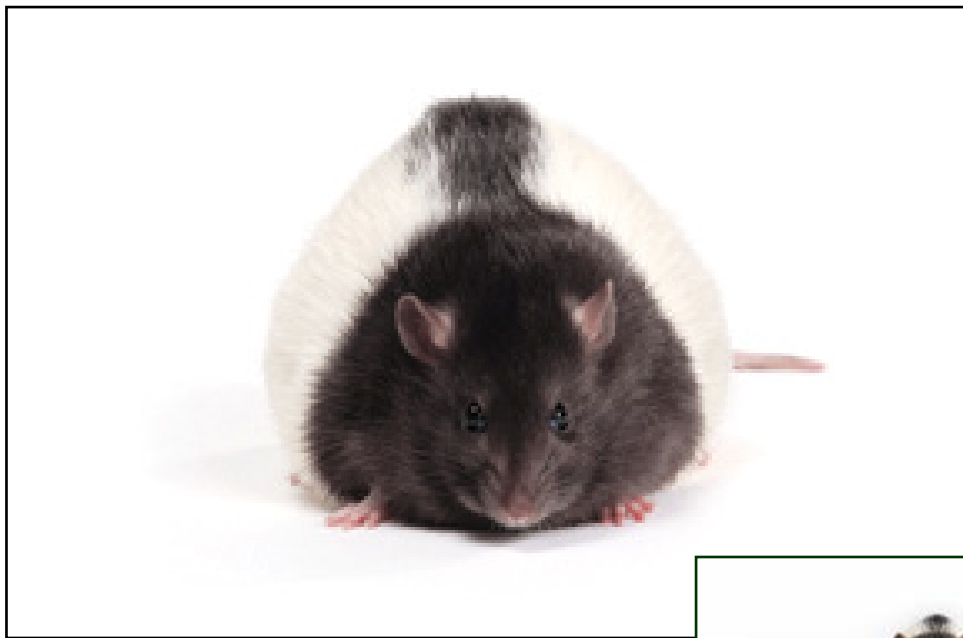


# Zucker Diabetic Fatty Rat

(ZDF-*Lepr<sup>fa</sup>* /CrlCrlj)

雄 基礎データ (~39 週)



日本チャールス・リバー株式会社

## 特徴

- ZDF は遺伝子の突然変異と飼料 Purina5008 (蛋白質 23.5%、脂肪 6.5%) の摂餌により、ヒト成人の II 型糖尿病及びその合併症に近い病態を発症する近交系ラットである。
- ♂ のホモ接合体 ( $Lepr^{fa}/Lepr^{fa}$ ) は飼料 Purina5008 摂餌により、8 週程度で高脂血症と高血糖症を示し、12 週程度で II 型糖尿病を呈します。一方、優性遺伝子ホモ接合体 (+/+) とヘテロ接合体 ( $Lepr^{fa}/+$ ) は正常血糖値を示します。
- 以下の研究用途に使用されます。  
インスリン抵抗性、高グルコース血症、高インスリン血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、創傷治癒遅延、神経障害、腎障害

## 生産方法

- 2005 年 Charles River Laboratories, Inc (米国) より日本チャールス・リバー株式会社に導入。
- Fatty ( $Lepr^{fa}/Lepr^{fa}$ ) 変異のホモ接合体は不妊であることから、 $Lepr^{fa}$  変異をヘテロで有するラット Lean ( $Lepr^{fa}/+$ ) を交配に使用。
- その他の繁殖・飼育条件については、弊社 日本チャールス・リバー株式会社の管理基準概要をご参照ください。

## 評価方法

- 測定項目：  
非絶食時の血糖値、ヘモグロビン A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)、血漿中の総コレステロール・中性脂肪・遊離脂肪酸・インスリン・アディポネクチン濃度および尿糖
- 使用動物及び使用匹数  
ZDF- $Lepr^{fa}/CrlCrlj$  ( $Lepr^{fa}/Lepr^{fa}$ , Fatty) 10 匹 (以下、Fatty)  
ZDF- $Lepr^{fa}/CrlCrlj$  (?/+、Lean) 10 匹 (以下、Lean)
- 測定時の週齢  
6, 8, 10, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 33, 39 週齢  
(血糖値は 7, 9 および 11 週齢で測定。インスリン、アディポネクチンの測定は 27 週齢まで。)
- 採血方法  
飽食条件下にて無麻酔 (覚醒下) で尾静脈より行った。
- 測定方法  
血糖値：全血を小型血糖測定器グルコカード (アークレイ株) にて測定した。  
HbA<sub>1c</sub>：全血を DCA2000 システム (バイエルメディカル株) にて測定した。  
総コレステロールおよび中性脂肪：抗凝固剤 (ヘパリン) を用いて調整した血漿をドライケム 7000I (フジフィルムメディカル株) にて測定した。  
遊離脂肪酸：NEFA C テストワコー (和光純薬) にて測定した。  
インスリン：レビス®インスリン測定用 ELISA キット (株シバヤギ) にて測定した。  
アディポネクチン：アディポネクチン ELISA キット (大塚製薬株) にて測定した。  
尿糖：自然排尿された新鮮尿をドライケム 7000I で測定した。
- 絶食時糖負荷試験  
使用動物数：Fatty のみ 9 匹  
測定週齢：8, 12, 16, 20 週齢  
採血および測定方法：18 時間絶食した後に行った。

2g/10ml/kg BW の用量にてグルコース溶液を強制経口投与し、0（投与前）、30、60、90 および 120 分後に、無麻酔下（覚醒下）で尾静脈より採血を行った。

抗凝固剤（ヘパリン）及び阻止剤（フッ化ナトリウム）を用いて血漿を調整し、ドライケム 7000I にて血糖値を得た。血糖値の総和（ $\Sigma$ GTT）にて評価した。

- 24 時間摂餌量、摂水量および尿量  
使用動物数：Fatty のみ 5 匹  
測定週齢：7, 9, 11, 14, 18 週齢  
測定方法：個別飼育下で 24 時間の摂餌量、摂水量および尿量を測定した。
- 腎臓および膵臓の病理組織学的評価  
使用動物数：Fatty のみ 9 匹（各週齢とも 3 匹ずつ）  
測定週齢：20, 30, 40 週齢  
測定方法：各週齢時に腎臓と膵臓を採取し、病理組織学的検査に供した。

### 表中の記載について

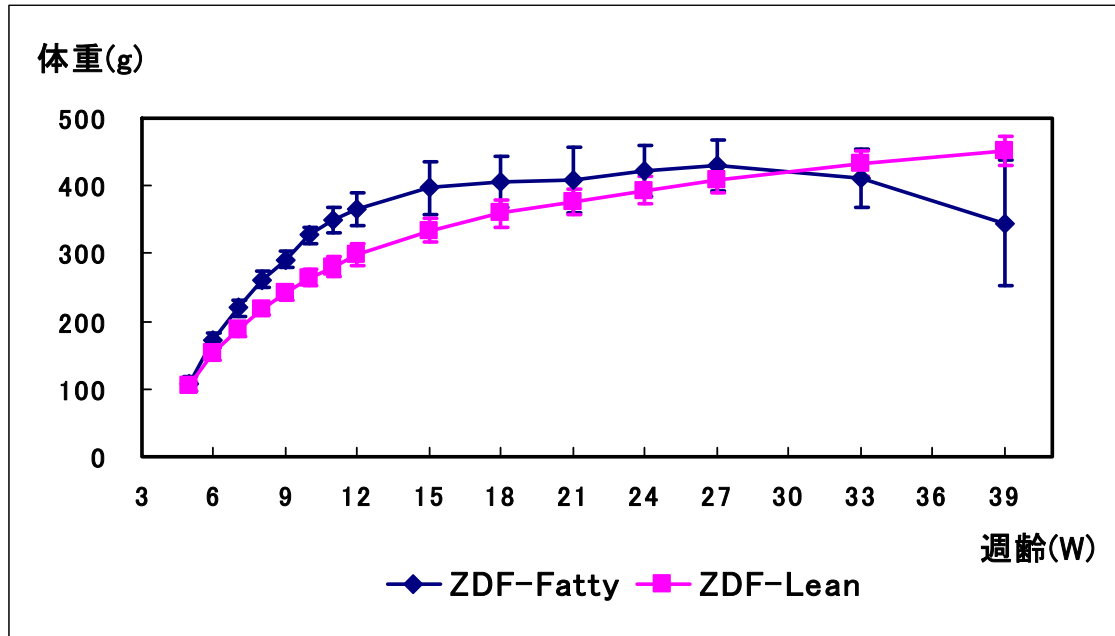
- 表中のデータは平均および標準偏差を示しています。
- 各項目ともに、グラフと総括表を記されています。

