

A new obese mouse of type 2 diabetes mellitus induced by monosodium glutamate

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/42856

Monosodium Glutamate 誘発による 新たな肥満 2 型糖尿病モデルマウス

A New Obese Mouse of Type 2 Diabetes Mellitus Induced by Monosodium Glutamate

永田 光信 鈴木 亘 飯塚 生一
丸山 博文 嶋田 努 油田 正樹

ABSTRACT

Background The number of diabetic patients is increasing every year, and new animal models are required to study the diverse aspects of the disease. We found newborn Crj : CD-1 (ICR) mice injected with monosodium glutamate (MSG) subcutaneously showed glycosuria with obesity as they grew.

Methods So we investigated the diabetic condition of the ICR-MSG mice from 3 to 29 weeks of age in detail.

Results Both female and male mice showed glycosuria with a particularly high rate (70.0%) of incidence in males. The blood concentrations of glucose, insulin, total cholesterol and triglycerides were higher than the control mice. These high concentrations appeared in younger age males than females and became serious in males. The impaired glucose tolerance and insulin resistance were recognized in the ICR-MSG males. In the pathological study, the hypertrophy of the pancreatic islet was observed.

Conclusions The ICR-MSG mice are thus considered to be useful as a new experimental model for Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. (*Jpn Pharmacol Ther* 2006 ; 34 : 795 - 802)

KEY WORDS Monosodium glutamate (MSG), Crj : CD-1 (ICR) mouse, Experimental obesity, Type 2 diabetes mellitus

はじめに

最近、糖尿病患者が年々増加するなかで、その病態研究のために自然発症や実験的糖尿病モデル動物

が多く使用されている。しかし、ヒトの糖尿病のさまざまな病態を解明するためには、さらに多くの新たな糖尿病モデル動物が求められている。

われわれは、Olney¹⁾とYoshida²⁾の論文をも

とに, Crj : CD-1 (ICR) マウスの新生子に monosodium glutamate (MSG) を皮下投与し, 肥満を誘発させた ICR-MSG マウスを作製した。その後本マウスの経過観察中に尿糖を出現する個体が発見され, 糖尿病を発症している可能性があるとして推測された。

今までに goldthioglucose (GTG) をマウスに投与することにより視床下部の腹内側核が破壊され^{3,4)}, 過食と肥満ならびに糖尿病を発症することが報告されている⁵⁾。一方, すでに糖尿病病態をもつ KK マウス⁶⁾ や NOD マウス⁷⁾ に MSG を投与した報告と, 自然発症高血圧モデル SHR ラット⁸⁾ やチャイニーズハムスター⁹⁾ に MSG を投与した報告もある。しかし, ICR (正常) マウスに MSG が投与され, 非過食で肥満になる報告^{2,10)} はあるが糖尿病の発症と長期的な観察の報告はない。

そこで, 本論文では ICR-MSG マウスが新たな糖尿病モデル動物になる可能性について調査したので報告する。

I 材料と方法

1 検査動物

1) 入手動物

妊娠 Crj : CD-1 (ICR) マウス (妊娠 12 日目, 日本チャールス・リバー(株)) を 8 匹入手し, 分娩した 5 腹の新生子を用いた。

2) ICR-MSG マウスの作製

ICR マウス 5 腹の新生子のうち 3 腹の新生子を用いて, MSG を投与 (2mg/g)^{1,2)} された ICR-MSG マウス群 (table, fig. では ICR-MSG と表記) と 2 腹の新生子を用いて生理食塩水を投与された対照マウス群 (table, fig. では control と表記) に分けた。両群は分娩日を投与開始日 (0 日齢) とし, 4 日齢までの 5 日間にわたって毎日皮下投与を実施した。

3) 供試動物

ICR-MSG マウス群を離乳時 (3 週齢) に性別し, ICR-MSG 雌マウス群 (19 匹) と ICR-MSG 雄マウス群 (20 匹) に分けた。同様に対照マウス群についても性別し, 対照雌マウス群 (13 匹) と対照雄マウス群 (15 匹) に分けた。

2 飼育条件

動物には自由飲水および自由摂餌 (MF 固型飼料, オリエンタル酵母工業(株)) をさせ, TPX ケージ (230 × 310 × 155 mm, 岡崎産業(株)) 内に 3~6 匹を同居させた。

