

## 第8回 TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会情報交換会

### 講演要旨集



TSODマウス



TSNOマウス

平成24年11月2日（金）

12:40～17:05

連合（総評）会館

千代田区神田駿河台 3-2-11 TEL03-3253-1771



## TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会

TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会は、TSOD（肥満・糖尿病）マウスの研究を通じて生活習慣病（肥満症、糖尿病、代謝疾患など）に関する学術研究および学術情報等の交換を行うことにより、医学、実験動物学、栄養学、薬学、医療技術等の進歩をはかり、もって世界における学術の発展とヒトならびにその他動物の健康増進に寄与することを目的として活動いたします。

この目的を達成するため、次のような事業を行います。

- (1) TSOD（肥満・糖尿病）マウスを用いる基礎研究の促進
- (2) 会員の研究成果の収集と情報提供
- (3) 国内外の関係学術団体との連絡および提携
- (4) 学術集会等の開催
- (5) その他、本会の目的を達成するために必要な事業

本研究会は学術集会等を開催し会員の意見を研究会運営に取り入れ、またその結果を踏まえて研究者の必要情報を提供する努力をいたします。

TSOD マウスの会員価格購入は申込書を動繁研に提出するのみとなりました。

TSOD マウス研究会研究費助成制度については、本研究会ホームページの研究費助成規程をご覧ください。

事務局：〒202-8585 東京都西東京市新町 1-1-20

武蔵野大学薬学部薬学キャリア教育研究センター内

TEL: 090-7942-2398 FAX: 042-468-8633

## 第8回 TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会情報交換会

日時： 2012 年 11 月 2 日（金） 12:40～17:05  
場所： 連合(総評)会館 201 号室 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 3-2-11  
(東京メトロ千代田線新御茶ノ水駅 B3 出口 0 分) TEL03-3253-1771  
FAX03-3253-1765

会長： 油田正樹（武蔵野大学教授）  
副会長： 高橋和明（日本獣医生命科学大学名誉教授）  
参加費： 無料

11:40～12:40 昼食  
12:10～12:40 受付  
12:40～12:50 会長あいさつ並びに平成 24 年度研究助成金贈呈 油田正樹（武蔵野大学）

### 平成 23 年度研究助成者講演

座長 外尾亮治（動物繁殖研究所）

12:50～13:20 メタボリックシンドローム(MS)モデルマウスにおける加齢性皮膚変化  
赤瀬智子（横浜市立大学）  
13:20～13:50 モデル動物 TSOD マウスの 4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO)誘発舌・食道発癌  
感受性について  
田中卓二（東海細胞研究所）

### 一般講演

座長 小林吉晴（神戸薬科大学）

13:50～14:20 TSOD マウスにおけるアロエベラゲル抽出物(AVGE)投与による作用の検討  
○三澤江里子<sup>1)</sup>、田中美順<sup>1)</sup>、鍋島かずみ<sup>1)</sup>、野間口光治<sup>1)</sup>、齊藤万里江<sup>1)</sup>、  
山内恒治<sup>1)</sup>、阿部文明<sup>1)</sup>、河田照雄<sup>2)</sup> (<sup>1)</sup>森永乳業、<sup>2)</sup>京都大学)  
14:20～14:50 自然発症 NASH-肝細胞癌モデルである TSOD マウスの分子生物学的解析  
○西田健志、常山幸一（富山大学）

14:50～15:00 休憩

### 教育講演

座長 常山幸一（富山大学）

15:00～16:00 モデル動物を用いたインスリン抵抗性の病態の解明  
寺内康夫（横浜市立大学）

### 一般講演

座長 鈴木 亘（横浜市立大学）

16:00～16:30 TSOD マウスの脂肪組織での脂肪合成と脂肪分解機能について  
○多河典子、隅田尚志、萱智史、中野友貴、高本光次郎、陣内大輔、  
中村由貴、小林 吉晴（神戸薬科大学）  
16:30～17:00 TSOD 雄マウスにおける視床下部レプチン受容体の発現とレプチン分泌に

対する pair-feeding の効果

○藤平篤志<sup>1)</sup>、三上隼人<sup>1)</sup>、佐々木敬幸<sup>2)</sup>、外尾亮治<sup>2)</sup>、篠田元扶<sup>3)</sup>、  
天尾弘実<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 日本獣医生命科学大学、<sup>2)</sup> 動繁研、<sup>3)</sup> 獨協医科大学)

17:00～17:05 閉会あいさつ 高橋和明 (日本獣医生命科学大学)

17:30～19:30 懇親会 (会費 5,000 円)

あらた野 神田店

東京都千代田区神田淡路町 2-4-6 (都営新宿線小川町駅 A3 出口より徒歩 1 分)

TEL03-3253-3939

平成 24 年度 TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会研究費助成者

内臓脂肪に由来する血栓形成に関与する物質の解析

帝京大学 薬学部 中谷絵理子

## メタボリックシンドローム(MS)モデルマウスにおける加齢性皮膚変化

赤瀬 智子

横浜市立大学大学院医学研究科・看護薬理学

メタボリックシンドローム (MS)は、糖尿病や動脈硬化性疾患等に至るまでの共通する基盤病態として、慢性の炎症があり(Tabata M et al.,2009)、心血管系や腎臓等の各種臓器障害の引き金となっている。MSによる皮膚障害に対する先行研究は、乾癬等の皮膚炎症性疾患を併発することが多く (Cohen A.D.et al.,2008など)、両疾患を伏せ持つ患者は、肥満により増加するレジスチンが上昇しTNF $\alpha$ の産生を誘導する可能性 (Johnston A.et al.,2008) や炎症性因子が皮膚と皮下脂肪間で直接交換する可能性 (Batya B.et al.,2010) などが報告されている。また黒色表皮腫が発症しやすいとの疫学調査の報告がある (G Yosipovitch et al.,2007) 。MSと皮膚の病態生理的な解析は少なく、我々は、MSが皮膚の炎症障害を引き起こすメカニズムを明らかにするために、まず、MSマウスの皮膚に対し、紫外線(UV)単回を照射することにより、MS皮膚は、UV感受性が高いこと、潜在的炎症状態にあること、真皮が非薄し真皮膠原線維の断片化、蛇行性の減少及び線維密度の低下など光老化に類似した加齢性皮膚変化が惹起されるを明らかにした (Akase T.et al.,2011) 。また、MSの結果増加した皮下脂肪において蛋白分解酵素の発現が亢進し、コラーゲン変性を引き起こし、引張強度が低下しMS皮膚が脆弱化することも示唆した (Ibuki A. and Akase T et al.,2012) 。ようは、MS皮膚はUV感受性が強く、物理的刺激に対し脆弱であり、炎症性皮膚障害や加齢性皮膚変化を起こしやすいのである。ヒトは、日常生活において皮膚が常にUVに曝露されている。そのため本研究ではMSマウス皮膚に経時的にUV照射した場合の皮膚変化を組織学的に検討した。

実験方法は、TSODマウス (♂) および対照のTSNOマウス(♂)を1週間予備飼育後、各々、3.3 J/m<sup>2</sup>の UVを1週間に3回隔日、1週間、2週間、4週間の照射を行った。経時的照射後24時間後、16週齢時に皮膚を背部から採取した。採取した皮膚はパラフィンブロックを作成し5 $\mu$ mに薄切し、Hematoxylin-Eosin (HE)染色し光学顕微鏡にて観察を行った。

