



肥満を伴わず糖尿病を発症する 革新的モデルマウスを開発

～非肥満 2 型糖尿病予防・治療法の開発に期待～

【 概 要 】

日本大学医学部小児科学系小児科学分野の長野伸彦准教授と森岡一朗主任教授らの研究グループは、子宮内虚血による低出生体重仔マウスが成獣期に肥満を伴わないにも関わらず高血糖を発症することを見出し、その作成方法を 2020 年に特許出願しました（特願 2020-116354）。

この度、その高血糖発症の機序が、ミトコンドリア機能異常に伴う筋肉量の減少による筋原性の 2 型糖尿病であることを世界で初めて明らかにし、2022 年 7 月 8 日（日本時間）に科学雑誌「Biomedicines」にオンライン掲載されました。

世界の中で我が国は肥満を伴わない 2 型糖尿病の発症が多いことはよく知られています。その新規治療法の開発研究を可能にする画期的なマウスモデルです。本モデルを用いた研究成果が臨床応用に向けた開発研究につながることで大きく期待されます。低出生体重児の割合が減少していない我が国の現状では、数十年後にそれらの児が成人に達した際に、この非肥満 2 型糖尿病を発症する患者が激増する可能性があります。そのため、これは持続可能な開発目標（SDGs）の 1 つの「すべての人に健康と福祉を」に大きく貢献するものです。

【 研 究 内 容 】

日本は先進国で唯一、低出生体重児の出生頻度が全出生の約 10%で減少していない国です。低出生体重児、特に在胎週数に比して出生体重が小さい児である Small-for-gestational age (SGA) 児（注 1）の将来の健康障害の克服が急務で、そのための予防法・治療法の開発は我が国の喫緊の課題になっています。私たちは、早期産 SGA 児は、乳幼児期には肥満にならないことを実臨床で世界に先駆けて明らかにしてきました (Sci Rep. 2016)。さらに、SGA 児は肥満にならずとも糖尿病発症のリスクが高いことに気づきました (J Diabetes Investig. 2020, Int J Environ Res Public Health. 2022)。しかし、今までこのような低

出生体重で出生後成人期に肥満を伴わない2型糖尿病の病態解明・新規治療法開発を研究するための適切な動物モデルはありませんでした。今回我々は、子宮内虚血操作により低出生体重で出生後、成獣期に肥満を伴わない2型糖尿病モデルマウスの作成に世界で初めて成功しました（特願 2020-116354）。この日本大学小児科モデルは、驚くことに、成獣期の体重が少ないにも関わらず、血糖値が高値です。更に、その高血糖の発症機序の要因が、酸化ストレスの増加によって引き起こされるミトコンドリア機能異常に伴う除脂肪重量の減少であることを明らかにしました。

【 今後の展開 】

今回開発されたマウスモデルは、胎内で低栄養環境に適合するための体質変化が生じ、出生後に糖尿病を発症することを示しています。すなわち、実臨床と合致し、実際のヒト臨床に近いものです。本モデルの病態と治療法が解明できれば、非肥満2型糖尿病を発症するリスクが高い低出生体重児の予測や早期治療が可能になると考えられます。現在本モデルを用いて、高血糖発症予防や治療効果についての研究を開始しています。その結果、日本に多い非肥満2型糖尿病の予防法や新規治療法開発に大きく貢献できます。

【 用語解説 】

（注1）Small-for-gestational age (SGA) 児：在胎週数に比して出生体重が小さい児

【 本研究について 】

1. 本モデルでは、子宮内虚血によって低出生体重仔が生まれ（虚血群：平均 1.5 g、コントロール群：平均 1.8 g）、離乳後普通食で、成獣期に低体重（虚血群：平均 35.0 g、コントロール群：40.0 g）にも関わらず高血糖を発症しました（空腹時血糖：虚血群は平均 189 mg/dL、コントロール群は平均 76 mg/dL）。
2. インスリン、HOMA-R はそれぞれ中央値で虚血群 3.9 μ IU/mL、2.08、コントロール群 1.0 μ IU/mL、0.16 であった。虚血群はコントロール群に比べてインスリン、HOMA-R が有意に高く（ $p < 0.05$ ）、インスリン抵抗性を有し、2型糖尿病を呈していました。
3. 脂肪重量、除脂肪重量は、虚血群が 17.8 g、17.2 g、コントロール群が 18.2 g、22.3 g であり、虚血群はコントロール群と比較して除脂肪重量が軽かった（ $p < 0.01$ ）。この結果は、筋肉量の減少を示唆しました。
4. 肝臓のメタボローム解析では、ATP、乳酸の中央値はそれぞれ虚血群 16.0 nmol/g、14.9 nmol/g、コントロール群 37.0 nmol/g、5.7 nmol/g と虚血群では、ATP が低く、乳酸が高値であり（ $p < 0.05$ ）、ミトコンドリア機能異常の存在が確認され、高血糖発症の機序の要因の一つは、ミトコンドリア機能異常の存在が考えられました。

発表論文

Katayama D, Nagano N, Shimizu S, Nakazaki K, Matsuda K, Tokunaga W, Fuwa K, Aoki R, Morioka I.

A non-obese hyperglycemic mouse model that develops after birth with low birthweight.

Biomedicines 2022, 10, 1642. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071642>

【 問い合わせ先 】

森岡一朗（もりおか いちろう）、長野伸彦（ながの のぶひこ）

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

所在地：〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

TEL: 03-3972-8111 内線 2440

E-mail: morioka.ichiro@nihon-u.ac.jp, nagano.nobuhiko@nihon-u.ac.jp

※取材にお越しいただく際は、あらかじめ上記連絡先までご一報願います。

発信元：日本大学企画広報部広報課 〒102-8275 東京都千代田区九段南四丁目 8 番 24 号

TEL 03-5275-8132 FAX 03-5275-8321

<https://www.nihon-u.ac.jp>