## 結果

### 1. ZDF-*Lep<sup>fa</sup>*/CrlCrlj 雄 体重推移

		週齢															
		5w	6w	7w	8w	9w	10w	11w	12w	15w	18w	21w	24w	27w	33w	39w	
Fatty n=10	Mean	108.7	173.3	219.3	261.7	291.6	326.7	349.1	366.0	396.8	405.4	408.1	422.1	429.2	411.4	345.2	
	S.D.	10.8	10.7	11.2	12.7	12.7	12.9	18.8	24.4	38.3	37.2	48.1	37.5	37.7	43.4	93.6	
Lean n=10	Mean	103.6	152.8	187.0	218.4	242.1	264.2	280.2	297.5	334.5	359.2	376.0	393.6	409.9	432.7	452.4	
	S.D.	6.0	9.2	9.9	9.2	10.9	12.6	14.3	15.9	18.2	19.7	19.6	20.1	20.2	19.9	21.5	

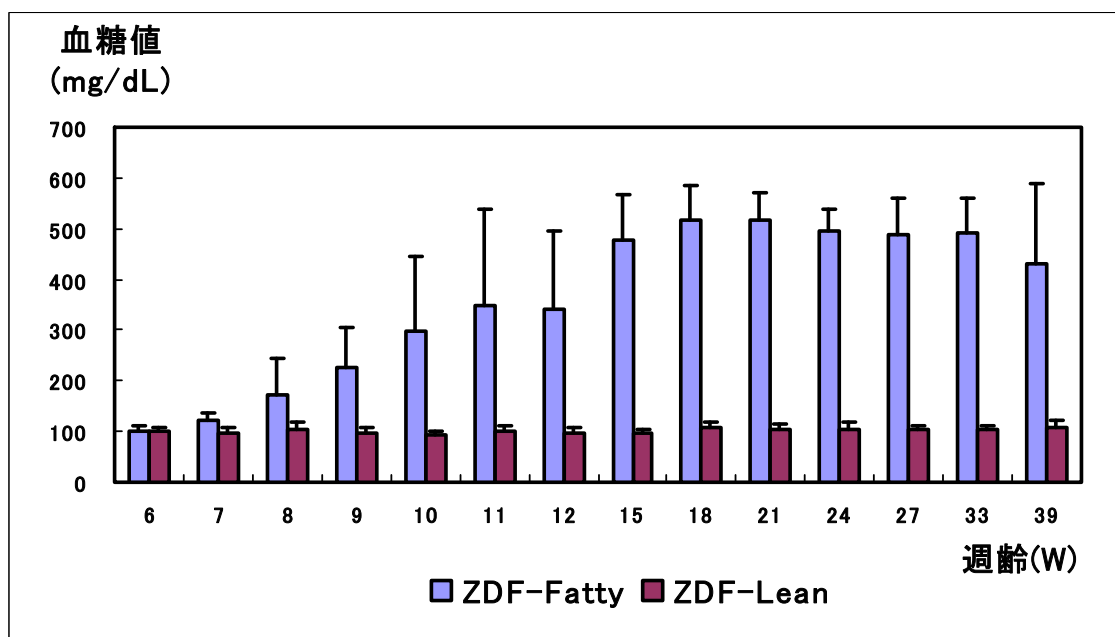
(単位: g)



### 2. ZDF-*Lep<sup>fa</sup>*/CrlCrlj 雄 非絶食時血糖値

		週齢															
		6w	7w	8w	9w	10w	11w	12w	15w	18w	21w	24w	27w	33w	39w		
Fatty n=10	Mean	102.0	121.7	172.5	225.5	297.0	348.6	342.0	475.9	516.7	516.4	494.8	489.4	492.9	429.4		
	S.D.	7.7	13.4	71.9	81.0	148.5	191.2	154.9	90.0	69.2	56.0	44.2	68.9	68.7	158.2		
Lean n=10	Mean	99.6	97.9	103.0	98.3	93.9	99.4	96.6	95.3	107.0	104.5	104.4	103.3	102.6	108.3		
	S.D.	8.7	8.1	14.9	8.3	8.1	11.6	10.1	10.3	12.4	11.0	14.3	8.4	10.4	14.3		

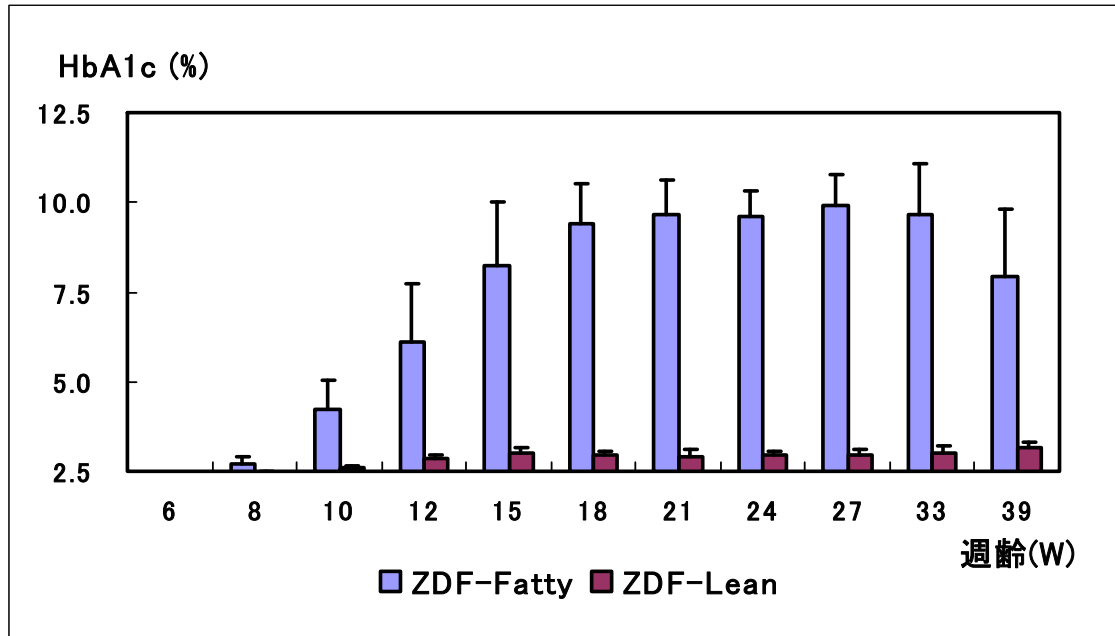
(単位: mg/dL)



3. ZDF-*Lepr<sup>fa</sup>*/CrlCrlj 雄 ヘモグロビン A1c (HbA1c)

		週齢										
		6w	8w	10w	12w	15w	18w	21w	24w	27w	33w	39w
Fatty n=10	Mean	<2.5	2.7	4.2	6.1	8.2	9.4	9.7	9.6	9.9	9.7	7.9
	S.D.		0.2	0.8	1.6	1.8	1.1	1.0	0.7	0.9	1.4	1.9
Lean n=10	Mean	<2.5	<2.5	2.6	2.8	3.0	2.9	2.9	3.0	3.0	3.0	3.2
	S.D.			0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1

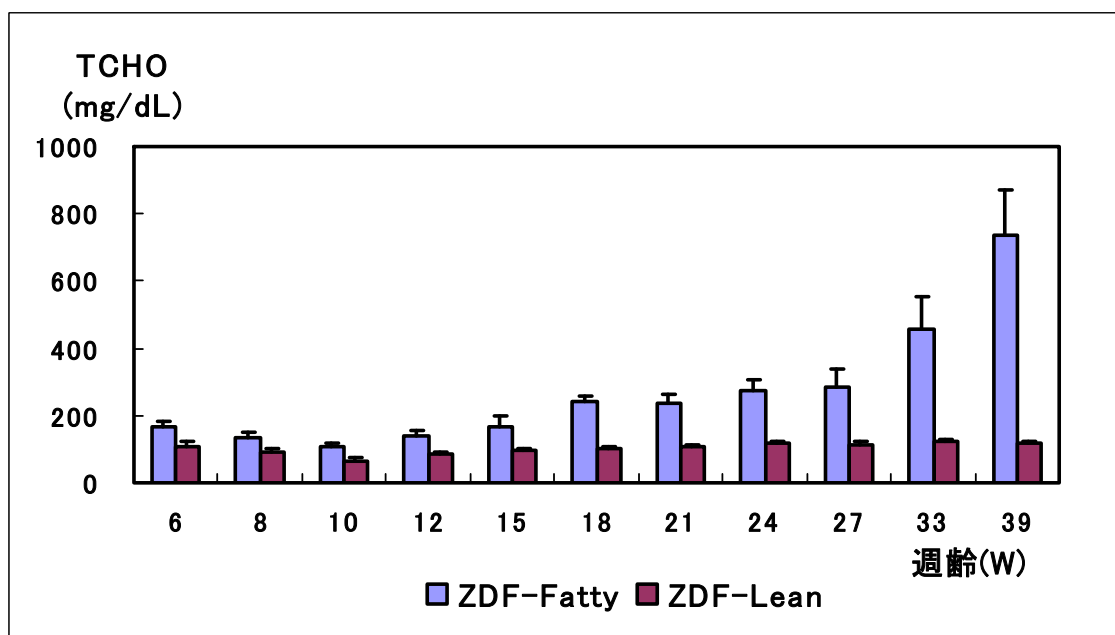
(単位:%)



