

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18926

研究課題名（和文）生体内で脂肪に置換される吸収性材料の開発

研究課題名（英文）Development of the bioabsorbable implant substituted by adipose tissue in vivo

研究代表者

荻野 秀一（Ogino, Shuichi）

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：30782396

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）：乳癌患者数の増加と共に乳房再建の需要が高まっている。現在行われている乳房再建方法には様々な問題点があるため新たな方法を開発している。生体内で圧を回避する空間を長期間維持すればその内腔に脂肪が形成されるというアイデアを用い、既に悪性腫瘍の再発や転移を起こす可能性低く、かつ後日除去不要な吸収性材料のみで作成した材料を開発した。

本研究では、その材料の形態を再検討することと、長期間埋入することでの影響を検討した。ラットモデル、白色家兎モデルでの検討で、ポリL乳酸のメッシュで内腔を維持し、内腔にコラーゲンスポンジを充填した材料が24か月の長期間形成された脂肪を維持することが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で用いた材料は、生体内に長期間留置することで脂肪に置換される材料である。かつ、細胞や細胞成長因子を用いていないため、乳癌術後などの悪性腫瘍切除部位にも、再発や転移の危険性なく安全に使用することができる。そのことから、既存の乳房再建方法に比べ、生体への侵襲も少なく、簡便安全に使用できる方法である。本研究結果は、乳癌患者の乳腺摘出後の再建に必要とされる大きな脂肪再生へつながる。

研究成果の概要（英文）：As the number of breast cancer patients increases, the demand for breast reconstruction is increasing. Currently, the methods of breast reconstruction have various problems.

We try to develop a new method to solve these problems. It is reported that the adipose tissue is regenerated under the condition that the space to be able to avoid the tissue pressure was maintained in vivo for a long period. We developed the bioabsorbable materials, that is unlikely to cause recurrence or metastasis of malignant tumors and do not need to be removed later.

In this study, we investigated the superior shape of material for adipogenesis and the maintenance of regenerated adipose tissue after long-term implantation. In a rodent model and a rabbit model, it was found that the mesh implants of poly-L lactic acid containing collagen sponge maintained the internal space and regenerated adipose tissue for a long period of 24 months.

研究分野：組織再生

キーワード：脂肪再生 ポリL乳酸 コラーゲン 再生医療 乳房再建

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

乳癌患者数は近年増加(2015年度の国内新規罹患者数約9万人、女性11人に1人)している。5年生存率は90%を超え、乳癌治療は術後のQOL(生活の質)を保つ質の高い再建治療が望まれている。現在、腹直筋皮弁や広背筋皮弁などの自家組織移植、シリコンインプラントなどの人工物を用いた治療が保険適用され広く行われている。しかし、自家組織採取部に伴う機能障害、大きな瘢痕、インプラント破損やカプセル拘縮といった人工物を入れている限り一生継続合併症の問題がある。また、脂肪移植も行われるが、生着率は依然として低い。これら諸問題を解決する新規治療の開発が急務である。

再生医療、特に細胞治療と人工材料の急速な発展により、種々の組織が再生可能となった。脂肪再生に関して、コラーゲンスポンジ、脂肪由来幹細胞(ASC)と塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)を併用すれば脂肪が再生される。(Ito, R. et al. J Tissue Eng Regen Med 2014; Tsuji, W. et al. Tissue Eng Part A 2009) また、脂肪移植時に濃縮ASCを混合することで生着率を上昇させるといった方法もある。

しかし、乳癌術後患者への細胞成長因子、細胞の投与は再発予防の観点から避けるべきである。bFGFは悪性腫瘍患者への投与は禁忌であり、ASCは、乳癌を誘導、再発させる可能性が指摘されている。(Alperovich, M. et al. Ann Plast Surg 2014)

### 2. 研究の目的

現在行われている様々な軟部組織再建の方法にかわる新たな治療方法として細胞、細胞成長因子を用いず、埋入するのみで脂肪に置換される吸収性材料の開発を行っている。本研究では、吸収性材料の最適な形態と長期埋入による影響を検討する。これにより、乳癌患者の乳腺摘出後の再建に必要なとされる大きな脂肪再生へとつながる。

