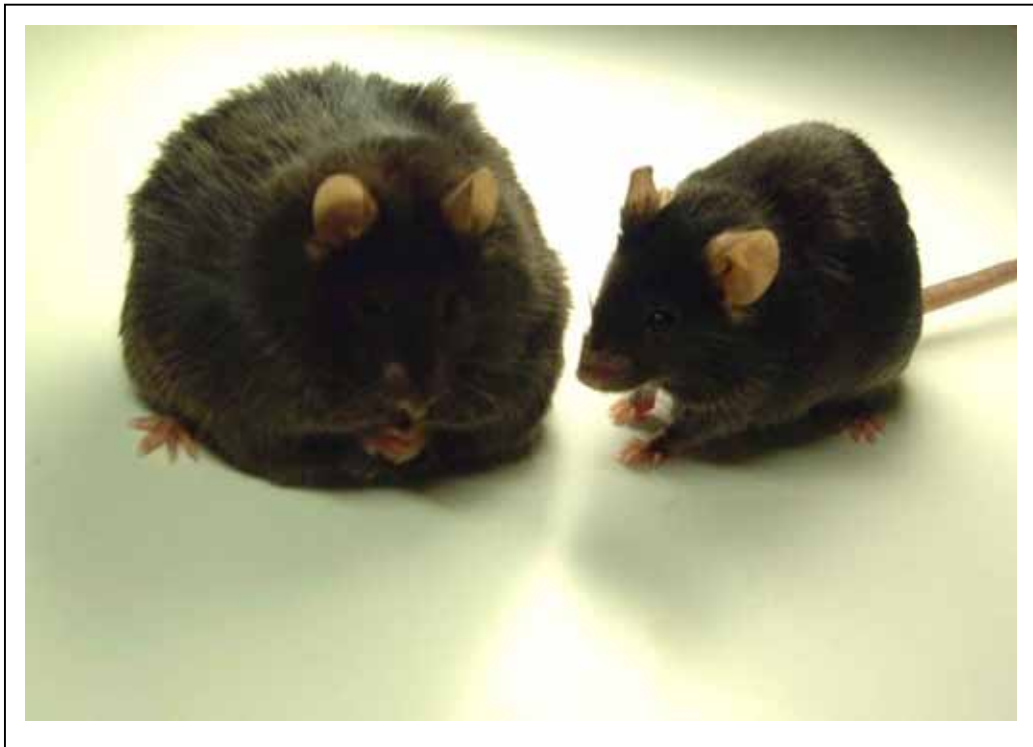


## B6.V-*Lep<sup>ob</sup>*/J雄基礎データ



  
日本チャールス・リバー株式会社

## 特徴 (JAX® MICE DATA SHEETより抜粋)

肥満は4週齢頃から確認でき、体重は急速に増加する。

肥満に加え、過食、糖尿病様の高血糖、耐糖能の低下、高インスリン血症、妊娠能力の低下、創傷治癒能力の低下、下垂体および副腎由来ホルモンの分泌亢進、代謝低下、低体温症等が報告されている。