4. ZDF-*Lepr<sup>fa</sup>*/CrlCrlj 雄 血漿総コレステロール (TCHO)

		週齢										
		6w	8w	10w	12w	15w	18w	21w	24w	27w	33w	39w
Fatty n=10	Mean	166	133	106	137	169	242	236	276	287	455	738
	S.D.	19	17	10	21	29	17	26	33	52	100	131
Lean n=10	Mean	110	92	66	86	95	101	108	116	112	122	118
	S.D.	12	8	8	5	8	8	7	6	11	8	8

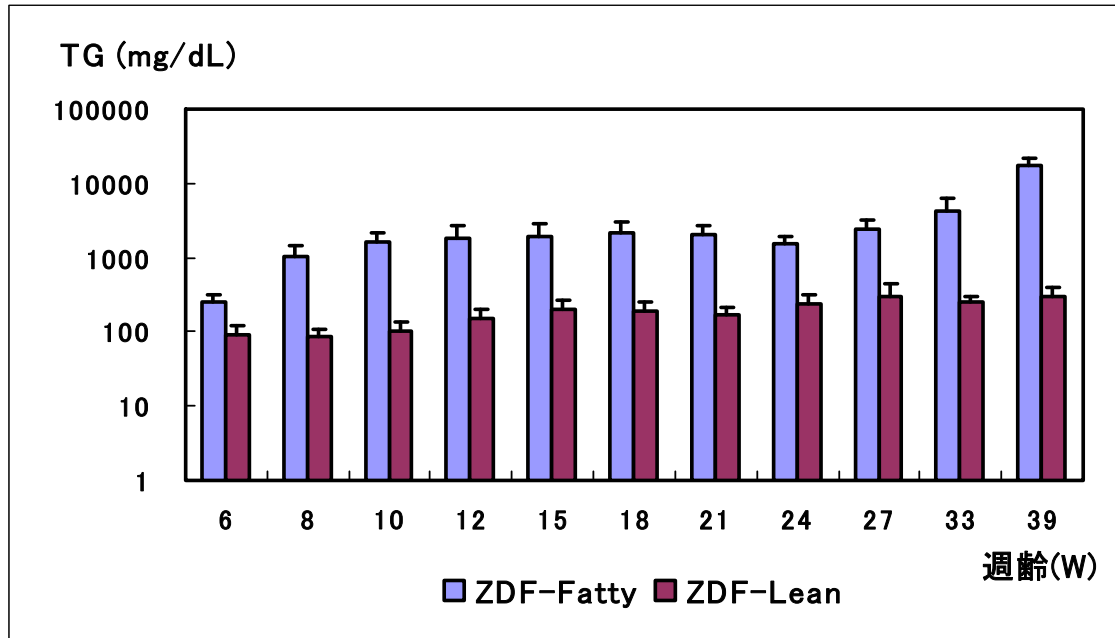
(単位:mg/dL)



5. ZDF-*Lepr<sup>fa</sup>*/Cr1Cr1j 雄 血漿中性脂肪 (TG)

		週齡										
		6w	8w	10w	12w	15w	18w	21w	24w	27w	33w	39w
Fatty n=10	Mean	257	1044	1623	1799	1871	2141	2026	1496	2345	4210	17720
	S.D.	64	441	575	869	929	884	610	483	817	2239	4539
Lean n=10	Mean	94	86	102	149	197	195	173	233	304	259	295
	S.D.	24	20	30	49	65	59	38	80	141	35	108

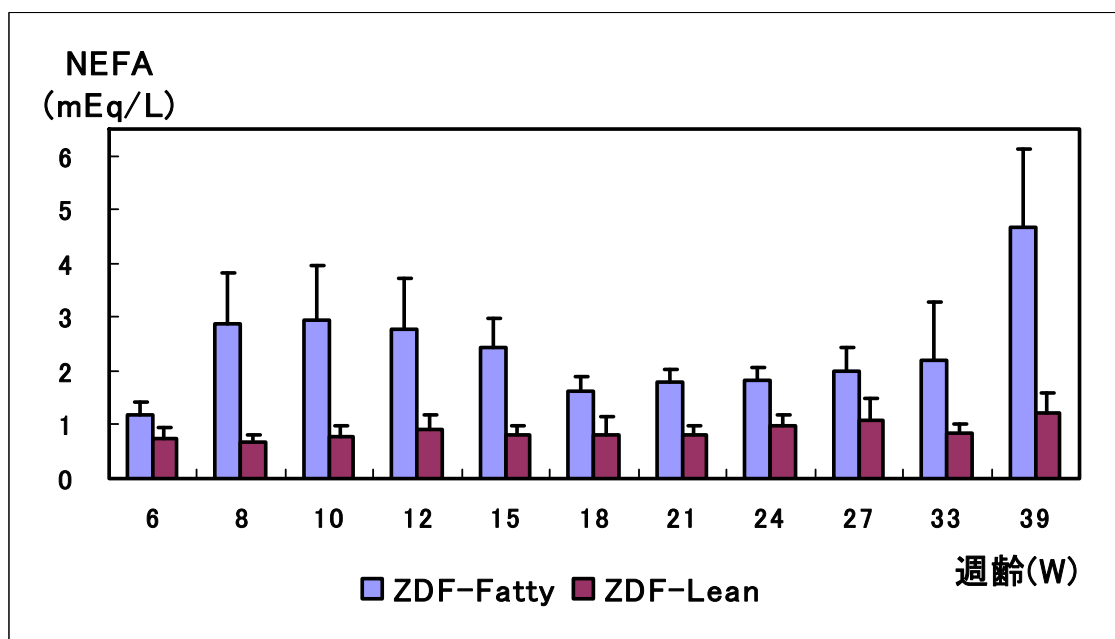
(單位: mg/dL)



6. ZDF-*Lepr<sup>fa</sup>*/Cr1Cr1j 雄 血漿遊離脂肪酸 (NEFA)

		週齡										
		6w	8w	10w	12w	15w	18w	21w	24w	27w	33w	39w
Fatty n=10	Mean	1.2	2.9	2.9	2.8	2.5	1.6	1.8	1.8	2.0	2.2	4.7
	S.D.	0.2	0.9	1.0	1.0	0.5	0.3	0.3	0.2	0.4	1.1	1.5
Lean n=10	Mean	0.7	0.7	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8	1.0	1.1	0.9	1.2
	S.D.	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.4	0.2	0.4

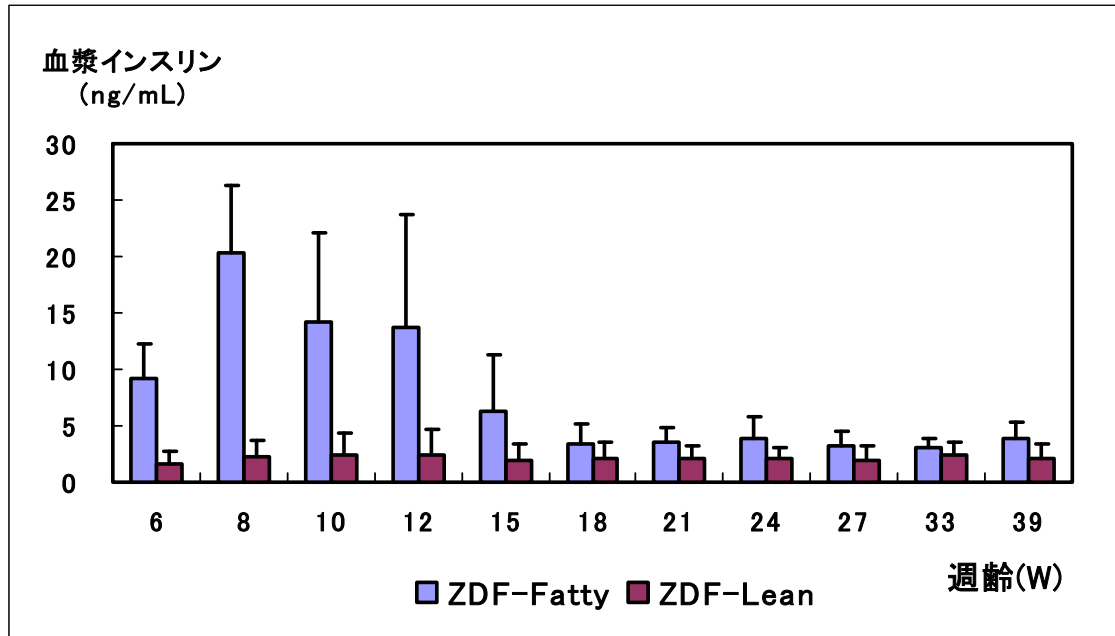
(單位: mEq/L)



