

BKS.Cg-*m*⁺/⁺*Lepr*^{db}/J 雄基礎データ

日本チャールス・リバー株式会社

カスタマーサポートセンター

東日本 TEL:045-474-9340 西日本 TEL:06-6307-2850 web_order@crl.com

<http://www.crj.co.jp>

特徴 (JAX® MICE DATA SHEET より抜粋)

- ① 3-4 週齢より肥満症状を呈する。血漿インスリンは 10-14 日齢で、血糖値は 4-8 週齢で急増し、II 型糖尿病モデルマウスとして有用。
- ② 多食、多飲、多尿を呈する。
- ③ 血糖値の高度上昇、膵ランゲルハンス氏島のインスリン分泌 β 細胞の重度消耗が観察される。
- ④ 寿命は約 10 ヶ月。
- ⑤ 末梢神経障害および心筋症が観察される。
- ⑥ 創傷治癒は比較的遅く、代謝効率は亢進している。

生産方法

●生産方法：

The Jackson Laboratory の基準を適用。

●飼料：

The Jackson Laboratory の組成基準に従った飼料を使用。

評価方法

●麻酔および採血：

各週齢の動物をネンブタール麻酔下で後大静脈より採血し血清を分離した。

●インスリンの測定：

マウスインスリン測定キット（生化学工業株）で測定した。

●血液生化学検査：

富士ドライケム（富士フィルムメディカル株）で測定した。

●摂餌量および摂水量：

個別飼育下で 24 時間の摂餌量および摂水量を測定した。

●尿検査

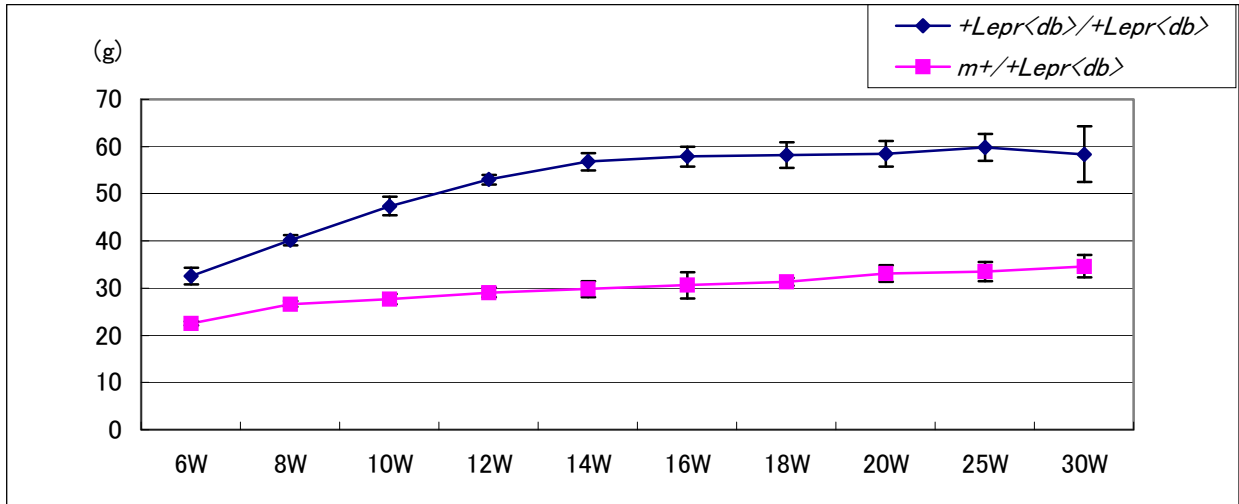
強制排尿させた尿をマルチスティック尿試験紙（バイエル株）で測定した。

表中の記載について

- ・表中のデータは平均および標準偏差を示しています。
- ・各項目ともに、グラフと総括表が記されています。
- ・表中に記載されている Genotype について $+Lepr^{db}/+Lepr^{db}$ は db/db を、 $m+/+Lepr^{db}$ は db/m+をそれぞれ示します。

