

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
Tsutomu Shimada, Tomoko Akase, Mitsutaka Kosugi, Masaki Aburada.	Preventive Effect of Boiogito on Metabolic Disorders in the TSOD Mouse, a Model of Spontaneous Obese Type II Diabetes Mellitus.	Evid Based Complement Alternat Med. doi:10.1093/ecam/nep012	2009	Boiogito' is a Kampo preparation which has been used since ancient times in patients with obesity of the 'asthenic constitution' type. In this study, we investigated the anti-obesity effect of Boiogito in the TSOD mouse. Boiogito showed a significant anti-obesity effect in TSOD mice. In addition, Boiogito showed significant ameliorative effects on features of metabolic syndrome. Regarding lipid accumulation in TSOD mice, Boiogito showed a significant suppressive effect on accumulation of subcutaneous fat, but the effect on the visceral fat accumulation was weak, and the suppressive effect on insulin resistance was also weak. In contrast, in the TSNO mice, Boiogito suppressed body weight gain and accumulation of subcutaneous and visceral fat. The above results suggested that Boiogito is effective as an anti-obesity drug against obesity of the 'asthenic constitution' type in which subcutaneous fat accumulates, but cannot be expected to exert a preventive effect against various symptoms of metabolic syndrome that are based on visceral fat accumulation.
嶋田努、鏑田仁人、神谷智康、鮫島まゆ、永峰里花、高垣欣也、油田正樹	松樹皮抽出物フラバンジェノールの代謝性疾患予防作用メカニズムの解析	第129回日本薬学会要旨集	2009	松樹皮抽出物(フラバンジェノール)は、豊富なポリフェノールを含んでおり、強い抗酸化作用や血流改善作用を示す。本発表では、フラバンジェノールの作用機序の解明をTSODマウスおよびHepG2細胞を用い検討を行なった。その結果、フラバンジェノールは肝臓における脂肪燃焼系遺伝子の誘導および脂肪組織のインスリン抵抗性改善にかかわる遺伝子を誘導した。以上より、フラバンジェノールによる抗肥満効果をはじめ種々の代謝性疾患予防作用のメカニズムには、脂肪組織での脂肪燃焼およびインスリン感受性の亢進作用、肝臓での脂肪燃焼亢進作用が関与していることが示唆された。
原沢友紀子、嶋田努、赤瀬智子、永井栄一、宮本謙一、油田正樹	Salacia reticulata による脂肪蓄積抑制効果の作用メカニズムの解明	第129回日本薬学会要旨集	2009	Salacia reticulata (SRE) はスリランカにおいて、糖尿病の初期治療に有効であると伝承されている生薬である。これまでの検討によりSREは強い抗肥満効果作用を有することを報告している。本研究ではSREの作用機序の解明を目的にTSODマウスおよび3T3-L1脂肪前駆細胞を用い検討を行った。TSODマウスの腸間膜脂肪組織において、SREは脂肪細胞の分化マーカーの遺伝子発現を低下させた。3T3-L1細胞でのSRE処置においても同様に分化マーカー遺伝子発現およびタンパク発現が低下していた。また、SREは3T3-L1細胞内の脂肪滴蓄積抑制効果も示した。以上より、SREの抗肥満作用には脂肪細胞の分化抑制による脂肪蓄積抑制が関与していることが示唆された。

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
嶋田努	フラバンジェノールのメタボリックシンドローム諸症状に対する影響とそのメカニズム	第2回 フラバンジェノール研究会 11-16	2008	フラバンジェノールは、豊富なポリフェノールを含んでおり、強い抗酸化作用や血流改善作用を示す。本発表では、フラバンジェノールのTSODマウスに対する効果ならびに作用機序の解明検討を行った。その結果、フラバンジェノールには、種々の代謝性疾患に対する予防作用が認められた。また、フラバンジェノールには腓リパーゼ阻害作用および肝臓における脂肪燃焼系遺伝子誘導作用を有することが示された。以上より、フラバンジェノールは、種々の代謝性疾患に対して予防作用を示し、そのメカニズムには、脂質吸収阻害作用および肝臓での脂肪燃焼亢進作用が関与していることが示唆された。
鏑田仁人、嶋田 努、神谷智康、鮫島まゆ、永峰里花、油田正樹	高脂肪食負荷TSODマウスに対する松樹皮抽出物フラバンジェノールの肝機能改善作用およびその作用メカニズム	日本生薬学会 第55回年会	講演要旨 2008	近年急増している肥満をはじめとする代謝性疾患の発症原因には、遺伝要因と環境要因(過食やストレス、交通機関の発達)がある。本研究では多因子遺伝性モデルマウスであるTSODマウスに環境要因として高脂肪食を負荷したTSOD・HFモデルを用い、松樹皮抽出物:フラバンジェノール(PBE)の代謝性疾患に対する予防効果ならびにその作用機序を検討した。PBEは、用量依存的な体重増加抑制作用ならびに内臓脂肪および皮下脂肪蓄積抑制作用を与え、さらに、糖代謝異常、高インスリン血症、耐糖能異常および高血圧症状に対しても改善効果が認められた。肝臓においては有意な肝肥大・脂肪肝抑制作用が確認され、遺伝子レベルでは脂肪燃焼に関与する遺伝子誘導が確認された。以上より、PBEは、体重増加、内臓脂肪および皮下脂肪蓄積に対して抑制作用を示し、インスリン抵抗性や高血圧、脂肪肝に対しても改善作用がみられた。また、PBEの作用機序としては肝臓における脂肪燃焼系の亢進が考えられ、PBEが種々の代謝性疾患の予防に対して有望な素材であることが示唆された。
嶋田努、鏑田仁人、神谷智康、鮫島まゆ、永峰里花、高垣欣也、油田正樹	高脂肪食負荷TSODマウスに対する松樹皮抽出物フラバンジェノールのメタボリックシンドローム予防効果	Journal of Traditional Medicines 25,suppl, 99	2008	メタボリックシンドロームは肥満を基盤とした病態で、遺伝的要因と食生活などの環境的要因の相互作用により引き起こされる。そこで、遺伝素因を有するTSODマウスに高脂肪食(環境的要因)を付加した病態モデルを作成し、強い抗酸化作用が報告されている松樹皮抽出物フラバンジェノールの有用性を検討した。フラバンジェノールは高脂肪食負荷群に対して用量依存的な体重増加抑制作用ならびに内臓脂肪および皮下脂肪蓄積抑制作用を与え、さらに、糖代謝異常、高インスリン血症、耐糖能異常および高血圧症状に対しても改善効果が認められた。また、フラバンジェノールは腓リパーゼ阻害効果ならびにオリーブオイルの吸収阻害効果を示した。以上よりフラバンジェノールは、遺伝要因と環境要因によって重篤化したMS諸症状に対して、抗肥満効果、内臓脂肪蓄積抑制効果を示し、さらにインスリン抵抗性を始め種々の代謝性疾患に対して予防効果を示した。また、食事性の脂質吸収を阻害する効果が確認されたことから、フラバンジェノールの予防効果には脂質吸収阻害効果が関与していることが示唆された。

