

第 14 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

令和 7 年 12 月 13 日（土） 13:30～17:25
プレイアトレ土浦 3F 会議室
〒300-0035 茨城県土浦市有明町 1-30
TEL 047-701-5532(代表)



電車の場合

【常磐線特急利用の場合】

品川より約 60 分、東京より約 50 分、上野より約 43 分、水戸より約 30 分

車の場合

【東京方面から】 常磐道 桜土浦 IC より国道 354 号線経由 約 15 分

【水戸方面から】 常磐道 土浦北 IC より国道 125 号線経由 約 15 分

駐車場について

プレイアトレ土浦では、上記の駐車場と提携をしております。

※料金など詳細は HP をご覧ください。 <https://playatre.com/access>



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）に関する学術研究及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図り、もって世界における学術の発展とヒト並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及び提携
- (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とする情報を提供するよう努めます。

本研究会に入会されますと、本研究会の研究助成への応募や最新情報の入手が可能となります。研究助成制度については、本研究会ホームページの研究助成規程をご覧ください。

事務局：〒300-0131 茨城県かすみがうら市下大堤 782-8

一般財団法人動物繁殖研究所内

担当：俵 博祐、須藤光子

TEL: 029-897-0631 FAX: 029-897-0633

E-mail: tsod@iar.or.jp HP: <https://www.iar.or.jp/TSOD/index.html>



第14回 TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会情報交換会

日 時： 2025年12月13日（土） 13:30～17:25

場 所： プレイアトレ土浦 3F 会議室
〒300-0035 茨城県土浦市有明町1-30
TEL 047-701-5532(代表)

会 長： 常山 幸一（徳島大学）

副会長： 赤瀬 智子（横浜市立大学）

参加費： 会員、学生（学生証提示） 無料
非会員 5,000 円

【受付について】

当日は受付にて名簿確認を行います。恐れ入りますが、名刺を1枚お渡しくださいますようお願いいたします。

12:30 – 13:00 受付

13:00 – 13:30 総会（研究助成授与式）

13:30 – 13:35 開会の辞 常山 幸一（会長）

教育講演

座長：常山 幸一（徳島大学）

13:35 – 14:35 TSOD 系マウスの開発と研究の変遷

鈴木 亘（理事）

14:35 – 14:50 ————— 休 憩 —————

シンポジウム『TSOD・TSNO マウス研究の最前線』

14:50 – 15:50 Part 1: ヒト病態解析への新展開 座長：森安 政史（動物繁殖研究所）

① 代謝機能障害関連脂肪性肝疾患の動物モデルの開発およびそれを用いた予防・治療法開発研究

高橋 芳久（東京医科大学）

② 腸内マイクロバイオーーム創薬に資するモデル動物としての TSOD マウスの可能性

室富 和俊（産業技術総合研究所）

③ 肥満における皮膚障害と予防

— 肥満が引き起こす皮膚の脂質減少によるバリア機能低下の予防法への期待 —

赤瀬 智子（横浜市立大学）

15:50 – 16:00 ————— 休 憩 —————

16:00 – 17:00 **Part2: 病態モデルとしての新たな可能性** 座長: 石井 勝好 (竹田総合病院)

① 自然発症 2 型糖尿病モデルマウス (TSOD マウス) の凝固線溶系の研究および健康食品の機能性評価

大藏 直樹 (帝京大学)

② 脂肪肝炎から肝がんまで多彩な肝病態の解析を可能とする TSOD/TSNO マウス

清水 真祐子 (徳島大学)

③ 脂肪肝炎の進展における肝臓マクロファージサブセットの動的変化と機能解析

長井 良憲 (富山県立大学)

話題の広場・情報提供

座長: 多河 典子 (神戸薬科大学)

17:00 – 17:20

① GFR 測定 of 革命児! ~Transdermal mini GFR monitor~

発表者: 内堀 智仁 (アズワン)

共同出展者: 下島 千明 (富山科学工業)

② TSOD マウスの生産状況など

俵 博祐 (動物繁殖研究所)

17:20 – 17:25 閉会の辞

赤瀬 智子 (副会長)