7. ZDF-*Lepr<sup>fa</sup>*/CrlCrlj 雄 血漿インスリン

		週齢										
		6w	8w	10w	12w	15w	18w	21w	24w	27w	33w	39w
Fatty n=10	Mean	9.2	20.3	14.2	13.7	6.3	3.4	3.5	3.9	3.2	3.1	3.9
	S.D.	3.1	5.9	7.9	10.0	5.0	1.7	1.4	1.9	1.3	0.8	1.5
Lean n=10	Mean	1.6	2.3	2.4	2.4	2.0	2.1	2.1	2.1	1.9	2.4	2.2
	S.D.	1.1	1.4	1.9	2.4	1.4	1.3	1.1	0.9	1.3	1.1	1.2

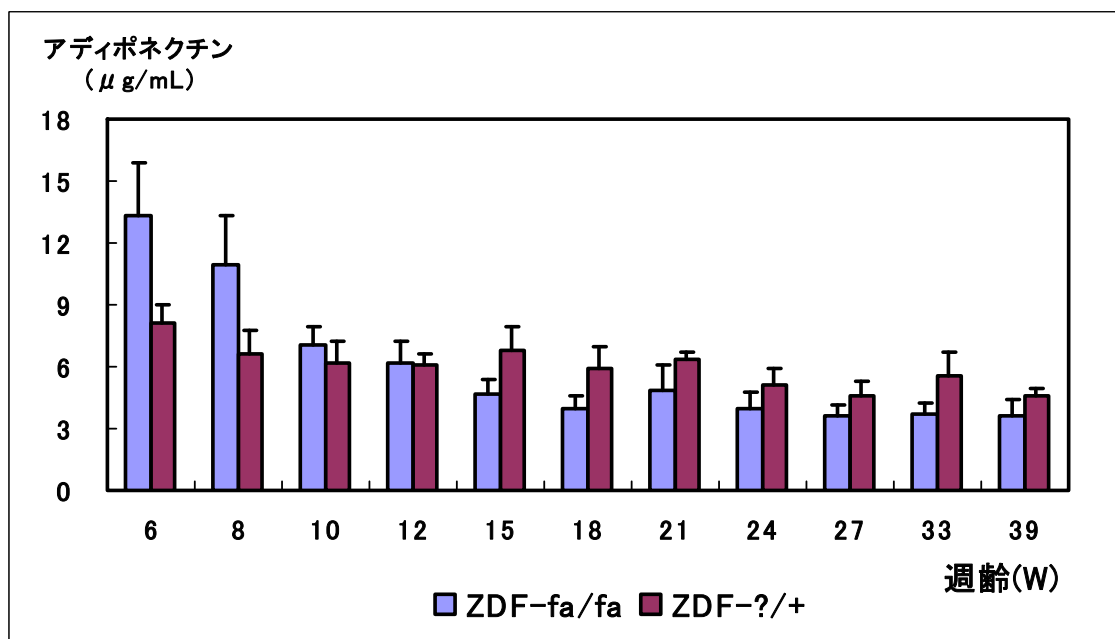
(単位: ng/mL)



8. ZDF-*Lepr<sup>fa</sup>*/CrlCrlj 雄 血漿アディポネクチン

		週齢										
		6w	8w	10w	12w	15w	18w	21w	24w	27w	33w	39w
Fatty n=10	Mean	13.3	11.0	7.0	6.1	4.7	4.0	4.9	4.0	3.6	3.7	3.6
	S.D.	2.6	2.4	0.9	1.1	0.7	0.6	1.2	0.8	0.5	0.5	0.9
Lean n=10	Mean	8.1	6.7	6.2	6.0	6.8	6.0	6.4	5.2	4.6	5.5	4.6
	S.D.	0.9	1.1	1.0	0.6	1.2	1.0	0.4	0.8	0.7	1.2	0.4

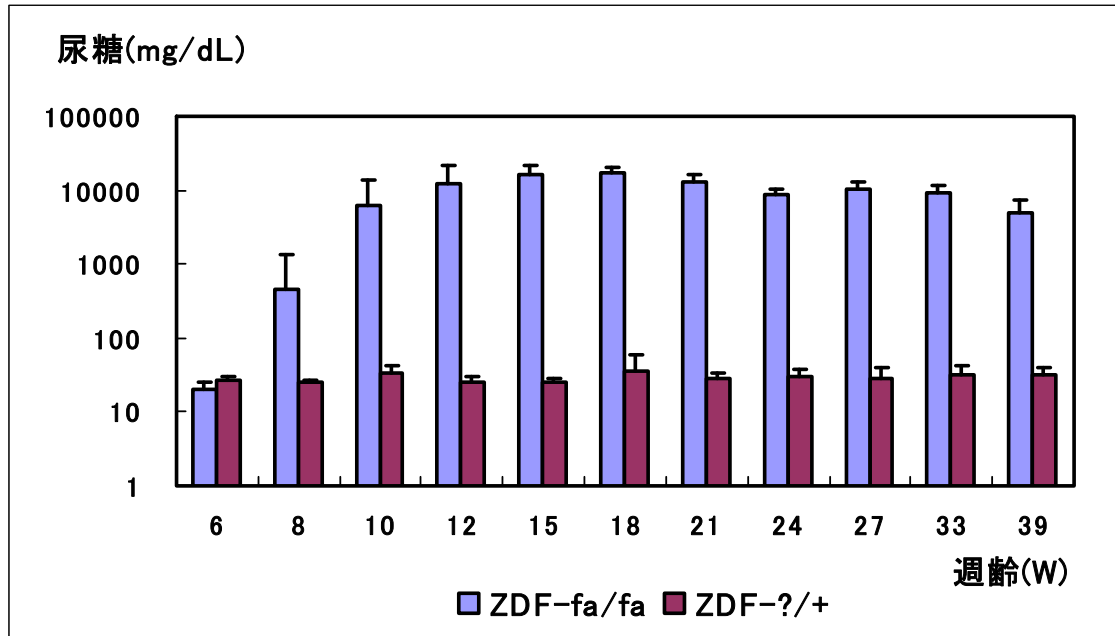
(単位:  $\mu$ g/mL)



9. ZDF-*Lep<sup>fa</sup>*/CrlCrlj 雄 尿糖

		週齡										
		6w	8w	10w	12w	15w	18w	21w	24w	27w	33w	39w
Fatty n=10	Mean	20	446	6313	12392	16620	17000	13330	8820	10120	9080	5075
	S.D.	5	879	7187	8971	5021	3278	2812	1313	2636	2704	2462
Lean n=10	Mean	27	25	33	25	26	35	29	30	29	32	31
	S.D.	3	3	10	5	4	25	5	9	10	10	9

(單位: mg/dL)

