

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10008

研究課題名(和文)埋め込み型知覚皮弁と脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた再建乳房知覚化の試み

研究課題名(英文)Attempt to sensitize reconstructed breast using embedded innervated flap and adipose-derived stem cells

研究代表者

富田 興一(Tomita, Koichi)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：90423178

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：乳房再建術において、皮膚温存乳房切除(SSM)や乳輪乳頭温存乳房切除(NSM)における知覚皮弁の有用性は不透明である。本研究では、ラット背部皮膚知覚皮弁モデルを用いて、知覚皮弁がSSMやNSM後の皮膚知覚回復において有用か検討した。ラットの背部皮神経をTh13の左内側枝のみ残して全て切除することで、ラット背部に皮膚無知覚領域に囲まれた知覚領域を作成し、知覚領域を島状皮弁として挙上した後、皮下へ埋め込んだモデルを作成した。術後、皮下へ埋め込んだ皮弁周囲には知覚域が再生し、その範囲内には神経線維が再生していた。これらの結果は、SSMやNSM後において知覚皮弁が有用である可能性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳房再建術においては、審美的な結果だけでなく、感覚機能も術後QOLのために重要である。知覚皮弁は、皮島が大きく露出する従来型乳房切除(CM)後の再建においてその有用性が報告されているが、皮膚温存乳房切除術(SSM)や乳頭温存乳房切除術(NSM)における有用性は不透明であった。本研究の結果は、SSMやNSM後においても、CM後と同様に再建乳房の知覚障害の改善に知覚皮弁の利用が有効である可能性を示唆している。埋め込み型知覚皮弁による乳房再建は、現在確立した治療法の存在しないSSM、NSM後の感覚障害に対する治療の選択肢となる可能性があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In breast reconstruction, whether innervated flaps are useful in skin-sparing mastectomy (SSM) and nipple-sparing mastectomy (NSM) remains unclear. This study aimed to examine the usefulness of innervated flaps in restoring sensation after SSM and NSM using a rat model. Dorsal cutaneous nerves of rats were entirely eliminated except for the medial branch of the dorsal cutaneous nerve of thoracic segment 13, resulting in an innervated field surrounded by a denervated field. The innervated field was elevated as an innervated island flap and then subcutaneously embedded. Postoperatively, the mechanonociceptive field expanded around the embedded innervated flap and nerve fibers were observed in the dermis of the new mechanonociceptive field. These results suggest that innervated flaps may be useful in reconstruction post-SSM/NSM.

研究分野：形成外科

キーワード：乳房再建 知覚皮弁 埋め込み型皮弁

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

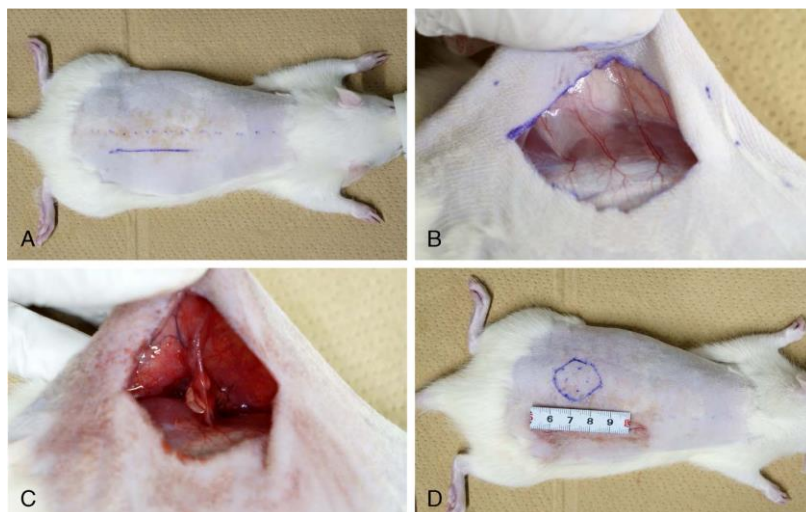
近年、乳がん術後乳房欠損に対する再建術の進歩により、再建乳房の整容性は向上している。一方、再建乳房の審美的な結果と比較して、知覚機能結果は軽視される傾向にある。再建乳房の知覚機能低下は術後の無知覚域の低温熱傷やQOL低下の原因となるため、乳房再建術においては整容面だけでなく知覚機能の改善も重要である。皮弁の皮島露出が大きくなる事が多い従来型乳房切除 (CM) では、知覚皮弁の利用が再建乳房の知覚改善に有効であることがこれまで報告されている。しかし、近年においては、より整容性を重視した皮膚温存乳房切除術 (SSM) や乳頭温存乳房切除術 (NSM) が普及してきた。SSM や NSM においては、CM と異なり皮弁の皮島は大部分が脱上皮化され、皮島は体表へ露出しないか、もしくは乳輪乳頭部のみとなることが多い。このような場合、皮下に埋め込まれた知覚皮弁から乳房皮膚への神経再生が生じるならば、再建乳房の知覚機能改善につながる可能性があるものの、現時点でそれを示唆する証拠は殆どない。

