

A novel rat model of inflammatory bowel disease developed using a device created with a 3D printer

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-12-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 栗山, 朋子 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00032658

学位論文の要約

A novel rat model of inflammatory bowel disease developed using a device created with a 3D printer (新規治療法開発のための3Dプリンターにより作製したデバイスを用いる新規腸炎疾患ラットモデル)

東京女子医科大学大学院
内科系専攻消化器内科学分野
(指導：徳重克年教授) ㊞
栗山 朋子

Regenerative therapy に受理

【目的】 実験的腸炎には様々な動物モデルが利用されてきた。組織炎症を惹起する薬剤モデルは簡易的ではあるが、腸管全体に炎症を生じ、部位、程度の制御が困難である。その結果個体差を認め、再現性に乏しいことが問題である。そこで、新規治療法開発のプラットフォームとして利用することを目的として、部位を制御し、かつ同程度の炎症を再現性よく作製する新しい動物モデルを開発した。大きさ、程度を肉眼的、組織学的に経時的に評価し、かつ、本モデルを用いて、現行の薬物治療および同種異系脂肪組織由来間葉系幹細胞 (adipose derived stem cells; ADSC) 懸濁液の局所移植の治療効果を評価した。

【対象および方法】 自由に炎症の大きさ、程度を制御することを目的として、3DCADによりデザインしたデータから3Dプリンターを用いて1×1cmの開口部を有する肛門挿入用のデバイスを作製した。その内部に2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム二水和物 (trinitrobenzene sulfonic acid; TNBS) 30mg/mlを染み込ませたガーゼを装填して、7週齢の雄性Slc:SDラットの腸管内腔面にデバイス開口部のみで粘膜にガーゼを接触させ、組織炎症を惹起した。その後経時的に犠死させ、大腸を摘出し肉眼的および組織学的に評価した。新規モデルで既存治療であるメサラジン 50mg/kg/日、プレドニゾロンリン酸エス

テルナトリウム 0.3mg/kg/日を連日投与し、7 日目で犠牲死させ、潰瘍の大きさ・組織学的変化を検討した。次に、3~4 週齢 GFP ラット [SD-Tg (CAG-EGFP)] の鼠径部脂肪組織から同種異系脂肪由来間葉系幹細胞 (adipose derived stem cells; ADSC) を単離培養した。新規実験的腸炎モデルに ADSC 3.0×10^6 cells/匹、その対照として生理食塩水を局所注射し、7 日目で犠牲死させ潰瘍の大きさ・組織学的変化を比較検討した。

【結 果】3D プリンターで開発したデバイスを用いて新規実験的腸炎モデルを再現性良く作製し得た。作製した腸炎モデルで、潰瘍面積は炎症作製翌日を最大として経時的な潰瘍面積の縮小を認めた。また、組織学的所見を定量的に評価したところ 7 日目を最大に徐々に炎症の改善を認めた。既存治療では優位に潰瘍の大きさの優位な縮小を認めたが、組織学的変化は有意差を認めなかった。ADSC においても、潰瘍の大きさの優位な縮小を認めたが、組織学的には有意差を認めなかった。

【考 察】潰瘍面積は優位に改善を認めたが、組織学的変化については、作製した実験的腸炎モデルは炎症が筋層に達する強い炎症であり、炎症の最大点を計測したため組織学的変化は有意差がなかったと考える。実験的腸炎モデルを再現性良く作製できたため、今後このモデルを用い、新規治療の開発や細胞移植方法の検討等できると考える。また、デバイスの開口部を変更することにより縦走潰瘍や狭窄モデルも作製できると考える。

【結 論】3D プリンターで開発したデバイスを用いて実験的腸炎モデルを再現性良く作製し得た。実験的腸炎モデルは、既存治療で潰瘍面積の改善を認め、新規治療である、ADSC 投与でも効果を認めた。