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
原沢友紀子、嶋田努、福本慈、渡邊早紀、永井栄一、赤瀬智子、宮本謙一、油田正樹	メタボリックシンドローム諸症状を発症する病態動物(TSODマウス)に対するSalacia reticulataの効果	Journal of Traditional Medicines 25,suppl, 104	2008	Salacia reticulataは、古来、アーユルヴェーダに使われていた植物であり、スリランカにおいてリウマチ、淋病、皮膚病の他、初期糖尿病の治療や予防に用いられている。これまでに我々は、TSODマウスにS. reticulataを3%混合した飼料を摂餌させることで、顕著な体重増加抑制やど種々の代謝性疾患に対して有効であることを報告した。しかしながら、対照動物であるTSNOマウスにおいても体重増加抑制作用等が見られたことから、今回はS. reticulataの至適投与量を知る意味も含め、S. reticulataの低濃度混餌における効果を検討した。TSODマウスにおいては、0.3%および1%のS. reticulata投与により、体重増加、食後血糖上昇などに対して用量依存性かつ有意な抑制効果が認められた。一方、TSNOマウスにおいては、0.3%投与群ではいかなる作用も見られなかった。以上、S. reticulataはMSの基盤である内臓脂肪の蓄積をはじめ、関連諸症状に対して健常動物に影響を与えない用量で改善効果を示し、MSの予防薬として有望な素材であることが示唆された。
阿部里絵子、工藤敏之、戸田雄大、嶋田努、鈴木亘、五十嵐信智、伊藤清美、油田正樹、杉山清	肥満型糖尿病モデルTSODマウスにおけるCYPの発現変動	Journal of Traditional Medicines 25,suppl, 101	2008	肥満および糖尿病を呈するTSODマウスについて薬物動態学的特性を解析する目的でTSODマウスおよび対照マウスであるTSNOマウスの肝臓における主要なCYPの発現を比較検討した。その結果、TSODマウスの肝臓ではTSNOマウスと比較してCyp1a、2e、4aがmRNAレベルおよびタンパク質レベルで低い値を示し、Cyp2cおよび3aは高い値を示した。TSODマウスにおいて、特異なCYP発現変動が見られたことから、これらのCYP分子種で代謝される薬物の体内動態が正常動物とは異なる可能性がある。漢方薬の評価や医薬品の開発においてTSODマウスを使用する際に、このようなCYPの発現変動を考慮する必要があると考えられる。
吉澤麻理子、工藤敏之、嶋田努、鈴木亘、五十嵐信智、伊藤清美、油田正樹、杉山清	肥満型糖尿病モデルTSODマウスにおけるCyp3aの薬物代謝活性	Journal of Traditional Medicines 25,suppl, 101	2008	Cyp3aは薬物代謝酵素の中でも主要な代謝酵素である。そこで肥満および糖尿病を呈するTSODマウスについて薬物動態学的特性を解析する目的でTSODマウスとTSNOマウスの肝臓におけるCyp3aの薬物代謝活性について比較検討した。その結果、TSODマウスの肝臓ではTSNOマウスに比べてCyp3a活性が上昇していることが明らかとなり、主にCyp3a代謝により消失する薬物の血中濃度がTSODマウスにおいて低くなる可能性が示唆された。漢方薬の成分の中にもCyp3aの気質となるものがいくつか知られていることから、TSODマウスを用いて漢方薬を評価する際にはCyp3aの変動を考慮する必要があると考えられる。

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
工藤敏之、五十嵐伊織、戸田雄大、嶋田努、鈴木亘、五十嵐信智、伊藤清美、油田正樹、杉山清	肥満型糖尿病モデルTSODマウスの肝臓における薬物トランスポーターの発現変動	Journal of Traditional Medicines 25,suppl, 102	2008	生体において種々のトランスポーターが薬物の輸送に関与することが明らかになり、薬物動態におけるトランスポーターの重要性が示唆されている。肥満および糖尿病を呈するTSODマウスについて薬物動態学的特性を解析する目的でTSODマウスとTSNOマウスの肝臓における種々のトランスポーターの発現について比較検討した。その結果、糖尿病が重度に進行している7ヶ月齢のTSODマウスの肝臓において、Abcb1aのmRNA発現量はTSNOマウスと比較して高い値を示し、Abcc2、Abcg2、Slco1a1、Slco1b2、Slc10a1およびSlc22a1は低い値を示し、Abcb4、Abcb11およびSlc22a7は両者に差は認められなかった。本研究の結果から、肥満型糖尿病モデルTSODマウスにおいても他の病態モデル動物と同様に薬物トランスポーターの発現に様々な変化が見られた。このことから、医薬品の開発等において病態モデル動物を用いる場合に、これらトランスポーターの基質となる薬物の体内動態が正常動物とは異なる可能性があり、注意が必要であると考えられる。
嶋田努、鏝田仁人、額田善之、神谷智康、鮫島まゆ、永峰里花、高垣欣也、油田正樹	TSODマウスにおける松樹皮抽出物フラバンジェノール®のメタボリックシンドローム諸症状に対する効果	第62回 日本栄養・食糧学会大会 講演要旨集 175	2008	メタボリックシンドロームは肥満を基盤とした病態で、遺伝的要因と食生活などの環境的要因の相互作用により引き起こされる。そこで、遺伝素因を有するTSODマウスに高脂肪食(環境的要因)を付加した病態モデルを作成し、強い抗酸化作用が報告されている松樹皮抽出物フラバンジェノールの有用性を検討した。フラバンジェノールは高脂肪食負荷群に対して用量依存的な体重増加抑制作用ならびに内臓脂肪および皮下脂肪蓄積抑制作用を与え、さらに、糖代謝異常、高インスリン血症、耐糖能異常および高血圧症状に対しても改善効果が認められたことから、フラバンジェノールが代謝性疾患諸症状の予防に対して有望な素材であることが示唆された。
Tsutomu Shimada, Toshiyuki Kudo, Tomoko Akase, and Masaki Aburada	Preventive effects of Bofutsushosan on Obesity and Various Metabolic	Biol. Pharm. Bull. 31(7) 1362-1367	2008	Visceral fat accumulation has been reported as the most important risk factor for the development of various metabolic disorders. In this study, the preventive effect of Bofutsushosan, a Japanese Kampo preparation, on obesity and various metabolic disorders were investigated focusing on visceral fat accumulation using TSOD mice.