3 検査項目

本試験は武蔵野大学における実験動物倫理規定に従って実施された。

1) 体重測定

各群の個体の体重を 3 週齢から 9 週齢まで週ごとに 1 回, 電子天秤 (EB-3200D, (株)島津製作所) で測定した。

2) 尿糖検査

各群の 7 週齢から 29 週齢までの全個体について, 週ごとに 1 回強制排尿させエームス尿検査試験紙 (ラブスティクス, バイエルメディカル(株)) を用いて, 尿糖の出現を検査した。

3) 摂餌量測定

各群の 6 週齢時にケージごとに 4 日間, 飼料の消費量と餌缶からこぼれた量を測定し, 平均摂餌量 (g/day/mouse) を算出した。

4) 飲水量測定

各群の 6 週齢時にケージごとに 4 日間, 飲水の消費量を測定し, 1 匹ごとに 1 日あたりの平均飲水量 (mL/day/mouse) を算出した。

5) 血液生化学的検査

(1) 採血

各群の 5, 13 および 29 週齢時の全個体から, 非絶食下で眼窩静脈叢から採血し (50 μ L), 生理食塩水 (ヘパリンを含む) で 5 倍に希釈後, 遠心分離し, 血漿を -20°C で保存した。

(2) 生化学測定

採取された血漿を用いて血糖値, 総コレステロール (T-Cho) 濃度, トリグリセライド (TG) 濃度, 低比重リポタンパクコレステロール (LDL-Cho) 濃度, 高比重リポタンパクコレステロール (HDL-Cho) 濃度について, 自動分析装置 (TBA40FR, (株)東芝) を用いて測定した。血中インスリン (B-Ins) 濃度について, レビスインスリン測定キット ((株)シバヤギ) を用いて測定した。

6) 糖負荷試験

10 週齢の尿糖陽性 ICR-MSG 雄マウス 7 匹と同週

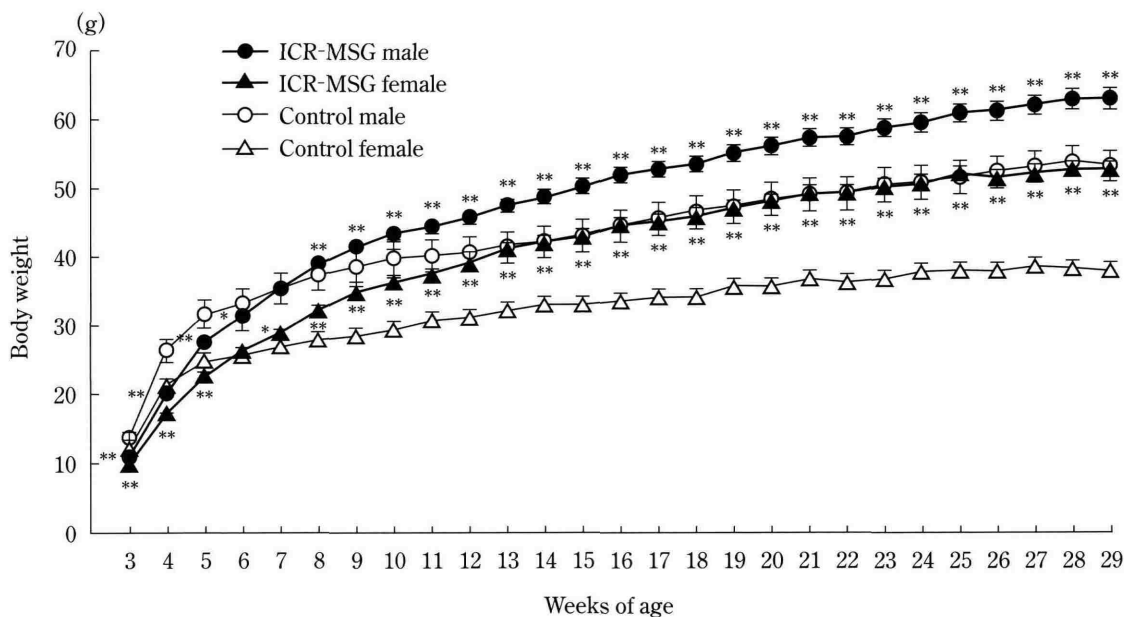


Fig. 1 Growth curve of control and ICR-MSG mice from 3 to 29 weeks of age

Plotted values are mean \pm SE for 13-20 mice per group.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs control female and control male.

