

非アルコール性脂肪性肝疾患モデル(SHRSP5 / Dmcr)を用いた肝腫瘍発症モデル作成

島根大学医学部附属病院 肝臓内科 飛田博史、佐藤秀一

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は非アルコール性脂肪肝 (NAFL) と非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) を含む疾患概念であり、肝硬変 (burned-out NASH) や肝臓癌に進展する可能性がある。NAFLD の有病率は、肥満人口および平均 BMI の増加に伴って、わが国を含め世界的に増加傾向にある¹⁾。NASH の有病率は、NAFLD の有病率および肥満人口の増加に伴って増加傾向にあると推測される。肝細胞癌患者の背景慢性肝疾患における NAFLD/NASH の罹患率は、日本では 2 ~ 5% と報告されているが²⁾、NASH の有病率と共に NASH を背景とした肝臓癌も増加すると推測される。そこで、NASH 肝臓癌の病態と治療に関する研究を行うことを目的として、その際に必要な NASH 肝腫瘍発症モデルを作成した。

脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP/Izm) の亜系統である SHRSP5/Dmcr (別称 ALR (Arteriolipidosis-prone rats)) に高脂肪・高コレステロール (HFC) 飼料を与えると NASH を発症することが報告されている³⁾。私たちは、HFC 飼料 (株フナバシファーム) あるいはコントロール飼料である SP 飼料 (株フナバシファーム) と共に、肝臓癌の発症を促進させる目的で diethylnitrosamine (DEN) を SHRSP5/Dmcr に与えて、ラット肝臓癌に発現するグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) の胎盤型アイソザイム (GST-P) を免疫染色で評価した。

10 週齢の雄性 SHRSP5/Dmcr を HFC 摂餌群である HFC 群 (HFC 飼料)、HFC10 群 (HFC 飼料 + DEN10ppm (自由飲水))、HFC30 群 (HFC 飼料 + DEN30ppm) と SP 摂餌群である SP10 群 (SP 飼料 + DEN10ppm)、SP30 群 (SP 飼料 + DEN30ppm) の 5 群 (各群 6 匹) に分けて、8 週間飼育した。

