

論 文 内 容 要 旨

題目 Spontaneous Occurrence of Various Types of Hepatocellular Adenoma in the Livers of Metabolic Syndrome-Associated Steatohepatitis Model TSOD Mice

(メタボリックシンドローム関連脂肪性肝炎発症モデルである TSOD マウスの肝臓には種々の亜型の肝細胞腺腫が自然発生する)

著者 Wenhua Shao, Orgil Jargalsaikhan, Mayuko Ichimura-Shimizu, Qinyi Cai, Hirohisa Ogawa, Yuko Miyakami, Kengo Atsumi, Mitsuru Tomita, Mitsuko Sutoh, Shunji Toyohara, Ryoji Hokao, Yasusei Kudo, Takeshi Oya, and Koichi Tsuneyama

令和 4 年 10 月 7 日発行 International Journal of Molecular Sciences 第 23 巻 第 19 号 11923 ページに発表済。

DOI:10.3390/ijms231911923

内容要旨

TSOD (Tsumura-Suzuki Obese Diabetes) マウスは、日本で系統確立された近交系マウスであり、マウス標準食による飼育で、肥満、高脂血症、2型糖尿病を経時的に自然発症するメタボリックシンドローム(MS)モデルマウスである。雄の TSOD マウスは 5-6 ヶ月齢で非アルコール性脂肪肝炎を発症し、10 ヶ月齢以降、高率に肝腫瘍を発症することから、MS-肝発がんモデルとしても注目されている。TSOD マウスの肝腫瘍は異型肝細胞の増殖からなる結節性病変であり、以前の報告で肝腫瘍の約 7 割がヒト肝細胞癌マーカーの一つである Glutamine synthetase (GS)がびまん性に陽性となること、及びこれら GS 陽性腫瘍は組織学的にも細胞異型・構造異型が強く、ヒト肝細胞癌(HCC)に類似する特徴を有することを報告した。一方、約 3 割の肝腫瘍は GS が陰性であり、組織学的にも顕著な核異型・構造的異型を伴わないことから、ヒトの肝細胞腺腫(HCA)に相当する腫瘍の可能性が考えられた。ヒトの HCA は糖原病やピル内服などとの関連性が知られており、近年では MS との関連性も指摘されているが、その発生機序や発生母地などは未だ十分に解明されていない。本研究では雄の TSOD マウスに出現する GS 陰性腫瘍に注目し、その病理学的特徴と

## 様式(8)

ヒト肝疾患との類似性を検討した。

20匹の雄の TSOD マウスを 40 週で犠牲死させ、直ちに肝臓を摘出してホルマリン固定を行った。固定後に肉眼的に腫瘍の有無を確認し、合計 21 個の腫瘍を切り出してパラフィン包埋ブロックとし、連続切片を薄切した。薄切標本は HE 染色、鍍銀染色、GS の免疫染色を施行し、病理組織学的評価と GS 陰性腫瘍の抽出を行った。GS 陰性腫瘍には HCA の亜型分類に用いられる Liver fatty acid binding protein (L-FABP)、serum amyloid A (SAA)、 $\beta$ -catenin の免疫染色を追加して検討した。TSOD マウスに自然発症する GS 陰性腫瘍と、ヒトの HCA との異同について、病理形態学的、免疫組織化学的に検討した。

得られた結果は以下の通りである

1. 21 個の肝腫瘍のうち、6 個 (29%) が GS 陰性であり、出現率はこれまでの検討とほぼ同等であった。
2. GS 陰性腫瘍の多くは L-FABP の減弱を示す HNF1  $\alpha$  -inactivated HCA や SAA の異常発現を示す inflammatory HCA など、ヒト HCA の何らかの亜型に分類できる免疫染色像を示したが、ヒトの既知の亜型に合致しない発現パターンを示す腫瘍も認められた。
3. 1 つの腫瘍では  $\beta$ -catenin-activated inflammatory HCA に類似する結節内に、より異型が強く GS 陽性の小結節が認められ、HCA の悪性転化の可能性が示唆された。

以上より、雄の TSOD マウスは、MS の諸症状を背景にヒトの HCC や HCA に類似する肝腫瘍を自然発症する動物モデルと考えられた。近年、HCA が増加傾向にあり、その発生機序として MS との関連性が注目されているが、患者背景が多様であるヒト検体を用いて詳細で多角的な解析を行うには限界がある。TSOD マウスは HCA 発生メカニズムをヒトと共有している可能性があり、発生母地の探索や、経時的な発がんリスクの解明などに有用性が高いと考えられた。