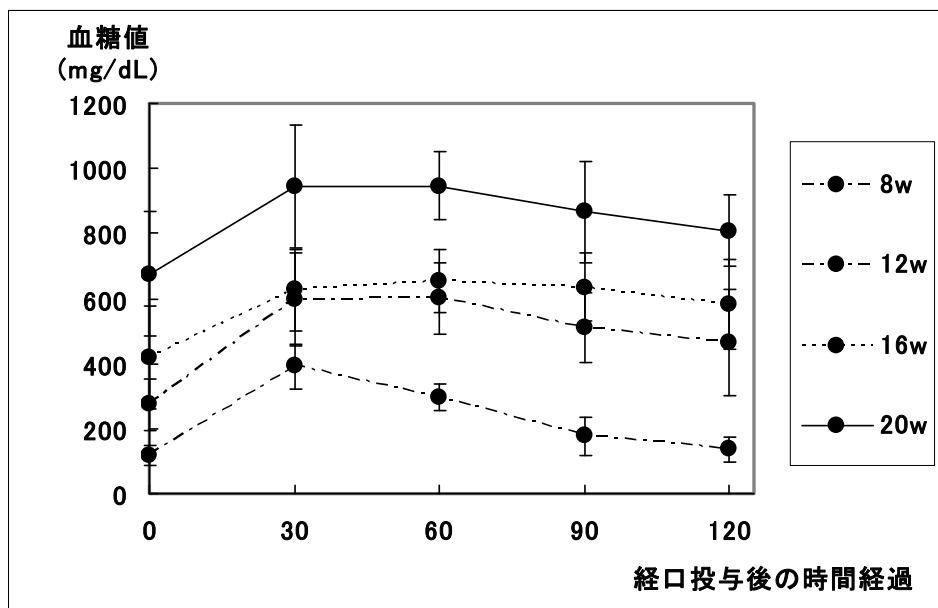


10. ZDF-*Lep<sup>fa</sup>*/CrlCrlj 雄 絶食時糖負荷試験：総括表

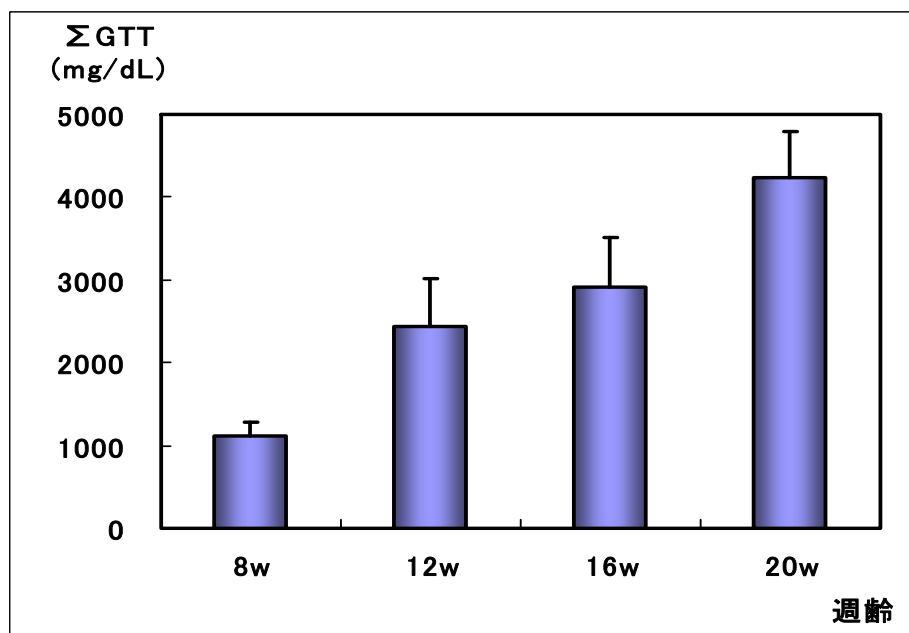
経口投与後の 経過時間(分)	週 齢			
	8W	12W	16W	20W
0	118 ± 31	274 ± 81	418 ± 160	676 ± 192
30	391 ± 70	596 ± 143	627 ± 124	944 ± 191
60	296 ± 42	601 ± 109	653 ± 98	946 ± 104
90	176 ± 61	511 ± 109	636 ± 104	866 ± 157
120	136 ± 40	466 ± 163	582 ± 137	809 ± 108
ΣGTT	1118 ± 162	2447 ± 559	2916 ± 594	4240 ± 556

(単位: mg/dL)

11. ZDF-*Lep<sup>fa</sup>*/CrlCrlj 雄 絶食時糖負荷試験：血糖値



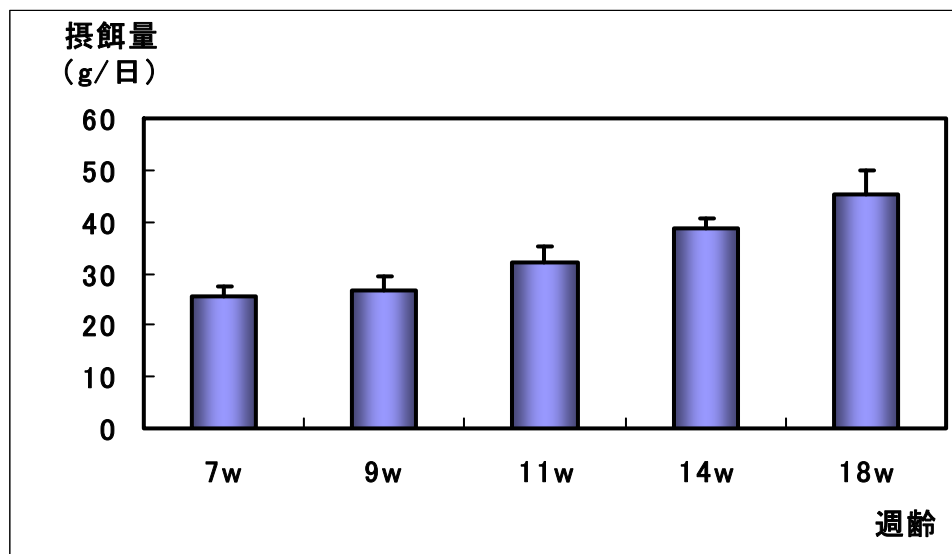
12. ZDF-*Lep<sup>fa</sup>*/CrlCrlj 雄 絶食時糖負荷試験：ΣGTT



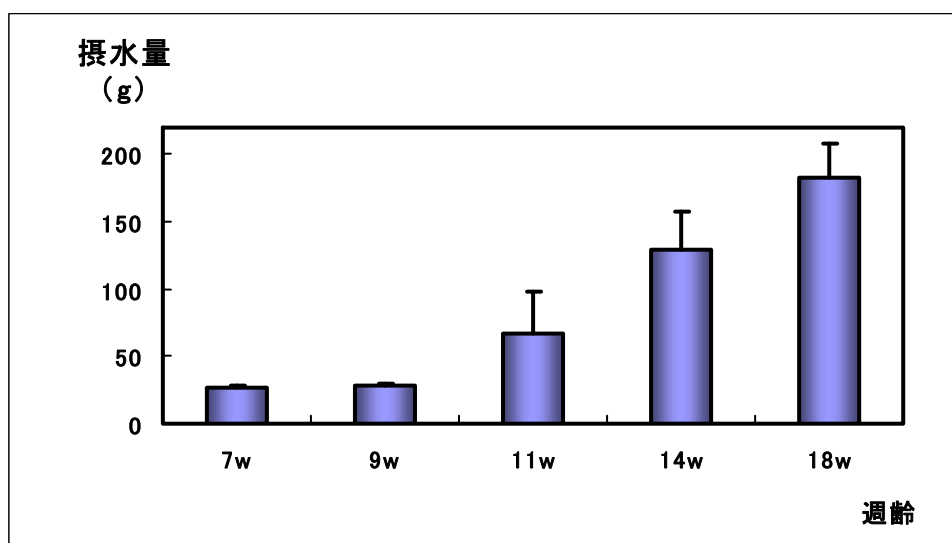
13. ZDF-*Lep<sup>fa</sup>*/CrlCrlj 雄 24時間摂食量・摂水量・尿量：総括表

ZDF-Fatty rats, male		週齡				
		7	9	11	14	18
24時間摂餌量 (単位:g)	mean	25.5	26.9	32.2	38.7	45.1
	S.D.	1.8	2.4	3.1	1.9	4.9
24時間摂水量 (単位:g)	mean	27.2	27.8	66.3	129.3	183.1
	S.D.	1.1	2.2	31.3	28.5	24.7
24時間尿量 (単位:ml)	mean	13.6	17.3	56.8	111.3	164.5
	S.D.	1.0	2.3	29.1	24.7	19.7

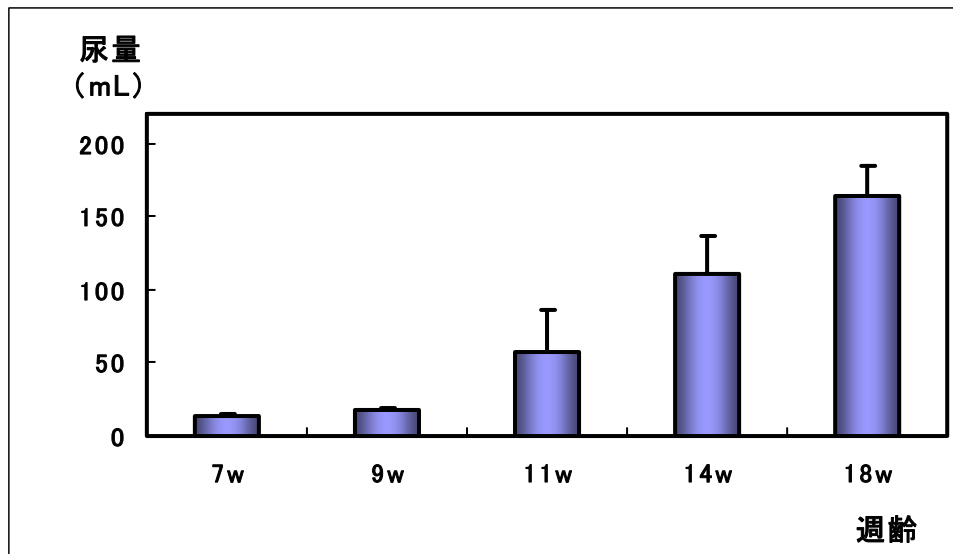
14. ZDF-*Lep<sup>fa</sup>*/CrlCrlj 雄 24時間摂食量



15. ZDF-*Lep<sup>fa</sup>*/CrlCrlj 雄 24時間摂水量



16. ZDF-*Lepr<sup>fa</sup>*/CrlCrlj 雄 24時間尿量



17. ZDF-*Lepr<sup>fa</sup>*/CrlCrlj 雄 病理組織学的検査

臓器	所見	20週齢	30週齢	40週齢
<b>腎臓</b>				
皮質				
	糸球体メサンギウム基質の再生	±	+	++
	ボーマン嚢基底膜の肥厚	±	+	++
	再生尿細管	±	+	+~++
	再生尿細管基底膜の肥厚	±	+	+
	尿細管の拡張	+	++	++
	尿円柱形成	±	+	±~+
髄質				
	尿細管の拡張	±	±~+	±~+
	尿円柱形成	±	+	+~++
	腎盂拡張	-~+	-	-
<b>膵臓</b>				
	膵島の繊維化	+~++	+	+~++
	膵島の単核細胞浸潤	±	±	±
	膵島のインスリン陽性細胞数*	2295 ± 415 <sup>a</sup>	1833 ± 240 <sup>a</sup>	1385 ± 378 <sup>b</sup>

