

ケロイドの病態と治療

土佐眞美子 小川 令

日本医科大学付属病院形成外科・再建外科・美容外科

Pathogenesis and Treatment of Keloids

Mamiko Tosa and Rei Ogawa

Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Nippon Medical School

Abstract

Keloids are chronic inflammatory fibrous tumors that cause excessive production of such extracellular macromolecules as collagen, due to the overexpression of various growth factors and cytokines. The etiology of keloids is unknown. They cause pain and itching, which together with the red mass leads to physical and mental stress in patients. No definitive treatment for keloids has been established, although various treatment methods have been reported, and the current consensus is that the recurrence of keloids cannot be completely suppressed. Elucidation is awaited of the pathologic mechanism of keloid development and identification of signal transduction pathways that will help establish a molecular targeted therapy for keloids.

(日本医科大学医学会雑誌 2020; 16: 8-17)

Key words: keloids, pathogenesis, treatment

はじめに

ケロイドは、皮膚の損傷を契機に生じる良性の線維増殖性病変である。病理組織学的には、結合織の増殖による赤色あるいは赤紫から褐色の隆起であり、コラーゲンの過剰な蓄積を認め、コラーゲン線維の束 (collagen bundle) が特徴的な所見とされている。ケロイドは、元の損傷範囲を超えてその周囲の正常皮膚へと拡大し、長年にわたって成長し続け、自然に退行することはまれである^{1,2}。さらに、整容的な問題に加えて、痒みや痛みを伴い、重度の場合は感染を繰り返すこともあり、患者にとって大きな負担となる (図 1)。手術単独治療では再発率が高く、再発を放置すれ

ば手術前よりも悪化してしまう³。

現在までに、ケロイド発生の原因は特定されていないが、いくつかの関連因子が報告されている。Transforming growth factor- β (TGF- β) や fibronectin extra domain A (Fn-EDA) などの線維化カスケードの特定の調節因子は、ケロイド発生におけるコラーゲン沈着に関与することが報告されているが、その詳細は不明である⁴。ケロイド発生に関与する因子が報告されているが、特効薬開発に向けた研究が進まない理由は、ケロイドがヒト特有の疾患であり、動物モデルが確立されていないからである⁵。本稿では、現在までに報告されているケロイドの病態と臨床現場で行われている治療について概説する。

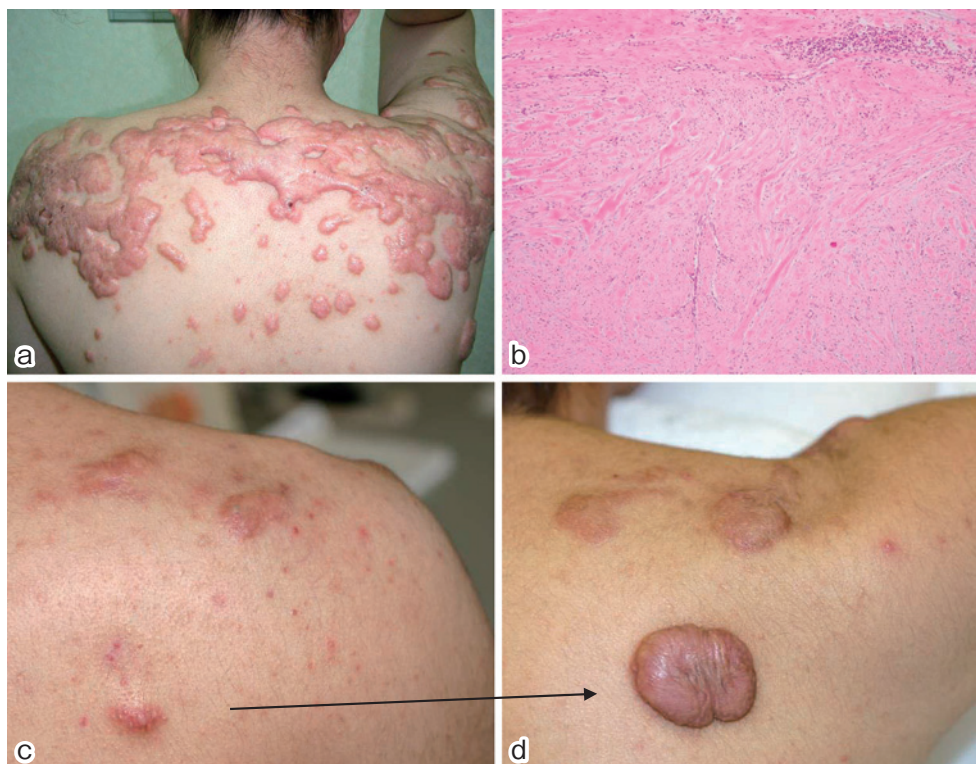


図1 ケロイドの臨床像と病理組織像

- a. ニキビ後の多発ケロイド例：赤く隆起して硬いケロイドは、痛痒い
- b. ケロイド病理組織像：硝子化した太い膠原繊維が特徴
- c. 肩背部のニキビ後ケロイド例：初診時
- d. 未治療のまま半年後の再診時：明らかなケロイドの増大を認める（矢印）