その結果、TSNOとTSODマウスではUV照射1週間の初期反応に大きな差があることが示唆された。TSNOマウスでは、UV照射後、角化層の肥厚、表皮の肥厚、顆粒層が明瞭化しケラチノサイトの結合性保持が観察され、物理的防御としての角化前段階のケラトヒアリン顆粒、顆粒細胞が増加した。2週間まで同様所見であるが、4週間より炎症は消退傾向を示した。一方、TSODマウスでは、UV照射後、即時にアポトーシス、糜爛、棘融解、水疱形成を認めた。1週間後は顆粒層が目立たなかったが、2週間後から顆粒層が出現しケラチノサイトの結合性の回復が観察された。皮膚は萎縮し、皮下脂肪繊維炎が認められ、4週間に至っても表皮、真皮、皮下脂肪に炎症性変化が継続して見られた。

これらの結果から、経時的にUV照射することにより、TSODマウスは日光やUV曝露により報告されている皮膚組織学的所見(アポトーシス、炎症性細胞浸潤、過角化、表皮肥厚など: Shimizu H et al., 2011, Ono R et al, 2012, Tokada et al, 2003)、いわゆる光老化所見と一致したが、UV照射急性期では、Ⅱ度熱傷(糜爛,水疱)にも至ることが示唆された。またTSODマウスはUVによる物理的防御としての角化前段階のケラトヒアリン顆粒を有する顆粒層が2Wから出現・増加したが、UV照射初期は急性反応であったため、反応が遅延した可能性が考えられた。またTSODマウスに観察された表皮角化異常は、乾癬に類似、乳頭腫症は、乾癬と黒色表

皮腫の所見と類似しており、UVを経時的に照射することによりTSODマウスでは加齢性変化  
の他、肥満者に多く合併する皮膚障害に至る可能性があることが示唆された。

本研究成果は、第33回日本肥満学会（2012.10.11.京都）で発表した。

モデル動物 TSOD マウスの 4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO)誘発  
舌・食道発癌感受性について

田中 卓二

株式会社東海細胞研究所・所長

【背景および目的】肥満、糖尿病、IGF-1、IGFBP-3 や IGFBP-1 は生活習慣関連のがん発症に深く関わっていることが報告されている。しかしながら、これらの因子と口腔がん発症との関連に関する報告は極めて乏しく、また相反するデータが報告されている。そこで、本研究では TSOD 肥満・糖尿病マウスおよび TSNO 対照マウスを用いて、4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO)誘発発癌感受性を知る目的で動物実験を行った。

【方法】8 週齢 TSOD マウス、TSNO マウスのそれぞれ 28 匹を使用し、それぞれ 4-NQO 投与群 20 匹、無処置群 8 匹の実験群を設けた。4-NQO は 20 ppm の濃度で 8 週間、飲水投与した。その後、20 週間水道水で維持し、実験開始後 28 週で、それぞれ動物を犠牲死させ、口腔（舌）・食道を含む全臓器の病理組織学的解析を行った。無処置群 8 匹には実験期間中水道水のみを投与した。なお、4-NQO 含有および非含有飲用水の 1 日摂取量は全系統で一致させた。

【結果】4-NQO 投与により TSOD、TSNO マウスともに舌、食道に前癌性病変 squamous cell dysplasia、腫瘍（乳頭腫、扁平上皮癌）が発生した。その発生頻度、発生個数は舌で前癌性病変（TSOD: 100%,  $4.80 \pm 1.44$ ; TSNO: 100%,  $3.95 \pm 1.47$ ）、乳頭腫（TSOD: 15%,  $0.20 \pm 0.52$ ; TSNO: 10%,  $0.10 \pm 0.31$ ）、扁平上皮癌（TSOD: 20%,  $0.30 \pm 0.66$ ; TSNO: 25%,  $0.30 \pm 0.57$ ）、総腫瘍（TSOD: 30%,  $0.45 \pm 0.83$ ; TSNO: 30%,  $0.40 \pm 0.68$ ）および食道では前癌性病変（TSOD: 100%,  $6.55 \pm 1.73$ ; TSNO: 100%,  $6.75 \pm 3.32$ ）、乳頭腫（TSOD: 60%,  $p < 0.05$ ,  $1.50 \pm 1.70$ ,  $p < 0.05$ ; TSNO: 30%,  $0.60 \pm 1.14$ ）、扁平上皮癌（TSOD: 50%,  $p < 0.001$ ;  $0.75 \pm 0.91$ ; TSNO: 0%, 0）、総腫瘍（TSOD: 70%,  $2.25 \pm 2.29$ ,  $p < 0.01$ ; TSNO: 30%,  $0.60 \pm 1.14$ ）と舌では TSOD と TSNO はほぼ同等であったが、食道で腫瘍の発生が TSNO に比べ TSOD で高かった。

【考察】従来マウスを使用した 4-NQO 誘発舌・食道発癌では、前癌性病変、腫瘍の発生は主として舌に観察され、食道でのこれらの発生頻度、個数は少なく、舌発癌モデルとしての有用性を報告してきた。今回の結果は、TSOD マウスは舌発癌よりも食道発癌に感受性が高く、肥満・糖尿病は舌に比べ食道における発癌を増強させる因子として重要であることを示している。さらに、TSOD マウスは食道発癌モデルとして有用であることを示唆するものと考ええる。



## 一般講演

### TSOD マウスにおけるアロエベラゲル抽出物(AVGE)投与による作用の検討

○三澤 江里子<sup>1)</sup>、田中 美順<sup>1)</sup>、鍋島 かずみ<sup>1)</sup>、野間口 光治<sup>1)</sup>、  
齊藤 万里江<sup>1)</sup>、山内 恒治<sup>1)</sup>、阿部 文明<sup>1)</sup>、河田 照雄<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>森永乳業株式会社・食品基盤研究所、<sup>2)</sup>京都大学大学院農学研究科・食品生物科学

アロエベラは、古くから幅広く活用されてきた、多様な作用を有する薬用植物である。アロエベラゲルの抗糖尿病作用については既に多くの知見が得られているが、我々は、その活性本体を明らかにするために、アロエベラゲルからの有効成分の分離・精製を試みた。アロエベラゲルより得られる画分を db/db マウスの血糖降下作用を指標にスクリーニングし、抗糖尿病作用を発揮する活性成分として、2 種類のシクロアルタノールと 3 種類のロフェノールという植物ステロールを同定した<sup>(1)</sup>。その後、ZDF ラットにアロエベラゲルから単離した有効成分を投与し、抗糖尿病作用を確認するとともに、内臓脂肪蓄積抑制作用を明らかにしてきた<sup>(2)(3)</sup>。さらに、*in vitro* でのルシフェラーゼアッセイにより、同成分が PPAR 転写活性化作用を有することも確認している<sup>(4)</sup>。

しかし、これらの有効成分は含有量がわずかであること、単離には多くの工程を要することなどから、保健機能素材として食品に応用するには適していないと考えられた。そこで、食品への利用が可能な超臨界抽出技術を用いて、アロエベラゲル抽出物 (AVGE: Aloe Vera Gel Extract) を作製した。食餌性肥満モデル動物に対し、AVGE 投与による効果を検討した結果、脂肪量の減少だけでなく、体重の有意な低減作用が確認された。

今回、肥満糖尿病モデル動物である Tsumura Suzuki Obesity Diabetes (TSOD)マウスを用いて、肥満・糖尿病病態への作用を評価するとともに、脂肪肝に対する効果についても明らかにする目的で、AVGE 投与による検討を行った。

