

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16995

研究課題名（和文）BIA-ALCLを誘導する炎症遷延メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of BIA-ALCL-induced inflammatory proliferation

研究代表者

庄司 未樹（Shoji, Miki）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：90645293

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：我々はこれまで人工乳房に対するマクロファージを中心とした免疫応答にはC型レクチン受容体（CLRs）下流のアダプター分子であるCARD9が関与し、textured typeシリコンにおいて炎症反応が遷延することを明らかとした。本研究ではこれらの反応に関わるCARD9よりさらに上流の受容体を特定することを目的とし、Dectin-1、Dectin-2、Minc1leそれぞれのKOマウスにシリコンを挿入し、病理学的、免疫学的解析を行った。それぞれの受容体KOマウスにおいてWTマウスとの有意差は認められず、これらの受容体単独の関与は否定的であり、相互的関与の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はCARD9を介したシグナル伝達経路に着目し、複数のシリコンに対する免疫学的反応を経時的に、かつ網羅的に解析を試みる初の研究である。さらに自主回収となったAllergan社のシリコンは新たな入手は不可能であるため本来なら解析不能だが、申請者らはこれまでに一定数のストックを作成しており、BIA-ALCL発生率の高いシリコンを実際に使用することが可能な貴重な研究である。本研究により炎症遷延、被膜の肥厚化に関わる発生メカニズムが解明できれば、BIA-ALCLに対する予防法の樹立、さらには乳房再建および美容外科領域まで広がった安全な生体用シリコンの開発へとつながり、社会的意義は大きいものとなる。

研究成果の概要（英文）：We have previously shown that CARD9, an adaptor molecule downstream of C-type lectin receptors (CLRs), is involved in the macrophage-based immune response to artificial breasts, and that inflammatory responses are prolonged in textured type silicone. In this study, we aimed to identify receptors further upstream from CARD9 that are involved in these reactions. We inserted silicon into Dectin-1, Dectin-2, and Minc1le KO mice and performed pathological and immunological analyses. No significant differences were observed between KO mice and WT mice, suggesting that the involvement of these receptors alone is negative and that they may be reciprocally involved.

研究分野：乳房再建

キーワード：乳房再建 人工物再建 シリコンインプラント BIA-ALCL 異物反応 慢性炎症

1. 研究開始当初の背景

乳癌患者の乳房再建手術や豊胸手術において主流となっているシリコン製の人工乳房は広く世界に普及している。しかし人工乳房に関連した合併症として、被膜収縮や近年ではプレストインプラント関連未分化大細胞型リンパ腫 (BIA-ALCL) が報告されるようになり、悪性疾患が合併症に変わったことで世界的にも非常に注目されている。本邦でのBIA-ALCL患者は現時点まで5人の発生が報告されており、今後報告が増加していく可能性は十分考えられる。シリコンインプラントは表面形状により大きく2種類に分けられ、表面に細かい凹凸があるtextured typeと、滑らかなsmooth typeがある。textured typeは、回転などの位置異常や被膜収縮が起こりにくい新しい世代の人工物であるが、BIA-ALCLはtextured typeで有意に発生率が高いとされている。しかし、これらが発生する機序は解明されておらず、シリコンの表面形状に対する免疫応答の解明は急務である。

2. 研究の目的

申請者はこれまで人工乳房に対するマクロファージを中心とした免疫応答にはC型レクチン受容体 (CLRs) 下流のアダプター分子であるCARD9が関与し、textured typeシリコンにおいて炎症反応が遷延することを明らかとした。本研究ではこれらの反応に関わるCARD9よりさらに上流の受容体を特定することを目的とする。この責任受容体が明らかになることにより、Fcタンパクなどによるリガンド阻害といった新たな炎症制御法の開発を目指す。

3. 研究の方法

野生型マウス (WT)、CARD9の上流のCLRsであるDectin-1 KO マウス、Dectin-2 KO マウス、Mincle KO マウスに対し、textured type と smooth type のシート状シリコンを背側皮下に挿入し、smooth type シリコンに対する免疫反応が現象する day14 において textured 群と smooth 群における被膜組織の病理学的解析、集積細胞、サイトカイン産生について比較検討した。