懇親会

17:45 – 19:45 会員 5,000 円 (学生 3,000 円) 2 時間飲み放題付 立食形式
骨付きがぶり鶏 がぶり亭 土浦店 (JR 土浦駅東口徒歩 30 秒)
電話番号: 029-886-8615



ご挨拶

TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会

会長 常山 幸一

（徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学分野 教授）

平素は本研究会の活動に格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

このたび、TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会は2025年度より活動を再開する運びとなりました。TSOD マウスは、鈴木亘博士によって日本で独自に開発された自然発症型メタボリックシンドロームモデルであり、肥満、2型糖尿病、高脂血症から脂肪肝炎、さらには肝発がんに至るまで多面的な病態を示すことから、基礎研究から臨床応用に至る幅広い領域で国内外の研究に大きく貢献してまいりました。

当研究会は発足以来15年以上にわたり、研究者・企業・学生が一堂に会し、その有用性を議論・発展させてきた歴史を有しております。しかしながら、コロナ禍により活動を中断せざるを得ず、一時的に停滞しておりました。その間もTSOD マウスに関する新知見は数多く発表され、新たに研究に取り組む方々からの参加希望も寄せられておりました。こうした状況を踏まえ、油田前会長や鈴木博士、動物繁殖研究所の皆様と協議を重ね、活動を再開することの意義を改めて確認し、このたび2025年度からの再始動を決定いたしました。

再出発にあたりましては、実際にTSOD マウスを用いて研究を進めておられる若手・中堅の先生方を新たに理事にお迎えし、新体制で研究会を運営してまいります。研究の現場を担う先生方と力を合わせ、TSOD マウスの魅力を広く発信するとともに、病態解析から創薬・治療開発に至るまで新たな展開を切り拓いていきたいと考えております。

7年ぶりに開催される第14回TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会情報交換会では、鈴木博士よりTSOD マウス開発から現在に至る研究の歩みをご講演いただき、続いて理事の先生方から最新の研究成果をご報告いただく予定です。また、賛助会員の企業様からの情報提供や、会員同士の交流・懇親の場も設け、TSOD マウスの現状と今後の展望について活発な議論を交わす機会としたいと存じます。学生や若手研究者の皆様、企業の皆様の積極的なご参加を心より歓迎いたします。

今後とも、本研究会の活動にご支援・ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

教育講演

TSOD 系マウスの開発と研究の変遷

鈴木 亘（理事、獣医学博士）

TSOD(Tsumura, Suzuki, Obese Diabetes)系マウスは、演者らによって1992年（33年前）に自然発症2型糖尿病モデルマウスの系統として作出された。

TSOD 系マウスの開発は肥満と尿糖を有する異常個体の発見（1984年）に始まり、3系統 [TSOD 系・TSNO 系・DIAR 系（未報告）] の作出を同時に行いながら、1992年に本系統を確立した [Experimental Animals, 48(3), 181-189, 1999]。その後、外部研究者へのTSOD 系マウスとTSNO 系マウスの供給体制を構築した（2箇所の供給元；1996年～1997年, 2004年～現在）。TSOD 系マウスの系統確立の初期にヒトに類似した2型糖尿病様病態を有することが演者らにより解明された [Experimental Animals, 48(3), 181-189, 1999]。また、糖尿病合併症様の病態（末梢神経障害 1993年発見、腎臓・眼球の軽度な病態 1995年発見）が飯塚生一、鈴木亘らによって明らかにされた [Experimental Animals, 54(1), 71-83, 2005]。1996年～1997年に行われた外部研究者への供給によって、2型糖尿病様病態の再評価と量的形質遺伝子座（QTL）解析（群馬大学生体調節研究所の泉哲郎教授と平山功先生ら）が開始された。その結果、TSOD 系マウスの肥満型糖尿病様病態に関与する複数の遺伝子座が明らかになり、ヒトの病態に類似した多因子遺伝性のモデル動物であることが証明された [Diabetes, 48(May), 1183-1191, 1999]。2004年以後のTSOD 系マウス研究では、一般財団法人動物繁殖研究所からの供給動物が用いられている。その後、TSOD 系マウスがメタボリックシンドロームのモデル動物であること（内臓脂肪の蓄積とその他の危険因子の集積状態が十分である）も明らかとなった [治療, 南山堂, 86(11), 159-165, 2004]。

TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会の設立（2005年）後、武蔵野大学薬学部の油田正樹教授を始めとする多くの研究（漢方薬や生薬の投与による治療効果など）によって、モデル動物としての有用性が評価されたことによって、本マウスの提供が促進された。また、研究会としての体制も様々なご助言とご指導によって確立され、第3回TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会の情報交換会の設立以降、一般演題を募って研究成果が発表されるようになった。

常山幸一先生（富山大学：現在徳島大学教授、現在当研究会会長）は第3回のご報告 [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] 以後、毎回精力的に報告され、本モデル動物が非アルコール肝炎（以前NASH：現在MASH）のモデルになることを証明され、TSOD 系マウスの評価を更に上げていただいた。さらに、TSOD 系マウスの心機能、加齢性の皮膚変化、機能的食品の予防・効能の評価系となりうるという報告が当研究会の会員からも発表された。また、当研究会会員以外の研究者からの報告でもTSOD 系マウスの糖・薬物・エネルギー代謝の類似性の評価、骨粗鬆症、難聴、未病などの病態の研究が盛んに行われてきた。

特に、最近注目される報告は、先述した群馬大学生体調節研究所・泉哲郎教授らの遺伝学的解析研究の進展である。先生は第11回 TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会情報交換会（2017年）の教育講演で、TSOD系マウスの肥満に関する遺伝子座の解析によって脂肪蓄積遺伝子 ALK7(Activin receptor-like kinase 7)の関与を特定したことを報告された。その後、群馬大学の PRESS RELEASE（2023年1月11日付）によれば、「泉哲郎教授らの研究グループは同研究所代謝シグナル解析分野との共同研究で、肥満やそれに伴って起きる糖尿病に対する新規治療法につながる知見を見出した」と報じられ、その研究成果が JCI Insight 誌（「Targeting activin receptor-like kinase 7 ameliorates adiposity and associated metabolic disorders」,米国, 公開日：2023年1月10日）に掲載された。その内容は「遺伝や食餌によって引き起こされる肥満マウスに対して ALK7 に対する中和抗体を投与することによって、脂質の消費が促進され脂肪容量が半減し、インスリン感受性、耐糖能を改善させる。」であり、この成果は世界的な学術研究及びヒトの健康増進に対する本モデルマウスの貢献を示すものと思われる。

以上に述べた TSOD 系マウスの開発と研究の変遷を時系列に従い、以下の表「TSOD 系マウスの開発と研究の変遷の分類」のように4つのステージに分類した。本講演はその分類を基に説明する。最後に、TSOD 系マウスの病態とは何か？更に、TSNO 系・DIAR 系マウスの役割を単なる TSOD 系マウスの対照としてではなく、改めて考察することによって新たなモデルマウスとしてのキャラクターの可能性を考えてみたい。更に、本研究会の事業の成果および問題点をまとめることによって研究会の今後の役割を展望し提言する。

TSOD 系マウスの開発と研究の変遷の分類

ステージ1 : 開発(異常個体の発見と系統作出)

(1984~1992年) : 研究(量的形質の統御と2型糖尿病の評価)

ステージ2 : 開発(供給体制構築と研究者への供給)

(1993~1998年) : 研究(糖尿病モデルの評価と QTL 遺伝学的解析)

ステージ3 : 開発(供給体制の再構築と研究者へ再供給)

(1999~2004年) : 研究(糖尿病モデルの評価とメタボリックシンドロームモデルの評価)

ステージ4 : 開発(研究会設立と研究助成・情報交換会の事業)

(2005~2025年) : 研究(生活習慣病の成因解明とメタボリックシンドロームモデルの利用及び肥満遺伝子特定並びに肥満治療方法の開発)