2. 研究の目的

本研究では、皮下に埋め込まれた知覚皮弁が皮膚の知覚再生にどのような影響を及ぼすかをラットの背部脱神経モデルを用いて検証し、SSM や NSM 後の再建乳房の知覚再生に埋込み型知覚皮弁が有用であるかを検討した。

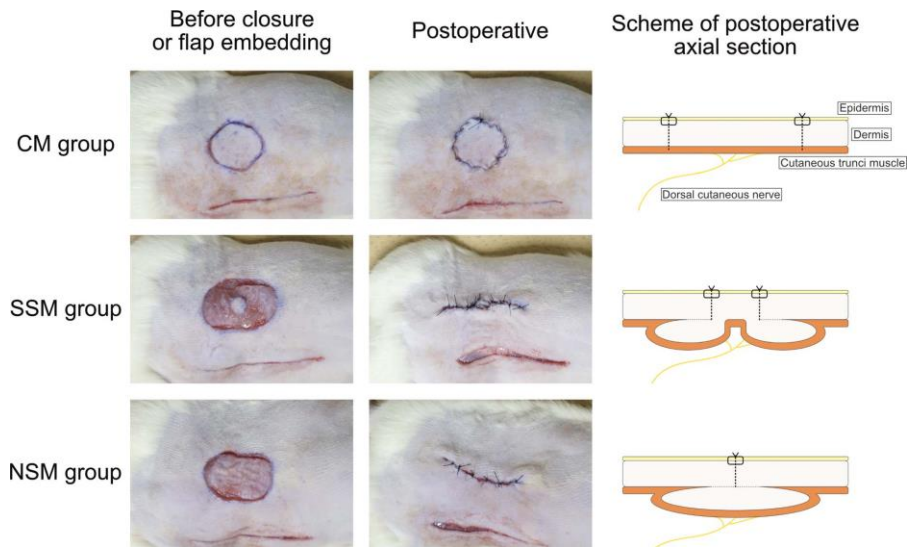
3. 研究の方法

過去に報告されている通り、ラット背部の知覚域 (機械的侵害受容域) は鑷子によるピンチングで皮筋の収縮反応 (CTM) が見られ、マッピングが可能である。また、背側皮神経の Th13 からの分枝 (mDCN-T13) を残して他の神経を切除することで、ラット背部において皮膚無知覚域内に孤立した知覚域を作成することが可能である。これを利用し、孤立した知覚域を脱上皮化して無知覚域皮下に埋め込むことで、SSM・NSM 術後の皮膚無知覚域に、知覚皮弁を移植した状況を想定したラットモデルを作成した。具体的には、ラット背部の体毛を除去した後、背部右側に 5cm の皮膚切開を置いた (Figure 1A)。皮筋下において、広背筋から立ち上がる DCN を同定後 (Figure 1B)、mDCN-T13 を除いて全て切除し (Figure 1C)、中枢側の神経断端を広背筋内へ埋没させることで、無知覚域内の孤立した知覚域を作成した。そして mDCN-T13 による知覚域を鑷子によるピンチングによりマッピングした (Figure 1D)。



(Figure. 1)