齢の対照雄マウス7匹を用いて、16時間絶食後、2g/kgのブドウ糖を腹腔内投与した。採血についてはブドウ糖の投与直前(0分)と投与後30分、60分および180分に眼窩静脈叢から採血(20 μ L)し、生理食塩水(ヘパリン含む)で5倍に希釈後、遠心分離し、その後血漿を-20°Cで保存した。血糖値の測定は自動分析装置(TBA40FR, 株東芝)を用いて測定した。

7) インスリン負荷試験

糖負荷試験で用いた同個体のICR-MSG雄マウス12週齢7匹(尿糖陽性)と、同週齢の対照雄マウス7匹を用いて、非絶食下において、インスリン20IU/kg(ノボノルディスクファーマ株)を腹腔内に投与した。採血についてはインスリン投与直前(0分)、投与後30分、60分および120分に眼窩静脈叢から採血(20 μ L)し、生理食塩水(ヘパリン含む)で5倍に希釈後、遠心分離し、血漿を-20°Cで保存した。血糖値の測定は、糖負荷試験と同様の方法で実施し、投与直前(0分)の血糖値からの減少率を求めた。

8) Body Mass Index

各群の29週齢時に全個体の体長(鼻先から肛門まで)をノギスで測定し、同週齢時の同個体の体重からBody Mass Index (BMI: 体重g/体長²cm²)¹¹⁾を算

出した。

9) 臓器重量と病理組織学的検査

各群の29週齢時の全個体の腹腔内白色脂肪組織、肩甲骨間脂肪組織を摘出し、電子天秤(EB-280, 株島津製作所)を用いて臓器重量を測定した。膵臓については15%リン酸緩衝ホルマリン溶液で固定後、常法に従ってHE染色標本を作製し、光学顕微鏡を用いて鏡検した。

10) 統計解析

測定結果は平均値 \pm 標準誤差で示した。統計分析はStudentのt検定またはWilcoxon検定を使用して、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

II 結 果

1 成長曲線

ICR-MSGマウス群と対照マウス群における3週齢から29週齢までの雌雄の成長曲線をFig. 1に示した。

ICR-MSG雌マウス群の体重は、3週齢から5週齢では対照雌マウス群より軽かったが、7週齢から29週齢までは有意に重かった。ICR-MSG雄マウス群の体重もほぼ同様な傾向が認められ、3週齢から6週齢までは対照雄マウス群より軽かったが、8週

Table 1 Incidence of glycosuria during a 22-week period, food intake and water intake at 6 weeks of age of Control and ICR-MSG mice

Animal groups	Animal No.	Food intake (g/day/mouse)	Water intake (mL/day/mouse)	Incidence of glycosuria (%)
Control female	13	3.7	4.7	0.0
Control male	15	4.6	5.4	0.0
ICR-MSG female	19	3.9	4.3	29.4
ICR-MSG male	20	4.5	5.4	70.0

