

iHFC diet誘導NASH線維化モデルマウス

《開発コンセプト》

NASH線維化の病態や薬剤効果の解析に有用性が高いモデル動物を作成する
→ヒトの発症機序・表現型に近似したモデル

《到達目標》

1. 食餌のみでNASH線維化を誘導する
 - 遺伝子改変操作をしない
 - 特定の栄養素を欠損させない
 - 薬剤投与をしない
 - 複数の介入をしない
2. ヒトに近い肝線維化のパターンを示す
3. 体重減少がない

モデルラインナップ例

標準モデル

C57BL6、16週間

- ・肥満
- ・内臓脂肪重量増加
- ・インスリン抵抗性
- ・NASH
- ・線維化 (stage 2)

線維化亢進モデル

TSNO、14週間

- ・標準体重
- ・NASH
- ・線維化 (stage 2~3)
- ※26週間でstage 3

非肥満アジア人モデル

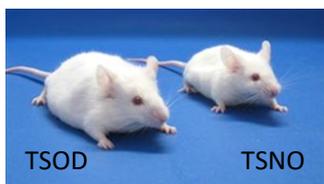
A/J、9週間

- ・非肥満
- ・NASH
- ・線維化 (stage 2)

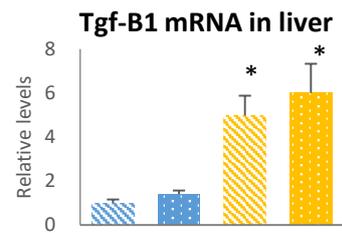
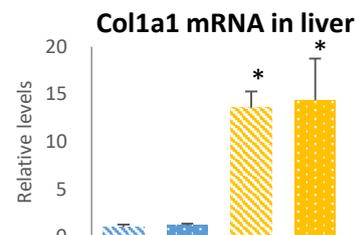
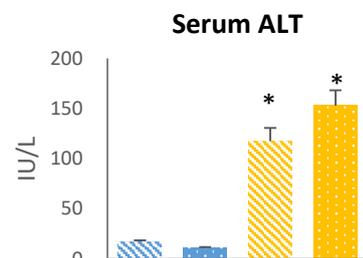
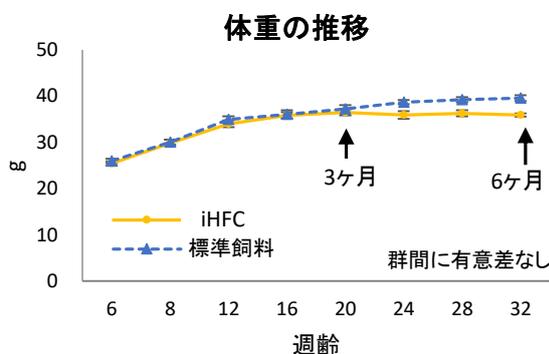
線維化亢進モデル: TSNO系統

《実験デザイン》

6週齢♂TSNOマウス※(動物繁殖研究所)にiHFC dietおよび標準品を3,6ヶ月間自由摂取させた。



※TSNO系統とは肥満・2型DM・NASHを自然発症するTSOD系統のコントロール動物

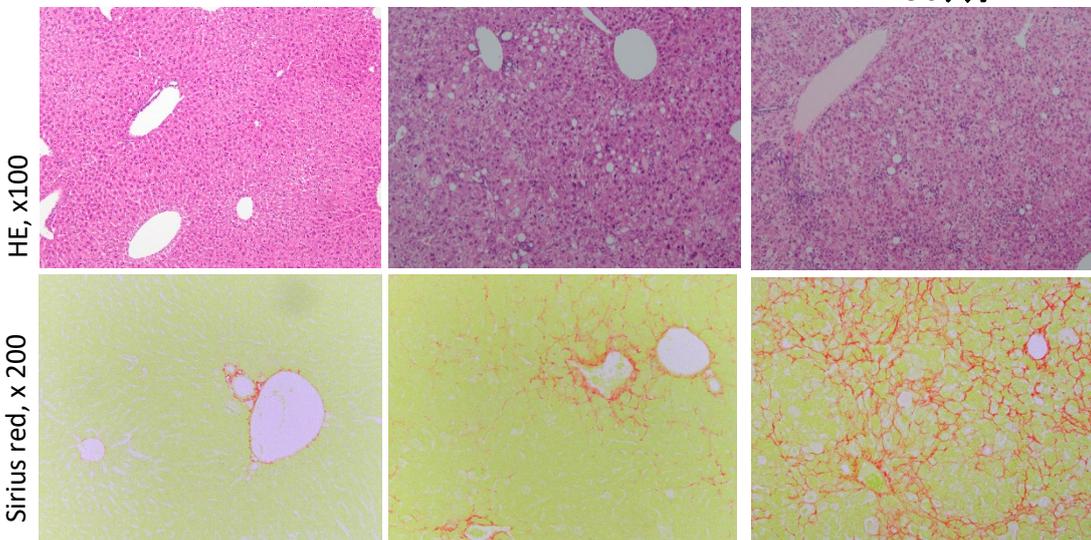


■ 標準品 3ヶ月 ■ 標準品 6ヶ月
■ iHFC 3ヶ月 ■ iHFC 6ヶ月
*同週齢群間に有意差あり(p<0.05)

標準品 6ヶ月

iHFC 3ヶ月

iHFC 6ヶ月

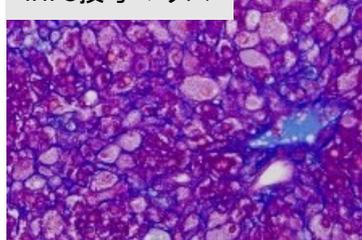


iHFC diet 3ヶ月投与群: 大滴性の脂肪変性 (grade 1)、小葉内炎症 (grade 1~2)、バルーニング変性 (grade 1) などNASHの特徴的な組織病変がみられ、中心静脈周囲および門脈周囲に繊細な線維化 (stage 1~2) がみられた。

iHFC diet 6ヶ月投与群: 3ヶ月投与群に比べて、小葉内炎症が増悪 (grade 2~3) していた。中心静脈および門脈間を結ぶようなbridging fibrosis (stage 3) がみられた。

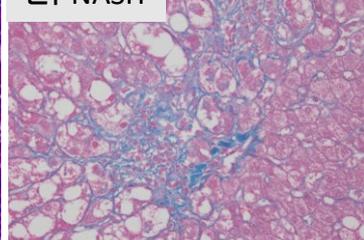
(Grade/stageの診断基準はNASH Clinical Research Network Scoring Systemに準ずる)

iHFC投与マウス



Azan, x400

ヒトNASH



Masson trichrome, x400

ヒトのNASHでみられる線維化は中心静脈周囲から肝細胞を縫う様に繊細な線維化が進展する事が多く、iHFC diet投与マウスはそのパターンに近似している。

<問い合わせ先>

徳島大学大学院医歯薬学研究部 疾患病理学分野
清水真祐子 ichimura.mayuko@tokushima-u.ac.jp