### 3. 研究の方法

先行研究によりポリ L 乳酸(PLLA)メッシュの外郭とコラーゲンスポンジの内郭を持つ吸収材料が生体内で脂肪に置き換わることは示唆されている。本研究では、PLLAの形態の再検討と中型動物(白色家兎)を用いた長期検討を行い以下の点を明らかにする。

- ・ PLLA材料の形態の再検討、つまり更に強度の強い材料を作成しラットに埋入する。
- ・ 白色家兎を用い、更に2年間の埋入検討を行う。

#### (1) 埋入材料の作成

内腔維持材料としてPLLA、充填材料としてコラーゲンスポンジ(Pelnac®)を用い作成した。

##### ラット実験

先行実験で用いたメッシュ状の埋入材料より強固な材料としてPLLAのシートから作成された中腔の楕円球体に多数の間隙を開けた埋入材料(有孔カプセルインプラント)を作成する。その材料にコラーゲンスポンジ充填の有無から2群を作成した。(図1)

##### 白色家兎実験

PLLAの糸を編み込み作成したメッシュ状の楕円球体埋入材料(メッシュインプラント)にコラーゲンスポンジを充填した群と、有孔カプセルインプラントにコラーゲンスポンジ充填の有無から2群、合計3群の埋入材料を作成した。(図2)

#### (2) in vivoでの内腔維持期間、脂肪の再生について検討

##### ラット鼠径部への材料の埋入

有孔カプセルインプラント2群を埋入し、比較検討した。

##### 白色家兎の鼠径部への材料の埋入

白色家兎の鼠径部のfat pad内に処置を行い、control群、sham operation群、上記作成した3類の材料埋入群の合計5群で比較検討を行う。

#### (3) 組織採取

ラットモデルでは埋入6か月、12か月後に、白色家兎モデルでは、埋入12か月、24か月後に組織を採取し、下記の項目を評価した。

- ・ 採取組織の重量、体積
- ・ インプラント内外の新生組織断面積、新生脂肪の断面積  
: oil Red O染色で脂肪を確認し、HE染色切片を用いて測定する。
- ・ 新生血管や炎症の比較  
: 免疫染色(CD31、マクロファージ)

図1: ラットモデル カプセルインプラント

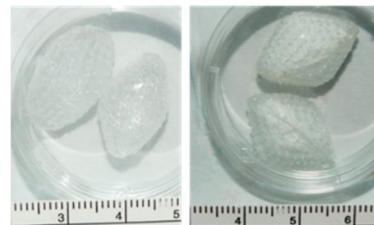
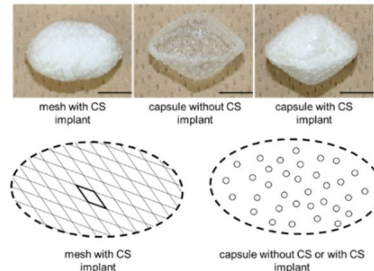


図2: 白色家兎モデル インプラント Bar 1cm



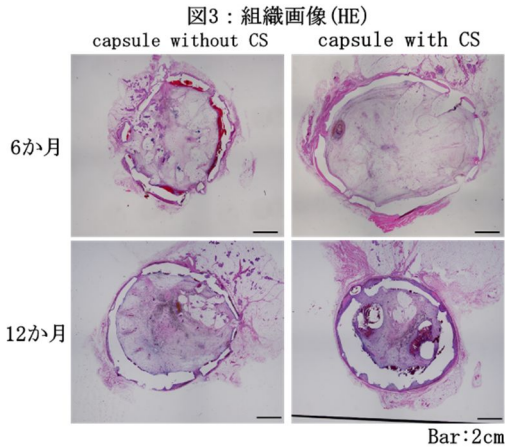
#### 4. 研究成果

##### (1) PLLA 材料の形態の再検討：ラット埋入モデル

PLLA のシートから作成された中空の楕円球体に多数の間隙を開けた埋入材料(有孔カプセルインプラント)にコラーゲンスポンジ(CS)充填の有無から 2 群(capsule without CS 群、capsule with CS 群)を作成した。

