



日本糖尿病・肥満動物学会 NEWS LETTER

Vol.22 No.2 November 2018

| | |
|--|-----|
| 1) 号頭言(水上浩哉先生)..... | 1 |
| 2) 北海道胆振東部地震における動物実験施設や実験動物への影響(中村昭伸先生)..... | 2 |
| 3) 第33回 日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会の開催にあたって(小川佳宏先生)..... | 3 |
| 4) 第33回 日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会開催案内..... | 3 |
| 5) 糖尿病、肥満動物に関わる実験手法についてNo.14 「解糖系活性の評価法」(藤本新平先生)..... | 4 |
| 6) 日本糖尿病・肥満動物学会会則/賛助会員名簿..... | 5・6 |

号頭言

「Goto-Kakizaki ラットが変えた私の人生」

水上 浩哉

弘前大学大学院医学研究科 分子病態病理学講座

1996年に弘前大学医学部を卒業後、消化器外科医を志し、同大学外科学第二講座に入局しました。入局と同時に、基礎研究もできる消化器外科医になれとの方針により八木橋操六教授(当時)が主宰する病理学第一講座の大学院生となりました。病理学第一講座では糖尿病性神経障害の病態解明、新規治療法の確立と2型糖尿病における膵β細胞脱落機序の解明という2つの研究課題がありました。私は消化器外科に所属していたため、消化管の一部の臓器とのことで膵β細胞グループで研究を行うこととなりました。私と同じく外科からきていた小山基先生がGoto-Kakizaki (GK) ラットの膵臓を病理学的に検討しており、小山先生の指導を受け実験を開始しました。私自身は一刻も早く臨床に戻り、研究は適当でいいやと考えているような不真面目な大学院生でありました。

GKラットは1974年に当時、弘前大学旧内科学第三講座の教授であった後藤由夫先生、柿崎正栄先生が選択交配によって作り出した世界で初めての自然発症2型糖尿病ラットです。私が大学院生当時は糖尿病動物・肥満学会でも遺伝子改変動物よりも自然発症モデルを用いた研究が多かったように思います。GKラットの膵島は生後6週齢くらいまでは形態的に特に変化はないのですが、8週齢くらいから膵島の形がいびつとなり、間質の線維化が著明になります。小山先生はGKラットの膵島病理学的検討をさらに進め、β細胞量が著明に減少すること、当時酸化ストレスのマーカーとして登場した8-OHdG免疫染色により酸化ストレスが亢進していること、そしてこ

れもまた当時登場した組織のアポトーシス検出法であるTUNEL法で、蔗糖を負荷したGKラットのみでアポトーシスがわずかに増加すること(0.067%)を見出し報告しておりました。

八木橋教授は“アポトーシスが少ないのは、検出法がよくないからだ。よりよい検出法を探して再検討しなさい”という課題を私にくださいました。いろいろな論文を調べ、In Situ Nick Translation法という、DNAのニックを病理学的に認識できる方法を見つけ、やってみたところGKラット膵島のみならず、多くの外分泌細胞の核も染色されました。ホルマリン固定によりすでに多くのニックがDNAに入っていたためと考えられました。これでは評価できないとなり、In Situ Nick Translation法はあっさり却下となりました。私自身はGKラットの膵島を詳細に病理学的に観察し、膵島の線維化が明瞭になる前にマクロファージを中心とした強い炎症が膵島に起きていることに気づいておりました。従って、検出法が問題ではなく、アポトーシスよりも炎症を伴うネクローシスがおきているためにTUNEL陽性細胞が少ないのだと想像しておりました。八木橋先生にその仮説をお話すると、そうかねとお返事されあまり興味をもたれないようでした。確かに、ネクローシスは一般的に区域性に起き、HE染色でも明らかな膵島の壊死組織はないため、可能性は低かったかもしれません。しかしながら、若さとは怖いもので、ならば膵島の電顕写真をひたすら撮影し、その結果、ネクローシス様β細胞の写真をとることに成功したのです。その写真を八木橋先生にお見せした時のコメント

は“うーん、まあ壊死かもしれないね”というそっけないものでした。しかしながら、私自身は自分の仮説が実証され(たと思う)、誰も知らないネクローシスを見つけたということで非常にうれしかった記憶があります。このことが契機となり、適当にやっていた研究を真面目にやるようになり、結果、外科をやめてそのまま病理学教室に残り研究を続けることとなりました。