Part 1: ヒト病態解析への新展開

代謝機能障害関連脂肪性肝疾患の動物モデルの開発およびそれを用いた 予防・治療法開発研究

高橋 芳久（東京医科大学分子病理学分野）

最近脂肪性肝疾患の分類・名称が変更され、これまで非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD）/非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis: NASH）と診断されてきた症例の大部分は代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: MASLD）/代謝機能障害関連脂肪肝炎（metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: MASH）と診断されるようになった。MASH は肝硬変や肝細胞癌に進展しうる病態である。肥満の増加に伴って MASLD/MASH の頻度は全世界的に急速に増加しており、最近では世界の一般成人における MASLD の頻度は 38 %にのぼると報告されている。このようなことから、MASLD/MASH の医学的・社会的重要性は非常に高まっている。

MASLD/MASH の病態解明や新しい予防・治療法開発のためには、動物モデルがきわめて有用である。MASLD の動物モデルは遺伝子モデル、栄養モデル、組み合わせモデルに大別される。遺伝子モデルとしては、レプチンやレプチン受容体遺伝子に自然突然変異を有する ob/ob マウス、db/db マウスなどとともに Tsumura-Suzuki obese diabetes (TSOD)マウスも代表的なものの一つである。TSOD マウスは、ヒト MASLD/MASH に近い病態生理を有する自然なモデルであり、肝細胞癌への進展が見られるという長所を有する。我々は、db/db マウスや TSOD マウスに生じる MASLD 病変は、若年時には雄優位であるが、高齢では雌雄差が不明瞭になるという、ヒトに合致する年齢依存性の性差を示すことを発見した。栄養モデルとしては高脂肪食、高フルクトース食、メチオニン・コリン欠乏（methionine- and choline-deficient: MCD）食、コリン欠乏メチオニン低減アミノ酸（choline-deficient L-amino acid-defined: CDAA）食などが代表的である。

我々は、様々な MASLD/MASH 動物モデルを開発・使用して、新しい予防・治療法を開発する研究を行ってきた。漢方薬の小柴胡湯や十全大補湯は、MCD 食負荷 db/db マウスに生じる脂肪肝炎を抑制し、小柴胡湯、茵陳蒿湯、十全大補湯は、高脂肪食負荷 db/db マウスに生じる MASH 病変を抑制した。また我々は、TSOD マウスの肝病変に対する十全大補湯の作用も検討した。ユーカリやバナバの葉の抽出物は、高フルクトース/高グルコース食負荷 Wistar ラットに生じる MASH 病変を改善した。さらに、少量のエタノール投与は、高脂肪液体食負荷 db/db マウスに生じる MASH 病変を改善した。最近では、ポリアミンの一種であるプトレシンが、高脂肪 CDAA 食（CDAHFD）負荷 db/db マウスに生じる脂肪肝炎を抑制することを示した。しかし、コーヒーの代表的な成分であるカフェインやクロロゲン酸は、CDAHFD 負荷 C57BL/6J マウスに生じる脂肪肝炎をむしろ増悪した。

腸内マイクロバイオーーム創薬に資するモデル動物としての TSOD マウスの可能性

室富 和俊 (産業技術総合研究所)

ヒトの腸内には約 1,000 種、約 100 兆個の細菌が存在するといわれており、微生物同士がコミュニティを形成している。この微生物間コミュニティは、腸内環境を整えるだけでなく、血液や神経を介して全身の健康状態にも寄与し、様々な疾患（がん、炎症性腸疾患、生活習慣病など）の発症や治療薬の有効性にも関わることを示されている。そのため、腸内細菌自体またはそれらを制御する分子を医薬品として開発する“マイクロバイオーーム創薬”に関する研究開発が国内外で進められており、腸内マイクロバイオーームは新規モダリティとして大きな注目を浴びている。

腸内細菌叢と肥満・糖尿病との関連性について言及した代表的な研究として、肥満モデルマウス糞便を移植されたマウスは、食事由来のエネルギー摂取量が増大し、肥満を呈する (Turnbauch *et al.*, *Nature*, 2006)、痩せたドナーの糞便を重度肥満患者に移植し、低発酵性食物繊維を供与すると肥満者のインスリン感受性が改善する (Mocanu *et al.*, *Nat Med.*, 2021) 等がある。これらの知見から、腸内細菌叢バランスの乱れが肥満・糖尿病に関わることは自明であるが、未だ肥満や糖尿病を直接誘起する腸内細菌の特定に至った例は少ない。