肥満は脂肪細胞の数およびサイズの増加で特徴づけられる。

過食は肥満に影響するが、Lean の体重維持量に摂餌制限しても、過剰な体重増加および過剰な脂肪の付着が観察される。

インスリン血症は体重が過剰に増加するまで発症しないため、肥満の結果高インスリン血症を発症すると考えられている。

非常に若いまだ肥満していないマウスであっても、隣ランゲルハンス氏島からのインスリン分泌の刺激閾値は非常に低いと報告されている。

血糖は一過性で14週齢から16週齢に低下する。

## 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プータ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

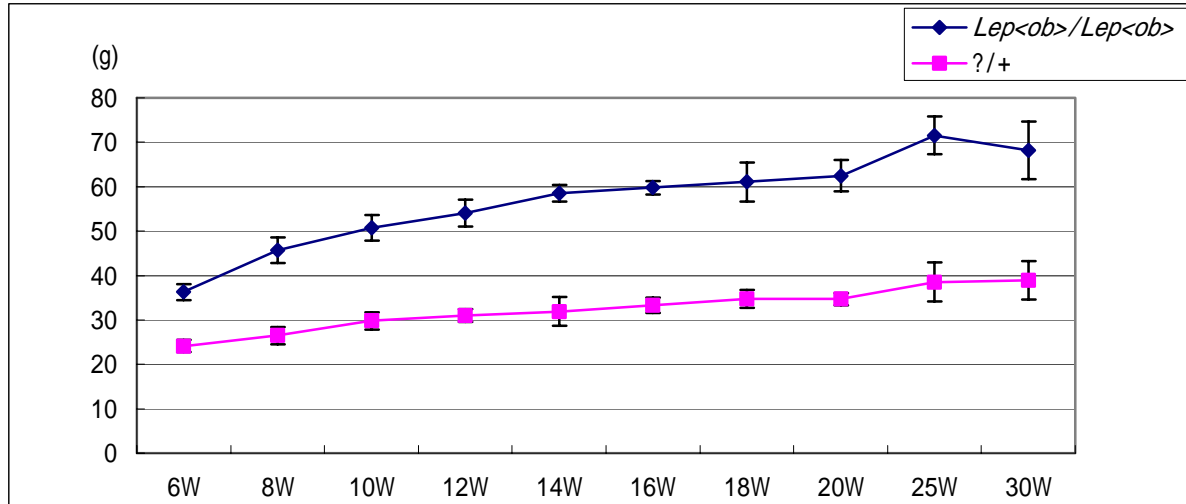
強制排尿させた尿をマルチスティック尿試験紙（バイエル株）で測定した。

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gene typeについて *Lep<sup>ob</sup>/Lep<sup>ob</sup>* は ob/ob を、*?/+* は ob/+ または +/+ をそれぞれ示します。

## 結果

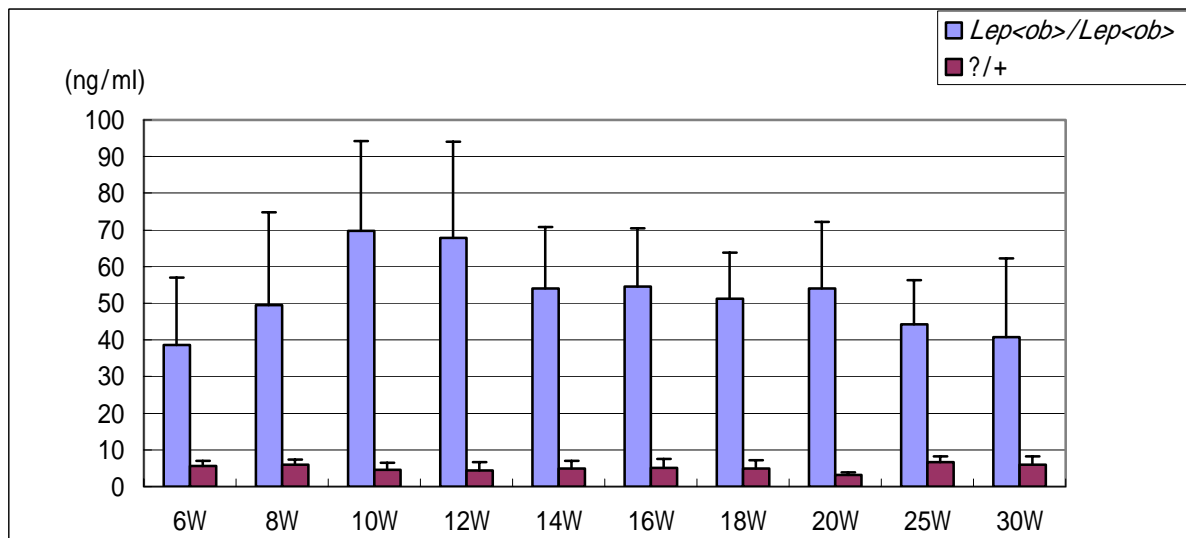
### 1 . B6.V-*Lep<sup>ob</sup>/J* 雄 体重推移



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>Lep<sup>ob</sup>/Lep<sup>ob</sup></i>	Mean	36.3	45.7	50.7	54.0	58.5	59.8	61.1	62.5	71.6	68.2
	S.D.	1.77	2.86	2.84	3.02	1.89	1.51	4.43	3.51	4.21	6.43
?/+	Mean	24.1	26.5	29.8	31.0	31.9	33.3	34.7	34.7	38.5	38.9
	S.D.	1.38	1.93	1.91	1.42	3.21	1.73	1.95	1.31	4.38	4.33