ケロイドの病態

1. ケロイドにおける線維化のメカニズム

(1) 外傷と遺伝的素因の役割

ケロイド瘢痕の正確な病因は明らかになっていないが、最近の研究では、瘢痕が拡大増殖するために必要ないくつかの要因が明らかになりつつある。臨床的には、ケロイドは、皮膚の損傷または炎症後、ほとんどの場合、外傷受傷後数カ月または数年後に発症するとされている。従って、何らかの皮膚の外傷がケロイド発症を引き起こす大きな誘因と考えられる。

ケロイドの好発部位としては、耳介、前胸部、肩、下腹部などがあり、ピアスやBCG予防接種などの外因性の誘因やニキビなどの炎症性疾患後にも発生する⁶。

ケロイド発症には遺伝的要素が関連していることが報告されている。外傷後のケロイドは、肌の色が濃いほど発生率が高く、黒人、ヒスパニック系の人、アジア系の人約15~20%で発生し、白人ではあまり見られず、白皮症の患者では報告されていない^{7,8}。

現在まで、ケロイド発生における単一の遺伝子は同定されていないが、いくつかの感受性遺伝子が同定されている。ゲノムワイド関連研究では、2010年に中島らが、ケロイドを持つ日本人患者の3つの染色体領域で4つの一塩基多型を発見した。これらの4つの遺伝子のうちの1つ、染色体15のrs8032158 SNPは、neural precursor cell expressed developmentally down-regulated 4 (NEDD4) 遺伝子の存在が報告されている。NEDD4 遺伝子はE3ユビキチンリガーゼの一種であり、PTENやp27のユビキチン化を行うことで、その安定性を制御していることが報告されており、細胞増殖促進や接触障害の異常を引き起こし、また、細胞外マトリックスであるフィブロネクチンやI型コラーゲンの産生促進に働く可能性が示唆されている^{9,10}。混合マッピングの研究により、NEDD4が存在する染色体15q21.2-22.3の黒人、日本人、および中国人患者のコホート間で潜在的に一般的な遺伝要素が特定された¹¹。日本人ケロイド患者におけるIL-6 遺伝子の一塩基多型の報告もある¹²。ケロイドをもつ家族での同様の研究により、日本人家族の染色体2q23に1つ、アフリカ系アメリカ人家族の染色体7p11に1

