

令和 3 年 8 月 20 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09484

研究課題名(和文) Adipose tissue flap creation in an in vivo Tissue Engineering Chamber in rabbit

研究課題名(英文) Adipose tissue flap creation in an in vivo Tissue Engineering Chamber in rabbit

研究代表者

田中 嘉雄 (Tanaka, Yoshio)

香川大学・医学部・客員教授

研究者番号：50171806

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)：目的) Chamber内で、血管付加脂肪組織を再生するための至適条件を検証する。  
 方法) 1. 血管束群と脂肪付き血管束群に分けて再生脂肪組織量を比較した2. 異なる血管径で、再生組織量を検証した3. chamber周囲の脂肪組織の多寡における再生組織量を検討した結果) 脂肪付き血管束群と血管径の大きい群で、大きな脂肪組織が再生された。周囲脂肪組織除去群では再生組織は得られなかった。脂肪組織部分的除去群では、再生脂肪組織は得られたが、低形成であった。結論) 脂肪付着した大きな血管を用いることが、より大きな脂肪組織の再生に有用であることが示された。周囲脂肪組織の存在も、脂肪再生に必要であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果：In vivo chamber内で再生可能なadipose flapの臨床応用への前段階として、どのような因子がadipose flapの再生量に影響するかを検討した。結果：血管束への脂肪組織の付着、用いる血管束の血管径、chamber周囲の脂肪組織の存在、がadipose flap再生に影響することが示された。学術的意義：adipose flap再生における影響因子を検討した報告は初めてである。社会的意義：乳癌などの再建材料として、donorの犠牲を少なくできるadipose flapを再生するに当たって配慮すべき因子が明らかにされたことは、臨床応用への発展に貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：Purpose: To clarify the optimal conditions for regenerating vascularized adipose tissue in Chamber.

Method: 1. The amount of regenerated adipose tissue was compared between the groups of blood vessel bundles and of adipose flap. 2. The amount of regenerated tissue was verified between the groups with different blood vessel diameters. Results: Large adipose tissue was regenerated in the adipose flap group and the group with large blood diameter. No regenerated tissue was obtained in the surrounding adipose tissue-removed group. In the adipose tissue partial removal group, regenerated adipose tissue was obtained, but the volume was low. Conclusion: It was shown that the use of large blood vessels with fat attached is useful for the regeneration of larger adipose tissue. The presence of surrounding adipose tissue has also been shown to be required for fat regeneration.

研究分野：形成外科

キーワード：再生医療 脂肪再生 血管付加脂肪組織 乳房再建 チャンバー 血管束

### 1. 研究開始当初の背景

(1)乳癌切除で生じた組織欠損部に対して、自家組織移植やインプラントによる再建が行われている。自家組織移植は、身体から採取されるため犠牲を伴い、採取できる組織量にも限界がある。一方、インプラントは人工物であるため感染や露出など安全面上の問題がある。これらの問題を解決する方法として再生医療が注目され、最近では脂肪幹細胞(ADSCs)を用いた研究が世界的に注目されている。しかし、この方法で再生できる脂肪組織量が少なく、普及には至っていない。われわれは、*in vivo* TEC 内で栄養血管付加脂肪組織(adipose flap)を再生することに成功した。

(2)この再生 adipose flap は、1)再現性を有し、12週で再生されること、2)長期間 adipose flap の volume と形は維持されることが明らかとなった。即ち、培養脂肪細胞、脂肪幹細胞(ADSCs)、iPS 誘導脂肪細胞などの脂肪関連細胞を用いなくても、生体内で適切な環境を提供すれば chamber 内で adipose flap が再現性を持って再生できることを明らかにした。

### 2. 研究の目的

本研究では、臨床への応用において adipose flap 再生に影響する因子を検討した。

### 3. 研究の方法

(1)移植血管束(浅下腹壁動静脈血管束)を用いた場合と、血管束に脂肪を少量付着した adipose tissue attached flap を用いた場合の再生脂肪組織量を比較した(図1)。各群n=5 で実験動物：ウサギ

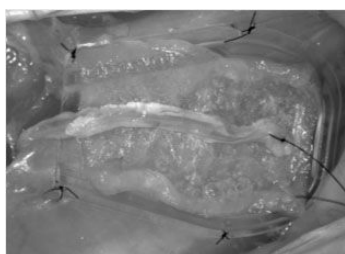


図1. 血管束のみ



血管束の周囲に脂肪組織が付着

(2)留置 chamber 周囲の脂肪組織を除去したグループと周囲脂肪組織を温存した場合とで、再生組織量と再生脂肪組織量とを比較した(図2)。脂肪組織を除去した4週、8週、12週群での再生組織及び再生脂肪組織量を脂肪組織温存グループと比較検討した。各群n=5 実験動物：ウサギ