—: 変化なし、±: ごく軽度の変化、+: 軽度の変化、++: 中程度の変化

\*: 1mm<sup>2</sup>当たりのインスリン陽性細胞数を平均±標準偏差で表示

<sup>a</sup>, <sup>b</sup>: 異符号間で有意差あり(p<0.05)

文献 No	表題	キーワード	使用動物	研究者	研究機関	ジャーナル
1	The diabetic Zucker Fatty Rat (41611) (Zuckerラットコロニーの肥満ラットに出現した非インスリン依存性糖尿病を呈するラットの生化学的評価)	血糖値、 血中・膵臓インスリン濃度、体脂肪、 血中TG値 耐糖能、雌雄差、糖負荷試験	Zucker ♂ Zucker ♀ (+/fa)	J. B. Calrk C. J. Palmer W. N. Shaw	Indiana Univ. Scho. Med., Eli Lilly & Co., USA	Pro. Society Exp. Biol. & Med., 173, 68-75 (1983)
2	Lipoprotein alterations in 10- and 20-Week-old Zucker diabetic fatty rats: Hyperinsulinemic versus insulinopenic hyperglycemia (ZDFラットにおける脂蛋白の動向: 年齢による変)	7 $\alpha$ -OH 胆酸、7 $\alpha$ -OH E高インスリン血症、 血漿中性脂肪、脂肪酸、コレステロール、 II型糖尿病、HDL, LDL, VLDL	ZDF/Gmi-fa/fa ZDF/Gmi, +/? 9-11W, 19-23W ♂ (Genetic Models)	J. D. Sparks, C. E. Sparks et al.	Univ. Sch. Med & Dent. Indiana Univ. Sch. Med. USA	Metabolism 47(11) 1315-1324 (1998)
3	Evolution of $\beta$ -cell dysfunction in the male Zucker diabetic fatty rat (高血糖が発症する前の段階で、膵臓ランゲルハンス氏島に機能障害のある $\beta$ 細胞が認められた)	mRNA、インスリン、 hypertrophic islets prediabetic  $\beta$ 細胞機能障害	ZDF/Gmi-fa/fa 6-7W, 9-12W ZLC-+/fa, ZLC-+/, 6- 7W, 12W (Genetic Models) Wistar, 7W, ♂ (Harlan SD)	Y. Tokuyama J. Sturis G. I. Bell et al.	The Univ. Chicago, Pritzker Sch. Med., USA	Diabetes 44: 1447-1457 (1995)
4	Renal accumulation and clearance of advanced glycation end-products in type 2 diabetic nephropathy: effect of angiotensin-converting enzyme and vasopeptidase inhibition (II型糖尿病性腎炎で上昇する腎AGEの減少)	advanced glycation, end- products, angiotensin-converting enzyme inhibition, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, AVE7688, Ramipril, vasopeptidase inhibition, Zucker metabolic syndrome	ZDF/Gmi-fa/fa ZDF/Gmi-+/fa lean littermates 10W, ♂, (CR Germany)	C. Wihler J. Huber et al.	Aventis Pharm Deutschland GmbH, Germany	Diabetologia 48: 1645-1653 (2005)
5	Progression of coronary and mesenteric vascular dysfunction in Zucker obese and Zucker diabetic fatty rats (糖尿病による血管障害の進行度と酸化ストレス)	Type 2 diabetes oxidative stress acetylcholine	ZDF/Gmi-fa/fa ZDF/Gmi-+/fa lean littermates 6W (GRL)	C. L. Oltman L. L. Richou M. A. Yorek et al.	University of Iowa, College Med. USA	Am J Physiol Heart Circ Physiol 291 H1780-H1787 (2006)
6	Progression of vascular and neural dysfunction in sciatic nerves of Zucker diabetic fatty and Zucker rats (糖尿病ラットの血管・神経障害の進行度はZucker及びZDFで差がある: 糖尿病合併症モデルとしてZDFが有用)	diabetic neuropathy, vascular reactivity, oxidative stress, superoxide, type 2 diabetes, metabolic syndrome  糖尿病血管障害	Zucker, ZDF/Gmi-fa/fa ZDF/Gmi, +/? 6W ♂ (GRL)	C. L. Oltman L. J. Coppey D. D. Lund M. A. Yorek et al.	University of Iowa, USA	Am J Physiol Endocrinol Metab 289, E113-E122 (2005)
8	Neuroprotection in Zucker diabetic fatty rats by vasopeptidase inhibition is partly bradykinin B2 receptor dependent (II型糖尿病性腎炎治療)	Zucker diabetic nephropathy, vasopeptidase inhibition, AVE7688  腎症	ZDF/Gmi-fa/fa 21W, ♂ (CR Germany)	S. Schafer W. Linz et al.	Aventis Pharm Deutschland GmbH, Germany	Brit J Pharmacol 143, 27-32 (2004)

文献No	表題	キーワード	使用動物	研究者	研究機関	ジャーナル
9	Vasopeptidase inhibition prevents nephropathy in Zucker diabetic fatty rats (①ZDFへのペプチターゼ抑制剤の長期投与 ②糖尿病性腎症の改善)	Zucker diabetic fatty rat, diabetic nephropathy, angiotensin-converting enzyme inhibitor, vasopeptidase inhibitor,	ZDF/Gmi-fa/fa ZDF/Gmi+/fa lean littermates ♂ (CR Germany)	S. Schafer W. Linz A. Bube M. Gerl G. U. Kurznel H. Rutten et al.	Aventis Pharm Deutschland GmbH, Germany	Cardiovascular Research 60: 447-454 (2003)
10	Nephropathy in Zucker diabetic fat rat is associated with oxidative and nitrosative stress : Prevention by chronic therapy with a peroxynitrite scavenger ebselen (糖尿病性腎症治療: 抗酸化及び過酸化亜硝酸塩スカベンジャー作用を有すebselenの長期投与) 腎機能、組織、生化学検査値のZDFとZucker-lean	diabetic neuropathy, biochemical parameters, renal histology,  腎症	ZDF, Zucker-lean 8, 22W (CRL)	P. N. Chander O. Gelekman A. Tojo M. Crabtree M. S. Goligorsky et al.	New York Med. College, Weill Med. College, Cornell Univ., USA Tokyo Univ. Japan,	J Am Soc Nephrol 15: 2391-2403 (2004)
11	Insuline resistance in the Zucker diabetic fatty rat: a metabolic characterisation of obese and lean phenotypes (ZDFラットのインスリン抵抗性: fattyとleanの代謝特性比較 骨格筋や心筋がリコゲン、骨格筋がリコゲン合成: Lean > fatty 肝がリコゲン、総TG、脂質へのグルコース取り込み)	hyperinsulinaemic euglycaemic clamp, Zucker diabetic fatty rat, diabetes, insulin resistance	ZDF (fa/fa), 10W, 346g lean (+/?), 270g littermates (Monash University)	B. L. Leonard R. N. Watson G. J. Cooper et al.	University of Auckland, New Zealand	Acta Diabetol 42: 162-170 (2005)
12	Topiramate ameliorates hyperglycaemia and improves glucose-stimulated insulin release in ZDF rats and db/db mice (神経治療薬TPM処理でZDFとdb/db共に血糖値が減少 (体重減少: 小)、 耐糖試験時のインスリン放出は2-3倍に上昇、腎インスリン量 1.4倍上昇などの結果から、糖尿病患者でのTPM治療)	OGTT, pancreatic islets, type 2 diabetes  糖負荷試験 (ZDF, db/db))	ZDF/Gmi-fa 6W, ♀ (Genetic Models) db/db (C57BL/ KsJ-Lep <sup>db/db</sup> ) lean (C57BL/KsJ-Lep <sup>+/?</sup> ) 6-7W, ♀ (Jackson)	Y. Liang T. L. Jetton K. Demarest et al.	J & J Pharm. Res. & Devel., University of Vermont USA	Diabetes, Obesity and Metabolism 7: 360-369 (2005)
13	Pharmacological profile of a novel, non-TZD PPAR $\gamma$ agonist (肝、ハマトクリット、ヒールビン、トランスアミンゼ等に副作用なく 血糖値減少や肝細胞脂肪蓄積を抑制する 糖尿病治療薬)	antidiabetic drugs, glycaemic control, HbA1c, OGTT, heamatocrit,  PPAR $\gamma$ , 糖負荷試験 (ZDF)	ob/ob db/db ZDF	X. Chen, K. T. Demarest et al.	J & J Pharm. Res. & Devel., USA	Diabetes, Obesity and Metabolism 7: 535-546 (2005)