6 週齢の雄 TSOD マウスに、AVGE を 1 mg/kg の用量で、1 日 1 回 7 ヶ月間胃内強制経口投与を行ったところ、TSOD マウスに特徴的な体重および体脂肪量の増加が AVGE 投与により有意に低減した。さらに AVGE 投与は、TSOD マウスの高血糖を改善するとともに、HbA1c 値も低下させた。また、糖負荷試験の結果、AVGE 投与による耐糖能改善作用が確認された。

7 ヶ月間の投与期間終了後にマウスを解剖し、病態について解析を行った。肝臓重量、腹腔内の脂肪重量はともに、AVGE 投与により有意に低値を示した。また、血清および肝臓の脂質含量を測定した結果、AVGE 投与による脂質量の低減が観察された。特に、肝臓において、有意な脂質量の有意な低下が確認され、病理標本における脂肪滴が減少している所見と一致していた。以上の結果から、AVGE は TSOD マウスにおいて、抗肥満、抗糖尿病作用のみでなく、脂肪肝に対しても改善作用を有する可能性が示唆された。

【文献】<sup>(1)</sup> Biol. Pharm. Bull.(2006) 29, 1418—1422,

<sup>(2)</sup> Obesity Res. & Clinical Practice (2008) 2, 239-245,

<sup>(3)</sup> J. Agric. Food Chem. 2012, 60, 2799-2806,

<sup>(4)</sup> Obesity Res. & Clinical Practice (2011) 5, e190-e201

## 一般講演

### 自然発症 NASH-肝細胞癌モデルである TSOD マウスの分子生物学的解析

○西田 健志、常山 幸一

富山大学大学院医学薬学研究部・病理診断学講座

#### 【背景】

TSOD マウスは特別な操作を加えることなく、肥満、糖尿病、尿糖、高血糖、高インスリン血症を自然発症する 2 型糖尿病モデル動物である。これまでの病理組織学的解析において、TSOD マウスの肝臓では 4 ヶ月齢以降、小滴性脂肪肝、肝細胞の ballooning 変性やマロリー体の出現、中心静脈周囲への好中球浸潤を伴う炎症性変化など、ヒトの NASH でみられる組織変化ときわめて類似する変化を、また 12 ヶ月齢を超えた高齢マウスの肝臓では高頻度で肝結節も出現する。TSOD マウスは、NASH 様変化を示すだけでなく肝腫瘍も発症し、ヒトの NASH から肝癌へと進展する一連の病態メカニズムを解析する有用なモデルとなりうると考えられる。今回、新たに NASH 発癌への関与が示唆される炎症性サイトカインや  $\beta$ -catenin、及び脂質代謝関連遺伝子の発現解析を行ったので報告する。

#### 【方法】

1 ヶ月齢および 12 ヶ月齢の TSOD マウス (各 6 匹) と TSNO マウス (各 3 匹) を sacrifice し、肝臓および内臓脂肪を取り出した。摘出した各臓器から RNA を抽出し、cDNA を合成した。炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  と IL-6、脂質代謝関連遺伝子である PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、および SREBP1 の 5 つの遺伝子の発現をリアルタイム PCR で解析した。また、12 ヶ月齢において肝結節が認められた 1 個体から腫瘍部と非腫瘍部をそれぞれ採取し、 $\beta$ -catenin の発現量について検討した。

#### 【結果】

内臓脂肪では、TNF- $\alpha$  および IL-6 の mRNA レベルは 12 ヶ月齢の TSOD マウスにおいて有意に高かった。一方、肝臓では、PPAR $\gamma$  の mRNA レベルは 12 ヶ月齢の TSOD マウスにおいて有意に高かった。また、PPAR $\alpha$  および SREBP1 の mRNA レベルは、統計的な有意差は認められなかったがともに 12 ヶ月齢の TSOD マウスでその発現が高い傾向が認められた。一個体だけの検討であるが、 $\beta$ -catenin の mRNA レベルは、腫瘍部から採取した組織の方が非腫瘍部から採取した組織よりも上昇していた。

#### 【まとめと今後の展望】

TSOD マウスの内臓脂肪では、12 ヶ月齢において免疫染色だけでなく mRNA レベルでも TNF- $\alpha$  および IL-6 が高発現しているのが確認された。炎症性サイトカインであるこれらの因子が持続的に産生され、慢性的な炎症状態にあることが、TSOD マウスに認められる病態進展に関与していると考えられた。一方、TSOD マウスの肝臓では、脂質代謝に関連する遺伝子が高発現していた。これら遺伝子の異常が肝臓における脂肪蓄積に関与し、NAFLD/NASH 発症へと寄与している可能性が示唆された。肝結節部では、正常部と比べて  $\beta$ -catenin mRNA の発現量が上昇していた。ヒト肝癌において細胞内の  $\beta$ -catenin 蛋白の過剰発現と核への異常集積が報告されており、TSOD マウスの肝発癌がヒト肝細胞癌発癌と、部分的に発症メカニ

ズムを共有している可能性が考えられる。 $\beta$ -catenin の高発現と肝腫瘍形成の関連性について、検体数を増やしさらに検討していく予定である。

## モデル動物を用いたインスリン抵抗性の病態の解明

寺内 康夫

横浜市立大学大学院医学研究科・分子内分泌・糖尿病内科学

日常臨床で「インスリン抵抗性」という言葉が頻用されているものの、ではいったい「インスリン抵抗性」とは何かと聞かれると、その解答はなかなか難しい。「インスリン抵抗性」の定義は、「インスリン作用が正常に働かず、減弱した状態」であるが、それがどこの組織・細胞で起こっているかによって、「インスリン抵抗性」の内容が変わってくる。

肥満（脂肪細胞肥大）に伴う「インスリン抵抗性」について考えてみると、脂肪細胞に余剰エネルギーが中性脂肪の形で蓄積し、脂肪細胞が肥大化してくると、インスリン抵抗性を惹起する TNF $\alpha$  やレジスチンの mRNA レベルが上昇し、また脂肪細胞から放出される遊離脂肪酸の血中レベルも増加する（1）。この結果、肝臓や骨格筋でのインスリンシグナルがうまく伝わらなくなり、肝臓や骨格筋での「インスリン抵抗性」が惹起される。一方、肥大化した脂肪細胞からはインスリン感受性ホルモンであるアディポネクチンの分泌も低下してくる（1-3）。アディポネクチンは肝臓や骨格筋での糖処理、脂肪酸燃焼に関与し、インスリン作用を改善する方向に働くが、肥満状態ではアディポネクチン分泌低下とアディポネクチン受容体発現低下のために、「インスリン抵抗性」が惹起される（4）。このように脂肪細胞肥大化は、肝臓や骨格筋での「インスリン抵抗性」の成立に深く関与している。

