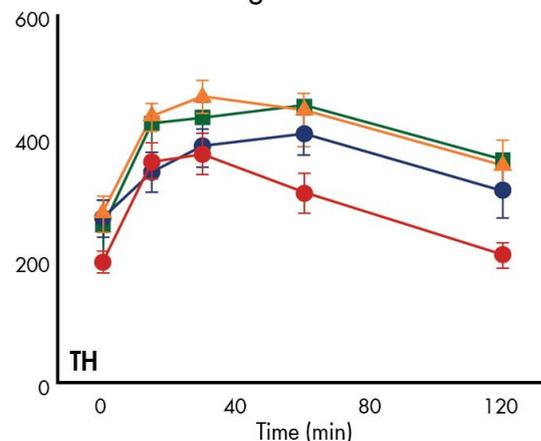
ジャクソン研究所 *In Vivo Services* は、標準化合物である Rosiglitazone の血糖降下および耐糖能改善の可能性を検討しました。9 週齢の TALLYHO/JngJ 雄(n = 8) は、4 週間、0, 3, or 30 mg/kg/day 投与されました。非絶食血糖値レベルは、毎週記録され、景行ブドウ糖負荷試験 (OGTT)は、試験終了時に実施されました。

Change in fed blood glucose over time



- Rosiglitazone (30mg/kg)
- Vehicle
- ▲ Rosiglitazone (3mg/kg)
- Naive

Effect of rosiglitazone on glucose tolerance in fasting TALLYHO mice



- Rosiglitazone (30mg/kg)
- Vehicle
- ▲ Rosiglitazone (3mg/kg)
- Naive

Rosiglitazone at 3mg/kg had no effect, but 30mg/kg progressively lowered fed blood glucose

Rosiglitazone at 30 mg/kg also improved the ability of TALLYHO/JngJ mice to clear blood glucose following challenge in the OGTT, indicating improved glucose tolerance.

TALLYHO/JngJ の表現型詳細 :

TALLYHO/JngJ 雄は、標準マウス飼料(6% fat, w/w) の給餌により糖尿病を発症します。この新しい多遺伝子 2 型糖尿病モデルは次の特徴を含んでいます :

- ✓ db/db や ob/ob 突然変異マウスの様な重篤な体重増加を伴わない糖尿病です(Figure 1)
- ✓ 非絶食下での高血糖です (Figure 2)
- ✓ 8 週齢までに耐糖能異常になります (Figure 3)
- ✓ 16 週齢と 24 週齢でも同様の結果を得ています
- ✓ グリコヘモグロビン (% HbA1c)は、血糖値レベルマーカーとして安定していますが、加齢とともに上昇します(Figure 4)
- ✓ 血糖値は、14-16 時間絶食後 OneTouch® Ultra hand-held glucometer を使用して測定されました。そしてブドウ糖は、 2g/kg 体重、強制経口投与され、血糖値は 30 分間隔で測定されました。

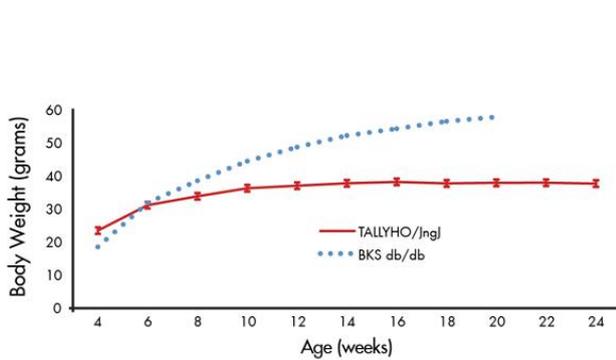


Figure 1. Modest weight gain of TALLYHO/JngJ mice. Biweekly body weights of TALLYHO/JngJ males. Data represent mean values and standard deviations of 20 mice. As a reference, the mean body weights from BKS db/db mice (BKS.Cg-Dock7^m +/+ Lep^{db}/J, Stock No. 000642) are included from a separate study.

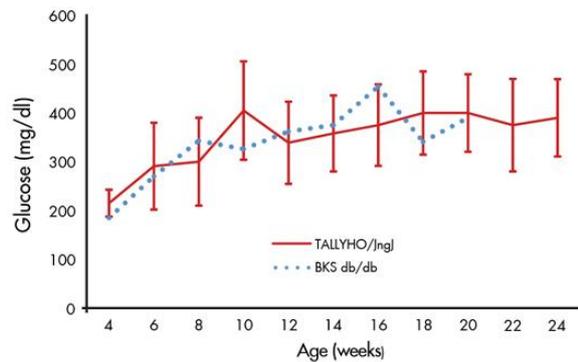


Figure 2. Elevated non-fasting blood glucose in TALLYHO/JngJ mice. Biweekly non-fasting blood glucose values of male TALLYHO/JngJ mice. Data represent mean values and standard deviations of 20 mice. As a reference, mean blood glucose values of BKS db/db mice (BKS.Cg-Dock7^m +/+ Lep^{db}/J, Stock No. 000642) are included from a separate survey.