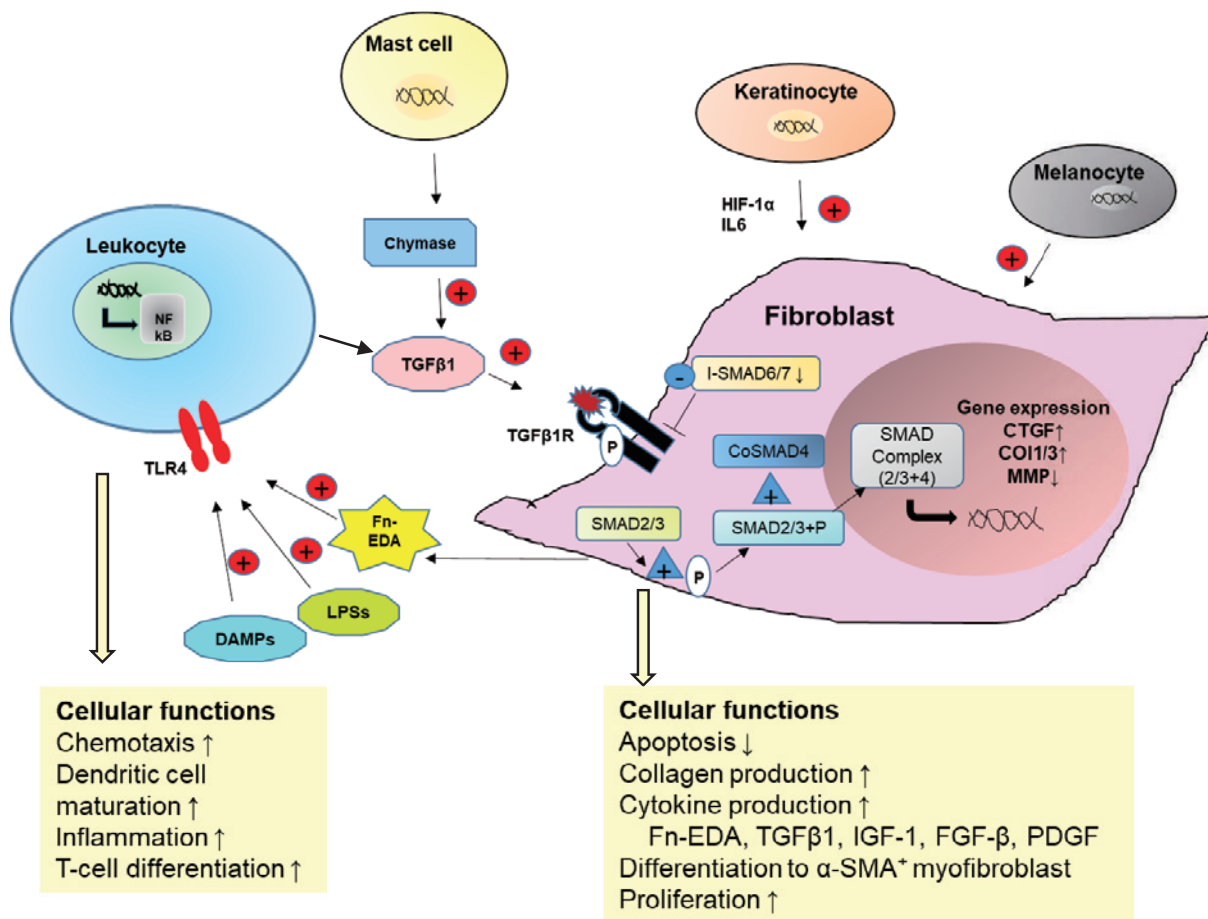


図2 ケロイドにおける線維化関連シグナル伝達経路

線維芽細胞は、過剰な ECM の蓄積、炎症、そして最終的にケロイドの形成につながる線維化関連シグナルの中心的な細胞である

主要な細胞間および細胞-ECM 相互作用を示す

つ、2つの感受性遺伝子座が同定された¹³。このような、家族性ケロイド形成を示唆する結果にもかかわらず、表現型の提示および瘢痕の重症度は家族間で異なり、したがって多遺伝子遺伝子座の存在が示唆され、多因子疾患として考えられている。

(2) 創傷治癒過程

創傷治癒過程は炎症期、増殖期、再構築期という3つの過程からなる。最初の過程は炎症期で、創傷受傷後、血小板が凝集して創部を塞ぐとともに、様々なサイトカインや細胞成長因子を分泌して好中球、マクロファージリンパ球などが創部に浸潤し、創部の細菌や異物の除去等の清浄化を行う。また、これらの細胞は、TGF-β や platelet-derived growth factor (PDGF) などのいくつかの成長因子の分泌を通じて線維化プロセスを開始するのも役立つ。次の数週間、増殖期には活発な線維芽細胞の移動と extracellular matrix (ECM) の沈着が起こり、コラーゲンと ECM の合成が主に起こるのはこの段階である。分化した線維芽細

胞は収縮して創傷の縁を引っ張り、それにより創傷のサイズが縮小し、創傷の強度が増加する。通常の生活環境下では、ほとんどの創傷は数カ月から1年以上の期間内に完全に成熟する。ケロイド等の異常な線維化は、主要な修復プロセスに異常を生じると発生し、その結果、過剰な ECM の蓄積を引き起こし、肥厚性瘢痕またはケロイドの形成をもたらす可能性がある¹⁴。

(3) 線維化プロセスに関与する細胞

1) 線維芽細胞：Fibroblast

ケロイドで観察される異常な線維化には、様々な細胞が関与する(図2)。すべての細胞がコラーゲンを生成するわけではないが、多くの細胞が主に線維芽細胞を刺激してその持続的なコラーゲン産生を継続させる。線維芽細胞は、正常な創傷治癒と異常な創傷治癒の両方で発生するコラーゲンと ECM の沈着の大部分を担っており、これらの作用は主に、TGF-β, PDGF, fibroblast growth factor-β (FGF-β), insulin growth factor-I (IGF-I) などの線維化に関与する成長因子に

よって引き起こされている¹⁵。ケロイドでは、これらの成長因子が線維芽細胞を活性化し異常な創傷治癒過程に関与している可能性が示唆されており、ケロイド発生の中心であると考えられている^{16,17}。ケロイド組織から分離された線維芽細胞は、正常な皮膚の線維芽細胞よりも *in vitro* で TGF- β 1, PDGF および IGF-I により強く活性化され、コラーゲンおよび他の ECM 関連タンパク質の産生を促進する¹⁸⁻²⁰。さらに、ケロイド由来線維芽細胞は正常皮膚由来線維芽細胞よりも高い増殖能を持つが、アポトーシス率は低下し、その結果、コラーゲンマトリックス沈着をさらに促進する²⁷。最近の研究では、病変皮膚内の異なる部位の線維芽細胞が異常な線維化に関与していると報告されている。分離された真皮網状層由来線維芽細胞は、真皮乳頭層および正常な線維芽細胞と比較して、COL1A1, TGF- β 1, periostin, plasminogen activator inhibitor-2 (PAI-2), および inhibin beta A の発現が上昇している²¹。

2) 筋線維芽細胞：Myofibroblast

以前は、ケロイドと肥厚性癬痕は組織学的に異なることを示唆しており、ケロイドは、肥厚性癬痕と比較して、筋線維芽細胞が少ないことが特徴とされていた^{8,22}。しかし、最近の報告では、ケロイド発生における筋線維芽細胞の役割が示唆されている。Shai ら²³は、ケロイド組織における線維化に関係している transglutinin, cytoglobin/STAP, prolyl 4-hydroxylase β などの活性化筋線維芽細胞に特徴的な細胞マーカーの存在を報告している。他のいくつかの報告では、ケロイド組織内の α -smooth muscle actin (α SMA) 陽性筋線維芽細胞の存在が確認されており、病因における潜在的な役割が示唆されている^{24,25}。

3) ケラチノサイト：Keratinocyte

線維芽細胞は ECM 過剰産生につながる中心的な役割を果たすが、上皮間葉クロストークもケラチノサイトと真皮線維芽細胞との間で報告されている^{26,27}。ケロイド組織から分離されたケラチノサイトは、正常線維芽細胞でケロイド様の行動を誘発することが示されており、ケラチノサイトと線維芽細胞の共培養は、正常およびケロイド由来線維芽細胞の増殖率の増加をもたらしている²⁸。これらの効果は、いくつかの成長因子の分泌、hypoxia-inducible factor-1 α (HiF-1 α) および IL-1 の放出によって媒介されることも明らかになった²⁹。ケラチノサイトは、パラクリンおよびダブルパラクリンシグナル伝達を通じて線維芽細胞のアポトーシス率の低下に寄与することも示されている^{30,31}。

