

銅代謝異常症モデル動物（LECラット）の発症機構に関する研究  
（分担研究：マススクリーニングの新しい対象疾患とその実施年齢  
およびマススクリーニング法に関する研究）

岡安多香子、荒島真一郎\*

要約： LECラットは晩発性に常染色体劣性遺伝形式により劇症肝炎を自然発生する。発症機構として、先天代謝異常症—とくに肝障害をともなう疾患を疑い、各臓器の銅含量を測定したところ銅の異常蓄積を認め、肝障害は銅蓄積によることが判明した。ウイルソン病の肝型は劇症肝炎で発症することがあり晩発性に発症し、肝の病態や遺伝形式も類似する事から、LECラットはウイルソン病のモデル動物であると考えた。LECラットの発症前後の血液・尿等の検索により、ウイルソン病のスクリーニング方法および実施年齢を検討した。

見出し語： マスクリーニング、Wilson病、ウイルソン病、  
LECラット、モデル動物

はじめに

Wilson病は常染色体性劣性遺伝形式をとる先天性代謝異常症であり、肝臓・脳・腎臓に銅が蓄積するが、詳細な機構はまだ解明されていない。肝における病態としては銅の胆汁への排泄障害とセルロプラスミンへの結合障害があり、肝臓内に銅が蓄積するため肝障害を来し肝硬変にいたる。一部の症例は幼児期以後に劇症肝炎・急性溶血クリーゼ等で発病する事が知られている<sup>1)</sup>。

LECラットは非近交系LE (Long Evans) ラットより毛

色の違いによって分離されたラット：LEC (LE Cinnamon) ラットとLEA (LE Agouti) ラットの1系である<sup>2)</sup>。LECラットに限ってその80%に生後約4カ月頃に突然黄疸を主症状とする急性肝炎を自然発生する。このうち80%はヒトの劇症肝炎と類似の臨床経過と病理所見を呈して1週間以内に死亡する。肝炎による死亡を逃れたLECラットは慢性肝炎となり、胆管線維症を経過し、約1年半後には肝癌を自然発生する。LECラットの肝炎発症にはウィルスの関与は

\* 北海道大学医学部小児科 (Dep. of Pediatrics, Hokkaido Univ. School of Med.)、北海道教育大学札幌分校小児保健学 (Dept. of Child Health, Hokkaido Univ. of Education)

否定されており、常染色体劣性遺伝形式によることが明らかにされている<sup>3)</sup>。LECラットの発病機構として、先天代謝異常症—とくに肝障害をともなう疾患が疑われた。更に肝の病態がWilson病と類似している点より、LECラットがWilson病の有効なモデル動物である可能性があると考え、以下の実験を行なった。

### 研究方法

本研究ではLECラットと同系で肝炎を発生しないLEAラットを対照群として用い、肝臓・腎臓・脳・小腸の銅含量・血中銅濃度・尿中銅排量の週齢および発病期に対応した変化等を両群で比較検討した。血液・尿中の銅はゼーマン型フレームレス原子吸光光度計で、臓器の銅は乾燥、湿性灰化後フレーム原子吸光光度計で測定した。

### 結果と考察

LEAラット肝臓の銅含量は生後2日から1週令では200 $\mu$ g/gDWと高値であるが4週以降は12-14と不変であった。一方、LECラット肝臓では生下時減少で4週で最低値となった後は、16週をピークにLEAラットの約90倍まで増加し、肝炎後生き残った例でも60倍の高値であった。

12週齢まではLECラットの方が脳の銅含量は低い、16週齢以降は逆転している。長期生存例については現在検討中である。

1週齢から24週齢まででは小腸の銅含量には両群で差がなかった。黄疸時にはLECラットで上昇がみられた。

腎臓の銅含量は8-12週齢まで

はLECラットの方が低い傾向にあるが、16週齢からはLECの方が高くなった。肝臓のような慢性的高度な銅蓄積はみられなかったが、黄疸時には顕著な上昇が見られた。病理学的には尿細管壊死と脂肪変性、メザンギウムのElectrone Dense Deposit等の所見があった。

血清銅濃度は、LEA雄は86.2 $\pm$ 25.9 $\mu$ g/dLから158.8 $\pm$ 14.2と増加し、LEA雌も89.5 $\pm$ 6より179.3 $\pm$ 33と増加した。LECは12週齢まではLEAの約1/8から1/10と低いが、黄疸時には350 $\pm$ 50と上昇した。雌は5例とも劇症肝炎で死亡したが、雄の3匹は回復し24週の血清銅含量はLEAの1/5まで低下した。血中銅濃度は黄疸時のみLECの方が高く、劇症肝炎時に肝臓より銅のオーバーフローが推測された。

尿中銅濃度はnmol/l表示では常にLECの方が3-10倍高く、尿が緑色となったものもあったが、mgCrあたりで補正すると8週齢での減少をのぞいてLECの方が2-5倍高かった。

