

女性の乳がん術後乳房変形に対する幹細胞を用いた あたらしい再建法の開発

Development of new reconstruction method for breast deformity
using stem cells after surgery for breast cancer in women

—— 覚道奈津子・森本尚樹・尾川武史・光井俊人・来方远・楠本健司

要約 近年、脂肪由来幹細胞を用いた再生医療が注目され、さまざまな領域で臨床応用に向けての研究が進んでいる。脂肪組織は形成外科領域で扱う頻度の高い組織であり、もし幹細胞の分離・移植が、安全性が高く簡便にでき、普遍的な骨髄に代替する幹細胞の供給源となれば理想的である。

関西医大形成外科においては、脂肪幹細胞を混合した脂肪移植について白色家兎モデルや免疫不全マウス移植モデルを用いて検討してきた。また臨床試験に向けて、学内でまず再生医療等安全性確保法に基づいた認定再生医療等委員会を設立し、近畿厚生局の認定を受けた。その後、脂肪幹細胞を混合した遊離脂肪自家移植の第3種再生医療等提供計画を作成して申請を行い、医学倫理委員会と上記の認定再生医療委員会の審査を経て提供開始に至る手続きをおこなったのでその経緯について報告する。

Summary Regenerative medicine using adipose-derived stem cells has recently been attracting attention, and studies aiming at clinical application are progressing in various fields. Adipose tissue is frequently handled in the plastic surgery field. It is ideal if stem cells can be separated and transplanted safely and simply and serve as a source of supply, substituting for the universal bone marrow.

The Plastic Surgery Department of Kansai Medical University has investigated adipose-derived stem cell-mixed fat grafting using a white rabbit model and an immunodeficiency mouse transplantation model. Aiming at a clinical study, firstly, a Certified Committee for Regenerative Medicine was established in the university following the Act on the Safety of Regenerative Medicine, and it received certification from the Kinki Regional Bureau of Health and Welfare. Then, a class III regenerative medicine provision plan of adipose-derived stem cell-mixed autologous free fat grafting was prepared and applied. The plan was then reviewed by the Ethics Committee and the above Certified Committee for Regenerative Medicine, and processed to pave the way for its implementation. We report the course of the processes.

Key Words: Adipose-derived Stem Cells, Fat grafting, Breast reconstruction

Natuko Kakudo, Naoki Morimoto, Takeshi Ogawa, Toshihito Mitsui, Fangyuan Lai, Kenji Kusumoto

関西医科大学形成外科学講座

Department of Plastic and Reconstructive Surgery,

Kansai Medical University, Osaka, Japan

1. 背景

本邦における女性乳がんの罹患数は年間約5万人で、約25人に1人が乳がんになるといわれており、女性における部位別がん罹患数の中では最も頻度が高い。また近年、環境要因、生活習慣の欧米化により患者数はさらに増加するものと予測されている。乳がんの手術により乳房を切除した場合、女性にとっては乳房がない、または変形していることの精神的苦痛は大きい。乳がん切除後の乳房再建には現在、①腹直筋や広背筋などの筋肉により乳房を再建する筋皮弁、②シリコンバッグなど人工物による再建、③本人の遊離脂肪注入の3つがおこなわれている。しかし筋皮弁術は手術の侵襲が大きく筋肉採取部の傷跡や変形が残り、シリコンバッグは異物のため感染症の危険性があり、遊離脂肪注入は体内に吸収され10%程度しか残らず、効果が持続しない欠点がある。

一方、近年、脂肪組織の中に成体幹細胞が存在することが明らかになった。この脂肪幹細胞は、骨髓間葉系幹細胞と同等の性質・分化能を有し、腹部の吸引脂肪より調製ができるため、簡便に侵襲が少なく採取することができる。骨髓由来幹細胞に比べて採取に伴う麻酔や倫理的問題、培養時の増殖能力、などで優位性があるといわれており、脂肪由来幹細胞は骨髓由来幹細胞に代わる再生医療の細胞源として期待されている。

従来の遊離脂肪移植術に対する課題として、脂肪移植に用いられる吸引脂肪組織は強い陰圧によって回収された破碎組織であり、大きな血管を含んでおらず、単位体積当たりの含有前駆細胞も少ない。こうした組織の欠損を補うために、吸引脂肪組織から脂肪幹細胞を抽出して同量の別の脂肪組織と混合する方法が考案された¹⁾。これまでの報告により、脂肪幹細胞を併用した遊離脂肪移植

術は通常の脂肪注入と比較して、移植組織のボリュームの維持効果が高いことや結果として施術回数が減少できることが報告されており、乳房温存術後の部分再建や種々の軟部組織欠損治療に応用されている¹⁾。この方法により本邦でも臨床例が実施され、海外でも同様の臨床研究が実施されており一定の効果が証明されつつある。

2. 当科における脂肪幹細胞を混合した脂肪移植の基礎研究

我々は、ヒト腹部脂肪組織より脂肪由来幹細胞の分離培養と機能を検証する実験系を確立し、培養系における脂肪・骨・軟骨への分化と小動物への移植実験において各種組織再生をおこなうことに成功した²⁴⁾。また、申請者は脂肪組織由来幹細胞を付加したヒト遊離脂肪移植の有効性と移植脂肪の生着率・血管新生効果を、免疫不全マウスを用いて検証した。その結果、遊離脂肪移植に脂肪幹細胞を付加することにより、脂肪吸収量は抑制され、移植脂肪中の新生血管数は増加した。本検討での至的細胞配合量は脂肪組織に対し 3×10^5 cells/mlであり、多量に配合すると移植脂肪に線維化、嚢胞化が認められた。本研究により、脂肪幹細胞の遊離脂肪移植における有用性が確認され、移植脂肪幹細胞量が移植脂肪の生着と質に影響を与えることが明らかになった⁵⁾。また、過去に報告されている白色家兎脂肪移植モデル⁶⁾にて、脂肪幹細胞混合脂肪移植を行ったところ、マウスの結果と同様に、脂肪幹細胞混合群で脂肪吸収量が抑制され、脂肪細胞の形態が嚢胞化せずに保たれる傾向があった。

3. 自己脂肪幹細胞を混和した遊離脂肪移植による乳房温存療法手術後の乳房再建法の臨床研究

上記の研究成果をもとにして、我々は自己脂肪幹細胞を混和した遊離脂肪移植による乳房温存療法手術後の乳房再建法の臨床研究を計画した。乳癌術後の乳房変形に対して、自己脂肪幹細胞を混和した遊離脂肪移植という脂肪組織再生治療の安全性と一定の臨床効果を評価することが目的である。本臨床研究は、幹細胞を移植する臨床試験であるため、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」(再生医療等安全性確保法)の法規制の対象研究となる。

再生医療等安全性確保法とは、再生医療等を提供しようとする医療機関(再生医療等提供機関)、再生医療等提供計画を審査等するもの(認定再生医療等委員会)、特定細胞加工物を製造する施設(特定細胞加工物製造事業者)をすべて認可制にすることにより、再生医療等の安全性を確保するものである。再生医療等に該当する医療の提供を希望

する医療機関や細胞培養加工施設は、再生医療のリスクに応じた法規制への対応が求められる。再生医療等技術は、人の生命及び健康に対する潜在リスクに応じて、リスクの高いものから第1種、第2種、第3種と3種類に分類される。

当臨床研究は、自己の脂肪幹細胞を培養せずに相同利用して手術室内で移植することより、第3種再生医療に相当し、認定再生医療等委員会の審査を必要とした。「相同利用」の意味は、「採取した細胞が再生医療等を受ける者の再生医療等の対象となる部位の細胞と同様の機能を持つ細胞の投与方法」を言い、例えば、腹部から脂肪細胞を採取し、当該細胞から脂肪組織由来幹細胞を分離して、乳癌の術後の患部に乳房再建目的で投与することは相同利用に該当するが、脂肪組織由来幹細胞を糖尿病の治療目的で経静脈的に投与することは、脂肪組織の再建を目的としていないため相同



図

利用には該当しない。また、末梢血を遠心分離し培養せずに用いる医療技術については、例えば、皮膚や口腔内への投与は相同利用に該当するが、関節腔内等、血流の乏しい組織への投与は相同利用に該当しない（平成26年10月31日付医政研発1031第1号課長通知より抜粋）。

我々はまず臨床研究の準備として、まず再生医療を実施する附属病院における特定細胞加工製造所の申請をおこない、実施施設（大学附属病院）の施設番号を確定した。そののち、再生医療等計画（プロトコル）を作成し、まず学内医学倫理委員会の承認を得た。大学内の認定再生医療等委員会の設置をおこない、再生医療等計画の審査を経て認定再生医療等委員会の意見書を受理した。それらの審査に要した書類一式と規定の申請書類を近畿厚生局に提出し、再生医療等計画の計画番号が確定した（図）。申請に当たっては、立案早期の試験の研究デザインの確定と、必要であれば有識者への相談を行い、初期段階で法令に対応したプロトコルを作成することが重要と思われた。また法令を順守した臨床研究のためには研究者だけではなく、大学や実施医療機関（病院）の施設の理解と協力が必須で、学内各部署と連携を取る必要性があった。

4. 今後の展望

脂肪組織は採取されることによる機能障害が小さく、通常行われる脂肪吸引術では吸引脂肪は廃棄されている組織である。脂肪幹細胞は、骨髄由来幹細胞に比べて採取に伴う麻酔や倫理的問題、培養時の増殖能力、などで優位性があるといわれており、脂肪幹細胞は骨髄由来幹細胞に代わる再生医療の細胞源としての関心を集めている。脂肪再生、骨再生、心筋再生、血管新生、難治性潰瘍などへの応用が臨床でも進みつつあり、今後の進展が期待されている。

もし脂肪幹細胞を利用することにより、従来の遊離脂肪移植の生着率を高め、長期的な萎縮の予防が可能となれば、その意義は非常に大きい。現在脂肪幹細胞を併用した脂肪移植の一定の安全性

と有効性が確認されているものの、有効性の評価については、さらに今後の定量的評価、コントロールスタディ、および長期的経過観察による評価が求められている。脂肪幹細胞を用いた再生医療を計画する上では、再生医療等の安全性の確保等に関する法律や、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針等、各種ガイドラインなどさまざまな規制の周知・遵守が必要であると考えられる。

〔文献〕

- 1) Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al. :Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthetic Plast Surg.* 2008; 32: 48-55.
- 2) Kakudo N, Shimotsuma A, Miyake S, et al.: Bone tissue engineering using human adipose-derived stem cells and honeycomb collagen scaffold. *J Biomed Mater Res A.* 2008; 84(1): 191-197.
- 3) 覚道奈津子, 櫛田哲史, 鈴木健司 et al.: ラット脂肪組織由来幹細胞の脂肪・骨への分化, 洛和会病院医学雑誌, 2011; 22: 61-64.
- 4) 覚道奈津子, 鈴木健司, 櫛田哲史 et al.: ヒト脂肪組織由来幹細胞の分離と脂肪・骨・軟骨への分化 - 幹細胞の供給源としての脂肪組織-, 関西医科大学雑誌, 2008; 59(2-4), 169-176.
- 5) Kakudo N, Tanaka Y, Morimoto N et al. : Adipose-derived regenerative cell (ADRC)-enriched fat grafting: optimal cell concentration and effects on grafted fat characteristics. *J Transl Med.* 2013; 10;11:254. doi: 10.1186/1479-5876-11-254.
- 6) He X, Zhong X, Ni Y et al. : Effect of ASCs on the graft survival rates of fat particles in rabbits. *J Plast Surg Hand Surg.* 2013; 47(1):3-7.