我々は TSOD マウスを用いて、酸化ストレスを中心とした肥満・糖尿病病態の解析を行ってきた。その過程で、TSOD マウスは糖尿病発症前から酸化ストレスに暴露されており、発症前には境界型糖尿病のヒトと同じく、一重項酸素を介した酸化が亢進していること (Murotomi *et al.*, *J Clin Biochem Nutr.* 2014; *Free Radic Res.*, 2015)、TSOD マウスが不安様行動を呈すること、抗酸化作用を持つ機能性成分を摂取させるとそれらの病態が抑制されること等を明らかにしてきた (Murotomi *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, 2015)。さらに、TSOD マウスの腸内細菌叢は、対照となる TSNO マウスと比較して明らかに菌叢は異なり、過体重のヒトコホート解析で肥満との関連性が示唆されている *SMB53* 属や *Turicibacter* 属の腸内細菌が TSOD マウス糞便中に豊富に存在することが示された (Horie *et al.*, *Exp. Anim.*, 2017)。これらの背景に基づき、我々はヒトの肥満・糖尿病と一部類似の表現型を呈する TSOD マウスを活用し、糖尿病モデルマウスの糞便から肥満や糖尿病を誘起しうる細菌の分離培養とそれら細菌群による病態への影響評価を実施している。さらに獲得した糖尿病誘起細菌を制御することで、マウスの病態が緩和する可能性を見出しつつある。本講演では、マイクロバイオーーム創薬を指向した現在進行中の研究開発について、肥満・糖尿病を中心とした話題を提供したい。

参考文献

- Turnbauch *et al.*, *Nature*, 2006; ;444(7122):1027-31.
- Mocanu *et al.*, *Nat Med.*, 2021; 27(7):1272-1279
- Murotomi *et al.*, *J Agric Food Chem.* 2015; 63(30):6715-22.
- Murotomi *et al.*, *J Clin Biochem Nutr.* 2014; 55(3):216-20.
- Horie *et al.*, *Exp Anim.* 2017; 66(4):405-416.
- Murotomi *et al.*, *Free Radic Res.* 2015; 49(2):133-8

肥満における皮膚障害と予防

— 肥満が引き起こす皮膚の脂質減少によるバリア機能低下の予防法への期待 —

赤瀬 智子（横浜市立大学）

肥満は心血管疾患や糖尿病、高血圧など様々な疾患のリスク因子として知られている。その原因として、脂肪細胞の肥大によるアディポカインや炎症性サイトカインなどの内分泌異常の関与が報告されている(Ghaben, 2019)。また、肥満による内分泌学的変化は皮膚に影響を及ぼすことが知られている(Darlenski, 2022)。

BMI25以上の肥満による皮膚所見としては、乾燥や湿疹、色素沈着、弾力性の低下など生理機能の変化が起こっている(Ezure, 2010)。皮膚内部の組織学的所見としては、真皮の菲薄化、皮下脂肪の真皮への浸潤、コラーゲン線維の断片化・蛇行性の減少・密度の低下、紫外線に対する高い感受性、潜在する炎症状態であるなど加齢性皮膚変化が引き起こされている(Akase, 2012; Ibuki, 2012)。これらの加齢性皮膚変化は、肥満による皮膚障害の1つの特徴である。この皮膚障害が引き起こされるメカニズムは表皮及び毛包内に局在しているミネラルコルチコイドレセプター(MR)が肥満により増加し、MRを介し、皮膚内に酸化ストレスを増加させ、炎症状態を引き起こすことが示唆されている(Nagase, 2013)。このメカニズムは、肥満を伴う心血管や腎臓への組織障害が老化を引き起こすしくみと類似している(Grundy, 2005; Goto, 2008)。これらの特徴的な肥満による炎症状態は抗酸化作用を示すビタミンE(Ibuki, 2012)や黒ショウガ(*Kaempferia parviflora*) (Hidaka, 2017)を摂取することで予防できることが示唆されている。