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
仲澤幹雄、河田登美枝、三膳良樹、油田正樹、嶋田努、鈴木亘、飯塚生一、佐藤博	2型糖尿病モデルマウス(TSOD)の週齢による心機能の変化	第81回日本薬理学会 要旨集	2008	Diabetes causes cardiomyopathy, thus induces heart failure in human and model animals. So far, there is no report that investigates cardiovascular functions of this model mouse. We explored whether age-dependent declines of the cardiovascular functions are observed or not in this model. We used 7, 12 and 18 months old TSOD and age matched Tsumura, Suzuki, Non Obesity (TSNO, non-diabetic control) mice. Under 1.5% isoflurane anesthesia, cardiovascular functions were measured. As non-invasive parameters, ejection fraction and fractional shortening were measured using echo-cardiograph. A Millar catheter transducer was inserted into left ventricle to measure left ventricular pressure and its 1st derivatives. Lead II ECG was recorded and heart rate was measured. No deterioration, except R wave height, was detected in all cardiovascular parameters measured in the TSOD mouse compared to the TSNO mouse. These findings suggest that the TSOD mouse is not a suitable model to investigate the diabetic cardiomyopathy.
嶋田努、池谷幸信、大川久恵、木下薫、田口貴章、高橋邦夫、市瀬浩志、油田正樹	<i>Kaempferia parviflora</i> の薬理学的研究(2) - メタボリックシンドロームに対する予防効果および活性成分の探索	第128回日本薬学会 要旨集2巻、76	2008	肝障害改善作用および利胆作用が認められている <i>Kaempferia parviflora</i> ( <i>Kp</i> ) を用い、メタボリックシンドローム(MS) に対する <i>Kp</i> の予防効果をTSODマウスを用いて検討した。その結果、 <i>Kp</i> はTSODマウスにおいて実験開始初期より体重増加を用量依存的に抑制し、内臓脂肪重量も試験終了時に有意に抑制した。また、インスリン抵抗性、脂質代謝異常、高血圧および末梢神経障害に対しても <i>Kp</i> は有意の改善効果を与えた。中性脂肪の吸収には腸リパーゼが関与しているが、 <i>Kp</i> の腸リパーゼに対する阻害効果を検討したところ、阻害効果が確認された。また、 <i>Kp</i> より、13種類のフラボノイドを同定した。以上より、 <i>Kp</i> はMS予防・治療薬の研究素材として有望であることが示唆された。
工藤敏之、五十嵐伊織、阿部里絵子、吉澤麻理子、戸田雄大、嶋田努、鈴木亘、五十嵐信智、伊藤清美、油田正樹、杉山清	肥満型糖尿病モデルTSODマウスの薬物トランスポーターの発現変動	第128回日本薬学会 要旨集4巻、93	2008	TSODマウスとTSNOマウスの肝臓における種々のトランスポーターの発現について比較検討した。その結果、糖尿病が重度に進行している7ヶ月齢のTSODマウスの肝臓において、Abcb1aのmRNA発現量はTSNOマウスと比較して高い値を示し、Abcc2、Abcg2、Slco1a1、Slco1b2、Slc10a1およびSlc22a1は低い値を示し、Abcb4、Abcb11およびSlc22a7は両者に差は認められなかった。本研究の結果から、肥満型糖尿病モデルTSODマウスにおいても他の病態モデル動物と同様に薬物トランスポーターの発現に様々な変化が見られた。このことから、医薬品の開発等において病態モデル動物を用いる場合に、これらトランスポーターの基質となる薬物の体内動態が正常動物とは異なる可能性があり、注意が必要であると考えられる。

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
吉澤麻理子、工藤敏之、阿部里絵子、五十嵐伊織、嶋田努、鈴木亘、五十嵐信智、伊藤清美、油田正樹、杉山清	肥満型糖尿病モデルTSODマウスにおけるCyp3aの薬物代謝活性	第128回日本薬学会 要旨集4巻、145	2008	TSODマウスとTSNOマウスの肝臓におけるCyp3aの薬物代謝活性について比較検討した。その結果、TSODマウスの肝臓ではTSNOマウスに比べてCyp3a活性が上昇していることが明らかとなり、主にCyp3a代謝により消失する薬物の血中濃度がTSODマウスにおいて低くなる可能性が示唆された。医薬品開発においてモデル動物を使用する際に、このような薬物動態変動を考慮する必要があると考えられる。
阿部里絵子、工藤敏之、五十嵐伊織、吉澤麻理子、戸田雄大、嶋田努、鈴木亘、五十嵐信智、伊藤清美、油田正樹、杉山清	肥満型糖尿病モデルTSODマウスにおけるCYPの発現変動	第128回日本薬学会 要旨集4巻、145	2008	TSODマウスとTSNOマウスの肝臓における主要なCYPの発現を比較検討した。その結果、TSODマウスの肝臓ではTSNOマウスと比較してCyp1a、2e、4aがmRNAレベルおよびタンパク質レベルで低い値を示し、Cyp2cおよび3aは高い値を示した。TSODマウスにおいて、特異なCYP発現変動が見られたことから、これらのCYP分子種で代謝される薬物の体内動態が正常動物とは異なる可能性がある。医薬品開発においてモデル動物を使用する際に、このようなCYPの発現変動を考慮する必要があると考えられる。
赤瀬智子、嶋田努、原沢友紀子、赤瀬朋秀、池谷幸信、田代眞一、油田正樹	メタボリックシンドロームに対するコタラヒムブツ ( <i>Salacia reticulata</i> ) の予防効果	Japanese Pharmacology & Therapeutics 39-48	2008	コタラヒムブツ ( <i>KH: Salacia reticulata</i> ) は、スリランカに自生するつる性植物で、糖尿病やリウマチ、淋病等に用いられている。そこで、TSODマウスおよびTSNOマウスを用い、KHのメタボリックシンドローム予防効果を検討した。その結果、TSODマウスにおいて著しい体重増加抑制作用・脂肪蓄積抑制作用が確認された。また、耐糖能異常の改善、血圧抑制効果、末梢神経障害改善効果等が見られた。一方、TSNOマウスにおいても、体重増加抑制作用等の作用が見られた。以上より、KHには抗肥満効果、抗メタボリックシンドローム予防効果が確認されたが、本研究で用いた1, 3%混餌飼料では濃度が濃すぎることが示唆され、以後は低濃度で検討する必要があることが考えられた。
嶋田努、高橋晃、田淵政弘、鈴木亘、飯塚正一、永田光信、池谷幸信、竹田秀一、油田正樹	自然発症肥満・2型糖尿病モデルマウスTSOD (Tsumura Suzuki Obese Diabetic) マウスのインスリン抵抗性と交感神経機能低下	第28回日本肥満学会 抄録集282	2007	TSODマウスは低アディポネクチン血症である。TSODマウスとTSNO (正常) マウスにおける末梢組織におけるグルコースの取り込みを検討した。高インシュリン血漿でない場合には末梢組織の取り込みは両系統で同様であった。TSODマウスはインスリン刺激によって筋肉と脂肪組織へのグルコース取り込みは減少した。我々は褐色脂肪組織におけるnorepinephrine turnoverとadrenal epinephrine含有量及びepinephrine turnoverを測定した。肥満と糖尿病モデルマウスの多くの特色は交感神経と障害が関連している。TSODマウスはnorepinephrine turnover率が減少した。そしてadrenal epinephrine含有量はTSNOマウスの約1/2だった。epinephrine turnoverは低率であった。TSODマウスは hypercortisosteronemiaを示した。これらの結果は、TSODマウスの際だった特色としてインスリン抵抗性と低交感神経活性と低副腎髄質活性があり、高い副腎皮質活性を持っていることを示唆できる。