9

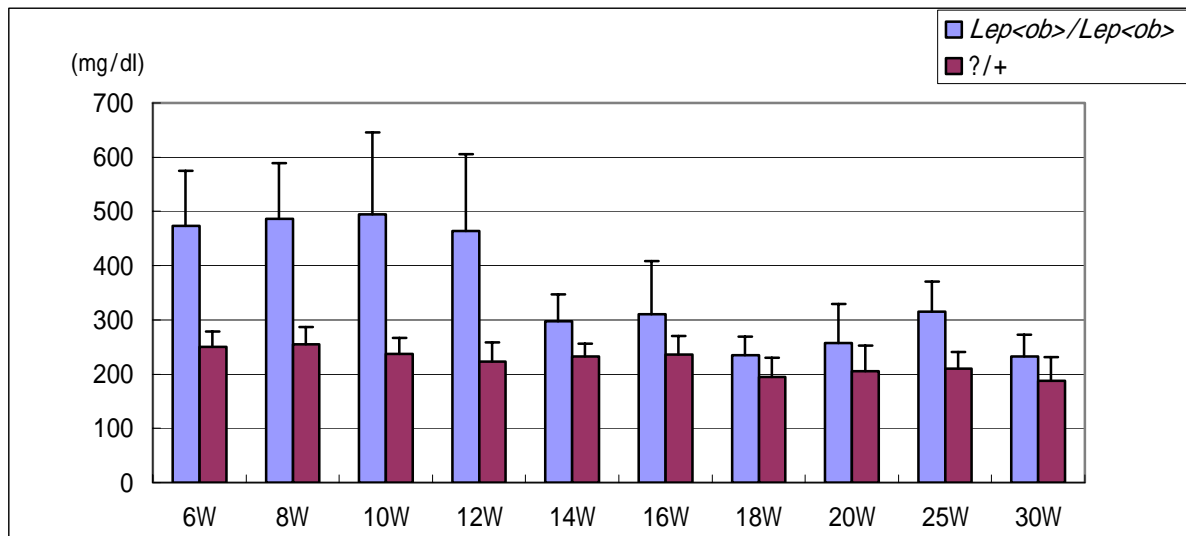
### 2 . B6.V-*Lep<sup>ob</sup>/J* 雄 血中インスリン



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>Lep<sup>ob</sup>/Lep<sup>ob</sup></i>	Mean	38.6	49.4	69.8	67.9	53.9	54.5	51.2	54.0	44.3	40.8
	S.D.	18.44	25.47	24.53	26.15	16.92	15.96	12.56	18.14	12.03	21.43
?/+	Mean	5.6	5.9	4.6	4.4	4.9	5.1	4.9	3.2	6.7	6.0
	S.D.	1.44	1.42	1.83	2.12	2.09	2.50	2.39	0.64	1.56	2.17

ng/ml

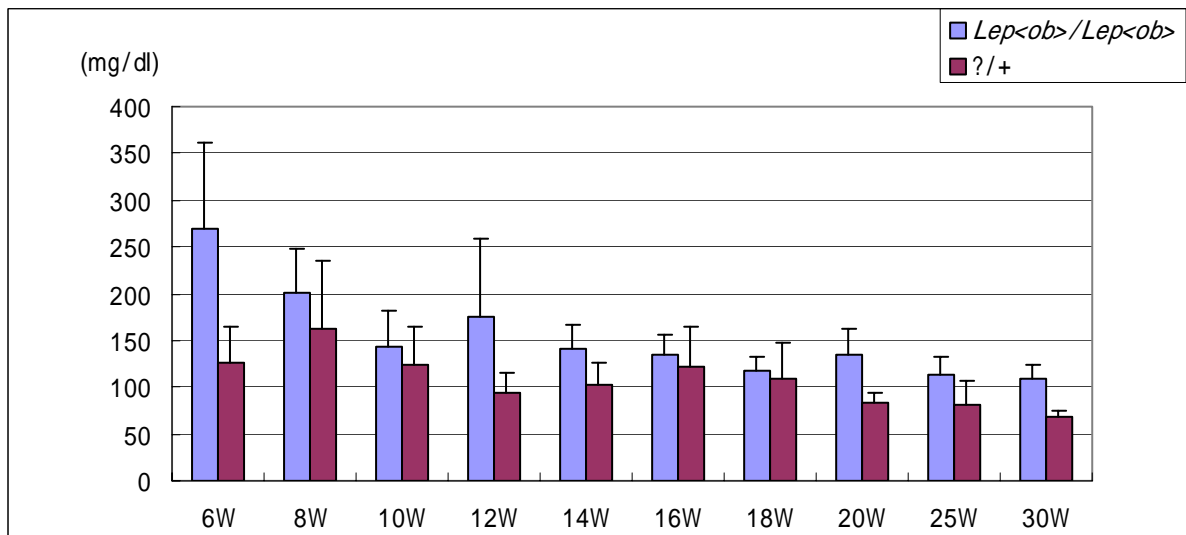
### 3 . B6.V-*Lep<sup>ob</sup>/J* 雄 血中グルコース