ラットの単径部の fat pad 内に埋植し、埋入 6、12 か月で組織採取した。

採取組織の重量・体積は埋入 6、12 か月ともに CS 充填の有無で有意差は認めなかった。組織学的評価ではインプラント内腔に埋入 6 か月後から間隙の隙間から内腔に沿って脂肪形成を認めた。(図 3)しかしながら、埋入 7、8 か月頃より、埋入部位に腫瘍(肉腫など)を発生する個体(図 4)を認めたため、ラットモデルでの検討を中止した。



##### (2) 2 年間の埋入検討：白色家兎埋植モデル

下記の内容を (Ogino, et al. J Tissue Eng Regen Med 2018)にて公表した。

CS 充填メッシュインプラント、CS 充填カプセルインプラント、CS 充填なしカプセルインプラント充填の有無の 3 種の埋入材料を作成した。

白色家兎の単径部に処置を行い、control 群、sham operation 群、上記作成した 3 類の材料埋入群(mesh with CS 群、capsule without CS 群、capsule with CS 群)の合計 5 群で比較検討を行った。

埋入 12 か月、24 か月後に組織を採取した。(図 5)

採取組織の重量・体積は、埋入 12 か月では、mesh with CS 群と capsule2 群が他の 2 群より大きく、その中でも capsule with CS 群が最も大きかった。埋入 24 か月では、mesh with CS 群が最も大きかった。

インプラント内腔の新生組織、新生脂肪の断面積、新生組織に占める脂肪の比率は 3 群間に有意差を認めなかった。capsule with CS 群は埋入 24 か月で 12 か月より小さくなった。

(図 6、7a,b,c)

組織切片上の全組織の評価では、capsule2 群は埋入 12 か月で新生組織、新生脂肪ともに大きかったが、埋入 24 か月では大きく減少した。一方 mesh with CS 群は埋入 24 か月で最も大きくなった。新生組織に占める脂肪の比率は、埋入 24 か月で群間に有意差を認めなかった。(図 6、7d,e,f)

図5：採取組織像

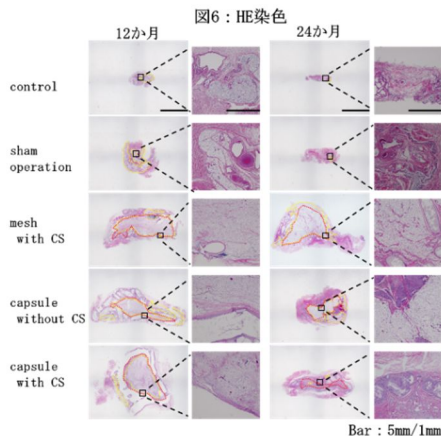
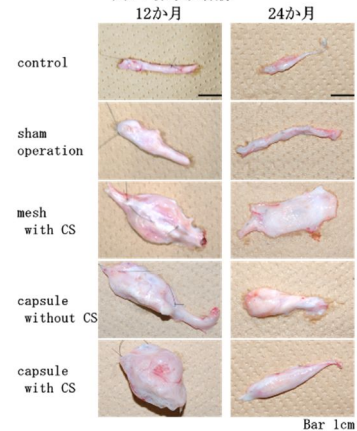
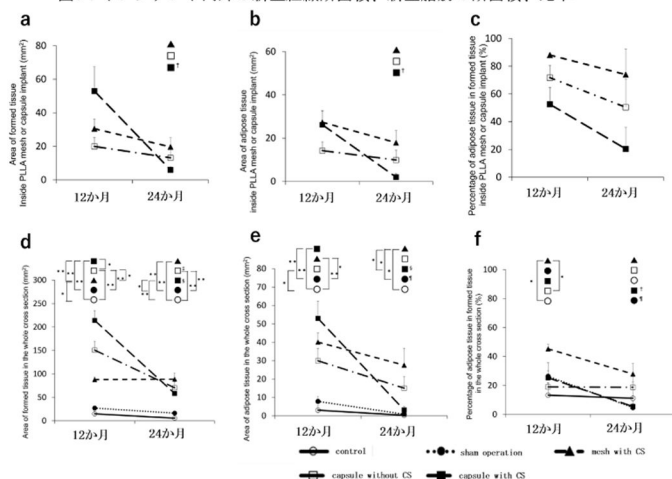


