

論 文 内 容 要 旨

題目 Neonatal streptozotocin treatment rapidly causes different subtype of hepatocellular carcinoma without persistent hyperglycemia in 4CS mice fed on a normal diet

(新生仔期におけるストレプトゾトシン投与は、標準食摂取下の4CSマウスにおいて、持続的な高血糖を伴わずに異なるサブタイプの肝細胞癌を急速に引き起こす)

著者 Tomoko Kobayashi, Mayuko Ichimura-Shimizu, Takeshi Oya, Hirohisa Ogawa, Minoru Matsumoto, Yuki Morimoto, Satoshi Sumida, Takumi Kakimoto, Michiko Yamashita, Mitsuko Sutoh, Shunji Toyohara, Ryoji Hokao, Chunmei Cheng, Koichi Tsuneyama
2021年7月21日発行 Pathology - Research and Practice
第225巻第153559号 DOI: 10.1016/j.prp.2021.153559 に発表済

内容要旨

ウイルス性肝炎の治療の改善により、それを原因とする肝細胞がんは減少傾向にあるが、糖尿病を始めとする代謝性疾患に関連する肝細胞がんは依然として増加傾向にある。しかしながら、その発症メカニズムはまだ十分に解明されておらず、病態解明に有用なモデルマウスの確立が望まれている。

我々は以前に新生仔期にストレプトゾトシン(streptozotocin: STZ)投与(nSTZ)を行った ddY, Institute for Animal Reproduction: DIAR マウスが、通常の飼育環境において16週齢で1型糖尿病と肝細胞がんを発症することを報告した。DIAR-nSTZ マウスは STZ 投与によって膵臓ラ氏島が破壊され、高血糖を維持していたことから、高血糖状態が肝細胞がん発症に直接関わっている可能性が考えられた。そこで DIAR-nSTZ マウスにインスリンを継続的に補充したところ、高血糖状態は正常化した。肝細胞がんの発症頻度に変化は認められなかった。これらの結果から、DIAR-nSTZ の肝細胞がん発症にインスリン過剰など、高血糖の持続以外に要因を有することが推測された。

我々は予備実験で、クローズドコロニーである IVCS: 4CS(4th cycle smear) マウスが nSTZ 投与に抵抗性を示し、インスリンの過剰発現なく速やかに血糖値が正常化することを見出した。本研究では、雄の 4CS マウスと DIAR マウスを用

様式(8)

いて nSTZ 投与群と対照群を作成し、肝細胞がん発症や出現する腫瘍の組織型について比較検討を行った。DIAR-nSTZ マウスでは 4 週齢以降は高血糖状態であったが、4CS-nSTZ マウスは 4、5 週齢で血糖値は軽度上昇したものの 8 週齢以降は正常範囲に維持された。8 週齢で、DIAR-nSTZ マウスの 5 匹中 3 匹 (60%) と 4CS-nSTZ マウスの 10 匹中 1 匹 (10%) が、組織学的にヒトの軽度異形成結節と類似する肝腫瘍を発症した。12 週齢で、DIAR-nSTZ マウス 8 匹すべて (100%) と 4CS-nSTZ マウス 10 匹中 2 匹 (20%) がヒトの高度異形成結節と類似する組織像を示す肝腫瘍を発症し、異型度は 8 週齢時より高度であった。16 週齢で、DIAR-nSTZ および 4CS-nSTZ マウスの全例が肝腫瘍を発症し、その多くは肝細胞がん類似する組織像を示した。これらの結果から、肝細胞がんの発症は高血糖やインスリン高値に関連しておらず、新生仔期という特異な環境で投与された STZ 自体がトリガーとなっている可能性が示唆された。一方、4CS-nSTZ は DIAR-nSTZ に比べて腫瘍の発症が遅れており、高血糖が発癌促進に関与している可能性が考えられた。

次に、nSTZ マウスに発症する肝腫瘍の性状について、免疫組織化学的に検討した。すべての肝腫瘍はヒト肝細胞がんマーカーとして知られるグルタミン合成酵素 (glutamine synthetase: GS) に陽性を示したが、発現パターンは、強いびまん性パターン (GS-diffuse pattern) と弱い斑状パターン (GS-patchy pattern) にそれぞれ分けられた。GS-patchy pattern を示す肝腫瘍は、胆道/幹細胞マーカーである epithelial cell adhesion molecule: EpCAM と sal-like protein 4: SALL4 も部分的に発現しており、ヒトの肝細胞癌や混合型肝癌との免疫組織学的類似性が示された。

4CS-nSTZ マウスは体重増加や血糖値の上昇などの代謝合併症をほとんど示さずに、16 週齢という早期に全例が肝細胞がんを発症することから、他の要因を排除して肝細胞がんの発症機序を調べる上で有用性が高い新規肝発がんモデル動物と考えられた。