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>Lep<sup>ob</sup>/Lep<sup>ob</sup></i> n=10	Mean	474	487	494	464	297	310	234	257	315	232
	S.D.	101.6	102.4	151.3	141.9	49.6	98.4	34.2	72.9	56.0	40.3
?/+ n=10	Mean	251	254	237	223	232	237	194	206	210	187
	S.D.	27.7	32.8	29.6	36.0	24.3	33.6	35.8	46.9	31.1	43.8

mg/dl

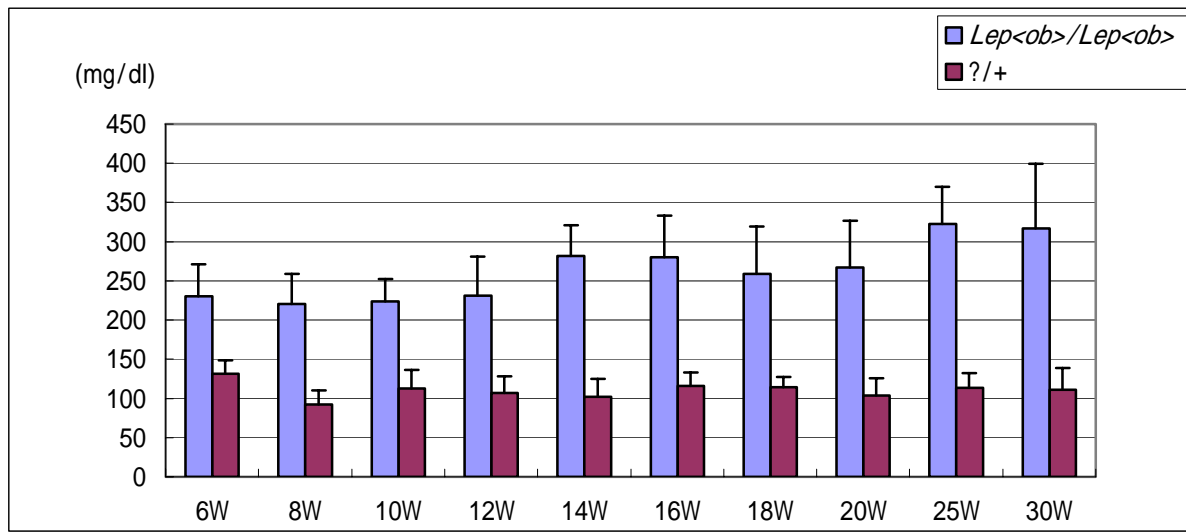
### 4 . B6.V-*Lep<sup>ob</sup>/J* 雄 血中トリグリセライド



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>Lep<sup>ob</sup>/Lep<sup>ob</sup></i> n=10	Mean	270	200	143	175	141	136	119	135	113	109
	S.D.	92.0	47.7	39.3	83.1	26.8	19.5	13.1	27.2	19.9	14.9
?/+ n=10	Mean	126	163	124	94	103	122	108	83	80	68
	S.D.	38.1	71.0	39.9	21.4	22.5	42.1	39.6	12.6	27.2	5.4