図7：インプラント内外の新生組織断面積、新生脂肪の断面積、比率

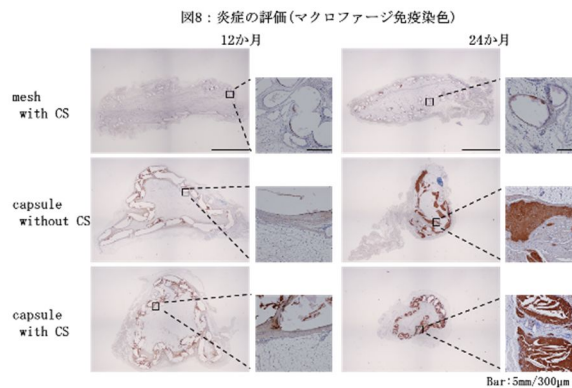


炎症の評価は、capsule2 群は PLLA 周囲に強い炎症を認めたが、mesh with CS 群では炎症が少なかった。(図 8)

これらの結果から、CS を充填した PLLA mesh は埋入 12 か月で形成された脂肪を 24 か月まで維持しており、脂肪形成に優れた材料・形態であることが分かった。

(3) 本研究結果より、PLLA mesh の外殻に CS を充填した材料が長期間(2 年)内腔を維持し、内部に形成された脂肪を保持する材料として優れていることが解明された。しかしながら、白色家兎モデルで用いた材料は短径 20 mm 長径 30 mm の回転楕円体であり、臨床応用に向けて用いるにはサイズは大きいため、先行研究でのラットモデルで用いた短径 8 mm 長径 18 mm の回転楕円体を基本サイズとして用いることとした。

本材料の材料・形態以外にも、より臨床に沿った埋植条件やより優れた材料・形態などを検討していく、同時に、より大量の脂肪形成を可能とするモデルでの検討をミニブタなどで行う。



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 Ogino Shuichi, Sakamoto Michiharu, Lee Sunghee, Yamanaka Hiroki, Tsuge Itaru, Arata Jun, Sakamoto Yuki, Kambe Yusuke, Yamaoka Tetsuji, Morimoto Naoki	4. 巻 14
2. 論文標題 De novo adipogenesis using a bioabsorbable implant without additional cells or growth factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 920 ~ 930
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/term.3041	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6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Shuichi Ogino, Michiharu Sakamoto, Takashi Nakano, Sunghee Lee, Hiroki Yamanaka, Yusuke Kambe, Atsuhiko Arakawa, Junko Okano, Tetsuji Yamaoka, Yoshihisa Suzuki, Naoki Morimoto
2. 発表標題 DEVELOPMENT OF A BIOABSORBABLE IMPLANT FOR REGENERATION OF ADIPOSE TISSUE
3. 学会等名 TERMIS 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荻野秀一, 坂本道治, 仲野孝史, 李成姫, 加藤優季, 山内康治, 山岡哲二, 鈴木義久, 森本尚樹
2. 発表標題 乳房再建用人工脂肪の開発
3. 学会等名 第59回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荻野秀一, 李成姫, 神戸裕介, 坂本道治, 岡野純子, 山内康治, 山岡哲二, 森本尚樹
2. 発表標題 新規乳房再建材料の開発
3. 学会等名 第63回日本形成学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荻野秀一、坂本道治、李成姫、神戸裕介、岡野純子、山内康治、山岡哲二、森本尚樹
2. 発表標題 乳房再建用人工脂肪の開発
3. 学会等名 第29回日本形成学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荻野秀一、坂本道治、李成姫、神戸裕介、奥村早紀、岡野純子、山内康治、山岡哲二、森本尚樹
2. 発表標題 脂肪組織を形成する吸収性人工材料(人工脂肪)の開発
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荻野秀一、坂本道治、山中浩気、神戸裕介、山岡哲二、奥村早紀、山内康治、森本尚樹
2. 発表標題 脂肪組織を形成する吸収性人工材料の材質の検討
3. 学会等名 第28回日本形成外科基礎学術集会
4. 発表年 2019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
---------	---------