4) メラノサイト：Melanocyte

表皮の基底層のメラノサイトは、ケロイド形成に効果があると仮定されている。アルビノ患者のケロイドの報告は認めず、ケロイドの発生率は、白人<黄色人<黒人の順に増加する。さらに、ケロイドは、メラニン細胞が密集している皮膚の領域で発生する傾向があり、メラニン細胞があまり一般的でない足底などではめったに見られない^{27,8,32}。通常は、メラニン細胞は増殖せず、自己分泌サイトカインを発現しない。しかし、創傷治癒の間、激しい炎症の結果としてメラニン細胞の増殖とメラニン生成が活性化される³³。メラニン細胞と共培養された線維芽細胞は、COL1A2 と TGF- β の発現を増強することも示されているが、コラーゲン産生に対する α -melanocyte stimulating hormone (α MSH) の抑制効果は、コントロールと比較してケロイドで抑制されている^{23,34}。

5) 肥満細胞：Mast cell

肥満細胞は、皮膚に存在する場合、創傷治癒の炎症期の傷害に応じて様々なケモカインを分泌する。ケロイド形成におけるそれらの役割については、肥満細胞密度はケロイド組織で上昇し、脱顆粒はヒスタミンとヘパリンの放出をもたらす、しばしば病変に伴う微小血管内皮細胞の増殖と搔痒を引き起こすことが知られている³⁵。肥満細胞によって分泌されるケモカインであるキマーゼの活性レベルの増加がケロイド組織で見られ、TGF- β 活性化と SMAD シグナル伝達誘導を介して線維芽細胞の増殖とコラーゲン合成を促進する。

(4) ケロイドにおける線維化の重要な調節因子

ケロイド形成は、複数のサイトカインと成長因子の関与が報告されている (図 2)。ケロイド線維芽細胞は、成長因子と受容体の発現レベルを増加し、成長因子のシグナルにより容易に反応する²²。

1) TGF- β

TGF- β 1 は、増殖や細胞分化から、がんを含む多くの異なる状態や疾患での役割を果たし、様々な生物学的機能を持つサイトカインである³⁷⁻³⁹。その主な機能の中で、TGF- β は創傷修復および組織再生の刺激剤として、ECM 産生のメディエーターとして、線維症の場合には過剰なコラーゲン蓄積のドライバーとして機能する^{38,40-42}。TGF- β には 3 つのアイソフォームが存在し、それらはすべて 70~80% の配列相同性を共有し、炎症細胞、特にマクロファージ、線維芽細胞および血小板によって産生および分泌される³⁸。成熟 TGF- β タンパク質は二量体化して、多くの細胞機能に役立つ 25 kDa の活性タンパク質を生成する。創傷

治癒において、TGF- β は、炎症、血管新生、細胞増殖、コラーゲンおよびマトリックス産生、創傷リモデリングなどの多くのプロセスに関与している³⁸。止血時と炎症期には、TGF- β の分泌はさらにマクロファージを引き付け、平滑筋細胞と線維芽細胞の走化性を高め、さらにコラーゲンとコラゲナーゼの発現を調節する¹⁴。これらの機能の多くは、TGF- β が主に作用する経路であるSMADシグナル伝達によって媒介され、創傷部位が成熟し始めると、TGF- β の活性レベルが低下し、その結果、コラーゲンとマトリックスの産生が減少する³⁸。完全に成熟した癒痕では、TGF- β は最終的にベースラインレベルに戻るが、ケロイドでは、TGF- β は活性を維持する³⁸。

ケロイドの病因に関し、外因性TGF- β はケロイド線維芽細胞の増殖とコラーゲン合成を刺激すると同時に、matrix metalloproteinases (MMP)のコラーゲン分解活性も阻害するため、TGF- β は線維症の一次モジュレーターとして作用することが示されている^{19,38}。さらに、TGF- β シグナル伝達は、Fn-EDA、VEGF、PDGFなど、他の多くのエフェクター分子を誘導し、コラーゲン合成と組織血管新生をさらに促進する^{38,43-46}。TGF- β シグナル伝達関連タンパク質の直接阻害は、マウスの癒痕形成に抑制的な影響を与えることが示されているが、その程度は様々である⁴⁷⁻⁴⁹。

2) PDGF, VEGF

遺伝子発現に対するSMAD媒介の直接的な効果に加えて、TGF- β は創傷治癒に関与するもう1つのサイトカインであるPDGFの上流制御を通じてECMの蓄積を間接的に促進する。PDGFは、平滑筋細胞と線維芽細胞のミトジェネシスと走化性を創傷に誘導し、細胞の増殖と移動を促進する。創傷治癒の後期段階で、PDGFは肉芽組織の形成を促進し、コラーゲン産生を促進する¹⁵。

vascular endothelial growth factor (VEGF)は、内皮細胞に対して非常に特異的な分裂促進分子であり、物理的および病理性の血管新生の両方を用量依存的に促進する^{50,51}。最近の文献は、ケロイドのない患者と比較して、ケロイドのある患者の方が循環血管新生促進内皮前駆細胞(EPCs)が高値を示すと報告している³⁶。VEGFは、EPC上の特定の受容体、VEGFRに結合し、内皮細胞へのEPCの動員および成熟をもたらす。血管新生活性の増加により、VEGFは創傷治癒を助け、その過剰活性はケロイド形成を促進する可能性がある⁵²。