結果

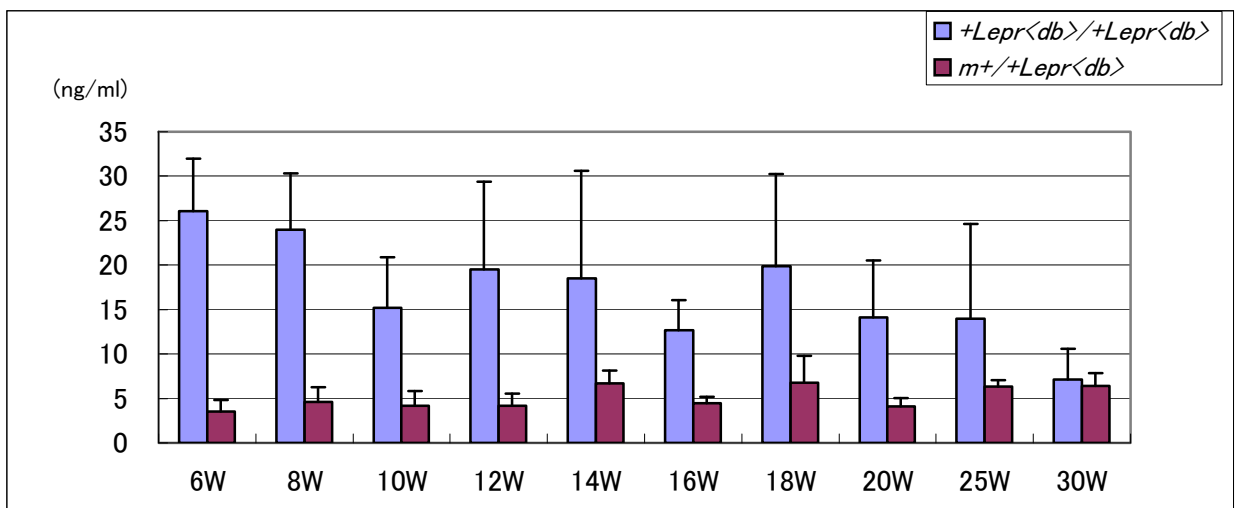
1. BKS.Cg-*m*^{+/+}*Lepr*^{db}/J 雄 体重推移



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>+Lepr^{db}/+Lepr^{db}</i>	Mean	32.5	40.2	47.4	53.0	56.8	57.9	58.2	58.5	59.8	58.4
	S.D.	1.81	1.08	1.97	0.98	1.86	2.08	2.74	2.73	2.88	5.89
<i>m^{+/+}Lepr^{db}</i>	Mean	22.5	26.6	27.7	29.1	29.8	30.6	31.3	33.1	33.5	34.7
	S.D.	0.43	0.60	1.08	0.98	1.69	2.77	0.83	1.71	2.02	2.33

g

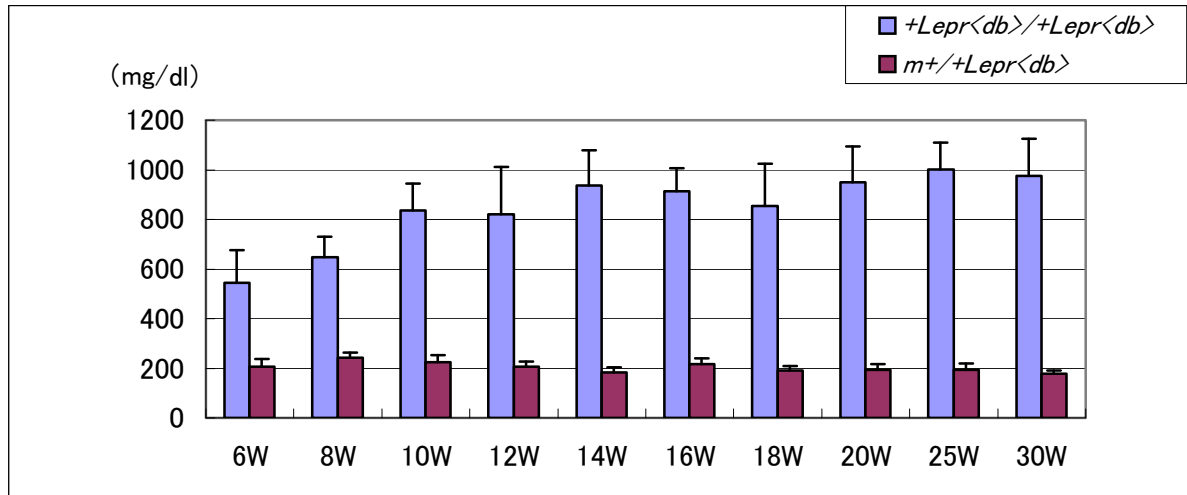
2. BKS.Cg-*m*^{+/+}*Lepr*^{db}/J 雄 血中インスリン