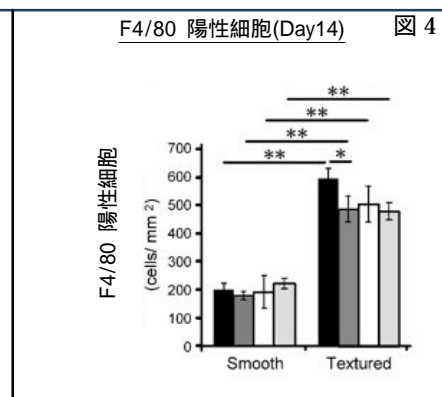
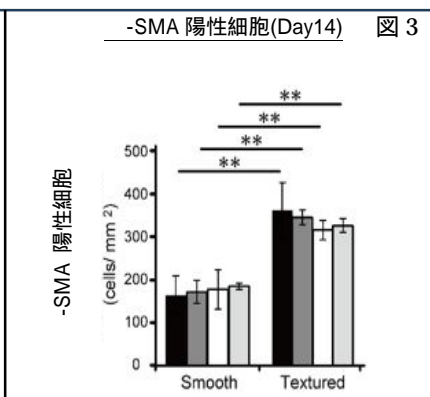
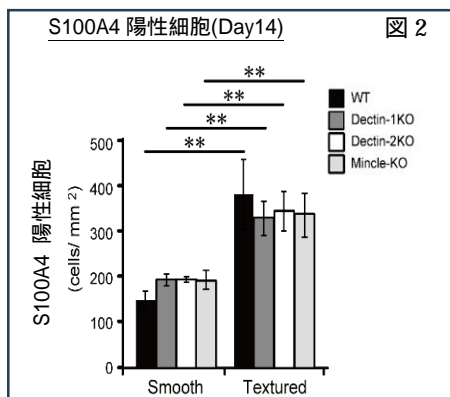
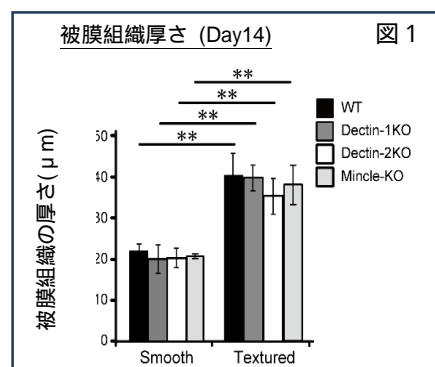
4. 研究成果

被膜組織の病理学的解析

各群において smooth 群と比べ有意に textured 群が被膜組織が厚いという結果であったが、各 KO マウスにおいて WT と比較し被膜組織の厚さに有意差は認められなかった。(図1)

集積細胞

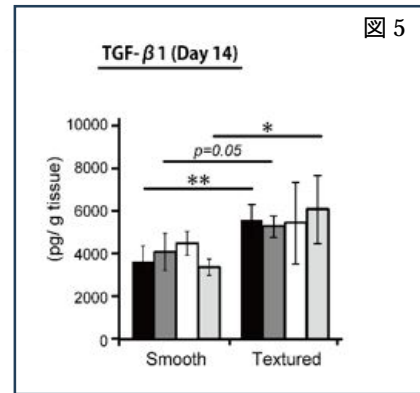
線維芽細胞 (S100A4 染色)、筋線維芽細胞 (-SMA 染色) マクロファージ (F4/80 染色) においても WT と比べ各 KO マウスにおいて有意差は認められなかった。(図 2-4)



サイトカイン産生

TGF- β 産生においても他の結果と同様に WT と比べ各 KO マウスにおいて有意差は認められなかった。(図 5)

以上のことから、Texture type シリコンにおいて被膜形成過程に CARD0 を介した反応が関与するものの、上流の CLRs である Dectin-1、Dectin-2 および Mincle がそれぞれ単独に関与しているのではなく、相互的に関与する可能性、また、他のパターン認識受容体による反応も関わる可能性が考えられ、今後更なる解析が必要であると考えられた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shoji Miki, Kanno Emi, Tanno Hiromasa, Yamaguchi Kenji, Ishi Sinyo, Takagi Naoyuki, Kurosaka Shiho, Sato Ko, Niiyama Momoko, Ito Akihiko, Ishii Keiko, Imai Yoshimichi, Kawakami Kazuyoshi, Tachi Masahiro	4. 巻 -
2. 論文標題 CARD9-mediated macrophage responses and collagen fiber capsule formation caused by textured-type breast implants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Plastic & Reconstructive Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/PRS.00000000000011152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------