3) その他の関連因子

創傷治癒過程で、マトリックス合成と血管新生も無

数の要因によって促進される(図2)。ヘパリン、FGF- β 、IGF-I、IL-8は血管新生に関与し、上皮成長因子(EGF)、TGF- α 、IGF-Iは上皮細胞の創傷部位への移動を促進することが示されている⁵³。ケロイドでは、IL-6、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、およびINF- β の濃度が増加する。これらはすべて、細胞の移動と増殖を促進し、その結果、T細胞を創傷部位に集結させ炎症反応を制御している^{54,55}。逆に、コラーゲン合成および線維芽細胞増殖を抑制する作用を持つ分子であるINF- α 、INF- γ およびTNF- β の血中濃度は減少し、線維芽細胞の増殖促進とその後の制御不能なコラーゲン産生の促進につながる^{54,56}。

4) タンパク質分解酵素

ECMのタンパク質分解は、通常の創傷リモデリングに不可欠なプロセスである。生理的には、プロテオグリカンが合成され、コラーゲンIIIがコラーゲンIに置き換わり、過剰なフィブリンとフィブロネクチンは創傷が成熟するにつれて分解される。Tissue plasminogen activator (tPA)およびUrokinase plasminogen activator (uPA)などのセリンプロテイナーゼ、およびMMPは、ECMコンポーネントの分解に有効である。亜鉛およびカルシウム依存性の25種類のプロテイナーゼを含むMMPは、コラーゲンIおよびIIIを特異的に分解すると同時にケモカインを切断し、炎症を制限する^{57,58}。ケロイド病変では、これらのタンパク質分解酵素の活性は、ケロイド辺縁部で上昇し、それにより発生する創傷リモデリングの程度を高めている⁵⁷。具体的には、MMP-1、MMP-2、MMP-3およびMMP-9は、ケロイド辺縁部と深部中心由来の線維芽細胞において、発現が上昇している⁵⁹。プロテアーゼとMMPの合成と活性は、TGF- β 1とSMAD3および4により制御されている⁶⁰⁻⁶²。

(5) Fibrotic signaling cascades

1) SMAD signaling

SMADシグナル伝達経路は、TGF- β I型受容体を介したTGF- β の下流メディエーターであり(図2)、SMADは、受容体活性化SMAD(RSMAD 1, 2, 3, 5および8)、共通メディエーターSMAD(Co-SMAD 4)および抑制性SMAD(ISMAD 6および7)に分類できる細胞内調節タンパク質のファミリーである⁶³。リン酸化後、線維化促進性R-SMAD 3は共通メディエーターCo-SMAD 4と複合体を形成し、この複合体は、細胞核内の特定の遺伝子の転写を調節する⁶⁴。RSMAD 3のリン酸化はケロイドでアップレギュレートされるが、R-SMAD 3のダウンレギュレーションはケロイド線維芽細胞によるプロコラーゲン遺伝子発

現を大幅に減少させることが示されている⁶⁵。I-SMAD 6およびI-SMAD 7は、活性化TGF- β I型受容体に結合することにより、負のフィードバックループを介してR-SMADのリン酸化を防いで、TGF- β の作用を阻害する。SMAD 6は、SMAD 4とR-SMADの結合も阻害できる。I-SMAD 6および7の発現は、ケロイド線維芽細胞で減少しており⁶⁶、TGF- β I-SMADシグナル伝達経路の阻害とTLR7またはSMAD 7の活性化により、ケロイド形成を抑制することが示されている^{67,68}。

2) Toll-like receptor signaling

Toll-like receptor (TLR)は、自然免疫系に不可欠な膜貫通タンパク質で⁶⁹、細菌性リポ多糖 (LPS)などの微生物病原体関連分子パターン (PAMP)の認識に加えて、非微生物の隠れたりガンドも認識して行動を起こすため⁷⁰、線維症の病因における重要な要因でもある(図2)。皮膚損傷後、通常は、内因性TLR4リガンドは細胞外に放出され、損傷関連分子パターン (DAMP)としてグルーピングされ、自然免疫系が無菌組織損傷に応答することを可能にする⁷¹。マクロファージのTLR刺激に応答して、いくつかの炎症誘発性サイトカインおよび線維化促進性サイトカインの濃度が増加すると、線維芽細胞遺伝子発現およびTGF- β 応答の変化が起こり、コラーゲン産生の増強につながる^{72,73}。ケロイドの場合、フィブロネクチンEDA自動活性化およびフィードフォワードシステムの効果は、TLR4および表面インテグリン媒介経路を介して作用することが推測されている^{43,74-79}。さらに、TLR7の発現低下とケロイド形成との関連性が報告され、これにより、TLR7アゴニストであるイミキモドが外科的切除後のケロイド再発の抑制に有効である可能性が示唆されたが、治療後の再発率を抑えることは難しい状況である^{80,81}。