mg/dl

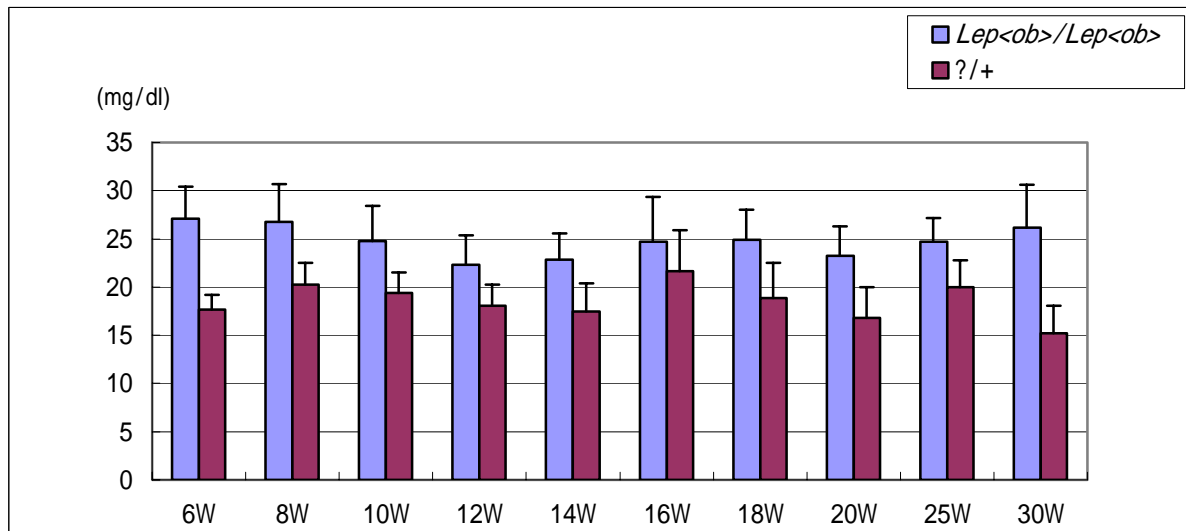
5 . B6.V-*Lep<sup>ob</sup>/J* 雄 血中総コレステロール



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>Lep<sup>ob</sup>/Lep<sup>ob</sup></i>	Mean	230	220	224	231	281	280	259	267	323	317
	n=10 S.D.	40.8	38.5	28.4	50.4	39.2	53.3	60.3	59.3	47.1	82.8
?/+	Mean	131	92	113	107	102	116	114	104	113	111
	n=10 S.D.	17.1	17.7	23.6	20.8	23.0	17.1	13.6	22.2	18.7	27.7

mg/dl

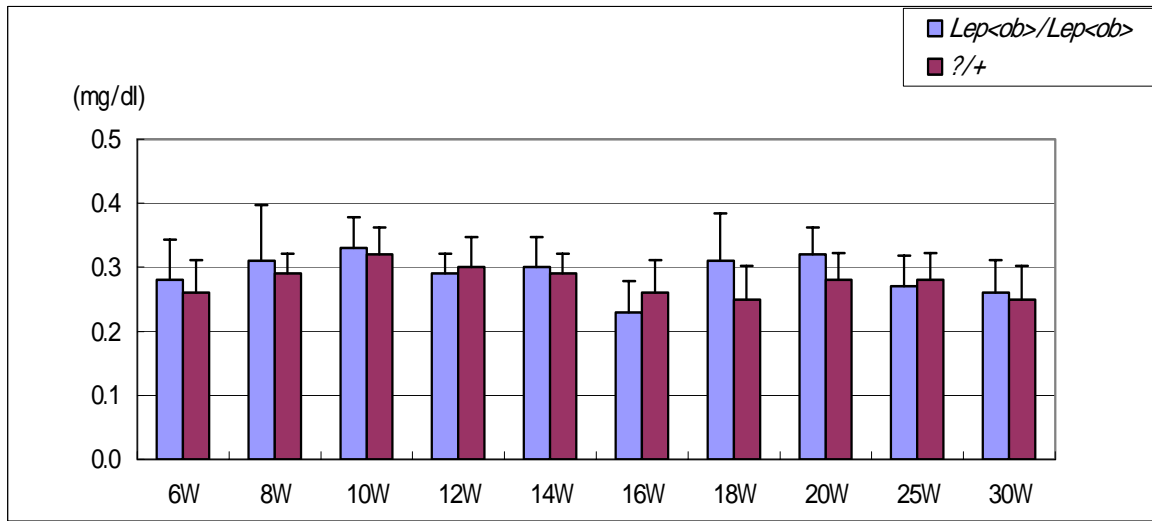
6 . B6.V-*Lep<sup>ob</sup>/J* 雄 血中尿素窒素



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>Lep<sup>ob</sup>/Lep<sup>ob</sup></i>	Mean	27.1	26.8	24.8	22.3	22.8	24.7	24.9	23.3	24.7	26.2
	n=10 S.D.	3.34	3.89	3.65	3.06	2.75	4.68	3.13	3.03	2.46	4.42
?/+	Mean	17.7	20.3	19.4	18.1	17.5	21.6	18.8	16.8	20.0	15.2
	n=10 S.D.	1.50	2.25	2.13	2.16	2.90	4.26	3.67	3.17	2.76	2.82

