

70 非アルコール性脂肪肝炎の発症機構の解明と医学応用

小川 佳宏

本研究は、我々が独自に開発した新しい NASH モデルを用いて NASH の発症機構の解明と早期発見・発症前診断のためのバイオマーカーと新しい治療戦略の開発を目指すものである。

本研究では、高脂肪高蔗糖食に代表的な *n-3*系多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) またはパルミチン酸 (対照群) を 5% (wt/wt) 混和した飼料を MC4R-KO マウスに投与し、24 週間観察した。EPA 群では、肝重量と肝中性脂肪含量の抑制、血中脂質プロファイルの改善、血中 ALT 値の減少が認められた。組織学的解析では、脂肪肝の改善のみならず、線維化領域の減少を認められた (2.6% vs. 1.4%, $P < 0.05$)。肝における炎症および線維化関連遺伝子の発現は EPA 投与により抑制された。NASH モデルマウスにおいて、EPA は肝臓の脂肪蓄積や炎症、線維化を抑制した。EPA 投与により、NASH の発症や進展を予防できる可能性が示唆された。

4 週間の高脂肪食負荷した MC4R-KO マウスに、ごく少量 (0.1 mL/kg) の四塩化炭素を単回投与し、投与 2 日後 2、4、7 及び 10 日後の肝臓を解析した。HE 染色により投与 2 日目には、風船様変性を呈した肝実質細胞が認められ、引き続き TUNEL 染色により、アポトーシス細胞が観察された。更に投与 7 日目には、F4/80 に対する免疫染色により、hepatic crown-like structures (hCLS) が確認され、引き続きシリウスレッド染色により、肝臓線維化が認められた。以上により、約 5 週間の短期間で、肝細胞風船様変性とアポトーシス細胞の増加とともに、炎症の慢性化と線維化の起点と考えられる hCLS の出現を経て肝臓線維化に至る過程が観察可能な「短期モデル」の確立に成功した。

新しい短期モデルの概要