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
工藤敏之、嶋田努、五十嵐信智、油田正樹、杉山清	肥満型糖尿病モデルTSODマウスにおけるCYPの発現変動	第28回日本肥満学会 抄録集282	2007	TSODマウスとTSNOマウスの肝臓における主要なCYPの発現を比較検討した。その結果、TSODマウスの肝臓ではTSNOマウスと比較して、検討した多くのCYP分子種のmRNA発現が低下しており、またCyp1a、Cyp2eおよびCyp4aの発現量はタンパク質レベルでも有意に低く、Cyp3aの発現量は有意に高いことが確認された。TSODマウスにおいて、特異なCYP発現変動が見られたことから、これらのCYP分子種で代謝される薬物の体内動態が正常動物とは異なる可能性があり、医薬品開発においてモデル動物を使用する際に、このようなCYPの発現変動を考慮する必要があると考えられる。
嶋田 努、鏑田仁人、池口主弥、油田正樹	葛花エキスのメタボリックシンドローム諸症状に対する予防効果	第54回日本生薬学会 要旨集 126	2007	葛花( <i>Pueraria thomsonii</i> )は、古来より「酒毒を消す」とされ、特に中国では酒酔いの口渇、頭痛、嘔吐などの二日酔い症状の緩和に効果があるとして用いられてきた。本研究では、メタボリックシンドローム(MS)に注目し、葛の花エキスのメタボリックシンドローム予防効果の検討を行った。葛の花エキスは、体重増加および内臓脂肪・皮下脂肪蓄積に対して抑制傾向を示し、MSの病態基盤であるインスリン抵抗性を改善した。さらにMSの下流症状である脂質代謝異常および高血圧症状に対しても葛の花エキスの予防効果が認められた。以上より、葛の花エキスはMS諸症状の予防に対して有望であることが示唆された。
嶋田努、工藤敏之、赤瀬智子、油田正樹	メタボリックシンドローム予防に対する漢方薬の効果	第24回和漢医薬学会 要旨集 86	2007	古来中国で生まれ、その後日本で独自に発達した漢方薬において、いわゆる肥満に対する処方はいくつかある。本研究では、その中でも大柴胡湯、防風通聖散、防己黄耆湯によるMS予防効果を、MS様症状を呈するTSODマウスおよび対照マウスであるTSNOマウスを用いて検討した。大柴胡湯処置群は、TSODマウス群において内臓脂肪の有意な抑制効果は見られなかったが、インスリン抵抗性の回復ならびに脂質代謝異常・高血圧等の予防効果がみられた。TSNOマウスでは変化がみられなかった。防風通聖散処置群では、TSODマウスにおいて体重増加をはじめ、内臓脂肪・皮下脂肪蓄積に対して有意な抑制効果が認められ、また、MS症状すべての項目において予防効果がみられた。TSNOマウスにおいては脂質代謝異常に対する改善効果が認められたが、それ以外の項目においては効果がみられなかった。一方、防己黄耆湯においては、TSOD・TSNOマウスともに体重増加、皮下脂肪蓄積に対する抑制効果が認められたが、内臓脂肪蓄積抑制効果、耐糖能異常および末梢神経障害に対する効果は見られなかった。以上より、MSの予防および治療に対しては肥満症の実証に対する処方、大柴胡湯や防風通聖散などが有効であることが示唆された。

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
工藤敏之、嶋田努、齋藤奈緒子、鈴木亘、五十嵐信智、伊藤清美、油田正樹、杉山清	肥満型糖尿病モデルTSODマウスにおけるCYPの発現変化	第24回和漢医薬学会 要旨集 65	2007	臨床において、主要な薬物代謝酵素であるチトクロムP450 (CYP) の発現が肥満や糖尿病により変化することが知られている。肥満型糖尿病モデル動物であるTSODマウスが漢方薬などの抗肥満効果の研究に用いられているが、この動物の薬物動態学的な特徴は明らかになっていない。本研究では、TSODマウスと対照動物であるTSNOマウスの肝臓における主要なCYPの発現を比較検討した。その結果、TSODマウスの肝臓ではTSNOマウスと比較して、検討した多くのCYP分子種のmRNA発現が低下しており、またCyp1a、Cyp2eおよびCyp4aの発現量はタンパク質レベルでも有意に低く、Cyp3aの発現量は有意に高いことが確認された。特異なCYP発現変動が見られたことから、これらのCYP分子種で代謝される薬物の体内動態が正常動物とは異なる可能性があり、漢方薬の評価や医薬品開発においてモデル動物を使用する際に、このようなCYPの発現変動を考慮する必要があると考えられる。
赤瀬智子、嶋田努、原沢有紀子、益子由加、工藤敏之、油田正樹	病態動物 (TSODマウス) におけるメタボリックシンドロームに対するコラヒム (Salasiareticulata) の効果	第127回日本薬学会 要旨集 4巻,53	2007	糖尿病や皮膚病に有効であるとして、古来アールヴェーダー医療に使われてきたスリランカの多年生つる性植物のコラヒム (Salasia reticulate) のメタボリックシンドローム予防効果を検討した。その結果、投与初期より有意な体重増加の抑制および内臓・皮下脂肪蓄積の抑制がみられ、耐糖能異常、高血圧および末梢神経障害に対しても有意な抑制効果が確認されました。このことから、スリランカの多年生つる性植物のコラヒム (Salasia reticulate) は、MSの予防に対し有望な素材に成り得ることが期待できる。
嶋田努、工藤敏之、綱川光男、竹田秀一、油田正樹	病態動物 (TSODマウス) を用いたメタボリックシンドロームに対する漢方薬の有効性の検討	第127回日本薬学会 要旨集2巻,28	2007	漢方治療においては古来より肥満や肥満に伴う症状に用いられる処方があり、本研究ではその中から大柴胡湯、防風通聖散、防己黃耆湯を選びMSの諸症状に対する予防効果を検討した。その結果、漢方3処方それぞれには異なる効果が確認された。MS予防に対しては、防風通聖散が適切な処方であり、防己黃耆湯は皮下脂肪型の肥満に適した処方であることが示唆された。また、大柴胡湯は、基盤的效果が比較的遅く現われることから予防的利用より治療的利用に適している処方であることが示唆された。生活習慣病であるMSは漢方医学の診断方法である「証」で判断すると実証であると考えられる。本研究で用いた大柴胡湯および防風通聖散は実証向きの漢方方剤であり、MSの症状である糖尿病・高脂血症・高血圧および末梢神経障害に対して予防効果が見られた。一方、虚証向きの防己黃耆湯では、肥満に対しては効果が見られたが主に皮下脂肪の抑制がみられ、MS症状に対して効果はみられなかった。以上のことより、MSの予防および治療に対しては肥満症の実証に対する処方、大柴胡湯や防風通聖散などが有効であることが示唆された。

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
Mitsuo Tsunakawa, Tsutomu Shimada, Wataru Suzuki, Mitsunobu Nagata, Shuichi Takeda, Asako Mizuno, Mitsutaka Kosugi, and Masaki Aburada	Preventive effects of Daisaikoto on metabolic disorders in spontaneous obese type diabetes mice	J. Trad. Med. 23, 216-223	2006	メタボリックシンドローム (MS) は、生活習慣病の基礎病態として特に注目されている症候群の一つであり、内臓脂肪の蓄積はMSの病態基盤として最も重要な危険因子であることが報告されている。本研究においては、MS類似病態を発症する病態モデル動物TSODマウスを用い、MSに対する漢方薬大柴胡湯の効果を検討した。肥満が未発症の4週齢TSODマウスおよびMSを発症しないTSNOマウスに大柴胡湯を1%および3%混和させた粉末飼料を2ヶ月間自由摂取させた。TSODマウスにおいて、大柴胡湯は投与後期より体重増加や内臓脂肪の蓄積等に対して低下作用を与え、さらに、MSの進行に伴う、耐糖能異常、血圧の上昇や末梢神経障害を有意に抑制した。一方、TSNOマウスにおいては、大柴胡湯はほとんどの試験項目において特記すべき影響を与えなかった。以上より大柴胡湯はMSの発症に対して有効な薬剤であることが示唆された。
嶋田努, 鈴木亘, 油田正樹	プロテオーム解析による漢方医学的病態認識法『証』の科学的評価へのアプローチ—メタボリックシンドロームモデル動物TSODマウスを用いたプロテオーム解析	Laboratory Animal Technology and Science,18(6):17-21	2006	漢方診断である『証』の診断方法は非常に複雑であり、熟練した経験が必要となり、経験の少ない医師には『証』の判定が難しい。そこで、より簡便で科学的かつ客観的な診断方法として、プロテオーム解析による診断の可能性を検討した。メタボリックシンドロームのプロテオーム解析として、TSODマウスおよび対照群であるTSNOマウスの血漿を用いて検討を行った結果、両群間に明確なタンパク質発現パターンの差がみられ、また、病態の進行により変動するタンパク質も検出した。以上より、メタボリックシンドロームの病態においてプロテオーム解析が有効である可能性が示唆された。

