

論文審査の結果の要旨

Histological analysis of hyalinized keloidal collagen formation in earlobe keloids over time:

collagen hyalinization starts in the perivascular area

耳垂ケロイド組織における硝子化した膠原線維の組織学的検討

日本医科大学大学院医学研究科 形成再建再生医学分野

大学院生 武藤 典子

International Wound Journal 2017 Dec;14(6):1088-1093 掲載

ケロイドは創縁を超えて増大する線維増殖疾患であり、組織学的に太く硝子化した好酸性の膠原線維 **hyalinized keloidal collagen (HKC)** を有する。HKC は従来、単に慢性炎症の結果であると考えられてきたが、本研究では世界で初めてこの HKC がケロイド形成初期から血管周囲に生じてくることを明らかにした。

耳垂ケロイドはポリープ状に増殖するため、組織学的に基部から連続する渦巻状の細胞質成分に富む線維性結節を有し、その外周を HKC が覆うように構成されている。本研究では耳垂に生じたケロイドを対象とし、罹患期間別に HKC の組織像を解析することにより、ケロイドの内部で HKC の発生様式を後ろ向きに検討した。

外科的に切除された耳垂ケロイド 132 例のホルマリン固定パラフィン包埋標本のうち、全体像を有さない症例を除外した 50 例を解析した。全例で hematoxylin and eosin (HE)染色、代表的な 13 例で Elastica Masson-Goldner (EMG)染色を行った。ケロイド専門外来で用いる詳細な問診表から対象患者の罹患期間などの臨床情報を収集した。最大断面における隆起したケロイド全体の断面積における HKC の占める面積の割合を HKC 占有面積率(%)とし、Image J (画像処理ソフトウェア)を用いて測定した。その結果で 3 つのグレードに分類 A: <40%、B: 40-90%、C: >90%し、ケロイド罹患期間との関係を統計学的に評価した。

その結果、罹患期間の中央値は 24 (3-160)ヶ月であり HKC 占有面積率の中央値は 33.7% (3.0-59.8%)であった。HKC は真皮浅-深層に点在もしくは互いに集簇して存在しており、点在する HKC は主に血管周囲に発生していた。罹患期間を 1 年ごとに 6 つのグループに分類し、HKC 外周占有度との関係を検討したところ、罹患期間が 3 年未満のものは全て Grade A に属し、3 年以上のケロイドは Grade C に属する傾向を認めた。HKC 外周占有率はケロイドの罹患期間とともに増加し ($p<0.005$)、罹患期間と HKC 占有面積率は有意な正の相関を示した($r^2=0.58, p<0.05$)。罹患期間とケロイドの大きさ、そして HKC 占有面積率とケロイドの大きさに有意な関係は認めなかった。以上の結果から、罹患期間が長くなるにつれ、大きさではなく、内部の HKC 含有率が占める割合が増加することが示された。

本研究で、膠原線維の硝子化は耳垂ケロイドの発生直後から生じているものと推測された。さらに、1 束の HKC が血管周囲に多く存在していたことから、HKC 産生は血管周囲から生じる可能性

が示唆された。

第二次審査においては、結果が明瞭でオリジナリティーが高い論文であるという評価を得た。想定される HKC の形成機序に関する質問に対しては、本研究の後に行っている研究で、ケロイドの血管内皮細胞で有意に高発現しているラミニンとセリンプロテアーゼインヒビターが周皮細胞や線維芽細胞に作用し、HKC が生じている可能性を報告した。また若年発症のケロイド患者では血管内皮機能が低下しているという研究結果に言及し、HKC の産生には血管内皮機能の低下、血管から漏出する種々の炎症性サイトカインなどが関与している可能性、また内皮間葉移行 (EndMT) や血中からの免疫細胞などの関与についても報告した。

さらに、今回検討した耳垂以外のケロイドにおける HKC 分布についての質問に対しては、張力の方向に炎症が広がるため、張力のかかる部位において HKC が多く認められるものの、耳垂に関しては張力との関与が明確ではなかったと回答した。また、今回の結果が臨床的にどのような意義をもたらすか、という質問に対しては、HKC の占有率が高いものに対しては外科的切除を優先するなど、治療法選択の指標になることが報告された。

よって本研究はケロイドの病態解明に留まらず創傷治癒のメカニズム解明に寄与し、臨床的にも発展性のある研究であることが確認された。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。