「インスリン抵抗性」は肝臓や骨格筋、脂肪細胞のみならず、インスリンを分泌する膵  $\beta$  細胞や、摂食・エネルギー調節に関わる視床下部においても存在し、糖尿病の病態に深く関与している。インスリン受容体基質-2 (IRS-2) 遺伝子改変動物の成績から、膵  $\beta$  細胞における IRS-2 を介したインスリンシグナルは膵  $\beta$  細胞量を規定することが明らかにしてきた（5-8）。高脂肪食誘導性肥満状態で「インスリン抵抗性」が惹起される場合、膵  $\beta$  細胞は自らの量を増加させることによって、「インスリン抵抗性」を代償しようとするわけだが、その過程で膵  $\beta$  細胞での IRS-2 の発現上昇が不可欠なのである。さらに、視床下部の弓状核にはインスリン受容体が発現しており、この受容体を介してインスリンは食欲低下作用を発揮することもわかってきた（7, 9）。このように考えると、膵  $\beta$  細胞における「インスリン抵抗性」は膵  $\beta$  細胞量の低下を、視床下部における「インスリン抵抗性」は食欲亢進をもたらすことになる。このように、「インスリン抵抗性」は様々な細胞・組織において認められ、様々な表現型につながる。

「インスリン抵抗性」が関与する病態は糖代謝だけにとどまらない。肥満、特に内臓肥満を背景とした糖代謝異常・脂質代謝異常・高血圧の集積が“メタボリックシンドローム”であるが、ここでも「インスリン抵抗性」が病態の発症・進展に深く関わっていることを、病態モデルの解析（10, 11）から明らかにしてきた。高血圧や脂質代謝異常、動脈硬化症の成因・病態を考える上でも、「インスリン抵抗性」は重要なキーワードと言える。

私はインスリン情報伝達経路の鍵分子の一つである PI3 キナーゼ p85 $\alpha$  サブユニットの遺伝子欠損マウスを 1990 年代に作成したが、糖代謝以外にも免疫系で様々な異常を認めることを明らかにし（12-17）、その後の免疫学の発展にも貢献することができた。

もう 1 つ「インスリン抵抗性・高インスリン血症」に関する話題を提供したい。肥満・糖尿病と悪性腫瘍との関連が臨床的に注目されているが、私たちは高脂肪食誘導肥満モデル動物において、「インスリン抵抗性・高インスリン血症」が肝腫瘍形成の基盤病態に関与し、食

餌や薬物によるインスリン抵抗性改善が病態の改善につながることを見出した(18)。今後は様々な部位の腫瘍に「インスリン抵抗性・高インスリン血症」が関与しているのか明らかにしていく必要があるだろう。

以上、本講演では、モデル動物での解析を通じて理解が進んだ「インスリン抵抗性」の病態について、私たちの基礎実験成績を中心にお話ししたい。

(文献) (1) J. Biol. Chem., 281 : 8748-8755, 2006 (2) Nat. Med., 7 : 941-946, 2001. (3) J. Biol. Chem., 277 : 25863-25866, 2002. (4) J. Biol. Chem., 279 : 30817-30822, 2004. (5) Diabetes, 49 : 1880-1889, 2000. (6) J. Biol. Chem., 278 : 14284-14290, 2003. (7) J. Clin. Invest., 114 : 917-927, 2004. (8) J. Clin. Invest., 117 : 246-257, 2007. (9) Cell Metab., 6 : 55-68, 2007. (10) Circulation, 107 : 3073-3080, 2003. (11) Cell Metab., 13 : 294-307, 2011. (12) Nat. Genet., 21 : 230-235, 1999 (13) Science, 283 : 390-392, 1999 (14) Nat. Immunol., 3 : 295-304, 2002 (15) Nat. Immunol., 3 : 875-881, 2002 (16) Nat. Immunol., 4 : 280-286, 2003 (17) Nature, 391 : 707-710, 1998 (18) Diabetologia, 2012 Sep 7 [Epub ahead of print]

## TSOD マウスの脂肪組織での脂肪合成と脂肪分解機能について

○多河 典子、隅田 尚志、萱 智史、中野 友貴、高本 光次郎、  
陣内 大輔、中村 由貴、小林 吉晴  
神戸薬科大学・病態生化学研究室

肥満した脂肪組織の脂肪細胞は、肥大化していることが電子顕微鏡などで観察される。この肥大化は、脂肪細胞内にトリグリセライド (TG)が蓄積することによるため、TG の合成が促進されれば脂肪細胞は肥大化すると考えられる。事実、TG 合成の律速酵素である diacylglycerol acyltransferase 1(DGAT1)過剰発現マウスでは、高脂肪食負荷で高度の肥満を引き起こすことが報告されている。従って、TSOD マウスの肥満発症に、TG 合成や TG 分解の障害が関与しているのではないかと考えられる。そこで我々は、TSOD マウスの脂肪組織での TG 合成や TG 分解に関与する因子の mRNA 発現、タンパク質発現及び脂肪組織での TG および DG の分子種を同定し、脂肪分解障害の機序について調べた。

まず、TSOD マウスの TG の生合成と蓄積及び TG の分解に関わる因子の mRNA の発現量を real-time PCR により測定した。脂肪酸と TG の合成系因子として acetyl-coenzyme A carboxylase (ACC)、fatty acid synthase (FAS)、lipoprotein lipase (LPL)、DGAT1、sterol regulatory element binding protein 1 (SREBP1c)、CCAAT/enhancer binding protein  $\alpha$  (C/EBP $\alpha$ )、liver X receptor  $\alpha$  (LXR $\alpha$ )、また TG の分解系の因子として phosphodiesterase 3B (PDE3B)、adipose phospholipase A<sub>2</sub> (AdPLA<sub>2</sub>)、prostaglandin E Receptor 3 (EP3)及び  $\beta$ -3 adrenergic receptor ( $\beta$ 3AR)の mRNA 発現を調べた。その結果、脂肪酸合成系因子である ACC と FAS、また TG 合成の律速酵素である DGAT1、脂肪細胞の TG 蓄積に関与する LPL 及び C/EBP $\alpha$ の mRNA 発現量は TSOD 群の方が TSNO 群に比べ有意な増加が認められた。同様に TG 合成系因子である LXR $\alpha$ 及び SREBP1c の mRNA 発現量は 2 群間で有意差は見られなかったが、TSOD 群は TSNO 群より増加傾向であった。これらの結果は TSOD では TSNO より脂肪酸と TG の生合成が亢進していることを示している。一方、TG 分解系因子では、 $\beta$ 3AR mRNA 発現量は TSOD 群で TSNO 群より有意に低下していた。このことから、TSOD では  $\beta$ 3AR 受容体の発現量の減少に伴い adenylate cyclase (AC)-protein kinase A (PKA)-hormone sensitive lipase (HSL) 系による脂肪分解経路が抑制され、脂肪分解が停滞していることが考えられた。また AdPLA<sub>2</sub> と EP3 mRNA の発現は、TSOD 群で TSNO 群より有意に上昇していた。これらのことから、TSOD では脂肪細胞の細胞膜で AdPLA<sub>2</sub> 活性が亢進し、prostaglandin E<sub>2</sub> が多量に生成され、その受容体である EP3 も細胞膜で増加することにより、AC 活性が抑制され、脂肪分解が抑制されていると考えられた。一方、PDE3B mRNA 発現量は 2 群間で有意差は見られなかったことから、インスリン受容体刺激による脂肪分解抑制は TSOD で TSNO より亢進しているとは考えられなかった。

次に、TSOD 及び TSNO マウスの精巣周囲脂肪組織での ATGL、HSL およびペリリピンのタンパク質発現量をウェスタンブロッティング法により調べた。調製した Lysate を SDS-PAGE でタンパク質を分離し、メンブレンにブロッティングした。ブロッキング後、一次抗体 (抗 ATGL 抗体、抗 HSL 抗体、抗ペリリピン抗体)、horseradish peroxidase (HRP) 標識二次抗体 (抗ウサギ IgG 抗体) を用いて ATGL、HSL およびペリリピンのタンパク質発現量を調べた。その結果、ATGL、HSL とペリリピンのタンパク質発現量は TSOD で TSNO より減少傾向が見られた (図 1)。