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
Akira Takahashi, Masahiro Tabuchi, Wataru Suzuki, Shoichi Iizuka, Mitsunobu Nagata, Yukinobu Ikeya, Shuichi Takeda, Tsutomu Shimada, Masaki Aburada	Insulin resistance and low sympathetic nerve activity in the Tsumura Suzuki obese diabetic mouse: a new model of spontaneous type 2 diabetes mellitus and obesity	Metabolism Clinical and Experimental,55,1664-1669	2006	TSODマウスは低アディポネクチン血症である。TSODマウスとTSNO(正常)マウスにおける末梢組織におけるグルコースの取り込みを検討した。高インシュリン血症でない場合には末梢組織の取り込みは両系統で同様であった。TSODマウスはインスリン刺激によって筋肉と脂肪組織へのグルコース取り込みは減少した。我々は褐色脂肪組織におけるnorepinephrine turnoverとadrenal epinephrine含有量及びepinephrine turnoverを測定した。肥満と糖尿病モデルマウスの多くの特色は交感神経と障害が関連している。TSODマウスはnorepinephrine turnover率が減少した。そしてadrenal epinephrine含有量はTSNOマウスの約1/2だった。epinephrine turnoverは低率であった。TSODマウスはhypercorticosteronemiaを示した。これらの結果は、TSODマウスの際だった特色としてインスリン抵抗性と低交感神経活性と低副腎髄質活性があり、高い副腎皮質活性を持っていることを示唆できる。
工藤敏之, 嶋田努, 綱川光男, 鈴木亘, 永田光信, 竹田秀一, 杉山清, 油田正樹	メタボリックシンドロームに対する防風通聖散の効果	J Trad Med 23(supple),124	2006	従来から肥満症に対して用いられていた防風通聖散のメタボリックシンドローム予防効果をTSODマウスおよびTSNOマウスを用いて検討した。その結果、体重増加の有意な抑制をはじめ、内臓脂肪・皮下脂肪の蓄積抑制がみられた。また、耐糖能異常の改善、末梢神経障害においても改善効果がみられた。以上から、防風通聖散はメタボリックシンドロームの発症を抑える薬剤として有効であることが示唆された。
嶋田努, 鈴木亘, 油田正樹	防風通聖散のメタボリックシンドローム諸症状に対する予防効果	第21回日本糖尿病動物研究会 要旨集,49	2006	近年、生活事情の変化(過食・運動不足)により、メタボリックシンドローム(MS)人口は増加の一途を辿っており、病因や予防薬の研究・開発に関心が集まっている。TSOD(Tsumura, Suzuki, Obese, Diabetes)マウスは内臓脂肪型肥満を自然発症し、さらにヒト類似MS諸症状を呈することからMS研究において有用なツールと考えている。本研究ではTSODマウスを用い、古来、肥満症に対して用いられている漢方薬「防風通聖散」のMSに対する予防的効果を検討した。TSODマウス群においては防風通聖散摂取によりコントロール群と比較し、投与初期より用量依存的に体重増加および内臓脂肪・皮下脂肪の蓄積が抑制された。また、内臓脂肪の蓄積により発症すると考えられているインスリン抵抗性や高血糖、脂肪代謝異常、高血圧および末梢神経障害に対しても予防効果が見られた。以上より防風通聖散は内臓脂肪の蓄積およびMS諸症状を抑制することから、MSの予防薬として有用であることが示唆された。

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
網川光男, 嶋田 努, 工藤敏之, 鈴木 亘, 永田光信, 竹田秀一, 油田正樹	メタボリックシンドロームに対する漢方薬の効果 - 大柴胡湯 (TJ-8) の効果	第8回応用薬理シンポジウム 要旨 集, 53	2006	メタボリックシンドローム類似病態を発現する病態動物 TSOD (Tsumura, Suzuki, Obese, Diabetes) マウスを用い, 漢方薬大柴胡湯の予防的効果を検討した。大柴胡湯は傷寒論や金匱要略に収載され, 比較的体力があり, 胸脇部に苦満を有し, 便秘気味の方で, 肥満症, 高血圧症, 糖尿病, 常習便秘などに効果があるとして用いられている。大柴胡湯の2ヶ月間摂食において, 投与後期よりTSODマウス群に体重増加をはじめ内臓脂肪, 皮下脂肪の蓄積等に対する低下が認められた。また, 大柴胡湯はメタボリックシンドロームの悪化に伴う, 血圧の上昇や末梢神経障害, インスリン抵抗性を有意に抑制した。一方, 大柴胡湯は対照マウスであるTSNOマウスに対してほとんどの試験項目において特記すべき影響を与えなかった。以上より大柴胡湯はメタボリックシンドロームの発症に対して有効であることが示唆された。
嶋田 努, 工藤敏之, 鈴木 亘, 永田光信, 竹田秀一, 油田正樹	メタボリックシンドロームに対する漢方薬の効果 - 防風通聖散 (TJ-62) の効果	第8回応用薬理シンポジウム 要旨 集, 53	2006	TSODマウスおよび対照マウスTSNO (Tsumura, Suzuki, Non, Obesity) を用い, メタボリックシンドロームに対して有望な漢方薬, 防風通聖散の予防的効果を検討した。その結果, 防風通聖散は内臓脂肪の蓄積を抑制し, インスリン抵抗性・脂質代謝を改善したことから, メタボリックシンドロームの発症に対して予防的に使用できることが示唆された。
Seiichi IIZUKA, Wataru SUZUKI, Masahiro TABUCHI, Mitsunobu NAGATA, Sachiko IMAMURA, Yuziro KOBAYASHI, Masanao KANITANI, Toshihiko, YANAGISAWA, Yoshio KASE, Syuichi, TAKEDA, Masaki, ABURADA, and Kazuaki W. TAKAHASHI	Diabetic complications in a new animal model (TSOD mouse) of Spontaneous NIDDM with obesity	Experimental Animals, 54(1), 71-83	2005	TSODマウスは月齢を重ねるとpolydipsia, polyuria, hyperglycemia, 臍島の肥大などが発症し, ヒト2型糖尿病に類似した諸病変を発症しながら約12ヶ月齢まで徐々に進行した。TSODマウスは未用梢神経の異常や軽度の腎症などが確認されたことから, 合併症の研究に有用なモデル動物となる。