文献No	表題	キーワード	使用動物	研究者	研究機関	ジャーナル
14	Dose-response for glycaemic and metabolic changes 28 days after single injection of long-acting release exenatide in diabetic fatty Zucker rats	AC2993, diabetic fatty Zucker (ZDF) rats, exenatide-LAR, exendin-4, type 2 diabetes	ZDF/Gmi-fa/fa 9W, ♂ (GRL)	B. R. Gedulin, A. A. Young et al.	Amylin Pharma— ceuticals, USA	Diabetologia 48: 1380–1385 (2005)
15	Long-term AICAR administration and exercise prevents diabetes in ZDF rats (AMP活性化蛋白質 $\alpha$ -KGを活性化するAICAR投与と長期の運動は腎臓の $\beta$ 細胞の機能を高め、インスリンの作用を)	exercise programs, obesity-related diabetes, $\beta$ -cell function,  AMPK	ZDF/Gmi-fa/fa ZDF/Gmi+/fa lean littermates 5W, ♂ (GRL)	R. Pold, O. Schmitz, N. Fujii, C. L. Brand, S. Lund et al.	Aarhus Univ. Hosp, Novo Nordisk, Denmark, Harvard Med. Sch., USA	Diabetes 54, 928–934 (2005)
16	Pioglitazone reverses down-regulation of cardiac PPAR $\gamma$ expression in Zucker diabetic fatty rats (糖尿病ラットの心臓ではPPAR $\gamma$ 、グルコース輸送体-4 (Glut-4)、 $\alpha$ -ミオシ重鎖表現などの低下がみられ)	peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , ZDF rats, pioglitazone, PET PPAR $\gamma$	ZDF, fa/fa ZDF lean (fa/+ or +/+) 10W, ♂ (GRL)	T. Pelzer M. P. Law G. Ertl et al.	University Wurzburg, Univ. Hospital, Germany, Div. Cardiol. Univ. Manchester, UK	Biochem. Biophys. Res. Commun., 329, 726–732 (2005)
17	A Nonspecific phosphotyrosine phosphatase inhibitor, Bis (maltolato) oxovanadium(IV), improves glucose tolerance and prevents diabetes in Zucker diabetic fatty rats (ZDFを用いた経口的有効なorgano-vanadium化合物BMOVとインスリン感受性増強剤RSGの糖尿病抑制作用の比較)	protein tyrosine phosphatase, BMOV, insulin sensitivity, adiponectin, ZDF rat, 糖負荷試験	ZDF, lean ZDF 5W (GRL)	C. L. Winter, B. Kasibhatla, et al.	Procter & Gamble Pharm. USA	Exp Biol Med 230:207–216 (2005)
18	Improvement of glucose tolerance in Zucker diabetic fatty rats by long-term treatment with the dipeptidyl peptidase inhibitor P32/98 :comparison with and combination with rosiglitazone (P32/98の長期投与によりZDFラット耐糖性が体重や糖負荷試験)	dipeptidyl peptidase IV, glucose tolerance, islets of Langerhans, P32/98, rosiglitazone, ZDF rat, Zucker diabetic fatty rat  糖負荷試験	ZDF (fa/fa), lean(+/?), 60 days littermates (Genetic Models)	E. Wavgent, P. Augstein, A. Meyer, M. A. Cawthorne	Univ. Buckingham, UK, Gerhardt Kulsch, Probiodrug AG, Germany,	Diabetes, Obesity and Metabolism, 7, 170–181 (2005)
19	Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat (レニン $\alpha$ オキシ系の遮断によりZDFラットのランゲルハンス島に組織的改善がみられる)	type II diabetes, islet structure, transforming growth factor- $\beta$ 1, RAS blockade	ZDF, 10W, ♂	C. Tikellis P. J. Wookey M. C. Thomas et al.	Baker Med. Res. Inst., Univ. Melbourne, Royal Melbourne Hosp., Australia	Diabetes 53:989–997 (2004)
20	Capsaicin-sensitive sensory fibers in the islets of Langerhans contribute to defective insulin secretion in Zucker diabetic rat, an animal model for some aspects of human type 2 diabetes (ZDFラットではランゲルハンス島のCGRP含有 $\alpha$ サイン感受性)	CGRP, low-grade inflammation, primary sensory neuron, TRPV1,  $\alpha$ サイン	ZDF, 7–9W, ♂ (Genetic Models)	D. X. Gram, B. Ahren, I. Nagy, F. Sundler, P. Santha, A. J. Hansen, et al.	N. Nordisk A/S R. Vet. & Agr. Univ., Denmark, Lund Univ., Sweden Imp. Colle. UK Univ. Szeged Hungary	Eur. J. Neuroscience 25, 213–223 (2007)

文献No	表題	キーワード	使用動物	研究者	研究機関	ジャーナル
21	Resistance to leptin action is the major determinant of hepatic triglyceride accumulation <i>in vivo</i> (レプチン抵抗性モデルであるZDFラットでは、内臓脂肪除去により肝インスリン作用の改善が見られたが、肝TG蓄積量の減少はなかった。脂肪肝の主な生理的メカニズムとしてレプチン機能の低下が考えられる)	hepatic insulin action, steatosis, metabolic syndrome, TG, レプチン	ZDF (CRL), FNB (F1 hybrid of Brown Norway from NIA)	S. Fishman, R. H. Muzumdar, F. H. Einstein, N. Barzilai, et al.	A. Einstein College of Medicine, USA	FASEB J. 21, 53-60 (2007)
22	Differential gene expression between Zucker fatty rats and Zucker diabetic fatty rats: a potential role for the immediate-early gene Egr-1 in regulation of beta cell proliferation (Zucker fatty rats とZDFのβ-cell増殖に関する)	gene expression, β-cell dysfunction, cellular function, insulin secretion, Egr-1 gene	Zucker fatty rat ( <i>fa/fa</i> ) (Genetic Models) ZDF ( <i>fa/fa</i> ), 6W, ♂ (Astra Zenca)	K. E. Garnett, P. Chapman, D. S. W. Boam, et al.	Univ. Manchester, AstraZeneca, UK	Journal of Mol. Endocrinol., 35, 13-25 (2005)
23	Modulation of adipoinsular axis in prediabetic Zucker diabetic fatty rats by diazoxide (diazoxideのZDFへの糖尿成立前投与によるβ細胞損傷抑制作用)	prediabetic, adipoinsular axis, plasma insulin, hemoglobin A1c	prediabetic ZDF Zucker lean, 6W, ♂ (Genetic Models)	R. Alemzadeh, K. M. Tushaus	Med Coll. Wisconsin, USA	Endocrinology 145: 5476-5484 (2004)
25	Basal insulin hypersecretion in insulin-resistant Zucker diabetic and Zucker fatty rats: Role of enhanced fuel metabolism (インスリン抵抗性ラットモデルでのインスリン分泌過剰は分泌系というよりエネルギー代謝系の昂進による)	生化学的メカニズム、インスリン分泌過剰、ATP産生、解糖系、プロインスリン・インスリン比	ZDF ( <i>fa/fa</i> ) 2-3M, ♂ ZLC ( <i>fa/+or +/+</i> ) (Genetic Models) ZF ( <i>fa/fa</i> ) (Harlan SD)	Y-P. Zhou, K. S. Polonsky	The Univ. Chicago, USA	Metabolism 48(7) 857-864 (1999)
26	Diazoxide attenuates insulin secretion and hepatic lipogenesis in Zucker diabetic fatty rats (ZDFへのDiazoxide投与により、インスリン分泌過剰が抑制され、インスリン感受性が亢進し肝脂質生成遺伝子表現を)	hyperinsulinemia, insulin resistance, diabetes, hepatic lipogenesis, diazoxide	prediabetic ZDF Zucker lean 6W, ♂ (Genetic Models)	R. Alemzadeh, K. Tushaus	The Univ. Chicago, USA	Med Sci Monit 11(12):BR439-448 (2005)
27	Effect of 5-campestenone (24-methylcholest-5-en-3-one) on Zucker diabetic fatty rats as a type 2 diabetes mellitus model (5-campestenone混入餌摂取による糖尿病抑制作用: ZDFのHbA1c, 血清総コレステロール、TG, 遊離脂肪酸が減少 血糖値上昇抑制等)	5-campestenone, Zucker diabetic fatty rat, body fat(adipose tissue), plasma non-esterified fatty acid, plasma triglyceride、カブサイシ	ZDF 6W, ♂ (CRJ)	R. Konno, Y. Matsui, et al.,	RIKEN, 日本生物科学研	Horm Metab Res 37, 79-83 (2005)

