

SHRSP5/Dmcrの非アルコール性脂肪性肝疾患モデルとしての可能性

金城学院大学生活環境学部 食環境栄養学科 北森一哉
名古屋大学大学院医学系研究科 社会生命科学講座 那須民江

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) から、肝臓の慢性炎症、線維化、肝硬変など、慢性進行性の非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) までの各病期を含む幅広い病態である。近年、NAFLD の急増が懸念されており、早急な対応が望まれているが、予防策の確立は遅々としている。その一因として適切なモデル動物が存在しないことがあげられる。

SHRSP5/Dmcr は脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP/Izm) の垂系統であり、通称、ALR (Arterioliipidosis-prone rats) と呼ばれている。本系統ラットは動脈硬化モデルとして開発され、高脂肪・高コレステロール (HFC) 飼料の短期間摂取により、腸間膜動脈への脂質沈着が認められている¹⁾。開発者の家森幸男博士 (京都大学名誉教授) から引きつぎ、現在は金城学院大学動物実験施設の SPF 環境下で系統維持している。本動物は、体重と血圧に加えて、1 週間 HFC 飼料を与えた後の総コレステロール値を参考にして、個体を選出後、兄妹交配して系統維持されている。この系統維持の中で、47 代目に HFC 飼料の短期間摂取による肝臓の白色化を確認した。

本稿では、HFC 飼料摂取 2、8 および 14 週間後の肝臓障害をさまざまな角度から検討し、SHRSP5/Dmcr が NAFLD のモデルとして有用であるか検討した結果について紹介する。

NAFLD モデルとしての有用性

雄性 SHRSP5/Dmcr に 10 週齢から 2 週間、8 週間、14 週間まで HFC 飼料 (株)フナバシファーム) とコントロール飼料として SP 飼料 (株)フナバシファーム) を与えた。

SP 飼料摂取群の体重は餌の摂取期間と共に増加したが、HFC 飼料摂取群の体重増加は SP 飼料摂取群に比較し緩やかであった。また、全ての摂取期間で、HFC 摂取群の体重は SP 飼料摂取群に比較して低値であった (図-1)。

血圧は覚醒時尾動脈血圧をラット仕様非観血血圧測定装置 (BP-98A-L) で測定した。SP 飼料摂取群に比較し HFC 飼料摂取 14 週間で低値を示したが、それ以外は変化がなかった (図-1)。

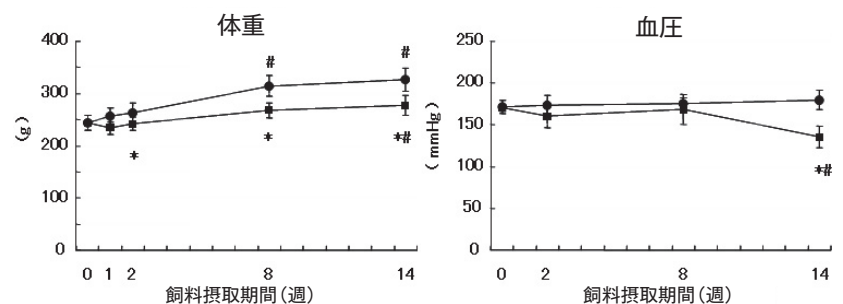


図-1 SP飼料またはHFC飼料を摂取させたSHRSP5/Dmcrの体重及び収縮期血圧の変化 ●: SP飼料、■: HFC飼料 * : p<0.05 vs 同じ摂取期間のSP飼料、# : p<0.05 vs 同じ餌の2週間摂取