ラットはCM群、SSM群、NSM群に分割し、CM群では知覚域の辺縁全周において皮膚を全層で切開し、そのまま再縫合した (Figure 2 上段パネル)。SSM群では知覚域中央における直径5mm程度の円形領域を除いて脱上皮し、左右の知覚域辺縁のそれぞれ約3分の2において皮膚および皮筋を全層で切開することで、皮筋を茎とする縦方向のbi-pedicled island flapを作成した (Figure 2, 中段パネル)。その後、脱上皮した領域を無知覚域の皮下に埋め込むように縫縮した。NSM群では知覚域の全てを脱上皮した後、SSM群と同様にbi-pedicled flapを作成し、脱上皮した領域を無知覚域の皮下に埋め込むように縫縮した (Figure 2, 下段パネル)。CM群はCM後に知覚皮弁の皮島が大きく体表に露出する再建、SSM群はSSM後、乳輪乳頭部のみ知覚皮弁の皮島が露出する再建、NSM群はNSM後、知覚皮弁を全て脱上皮し皮下に埋め込む再建をそれぞれ想定している。

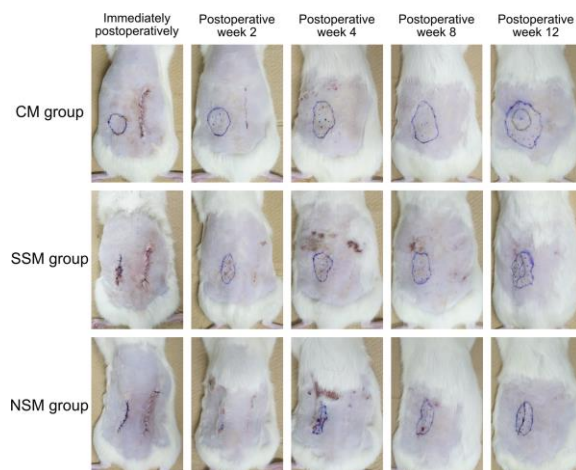


(Figure. 2)

術後、CTM反射を用いて、術後2・4・8・12週時点の経時的な知覚域の面積変化を計測し、Schwann細胞・神経軸索マーカーのS-100・PGP9.5に対する免疫染色で知覚再生域真皮内の神経線維の組織学的な再生の程度を評価した。

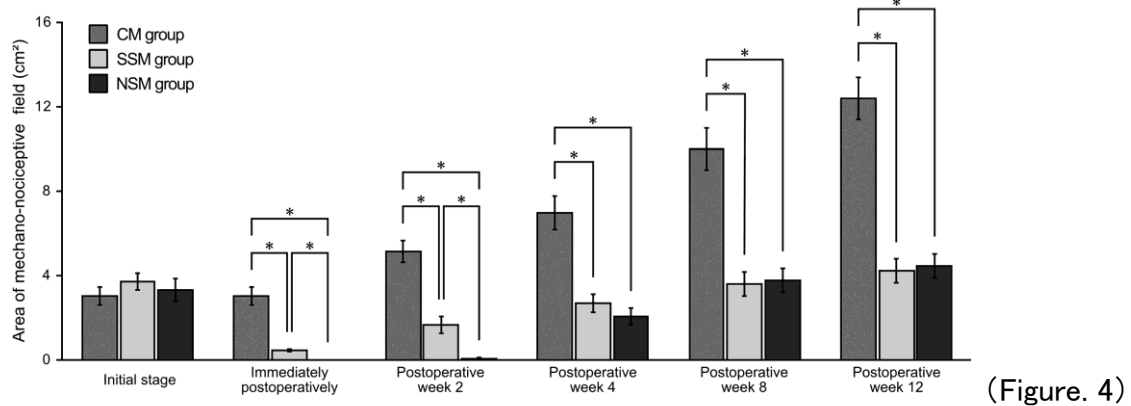
4. 研究成果

CM群では、知覚域は観察期間中、経時的な拡大を認めた。SSM群では、術直後の知覚域は、脱上皮した皮膚の埋め込みにより皮島領域のみとなったが、CM群と同様に、経時的な拡大を認めた。NSM群においては、術直後は脱上皮化した皮膚の埋め込みにより知覚域は消失したが、術後4週目以降は全ての動物において知覚域が出現し、それ以降は徐々にその面積の拡大を認めた (Figure 3)。

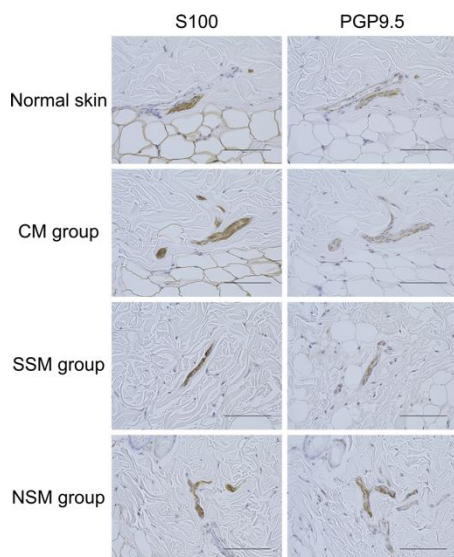


(Figure. 3)