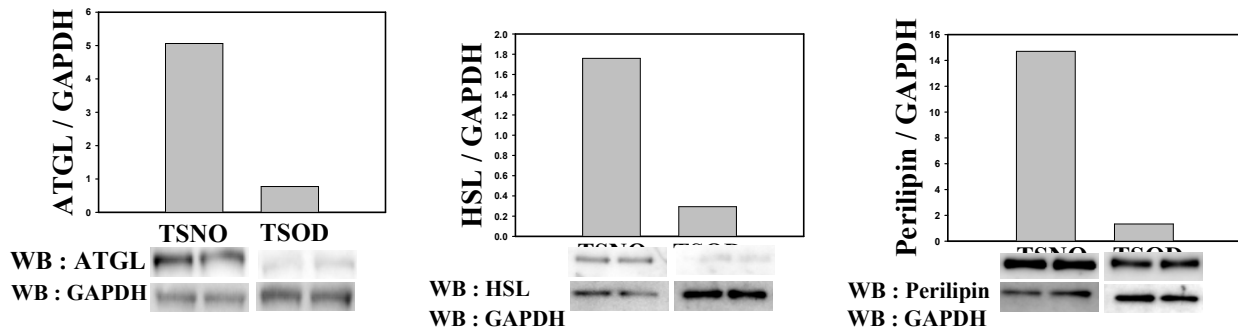


図1 TSOD 及び TSNO マウス精巣周囲脂肪組織中の ATGL、HSL、ペリリピンのウエスタンブロッティング (WB)

最後に、electrospray ionization mass-spectrometry (ESI-MS)を用いて TSOD と TSNO の脂肪組織中の TG および DG の分子種を同定した。測定対象とした TG は tripalmitolein (PoPoPo)、trimyristin (MMM)、triolein (OOO)、tripalmitin (PPP)、trilinolein (LLL)、1-palmitin-2-stearin-3-olein (PSO)、1-palmitin-2-olein-3-stearin (POS)、1-myristin-2-olein-3-palmitin (MOP)、1-palmitin-2-linolein-3-stearin (PLS)、1-stearin-2-palmitin-3-olein (SPO)、1-palmitin-2-olein-3-linolein (POL) を、DG は 1, 3-distearin (SS)、1, 3-dipalmitolein (PoPo)、1, 3-dipalmitin (PP)、1, 3-diolein (OO)、1, 3-dilinolein (LL) とした。その結果、脂肪組織重量当たりの PPP の値が TSOD で有意に低下したが、その他の TG 分子種では両群に差が見られなかった。一方、DG については、両群とも SS は検出されず、OO が TSOD で TSNO より有意な増加が認められ、LL についても有意ではないが TSOD で増加傾向を示し、TSOD で DG の貯留傾向が見られた (図 2)。

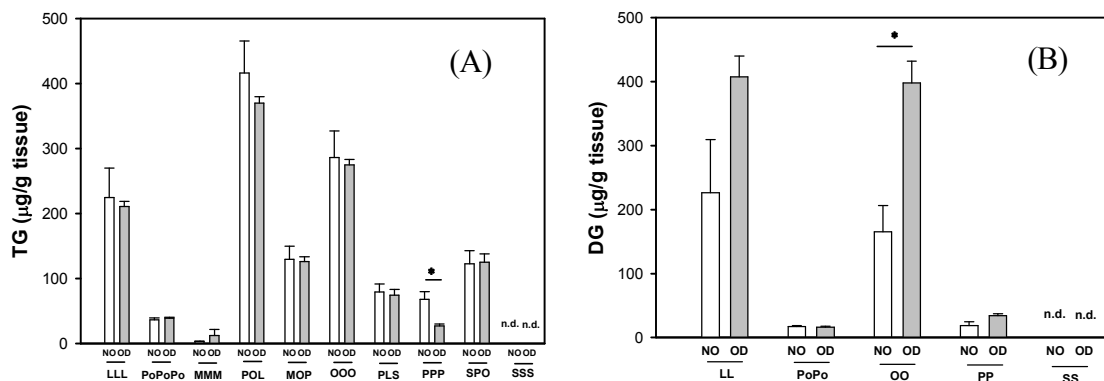


図2 ESI-MS で測定した TSOD (OD) と TSNO (NO) の精巣上体脂肪組織中の TG(A)及び DG(B)の分子種量

これらの結果から、TSOD マウスでは TG 合成が亢進し、一方で ATGL や HSL などの脂肪分解に関わる因子が傷害されていることが、TSOD マウスの肥満発症の一つの原因になっているのではないかと考えられた。

## TSOD 雄マウスにおける視床下部レプチン受容体の発現と レプチン分泌に対する pair-feeding の効果

○藤平 篤志<sup>1)</sup>、三上 隼人<sup>1)</sup>、佐々木 敬幸<sup>2)</sup>、  
外尾 亮治<sup>2)</sup>、篠田 元扶<sup>3)</sup>、天尾 弘実<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>日獣大・実験動物学教室、<sup>2)</sup>(財)動物繁殖研究所、<sup>3)</sup>獨協医大・実験動物センター

【研究背景および目的】我々は昨年(2016)の第7回情報交換会において、レプチン投与による摂食抑制実験および絶食負荷に反応したレプチン分泌抑制について検討した結果、Tsumura, Suzuki, Obese Diabetes (TSOD)マウスは、レプチン抵抗性であり、レプチンの分泌抑制系にも異常が認められることを報告した。本研究では、TSOD マウスのレプチン受容体のタンパク発現量を定量し、昨年(2016)の結果と併せてレプチン抵抗性について考察を加えることを目的に研究を行った。また、TSOD マウスに認められる過食に注目し、摂餌量を調節する Pair-feeding 処置を行うことで、TSOD マウスの肥満および内分泌機構の改善について検討した。

【材料および方法】マウスのレプチン受容体を定量する酵素免疫測定法 (ELISA) を確立し、摂食に関する中枢と考えられている視床下部・腹内側核 (VMH) を切り出したサンプル (12 週齢の TSOD および TSNO マウス) を用いてレプチン受容体を測定した。次に 3-12 もしくは 3-16 週齢の期間において TSOD マウスに、対照群である Tsumura, Suzuki, NonObesity (TSNO) マウスと同量の餌を給餌する Pair-feeding 処置を行った。TSOD(自由摂食群)、TSOD(Pair-feeding 群)、TSNO の3群で比較し、実験期間中、定期的に体重及び摂餌量を測定した。実験最終日に全ての動物を断頭採血し、腹腔内脂肪重量を測定した。また、血中インスリンおよびレプチン濃度を、ELISA により測定した。

【結果および考察】レプチン受容体について検討した結果、TSOD マウスでは TSNO マウスと比べて VMH におけるレプチン受容体のタンパク発現量が有意に低下( $p < 0.05$ )していた。Pair-feeding 処置の結果、6 週齢以降の体重は、TSOD(自由摂食群)が最も重い値、TSOD(Pair-feeding 群)が中間の値、TSNO が最も軽い値を示し、3 群間それぞれで有意な差( $p < 0.05$ )が認められた。12 及び 16 週齢の腹腔内脂肪重量及び血中インスリン、12 週齢の血中レプチン濃度は、体重と同様の傾向を示し、3 群間それぞれで有意な差( $p < 0.05$ )が認められた。