mg/dl

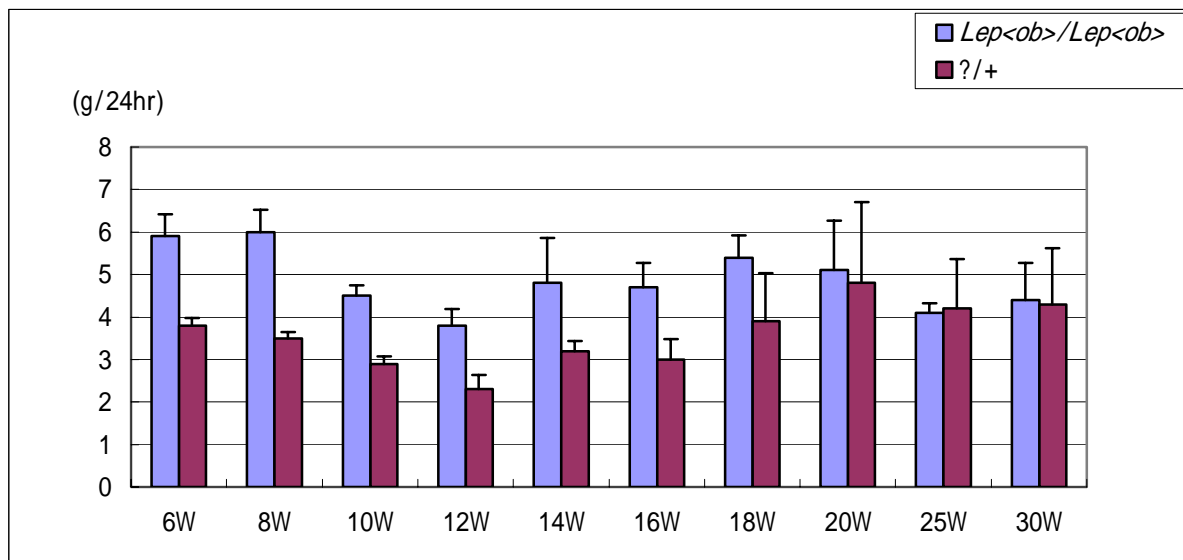
7 . B6.V-*Lep<sup>ob</sup>/J* 雄 血中クレアチニン



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>Lep<sup>ob</sup>/Lep<sup>ob</sup></i>	Mean	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3
	n=10 S.D.	0.06	0.09	0.05	0.03	0.05	0.05	0.07	0.04	0.05	0.05
?/+	Mean	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	n=10 S.D.	0.05	0.03	0.04	0.05	0.03	0.05	0.05	0.0	0.04	0.05