また、肥満者は、皮膚バリア機能低下を特徴とする乾癬やアトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患に罹患する者が多い疫学研究が多数報告されている(BuduAggrey, 2019; Hirt, 2019; Yew, 2020)。そのため、我々は、肥満の皮膚は、炎症状態であり、脂質（コレステロール・脂肪酸）が減少し、皮膚バリア機能が低下している可能性を報告した(Horie, 2018)。しかし、肥満の皮膚は、脂質が少なくなることだけでなく、皮膚バリア機能が低下するのではなく、脂質の減少が炎症の惹起を通じて、皮膚バリア機能が低下していると考えた。そのため、減少している脂質を単に補充することだけではなく、炎症にもアプローチできる脂質が、肥満が引き起こす皮膚バリア機能低下に効果があるのではないかと考え、肥満モデルとしてTSODマウスを用い、検証した(Horie, 2024)ので、紹介する。

Part 2：病態モデルとしての新たな可能性

自然発症2型糖尿病モデルマウス（TSOD マウス）の凝固線溶系の研究 および健康食品の機能性評価

大藏 直樹（帝京大学薬学部）

TSOD マウスは、ddY 系マウスから尿糖と肥満を呈する個体を選抜して樹立された自然発症2型糖尿病モデルであり、TSNO マウスはその対照として作出された正常マウスである。TSOD マウスは糖尿病やメタボリックシンドロームの病態解析に有用なモデルとされる。

我々はこれまで、TSOD マウスを使い凝固線溶系に着目した解析を行って、線溶抑制因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1（PAI-1）抗原量、PAI-1 活性、初期トロンビン生成（初期 TG）が TSNO マウスに比べ著しく上昇していることなどを明らかにしてきた。TSOD マウスは近交系ではあるが、肥満や糖尿病の進行度には個体差があり、飼育条件や週齢によっても病態が異なる特徴も持っている。そこで、TSOD マウスの中から体重増加はあるが血糖値が上昇しない正常血糖 TSOD マウスを選別して同様の解析を行ったところ、血糖値は TSNO マウスと同等であるにもかかわらず PAI-1 抗原量や活性は通常の TSOD マウスと同程度であることがわかった。正常血糖 TSOD マウスは糖尿病予備軍の凝固線溶系を調べるマウスとして有用である可能性が考えられる。

TSOD マウスは週齢が進むと脂肪性肝炎を発症することが知られており、55 週齢まで飼育した高週齢個体では AST や ALT、血中脂質の上昇に加えて肝臓に結節性病変が高頻度に認められ、凝固線溶系マーカーも若齢 TSOD マウスに比べ上昇傾向を示した。これらの結果は、TSOD マウスは週齢が進むと凝固線溶系も若齢時と異なる変化を示す可能性があることを示唆する。

これまでの我々の取り組みの結果は、メタボリックシンドロームや糖尿病における血栓形成傾向を解析するモデルとして TSOD マウスが有用であることを示すものとする。これらの取り組みに加えて、我々は、TSOD マウスを用いて黒酢やアシタバなどの健康食品の機能性評価研究も進めきたので、本発表ではこれらの知見についても紹介する予定である。

参考文献

1. Kamikubo and Ohkura et al. Tissue Factor Pathway-Driven Initial Thrombin Generation is Associated with Hypercoagulability in Obesity. *Thromb Haemost.* Published online March 31, 2025.
2. Ohkura et al. Hypofibrinolytic phenotype in Tsumura Suzuki Obese Diabetes (TSOD) mice unrelated to hyperglycemia. *Drug Discov Ther.* 2023;17(5):346-350.
3. Ohta and Ohkura et al. Ashitaba (*Angelica Keiskei*) Exudate Prevents Increases in Plasminogen Activator Inhibitor-1 Induced by Obesity in Tsumura Suzuki Obese Diabetic Mice. *J Diet Suppl.* 2019;16(3):331-344.
4. 大藏ら、メタボリックシンドロームモデルマウス(TSOD マウス)における黒酢濃縮物および黒酢もろみ末の高血糖抑制作用 日本末病学会雑誌 2024; 30(3):10-15

