

低用量 STZ 誘発性糖尿病モデルブタの作製

目的

糖尿病モデルとしてはマウス・ラットなどの小動物を用いた薬物誘発性或いは遺伝子改変モデルが利用されている。しかし、人工膵臓などのデバイスの開発には小さすぎるため、大型動物における糖尿病モデルが望まれている。そこで、今回ミニブタを用いたストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルの開発を試みた。

方法

動物：ゲッチングンミニブタ オス

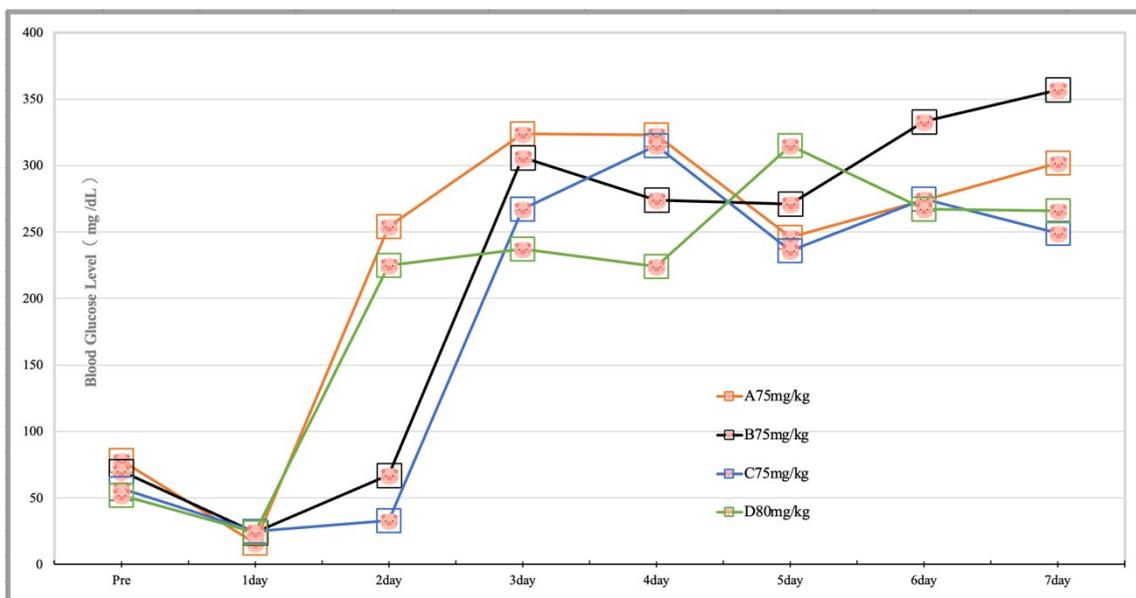
月齢：12ヶ月齢

方法：メドミジン/ミダゾラムを筋肉内投与することによりブタを鎮静化し、イソフルラン麻酔下で経皮的に CV カテーテル留置を行なった。生理食塩液を用いて 1%濃度になるように調製したストレプトゾトシン(以下, STZ)を留置したカテーテルを通して 75 或いは 80mg/kg になるようにシリンジポンプを用いて投与した。また、この留置したカテーテルは血糖値測定用の採血カテーテルとしても利用した。

STZ 投与当日を 0day とし、血糖値の測定は STZ 投与前(Pre), その後 7day まで毎日 1 回、給餌前にカテーテルより採血し、空腹時血糖値の測定を行った。

なお 0day は絶食とし、1day から通常の給餌を再開した。

結果



血糖値の変動を図に示す。

血糖値はいずれの動物も 1day では Pre 値よりも下がり, その後 2day から上昇した. 3day ではすべての動物で明確な血糖値の上昇が認められ, 7day まで 250~350mg/dl の範囲で安定した高い血糖値を示した. また, スレプトトシンの 75mg/kg と 80mg/kg の間では明確な差は認められなかった.

高血糖化後の一般状態として, 多飲多尿の症状が観察されたが, その他に異常は認められなかった.

まとめ

今回、大動物の糖尿病モデルを作製することを目的にミニブタにストレプトゾトシンを投与した。その結果、安定した高血糖を示し、糖尿病モデルの作製に成功した。

ブタに糖尿病を作製する場合のストレプトゾトシンの用量は多くは 150mg/kg の単回投与或いは 50mg/kg の 3 回投与などが報告されている。しかし、今回 75 或いは 80mg/kg の単回投与により高血糖のモデルが作製できることから、STZ による高血糖に起因しない副作用等を抑制することが可能になり、モデル作製の費用も抑制することが可能となった。

全ての動物で 1day の血糖値が下降したことについては、Pre 値測定時には鎮静剤としてメドトミジンの影響があり、通常よりも高い血糖値を示していたと考えられる。また STZ による β 細胞の破壊によって、貯蔵されていたインスリンが放出されるとの報告があり、その影響により、一過性に血糖値が下がった可能性も考えられる。しかし、今回の STZ の用量が低いことを考慮すると、1day では STZ による β 細胞の破壊がまだ進んでおらず、通常空腹時血糖値を示していると思われる。

本試験において 75mg/kg と 80mg/kg では一般状態、および血糖値に差はなかったが、過去の実験においては、75mg /kg では 17day 以降に血糖値が下降し始め、Pre 値まで下がる個体が一定数認められたが、80mg /kg ではこの現象は起こっていない。このことから長期間安定した高血糖を維持するには STZ の投与量は 80mg /kg が必要と考えられる。

また、ブタの血糖値を測定する場合、鎮静下、麻酔下或いは拘束下で血液を採取する必要があり、鎮静・麻酔下だと鎮静薬や麻酔薬の影響、拘束の影響により、血糖値が上がる傾向があるが、本試験のように採血用のカテーテルを留置して無麻酔・無拘束で採血を行うことにより、血糖値の変動を抑えることも可能である。

以上のことから、本試験の手法により、STZ の用量を下げることにより、副作用、費用を抑制することが可能になり、安定した血糖値を示すモデルの作製ができ、今後糖尿病に関するデバイスの開発、糖尿病治療薬の開発に繋がるモデルとして利用できる。