人生とは本当に分かりません。GKラットが私の人生を変えてしまったのです。ただ、ネクローシス様変化をおこ

している β 細胞も非常に頻度が低く、結局、 β 細胞死が少ない理由は解決されませんでした。近年、分化転換という概念が出現し、長年の謎が解明された気がしました。残念なことは β 細胞容積の低下に比べ細胞死の頻度が低いという事実を自分自身でもっと探求しなかったことです。このことは大きな教訓であり、このような後悔を増やさぬようこれからも注意深く研究を続けていきたいと考えております。

北海道胆振東部地震における動物実験施設や実験動物への影響

中村 昭伸

北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室

2018年9月6日午前3時7分、北海道胆振地方中東部を震源とするマグニチュード6.7の地震が発生し、北海道厚真町では最大震度7を観測しました。北海道内各地で土砂崩れや家屋の倒壊、液状化現象などにより、大きな被害が発生しており、2018年10月現在も活発な地震活動が続いており、引き続き警戒が必要な状況であります。札幌市内におきましても、最大震度6弱を観測し、道路の陥没などが発生したほか、一部地域では液状化現象・水道管破裂による道路冠水など、道路や建物への被害が多数発生しました。そしてこの地震により、道内の半分の電気を供給していた苫東厚真火力発電所が完全に停止したことにより、連鎖的に他の発電所も停止し、道内全域約295万戸で停電が発生しました。この「ブラックアウト」により、交通機関はマヒし、人の移動や物流が途絶え、コンビニやスーパーでは食料品がほぼ売り切れ、それでも売れ残っている物を買おうと、レジ前には長い列ができました。そして、パソコンやテレビが使えず、スマートフォンの充電もなくなり、情報が入らない事態となり、長引く停電が市民生活を大きく直撃しました。

北海道大学大学院医学研究院附属動物実験施設および医歯学総合研究棟実験生物部門におきましては、今回の地震による断水はなく、被害状況としましては以下のとおりでありました。①建物の被害としては、動物施設の内壁のヒビが若干悪化した。②設備への被害はなかった(空調および給水は正常であった)。③器材への被害とし

ては、一つの飼育室でマウス用飼育ラックが2台仰向けに傾いた。両施設共に物品室の積み重ねてあったケージ類が倒れた。④飼育室内および建物外への動物逃亡はなかった。

今回の地震における施設や実験動物への影響が、予想ほど大きくなかったように思われました。特に大きな揺れに対する飼育ラックおよびケージの転倒や落下が危惧されていたのですが、幸いにして大きな問題となりませんでした。先に触れましたが、施設のみならず日常生活においても今回の地震の最大の問題点は停電でした。停電状況については、両施設とも地震発生直後から非常用電源が作動し、地震発生の翌日(9月7日)の午前10時ごろに優先的な送電があり、電気は持続的に供給されました。もし、これ以上停電が長引くような事態になった場合、温度管理や空調管理が不可能となってしまう、適切な飼育環境が整わず、動物飼育管理において甚大な影響を及ぼすことが予想されます。今回、停電時の安全確保のため、施設各階に懐中電灯を、各飼育エリアには停電時自動点灯ライトを設置することを対策として講じましたが、長期の停電や飼育ラックの転倒防止など課題を解決していく必要があります。

今回の地震における施設や実験動物への影響に関しまして、地震の揺れによる物理的な損害に加え、停電についても対策を考慮すべきである、というのが教訓として浮き彫りになりました。

第33回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会の開催にあたって

小川 佳宏

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 教授

第33回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会を2019年3月15日(金)、16日(土)の2日間、九州大学医学部百年講堂(九州大学医学部キャンパス内)にて開催させていただきます。1987年に第1回糖尿病動物研究会が開催されて以来、30年余りの伝統を有する本学会の年次学術集会を福岡の地で開催させていただけることを大変光栄に存じます。

代表的な多因子疾患である糖尿病・肥満と関連疾患の発症機構の解明と最新の知見に立脚した新しい診断法・治療法の開発のために様々なモデル動物を用いた基礎研究が大きく貢献してきました。特に中枢性エネルギー代謝制御機構、臓器間相互作用による代謝制御機構、新しい脂肪細胞生物学やゲノム・エピゲノム学の研究領域において飛躍的な進歩を遂げています。