これまでの結果 (レプチン抵抗性) も含めて考察すると、TSOD マウスでは摂食関連中枢である VMH においてレプチン受容体数が減少した結果、レプチン抵抗性が生じていることが示された。更に Pair-feeding 試験の結果から、TSOD マウスの肥満は過食にのみ起因するものではなく、その他の要因、例えば代謝や自発性行動なども関与することが示唆された。



### 第3回 TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会情報交換会記録

開催日時：平成19年8月10日（金）13:00～17:30

開催場所：アルカディア市ヶ谷（私学会館）

〒102-0073 千代田区九段北4-2-25

TSOD マウスの開発研究の経緯

鈴木 亘（武蔵野大学・ツムラ）

TSOD マウスを用いた漢方方剤のメタボリックシンドローム予防効果の検討

嶋田 努・油田正樹（武蔵野大学）

#### 招待講演

TSOD マウスの遺伝学的解析

泉 哲郎（群馬大学）

遺伝性糖尿病モデル（TSOD）と実験的糖尿病モデル（MSG）について

飯塚生一（ツムラ）

メタボリックシンドロームモデル動物に出現する非アルコール性脂肪性肝障害（NAFLD）の病理学的特徴

常山幸一（富山大学）

#### 招待講演

糖尿病モデル動物の必要性和問題点

後藤由夫（東北大学）

### 第4回 TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会情報交換会記録

日時：平成20年11月28日（金）13:00～17:00

場所：東京八重洲ホール 日本橋3-4-13

メタボリック症候群モデル動物としてのTSODの指向性：Trend of TSOD as an animal model of metabolic syndrome

○渡邊泰雄<sup>1)</sup>、脇 能広<sup>1)</sup>、茅野大介<sup>1)</sup>、渋谷郁夫<sup>2)</sup>、山本知広<sup>2)</sup>、篠田有希<sup>2)</sup>、  
浜屋忠生<sup>3)</sup>、栗原昭一<sup>3)</sup>（日本薬科大学<sup>1)</sup>、アサヒ飲料<sup>2)</sup>、リコム<sup>3)</sup>）

TSOD マウスの週齢による心機能変化

○河田登美枝<sup>1)</sup>、仲澤幹雄<sup>2)</sup>、嶋田 努<sup>1)</sup>、油田正樹<sup>1)</sup>（武蔵野大学<sup>1)</sup>、新潟大学<sup>2)</sup>）

*Salacia reticulata* による脂肪蓄積抑制効果の作用メカニズムの解明

原沢友紀子（金沢大学）

MSG 誘発肥満糖尿病（ICR-MSG）マウスとTSOD マウスの病態関連性について

佐々木敬幸（動物繁殖研究所）

TSOD マウスの肝病変：非アルコール性脂肪性肝炎モデルとしての有用性

○常山幸一<sup>1)</sup>、藤本 誠<sup>2)</sup>（富山大学・病理<sup>1)</sup>、富山大学・和漢<sup>2)</sup>）

TSOD マウスの網羅的遺伝子解析とICR-MSG マウスの脂肪肝に対する

*Salacia reticulata* の効果

嶋田 努（武蔵野大学）

## 第5回 TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会情報交換会記録

日時：2009年11月6日（金）12:50～17:00

場所：東京八重洲ホール 東京都中央区日本橋3丁目4番13号

### 招待講演

体内時計と肥満

大石勝隆（産総研生物機能工学研究部門 生物時計研究グループ）

2型糖尿病モデルマウス TSOD の内臓脂肪組織中 11 $\beta$  位水酸化ステロイド脱水素酵素 1 型活性

○多河典子<sup>1)</sup>、嶋田努<sup>2)</sup>、油田正樹<sup>2)</sup>、小林吉晴<sup>1)</sup>

（神戸薬科大学<sup>1)</sup>、武蔵野大学<sup>2)</sup>）

高脂肪食環境要因負荷による TSOD マウスの特性変化

嶋田 努（武蔵野大学）

臨床試験と TSOD 試験での比較：エノキタケ抽出物の内臓脂肪減少効果を基盤として

○渡邊泰雄<sup>1)</sup>、久保光志<sup>2)</sup>、堀 祐輔<sup>3)</sup>、脇 能広<sup>1)</sup>、茅野大介<sup>1)</sup>

（日本薬科大学薬理<sup>1)</sup>、生薬分析学<sup>2)</sup>、統合医療センター<sup>3)</sup>）

自然発症 NASH-肝細胞癌モデルマウスとしての TSOD マウスの有用性

○常山 幸一<sup>1)</sup>、藤本 誠<sup>2)</sup>（富山大学病理<sup>1)</sup>、和漢<sup>2)</sup>）

### 教育講演

視床下部性肥満のモデル動物

井上修二（桐生大学）

## 第6回 TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会情報交換会記録

日時：2010年11月5日（金）12:50～17:05

場所：総評会館 404号室〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台3-2-11

### 平成21年度研究助成者講演

TSOD マウスの視床下部を中心としたエネルギー代謝調節機構の解析

宮田茂雄（武蔵野大学）

TSOD マウスを用いた肥満による血中 PAI-1 上昇と脂肪組織 PAI-1 の関連解明

大藏直樹（帝京大学）

### 教育講演

糖尿病動物研究のヒトへのトランスレーション

ー神経障害から膵島病変までー

八木橋操六（弘前大学）

### 一般講演

TSOD マウスの脂肪組織の炎症性変化ーインスリン抵抗性との関わりについてー

○多河典子<sup>1)</sup>、常山幸一<sup>2)</sup>、清長大輔<sup>1)</sup>、小林吉晴<sup>1)</sup>（神戸薬科大学<sup>1)</sup>、富山大学<sup>2)</sup>）

TSOD マウスの病態発症における褐色脂肪細胞の関与

嶋田 努（武蔵野大学）

TSOD マウスにおける異常鉄沈着の病理組織学的検討：(予備検討)

常山幸一、西田健志 (富山大学)

TSOD、TSNO、DIAR マウスの遺伝モニタリング用マイクロサテライトマーカーセットの開発

山本酉子<sup>1)</sup>、佐々木敬幸<sup>2)</sup>、田沢秀憲<sup>2)</sup>、宍戸真央<sup>1)</sup>、玉川友理<sup>1)</sup>

若園邦子<sup>1)</sup>、熊谷博行<sup>1)</sup> (メルシャンクリンテック<sup>1)</sup>、動繁研<sup>2)</sup>)

## 第 7 回 TSOD (肥満・糖尿病) マウス研究会情報交換会記録

日時：2011 年 11 月 11 日 (金) 13:00～17:05

場所：総評会館 502 号室〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 3-2-11

### 平成 22 年度研究助成者講演

TSOD マウス脾臓における過剰鉄沈着のメカニズム解析

西田健志 (富山大学)

TSOD マウスの肥満発症の成因解明に関する研究

多河典子 (神戸薬科大学)

### 一般講演

幼若および成熟雄 TSOD マウスにおける摂食関連ホルモンの分泌およびレプチン抵抗性 ○

藤平篤志<sup>1)</sup>、三上隼人<sup>2)</sup>、児嶋修一<sup>3)</sup>、天尾弘実<sup>2)</sup>、佐々木敬幸<sup>4)</sup>、