脂肪肝炎から肝がんまで多彩な肝病態の解析を可能とする TSOD/TSNO マウス

清水 真祐子

(徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学分野)

近年、メタボリックシンドロームを背景に発症する代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）は世界で最も頻度の高い肝疾患となった。その重篤型の代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）は肝硬変や肝細胞がん（HCC）に進展するリスクがあり、病態解明や治療法の開発が急がれている。我々は TSOD/TSNO 系統マウスの肝臓を病理組織学的に解析し、MASLD から HCC まで一連の病態を追えるモデル動物としての可能性を示している。

TSOD マウスは、特別な飼料や処置なしに肥満、インスリン抵抗性、脂質異常などを背景に、脂肪肝および脂肪肝炎を自然発症する。肝組織学的には大滴性脂肪変性が優位で、リンパ球および好中球を含む炎症細胞の浸潤があり、背景病態も含めてヒトの MASH と極めて近似する。また、線維化を経て、44 週齢以降には高率に肝腫瘍を認める。この肝腫瘍の 7 割は細胞異型、構造異型を示す肝細胞からなり、HCC の診断マーカーである glutamine synthetase を発現するため、ヒトの HCC に相当すると考えられる。その一方で、残りの 3 割の肝腫瘍は異型に乏しい肝細胞からなり、liver fatty acid binding protein の発現が減弱している。この特徴は、ヒトの肝細胞腺腫の一亜型（HNF-1 α inactivated hepatocellular adenoma : HCA）と類似するものである。以上より、TSOD マウスは肥満・代謝異常を背景とした MASH 発症から、腫瘍形成を包含する進行性肝疾患モデルとして、有力なモデル動物になり得るといえる。

TSOD マウスは軽度の肝線維化を呈するが、ステージ 1~2 に留まる。その一方で、通常 TSOD マウスの対照動物として用いられる TSNO マウスに iHFC（高脂肪／コレステロール／コール酸塩添加）飼料を投与すると、TSOD マウスよりも重篤な MASH 像、特に高度な肝線維化を発症する。線維化病変は細胞周囲性および中心静脈周囲から始まり、続いて門脈域で線維の進展があり、最終的に架橋性線維化を生じる、ヒトの MASH 線維化と同じパターンを示す。肝組織学的にはマクロファージの集簇がみられ、線維芽細胞と相互作用しながら線維化を誘導する機序が考えられる。TSNO マウスは、肥満や糖尿病素因を持たない状態で、飼料誘導性に高度線維化へ移行できる MASH モデルとして、肝炎・線維化メカニズムや治療標的検討に適した系統と考えられる。

これまで、多くの MASH モデル動物が作製されてきたが、ヒトの病態を完全に模倣するモデル動物は非常に少ない。病態解析や治療法の開発には、目的に応じてモデル動物を使い分ける必要があると考えられる。

参考文献

- Nishida T, et al. Lab Invest 93 (2): 230— 241, 2013
- Takahashi T, et al. Mol Clin Oncol 5 (2): 267—270, 2016
- Shao W, et al. Int J Mol Sci 23, 11923, 2022
- Ichimura-Shimizu M, et al. Biosci Biotechnol Biochem 85: 941-947, 2021
- Chida J, et al. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 19(7), 101499, 2025

脂肪肝炎の進展における肝臓マクロファージサブセットの動的変化と機能解析

長井 良憲

（富山県立大学工学部医薬品工学科）

代謝異常関連脂肪肝炎（Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis: MASH）は、肥満や2型糖尿病に関連し、肝硬変や肝臓がんへ進展する疾患である。その病態進展には、肝臓に常在または集積するマクロファージが重要な役割を担うことが知られている。特に、単球由来マクロファージを含む炎症性マクロファージサブセットの集積は、線維化進展を促進する可能性がある。一方で Kupffer 細胞や組織修復性マクロファージサブセットの維持は、炎症制御や恒常性に寄与すると考えられる。しかし、自然発症モデルを用いたマクロファージサブセットの詳細な検討は限られている。