Values of food intake and water intake are mean for 13-20 mice per group

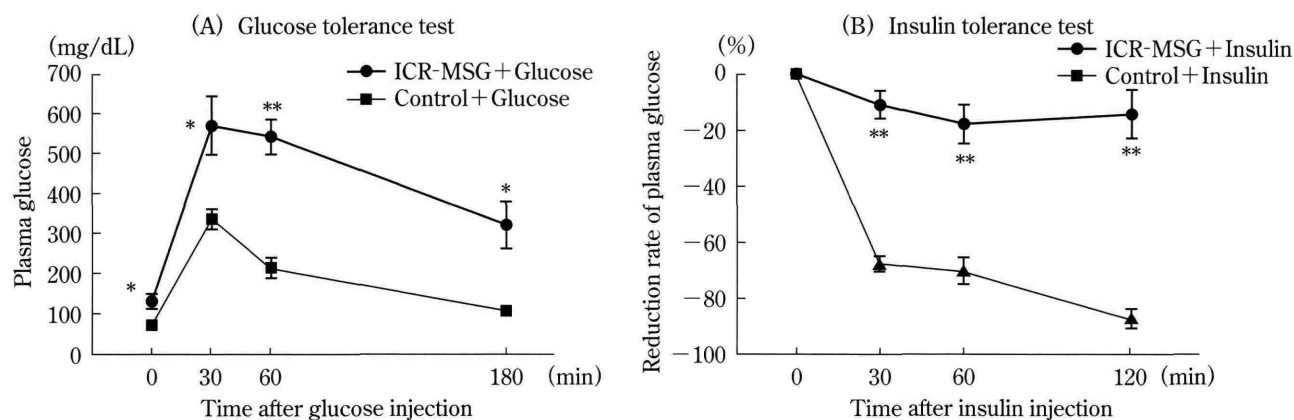


Fig. 2 Impaired glucose sensitivity and insulin sensitivity

Glucose tolerance test (A) was performed by intraperitoneal injection of glucose (2 g/kg) into control male mice and ICR-MSG male mice fasted by 12 h at 10 weeks of age. Plasma glucose was monitored before (0 min) and 30, 60 and 180 min after glucose-injection. Insulin tolerance test (B) was performed by intraperitoneal injection of insulin (20 IU/kg) into control male mice and ICR-MSG male mice without fasting at 12 weeks of age. Plasma glucose was monitored before (0 min) and 30, 60 and 120 min after insulin-injection. Reduction rate of plasma glucose was calculated percentage against basal concentration (0 min).

Plotted values are mean \pm SE for 7 mice per group.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs control female and control male.

齢から29週齢までは有意に重かった。

29週齢のICR-MSG雌マウス群の体重(52.6 \pm 1.2g)の増加率(138.8%)は、29週齢のICR-MSG雄マウス群の体重(62.8 \pm 1.6g)の増加率(118.3%)より高かった。

2 摂餌量と飲水量

ICR-MSGマウス群と対照マウス群における6週齢時の摂餌量と飲水量をTable 1に示した。

ICR-MSG雌マウス群の摂餌量は3.9 g/day/mouse、ICR-MSG雄マウス群の摂餌量は4.5 g/day/mouseであり、同週齢の対照雌雄マウス群の摂餌量とほぼ同等であった。

ICR-MSG雌マウス群の6週齢時の飲水量は4.3 mL/day/mouse、ICR-MSG雄マウス群の飲水量は5.4 mL/day/mouseであり、対照雌雄マウス群

とほぼ同等の飲水量であった。

ICR-MSG雌雄マウス群の6週齢時の摂餌と飲水に関しては、顕著な多飲多食は認められなかった。

3 尿糖検査

ICR-MSGマウス群と対照マウス群の尿糖検査結果をTable 1に示した。

ICR-MSG雄マウス群の尿糖は8週齢から出現し、29週齢までの間に70.0%の個体に認められた。一方、ICR-MSG雌マウス群の尿糖では19週齢から出現し、29週齢までの間に29.4%の個体に認められた。ICR-MSGマウスの尿糖出現率と尿糖出現時期には明らかな性差が認められた。対照雌雄マウス群には尿糖は認められなかった。