文献 No	表題	キーワード	使用動物	研究者	研究機関	ジャーナル
28	Dual PPAR $\alpha$ / $\gamma$ activation provides enhanced improvement of insulin sensitivity and glycemic control in ZDF rats (PPAR $\alpha$ / $\beta$ 作動薬はZDFラットの初期及び後期糖尿病状態を改善する)	euglycemic clamp, peroxisome proliferator-activated receptor, ragaglitazar, rosiglitazone type 2 diabetes, Zucker diabetic	ZDF (fa/fa) (Genetic Models)	C. L. Brand, J-M. Ye, K. Wassermann, et al.	Novo Nordisk, Denmark, Garvan Inst. Med. Res., Australia	Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab 284: E841-E854 (2003)
29	Phlorizin treatment prevents the decrease in plasma insulin levels but not the progressive histopathological changes in the pancreatic islets during aging of Zucker diabetic fatty rats (高齢ZDFラットにおいては、腎グルコース輸送抑制剤 phlorizinは血清インスリンレベルを減少させるが、)	diabetes mellitus, glucose toxicity, insulin, IAPP, PC1, PC2, ZDF rat	ZDF 5W, ♂ (Genetic Models)	S. W. J. Janssen, G. J. M. Martens, A. R. M. M. Hermus et al.	Univ. Nijmegen, Univ. Med. Cent. Nijmegen The Netherlands	J. Endocrinol. Invest., 26: 508-515 (2003)
30	Glucose tolerance normalization following transplantation of pig pancreatic primordia into non-immunosuppressed diabetic ZDF rats (ZDFラットへ豚の膵臓原基胚細胞群を移植すると耐糖能が正常化された)	beta cell, organogenesis, Type 2 diabetes, xenotransplantation	♂ZDF (fa/fa), ♀ZDFlean (fa/+) or (+/+) 6W (GRL)	S. A. Rogers, M. Talcott, H. Liapis, M. R. Hammerman et al.	Washington Univ. Sch. Med. USA	Transplant immunology, 16, 176-184 (2006)
31	Increased platelet aggregation in vivo in the Zucker diabetic fatty rat; differences from the streptozotocin diabetic rat (ストレプトゾトシン性糖尿病と違い、ZDFラットでは血小板の)	ZDF rat, type II diabetes, platelets, ADP, platelet aggregation	Wistar, 7W, ♂ (Harlan, UK) ZDF (fa/fa), ZDFlean (fa/+) 6W, ♂ (CR, UK)	W Paoul, LR Queen, A Ferro, et al.	King's Coll. London, UK	Brit. J. Pharmacol. 150, 105-111 (2007)
32	The rapid onset of hyperglycaemia in ZDF rats was associated with a widespread alteration of metabolic proteins implicated in glucose metabolism in the heart (ZDFラットの高血糖発症の速度はラット心臓のグルコース代謝)	type 2 diabetes, heart, PKB, AMPK, glycogen	ZDF ZDF lean 6W, ♂ (Genetic Models)	C. Lajole, L. Beliveau, F. Trudeau, N. Lavoie, A. Calderone et al.	Laurentian Univ., Univ. Montreal, Univ. Quebec, Canada	Can. J. Physiol. Pharmacol., 84: 1205-1213 (2006)
33	Intrarenal oxidative stress and augmented angiotensinogen are precedent to renal injury in Zucker diabetic fatty rats (ZDFラットではZDFの腎臓活性酸素増加それに伴うアンジオテンジノーゲンの増加が腎臓障害を引き起こす。)	renin-angiotensin system, diabetes mellitus, angiotensinogen, oxidative stress, renal injury	ZDF (fa/fa), lean (+/?), 12W, ♂ (GRL)	Y. Suzaki, Y. Ozawa, H. Kobori	Tulane Univ. Health Scie. Cent. USA	Int. J. Biol. Sci. 3(1): 40-46 (2007)
34	Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ and - $\gamma$ agonist, JTT-501, on diabetic complications in Zucker diabetic fatty rats (JTT-501は高血糖症や脂肪血症をコントロールすること)	PPAR- $\alpha$ and PPAR- $\gamma$ agonist, JTT-501, troglitazone, diabetic complications, Zucker diabetic fatty (ZDF) rat	ZDF/Gmi-fa/fa ZDF/Gmi-lean 4W, ♂ (CRJ)	T. Shibata, K. Wakitani, et al.	Japan Tabaco Inc.	Brit J Pharmacol 130, 495-504 (2000)

文献 No	表題	キーワード	使用動物	研究者	研究機関	ジャーナル
35	PPAR $\gamma$ agonists diminish serum VEGF elevation in diet-induced insulin resistant SD rats and ZDF rats (PPAR $\gamma$ 作動薬は食餌誘導によるインスリン抵抗性SDラット及びZDFラットの血清インスリン、グルコース及び血管内皮細胞成長因子)	VEGF, insulin, PPAR $\gamma$ , rat, adipocyte, glucose	SD, 225-250g, ♂ (GRL) ZDF, Zucker lean, 8W, ♂ (Genetic Models)	B. Yang, K. M. Carrick, D. A. Winegar, G. L. Pahal, et al.	Galaxo Smith Kline, USA	Bioch. Biophys. Res. Commun., 334, 176-182 (2005)
36	Serum adiponectin as a biomarker for in vivo PPARgamma activation and PPARgamma agonist-induced efficacy on insuline sensitization/lipid lowering in rats (PPAR $\gamma$ 作動薬によるインスリン感受性活性化と脂質低下)	adiponectin, PPARgamma, インスリン感受性	SD 225-250g, ♂ (GRL) ZDF, Zucker lean, 8W, ♂ (Genetic Models)	B. Yang, K. K. Brown, K. M. Carrick, G. L. Pahal, et al.	Galaxo Smith Kline, USA	BMC Pharmacol. 4:23,
37	Hyperglycemia contributes insulin resistance in hepatic and adipose tissue but not skeletal muscle of ZDF rats (ZDFラットのインスリン抵抗性への過血糖の影響は肝及び脂肪組織で高いが、骨格筋では低い)	glucose toxicity, Zucker diabetic fatty rat, sodium-dependent glucose transporter	ZDF (fa/fa), lean (fa/+), 6W (CRJ)	M. Nawano, A. Oku, M. Kikuchi, T. Asano, et al.	Faculty of Med. University of Tokyo 田辺製薬	Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab 278:E535-E543 (2000)
38	<i>Salacia oblonga</i> root improves postprandial hyperlipidemia and hepatic steatosis in Zucker diabetic fatty rats: Activation of PPAR- $\alpha$ (ZDFの食後高脂血症や脂肪肝治療剤としての漢方薬)	<i>Salacia oblonga</i> , lipid metabolism, liver, steatosis, peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ , diabetes, obesity	ZDF, Zucker lean, 13-15W, ♂ (Monash Univ.)	T. H-W Huang, J. Yamahara, Y. Li, et al.	Faculty of Pharmacy, University of Sydney, Pharmafod Insitute, Kyoto, 日本	Toxicol. Appl. Pharmacol., 210, 225-235 (2006)
39	Dietary L-arginine supplementation reduces fat mass in Zucker diabetic fatty rats (アルギンの食餌への添加によりZDFラットの脂肪組織のNO合成が促進、脂肪体積が減少)	arginine, nitric oxide, obesity, diabetes, gene expression, 脂肪体積減少	ZDF, 8W, ♂ (GRL)	W. J. Fu, T. E. Haynes, T. E. Spencer, G. Wu, et al.	Texas A&M Univ., The Texas A&M Univ. System Health Scie. Cent., USA	J. Nutr. 135:714-721 (2005)
40	Long-term administration of Sopungsungiwon(SP) prevents diabetic nephropathy in Zucker diabetic fatty rats (ZDFラットへの漢方薬SPの長期投与による糖尿病性腎症の抑制)	fibronectin, kidney hypertrophy, mitogen-activated protein kinase, Sopungsungiwon, transforming growth factor $\beta$ 1, Zucker diabetic fatty rat, 糖尿病性腎症	ZDF/Gmi fa/fa 7W, ♂ (Genetic Models)	Y. Y. Kim, K. M. Kang, S. H. Chung	Kyung Hee Univ., Korea	Arch Pharm Res 25(6), 917-922 (2002)
41	Sopungsungiwon(SP) prevents the onset of hyperglycemia and hyperlipidemia in Zucker Diabetic fatty rats (漢方薬SPの投与によりZDFラットの過血糖症や高脂血症が抑制された)	Sopungsungiwon, ZDF rat, type 2 diabetes mellitus, pancreatic $\beta$ cell, glucose-6-phosphatase, glucokinase, GLUT4	ZDF (Gmi, fa/fa) 7W, ♂ (Genetic Models)	Y. Y. Kim, H. J. Kang, S. K. Ko, S. H. Chung	Kyung Hee Univ., Chung-Ang Univ., Korea	Arch Pharm Res 25(6), 923-931 (2002)

文献 No	表題	キーワード	使用動物	研究者	研究機関	ジャーナル
42	Tympanic membrane perforations in the diabetic rat : A model of impaired wound healing (STZ性糖尿病ラットやSDラットに比し、ZDFラットは鼓膜穿孔)	STZ性糖尿病, ZDFラット, 創傷治癒, 鼓膜穿孔	SD, 9W, ♂ ZDF, 12W, ♂	J. T. Vrabec,	Galveston, Texas USA	Otolaryngol Head Nick Surg. 118 (3), 304-308 (1998)