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
鈴木 亘	特集;メタボリックシンドロームと動物モデル(1),「特集によせて」	Laboratory Animal Technology and Science,(17)3,3	2005	メタボリックシンドロームの成因・病態の解明や予防・治療の検討のためには、動物モデルが必要である。既に、報告されている動物モデルについて「メタボリックシンドロームの動物モデル」としての可能性を検証する事が重要である。本号においてはメタボリックシンドロームの概念を紹介し、齧歯類及びウサギのメタボリックシンドローム動物モデルとしての可能性を紹介している。
鈴木 亘	特集;メタボリックシンドロームと動物モデル(1),「齧歯類のメタボリックシンドローム動物モデルとは？」	Laboratory Animal Technology and Science,(17)3,9-14	2005	メタボリックシンドローム (MS) の病態基盤として内臓脂肪型肥満が重要視されている。その発症機序の解明には、ヒトの肥満に類似した肥満モデル動物が必要とされている。主な肥満モデル動物についてMSの危険因子の重複を調査した結果、OLETFラットとTSODマウスが選出された。今後、内臓脂肪組織重量の増加と危険因子の関係を調査し、運動療法や食事療法により両者の消失が認められることが大事である。
鈴木 亘	「話題提供:メタボリックシンドロームのモデル動物について」	高尿酸血症・メタボリックシンドロームリサーチフォーラム,(1)1,63-67	2005	ヒトと同様に実験動物の肥満の成因を考えると遺伝と飼育条件(生活事情)がある。肥満モデル動物は内臓脂肪の蓄積が見られるので、メタボリックシンドロームの病態が発症していると推測した。報告されている肥満モデル動物についてリスクファクター(肥満,糖尿病,脂質代謝異常,高血圧)の3項目以上の重複を調査した。その結果,多因子遺伝性で入手可能であるラット1系統(4項目),マウス1系統(4項目:TSODマウス)が選出できた。TSODマウスについて,遺伝性と過食による肥満であることを説明し,病態の特徴を紹介した。
鈴木 亘	特集;メタボリックシンドロームと動物モデル(2),「TSODマウスのメタボリックシンドロームに関連する病態について」	Laboratory Animal Technology and Science,(17)4,3-14	2005	TSODマウスもMSの特徴を有するので特徴を紹介し,MSのモデル動物候補の全体像を模索した内容である。TSODマウスはヒトに類似した環境・遺伝要因を持っている。内臓脂肪の蓄積が認められ,高血糖,高TG血症,高血圧を重複するが,動脈硬化性疾患(脳血管,心疾患)が認められていない。齧歯類の特徴であるHDL-Cが高値であることと関係が示唆される。しかし,危険因子集積状態を十分に確認できることからMSのモデル動物として十分にサポートできる。

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
工藤敏之, 嶋田努, 鈴木亘, 永田光信, 竹田秀一, 杉山清, 油田正樹	メタボリックシンドロームに対する防風通聖散の効果	第126回日本薬学会要旨集	3巻, 151 2005	本研究では, 演者らが作出に成功したMSの症状を自然発症するマウスTSOD (Tumura, Suzuki, Obese Diabetes) を用い, MSの予防や治療薬として有望な防風通聖散 (TJ-62) の効果を検討した. 防風通聖散の高用量摂取群においては対照群に比べ摂餌量に差はなかったが, 体重に対しては有意な減少が見られた. また, TJ-62投与群において用量依存的な内臓脂肪量, 皮下脂肪量の低下および筋肉量の増加が見られた. MSの重要な発症原因である内臓脂肪容量の低下が見られたことからTJ-62が, 過剰に痩せることなくMSの発症の予防薬としての有用性が示唆された. インスリン抵抗性や血中グルコース濃度, インスリン濃度, 中性脂肪量, 各種アディポサイトカインおよび血圧や抹消神経障害に対する効果についても言及した.
嶋田努, 鈴木亘, 工藤敏之, 永田光信, 竹田秀一, 油田正樹	新規メタボリックシンドロームモデルマウス“TSOD”の有用性の検討	第126回日本薬学会要旨集	2巻, 97 2005	無処置飼育のddY系雄性マウス群から肥満と尿糖を呈した個体を選別し, 同系由来の雌性マウスとの兄妹交配・選別を繰り返すことにより高確率(約100%)に同病態を呈するマウス(TSOD: Tsumura, Suzuki, Obese Diabetes)を病態モデル動物として確立した. 同時に対照マウスとしてTSNO (Tsumura, Suzuki, Non Obesity)も確立した. TSODはMSを自然発症し, その要因として過食や自発運動量の低下による環境要因と, 体重や血糖などに関与する因子遺伝子配座変異による遺伝子要因が考えられ, ヒトのMS発症要因と近似している. また, TSODはTSNOと比べ内臓脂肪量の蓄積が著しく多く, インスリン抵抗性, 長期高血糖値維持, 高コレステロール値, 高血圧, 腎障害や末梢神経障害などを呈することから, 従前のモデル動物と比較してもヒトにおけるMSの症状を兼ね揃えている. さらに, 抗糖尿病薬のSU剤やα-グルコシダーゼ阻害剤などによりインスリン抵抗性の回復も確認しており, MSに対する新薬開発にも有用であることが示唆されている. 現在, MSの発症原因の検討やバイオマーカーの確立のためプロテインチップを用いたプロテオーム検討も行っている.

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
Wataru Suzuki	Studies of Inbreeding of a New Model of Spontaneous Diabetes with obesity, named TSOD Mouse, and its Diabetic Characteristics	Bull. Nippon Vet. Anim. Sci. Univ., 53,61-63	2004	新しい自然発症肥満糖尿病モデルTSODマウスの近交系の作出とその特徴に関する研究を要約的にまとめた内容である。その内容は肥満個体の発見と観察, 系統の作出, 肥満に関する生理学的・生化学的パラメーター値, 糖尿病の評価, 膵臓の病理学的検索, 諸臓器の病理学的検索, 運動機能障害の検討, 骨粗鬆症の検討, 交尾能力の検討である。これらの研究から, TSODマウスは2型糖尿病であることが判明して, 糖尿病の成因・予防・治療の研究や遺伝学的研究ならびに新薬の発見などに, ヒトやベットの多因子遺伝性肥満糖尿病の動物モデルとして役に立つ可能性がある。
鈴木 亘	特集:メタボリックシンドロームの真実と実際,「メタボリックシンドロームのモデル動物とは?」	THE JOURNAL OF THERAPY,(88)11,159-165	2004	メタボリックシンドローム (MS) の病態基盤として内臓脂肪型肥満が重要視されている。その発症機序の解明には, ヒトの肥満に類似した肥満モデル動物が必要とされている。主な肥満モデル動物についてMSのリスクファクターの有無を調査した結果, 遺伝的, 遺伝子改変型・実験的肥満動物のそれぞれに有望な系統が見られた。著者らが作出した自然発症2型糖尿病モデルであるTSODマウスもMSの特徴を有するので特徴が紹介されている。今後, 多因子遺伝性の肥満モデル動物が有用である
鈴木 亘, 飯塚生一, 田淵雅宏, 柳澤利彦, 木村正幸	TSODマウス:新たな肥満を伴う自然発症2型糖尿病モデル動物	Diabetes Frontier ,(13)1,106	2002	TSODマウスの糖尿病の特徴として高血糖, 高インスリン血症, ラ氏島肥大などは, 他の2型糖尿病モデル動物と類似している。TSODマウスの特徴は, 成長のピークを過ぎた月齢においても病態が長期に認められることである。今後, 合併症のメカニズムの研究などに応用できるものと期待している。
Toshihiro Miura, Wataru Suzuki, Eiko Ishihara, Ichiro Arai, Hitoshi Ishida, Yutaka Seino Seino and Keiichiro Tanigawa	Impairment of insulin-stimulated GLUT4 translocation in skeletal muscle and adipose tissue in the Tsumura Suzuki obese diabetic mouse : a new genetic animal model of type 2 diabetes	European Journal of Endocrinology,785-790	2001	TSODマウスのインスリン刺激による脂肪組織と骨格筋における糖輸送体GLUT4の変化をTSNOマウスと比較した。その結果, TSNOマウスにおいては脂肪組織と骨格筋の糖輸送体GLUT4は, 有意差を持って変化したが, TSODマウスは有意な変化は認めなかった。このことは, TSODマウスにおけるインスリン抵抗性の証明の1つである。