外尾亮治<sup>4)</sup>、篠田元扶<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>獨協医大・実験動物、<sup>2)</sup>日獣大、<sup>3)</sup>獨協医大・薬理学、<sup>4)</sup>動繁研)

雌性 TSOD マウスの病態解明

嶋田 努 (武蔵野大学)

TSOD マウスの生産管理基準と品質の維持

田沢秀憲、小野寺美紀 (動繁研)

### 教育講演

アディポネクチン研究の最前線

山内敏正 (東京大学)

## TSOD (肥満・糖尿病) マウス研究会会則

### (名称)

第1条 本会は、TSOD (肥満・糖尿病) マウス研究会と称する。

### (目的)

第2条 本会は、TSOD (肥満・糖尿病) マウス (以下、TSOD マウスという) の研究を通じて生活習慣病 (肥満症、糖尿病、代謝疾患など) に関する学術研究および学術情報等の交換を行うことにより、医学、実験動物学、栄養学、薬学、医療技術等の進歩をはかり、もって世界における学術の発展とヒトならびにその他動物の健康増進に寄与することを目的とする。

### (事業)

第3条 本会は、前条の目的を達成するため、次の事業を行う。

- (1) TSOD マウスを用いる基礎研究の促進
- (2) 会員の研究成果の収集と情報提供
- (3) 国内外の関係学術団体との連絡および提携
- (4) 学術集会等の開催
- (5) その他、本会の目的を達成するために必要な事業

### (会員)

第4条 本会の会員は次の通りとする。

- (1) 正会員 本会の目的に賛同し、規定の会費を納入し、TSOD マウスを用いる学術研究を行う個人
- (2) 賛助会員 本会の目的に賛同し、規定の会費を納入した法人  
なお、正会員ならびに賛助会員は TSOD マウスおよび TSNO マウス (同系由来対照マウス) を研究会価格で購入することができる。

### (入退会)

- 第5条 本会の正会員になろうとする者は、所定の入会申し込み書を本会に提出し、理事会の承認を得なければならない。
2. 本会の目的に賛同し賛助会員になろうとする者は、所定の入会申し込み書を本会に提出し、理事会の承認を得なければならない。
  3. 会員が退会しようとするときは、本会に退会届書を提出しなければならない。

### (会費)

- 第6条 本会の会費は、正会員 5,000 円、賛助会員一口 50,000 円とする。
2. 会費は年額とし、毎会計年度内に全額納入するものとする。
  3. その年次の会費を1ヵ年滞納した者は、原則としてその次の年度より退会したものととして扱う。
  4. 顧問は会費を納めることを要しない。
  5. 既納の会費はいかなる理由があってもこれを返却しない。

#### (資格の喪失)

第7条 会員は次の理由によって、その資格を喪失する。

- (1) 退会したとき
- (2) 死亡、若しくは失踪宣告を受け、または本会が解散したとき

#### (賛助会員)

第8条 賛助会員は、本会が発行する資料等の配布を受けるほか、理事会が認める場合には、本会の事業に参加することができる。

#### (役員)

第9条 本会に次の役員をおく。

- (1) 理事 5名以上15名以内
- (2) 監事 2名以内

#### (役員を選任)

第10条 理事及び監事は、総会において会員のうちから選任する。ただし、賛助会員からの理事数は正会員からの理事数の3分の1を超えないものとする。また、理事と監事は相互に兼ねることはできない。

2. 理事のうちから会長1名、副会長1名を互選する。

#### (役員職務)

第11条 会長は本会を代表し、本会を総理する。

2. 副会長は会長を補佐し、事業の企画、実施を統轄する。会長に事故があるとき、または欠けたときは、副会長がその職務を代理し、またはその職務を執行する。
3. 理事は、理事会を組織し、業務を執行する。
4. 監事は、本会の業務および財産状況を監査し、これを理事会および総会に報告する。

#### (役員報酬)

第12条 役員報酬は原則として支給しない。

#### (役員任期)

第13条 役員任期は2年とする。

2. 補充として選任された役員任期は前任者の残存期間とする。
3. 役員の再任は妨げない。
4. 役員はその任期終了後も後任者が就任するまでは、その職務を行う。

#### (顧問)

第14条 顧問は、学識経験者のうちから、理事会の承認を経て、会長が委嘱することができる。

### (会議)

- 第 15 条 定例総会は毎年 1 回開く。ただし、理事会が必要と認めたとき、または正会員の 5 分の 1 以上の要請があったときは、臨時総会を開くことができる。
2. 総会は、正会員ならびに賛助会員をもって構成し、その 5 分の 1 以上（委任状を含む）の出席をもって成立する。
  3. 総会の議決は、出席者（委任状を含む）の過半数をもって決する。
  4. 総会の議長は、会長があたる。
  5. 総会の議決では可否同数のときは議長がこれを決する。
- 第 16 条 理事会は次に掲げる事項を審議する。
- (1) 事業計画及び収支予算
  - (2) 事業報告及び収支決算
  - (3) 会則の変更
  - (4) 解散及び合併
  - (5) その他、本会の事業、運営に関する重要事項
2. 理事会は会長が召集し、毎年 1 回以上開催する。会長が必要と認めたとき、または理事の 3 分の 1 以上から理事会招集の要請があったときは、会長は 20 日以内に召集しなければならない。
  3. 理事会の議長は会長とする。
  4. 理事会は、理事現在数の 3 分の 2 以上（委任状を含む）出席しなければ会議を開き、審議することができない。
  5. 理事会の議事は、出席理事の過半数をもって決し、可否同数の時は議長の決するところによる。

### (事務局)

- 第 17 条 本会の事務を処理するため、事務局を武蔵野大学薬学研究所に置く。
2. 事務局に事務局職員若干名を置く。
  3. 事務局及び職員に関する事項は、理事会の議決を経て、会長が別に定める。

### (業務の執行)

- 第 18 条 本会の業務の執行方法については、理事会で定める。

### (議事録)

- 第 19 条 本会は、会議、打ち合わせについて、議事録を作成し、事務局に保管しなければならない。

### (監事の業務)

- 第 20 条 監事は、総会において、本会の財務と業務の監査結果について報告しなければならない。また、その職務上必要と認めたときは、その名において総会を召集することができる。

#### (資産及び会計)

第 21 条 本会の資産は、会費のほかに寄付金品、事業に伴う資産収入、その他収入をもって構成する。

2. 資産管理は、理事会の決議に基づき会長が行う。
3. 本会の会計年度は、毎年 4 月 1 日に始まり、翌年 3 月 31 日に終了する。
4. 本会の収支決算は、会計年度終了後 3 ヶ月以内に監事の監査を受けた上、総会の承認を得なければならない。

第 22 条 この会則及び本会は、総会において出席正会員及び賛助会員の 4 分の 3 以上の同意を得なければ変更及び解散することができない。

2. 本会は、解散のときに存する残余財産は、決議を得て類似の目的を有する公益法人に寄付するものとする。

#### (会則の変更)

第 23 条 この会則の変更について必要な事項および施行について必要な事項は、理事会が定める。

#### (附則)

1. 本会則は平成 17 年 1 月 27 日より施行する。
2. 平成 17 年 4 月 4 日改訂
3. 平成 21 年 6 月 12 日改訂

## 懇親会会場



あらた野 神田店

東京都千代田区神田淡路町 2-4-6 (都営新宿線小川町駅 A3 出口より徒歩1分)