3) Fibronectin, Fn-EDA and Fn-EDB

フィブロネクチンは、ECMコンポーネントと細胞表面受容体の両方と相互作用する、様々な生理学的プロセスに関与する多機能の高分子量糖タンパク質である。フィブロネクチンは、タイプI、II、およびIIIの反復構造ドメインからなるジスルフィド結合二量体である⁸²。Fnsは、血漿中の可溶性循環型 (pFn)とほとんどの組織のECMに沈着する不溶性細胞型 (cFn)の両方で存在し、ヒトでは、一次Fn mRNA転写産物が選択的にスプライシングされ、最大20の異なるmRNAバリエーションが生成される⁸³。選択的スプライシングに続いて、2つの追加のIII型ドメイン、エクストラドメインA (Fn-EDA) または-B (Fn-EDB)の

一方、または両方が最終タンパク質に組み込まれる⁸⁴。組織生理学および病理学におけるこれらのアイソフォームの役割はよく理解されていないが、EDAドメイン (Fn-EDA)を運ぶFnsは、正常な成人組織には存在しないことが知られているが、ケロイドでは豊富である⁴³。病理学的には、Fn-EDAは構造的なECMコンポーネントであり、接着、増殖および移動性の細胞プロセスを調節するシグナル伝達分子とされており⁸⁵、さらに、TGF- β による正常な線維芽細胞からの筋線維芽細胞の分化に不可欠である⁸⁶。Fn-EDA^{-/-}マウスは創傷の再上皮化が不十分であり、十分な癒傷形成が得られないため、Fn-EDAは正常および病的創傷治癒の両方で重要な役割を果たすと考えられている。しかし、Fn-EDA^{+/+}マウスとFn-EDA^{wt/wt}マウスの間で創傷治癒結果に違いはなく⁸⁷、最近の報告では、Fn-EDAはTLR4に対する内因性リガンドとして浮上している。Fn-EDAはTLR4に結合し、下流のTGF- β 1産生を刺激し、さらにFn-EDAの発現上昇をフィードフォワードすると考えられ、線維症の悪循環を引き起こす^{43,79,88}。フィードフォワードサイクルは、Fn-EDAが組織の線維化やケロイドの発達に及ぼす影響を制御するための適切なターゲットとして機能している。

2. ケロイドの治療

(1) 手術治療

外科的切除は、多くのケロイド病変の治療として行われているが、手術単独治療では、ケロイド再発率は患者の45~100%で認められることが報告されており⁸、多くの場合、再発予防目的の補助療法と組み合わせ、手術治療が行われている。術後補助療法としては、ステロイド注射や放射線治療などが主流となっており、術後放射線治療の再発抑制効果は、67~98%であると報告されている。その他、パルス色素レーザーアブレーション、圧力療法、CO₂レーザーアブレーションなどのいくつかの補助療法と手術の併用を組み合わせた複数の研究が実施されており、ほとんどの場合、一時的な治療効果は得られるが、再発の程度は様々である⁸⁹⁻⁹⁵。大規模な前向き臨床研究が少ないため、各治療の効果判定や比較が難しいのが現状である。耳介にあるケロイドの場合、外科的切除後の圧迫療法は比較的有効な結果を示しており、特別な治療機器や薬を必要としないため、広く行われている。局所的な組織低酸素症を誘発すると考えられている圧力療法は、線維芽細胞の活性を調節し、コラーゲンの分解を促進すると推測されている⁹³。圧迫療法のメカニズムはま

だ不明ですが、耳介にあるケロイドに対してこの治療戦略を選択する患者は少なくない。

(2) コルチコステロイド

病巣内で最も効果的に使用されるコルチコステロイドは、トリアムシロニアセトニド (TMC) である。使用される用量は、病変の大きさと部位、および患者の年齢によって異なり、10~40 mg/mL の範囲である。注射は、数カ月間~数年、瘢痕が平らになるまで、4~6 週間の間隔で投与され、表皮の不可逆的な萎縮を避けるために、真皮病変部への正しい深さに注入する必要がある。コルチコステロイドは、創傷治癒過程の炎症プロセスを抑制する効果があり、コラーゲンとグリコサミノグリカンの合成を減らし、線維芽細胞の成長を抑制し、コラーゲンの分解を促進する。TMC は TGF- β 1 の発現を阻害することが判明しており、手術と組み合わせた場合、最も広く選択されている治療法である^{7,62}。ケロイド手術前と手術後の両方で治療された場合の再発率は、10% 未満から 30% 以上の範囲であり、再発のリスクは高いが、手術へのアジュバントとしてのコルチコステロイド治療の併用は、ケロイドが患者の生活に与える負担を軽減するためのゴールドスタンダードである。

(3) 標的療法

線維性カスケードに重要な FnEDA などのひとつまたは多くの重要な要因を抑制または排除することを目的とした標的療法は、ケロイドの治療における長年の目標である。

TGF- β mRNA 転写産物に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) 治療は、*in vitro* で MMP-9, SMAD 2, SMAD 4 を抑制して、線維芽細胞からの分泌を減少させ、また、HiF-1 α を標的とする ASO 療法は PAI を抑制した^{60,65,94}。しかし、ASO 技術はまだ実験レベルであり、残念ながら臨床応用への道はまだ開かれていない。

