

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)動物モデル

医学医療系

講師 藤 栄治

背景 NASHとは

NAFLD: Nonalcoholic Fatty Liver Disease
飲酒歴はないが、アルコール性肝障害に類似した脂肪性肝障害が認められる病態 NAFL+NASH

NAFL: Nonalcoholic Fatty Liver
単純性脂肪肝、予後良好

NASH: Nonalcoholic Steatohepatitis
NAFLに加え、炎症・線維化をきたした進行性の病態

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)

正常肝 → 脂肪沈着 → 単純性脂肪肝(NAFL) → 炎症、線維化 → 脂肪性肝炎(NASH) → 肝硬変・肝がん

予後良好 → 進行性

背景 NASHの現状

早期発見、早期治療が求められている。。。

特徴的な自覚症状がなく、他覚所見にも乏しい
肝生検による確定診断が必要である

肥満症とインスリン抵抗性が背景因子であるが、詳細な発症機序が明確ではない

食事療法、運動療法の他に確立した治療法がない

ヒトNASH病態と相同な動物モデルを用いた基礎研究の不足が一因

背景 これまでのNASHモデルと問題点

食餌・薬剤誘導性モデル
メチオニン・コリン欠乏食
低濃度LPS投与
High Fat食 など

遺伝子改変モデル
PTEN欠損マウス
MC4R欠損マウス
Nrf1欠損マウス など

問題点
肥満なし、線維化なし、腫瘍形成なし、著しい肥満orヤセ、急激な病態進行など、ヒトNASHの病態とは乖離している

概要 新しいヒト型NASHモデル

p62: Nrf2遺伝子二重欠損(DKO)マウス

酸化ストレス誘導タンパク質 “p62”

- 摂食調節、オートファジーに関与
- p62-KOマウスは過食による肥満、インスリン抵抗性、内臓脂肪蓄積、単純性脂肪肝を発症

転写因子 “Nrf2”

- 酸化ストレスに対する生体防御に中心的な役割を持つ
- Nrf2-KOマウスは酸化ストレスに対し脆弱

いずれの単独KOマウスはNASHは発症しないが、二重欠損にすることで、通常飼育下で、加齢とともに肝障害が進行するNASHを発症することを見出した

データ 腸管の解析

25w 腸内細菌叢

25w 糞便中LPS濃度

25w 血清中LPS濃度

DKOマウスはグラム陰性菌が増加し、糞便中・血清中LPS濃度が増加する

データ DKOマウスの肝臓組織病理像

50w

Body weight change

8w 30w 50w

考察 DKOマウスのNASH発症機序

LPSによるToll様受容体を介した炎症シグナル ↑

NASH発症

p62欠損 → 過食肥満 脂肪沈着

Nrf2欠損 → 腸管透過性亢進

LPS流入

Kupffer細胞貪食能低下 LPSクリアランス低下

LPS産生増大 腸内環境 腸内細菌叢

NASH発症の抑制

制限給餌 Probiotics

内臓脂肪

まとめ 本モデルマウスの特徴と従来モデルとの相違点

- 通常飼育条件下で、20週齢以降にNASH病態が出現し、ゆっくりと病態が進行していく
- 過食-肥満を基盤とした腸内細菌叢の変容によるLPS産生増大と、腸管、肝クッパー細胞の性質の変化による炎症性因子の多臓器連関がNASH発症機序として予想される
- メタボリックシンドロームを基盤とするヒトNASHの病態との相関性が非常に高く、近年、ヒトNASHの発症機序として提唱されている「多重平行ヒット仮説」によく合致している
- 予想される発症機序、転帰等、ヒトNASHの病態と酷似したこれまでにない動物モデルである

まとめ 今後の展開・課題

組織・細胞・分子レベルにおけるNASH発症機序の解析

p62, Nrf2どちらが、どの臓器・組織・細胞において、どのようなシステム・シグナルに影響しているのかを解明する

組織特異的なp62, Nrf2レスキューマウス

→ p62, Nrf2の生理機能を基盤とした新規な創薬標的分子の同定

病態発症までの期間の短縮

高脂肪食の投与

→ スループットの向上

まとめ 希望する連携・用途

- 本モデルを用いた、組織・細胞・分子レベルにおけるNASH発症機序の解析
- 創薬標的・バイオマーカーの探索
- 腸内細菌叢の変化と病態発症との関係の詳細なメタゲノム解析
- 候補化合物・プロバイオティクス・プレバイオティクスの薬効評価への利用

など

まとめ 企業への期待

- 強みを活かした共同研究
- 腸内細菌叢の解析 バイオマーカーの探索
- 創薬経験に基づいた助言・ディスカッション・提案

など