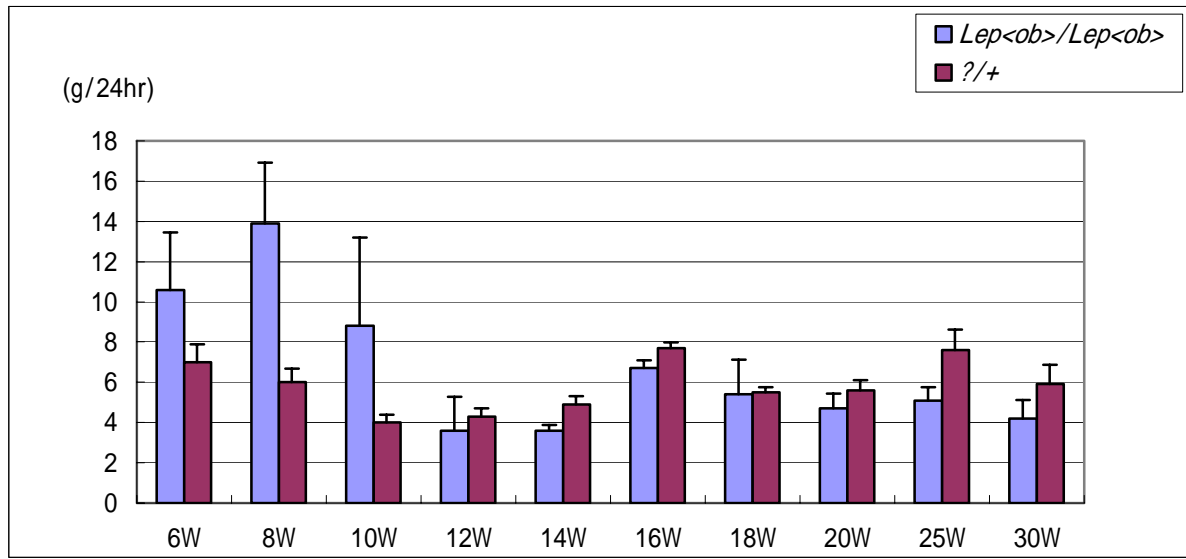
mg/dl

8 . B6.V-*Lep<sup>ob</sup>/J* 雄 24 時間摂餌量



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>Lep<sup>ob</sup>/Lep<sup>ob</sup></i>	Mean	5.9	6.0	4.5	3.8	4.8	4.7	5.4	5.1	4.1	4.4
	n=4 S.D.	0.52	0.52	0.25	0.39	1.06	0.57	0.52	1.16	0.22	0.88
?/+	Mean	3.8	3.5	2.9	2.3	3.2	3.0	3.9	4.8	4.2	4.3
	n=4 S.D.	0.17	0.15	0.17	0.34	0.24	0.48	1.13	1.90	1.16	1.32

9 . B6.V-*Lep<sup>ob</sup>/J* 雄 24 時間摂水量



		6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	25W	30W
<i>Lep<sup>ob</sup>/Lep<sup>ob</sup></i>	Mean	10.6	13.9	8.8	3.6	3.6	6.7	5.4	4.7	5.1	4.2
	n=4 S.D.	2.85	3.03	4.39	1.67	0.28	0.40	1.71	0.75	0.67	0.92
?/+	Mean	7.0	6.0	4.0	4.3	4.9	7.7	5.5	5.6	7.6	5.9
	n=4 S.D.	0.90	0.69	0.40	0.40	0.40	0.29	0.25	0.52	1.01	0.97

9

10 . B6.V-*Lep<sup>ob</sup>/J* 雄 尿検査

*Lep<sup>ob</sup>/Lep<sup>ob</sup>*

Weeks n=10	尿 糖							尿 蛋 白						
	-	±	+	++	+++	++++	陽性率(%)	-	±	+	++	+++	++++	陽性率(%)
6	4	0	2	2	1	1	60.0	1	2	3	3	0	1	70.0
8	1	0	1	3	2	3	90.0	3	7	0	0	0	0	0.0
10	0	0	2	2	4	2	100.0	2	7	1	0	0	0	10.0
12	1	0	1	2	2	4	90.0	0	7	1	2	0	0	30.0
14	4	1	1	0	2	2	50.0	0	6	3	1	0	0	40.0
16	9	0	0	1	0	0	10.0	7	3	0	0	0	0	0.0
18	3	3	1	2	0	1	40.0	1	5	2	2	0	0	40.0
20	7	3	0	0	0	0	0.0	1	6	3	0	0	0	30.0
25	7	0	1	2	0	0	30.0	0	5	3	0	1	0	40.0
30	9	0	0	0	0	1	10.0	0	5	4	1	0	0	50.0

?/+

Weeks n=10	尿 糖							尿 蛋 白						
	-	±	+	++	+++	++++	陽性率(%)	-	±	+	++	+++	++++	陽性率(%)
6	10	0	0	0	0	0	0.0	0	5	4	1	0	0	50.0
8	8	2	0	0	0	0	0.0	3	4	1	1	1	0	30.0
10	10	0	0	0	0	0	0.0	0	6	4	0	0	0	40.0
12	10	0	0	0	0	0	0.0	0	2	8	0	0	0	80.0
14	10	0	0	0	0	0	0.0	1	1	7	1	0	0	80.0
16	10	0	0	0	0	0	0.0	0	6	4	0	0	0	40.0
18	10	0	0	0	0	0	0.0	0	3	7	0	0	0	70.0
20	10	0	0	0	0	0	0.0	0	2	6	2	0	0	80.0
25	10	0	0	0	0	0	0.0	0	0	7	3	0	0	100.0
30	10	0	0	0	0	0	0.0	1	2	3	4	0	0	70.0

## 組織学的検査

雄腎臓所見 (N=3)

所見	<i>Lepr<sup>ob</sup>/Lepr<sup>ob</sup></i>			?/+		
	10W	20W	30W	10W	20W	30W
メサングウムの肥厚	-	+	-	-	-	-
糸球体傍細胞の肥厚	-	-~+	-~±	-	-	-

