ヒトの実臨床に近い！

非肥満型高血糖発症モデルマウスの作製方法

低出生体重–非肥満型高血糖発症の病態を解明するために，ヒトの実臨床の条件に近い動物モデルの作製方法を開発。
低体重に関わらず高血糖を発症するマウスモデルの作製に世界で初めて成功。

日本大学
医学部
医学科小児科学

長野 伸彦

我が国では，超早産児の救命率が向上し，総出生数は減少しているが，早産SGA児は減少傾向になく，将来的に早産SGA児で出生した糖尿病の患者数は増加することが予想される。
早産児の成長と発達研究の次の展開として，日本大学小児科診療班横断型研究グループを構築し，DOHaDの病態解明，低出生体重–非肥満型糖尿病の予防法や新たな治療法の開発を目指している。

ポイント

- 子宮内虚血による**低出生体重ー高血糖発症マウス**
- **ヒトの実臨床に近い**モデルマウス

➡ **DOHaD説***を基礎実験で解析することを可能に

＊Developmental Origins of Health and Disease
DOHaD説とは、“胎児期や生後直後の健康・栄養状態が、成人になってからの健康に影響を及ぼす”という考え方である。
（日本産婦人科医会の資料より）

こんな研究や開発ニーズに

- **低出生体重ー糖尿病発症メカニズムの解明**
- **低出生体重ー糖尿病発症予防・治療研究**
- 栄養補助食品作製技術を持つ方
- 糖尿病発症予防食品や医薬品を開発中の企業
- DOHaD分野への展開を考えている企業

こんな企業の方を探しています

自主創造 日本大学 NIHON UNIVERSITY

日本大学産官学連携知財センター（NUBIC）
E-mail: nubic@nihon-u.ac.jp　https://www.nubic.jp

非肥満型高血糖発症モデルマウスの作製方法

日本大学 医学部 医学科小児科学 長野 伸彦

背景

DOHaD説（倹約表現型の胎児プログラミング）

女性のやせ志向

妊娠末期の母体の低栄養
↓
生存のための胎児の適応・プログラミング
↓
インスリン抵抗性の獲得・脂質異常
＋
胎児発育不全・低出生体重児

富栄養環境 ……（乳幼児期におけるタンパク質の過剰摂取）→ インスリン抵抗性・脂質異常の持続

メタボリック症候群
2型糖尿病・肥満・高血圧・高脂血症 ▶ 出生後の環境とのミスマッチ（DOHaD）

DOHaD*説とは、“胎児期や生後直後の健康・栄養状態が、成人になってからの健康に影響を及ぼす” という考え方である。（日本産婦人科医会の資料より）
＊Developmental Origins of Health and Disease

他の研究/技術との相違点

本アニマルモデルと既報の比較

	本モデル	既報①	既報②	既報③
構成	マウス妊娠後期子宮動脈結紮	ラット妊娠後期子宮動脈結紮	栄養制限型	遺伝子組換え型
実臨床の条件と比較	近い	近い	かけ離れている	かけ離れている
成獣期での高血糖	証明済み	確認されていない	確認されていない	確認されていない
その他	DOHaDの概念に近い	インスリン抵抗性，β細胞機の評価のみを実施（高血糖モデルではない）	母体低栄養のモデル	遺伝子機能解析が可能
適用分野	DOHaD研究 糖尿病研究	DOHaD研究 糖尿病研究	DOHaD研究 糖尿病研究	糖尿病研究

方法・結果

低出生体重ー非肥満型高血糖発症マウスモデル作製方法

妊娠16.5日のマウス
子宮動脈の血流を15分遮断

妊娠20日頃出生

低出生体重の産仔マウス
- 高脂肪食 → 肥満型糖尿病
- 普通食 → 非肥満型高血糖 ＝ **非肥満型糖尿病モデル**

発明の名称：非肥満型高血糖発症非ヒト哺乳動物の作製方法
出願番号：2020-116354
公開番号：2022-014160

Table 1. Summary of Results (n=7 each)

	Control	Ischemia	p-value
Birth weight (g)	1.9 (1.5-2.1)	1.5 (1.3-1.6)	<0.05
Body weight at 8 weeks of age (g)	41.2 (36.2-42.0)	36.9 (32.7-38.2)	<0.05
Blood glucose (mg/dL)	72.0 (58.0-91.0)	213 (147.0-272.0)	<0.01
IRI (μIU/mL)	1.0 (0.2-2.7)	3.9 (0.4-8.9)	0.03
HOMA-R	0.16 (0.04-0.58)	2.08 (0.15-3.33)	<0.01
Fat mass (g)	17.7 (16.2-20.9	16.6 (8.5-22.9)	0.95
Lean body mass (g)	22.6 (19.4-25.0)	19.1 (15.0-27.4)	<0.05
Total cholesterol (mg/dL)	100.7 (87.2-107.3)	97.5 (79.3-144.5)	0.94
Total triglycerides (mg/dL)	32.9 (18.7-56.9)	89.6 (23.0-139.1)	0.02

