

新規ラット肛門括約筋障害モデルの作製と
肛門括約筋障害に対する
脱分化脂肪細胞（DFAT）移植の検討（要約）

日本大学大学院医学研究科博士課程
生理系機能生理学専攻

細川 崇

修了年 2014 年

指導教員 越永 従道

小児外科領域における直腸肛門奇形は、発生過程における直腸肛門の形成異常である。その病型は様々であり、直腸盲端部の高さで高位型、中間位型、低位型に分類される。高位型、中間位型においては骨盤底筋群の低形成による、便秘や便失禁などの排便機能障害を伴うことが多い。一方、成人においても分娩や外傷に伴う肛門括約筋障害に起因した排便機能障害は著しい QOL 低下をきたす。小児ならびに成人における排便機能障害は治療に難渋する例が多く、新規治療法の開発が望まれている。

近年、再生医療が注目されている中で、骨髄間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell : MSC) を用いた再生医療が最も実現性が高いとされている。骨格筋再生においても MSC を用いた多くの研究がなされており、同様に肛門疾患に対しても動物モデルを用いた筋再生の研究が進められている。しかし、未だ臨床応用には至っていないのが現状である。一方、成熟脂肪細胞を脱分化することで作製する脱分化脂肪細胞 (Dedifferentiated fat cell : DFAT) は、MSC と類似した増殖能と多分化能を有する細胞であり、少量の脂肪組織から作製することが可能なことから、より低侵襲で採取できる再生治療細胞源として期待されている。本研究では、骨格筋障害モデルの作製に多く使用されている Cardiotoxin (CTX) を用いて、ラットに対して肛門括約筋障害をおこし、solid-state manometry を用いた肛門機能評価と組織学的検討によって、肛門括約筋障害モデルの作製を行った。また、同モデルに対し、ラット DFAT を投与することで、細胞治療の効果を検討した。

まず、solid-state manometry を用いてラットの肛門括約筋機能を測定したところ、安定した測定が可能であり、また、生理食塩水の注水による疑似排便刺激によって直腸肛門反射を誘発することも可能であった。

CTX を肛門周囲に局所投与することで作製した肛門括約筋障害ラットの肛門内圧は、CTX 局所投与直後から律動波の消失と静止圧の著しい低下がみられ、投与後 1 日目も静止圧の低下が継続した。投与前の肛門内圧と比較すると、約 21 日目で括約筋の機能が改善することが明らかになった。組織学的検討では、障害後 3 日目で、高度な炎症細胞の浸潤を認め、その後筋線維芽細胞、新生筋組織の増殖がみられた後、21 日後には成熟した筋細胞が認められるに至った。この障害モデルに対し、肛門周囲に DFAT を移植した結果、Phosphate buffered saline (PBS) を注入したコントロールに比べ、肛門括約筋機能は 14 日目で改善がみられ、組織学的検討においても、障害後 14 日目には成熟筋細胞の再生が認められた。以上より、肛門括約筋障害に対する、DFAT を用いた新規治療法の可能性が示唆された。