

第48回 日本毒性学会学術年会にて、e-ポスター発表、企業展示を行います。  
ぜひ、お立ち寄りください。

### ◀ e-ポスター発表 ▶

#### 小児の非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の動物モデル開発のための検討

遠藤 ちひろ<sup>1)</sup>, 安彦 由喜恵<sup>1)</sup>, 並木(野崎)裕美<sup>1)</sup>, 青塚 三穂<sup>1)</sup>, 藤井 咲子<sup>1)</sup>, 堀本 政夫<sup>2)</sup>, 松井 豊<sup>1)</sup>, 松浦 正男<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>株式会社化合物安全性研究所, <sup>2)</sup>千葉科学大学

【目的】近年、小児の非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は増加傾向にあり、その一因にファストフードの普及が挙げられている。小児のNAFLDやその亜型である非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) について、診断や治療のモニタリングに使用できる非侵襲性のバイオマーカーなどの研究が進められているが、動物モデルの開発も望まれている。小児NAFLDでは、肝細胞に沈着する脂肪滴のサイズは成人と同じ大滴性であるが、分布は小児 (小葉周辺性) と成人 (小葉中心性) で異なっている。一般的に肥満モデルとされる、高脂肪負荷食 (HF) による市販の動物モデルの肝臓では、小児NAFLDとは異なり、小滴性肝細胞脂肪化がみられる。本研究では2系統のラットを用いて、ファストフードの栄養組成と類似する低タンパク質・低カリウム食 (LPLP) 摂取によって誘発される脂肪肝の病態を解析し、小児NAFLDの動物モデル開発の可能性を検討した。

【方法】SDおよびWistarラットを3群に分け、それぞれ普通食 (対照, CRF-1), LPLP, およびHFを4週間摂取させた後剖検した。剖検時、肝臓の重量を測定し、その後組織学的に検査した。加えて血清中のLDL, HDL, アディポネクチン, およびレプチン濃度を測定した。

【結果・考察】両系統のLPLP群で、肝臓は重量が増加し、病理組織学的には大滴性の小葉周辺性肝細胞脂肪化がみられた。また、LDL, LDL/HDL比の増加に加え、レプチン濃度の増加、アディポネクチン/レプチン比の低下がみられた。これらの変化のうち特に肝臓重量と肝細胞脂肪化、LDL, LDL/HDL比はHFより顕著であった。以上の結果、LPLP摂取によるLDL等の変化、レプチン抵抗性が小児NAFLDに類似しており、脂肪肝 (大滴性小葉周辺性) が市販モデルよりも短期間で誘発されることから、動物モデルとしての可能性が示唆された。

#### 血清中甲状腺ホルモン (T3, T4) 及び甲状腺刺激ホルモン (TSH) レベルの背景対照データ

青塚 三穂<sup>1)</sup>, 遠藤 ちひろ<sup>1)</sup>, 川上 美季<sup>1)</sup>, 石川 典子<sup>1)</sup>, 矢部 薫<sup>1)</sup>, 藤井 咲子<sup>1)</sup>, 松井 豊<sup>1)</sup>, 松浦 正男<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>株式会社化合物安全性研究所

【目的】甲状腺ホルモンは、哺乳類の成長や発達、脂質代謝に影響を与える。また、初期発生中の神経細胞の分化と増殖に重要であり、ヒトでは妊娠中の母親のT4レベルの僅かな一時的な低下でさえ、子供の神経発達に悪影響を与える可能性があると考えられる。これらのことから、潜在的な内分泌活性の検出力を高めるためOECDの毒性試験法ガイドライン (Nos. 408, 421, 422, 443) に、血清中甲状腺ホルモン (T3, T4) または甲状腺刺激ホルモン (TSH) の評価が追加された。我々は、被験化学物質の毒性評価に利用するために、対照動物を用いてこれらのホルモンの背景データを取得した。

【方法】CrI:CD (SD) ラットを用いて、均一なデータ取得のため実験手順を調整した。雄は7~16週齢で、雌は分娩後14日に採血した。哺育児は生後4及び13日に各腹2匹を採血した。各ホルモンの血清中濃度を、市販のキットを用いたELISA法で測定した。各サンプル採取または測定日 (18~29ロット, ロット当りの動物または同腹児数3~14) 毎に平均値を算出し、全体の平均値、最小値及び最大値を各ホルモンについて求めた。

【結果】得られた値の変動係数はいずれのロットにおいても、T3及びT4で25%未満、TSHで35%未満であり、ガイドラインに規定される基準を満たした。数値については会場で提示する。

【結論】蓄積された背景対照データは、化学物質暴露によるホルモンレベルの変化を評価する際に利用できると考えられた。

~非臨床試験から臨床試験までワンストップサポート~

株式会社 化合物安全性研究所

<http://www.ka-anken.co.jp/>



有益で安全な、生命関連製品の迅速なる上市と普及に寄与し、人々の健康と豊かな生活に貢献する試験受託機関です

【札幌本社/研究所】	〒004-0839	札幌市清田区真栄363番24	TEL:011-885-5031	FAX:011-885-5313
【東京事務所】	〒130-0022	東京都墨田区江東橋4-29-12 あいおいニッセイ同和損保錦糸町ビル6階	TEL:03-6666-9247	FAX:03-6666-9257
【関西事務所】	〒560-0082	大阪府豊中市新千里東町2丁目7番 C1-205	TEL/FAX:06-6170-7046	