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>+Lepr^{db}/+Lepr^{db}</i>	Mean	26.1	24.0	15.2	19.5	18.5	12.7	19.9	14.1	14.0	7.1
	S.D.	5.87	6.34	5.65	9.86	12.09	3.38	10.34	6.42	10.65	3.43
<i>m^{+/+}Lepr^{db}</i>	Mean	3.5	4.6	4.2	4.2	6.7	4.5	6.8	4.1	6.3	6.4
	S.D.	1.36	1.64	1.61	1.34	1.47	0.71	3.00	0.97	0.74	1.40

ng/ml

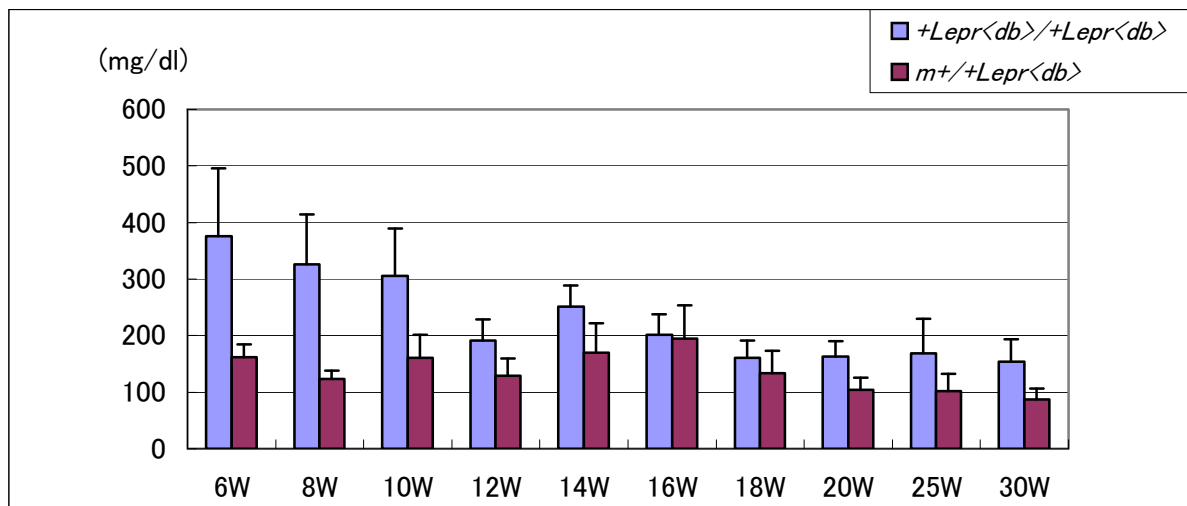
3. BKS.Cg-*m*^{+/+}*Lepr*^{db}/J 雄 血中グルコース



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>+Lepr</i> ^{db} / <i>+Lepr</i> ^{db} n=10	Mean	544	647	837	822	936	914	854	950	1002	974
	S.D.	132.4	83.6	107.8	189.4	143.5	92.1	171.5	143.6	108.4	150.1
<i>m</i> ^{+/+} <i>Lepr</i> ^{db} n=10	Mean	206	243	224	207	184	217	190	193	194	177
	S.D.	32.7	19.3	28.9	19.4	18.8	23.3	18.6	23.5	25.6	15.1