第33回年次学術集会では、糖尿病・肥満研究から幅広く世界的な研究を展開されている梶村慎吾先生(カリフォルニア大学サンフランシスコ校)と中山敬一先生(九州大学生体防御医学研究所)の御二人より特別講演をいただきます。本学会の開催地である福岡は地理的・歴

史的背景から「アジアの玄関口」として位置付けられています。福岡開催の第33回年次学術集会では、日本国内の先生方の最先端の研究成果の発表に加えて、シンポジウム1として「糖尿病・肥満動物研究 Update2019～アジアからのメッセージ～」では韓国・中国の研究者より糖尿病・肥満動物研究に関する最新の研究成果を講演いただき、糖尿病・肥満動物研究のグローバル化が実感できるものと考えております。シンポジウム2では代謝調節に関与する主要臓器に関する最先端のテーマを選定し「モデル動物から見えてきた代謝研究の最前線」を企画しています。ランチョンセミナー、イブニングセミナー、アフタヌーンセミナーでは糖尿病や肥満の病態と治療についての最新の話題を御講演いただきます。また、例年通り、若手奨励賞を選考する口演審査会ではレベルの高い研究発表と活発な議論を期待しています。

3月中旬の福岡は気候も良く食べ物も美味しい季節です。学会での学術活動とともに大いに福岡を楽しんでいただければ幸いに存じます。多くの皆様の御参加を心よりお待ちしております。

第33回 日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会のご案内

日 時：平成31年(2019年)3月15日(金)～16日(土)

開催地：九州大学医学部 百年講堂 〒812-8582 福岡市東区馬出3丁目1番1号

TEL: 092-642-6257 / URL: <http://100ko-do@med.kyushu-u.ac.jp>

会 長：小川佳宏(九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野 教授)

プログラム内容

特別講演1 / 演者：梶村 真吾(カリフォルニア大学サンフランシスコ校)

特別講演2 / 演者：中山 敬一(九州大学生体防御医学研究所分子医科学分野)

スポンサードシンポジウム1 / スポンサードシンポジウム2

ランチョンセミナー / イブニングセミナー

受賞講演

お問い合わせ先：

●主催事務局

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野 / 〒812-8582 福岡市東区馬出3丁目1番1号

●運営事務局

株式会社コンベンション・ラボ 〒252-0143 神奈川県相模原市緑区橋本6-4-12 吉川ビル4F

TEL: 042-707-7275 FAX: 042-707-7276 / E-mail: jsedo33@conventionlab.net

解糖系活性の評価法

藤本 新平

高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科

1. 解糖系の概要

グルコース (G) からピルビン酸 (P) までが10段階の酵素反応で代謝され、さらにピルビン酸が乳酸脱水素酵素 (LDH) で代謝され最終産物の乳酸を生じる。この中に、不可逆的反応が3つあり、それ以外は可逆的反応である。不可逆反応は、(1) ヘキソキナーゼ (HK)、グルコキナーゼ (GK) で触媒されるGがグルコース6リン酸 (G6P) に代謝される反応、(2) ホスホフルクトキナーゼ1で触媒される反応、(3) ピルビン酸キナーゼで触媒されるホスホエノールピルビン酸 (PEP) がPに代謝される反応である。この3つの段階は代謝産物のアロステリック効果により positive 及び negative feed back を受けており基本的には代謝速度を一定に保つよう制御されている。

2. 解糖系か糖新生か

上記の3つの不可逆的反応は糖新生においては、別の酵素でバイパスされる必要がある。その一つであるPEPカルボキシキナーゼ (PEPCK) の mRNA レベルの評価は、両者が存在する細胞においては、どちらの方向に代謝が向かっているのかおおまかに把握できる。

3. 反応酵素の mRNA レベルの解釈の注意点

必ずしもタンパクレベル、酵素活性を反映していない点に注意すべきである。特に上記3段階については、各細胞で律速段階となりうる反応を先行研究に基づいてよく吟味し、場合によってはウェスタンブロットによるタンパ

ク量評価、酵素活性 (Vmax) 測定による機能的評価で確認することが必要である。

4. 代謝産物量での評価の注意点

近年メタボロームでの網羅的解析が可能であるが、ある代謝産物が細胞内で増加しているからといってその経路の代謝が亢進していると即断できる訳ではない。その代謝の下流が阻害されている可能性もあるからである。3で述べた点、 H^3 グルコースを用いた解糖系全体の反応速度の評価などの裏付けが必要である。

