

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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 形成再建再生医学分野
研究生 加来 知恵美

Plastic and Reconstructive Surgery Global Open. 2023 Apr 10;11(4):e4897.掲載

DOI: 10.1097/GOX.0000000000004897.

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、Keloidal collagen (KC)と呼ばれる肥厚した膠原線維束が無秩序に配列するが、KCの発生機序は明らかではない。

従来、皮膚病理学分野では、常在線維芽細胞の産生する膠原線維が変性してKCになると考えられてきたが、申請者らの以前の研究では、少なくとも発生後3カ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にくいことが示唆され、KCが膠原線維の変性ではなく、特定の細胞によって直接産生されている可能性が推測された。以上のことから、本研究ではKC産生細胞の同定を目的に、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、またKCの分子構成要素を同定するためにプロテインショットガン解析を行った。

光学顕微鏡による観察では、真皮網状層にエオジンで強く染まる太い線維状組織であるKCが確認され、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。免疫組織化学的観察では、低倍率の透過型電子顕微鏡(TEM)像で、膠原線維凝集体の周囲に炎症細胞と多くの新生血管を認めた。血管周囲には複雑に入り組んだ膠原線維と細胞片がみられ、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中央の膠原線維は、正常皮膚の膠原線維と比較して、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中央の膠原線維と正常皮膚の膠原線維の直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ではKCを構成するタンパク質のiBAQ値を求めたが、大部分がI、III、VI、XII、XIV型膠原線維で構成されていることが示された。VI型およびXII型は筋線維芽細胞の分化に関連し、XIV型は局所的な機械的ストレスに関連しているため、これらの膠原線維は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示唆された。これらから、KCは単なる硝子変性ではなく、 α -SMA陽性の紡錘形細胞、いわゆる筋線維芽細胞が直接産生しているタンパク質である可能性が考えられた。

二次審査においては、新規性のある研究であることが確認された。筋線維芽細胞が直接KCを分泌している証明に関する質問では、病理組織学的にはKCの周囲には筋線維芽細胞しかないが、将来的にこれらの細胞を採取して*in vitro*でKCを分泌することを確認する必要があると回答された。ケロイドが増大し続ける原因に関する質問では、炎症が減弱しない機序が存在する可能性が示された。本研究は、従来単に慢性炎症で硝子変性したと考えられていたKCに着目した発展性のある研究であることが確認され、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。