TSOD マウスは自然発症的に肥満・2型糖尿病を呈し、MASH の病態を再現するモデルである。一方、その対照マウスである TSNO マウスは肥満・2型糖尿病を呈さないが、高コレステロール/高脂肪/コール酸含有食（iHFC 食）の摂餌により、TSOD マウスに比べて進行性の肝線維化を呈する。したがって、両系統を比較することで、肝臓マクロファージサブセットの病理学的意義や免疫学的・代謝学的因子の解明が期待される。

我々は主にフローサイトメトリーを用いて、両系統の肝臓マクロファージサブセットを解析した。その結果、iHFC 食を与えた TSNO マウスの肝臓では、通常食摂餌群と比較して CD11c+線維化誘導マクロファージが顕著に集積していた。一方、TSOD マウスでは通常食摂餌下で Ly6C+抗炎症性マクロファージが豊富に存在し、iHFC 食摂餌下でも TSNO マウスに比べて CD11c+マクロファージの集積は軽度にとどまった。さらに腸内細菌叢の比較解析では、iHFC 食を与えた TSOD マウスにおいて、TSNO マウスと比べて *Verrucomicrobia* 門細菌が有意に増加しており、その大部分を *Akkermansia muciniphila* が占めていた。これらの結果から、肝臓マクロファージサブセットの動態に加え、腸内細菌叢の構成が定常状態および MASH 発症後において、iHFC 食誘導性 MASH の進展に重要な役割を果たすことが示唆された。

以上の知見は、肝臓マクロファージサブセットや腸内細菌叢を標的とした新規 MASH 治療戦略の可能性を提示するものである。本研究会では、これらの成果に加え、両系統間における胆汁酸組成の違いについても解析結果を紹介する。

参考文献

- Tada Y. et al. *Int J Mol Sci.* 23(21):13251, 2022
- Kasai K. et al. *Int J Mol Sci.* 24(4):4050, 2023
- Makiuchi N. et al. *Biomedicines.* 11(10):2659, 2023
- Igarashi N. et al. *Inflamm Res.* 73(7):1081-1098, 2024
- Takano S. et al. *Genes Cells.* 29(8):635-649, 2024
- Goto K. et al. *Inflammation.* 2025 Jun 9. doi: 10.1007/s10753-025-02294-5. Online ahead of print.

懇親会会場

骨付きがぶり鶏 がぶり亭 土浦店 (<https://gaburitei.com/>)

営業時間：ディナー 17:00～24:00（ラストオーダー23:00）

電話番号：029-886-8615

住 所：茨城県土浦市有明町 2-31 JR 土浦駅東口徒歩 30 秒



マウスケージ

マウスケージ MC-2K

材質 本体：PC・TPX（透明）
フタ：ステンレス

寸法 w190×d260×h128 mm

用途 ◇ マウス繁殖用
◇ 毒性実験用



※給水ピンは別途

マウスケージ MC-1

材質 本体：PC・TPX（透明）
フタ：ステンレス

寸法 w200×d320×h140 mm

用途 ◇ マウス繁殖用
◇ 毒性実験用



※給水ピンは別途

ラットケージ RC-1

材質 本体：PC（透明）
フタ：ステンレス

寸法 w288×d430×h200 mm

用途 ◇ ラット繁殖用
◇ ハムスター飼育用



株式会社 アイテック

〒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@ishihala.co.jp URL <http://www.ishihala.co.jp/>

洗浄、滅菌やめた！



ディスボケージCT-R
サイズ：W405×L245×H200mm



輸送用です！
サイズ：W250×L185×H130mm



ディスボケージCT-L
サイズ：W335×D225×H135mm



ディスボケージCT-M
サイズ：W250×L185×H130mm



ディスボケージCT-S
サイズ：W130×L200×H110mm

インナーケージもあるよ！

<http://www.tsukuba-icm.co.jp/>

ICM
株式会社 アイ・シー・エム



第14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 2025 年 10 月 24 日

編集・発行 TSOD（肥満・糖尿病）マウス研究会
〒300-0134 茨城県かすみがうら市下大堤 782-8
一般財団法人動物繁殖研究所内
TEL：029-897-0631 FAX：029-897-0633
E-mail：tsod@iar.or.jp