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
Toshihiro Miura, Motoshi Kato, Naoki Iwamoto, Wataru Suzuki, Torao Ishida, and Keiichiro Tanigawa	Increase of liver GLUT2 protein content in TSOD ( Tsumura, Suzuki Obese Diabetes ) mouse, a new genetic animal model of type 2 diabetes	Biomedical Research , 22(3),175-177	2001	TSODマウスの肝臓における糖輸送体GLUT2の含有量の増加をTSNOマウスと比較した。その結果、TSNOマウスよりもTSODマウスの方が肝臓における糖輸送体GLUT2の含有量は増加していた。TSODマウスの高血糖の病態と糖輸送体GLUT2の関連性を示唆した。
鈴木 亘, 飯塚生一, 佐々木俊信, 久田孝光, 長谷川賀洋, 木村正幸	NIDDMモデルTSODマウスの生殖機能について	Diabetes Frontier, 11(4),587	2000	TSODマウスの妊娠動物の約半数に交尾の遅延が認められた。調査した結果、雌マウス側には大きな生殖機能の異常は認められなかった。雄側の観察では61.1%に生殖機能異常があると示唆できた。同居期間に全ての雌雄マウスに体重減少が認められたが、原因は不明である。雄マウスの尿糖出現は全個体で体重減少により消失した。この結果から、雄の交尾の遅延の原因として、病態の改善効果が推測できた。
鈴木 亘	糖尿病モデル動物の紹介 <sup>1</sup> (3) TSODマウス	NEWS Letter,日本糖尿病動物研究会,(1,4)1,5	2000	TSODマウスの作出の経緯,糖尿病の病態,量的形質の遺伝解析についての紹介である。
藤本新平, 石田 均, 鈴木 亘, 新井一郎, 清野 裕	TSODマウス腓ラ氏島におけるインスリン分泌能の検討	Diabetes Frontier, 10(4),592	1999	15~16週齢のTSOD雄マウスとTSNO雄マウスを用いた。腓ラ氏島を単離してインスリン分泌能,またラ氏島一個あたりのインスリン含有量, DNA含有量をIn vitro で比較する実験を行った。その結果, TSOD雄マウスでは, インスリン含有量の減少とブドウ糖, 脱分極刺激に対する分泌の亢進が観察された。

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
鈴木 亘, 飯塚生一, 蛭田政宏, 定金浩一, 田淵雅宏, 布野秀二, 木村正幸, 川村秀樹	NIDDMモデルTSODマウスの一般行動と運動および知覚機能について	Diabetes Frontier, 10(4),603	1999	TSOD雄マウスは糖尿病発症発症初期から移所行動量が少なく, 高齢期では立ち上がりが少ない. 一方, 後肢の運動障害や知覚障害が認められ, これらの機能障害と肥満・骨密度減少・糖尿病性神経障害との関連性が示唆された.
Isao Hirayama, Zhaohong Yi, Sumiko Izumi, Ichiro Arai, Wataru Suzuki, Yukio Nagamachi, Hiroyuki Kuwano, Toshiyuki Takeuchi, and Tetsuro Izumi	Genetic Analysis of Obese Type 2 Diabetes in the TSOD Mouse.	Diabetes. 48(May),1183-1191	1999	TSODマウスの体重や耐糖能を支配する量的遺伝子座(QTL解析)を解析した結果, 体重値に関与する遺伝子座が染色体1番と染色体2番, 血糖値レベルに関与する遺伝子座が染色体11, 血中インスリン値レベル関与する遺伝子座が染色体2番に確認された. ヒトの肥満2型糖尿病に類似した遺伝的特徴を持つモデルマウスである.
Wataru SUZUKI, Seiichi IIZUKA, Masahiro TABUCHI, Shuji FUNO, Toshihiko YANAGISAWA, Masayuki KIMURA, Toshitsugu SATO, Toru ENDO, and Hideki KAWAMUR	A New Mouse Model of Spontaneous Diabetes Derived from ddY Strain.	Experimental Animals, 48(3),181-189	1999	ddY系雄マウスから肥満と尿糖を呈する個体を選出し, 8週齢時の体重値と尿糖陽性を形質として兄妹交配の結果, 近交系の2型糖尿病モデルTSODマウスを確立した. 同時に, 対照の系統としてTSNOマウスも確立した. TSODマウスは, 高血糖, 高インスリン血症, 高脂血症を長期にわたり認められる唯一の糖尿病モデルマウスである.
鈴木 亘, 田淵雅宏	動物モデルによる新しい評価法, 52, 「新しい自然発症II型糖尿病モデルTSODマウス(I): その病態について」	Laboratory Animal Technology and Science,(11)2,99	1999	主な自然発症NIDDMモデルマウスの病態の特徴が紹介されている. 次にTSODマウスの系統由来と遺伝的解析, 体重, 尿糖, 摂餌量と飲水量および尿量, 生化学的な特徴, 諸臓器の観察, 合併症について解説されている. ヒト糖尿病と合併症に類似する障害は, これまでの自然発症糖尿病モデルマウスにはない側面を持っている.
鈴木 亘, 田淵雅宏	動物モデルによる新しい評価法, 53, 「新しい自然発症II型糖尿病モデルTSODマウス(II): モデル動物の系統化について」	Laboratory Animal Technology and Science,(11)3,157	1999	主な自然発症NIDDMモデルの系統化方法について紹介してから, TSODマウスの系統化について解説されている. その後に, TSODマウスの系統化における仮説と方針が説明されている.

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
鈴木 亘, 飯塚生一, 柳澤利彦, 佐藤俊次, 遠藤 徹	II型糖尿病動物モデルTSOD マウスに伴う骨病態の特徴	Diabetes Frontier, 9(3),356	1998	TSOD雄マウスの骨の特徴は, 尿糖出現前から骨形成が低く骨幅が狭く低骨密度であった. 尿糖出現後から, 更に総骨密度は減少し, 尿中のCa/Cre値は増加した. スキャン骨密度の減少は, 後肢骨遠位部の骨端で著しく認められた. 糖尿病性合併症の骨粗鬆症のモデルになる可能性がある.
藤本新平, 石田 均, 西村正仁, 水野展寿, 向 英里, 梶川麻里子, 新井一郎, 鈴木 亘	TSODマウスにおける耐糖能異常とインスリン分泌異常, ~ in vivoでの検討~	Diabetes Frontier, 9(4),514	1998	TSOD雄マウスは高脂血症を伴う肥満型NIDDMの新たなモデル動物である. TSOD雄マウスは耐糖能障害が顕著であり, 空腹時の高血糖とともにIRI値の高値を認め, インスリン抵抗性の存在が示唆された. また, 糖負荷後のインスリンの追加分泌は不良あり, 負荷後の高血糖の一因であると考えられた. さらに, glibenclamideによるインスリン分泌の増強効果も明らかでなく, 血糖の抑制効果も不良であることから, SU剤に対する無効モデルとなる可能性も示唆された.
鈴木 亘	特集, 糖尿病モデル動物の特徴と知見, - 臨床に何を教えているか -, 「TSODマウス」	Diabetes Frontier, (9) 4,485	1998	TSODマウスについて系統の由来と遺伝解析, 外観等の特徴, 生化学的な特徴, 諸臓器の観察, 合併症, 今後の展望について解説した内容である. TSODマウスの糖尿病が高齢まで持続し, 合併症に類似する病態は, これまでのモデルマウスにはない.
鈴木 亘, 飯塚生一, 日比野智子, 岸川昭太郎, 佐藤麻子, 柳澤利彦, 藤橋俊明, 雨谷 栄	TSOD (Tsumura, Suzuki, Obese Diabetes) マウスの高齢時における病態について	Diabetes Frontier, 8(3),368	1997	TSOD雄マウスの10ヶ月齢の摂餌量と飲水量は5ヶ月齢のレベルよりも著しく減少したが, 対照群よりも有意に多かった. その後, 摂餌量は20ヶ月齢まで徐々に減少したが, 飲水量は有意に多い量を維持した. TSOD雄マウスは15ヶ月齢以上で血糖, 総コレステロールは対照群に近づいたものの, 20ヶ月齢でもインスリンの分泌亢進, トリグリセライドは高値を示した. 正中神経にも坐骨神経と同様な質的な変化が認められた. 末梢神経および骨組織では, 糖尿病に起因する可能性のある変化が認められた.