-: negative +: mild

雄膵臓所見 (N=3)

所見	<i>Lepr<sup>ob</sup>/Lepr<sup>ob</sup></i>			?/+		
	10W	20W	30W	10W	20W	30W
ランゲルハンス氏島の肥大	-~++	+~+++	++	-	-	-
ランゲルハンス氏島の細胞数*	no data	23 ± 3.2	39 ± 5.9	no data	49 ± 4.0	51 ± 2.5
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 +++: marked

## 文献

### 糖尿病関連

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

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

Lieselotte-Herberg, Edward H.Leiter.2000. Obesity/diabetes in mice with mutations in the leptin or leptin receptor genes.Primer on animal models of diabetes P.63-107.

Arthur A.Like.1985.Spontaneous diabetes in animals. The diabetic pancreas P.385-413.

### 肥満関連

Coleman DL, Hummel KP. 1973. The influence of genetic background on the expression of the obese (Ob) gene in the mouse. Diabetologia 9 :287-293.

Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. 1950. Obese, a new mutation in the house mouse. J Hered 41 :317-318.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue .Nature 372 :425-432.

Edwin W.Haller, Lorentz E.Wittmers,JR.,Irina V.Haller,and Ronald R.Regal.1999. The obese gene is expressed in lean littermates of the genetically obese mouse (C57Bl6J

ob/ob). *Am J Physiol* Apr;276(4 Pt 1) P.762-765

Aimin Xu, Yu Wang, Hussila Keshaw, Lance Yi Xu, Karen S.L. Lam, and Garth J.S. Cooper. 2003. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* July 1;112(1):91-100.

#### レプチン関連

Ewart-Toland A, Mounzih K, Qiu J, Chehab FF. 1999. Effect of the genetic background on the reproduction of leptin-deficient obese mice. *Endocrinology* 140 :732-8.

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

Malik NM, Carter ND, Murray JF, Scaramuzzi RJ, Wilson CA, Stock MJ. 2001. Leptin requirement for conception, implantation, and gestation in the mouse. *Endocrinology* 142 :5198-202.

Mancuso P, Gottschalk A, Phare SM, Peters-Golden M, Lukacs NW, Huffnagle GB. 2002. Leptin-deficient mice exhibit impaired host defense in Gram-negative pneumonia. *J Immunol* 168 :4018-24.

Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S, Matarese G 2003. Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J Clin Invest* 111 :241-50.

Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G. 2002. Leptin: a pivotal mediator of intestinal inflammation in mice. *Gastroenterology* 122 :2011-25.

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.

Patricia Grasso, Matthew C. Leinung, Stacy P. Ingher, and Daniel W. Lee. 1977. In vivo effects of leptin-related synthetic peptides on body weight and food intake in female ob/ob mice: localization of leptin activity to domains between amino acid residues 106-140. *Endocrinology* Vol. 138, No. 4, P. 1413-1418.

Matusue K, Haluzik M, Lambert G, Yim SH, Gavrilova O, Ward JM, Brewer B Jr, Reitman ML, Gonzalez FJ. 2003. Liver-specific disruption of PPARgamma in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. *J Clin Invest* 111 :737-47.

#### 免疫学関連

Committee on Immunologically Compromised Rodents 1989. Hereditary immunodeficiencies. *ob* (Obese). *Immunodeficient Rodents*. National Academy

Press. :72-73.

Ji-Won Yoon, Edward H.Leiter,Douglas L.Coleman,Myung K.Kim,Chin Y.Pak,Robert G.McArthur,and Daniel A.K..Roncari.1988. Genetic control of organ-reactive autoantibody production in mice by obesity (ob) diabetes (db) genes.Diabetes Vol.37,(september),P.1287-1293.

#### その他

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

Martin Muurling, Ronald P.Mensink,Hanno Piji,Johannes A.Romijn,Louis M. Havekes,and Peter J. Voshol.2003. Rosiglitazone improves muscle insulin sensitivity,irrespective of increased triglyceride content,in ob/ob mice. Metabolism Vol.52,No.8,(August),P.1078-1083.

Patricia Grasso, David W.White,Louis A.Tartaglia,Matthew C.Leinung,and Danniell W.Lee.1999.Inhibitory effects of leptin-related synthetic Peptide 116-130 on food intake and body weight gain in female C57Bl/6J ob/ob mice may not be mediated by peptide activation of the long isoform of the leptin receptor. Diabetes Vol.48,(November), P.2204-2209.