4 糖負荷試験

ICR-MSG雄マウスの10週齢時における糖負荷試

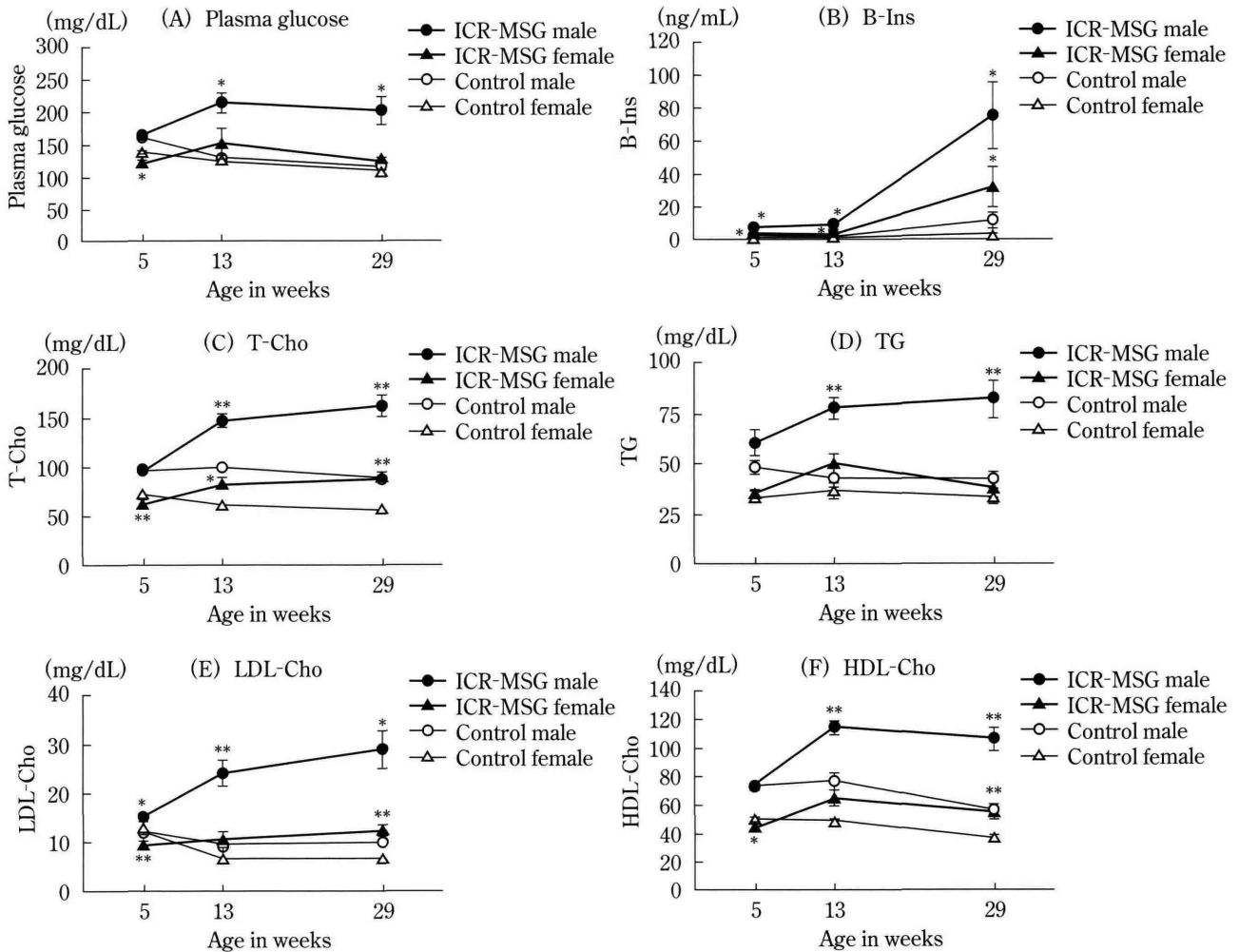


Fig. 3 Biochemical parameters for blood in control and ICR-MSG mice at 5, 13 and 29 weeks of age
 (A) Plasma glucose, (B) B-Ins : plasma insulin, (C) T-Cho : total cholesterol, (D) TG : triglycerides, (E) LDL-Cho : LDL-cholesterol, (F) HDL-Cho : HDL-cholesterol
 Plotted values are mean \pm SE for 8-20 mice per group.
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs control female and control male.

験成績を Fig. 2 (A) に示した。

ICR-MSG 雄マウス群の糖負荷後 30 分, 60 分および 180 分の血糖値は, それぞれ 570.7 ± 73.3 mg/dL, 542.9 ± 43.2 mg/dL および 320.7 ± 60.2 mg/dL であり, 対照雄マウス群より有意に高い値を示した。この結果から, ICR-MSG 雄マウス群に耐糖能の低下が確認された。

5 インスリン負荷試験

ICR-MSG 雄マウスの 12 週齢時におけるインスリン負荷試験成績を Fig. 2 (B) に示した。

ICR-MSG 雄マウス群のインスリン負荷後 30 分, 60 分および 120 分の血糖値の減少率は, それぞれ $-10.7 \pm 5.1\%$, $-17.6 \pm 6.9\%$ および $-14.0 \pm$

8.8% であり, 対照雄マウス群より有意に高い値を示した。ICR-MSG 雄マウス群は, インスリン抵抗性を有することが確認された。

6 血液生化学的検査

ICR-MSG マウス群と対照マウス群の 5, 13 および 29 週齢時における非絶食下の血糖値, B-Ins 濃度, T-Cho 濃度, TG 濃度, LDL-Cho 濃度および HDL-Cho 濃度を Fig. 3 に示した。

ICR-MSG 雌マウス群の血糖値は, 5 週齢で有意な低値が認められた。ICR-MSG 雄マウス群の血糖値は 13 および 29 週齢で対照雄マウス群より有意な高値が認められた。

ICR-MSG 雌マウス群の B-Ins 濃度は, いずれの

Table 2 Absolute weights of visceral white adipose tissue, interscapular adipose tissue and pancreas, body length and body mass index of control and ICR-MSG mice at 29 weeks of age

Animal groups	Body length (cm)	Body mass index (g/cm ²)	Visceral white adipose tissue (g)	Interscapular adipose tissue (g)	Pancreas (mg)
Control female	11.08±0.07	0.309±0.007	0.43±0.07	0.51±0.05	410±15
Control male	11.21±0.05	0.418±0.009	1.22±0.10	1.08±0.09	437±18
ICR-MSG female	10.19±0.06**	0.511±0.011**	1.86±0.09**	2.83±0.24**	402±26
ICR-MSG male	10.39±0.03**	0.582±0.016**	2.42±0.16**	4.28±0.48**	430±17

Values are mean±SE for 12-20 mice per group.