5. Warburg効果

好氣的解糖の亢進を指し癌細胞以外にも細胞ストレスかかった状態でも見られる場合がある。解糖系の亢進と ATP 産生低下がみられるが、細胞・組織培養液中への乳酸放出は容易に評価できスクリーニングとして適する。

6. 膵β細胞での評価

膵β細胞では糖新生は存在せず、しかもGKが律速段階であることはコンセンサスである。したがってまずGKの酵素活性 (Vmax) を評価する。β細胞はHKとGKの両者が存在し、細胞内ではG6Pの濃度が高いためHK活性は抑制されているが、*in vitro*の酵素反応実験ではG6P濃度が希釈されHK活性も測定される。HKはG 0.5mMでVmaxとなるので、GK活性はG 50mMでの反応速度からG 0.5mMでの反応速度 (HK活性) を引き算することで評価できる。

学会からのお知らせ

訃報

本会2代会長 金澤康德先生が、2018年10月12日に永眠されました (享年83歳)。
ここに謹んでお知らせするとともに、ご冥福をお祈り申し上げます。

日本糖尿病・肥満動物学会 会則

(名 称)

第1条 本会は日本糖尿病・肥満動物学会（英文では Japan Society of Experimental Diabetes and Obesity (JSEDO)）と称する。

(目 的)

第2条 本会は糖尿病・肥満動物の研究を通じて糖尿病をはじめ肥満、脂質異常症、高血圧症、動脈硬化などに関する学理および応用の研究についての発表、知識の交換、情報等の提供、啓蒙活動を行うことにより、医学、実験動物学、栄養学、薬学等の進歩をはかり、もってわが国における学術の発展と国民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に次の事業を行う。

- (1) 学術集会等の開催
- (2) 会誌、書籍、資料等の刊行
- (3) 研究の奨励および研究業績の表彰
- (4) 国内外の関係学術団体との連絡および提携
- (5) その他、産学協議会の設置ほか当学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た個人
2. 学生会員 本会の目的に賛同し、規定の会費を納入した学生
3. 名誉会員 本会の発展に尽し、学術上顕著な功績のあった者で、理事会が推薦し、評議員会の議を経て総会で承認された者
4. 団体会員 本会の目的に賛同し、規定の会費を納入した団体
5. 賛助会員 本会の目的、事業を賛助する法人または団体

(入退会)

第5条 本会の会員になろうとする者は当該年度の会費を添えて所定の申込書を理事長に提出し、理事会の承認を得なければならない。ただし、名誉会員に推挙された者は入会の手続きを要せず、別に定める手続きを経、かつ本人の承諾をもって会員となるものとする。

2. 会員が退会しようとするときは、理由を付して退会届けを提出し、理事会の承認を得なければならない。

(会 費)

第6条 本会の会費は別に定める。

2. 名誉会員は会費を納めることを要しない。
3. 会費は前納するものとする。前納した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) 禁治産若しくは準禁治産の宣告を受けたとき
- (3) 死亡し、若しくは失跡宣告を受け、または本会が解散したとき
- (4) 除名されたとき
- (5) 会費を3年以上滞納したとき

(役 員)

第8条 本会には次の役員をおく。

理 事 10名以上15名以内〔うち理事長1名、副理事長1名、常務理事（庶務、会計、編集）〕

年次学術集會長 1名

監 事 2名

(役員を選任)

第9条 理事および監事は、理事会が正会員および賛助会員（登録者）から推薦し、評議員会の承認を得た上で、総会で選任する。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。

2. 理事は互選で理事長および副理事長、常務理事を定める。
3. 理事および監事は、兼務することができない。
4. 年次学術集會長は理事会が正会員の中から推薦し、評議員会の審議を経て、総会で選任する。理事は年次学術集會長を兼務することができる。
5. 監事は理事会において正会員の中から推薦し、評議員会の審議を経て、総会で選任する。

(役員職務)

第10条 理事長は本会の業務を総理し、本会を代表する。

2. 副理事長は理事長を補佐し、理事長に事故があるとき、または理事長が欠けたときは職務を代行する。
3. 理事は理事会を組織し、この規則に定めるもののほか、常務理事会からの提案事項その他を審議する。
4. 常務理事は理事長および副理事長とともに常務理事会を組織し、本会の実務にあたる。
5. 年次学術集會長は年次学術集會の会長を務める。必用に応じて常務理事会および理事会に出席して意見を述べることができる。
6. 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。

(役員任期)

