

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18432

研究課題名(和文)人工乳房に対する未分化大細胞型リンパ腫発生機序の解明-免疫反応と慢性炎症の関与-

研究課題名(英文) Mechanism of Anaplastic Large Cell Lymphoma Development in Response to Silicone Breast Implant - Involvement of Immune Response and Chronic Inflammation-

研究代表者

三浦 千絵子 (MIURA, Chieko)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：80509240

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拘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)が問題となっているが、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。申請者は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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プレストインプラント関連悪性リンパ腫(BIA-ALCL)発生へとつながるメカニズムには過剰な免疫反応やバイオフィルム形成が関わっているとされているが、表面形状の異なるシリコンがどのようなシグナル伝達経路を介してこのような反応に至るのかを解析した研究は存在しない。

本研究ではCARD9を介したシグナル伝達経路に着目し、textured typeシリコンを認識する受容体の特定に至れば、BIA-ALCLの発生に起因する炎症遷延化を阻害することによるBIA-ALCLの予防法の確立および生体に安全なシリコンの開発へとつながり、研究の社会的意義は非常に大きい。

研究成果の概要(英文)：Silicone breast prostheses, which are the mainstay of breast reconstruction surgery and breast augmentation for breast cancer patients, are widely used around the world.

However, capsular contracture and breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) have recently become problems as complications associated with artificial breasts, but the mechanism of their occurrence has not been clarified, and clarification of the immune response to the silicone surface shape is an urgent task.

The applicant has demonstrated 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 silicone.

研究分野：乳房再建

キーワード：異物反応 シリコンインプラント 人工物再建 BIA-ALCL 被膜組織

1. 研究開始当初の背景

乳癌術後の乳房再建術や豊胸術において、シリコン製の人工物は広く普及している。

しかし、近年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 WHO で新たな ALCL とし て分類され、死亡例も報告されている。これにより 2019 年 7 月より FDA はこれまで本邦で乳房再建に使用 していた Allergan 社製品の世界的な自主回収を決定し、現在日本の乳房再建患者に使用できる人工物が存 在しない 非常事態となった。BIA-ALCL は表面に凹凸のあるテクスチャードタイプの人工物での発生が多い とされているが発生機序は解明されておらず、原因究明が急務である。

2. 研究の目的

本研究では、シリコンに対する生体反応に対して動物実験にて体系的に解析を行い、シリコンの表面 形状の違いによる免疫学的反応および関与するシグナル伝達経路、慢性炎症遷延と Biofilm との関連性 について検討することを目的とする。これにより BIA-ALCL 発生機序、予防および治療の確立を目指す。

3. 研究の方法

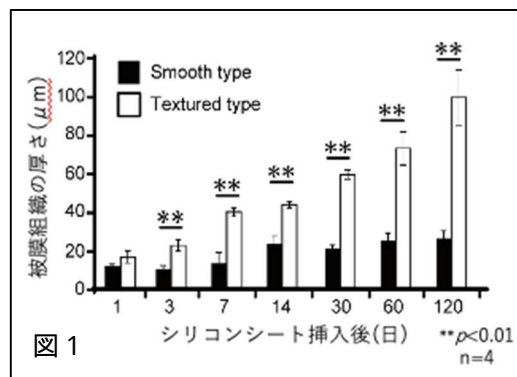
野生型マウス、CARD9 KO マウスに textured type と smooth type のシート状シリコンを背側皮下に挿入 し、textured type 群と smooth type 群、擬似手術群間で 被膜組織の厚さの経時的変化、集積細胞、サイト カイン産生について比較検討した。

《解析 time point 術後 1 日、3 日、14 日、30 日、60 日、120 日

4. 研究成果

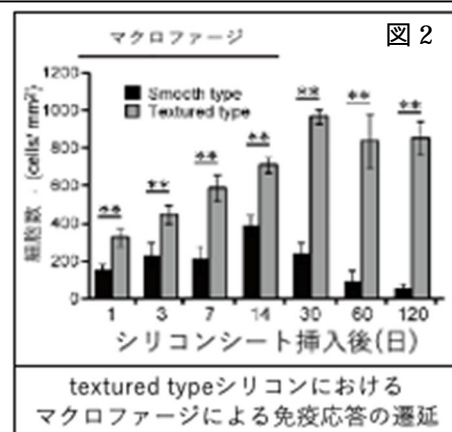
(1) 被膜組織の病理学的解析

day3 以降で有意に textured 群の被膜組織が厚く、smooth 群では day14 以降の厚さは横ばいであるのに対し textured 群では経時的に増加傾向を認めた。(図 1)



