

## 11. 脂肪幹細胞移植による神経因性疼痛モデルラットの疼痛改善効果

形成外科学

今西理也, 朝戸裕貴, 梅川浩平

【目的】神経因性疼痛モデルラットにおける ADMSC 移植の有効性を検討した研究は複数存在するが, 自発痛の評価は行っていない。この研究は, 神経因性疼痛モデルラットにおいて ADMSC 移植がアロディニアだけではなく, 自発痛も改善するかどうかを検証した。

【方法】実験対象として, F344 雄ラット (体重 180~220 g, 9 週齢) を使用した。まず脂肪組織のブロックを, F344 ラットの鼠径部から取り出した。採取した脂肪組織から ADMSC を単離し, 2-4 回継代して移植に備えた。神経因性疼痛モデルラットは, Bennett および Xie により記載された方法に従って, 20 匹作成した。ラットは無作為に 2 群: ADMSC 移植群および対照群 (各群 10 匹) に割り当てた。疼痛モデルラットを作成した 1 週間後, ADMSC 移植群ラットに ADMSC を障害部位の神経上膜に移植した。対照群のラットには, リン酸緩衝生理食塩水のみを注射した。ADMSC 移植の効果は, 自発痛関連行動回数の計測による自発痛測定及び von-Frey filament test によるアロディニア測定によって評価した。疼痛の評価は, ADMSC 移植の直前及び移植後 6 週間まで行った。

【結果】自発痛関連行動回数及びアロディニアそれぞれに対して, 分割プロットデザインによる分散分析, 及びその後の検定として対応のない T 検定を施行した。その結果, ADMSC 移植により, 自発痛は移植 21 日目以降, アロディニアは移植 7 日目以降, 有意に改善を認めた。

【考察】ADMSC 移植は神経因性疼痛に対する有効な治療となる可能性が示唆された。しかし, その機序は不明であり, さらなる検討が必要であると思われた。

【結論】動物実験において, ADMSC 移植が, アロディニアだけではなく自発痛も改善することを実証した。ADMSC 移植は, 臨床現場での神経因性疼痛に対する有効な治療となり得る。

## 12. Canagliflozin は高血糖を有する NASH/HCC model mouse において脂肪肝・線維化の抑制・細胞周期の抑制を介して肝癌発症を抑制する

<sup>1)</sup> 内科学 (内分泌代謝)

<sup>2)</sup> 先端医科学統合研究施設 技術支援部門第四共同利用室

相良匡昭<sup>1)</sup>, 城島輝雄<sup>1)</sup>, 秋元一三<sup>2)</sup>, 飯嶋寿江<sup>1)</sup>, 毛塚温美<sup>1)</sup>, 水沼有威子<sup>1)</sup>, 加藤嘉奈子<sup>1)</sup>, 加瀬正人<sup>1)</sup>, 田中精一<sup>1)</sup>, 櫻井慎太郎<sup>1)</sup>, 登丸琢也<sup>1)</sup>, 薄井 勲<sup>1)</sup>, 麻生好正<sup>1)</sup>

【目的】Canagliflozin (Cana) による NASH /HCC model mouse における肝癌抑制効果を検討したため報告する。

【方法】マウスは胎生 2 日目に STZ を投与し, 5 週後から高脂肪食を投与した。Study を 2 群へ分け, Study 1 は vehicle と Cana 30 mg/kg 投与し 3 週後に屠殺。Study 2 は vehicle, Cana 30 mg/kg (5~9 W) 一時投与, Cana 30 mg/kg (5~16 W) 持続投与とし, 屠殺後に HE 染色, NAS スコア, 肝腫瘍数, 腫瘍径, 生存率などを評価した。肝線維化の評価に I 型・III 型コラーゲンを, 肝癌の評価に glutamine synthetase (GS) 染色, AFP の mRNA 発現を定量した。

Cana による vitro での直接作用を検討するため, HepG2 を使用し, 細胞増殖抑制と細胞周期を検討した。

【結果・考察】Study1 では, Cana 群は肝重量, AST, NAS スコアの有意な減少を認めた。I 型・III 型コラーゲン mRNA 定量も Cana 群で有意な低下を認めた。これらより, NASH に伴う脂肪・線維化の抑制を示した。

次に Study2 では, Cana 持続群は肝重量・AST・NAS スコアの有意な減少と, 肝腫瘍数の有意な減少を認めた。GS 染色でも, Cana 持続群は有意な染色面積率減少を認めた。AFP mRNA も Cana 持続群で有意な減少を認めた。以上から Cana による腫瘍増殖抑制効果が示された。

HepG2 において, Cana 10 uM 投与群で細胞増殖の抑制を認めた。この抑制は, G1 の cellcycle arrest が関与している可能性が示唆され, 蛋白レベルにおいても cyclinD の有意な減少が認められた。

【結語】Cana は高血糖を有する NASH /HCC model mouse において, 脂肪肝・線維化の抑制・細胞周期の抑制を介して肝癌発症を抑制する可能性が示唆された。