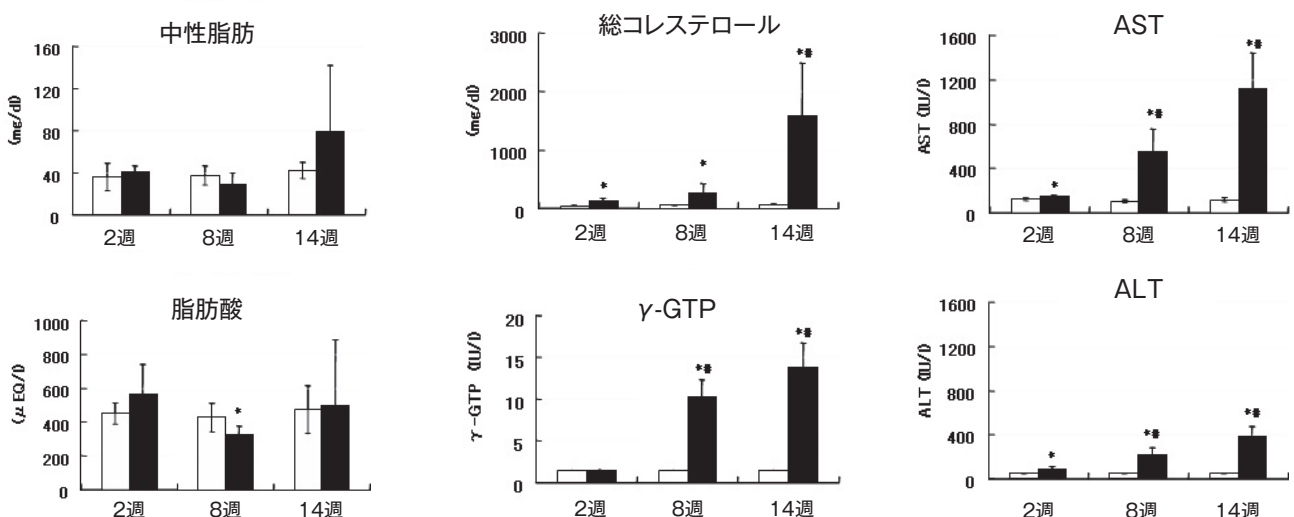


図-2 SP飼料またはHFC飼料を摂取させたSHRSP5/Dmcrの血清生化学 □: SP飼料、■: HFC飼料 * : p<0.05 vs 同じ摂取期間のSP飼料、# : p<0.05 vs 同じ餌の2週間摂取

血清中の中性脂肪は全ての期間で SP 飼料摂取と HFC 飼料摂取の間に有意な差は認められなかった。しかし、総コレステロール、 γ -GTP、AST、ALT は HFC 飼料の摂取期間と共に増加した (図-2)。

肝臓の組織学的検討において、HFC 飼料 2 週間摂取では、小脂肪滴の沈着と炎症性細胞の浸潤が認められた (図-3)。HFC 飼料 8 週間摂取では、小脂肪滴が一部融合し大脂肪滴が確認された。また、肝細胞のバルーニングが認められ、エオジン好性の Mallory-Denk body も確認された (図-3)。また、架橋を形成した線維化が確認された (図-4)。HFC 飼料 14 週間摂取では、小脂肪滴よりも大脂肪滴の増加が認められた (図-3)。また、線維化によるハチの巣状の偽小葉が確認された (図-4)。これらの組織学的所見を Kleiner DE et al.²⁾ と Brunt EM, et al.³⁾ に従いそれぞれ NAFLD activity (NAS) と線維化をスコア化した結果を図5に示す。NASは5以上でNASHとされているが、HFC 飼料摂取期間 2 週間で既に 4.9 を示し、8 週間、14 週間で5を超えた。線維化は HFC 飼料の摂取期間 8 週目でピークに達し、その後は増えることはなかった。

以上のように、SHRSP5/Dmcr は HFC 飼料摂取により、肝臓への脂質の沈着から炎症、重度の線維化を発症し、それら全ての病態を 2 週間から 14 週間の短い摂取期間で確認できる特徴を持つ。これらのことから、本モデルは肥満を伴わず、非肥満の NAFL から NASH への進行メカニズムの解明や予防法の確立に有用なモデル動物になると期待される³⁾。本モデル動物は 2011 年 1 月に金城学院大学で引き継いでから 20 代の兄妹交配を経て、SHR 等疾患モデル共同研究会から SHRSP5/Dmcr として分与できるように準備を進めているところである。