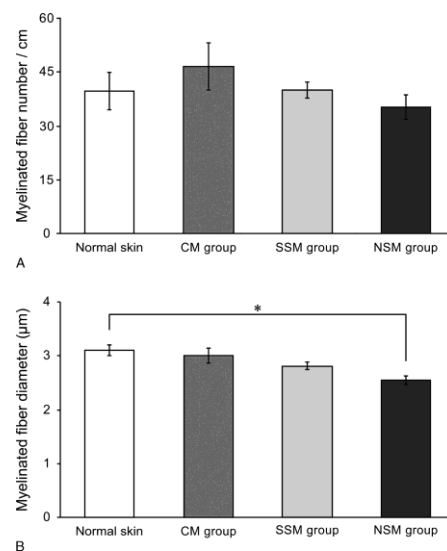
mDCN-T13による初期知覚域はCM群で $3.0 \pm 0.4 \text{ cm}^2$ 、SSM群で $3.7 \pm 0.4 \text{ cm}^2$ 、NSM群で $3.3 \pm 0.5 \text{ cm}^2$ であり、各群間で有意差を認めなかった。術直後と術後2週における知覚域面積はCM群、SSM群、NSM群の順で大きな値を示し、各群間で有意差を認めた($P < 0.05$ 各群間)。術後12週間における知覚域はCM群で $12.4 \pm 1.0 \text{ cm}^2$ であり、SSM群($4.2 \pm 0.6 \text{ cm}^2$)とNSM群($4.4 \pm 0.6 \text{ cm}^2$)に比べて有意に大きかったが、SSM群とNSM群の間には有意な差を認めなかった (Figure 4)。



免疫組織染色切片においては、CTM反射を認めた部位の真皮内には多数のPGP9.5陽性神経軸索およびS-100陽性ミエリン化神経線維が観察された (Figure 5)。再知覚化域真皮内におけるS-100陽性ミエリン化神経線維の数は、CM群で $46.4 \pm 6.6 / \text{cm}$ 、SSM群で $39.8 \pm 2.2 / \text{cm}$ 、NSM群で $34.9 \pm 3.3 / \text{cm}$ 、健常皮膚で $39.6 \pm 5.2 / \text{cm}$ であり、各群間に統計学的に有意な差を認めなかった (Figure 6A)。一方、S-100陽性ミエリン化神経線維の直径はCM群で $3.01 \pm 0.14 \mu\text{m}$ 、SSM群で $2.81 \pm 0.07 \mu\text{m}$ 、NSM群で $2.55 \pm 0.08 \mu\text{m}$ 、通常皮膚では $3.10 \pm 0.10 \mu\text{m}$ であり、NSM群は通常皮膚と比較し有意に小さな値を示した ($P < 0.05$) (Figure 6B)。



(Figure. 5)



(Figure. 6)

本研究の結果、SSM群、NSM群においても、神経知覚域の回復と経時的な拡大が確認され、皮下に埋め込まれた知覚皮弁により無知覚皮膚の知覚再生が起こりうることを示唆された。これは、SSMやNSM後においてもCM後と同様に知覚障害の改善に知覚皮弁の利用が有効である可能性を示唆している。埋込み型知覚皮弁による乳房再建は、現在確立した治療法の存在しないSSM、NSM後の感覚障害に対する治療の選択肢となる可能性があると考えられた。

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 Otani Naoya, Tomita Koichi, Taminato Mifue, Kuroda Kazuya, Yano Kenji, Kubo Tateki	4. 巻 88
2. 論文標題 Sensory Reinnervation With Subcutaneously Embedded Innervated Flaps	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Plastic Surgery	6. 最初と最後の頁 e1 ~ e8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/SAP.0000000000002973	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大谷直矢、富田興一、ほか
2. 発表標題 埋め込み型知覚皮弁による皮膚再知覚化の検討
3. 学会等名 第31回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021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
研究分担者	矢野 健二 (Yano Kenji) (40174560)	大阪大学・医学系研究科・招へい教授 (14401)	

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
---------	---------