PPD (パラフェニルアミン) オキシダーゼ法による血中セルロプラスミンCP濃度は、生後2日目では有意差は無いが、1週齢よりLECはLEAの12-180分の1と顕著に低下していた。黄疸中には軽度上昇がみられた。

LEC雌ラットの肝臓銅含量は、病理所見及び生化学検査の重症度と相関がみられた。即ち、12週齢の中で病理所見・生化学検査とも正常だったものの肝臓銅含量は725 $\mu$ g/gDWと8週齢と変わらないが、GOTのみ上昇していたものは、病理学的にも軽度の変化を認め銅含量も1200

に上昇していた。劇症肝炎発病時期にはおよそ1カ月の個体差があるため、初期変化にこのような差が出たものと思われる。

更に21週齢で TOTAL BIL, GOTとも上昇していた例では、病理変化も顕著で広範な壊死巣を認めたが、銅含量は690  $\mu\text{g/gDW}$  前後に減少していた。生き延びた例の7・8カ月例の肝臓銅含量は黄疸時とほぼ同じ値をとった。

以上の結果および臨床経過より、LECラット肝障害の原因は銅代謝異常による銅蓄積と考えられ、Wilson病のそれと類似しており、LECラットはWilson病のモデル動物として有効であると考えられた。発病前より血液・尿の銅濃度

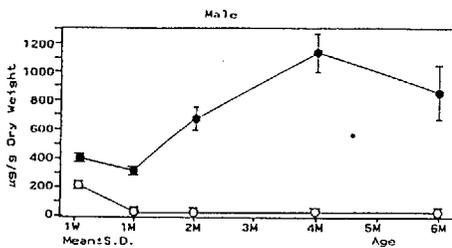
およびセルロプラスミン濃度に変化がみられ、LECラットはWilson病のスクリーニング方法の開発の検討にも有効であると考えられた。

### 文 献

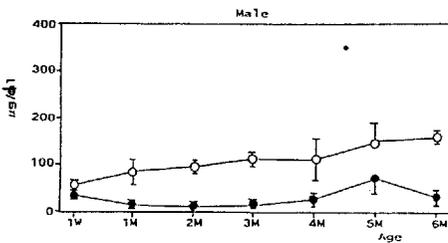
- 1) Sheinberg IH et al : Wilson's Disease, Philadelphia, Saunders, 1984
- 2) Takeichi N et al : Spontaneous hepatitis in Long-Evans rats. Acta Pathol. Jpn. 38,1369, 1988
- 3) Yoshida MC et al : New mutation causing hereditary hepatitis in the laboratory rats. J. Hered. 78, 361, 1987.

LEC:  $\blacktriangle$  \* : 黄疸死亡 W: Week  
LEA:  $\triangle$  M: Month

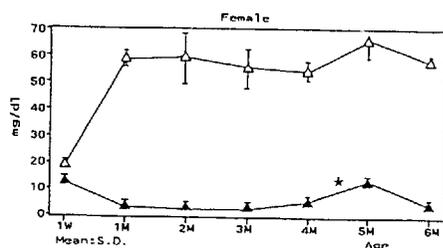
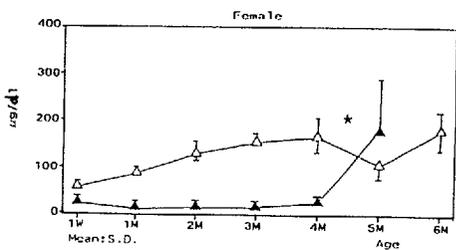
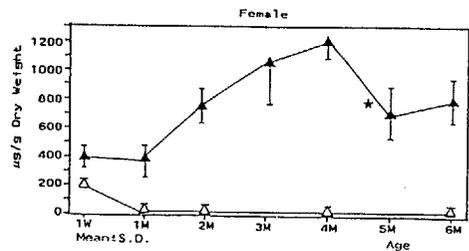
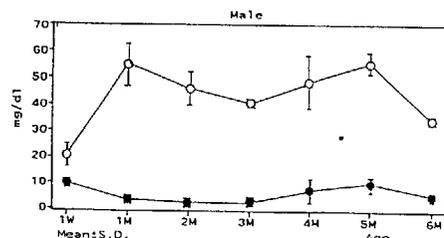
Copper Concentration in Liver



Copper Concentration in Serum



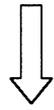
Ceruloplasmin Concentration in Serum





## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:LEC ラットは晩発性に常染色体劣性遺伝形式により劇症肝炎を自然発生する。発症機構として、先天代謝異常症-とくに肝障害をともなう疾患を疑い、各臓器の銅含量を測定したところ銅の異常蓄積を認め、肝障害は銅蓄積によることが判明した。ウィルソン病の肝型は劇症肝炎で発症することがあり晩発性に発症し、肝の病態や遺伝形式も類似する事から、LEC ラットはウィルソン病のモデル動物であると考えた。LEC ラットの発症前後の血液・尿等の検索により、ウィルソン病のスクリーニング方法および実施年齢を検討した。