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
鈴木 亘, 飯塚生一, 新井一郎, 佐藤麻子, 柳澤利彦, 藤橋俊明, 竹田茂文, 雨谷 栄	TSOD (TSUMURA, SUZUKI, OBESE DIABETES) マウスの開発・研究の現況について	Diabetes Frontier, 7(4), 426	1996	対照の系統であるTSNO雄マウスの体重値はTSOD雄マウスより約20g軽い体重であった。TSNOマウス膵臓組織検査では異常が認められなかった。TSOD雄マウスに後肢運動異常の発症は14ヶ月齢から発症し, 老齢化によって症状が重くなり, 例数も増加した。TSOD雄マウスの坐骨神経組織検査では, 有髄および無髄神経線維の膨化, 減数, 髄鞘の不整形化が認められた。以上の結果より, 糖尿病性合併症の神経障害のモデルとしての可能性が示唆された。
鈴木 亘, 飯塚生一, 佐藤麻子, 柳澤利彦, 坂本賢二, 雨谷 栄	ddY系に出現した尿糖を伴う肥満マウスの病理組織学的検索, - 諸臓器の観察 -	Diabetes Frontier, 6(5), 340	1995	Obeseマウスは若齢時期に急激な体重増加と共に, 膵臓の変化が認められ, 成熟時期に肝臓, 腎臓の変化を生じ, 老齢時期には, 眼球の変化が認められることがわかった。特に腎臓および眼球では, ヒトの合併症の変化と類似した所見が認められた。
飯塚生一, 鈴木 亘, 佐藤麻子, 柳澤利彦, 坂本賢二, 雨谷 栄	ddY系に出現した尿糖を伴う肥満マウスの病理学的観察 - 膵臓の免疫組織化学的, 超微形態学的検索 -	Diabetes Frontier, 6(5), 373	1995	Obeseマウスのインスリン産生および分泌は若齢(2ヵ月齢)から亢進しており, インスリン産生能力は高齢(12ヵ月齢)においても維持し続けていることが示唆された。
鈴木 亘, 飯塚生一, 佐藤麻子, 柳澤利彦, 坂本賢二, 若林克己, 丸野正雄	ddY系に出現した尿糖を伴う肥満マウスの病理形態学的観察, - 膵臓の病理形態学的検索 -	Diabetes Frontier, 5(5), 699	1994	Obeseマウスの膵臓のラ氏島では, 2ヵ月齢から過形成を起こすことから, 比較的若齢からインスリン分泌の亢進した状態が推測できた。このことから, 多量のインスリン放出のために, 細胞質内にチオニン陽性の分泌顆粒が減少したと推測された。しかし, 免疫染色の結果では, 膵臓のインスリンは強陽性を示すことから, 今後, 検討が必要である。

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
鈴木 亘, 坂本賢二, 尾山 力, 若林克己	ddY系に出現した尿糖を伴う肥満マウスの近交系育成とその確立について	Diabetes Frontier, 4(4),484	1993	尿糖を伴う肥満マウスの近交系が確立できた。雄肥満マウスの尿糖出現率は約100%, 雌肥満マウスの尿糖出現率は0%であった。肥満マウスの8週齢時の体重値は対照マウスよりも雄で140%, 雌で123%の肥満になった。
鈴木 亘, 坂本賢二, 尾山 力, 若林克己	ddY系に出現した尿糖を伴う肥満マウスの制限食による影響について(第2報)	Diabetes Frontier, 4(1),132	1992	制限食の開始時(5週齢)で既に高血糖値と高血中インスリン値であることが認められた。インスリンレセプター性状分析では, 開始時・終了時(20週齢)のレセプターに対するインスリン結合量は対照マウスよりも有意に低い値であった。高親和性のレセプターの数においても, 開始時・終了時には対照群よりも有意に少なかった。5週齢以前に病態の発症が起きていることが推測された。
鈴木 亘, 宇田克也, 千葉康司, 脇能 広, 坂本賢二, 藤井祐一, 細谷英吉, 若林克己	ddY系に出現した尿糖を伴う肥満マウスの制限食による影響について	糖尿病動物,(株)医薬ジャーナル社, 5 巻,226-234	1991	対照群マウスの飼料摂取量と同等量を肥満マウスに5週齢から20週齢まで与えた。尿糖出現が無くなり, 血糖値も正常であったが, 血中インスリン値は自由食群よりも有意な高値を示した。体重値は減少したが, 対照群マウスと同等のレベルにならなかった。腎周囲脂肪組織重量と褐色脂肪組織重量の減少は無かった。過食による肥満化およびそれに伴う病態の唯一の原因ではなく, 他の要因の関与が示唆された。
鈴木 亘, 宇田克也, 千葉康司, 脇能 広, 坂本賢二, 藤井祐一, 細谷英吉, 若林克己	ddY系に出現した尿糖を伴う肥満マウスの育成と調査結果について	糖尿病動物,(株)医薬ジャーナル社, 4 巻,344-353	1990	雄マウスの尿糖出現率は7世代で100%になった。多飲多食が認められ, 血中インスリン値が対照マウスよりも有意に高く, インスリンレセプター測定では, レセプターに対するインスリン結合量は対照マウスよりも有意に低い値であった。この結果は高親和性のレセプターの数が少ないことと尿糖出現の一要因であることが示唆された。

---

著者名	論文名	雑誌名	年代	概要
鈴木 亘, 新井一郎, 窪庭晴男, 布野秀二, 坂本賢二, 藤井祐一, 細谷英吉	ddY系に出現した尿糖を伴う肥満マウスの育成について	糖尿病動物, (株)医薬ジャーナル社, 3巻, 114-119	1989	1984年に肥満と尿糖を呈する個体を6匹発見した. 8週齢の体重値と尿糖陽性を指標に比較的体重が重く尿糖陽性値が高い個体を選択して近親交配を実施した. 6世代で雄マウスに高い尿糖出現率(91.2%)が認められ, 雌雄の体重値も増加した. 糖負荷試験の結果, 耐糖能低下が認められた. 膵臓組織所見では巨大膵島が観察された. 糖尿病モデル動物になる可能性が示唆できた.

---