TEL: 03-3253-3939



# 実験動物用 イムノアッセイキット をお届けします

マウス、ラット内分泌物質を  
微量検体、短時間、高感度な  
ELISAで測定可能

お問い合わせは、下記までご連絡ください



レビス インスリン-マウス  
(Hタイプ)



レビス 高分子アディポネクチン-  
マウス/ラット



レビス GLP-1 (Active)

**株式会社 シバヤギ**

〒377-0007 群馬県渋川市石原1062番地1  
TEL.0279-25-0279 FAX.0279-23-0313  
〈E-mail〉 syc-info@shibayagi.co.jp

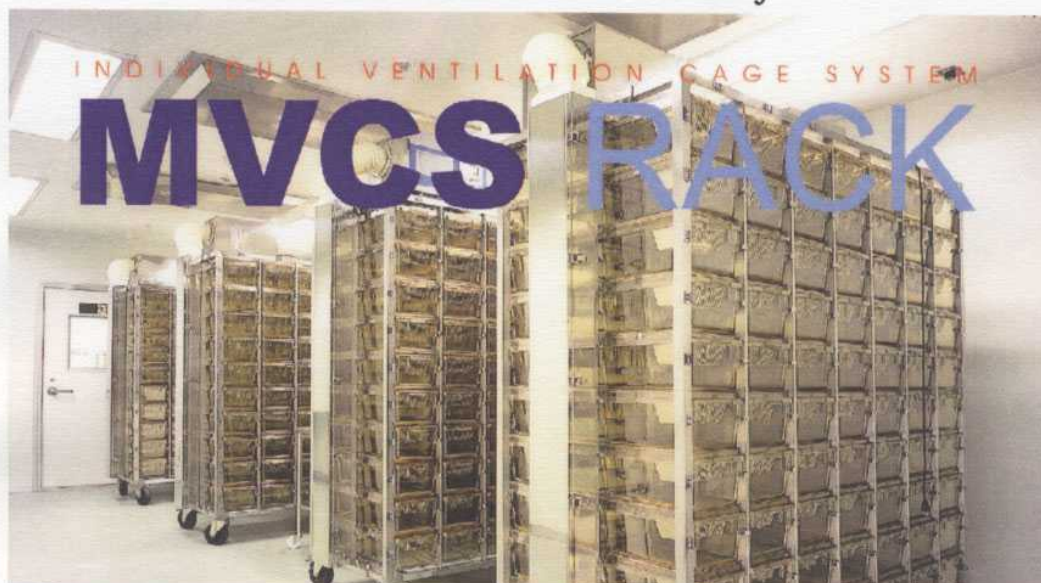
**URL** 役立つアドレスです

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

シバヤギ

検索

For The Metabolic S. Study



TG、ノックアウト、キメラマウスなど貴重で高価な実験動物の健康を守り、理想的な環境で快適な飼育が出来ます。メタボリックシンドロームにはバッチリです。

特徴 1、陽圧も陰圧も使用できます。

2、安全対策万全。

3、作業性容易。

**ISHIHARA CO., LTD.**

**株式会社 イシハラ**

〒177-0053 東京都練馬区関町南3丁目9番33号

TEL 03-3928-6157

FAX 03-3928-1463

E-mail info@ishihara.co.jp

URL <http://www.ishihara.co.jp/>

# 新たなる 動物実験のために

実験動物用X線CT装置 **LA theta™**  
ラシータ



実験動物用X線CT装置  
**LCT-100Lite**

汎用型

- 生体マウスを100 $\mu$ mで断層撮影。
- 骨密度解析・内臓脂肪解析可。



実験動物用X線CT装置 **LCT-200**

高画質型

- 生体マウスを最小24 $\mu$ mで断層撮影。
- 骨密度・内臓脂肪解析可。
- 腫瘍研究に最適です。

**ALOKA**  
illuminate the change

アロカ株式会社 [www.aloka.co.jp](http://www.aloka.co.jp)

〒151-6622 東京都三田区芝6-22-1 計測システム営業部 TEL.0422-45-5131

## オリエンタル酵母の特注飼料

肥満モデル作製用High Fat Diet

# HFD-60



昨年弊社では、新型の成型機を導入することにより特注飼料の成型性をアップすることが可能となりました。この度お客様からのニーズにお答えし、これまで粉末品で供給させていただいていた高脂肪配合の『脂肪分60%カロリー比高脂肪飼料』を固型品にて新発売いたします。

何卒ご愛顧いただきますようお願い申し上げます。

お問合せは弊社営業担当、もしくは下記までご連絡下さい。

オリエンタル酵母工業株式会社 バイオ事業本部 ライフサイエンス部  
〒174-8505 東京都板橋区小豆沢3-6-10 TEL 03-3968-1192 FAX 03-3968-4863  
URL <http://www.oyc-bio.jp> E-mail [fbi@oyc.co.jp](mailto:fbi@oyc.co.jp)



**オリエンタル酵母工業株式会社**

## 富山科学工業株式会社

当社は、長い歴史と豊富な経験を生かし、幅広い業種のお客様に最適な商品とサービスを提供いたします。分析室用各種科学機器や研究設備をはじめ、包材・チューブ・ガラス加工など、豊富な品揃えと経験豊かなスタッフでお客様のニーズにお応えします。

### 主要取扱い製品

恒温槽・乾燥器・純水装置・実験台・ドラフトチャンバー・各種はかり・ポンプ・滅菌器・濃縮器・洗浄装置・遠心分離器・pH計・電気伝導率計・濁度計・その他  
研究実験設備の設計や保守メンテナンスも承っております。



東京都中央区日本橋本町 4-10-7

Tel:03-3664-0261 Fax:03-3667-1829

## Institute for Animal Reproduction

### IAR 財団法人動物繁殖研究所

<http://www.iar.or.jp/>

疾患モデル動物開発と実験動物の生産・高い実験技術の提供により、科学の進展に貢献します



LECラット



TSODマウス TSNOマウス



IAR : ビーグル

#### ■ ラット

- IAR : Wistar(Wistar-Imamichi)
- IAR : Long-Evans
- IAR : Copenhagen
- WIAR (W-Iラット近交系)
- LEC (肝炎・肝癌モデル)
- LEA (LECのコントロール)

#### ■ マウス (糖尿病・肥満等)

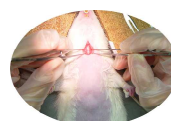
- C57BLKS/J IAR-*Lepr<sup>db</sup>*/*Lepr<sup>db</sup>*
- C57BLKS/J IAR-m<sup>+</sup>/*Lepr<sup>db</sup>*
- C57BLKS/J IAR-m<sup>+</sup>/m<sup>+</sup>
- TSOD (自然発症肥満)
- TSNO (TSODのコントロール)
- MSG (薬物誘発肥満)

#### ■ イヌ

- IAR : ビーグル

#### ■ 実験技術

- 受託飼育 (Tg・KO動物)
- 受託試験
- 手術動物・生物材料提供
- 技術講習・レンタルラボ



モデル動物作製

〒300-0134 茨城県かすみがうら市深谷1103 TEL:029-897-0631 FAX:029-897-0633

[info@iar.or.jp](mailto:info@iar.or.jp)

## 第8回 TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会情報交換会講演要旨集

発行 2012 年 11 月 2 日

編集・発行 TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会  
〒202-8585 東京都西東京市新町 1-1-20  
武蔵野大学薬学部薬学キャリア教育研究センター内  
TEL: 090-7942-2398 FAX: 042-468-8633