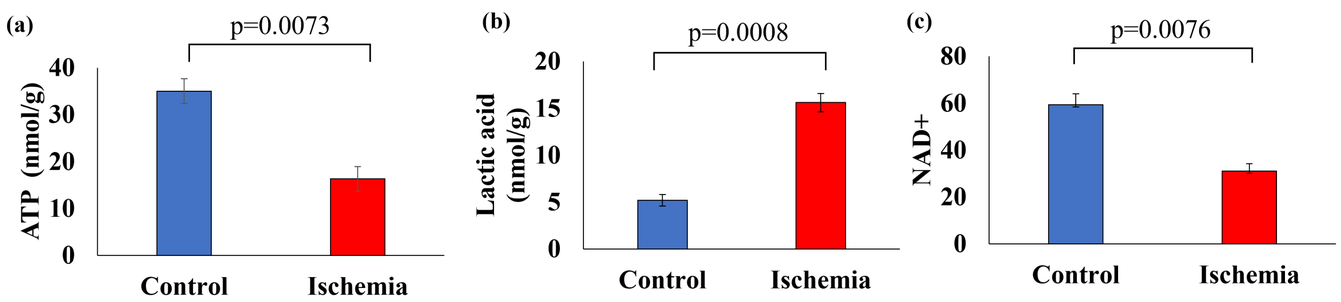

Figure 1. Mitochondrial function (n=3 each)

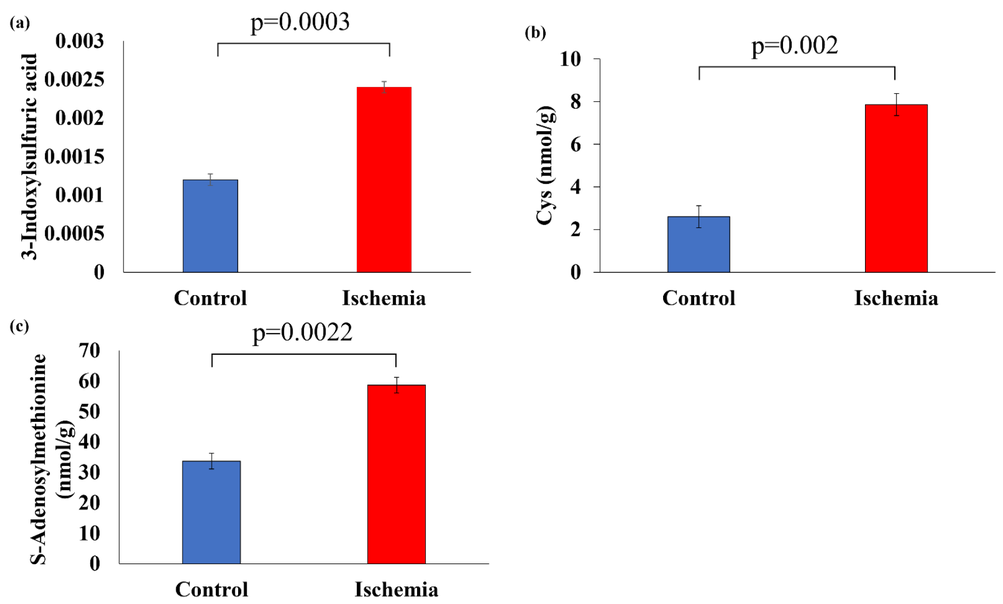

Figure 2. Oxidative stress markers (n=3 each)

まとめ

① 子宮内虚血による**低出生体重-高血糖発症モデルマウス**は，ヒトの**実臨床に近い動物モデル**である。
② 子宮内で低栄養に曝露されその環境に適合するための体質変化とその後の**糖尿病の発症（DOHaD説）**を基礎実験で解析することを可能にした。
③ 本発明の動物モデルを用いれば，低出生体重児-非肥満型糖尿病の**病態メカニズム**を明らかにできる可能性がある。

こんな企業の方を探しています

- **低出生体重ー糖尿病発症メカニズムの解明/予防・治療研究**
- 栄養補助食品作製技術を持つ方
- 糖尿病発症予防食品や医薬品を開発中の企業
- DOHaD分野への展開を考えている企業

自主創造 日本大学 NIHON UNIVERSITY
日本大学産官学連携知財センター（NUBIC）
E-mail: nubic@nihon-u.ac.jp　https://www.nubic.jp