mg/dl

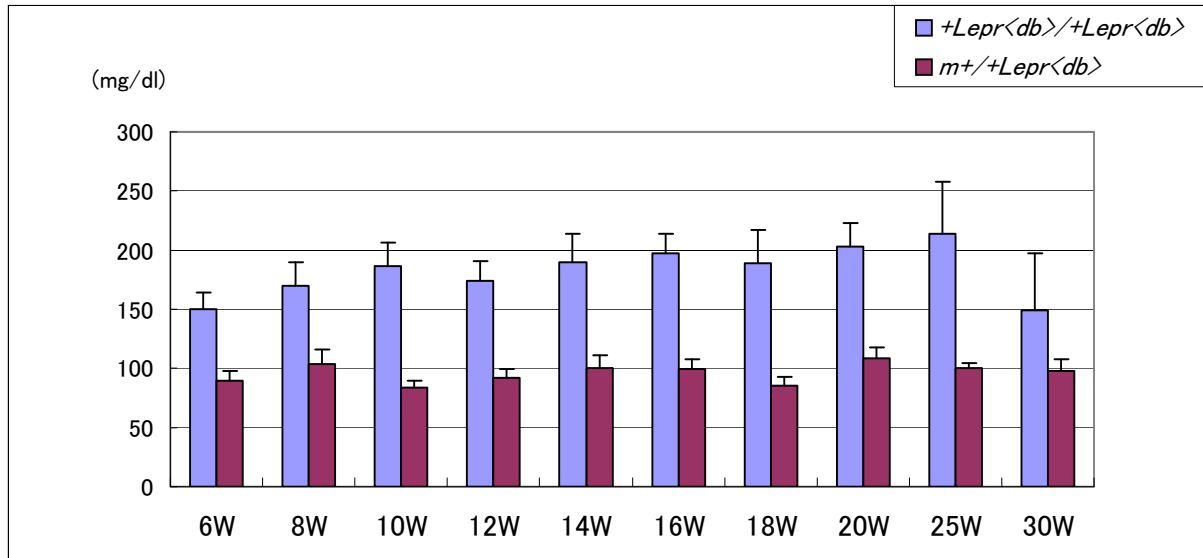
4. BKS.Cg-*m*^{+/+}*Lepr*^{db}/J 雄 血中トリグリセライド



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>+Lepr</i> ^{db} / <i>+Lepr</i> ^{db} n=10	Mean	376	326	306	191	252	201	160	163	169	154
	S.D.	120.2	88.8	84.1	37.5	36.8	36.6	31.3	27.3	61.2	40.5
<i>m</i> ^{+/+} <i>Lepr</i> ^{db} n=10	Mean	162	123	161	129	170	195	134	104	102	88
	S.D.	22.2	14.8	40.9	30.2	51.5	58.3	38.9	22.0	30.7	18.7

mg/dl

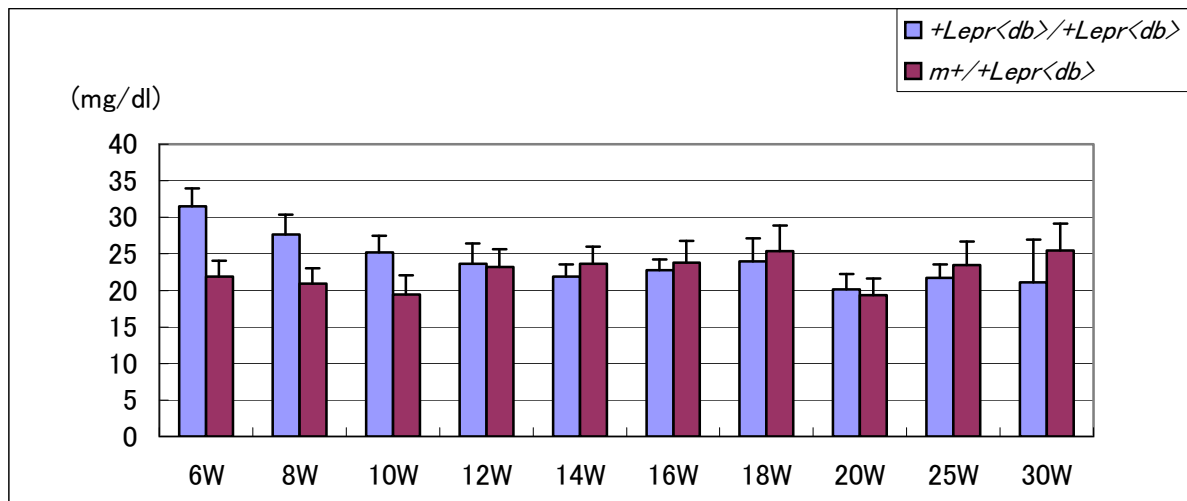
5. BKS.Cg-*m*^{+/+}*Lepr*^{db}/J 雄 血中総コレステロール