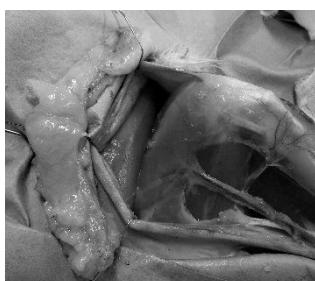
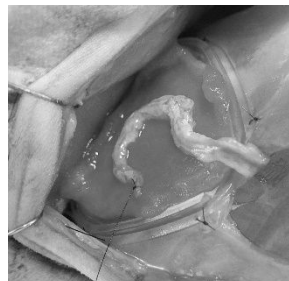


図2. 鼠径部脂肪組織の除去



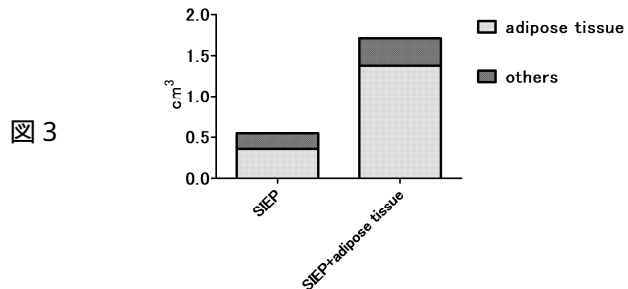
脂肪組織除去した鼠径部へ chamber を移植

(3) Vascular source として、浅下腹壁動静脈と副伏在動静脈（既存データ有）を用いた場合の埋入 12 週における再生脂肪組織量を比較した(n=5)。

(4) また、再生脂肪組織量が少ない場合に、再度 collagen sponge, PRP と bFGF を追加投入することで脂肪組織量を増加させることが可能かについても検討した。

#### 4. 研究成果

(1) 血管束に脂肪組織を少量付着した adipose tissue attached flap で再生脂肪組織量が多かった(p<0.0001)。結論) 血管束単独よりも、血管束に脂肪組織を付着した方が、組織再生と脂肪再生に有利であることがわかった(図3)。

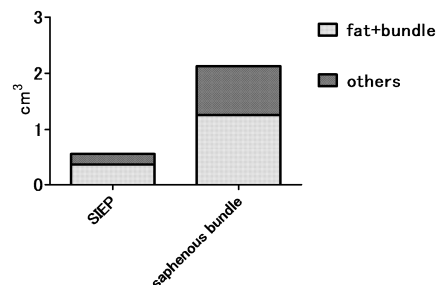


(2) 周囲脂肪組織を全切除したグループでは、再生脂肪組織は得られなかった。追加実験：周囲脂肪部分切除グループで検討したところ、低形成であるが再生脂肪組織は得られた。

結論) 脂肪再生には、周囲脂肪組織の存在が必要であることが示された。

(3) 12 週における脂肪再生量は、SIEP (浅下腹壁血管茎) < 副伏在動静脈血管束 (p<0.0001) であった(図4)。

結論) 大きい血管径の血管束が、組織再生と脂肪組織の再生に有利であった。



(4) 再生脂肪組織量が少ない場合に、再度 collagen sponge, PRP と bFGF を追加投与したが、再生脂肪組織量は増加しなかった。

結論) 再生組織は血管新生に応じて最大限に増加した血流で栄養されている。このため、再度 collagen sponge, PRP と bFGF を追加投与しても栄養する血流が増加しないので組織再生は行われない。即ち、再生脂肪組織量が少なくても、用いた血管束の血流に応じて最大限に再生されていると考えられる。

以上から、臨床への応用において adipose flap を再生するために考慮すべき事項は以下の通りである。

- (1) 必要な再生組織の大きさに応じたサイズの血管束を用いる
- (2) 血管束は、単独で用いるのではなく、少量の脂肪組織を付着する
- (3) chamber は脂肪組織の豊富な場所に留置する
- (4) 再建部位に脂肪組織が少ないなど、脂肪再生に不利な状態にある場合は、環境の良い部位で一旦組織を再生し、これを再建部位に移行して用いる

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 Tanaka Yoshio, Tamai Motogi, Taguchi Noriyuki, Niyazi Aizezi, Ueno Masaki, Nagasao Tomohisa	4. 巻 73
2. 論文標題 Spontaneously Generated Large Adipose Flaps in in vivo Tissue Engineering Chambers (TECs)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery	6. 最初と最後の頁 1889-1896
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bjps.2020.05.016	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田中嘉雄
2. 発表標題 Spontaneously generated large adipose flaps in in vivo tissue-engineering chambers
3. 学会等名 第29回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三柳友樹 田中嘉雄
2. 発表標題 long-term stability of the tissue engineered adipose flap
3. 学会等名 第29回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

〔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
---------	---------