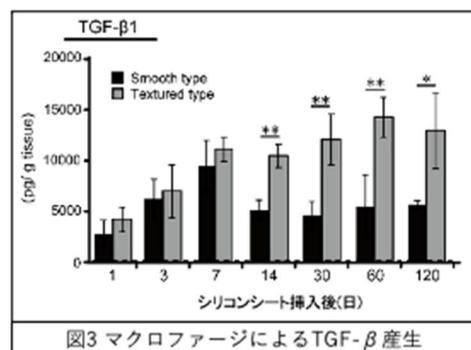
(2) 集積細胞

Textured type シリコンではマクロファージの集積が 120 日まで持続することが明らかとなった。(図 2)



(3) サイトカイン産生

TGF-β 産生において、病理学的解析と同様に textured type において産生の持続を認めた。(図 3)

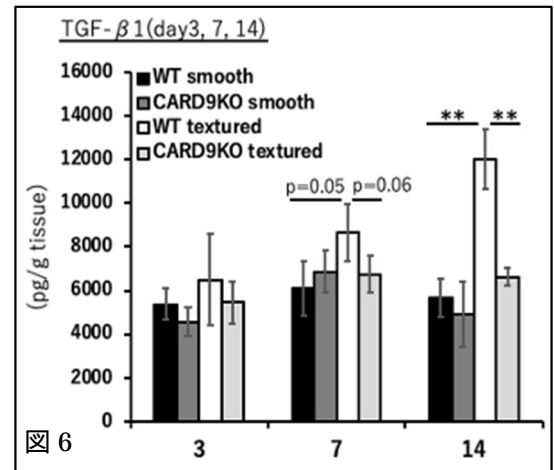
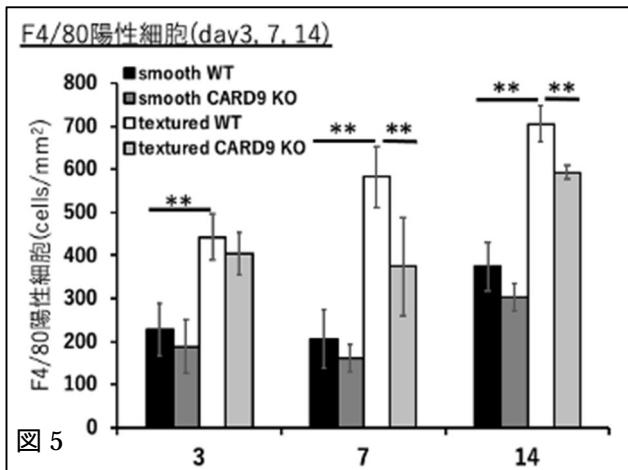
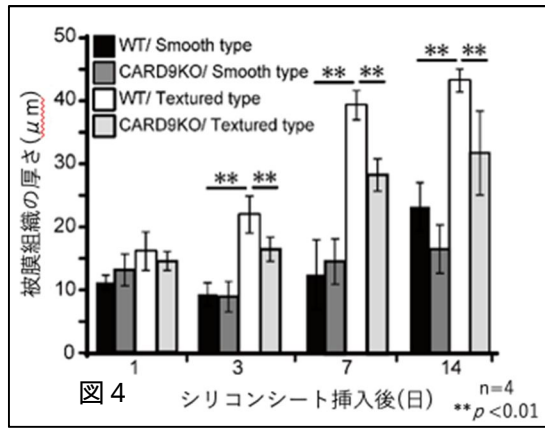


以上の結果より、textured type シリコンは他の生体材料と比較しても免疫応答が顕著に長く持続すること示された。

また、これらの反応は CARD9 KO マウスの textured 群では反応が抑制されることが明らかとなり、これらの反応には CARD9 を介した C 型レクチン受容体が関与することが示された。(図 4~6)

以上より、textured type における CARD9 依存的なマクロファージの集積、それに伴う TGF-β 産生亢進による線維化の促進という可能性が示唆された。今後、上流の C 型レクチン受容体自体の関与を解析することで、より具体的な反応経路の解明につながると考える。

図3 マクロファージによる TGF-β 産生



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 庄司 未樹
2. 発表標題 当院におけるシリコン形状に対する生体反応の解析-何が慢性炎症に繋がるのか?-
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
---------	---------