第11条 役員任期は2年とし、就任の時点で満65歳を超えないものとする。なお、再任を妨げない。ただし、年次学術集會長の任期は1年とし、再任は認めない。

2. 補欠または増員によって選出された役員任期は、前任者または現任者の残任期間とする。
3. 役員はその任期終了でも後任者が就任するまでは、その職務を行う。

(評議員の選任)

- 第12条 本会には評議員をおく。
2. 評議員は正会員の中から理事会が推薦し、総会の承認を得て、理事長が任命する。
 3. 評議員の任期は2年とし、就任の時点で満65歳を超えないものとする。なお、再任を妨げない。
 4. 評議員は評議員会を組織して本会則に定める事項を行うほか、理事会の諮問があった事項、その他必要と認める事項について助言する。

(会 議)

- 第13条 定期総会は毎年1回開く。ただし、理事会が必要と認めるとき、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. 総会は会員の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。

- 第14条 理事会は理事長が招集し、毎年1回以上開催する。理事長が必要と認めるとき、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、理事長は20日以内に招集しなければならない。
2. 理事会の議長は理事長とする。
 3. 理事会は理事現在数の3分の2以上出席しなければ会議を開き、審議することができない。
 4. 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。

- 第15条 常務理事会は理事長が招集し、毎年3回以上開催する。理事長が必要と認めるとき、または常務理事の3分の1以上から常務理事会招集の要請があったときは、理事長は速やかに招集しなければならない。
2. 常務理事は庶務、会計、編集等の役割分担を行い、実務を行う。

- 第16条 評議員会は毎年1回理事長が招集する。
2. 評議員会の成立および議決等は理事会に準じて行う。

- 第17条 本会に産学協議会をおく。
2. 産学協議会は本学会と産業界を取り巻く問題に

ついて意見を交換し、本会の目的を達成するための研究奨励および事業等について提言する。

3. 産学協議会は理事長、副理事長、常務理事および賛助会員から選出された若干名のものによって構成する。
4. 産学協議会は理事長が招集し、毎年1回以上開催する。理事長が必要と認めるとき、または産学協議会委員の3分の1以上から産学協議会招集の要請があったときは、理事長は速やかに招集しなければならない。

(会 計)

- 第18条 本会の運営は会費その他の収入をもって充てる。
2. 本会に対する寄付金は理事会の決議を経て受理する。
 3. 本会の会計および事業年度は毎年1月1日に始まり、12月31日に終わる。

(会則の変更)

- 第19条 本会則を変更するときは、理事会の議を経て、総会の承認を得るものとする。

(事務局)

- 第20条 本会の事務局は、株式会社創新社内に置く。

(付 則)

1. 本会則は平成19年2月10日より施行する。
平成20年2月9日 改定（第12条3項変更）
平成21年2月14日 同（第2条変更）
平成25年2月23日 同（第7条変更）
平成27年2月14日 同（第9条変更）
2. 本会の会費は次の通りとする。

| | |
|------|-----------|
| 正会員 | 5,000円 |
| 学生会員 | 1,500円 |
| 団体会員 | 10,000円 |
| 賛助会員 | 1口50,000円 |
3. 現在の幹事11名は、全員日本糖尿病・肥満動物学会の理事とする。
4. 本会は、会則を新たにして、これまでの日本糖尿病動物研究会を日本糖尿病・肥満動物学会として継続するもので、平成19年2月10日現在の日本糖尿病動物研究会のすべての財産を受け継ぐものとする。

賛 助 会 員 (2018年11月現在)

アステラス製薬株式会社、株式会社アニメック、EPS益新株式会社、小野薬品工業株式会社、株式会社三和化学研究所、塩野義製薬株式会社、大正製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、日本エスエルシー株式会社、日本クリア株式会社、日本チャールス・リバー株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社、富士フイルムワコーシバヤギ株式会社、株式会社森永生化学研究所

日本糖尿病・肥満動物学会

Vol.22 No.2 November 2018

発行日：2018年11月30日
 発行人：日本糖尿病・肥満動物学会理事長 寺内 康夫
 編集人：森 豊（東京慈恵会医科大学附属第三病院 糖尿病・代謝・内分泌内科）
 編集及び学会事務局：〒105-0003 東京都港区西新橋2-8-11(株)創新社内 TEL 03-5521-2881/FAX 03-5521-2883
 URL <http://jsedo.jp/> E-mail info@jsedo.jp
 会員専用ページ ID:jsedo PW:member