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>+Lepr</i> ^{db} / <i>+Lepr</i> ^{db}	Mean	150	170	187	174	190	197	189	203	214	149
	S.D.	14.8	19.9	19.8	16.2	23.8	16.3	28.2	19.9	43.9	48.1
<i>m</i> ^{+/+} <i>Lepr</i> ^{db}	Mean	90	103	84	92	100	99	86	109	100	98
	S.D.	8.0	12.8	5.3	7.1	10.4	8.7	7.0	8.9	4.0	9.4

mg/dl

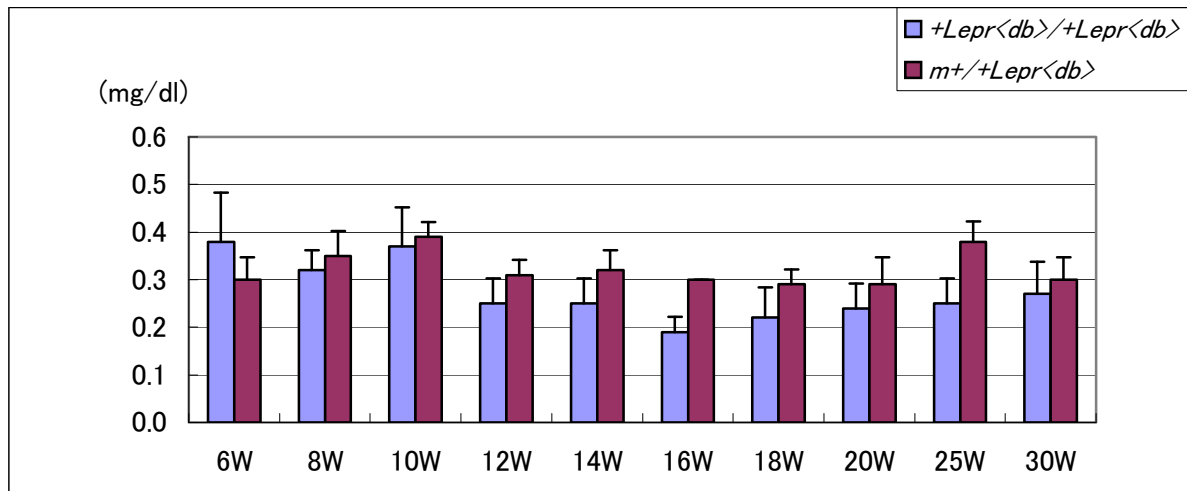
6. BKS.Cg-*m*^{+/+}*Lepr*^{db}/J 雄 血中尿素窒素



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>+Lepr</i> ^{db} / <i>+Lepr</i> ^{db}	Mean	31.5	27.7	25.2	23.6	21.9	22.8	24.0	20.2	21.8	21.1
	S.D.	2.47	2.75	2.22	2.83	1.74	1.51	3.12	2.02	1.83	5.90
<i>m</i> ^{+/+} <i>Lepr</i> ^{db}	Mean	21.8	21.0	19.5	23.2	23.6	23.8	25.4	19.3	23.4	25.4
	S.D.	2.22	2.11	2.59	2.41	2.41	2.97	3.50	2.31	3.25	3.76