線維性カスケードの下流の標的には、コラーゲン線維の架橋に関与する分子、すなわちリシロキシダーゼ (LOX) ファミリーの酵素が含まれ、LOX およびその構成アイソフォームは、線維芽細胞から分泌されたコラーゲン線維の架橋を触媒する銅依存性アミノキシダーゼである。Beta-aminopropionitrile (BAPN) は、すべての LOX 酵素を直接阻害し、架橋を防ぎ、コラーゲンの分解を促進するラチライト剤である。1981 年に実施された症例研究では、BAPN は、ケロイド手術後の数人の重度の患者に使用された⁹⁵。同様の方法で、銅イオンのキレート化 (例えば、ペニシラミン) またはコラーゲン線維への直接的な取り込み (例

えば、プロリン類似体) によりコラーゲン沈着を阻害することを目的とした他の薬剤は、様々な程度の成功を示した^{96,99}。これらの薬剤は、コラーゲン生産過程の重要な要素を標的とすることに特化しているが、その臨床応用の実現にはさらなる研究が必要である。

結 論

1806 年に Alibert が最初に報告して以来、ケロイドは形成外科医にとっての課題であり、多くの患者にとって生活の質にまで影響を与える重大な問題である。医学の進歩にもかかわらず、多くのケロイド患者は依然として苦しんでおり、現在も、特効薬は開発されていない。しかし、異常な創傷治癒の結果であるケロイドについて、分子レベルの解析が進んでおり、今後、より効果的な新治療法の確立が期待される。一方、創薬や臨床応用へのハードルが高くなってしまっているのは、ケロイドモデル動物が確立していないためであり、信頼性の高い再現可能なモデル作成に取り組むことが重要であり、それが、ケロイド標的治療の実現への近道である。

文 献

1. Bock O, Yu H, Zitron S, Bayat A, Ferguson MW, Mrowietz U: Studies of transforming growth factors beta 1-3 and their receptors I and II in fibroblast of keloids and hypertrophic scars. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 216-220.
2. Bran GM, Goessler UR, Hormann K, Riedel F, Sadick H: Keloids: current concepts of pathogenesis (review). *Int J Mol Med* 2009; 24: 283-293.
3. Murray JC, Pollack SV, Pinnell SR: Keloids: a review. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 461-470.
4. Andrews JP, Marttala J, Macarak E, Rosenbloom J, Uitto J: Keloid Pathogenesis: Potential Role of Cellular Fibronectin with the EDA Domain. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 1921-1924.
5. Marttala J, Andrews JP, Rosenbloom J, Uitto J: Keloids: Animal models and pathologic equivalents to study tissue fibrosis. *Matrix Biol* 2016; 51: 47-54.
6. Crockett DJ: Regional: Keloid Susceptibility. *Br J Plast Surg* 1964; 17: 245-253.
7. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP: Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 286-300.
8. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG: Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med* 2011; 17: 113-125.
9. Nakashima M, Chung S, Takahashi A, et al.: A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population. *Nature Genet* 2010; 42: 768-771.
10. Ogawa R, Watanabe A, Than Naing B, et al.: Associations between keloid severity and single-