** $p < 0.01$ vs control female and control male

週齢においても有意な高値が認められた。ICR-MSG雄マウス群のB-Ins濃度も、いずれの週齢においても有意な高値が認められた。

ICR-MSG雌マウス群のT-Cho濃度は、5週齢では有意な低値が、13および29週齢では有意な高値が認められた。ICR-MSG雄マウス群のT-Cho濃度も13および29週齢で有意な高値が認められた。

ICR-MSG雌マウス群のTG濃度は、対照雌マウス群との間に有意な差は認められなかった。ICR-MSG雄マウス群では13および29週齢で対照雄マウス群より有意な高値が認められた。

ICR-MSG雌マウス群のLDL-Cho濃度は5週齢では有意な低値が、29週齢では有意な高値が認められた。ICR-MSG雄マウス群では、いずれの週齢においても有意な高値が認められた。

ICR-MSG雌マウス群のHDL-Cho濃度は、5週齢で有意な低値、29週齢で有意な高値が認められた。ICR-MSG雄マウス群では13週齢と29週齢において有意な高値が認められた。

7 体長とBMI

ICR-MSGマウス群と対照マウス群の29週齢時における体長およびBMIをTable 2に示した。

ICR-MSGマウス群の体長は、雌10.19±0.06cm、雄10.39±0.03cmで、対照雌雄マウス群よりそれぞれ有意に短かった。ICR-MSGマウス群のBMIは、雌0.511±0.011g/cm²、雄0.582±0.016g/cm²で、対照雌雄マウスよりそれぞれ有意に高値であった。ICR-MSG雌雄マウスは肉眼的にも明らかに肥満を呈していた。

8 臓器重量

ICR-MSG雌雄マウス群と対照雌雄マウス群の29

週齢時における腹腔内白色脂肪組織重量、肩甲骨間脂肪組織重量および膵臓組織重量をTable 2に示した。

ICR-MSG雌雄マウス群の腹腔内白色脂肪組織重量(雌:1.86±0.09g、雄:2.42±0.16g)は、対照雌雄マウス群よりも有意に重く、その倍率は雌で4.3倍、雄で2.0倍であった。ICR-MSG雌雄マウス群の肩甲骨間脂肪組織重量(雌:2.83±0.24g、雄:4.28±0.48g)は、対照雌雄マウス群よりも有意に重く、その倍率は雌で5.5倍、雄で4.0倍であった。ICR-MSG雌雄マウス群の膵臓組織重量は対照雌雄マウス群との間に有意な差はなかった。

9 膵臓の病理組織学的検査

ICR-MSG雌マウスの29週齢時における膵臓の病理組織像をPhoto. 1に示した。

ICR-MSG雌マウス群の膵臓では、膵島肥大が2/12例(中等度)認められた。ICR-MSG雄マウス群の膵臓では、膵島肥大が10/12例(軽度6例、中等度3例、重度1例)認められた。ICR雌雄マウスの膵臓では、著明な変化は認められなかった。

III 考 察

著者らはICR-MSGマウスの飼育中に尿糖を出現する個体を発見し、糖尿病を発症している可能性が推測されたため、さらに詳しい検討を行った。

ICR-MSGマウスの成長曲線では、雌雄とも8週齢以後に有意な増加が認められた。この結果は、Yoshidaら²⁾の報告と同様な程度の増加であった。Olneyら¹⁾はMSGの投与量が多い場合、視床下部弓状核の神経細胞に加えて腹内側核の神経細胞も壊死