mg/dl

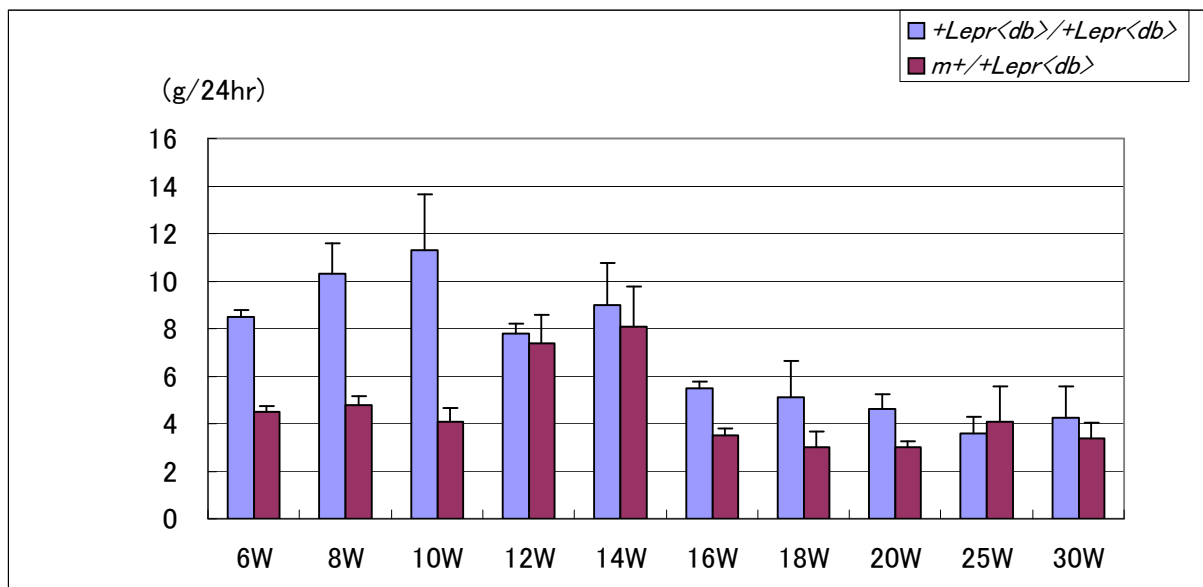
7. BKS.Cg-*m*^{+/+}*Lepr*^{db}/J 雄 血中クレアチニン



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>+Lepr</i> ^{db} / <i>+Lepr</i> ^{db}	Mean	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3
	S.D.	0.10	0.04	0.08	0.05	0.05	0.03	0.06	0.05	0.05	0.07
<i>m</i> ^{+/+} <i>Lepr</i> ^{db}	Mean	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3
	S.D.	0.05	0.05	0.03	0.03	0.04	0.00	0.03	0.10	0.04	0.05