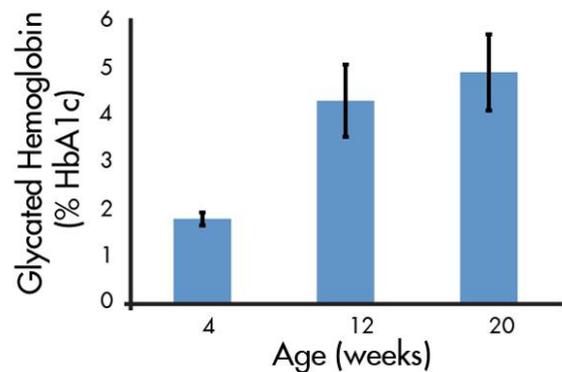
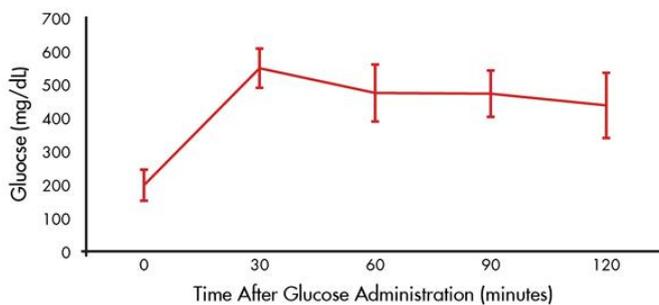


Figure 3. Glucose intolerance by 8 weeks of age. Oral glucose tolerance test (OGTT) of 8week old TALLYHO/JngJ males. Data represent mean values and standard deviations of 10 mice.

Figure 4. Glycated hemoglobin increases with age. The percentage of glycated hemoglobin (% HbA1c) at different ages, reported in International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) units. Values represent means and standard deviations of 10 mice per age.

KK.Cg-A^y/J (002468)

- 中等度肥満を伴う過食モデルです (Chang AY et al. 1986. The Upjon colony of KKAy mice: a model of obese type II diabetes. In: Diabetes 1985. Serrano-Rios M, Lefebvre PJ (eds), Elsevier. Pp.466-70)
- ランゲルハンス氏島の肥大と過形成を伴う、早期の重篤な高血糖と耐糖能異常、高インスリン血症およびインスリン抵抗性、HbA1cの上昇、微量のアルブミン尿を呈します(Okazaki et al. 2002)
- 雄は糖尿病性の糸球体腎炎と動脈硬化を発症します(Asano et al. 2004; Iwatsuka et al. 1970; Okazaki et al. 2002).

BTBR.V(B6)-Lep^{ob}/WiscJ (004824)

- 過食であり、6週齢までに相当の肥満になります (Lan et al. 2003)
- 雄と雌のホモ接合体は、それぞれ6から8週齢で糖尿病になります (Lan et al. 2003)
- 10週齢までに絶食下血症グルコースレベルは400mg/dlに達する重篤な高血糖を呈します
- 雄では、血中高トリグリセリドを伴う進行性の高トリグリセリド血症を発症し、初期のインスリン過剰分泌はその後ランゲルハンス氏島委縮につながり、マウスは低インスリン血症となります
- 8週齢までに初期の糸球体腎症となり、20-22週齢までに高度な糖尿病性腎症の病理学的な特徴を示します(Hudkins et al. 2010)

BKS.Cg-Lepr^{db} Nos3^{tm1Unc}/RhrsJ (008340)

- 中等度高血圧と急速に進行する糖尿病性腎症 (Zhao et al. 2006)
- 過食により4週齢までに肥満になる (Hummel et al. 1966)
- 8週齢までに重篤な高血糖を伴った耐糖能異常を発症し、一過性の高インスリン血症となります
- 高インスリン血症が原因となる重篤なランゲルハンス氏島委縮により10ヶ月齢までに死亡します (Like et al. 1970)
- 多飲、多尿を示し、増加した糖申請酵素活性とメタボリック代謝効率は、末梢の神経障害、腎症、心筋症そして創傷治癒遅延を引き起こします(Norido et al. 1984, Wendt et al. 2003, Giacomelli et al. 1979, Werner et al. 1994)
- ホモ接合体の雌は不妊、ホモ接合体の雄は受精能力が低下します <http://jaxmice.jax.org/diabetes/widely.html>