

2 | A15-3

脂肪肝－肝癌自然発症マウス FLS

塩野義製薬・油日ラボトリーズ

稲垣秀一郎, 曾我 正彦, 川村 義博, 牧野 進

脂肪肝は集団検診での腹部超音波検査の普及により診断される例が最近増加してきており、生活習慣病の一つとしても注目を集めている。脂肪肝は通常アルコール過飲、肥満、糖尿病または薬物摂取などにより引き起こされることが知られているが、原因不明の症例も多い。これまで脂肪肝それ自体が疾患と認識されることは少なかったが、一方以前から肝炎、肝硬変などのより増悪な肝疾患への進展のリスクが高いことが指摘されていた。

FLS(Fatty Liver Shionogi)マウスは当社の実験動物センターにおいて、非近交系のddNマウスコロニーから近交系のラインを確立する過程で偶然発見された肝臓が黄色化する個体に由来する。このマウスは生育初期においては体重も正常で糖尿病の発症も認められず、見たところ正常に発育する。しかし、出生後既に肝細胞内に脂質（トリグリセリド）の異常沈着が認められ、その後大型の脂肪滴が出現し、4ヶ月齢前後になると肝臓全体の細胞が脂肪滴で充満するようになる。一方、2から4ヶ月齢頃から血清GPT値の上昇、肝組織の障害像（リンパ球浸潤、lipogranulomaなど）が観察され始め、肝炎が発症していると思われる。肝障害はその後慢性的に増悪化する。なお、肝硬変の発症は認められない。

FLSマウスのもう一つの特徴は肝腫瘍の自然発生である。生後1年前後より肝細胞由来のhepatocellular adenoma (HCA), hepatocellular carcinoma (HCC), さらに血管由来のhemangiosarcoma(HeS), hemangioma (He) が出現する。HCCは組織病理的には高分化巣状型で、発生頻度は雄で特に高く40-60%であり、雌では5-20%である。一部の個体においてHCCの肺への転移も認められる。HeSとHeの発生頻度は10-40%で、雌雄差は顕著ではない。同一個体で肝細胞と血管由来の複数の結節が発生している例もある。

FLSマウスでの脂肪肝、肝炎、肝癌の発症に関する因果関係は今のところ定かではないが、このマウスは脂肪肝からより増悪な肝疾患への進展を明らかにするよいモデル動物となることが期待される。また脂肪肝、肝炎、肝癌に対する治療薬の創薬においても有用と思われる。