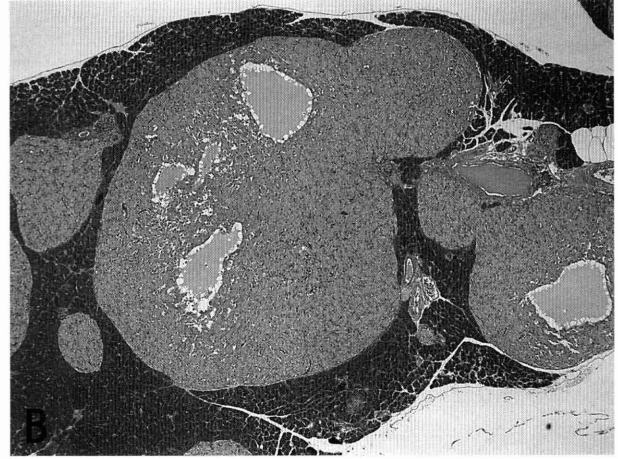
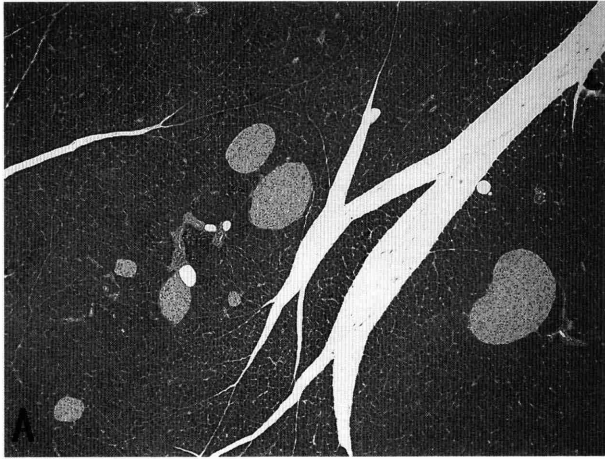


Photo. 1 Light microscopic features of pancreas in control and ICR-MSG mice at 29 weeks of age
H & E stain, $\times 10$. (A) Control female mice. (B) ICR-MSG female mice, hypertrophy of pancreatic islets.

し、その結果、過食を呈するようになると報告している。また、goldthioglucoseの投与によっても腹内側核が破壊され^{3,4)}、過食に陥ること⁵⁾が報告されている。しかしながら、ICR-MSG雌雄マウスの6週齢の摂餌量を対照雌雄マウスと比べると、相違はほとんど認められず、ICR-MSGマウスの体重増加は摂餌量の増加に依存していなかった。本試験では、中枢神経系の詳細な検索は実施していないが、腹内側核の破壊による過食はほとんどないということが推測される。

ICR-MSGマウスの糖尿病病態の検査として、尿糖、血糖値、B-Ins濃度を測定し、糖負荷試験とインスリン負荷試験を実施した。その結果、雄に高率に尿糖が出現し、血糖値とB-Ins濃度の上昇、さらにICR-MSG雄マウスの耐糖能の低下とインスリン抵抗性が認められた。病理組織学的検索でも膵島は著明に肥大化し、インスリン抵抗性によって慢性的にインスリン分泌が増加していると推測された。これらの結果は、今までに報告されている自然発症の肥満2型糖尿病モデルマウス¹²⁻¹⁴⁾とほぼ同様であった。一方、ICR-MSG雌マウスでは、雄と同様の傾向がみられたが、雄に比べると病態は比較的弱かった。これらの若干の雌雄差についてはこれまでに報告もなく、明らかなことはわかっていない。しかしながら、ICR-MSGマウスは雌雄ともに非インスリン依存性の2型糖尿病の状態にあると判断された。

Olneyら¹⁾のMSG投与swissマウスやTanakaら¹⁰⁾のMSG投与ICR:Jclマウスの報告、Iwaseら⁸⁾の

MSG投与SHRラット(自然発症高血圧ラット)の報告では肥満が誘発されているが、尿糖と糖尿病に関する記述はない。一方、Komedaら⁹⁾のMSG投与チャイニーズハムスターの報告では肥満は認められないが、尿糖と糖尿病の発症が確認されている。Cameronら⁶⁾は、自然発症2型糖尿病KKマウスにMSGを投与し、肥満と糖尿病の重篤化を確認している。逆にNakajimaら⁷⁾は自然発症1型糖尿病NODマウスにMSGを投与し、肥満を誘発させたものの糖尿病発症率は減少したことを報告している。これらのことから、さまざまな動物や病態モデルにMSGを投与しても、必ずしも肥満の後に糖尿病を発症するとは限らず、糖尿病の発症にとって肥満の進行が必須条件ではないと考えられる。本試験に使用したICR-MSGマウスで糖尿病を発症した理由は明らかではないが、Crj:CD-1(ICR)マウスには糖尿病を誘発させる何らかの遺伝的素因が元々存在し、肥満が負荷されることにより糖尿病が顕在化したと推測している。

結 論

本調査の結果、ICR-MSGマウスは肥満と2型糖尿病を高率に発症することが確認された。ICR-MSGマウスはヒトの肥満による糖尿病の発症機序解明などの面で、新たな実験的肥満2型糖尿病モデル動物としての有用性が高いと考えられた。

