

1. Gold-thioglucose と high fat diet にて作製した 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) model mouse

小笠原光成
消化器内科

1. 研究の背景と目的

非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis ; NASH) は現在、先進国を中心とした世界において、肝硬変、さらには肝細胞癌へと進行する重要な慢性肝炎として知られている。しかし、非アルコール性脂肪肝炎の機序解明、治療法の研究においては、肥満、インスリン抵抗性、肝の脂肪化、肝細胞障害、線維化等すべてを満たすような動物モデルが確立されていないというのが現状である。

そこで我々は、視床下部に作用し過食となり、肥満を引き起こす gold-thioglucose 投与をマウスに行い、さらに高脂肪食を与えることにより、モデルマウスを作成し、成人非アルコール性脂肪肝炎の病態に類似した病態が認められるか、検討を行った。

2. 方法

実験動物として C57BL/6 マウスを用い、gold-thioglucose を腹腔内投与し、過食マウスを作製した。そして、食餌として高脂肪食を 12 週投与し、非アルコール性脂肪肝炎が誘導されたか解析を行うために、動物実験用 CT による脂肪量等の測定や組織学的、生化学的、分子化学的な検討を行った。

3. 結果

gold-thioglucose を投与せず通常食のみを与えた群をコントロール群とし、また、gold-thioglucose を投与せず高脂肪食のみを与えた群との比較も行った。gold-thioglucose と高脂肪食をともに投与した群では、著明に体重が増加し、内臓脂肪増加を伴う肥満が認められた。また、血清トランスアミナーゼは著明に上昇し、糖負荷試験やインスリン負荷試験において、耐糖能異常やインスリン抵抗性も認められた。

gold-thioglucose と高脂肪食をともに投与した群では、非アルコール性脂肪肝炎に特徴的な組織像が認められた。

善玉サイトカインと言われる血清アディポネクチンは低下し、また、そのレセプターであるアディポネクチンレセプター1, 2 (AdipoR1, R2) の肝での mRNA 発現は低下していた。さらに、PPAR- γ や FAS といった脂質合成系のマーカーの mRNA 発現は肝において増加していた。

4. まとめ

gold-thioglucose と高脂肪食の投与を行ったマウスは、短期間でメタボリックシンドロームにおいて見られる肝病変と同様の病態を得ることが可能で、さらに生化学的、組織学的、分子化学的異常も伴う成人非アルコール性脂肪肝炎に類似した動物モデルと考えられた。このモデルマウスを用いることにより、今後、非アルコール性脂肪肝炎の詳細な機序の解明や、治療法開発の一助になりうると考えられた。