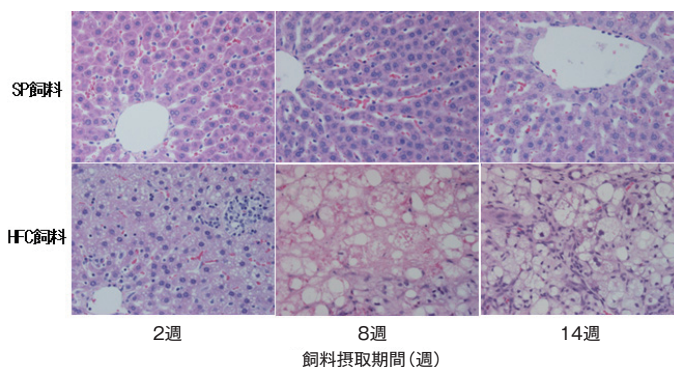


図-3 SP飼料またはHFC飼料を摂取させたSHRSP5/Dmcrの肝臓病理組織所見 (H.E.染色、倍率x400)

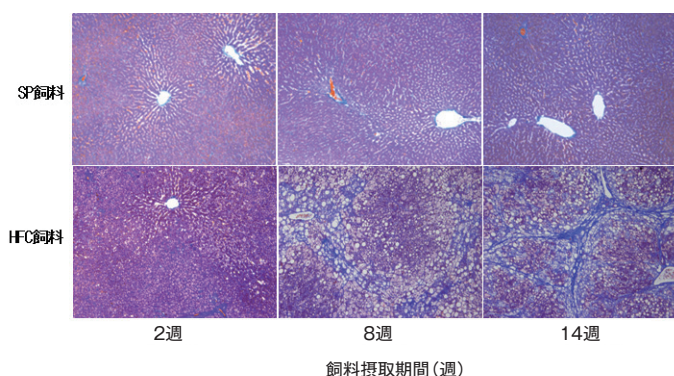


図-4 SP飼料またはHFC飼料を摂取させたSHRSP5/Dmcrの肝臓病理組織所見 (Azan染色、倍率x400)

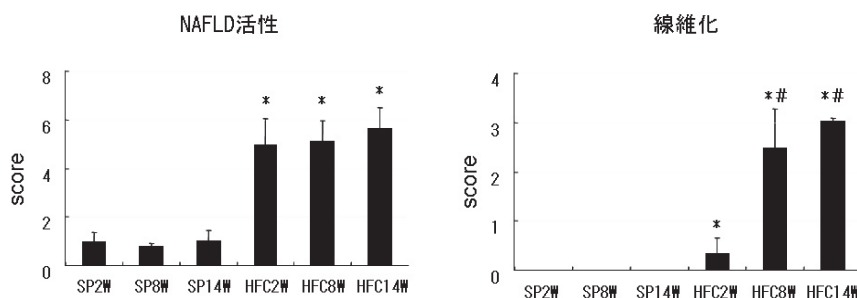


図-5 SP飼料またはHFC飼料を摂取させたSHRSP5/DmcrのNAFLD activity score (NAS) とFibrosis stage
* : $p < 0.05$ 同摂取期間のSP飼料との間に有意差あり、# : $p < 0.05$ 同飼料の2週間摂取との間に有意差あり

参考文献

- 1) Yamori Y, et al. Stroke. 1976, 7:120.
- 2) Kleiner DE, et al. Hepatology. 2005, 41:1313-21.
- 3) Brunt EM, et al. Am J Gastroenterol. 1999, 94:2467-74.
- 4) Kitamori K, et al. EHPM. (EnvironHealthPrevMed) in press.