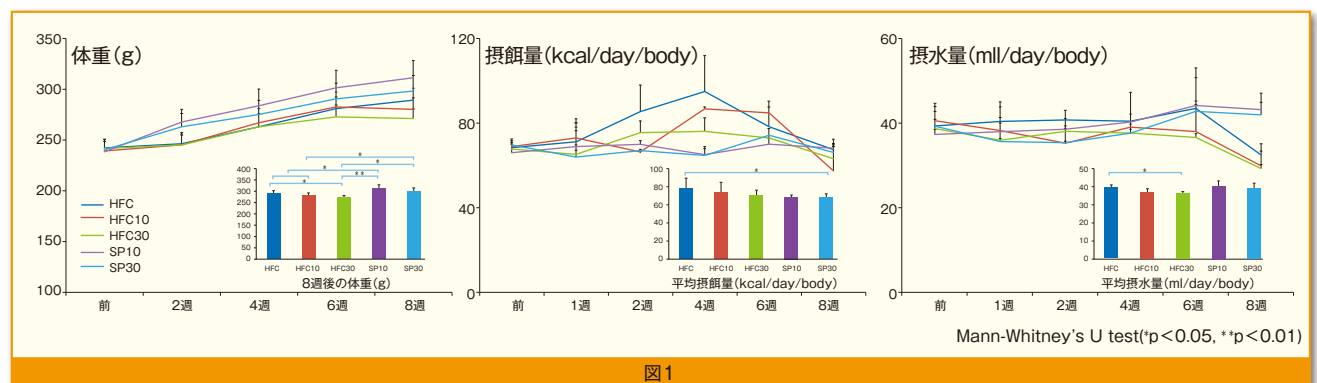


図1

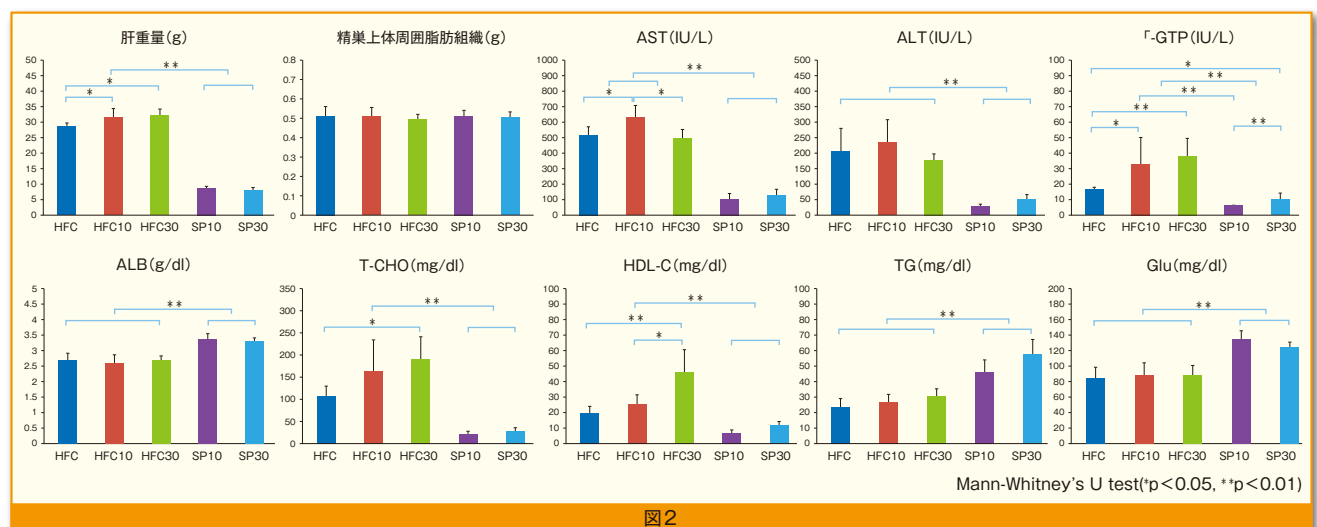


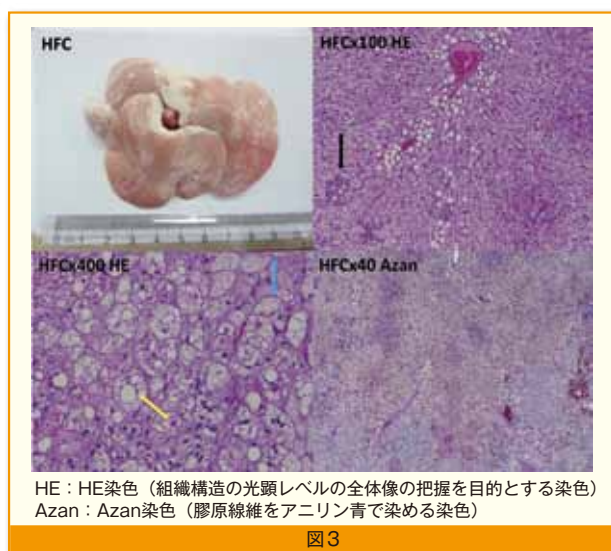
図2

体重、摂餌量、摂水量の変化を図1に示す。8週間後の体重は既知の報告と同様に、SP摂餌群と比較してHFC摂餌群の方が軽く、両群共にDEN濃度に依存して減少する傾向を認めたが、両群間の平均摂餌量と平均摂水量に差を認めなかった。

肝重量は肝脂肪化を反映して、SP摂餌群よりもHFC摂餌群の方が重いが、内臓脂肪を反映する精巣上体周囲脂肪組織量に差を認めなかった。また、肝障害を反映して、HFC摂餌群はSP摂餌群よりも血清AST値、ALT値と γ -GTP値が上昇し、アルブミン(ALB)値、中性脂肪(TG)値と血糖(Glu)値が低下していた。HFC摂餌群における総コレステロール(T-CHO)値とHDLコレステロール(HDL-C)値の上昇は肝障害に伴う胆汁うっ滞の影響によると推測した(図2)。

HFC群の肝臓は白色調で腫大し、組織学的には既知の報告と同様に、肝脂肪沈着と小葉内炎症細胞浸潤(黒矢印)と共に、肝細胞の風船様腫大(青矢印)、Mallory body(黄矢印)、Azan染色では線維化を認め、NASHの病像を示していた(図3)。

HFC10群とHFC30群の肝臓の外観はHFC群と変わりなく、病理組織像もNASHの所見を示していた。抗GST-Pポリクローナル抗体((株)医学生物学研究所)による免疫染色では、SP30群、HFC10群、HFC30群に顕微鏡観察下でGST-P陽性領域を認めたが、SP10群には認めなかった。ルーペ像で検討すると、HFC30群のGST-P陽性領域がSP30群と比較して有意に増加していた。HFC30群とSP30群との間で、DENの摂取量に差を認めなかったため、背景肝であるNASHが肝腫瘍の発症を促進していると考えられた(図4)。



HE: HE染色(組織構造の光顕レベルの全体像の把握を目的とする染色)
Azan: Azan染色(膠原線維をアニリン青で染める染色)

図3

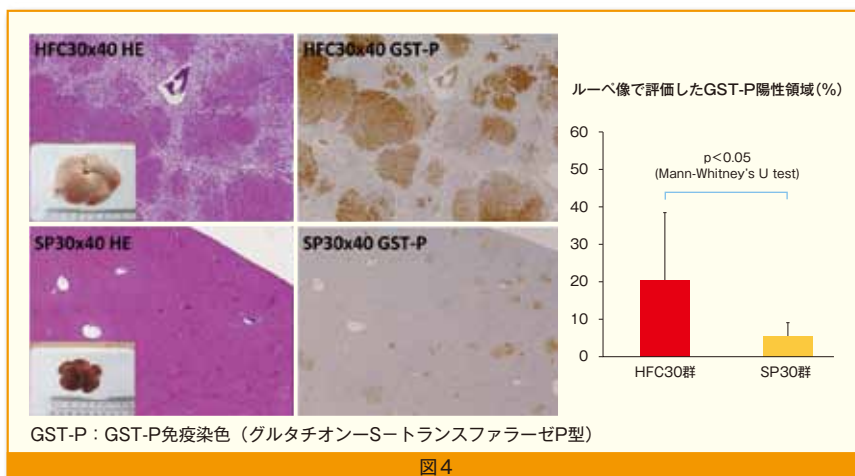


図4

以上のように、SHRSP5/DmcrにHFC飼料を与えて作成されたNASHモデルにDENを自由飲水させることによってNASH肝腫瘍発症モデルを作成することができた。NASHを背景とする肝腫瘍モデルは少なく、NASH肝発癌の病態研究や治療介入研究などに有用なモデルであると考えられる。

参考文献

- 1).Hamabe A, et al. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period. J Gastroenterol 2011;46:769-778
- 2).Nagaoki Y, et al. Recent trend of clinical features in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 2012;42:368-375
- 3).Kitamori K, et al. Development of novel rat model for high-fat and high-cholesterol diet-induced steatohepatitis and severe fibrosis progression in SHRSP5/Dmcr Environ Health Prev Med 2012;17:173-182