

論文内容の要旨

Keloidal Collagen May Be Produced Directly by α SMA-Positive Cells: Morphological Analysis of the Reticular Dermis and Protein Shotgun Analysis of Keloidal Collagen in Keloid Tissue

ケロイド膠原線維は α -SMA陽性細胞により産生されている可能性がある：
ケロイド組織の真皮網状層における形態学的解析およびケロイド膠原線維の
プロテインショットガン解析の検討

日本医科大学大学院医学研究科 形成外科学分野

研究生 加来 知恵美

Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open 2023年04月10日掲載

【背景】

ケロイドは、皮膚の炎症や外傷の後、真皮の異常な創傷治癒によって引き起こされる皮膚の線維増殖性疾患である。ケロイドの病理組織学的特徴は、ケロイド膠原線維（Keloidal collagen: 以下 KC）と呼ばれる肥厚したヒアリン化コラーゲン束が無秩序に配列し、それらが相互に結合することにより、真皮網状層に厚い層を形成していることである。現在のところ KC がどのように発生するかは明らかになっていない。

皮膚病理学分野では、常在線維芽細胞の産生するコラーゲン線維が変性して KC になると考えられてきた。しかし、当教室の研究では、少なくとも発生後 3 ヶ月のケロイドにはすでに少量の KC が存在しており、ケロイドにおける KC の面積の割合はケロイドの持続時間とともに有意に増加することが示された。この結果から、ケロイドにおける KC の産生は発生後すぐに始まり、時間とともに増加し自然消退しないことが示唆された。また、KC はコラーゲン線維の変性ではなく、特定の細胞種によって直接産生されていると推測された。

臨床的には、線維芽細胞の除去・抑制やコラーゲン合成の阻害を効果的に行う局所療法は初期のケロイドには有効であるが、時間の経過したケロイドに対しては抵抗性が高い。これは時間経過における KC の割合の増加と関係していると考えられる。

以上のことから、我々は KC を産生する細胞を標的とした治療法が有効であると考えた。本研究では KC 産生細胞を同定する目的に、光学および電子顕微鏡を用いたケロイド組織の形態学的評価を行った。

【方法】

臨床的にケロイドと診断され、外科的切除を受ける予定の患者を対象とした横断研究を行った。切除したケロイドの中心部をケロイドサンプル、縫合時に発生した余剰皮膚を正常皮膚サンプルとして採取した。得られた組織片を処理し光学顕微鏡、透過型電子顕微鏡で観察した。また、ケロイド組織のプロテインショットガン解析データから KC のタンパク質構成要素を検討した。

【結果】

光学顕微鏡による観察

ケロイド部では、真皮網状層にエオシンで強く染まる非常に太い線維状組織が複雑に走行しており、これらは KC と考えられた。トルイジンブルー染色では新生血管が点在し、肥満細胞などの浸潤細胞が観察された。

透過型電子顕微鏡および免疫組織化学的観察

低倍率の TEM 像では、コラーゲン凝集体の周囲に細胞（内皮細胞、赤血球、血小板、白血球、肥満細胞）と多くの新生血管を認めた。血管の多くは、内腔は閉塞または狭窄して

おり、管腔構造が破壊され赤血球や血小板などの細胞成分が漏出している所見も見られた。血管周囲には複雑に入り組んだコラーゲン線維と細胞片がみられた。

高倍率の TEM 像では、KC 近傍に紡錘形細胞を認め、その組織学的特徴は筋線維芽細胞と類似していた。また、免疫染色ではこれらの細胞はすべて α -SMA 陽性であった。

さらに、KC のコラーゲン線維は、正常皮膚のコラーゲン線維と比較して、明らかに細く、線維の方向が複雑で、一部が融合していた。抽出した 3 名の患者の KC と正常皮膚のコラーゲン線維の水平方向の短径を計測したところ、すべてのサンプルにおいて有意差を認めた。

プロテインショットガン解析

KC に出現しているタンパク質の iBAQ 値を求め、上位 10 種類のコラーゲン成分を明らかにした。

【考察】

本研究で観察されたケロイド膠原線維の組織学的特徴は、正常真皮の常在線維芽細胞が産生するコラーゲン線維とは明らかに異なっていた。さらに、コラーゲン線維に隣接して紡錘形細胞が観察され、この細胞が正常と異なるケロイド特有のコラーゲン線維を生成し、それらが融合して KC として蓄積していると推測された。この紡錘形細胞は免疫染色の結果すべて α -SMA 陽性であり、その構造は筋線維芽細胞の特徴に類似していた。筋線維芽細胞は、様々な細胞起源を持つと言われているが、どのように筋線維芽細胞に分化するかは未だに不明である。in vitro の実験では、正常皮膚や損傷皮膚における主要な細胞成分である線維芽細胞が、TGF- β 1 や IL-6 を生成する炎症にさらされると、 α -SMA を発現する筋線維芽細胞に分化することが示されている。

また、タンパク質ショットガン解析の結果、KC は大部分がコラーゲン I、III、VI、XII、XIV で構成されていることが示された。コラーゲン I : III の比率が高いことは以前から報告されており、コラーゲン III は機械的ストレスの高い領域で発現が増加することが知られている。コラーゲン VI および XII は筋線維芽細胞の分化に関連し、コラーゲン XIV は局所的な機械的ストレスに関連しているため、これらのコラーゲンは KC の形成につながるケロイド特有の局所状態を反映している可能性がある。

【結論】

本研究では KC を産生していると考えられる α -SMA 陽性の紡錘形細胞を認めた。今後この細胞の起源や KC 産生のメカニズムについてさらに研究を進める必要がある。