- nucleotide polymorphisms: importance of rs8032158 as a biomarker of keloid severity. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2041–2043.
11. Velez Edwards DR, Tsosie KS, Williams SM, Edwards TL, Russell SB: Admixture mapping identifies a locus at 15q21.2-22.3 associated with keloid formation in African Americans. *Hum Genet* 2014; 133: 1513–1523.
 12. Tosa M, Watanabe A, Ghazizadeh M: IL-6 Polymorphism and Susceptibility to Keloid Formation in a Japanese Population. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 1069–1072.
 13. Marneros AG, Norris JE, Watanabe S, Reichenberger E, Olsen BR: Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1126–1132.
 14. Wells A, Nuschke A, Yates C: Skin tissue repair: Matrix microenvironmental influences. *Matrix Bio* 2016; 49: 25–36.
 15. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M: On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1435–1458.
 16. Ishihara H, Yoshimoto H, Fujioka M, et al: Keloid fibroblasts resist ceramide-induced apoptosis by overexpression of insulinlike growth factor I receptor. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1065–1071.
 17. Butler PD, Longaker MT, Yang GP: Current progress in keloid research and treatment. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 731–741.
 18. Babu M, Diegelmann R, Oliver N: Keloid fibroblasts exhibit an altered response to TGF-beta. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 650–655.
 19. Bettinger DA, Yager DR, Diegelmann RF, Cohen IK: The effect of TGF-beta on keloid fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 827–833.
 20. Haisa M, Okochi H, Grotendorst GR: Elevated levels of PDGF alpha receptors in keloid fibroblasts contribute to an enhanced response to PDGF. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 560–563.
 21. Supp DM, Hahn JM, Glaser K, McFarland KL, Boyce ST: Deep and superficial keloid fibroblasts contribute differentially to tissue phenotype in a novel in vivo model of keloid scar. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129: 1259–1271.
 22. Slemp AE, Kirschner RE: Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 396–402.
 23. Har-Shai Y, Mettanes I, Zilberstein Y, Genin O, Spector I, Pines M: Keloid histopathology after intralesional cryosurgery treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1027–1036.
 24. Luo LF, Shi Y, Zhou Q, Xu SZ, Lei TC: Insufficient expression of the melanocortin-1 receptor by human dermal fibroblasts contributes to excess collagen synthesis in keloid scars. *Exp Dermatol* 2013; 22: 764–766.
 25. Nirodi CS, Devalaraja R, Nanney LB, et al: Chemokine and chemokine receptor expression in keloid and normal fibroblasts. *Wound Repair Regen* 2000; 8: 371–382.
 26. Huang C, Ogawa R: Pharmacological treatment for keloids. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 2087–2100.
 27. Krieg T, Abraham D, Lafyatis R: Fibrosis in connective tissue disease: the role of the myofibroblast and fibroblast-epithelial cell interactions. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: S4.
 28. Lim IJ, Phan TT, Song C, Tan WT, Longaker MT: Investigation of the influence of keloid-derived keratinocytes on fibroblast growth and proliferation in vitro. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 797–808.
 29. Hahn JM, Glaser K, McFarland KL, Aronow BJ, Boyce ST, Supp DM: Keloid-derived keratinocytes exhibit an abnormal gene expression profile consistent with a distinct causal role in keloid pathology. *Wound Repair Regen* 2013; 21: 530–544.
 30. Funayama E, Chodon T, Oyama A, Sugihara T: Keratinocytes promote proliferation and inhibit apoptosis of the underlying fibroblasts: an important role in the pathogenesis of keloid. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1326–1331.
 31. Ma X, Chen J, Xu B, et al: Keloid-derived keratinocytes acquire a fibroblast-like appearance and an enhanced invasive capacity in a hypoxic microenvironment in vitro. *Int J Mol Med* 2015; 35: 1246–1256.
 32. Chen J, Qian YL, Yang JJ, Wang DR: Pingyangmycin in treatment of keloids: a clinical and experimental study. *Chinese Journal of Medical Aesthetics and Cosmetology* 2009; 15: 110–113.
 33. Zhang LX, Guo SZ, Wang Z: Biological effects of supernatant from melanocytes culture on proliferation of hypertrophic scar fibroblasts. *J Fourth Mil Med Univ* 2000; 21: 669–670.
 34. Gao FL, Jin R, Zhang L, Zhang YG: The contribution of melanocytes to pathological scar formation during wound healing. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6: 609–613.
 35. Arbi S, Eksteen EC, Oberholzer HM, Taute H, Bester MJ: Premature collagen fibril formation, fibroblast-mast cell interactions and mast cell-mediated phagocytosis of collagen in keloids. *Ultrastruct Pathol* 2015; 39: 95–103.
 36. Dong X, Zhang C, Ma S, Wen H: Mast cell chymase in keloid induces profibrotic response via transforming growth factor-beta1/Smad activation in keloid fibroblasts. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 3596–3607.
 37. Gohongi T, Fukumura D, Boucher Y, et al: Tumorhost interactions in the gallbladder suppress distal angiogenesis and tumor growth: involvement of transforming growth factor beta1. *Nat Med* 1999; 5: 1203–1208.
 38. Pakyari M, Farrokhi A, Maharlooei MK, Ghahary A: Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2013; 2: 215–224.
 39. Hinz B: The extracellular matrix and transforming growth factor-beta1: Tale of a strained relationship. *Mat Bio* 2015; 47: 54–65.
 40. Chambers RC, Leoni P, Kaminski N, Laurent GJ, Heller RA: Global expression profiling of fibroblast responses to transforming growth factor-beta1 reveals the induction of inhibitor of differentiation-1 and provides evidence of smooth muscle cell phenotypic switching. *Am J Pathol* 2003; 162: 533–546.
 41. Jain RK: Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med* 2003; 9: 685–693.

42. Pepper MS: Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997; 8: 21–43.
43. Andrews JP, Marttala J, Macarak E, Rosenbloom J, Uitto J: Keloid pathogenesis: Potential role of cellular fibronectin with the EDA domain. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 1921–1924.
44. Berse B, Hunt JA, Diegel RJ, et al.: Hypoxia augments cytokine (transforming growth factor-beta (TGF-beta) and IL-1)-induced vascular endothelial growth factor secretion by human synovial fibroblasts. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 176–182.
45. Brogi E, Wu T, Namiki A, Isner JM: Indirect angiogenic cytokines upregulate VEGF and bFGF gene expression in vascular smooth muscle cells, whereas hypoxia upregulates VEGF expression only. *Circulation* 1994; 90: 649–652.
46. Pertovaara L, Kaipainen A, Mustonen T, et al.: Vascular endothelial growth factor is induced in response to transforming growth factor-beta in fibroblastic and epithelial cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 6271–6274.
47. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW: Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring. *J Cell Sci* 1995; 108: 985–1002.
48. Shah AH, Tabayoyong WB, Kimm SY, Kim SJ, Van Parijs L, Lee C: Reconstitution of lethally irradiated adult mice with dominant negative TGF-beta type II receptor-transduced bone marrow leads to myeloid expansion and inflammatory disease. *J Immunol* 2002; 169: 3485–3491.
49. Cordeiro MF, Mead A, Ali RR, et al.: Novel antisense oligonucleotides targeting TGF-beta inhibit in vivo scarring and improve surgical outcome. *Gene Ther* 2003; 10: 59–71.
50. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669–676.
51. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA: