

## In vitro血管化3次元脂肪組織を用いた乳房再建の臨床応用技術の確立

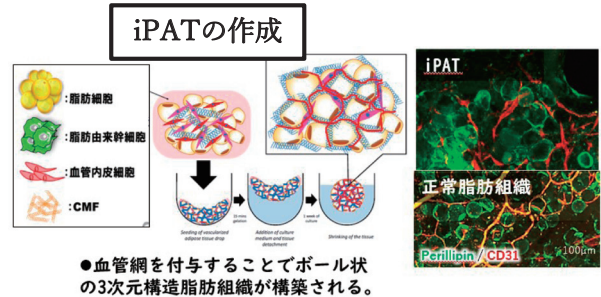
プロジェクト  
責任者

自治医科大学 形成外科講座

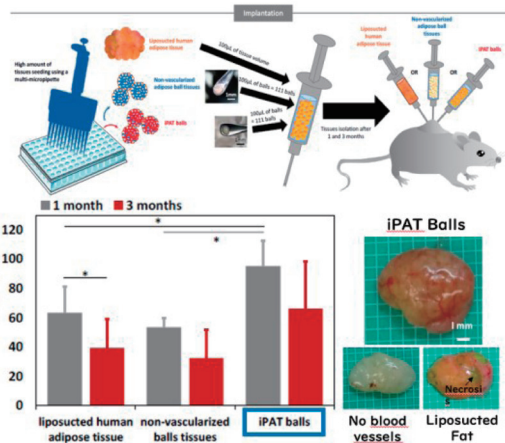
准教授 素輪 善弘

プロジェクト概要

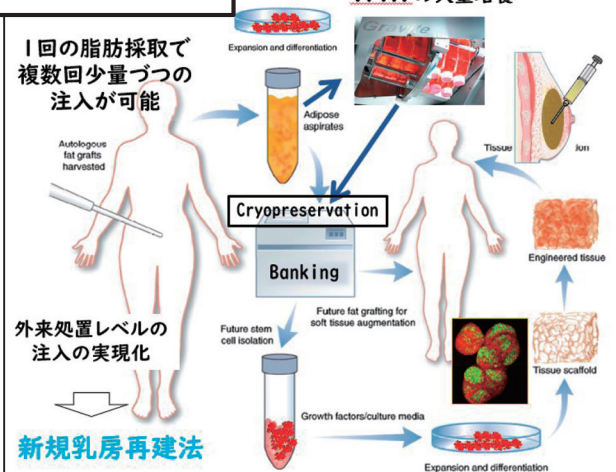
近年乳癌患者の増加と若年化が進み、同時に**乳房再建を希望する患者が大幅に増加**しています。ところが現状では既存のシリコン製インプラントや皮弁を用いる乳房再建は患者への侵襲・負担が多く大きな合併症も心配される状況です。一方、簡便で患者侵襲が少ない優れた方法である**脂肪注入術による再建術が現在大きく注目**されています。しかし、**移植組織の脆弱性と生着率が低い**ことに加えて、移植するたびに患者に痛みが生じるという問題を抱えています。この問題に対して、我々はI型コラーゲンのマイクロ線維（CMF）を用いた独自の沈殿培養技術を応用することで、採取された吸引脂肪を体外で血管網を持つミニサイズ（約900 $\mu$ m）の乳房の再構築（**Injectable Prevascularized Adipose Tissues : iPAT**）に成功しました。これらは**注射器で注入でき優れた血管網と外圧耐性を兼ね備えた堅牢な移植用脂肪組織ボール状の形態を有**しています。さらにCMFが脂肪細胞と脂肪由来幹細胞、さらには血管内皮細胞の足場として機能し、実際に血管網が細胞へ栄養と酸素を供給します。およそ100個のミニ乳房を小動物皮下へ移植することで自発的に集合体を形成し、吸引した脂肪組織や血管網を持たない脂肪塊に比べて生着率が2倍以上優れていることも確認されました。さらに生着後構成される脂肪組成は**正常の脂肪組織に類似し、正常脂肪と同様の生物学的活性を持つ**ことも明らかになりました。



移植による生着成績



iPATの臨床応用



臨床利用への橋渡しのためにさらなる改善を進めています。まずは**分割注入を可能にするiPATの保存法**、効率的な大量培養法、大容量の生着率等の検討が望まれます。複数回使用を行うための**冷凍保存**が可能であるか、あるいは大きな軟部組織欠損に対しても対応できるように患者から採取した限られた脂肪組織から**大量のiPATを創出するための培養技術**の開発を進めております。

本研究成果は、従来の脂肪細胞注入法や販売停止となったインプラントに代わる、高い安全性と生着率を有する**新しい乳房再生医療技術**となることが期待され、今後、実用化を目指して研究を進めていきます。

**対象疾患**：様々な軟部組織欠損(乳がん、交通外傷、先天奇形、悪性腫瘍切除後、脂肪萎縮症、) に対する生着の良い脂肪組織材料、美容外科

**技術の特徴**：Drug screening model, 体内移植遺伝子治療細胞キャリアー

**市場性、開発における課題**：大きな軟部欠損に対応可能なiPAT作成量のスケールアップ化、有効な保存法

# Regenerative medicine

## Establishment of a clinical application technique for breast reconstruction using in vitro vascularized 3D adipose tissue

Principal Investigator

Department of Plastic Surgery, Jichi Medical University

Associate Professor Yoshihiro SOWA

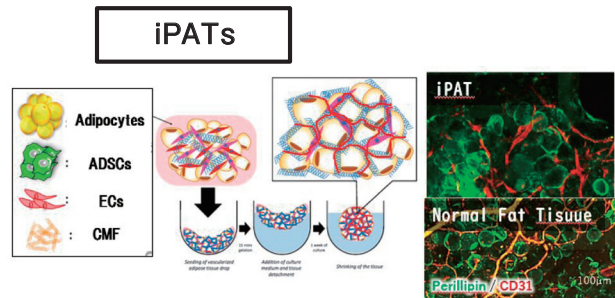
Project Outline

As the number of breast cancer patients has been increasing and the affected age has been getting younger, and a lot of patients wish to have breast reconstruction significantly. At present, however, breast reconstruction using silicone implants or flaps is invasive and burdensome to the patient, and there are concerns about significant complications. On the other hand, reconstructive surgery using fat injection, an excellent method that is simple and less invasive for patients, is currently attracting a great deal of attention as an alternative method. However, in addition to the fragility of the transplanted tissue and low engraftment rate, it also causes pain to the patient each time it is harvested.

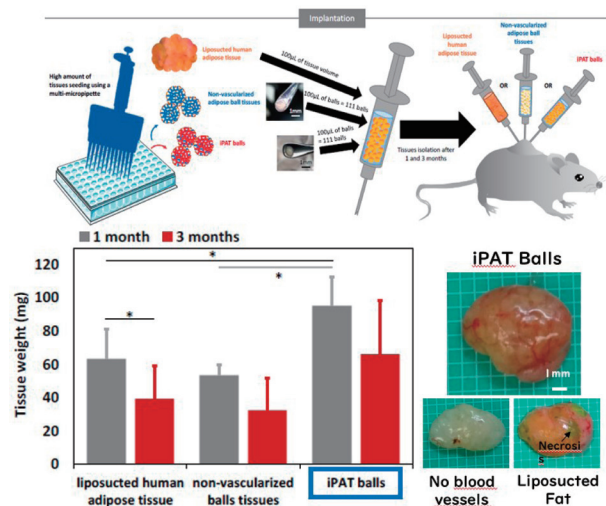
To address this problem, we have applied our original precipitation culture technology using type I collagen microfibrils (CMF) to reconstruct miniature (approximately 900 μm) breast-like tissue with a vascular network (Injectable Prevascularized Adipose Tissues: iPATs) in vitro from harvested aspirated fat.

They have a robust adipose tissue ball-like morphology for transplantation that can be injected with a syringe and combines excellent vascular network and external pressure resistance. In addition, the CMF acts as a scaffold for adipocytes, adipose-derived stem cells (ADSCs), and even vascular endothelial cells (ECs), and the vascular network actually supplies the cells with nutrients and oxygen.

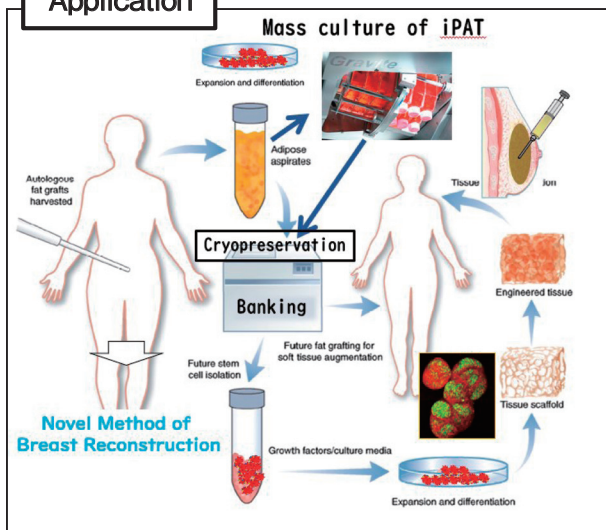
By subcutaneously transplanting approximately 100 iPATs into small animals, the cells spontaneously formed aggregates. The engraftment rate was more than twice as high as that of aspirated adipose tissue or fat masses without vascular networks. Furthermore, the adipose tissue composition after implantation resembles normal adipose tissue and has the same biological activity as normal adipocyte.



### Survival Rate after Transplantation



### Clinical Application



We are working on further improvements to bridge the gap between basic research and clinical use. First of all, it is desirable to study the storage method of iPATs to enable divided injection, efficient mass culture method, and high volume bioprosthesis rate. So, we are developing a culture technique to create a large amount of iPATs from a limited amount of adipose tissue collected from a patient, which can be cryopreserved for multiple use or can be used for extensive soft tissue defects.

The results of this research are expected to lead a new breast regeneration medical technology with high safety and bioprosthesis rate, replacing the conventional fat cell injection method or breast implant surgery.

**Target diseases:** Adipose tissue with good bioprosthesis for various soft tissue defects (breast cancer, traffic trauma, congenital malformation, malignant tumor resection, Lipodystrophy), cosmetic surgery

**Technology features:** Drug screening model, Gene carrier for gene therapy

**Marketability, challenges in development:** Scale-up of iPAT production volume for large soft tissue defects, Effective storage method