

## 表紙写真説明

### 1) Ishibashi S et al. J Clin Invest. 1994 May;93(5):1885-9 掲載号表紙

留学2年目に LDL 受容体欠損マウスの作成を命じられた。長いゲノム DNA をクローニングすべくマウスゲノムのコスミドライブラリー作成から始まった。何回ライブラリーを作り直しても陽性クローンが取れずに、半年以上経過した頃、ラムダファージのライブラリーに変更することになった。初回で陽性クローンが取れた。相同的組換え変異体は比較的早く取得できた。次にキメラマウスを作成するのだが、キメラ率 10%程度のマウスしか生まれてこない。この時も半年近く空回りした。ES 細胞のロットを変更したら難なく 100%近いキメラマウスが得られた。ホモ化した LDL 受容体欠損マウスに動脈硬化病変がなかなかできない。そこで、高脂肪食飼育したところ、顕著な高脂血症を発症し、数ヶ月後に顔貌や皮膚が普通ではなくなった。皮膚黄色腫と矛盾しない組織像だった。毎晩のように過ごした Bug room (大腸菌培養室) や実体顕微鏡のある Bob Hammer の部屋の風景が鮮やかに蘇る。失敗に次ぐ失敗で相当焦ったが、ボスたちは選手交代とは決して言わなかった。廊下ですれ違うたびに Joe からは”Work hard!”と叱咤激励された。

### 2) Takei S et al. Diabetes. 2020;69(11):2352-2363 掲載号表紙

コレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素欠損マウスは胎生致死だった。そこで Cre-lox システムによる組織特異的遺伝子欠損手法を開発した Brian Sauer 博士を日本にお招きし技術指導いただいた。何人かの手を経てようやく floxed マウスが完成した。膵臓  $\beta$  細胞特異的 HMG-CoA 還元酵素欠損マウスは糖尿病を発症した。当初血糖値のデータが安定せず floxed マウスの inbred 化が必要と判断された。これにまた数年を要した。共焦点顕微鏡を用いたラ氏島の組織学的解析は解剖学教室の指導を仰いだ。正常では豊富な  $\beta$  細胞集塊の周辺に  $\alpha$  細胞が縁取る構造を示すが、このマウスはラ氏島の数が減少しているだけでなく、ラ氏島一個あたりの  $\beta$  細胞数も減少し、 $\alpha$  細胞の周辺局在構造も失われていた。インスリンとグルカゴン共陽性の細胞も散見された。手がけてから 20 年以上を要する長いボトンリレーだった。

転載許諾済み：表紙写真、学内広報、鉄門だより、羽生市医師会会報

## 石橋 俊教授退任記念誌 自治医科大学内分泌代謝学部門業績集

発行日 令和6年12月10日

発行者 石橋 俊教授退任記念事業実行委員会

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門

