

メタボリックシンドロームに関連する、食餌誘導性NASH (DINTM) ハムスターモデル

- ✓ 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の食餌誘導性ハムスターモデル
- ✓ ヒトにおいてFXRアゴニストであるオベチコール酸で観察される副作用を再現する唯一のモデル

主要な利点

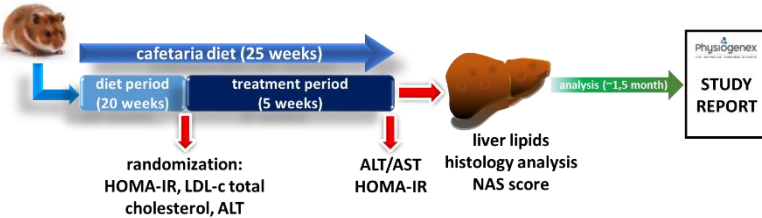
半合成胆汁酸アナログであるオベチコール酸(OCA)を対象薬と比較することで、NASHおよび肝線維症を標的とする新薬評価を可能にするユニークな当社独自開発の食餌誘導性ハムスターモデルによる評価系を確立しました。

食餌誘導性 DINTM NASHハムスターは、以下の特徴を有します。

- ・ マウスやラットとは異なり、ヒトと類似したコレステロールおよび胆汁酸代謝を持つハムスターを使用したモデル
- ・ FXRアゴニストのオベチコール酸(OCA)を用いた薬理試験において、ヒトと類似した体重、肝炎の減少が見られ、副作用としてLDL-コレステロール増加およびHDL-コレステロール減少が見られるモデル

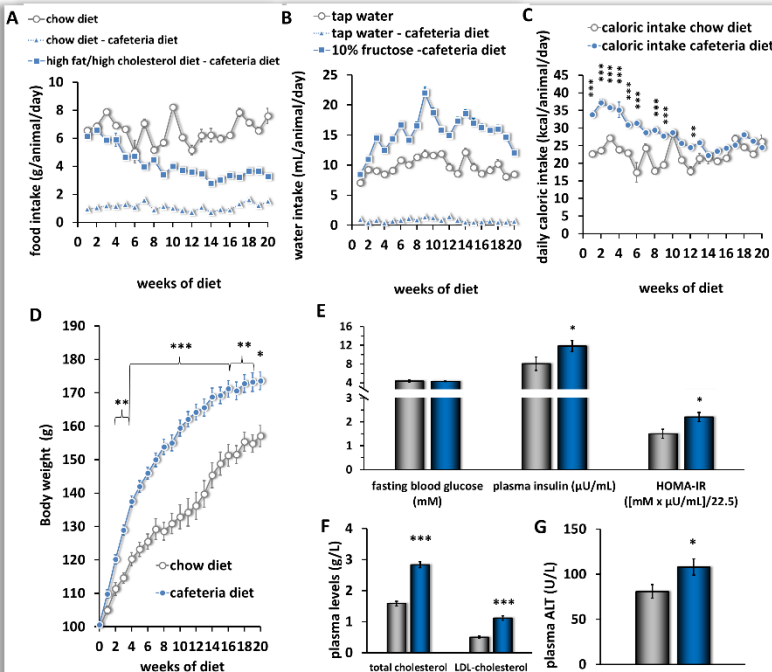
動物モデル

- ・ 系統：シリアンハムスター オス
- ・ 食餌誘導性NASH (DINTM)：カフェテリア方式
- ・ 固形飼料または高脂肪/高コレステロール食
- ・ 水道水または飲水中にフルクトース添加を自由選択させ、摂取量を測定
- ・ 対照化合物：オベチコール酸 (OCA) 15mg/kg/日 添加飼料
- ・ 実験プロトコール：



モデル特性

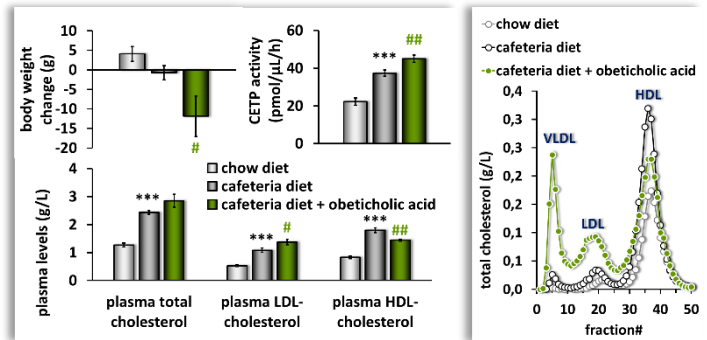
カフェテリア食餌は、肥満、インスリン抵抗性、高コレステロール血症およびより高いALT値を誘導する



20週の普通食またはカフェテリア食餌後の摂取量(A)、摂水量(B)、1日のカロリー摂取(C)、体重(D)、空腹時血糖、血漿インスリンおよびインスリン耐性のHOMA-IR指数(E)、総コレステロールおよびLDL-コレステロール(F)、血漿 ALT

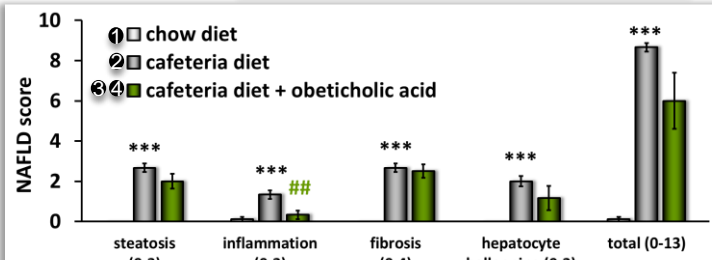
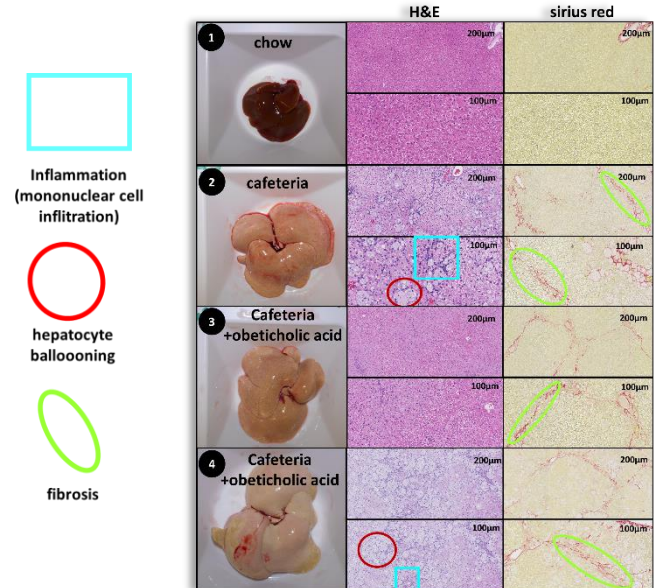
普通食に対して、*p<0.05, **p<0.01および***p<0.001

OCAは体重減少を誘導するが、CETP活性およびLDL-コレステロールを上昇させ、HDL-コレステロールを低下させる



***p<0.001 カフェテリア 対 固形飼料、#p<0.05および##p<0.01 カフェテリア 対 カフェテリア+オベチコール酸

OCAは全個体において肝臓の炎症を低減させるが、NAFLDスコアを改善しない



肝臓所見と代表的な組織像(①:普通食;②:カフェテリア;③:NAFLD改善を示しているカフェテリア+オベチコール酸;④:NAFLD改善を示していないカフェテリア+オベチコール酸) 下段：NAFLDスコア