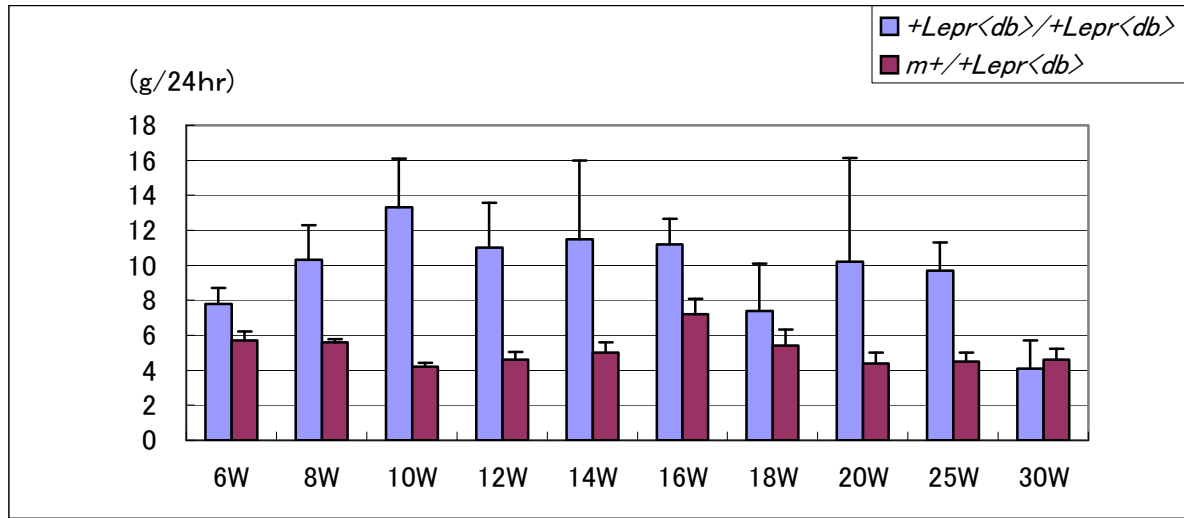
mg/dl

8. BKS.Cg-*m*^{+/+}*Lepr*^{db}/J 雄 24時間摂餌量



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>+Lepr</i> ^{db} / <i>+Lepr</i> ^{db}	Mean	8.5	10.3	11.3	7.8	9.0	5.5	5.1	4.6	3.6	4.3
	S.D.	0.30	1.28	2.36	0.41	1.77	0.28	1.55	0.62	0.70	1.30
<i>m</i> ^{+/+} <i>Lepr</i> ^{db}	Mean	4.5	4.8	4.1	7.4	8.1	3.5	3.0	3.0	4.1	3.4
	S.D.	0.26	0.34	0.56	1.19	1.69	0.29	0.68	0.26	1.45	0.66

9. BKS.Cg-*m*^{+/+}*Lepr*^{db}/J 雄 24時間摂水量



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>+Lepr^{db}/+Lepr^{db}</i>	Mean	7.8	10.3	13.3	11.0	11.5	11.2	7.4	10.2	9.7	4.1
	S.D.	0.92	1.99	2.81	2.56	4.49	1.45	2.68	5.93	1.60	1.59
<i>m^{+/+}Lepr^{db}</i>	Mean	5.7	5.6	4.2	4.6	5.0	7.2	5.4	4.4	4.5	4.6
	S.D.	0.51	0.19	0.23	0.46	0.59	0.88	0.93	0.62	0.52	0.62

g

10. BKS.Cg-*m*^{+/+}*Lepr*^{db}/J 雄 尿検査

+Lepr^{db}/+Lepr^{db}

Weeks n=10	尿 糖							尿 蛋 白						
	-	±	+	++	+++	++++	陽性率(%)	-	±	+	++	+++	++++	陽性率(%)
6	1	1	1	4	3	0	80.0	0	0	4	6	0	0	100.0
8	1	0	0	0	7	2	90.0	2	5	3	0	0	0	30.0
10	0	0	0	0	5	5	100.0	0	9	1	0	0	0	10.0
12	0	0	0	0	4	6	100.0	0	6	3	1	0	0	40.0
14	0	0	0	0	2	8	100.0	1	6	2	1	0	0	30.0
16	0	0	0	0	0	10	100.0	0	2	2	6	0	0	80.0
18	0	0	0	0	1	9	100.0	0	10	0	0	0	0	0.0
20	0	0	0	0	0	10	100.0	1	4	5	0	0	0	50.0
25	0	0	0	0	0	10	100.0	3	4	2	0	1	0	30.0
30	0	0	0	0	3	7	100.0	3	3	0	2	1	1	40.0

m^{+/+}Lepr^{db}

Weeks n=10	尿 糖							尿 蛋 白						
	-	±	+	++	+++	++++	陽性率(%)	-	±	+	++	+++	++++	陽性率(%)
6	10	0	0	0	0	0	0.0	1	4	3	2	0	0	50.0
8	10	0	0	0	0	0	0.0	0	5	4	1	0	0	50.0
10	10	0	0	0	0	0	0.0	1	7	2	0	0	0	20.0
12	10	0	0	0	0	0	0.0	0	0	2	8	0	0	100.0
14	10	0	0	0	0	0	0.0	0	0	2	8	0	0	100.0
16	10	0	0	0	0	0	0.0	0	0	3	7	0	0	100.0
18	10	0	0	0	0	0	0.0	0	1	7	2	0	0	90.0
20	10	0	0	0	0	0	0.0	0	0	2	7	1	0	100.0
25	10	0	0	0	0	0	0.0	0	0	0	9	1	0	100.0
30	10	0	0	0	0	0	0.0	0	0	2	7	1	0	100.0

組織学的検査

雄腎臓所見 (N=3)

所見	<i>+Lepr^{db}/+Lepr^{db}</i>			<i>m+/⁺Lepr^{db}</i>		
	10W	20W	30W	10W	20W	30W
メサングイウムの肥厚	+	++	+	-	+	-
糸球体傍細胞の肥厚	+	+~++	+	-	-~+	-

-:negative +:mild ++:moderate

雄膵臓所見 (N=3)