抄 録

背景：糖尿病患者は年々増加し，その多様な病態の解明には，多くの新たなモデル動物が求められている。われわれは monosodium glutamate (MSG) 投与によって肥満を誘発させた ICR-MSG マウスに尿糖が出現することを発見し，糖尿病の病態であることを推測した。そこで，新たな糖尿病モデル動物になる可能性を調査した。方法：ICR マウスの新生仔に MSG を 5 日間皮下投与 (2 mg/g) し，3 週齢から 29 週齢まで，糖尿病の評価に関する調査を行った。

結果：ICR-MSG 雌雄マウスの体重値は，対照群より有意な体重増加であったが，雌雄ともに過食は認められなかった。尿検査では ICR-MSG 雌雄マウスに尿糖の出現が認められ，とくに雄性では高い尿糖出現率 (70.0%) が観察された。生化学的検査の血糖値，血中インスリン濃度，T-Cho 濃度，TG 濃度では ICR-MSG 雄マウスは ICR-MSG 雌マウスよりも若齢から増加し，有意な高値が認められた。ICR-MSG 雄マウスを用いた糖負荷試験とインスリン負荷試験の結果は，耐糖能の低下とインスリン抵抗性が認められた。病理組織学検査では，ICR-MSG 雌雄マウスに膵島の肥大が観察されたが，とくに雄は雌よりも重度な膵島の肥大が観察された。

結論：本マウスは新たな実験的肥満 2 型糖尿病モデル動物として有用性が高いと示唆された。

【謝辞】本研究の一部は，文部科学省のハイテク・リサーチ・センター整備事業 (平成 16 年度-平成 20 年度) による私学助成を得て行われた。

文 献

- 1) Olney WJ. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 1969 ; 164 : 719-21.
- 2) Yoshida T, Sakane N, Wakabayashi Y, Umekawa T, Kondo M. Thermogenic, anti-obesity effects of Bofu-Tsusho-San

- in MSG-obese mice. *Int J Obesity* 1995 ; 19 : 717-22.
- 3) Marshall BN, Barnett JR, Mayer J. Hypothalamic lesions in goldthioglucose injected mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1955 ; 90 : 240-4.
- 4) Liebelt AR, Perry HJ. Hypothalamic lesions associated with goldthioglucose-induced obesity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957 ; 95 : 774-7.
- 5) Matsuo T, Shino A. Induction of diabetic alterations by goldthioglucose-obesity in KK, ICR and C57BL mice. *Diabetologia* 1972 ; 8 : 391-7.
- 6) Cameron PD, Poon YK, Smith CG. Effect of monosodium glutamate administration in the neonatal period on the diabetic syndrome in KK mice. *Diabetologia* 1976 ; 12 : 621-6.
- 7) Nakajima H, Tochino Y, Fujino-Kurihara H, Yamada K, Gomi M, Tajima K, et al. Decreased incidence of diabetes mellitus by monosodium glutamate in the non-obese diabetic (NOD) mouse. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1985 ; 50 : 251-7.
- 8) Iwase M, Yamamoto M, Iino K, Ichikawa K, Shinohara N, Yoshinari M, et al. Obesity induced by neonatal monosodium glutamate treatment in spontaneously hypertensive rats : an animal model of multiple risk factors. *Hypertens Res* 1998 ; 21 : 1-6.
- 9) Komeda K, Yokote M, Oki Y. Diabetic syndrome in the chinese hamster induced with monosodium glutamate. *Experientia* 1980 ; 36 : 232-4.
- 10) Tanaka K, Shimada M, Nakao K, Kusunoki T. Hypothalamic lesion induced by injection of monosodium glutamate in suckling period and subsequent development of obesity. *Exp Neurol* 1978 ; 62 : 191-9.
- 11) Fisler JS, Warden CH, Pace MJ, Lusis AJ. A new mouse model of multigenic obesity. *Obesity Res* 1993 ; 1 : 271-80.
- 12) Shafirir E. Animal models of non-insulin-dependent Diabetes. *Diabetes/Metab Rev* 1992 ; 8 : 179-208.
- 13) Suzuki W, Iizuka S, Tabuchi M, Funo S, Yanagisawa T, Kimura M, et al. A new mouse model of spontaneous diabetes derived from ddY strain. *Exp Anim* 1999 ; 48 : 181-9.
- 14) Coleman DL. Diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetes* 1982 ; 31 SUPPL.1 : 1-6.

* * *