所見	<i>+Lepr^{db}/+Lepr^{db}</i>			<i>m+/⁺Lepr^{db}</i>		
	10W	20W	30W	10W	20W	30W
ランゲルハンス氏島のβ細胞数*	no data	24±3.0	24±4.9	no data	53±4.9	53±11.0
ランゲルハンス氏島の腺細胞変性	-~+	-~+	-	-	-	-
間質の炎症細胞浸潤	-	-~++	-~+	-	-	-

*:100 μm×100 μm 当たりの個数を平均±S.D.で表示

-:negative +:mild ++:moderate

文献

●糖尿病関連

Hummel KP, Dickie MM, Coleman DL. 1966. Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science* 153 :1127-8.

Sima AAF, Shafrir E 2000. *Animal Models in Diabetes: A Primer*. Taylor and Francis, Publ Amsterdam, Netherlands.

Chua SC Jr, Chung WK, Wu-Peng XS, Zhang Y, Liu SM, Tartaglia L, Leibel RL. 1996. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor [see comments]. *Science* 271 :994-996.

Douglas L..Coleman,1982.Diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetes* Vol.31Suppl.1,(April),P.1-6

Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Tepper RI, Morgenstern JP. 1996. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 84 :491-495.

Yoon JW, Leiter EH, Coleman DL, Kim MK, Pak CY, McArthur RG, Roncari DA.

1988. Genetic control of organ-reactive autoantibody production in mice by obesity (ob) diabetes (db) genes. *Diabetes* 37 :1287-93.

Serreze DV, Leiter EH, Kuff EL, Jardieu P, Ishizaka K. 1988. Molecular mimicry between insulin and retroviral antigen p73. Development of cross-reactive autoantibodies in sera of NOD and C57BL/KsJ db/db mice. *Diabetes* 37 :351-58.

Akiyoshi Shimaya Eiji Kurosaki,Ryosuke Nakano,Reiko Hirayama,Masayuki Shibasaki,and Hisataka Shikama.2000.The novel hypoglycemic agent YM440 normalizes hyperglycemia without changing body fat weight in diabetic db/db mice. *Metabolism* Vol.49,No.3,(March),P.411-417

●レプチン関連

Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM. 1996. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 379 :632-5.

Fantuzzi G, Faggioni R 2000. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 68 :437-46.

Gueorguiev M, Goth ML, Korbonits M. 2001. Leptin and puberty: a review. *Pituitary* 4 :79-86.

Rexford S,Ahima Christian BjorbAek,Suzette Osei,and Jeffrey S.Flier.1999.Regulation of neuronal and glial proteins by leptin:implications for brain development. *Endocrinology* Vol.140,No.6,P.2755-2762

●免疫学関連

Fernandes G, Handwerker BS, Yunis EJ, Brown DM. 1978. Immune response in the mutant diabetic C57BL/Ks-dt+ mouse. Discrepancies between in vitro and in vivo immunological assays. *J Clin Invest* 61 :243-250.

Mandel MA, Mahmoud AA. 1978. Impairment of cell-mediated immunity in mutation diabetic mice (db/db). *J Immunol* 120 :1375-1377.

Kampfer H, Paulukat J, Muhl H, Wetzler C, Pfeilschifter J, Frank S. 2000. Lack of

interferon-gamma production despite the presence of interleukin-18 during cutaneous wound healing.

●腎臓関連

Kumar Sharma Peter McCue, and Stephan R. Dunn. 2003. Diabetic kidney disease in the db/db mouse. *AJP-Renal Physiol* Vol.284, P.1138-1144

Margo P. Cohen Elizabeth Hud, Elizabeth Shea, Clyde W. Shearman. 2002. glycated albumin reduces increased urinary collagen IV and prevents renal insufficiency in diabetic db/db mice. *Metabolism* Vol.51, No.7, (July), P.901-905

●その他

Dardenne M, Savino W, Bach JF. 1984. Autoimmune mice develop antibodies to thymic hormone: production of anti-thymulin monoclonal autoantibodies from diabetic (db/db) and B/W mice. *J Immunol* 133 :740-743.

Ruth B.S. Harris. 1999. Parabiosis between db/db and ob/ob or db/+ Mice. *Endocrinology* Vol.140, No.1, P.138-145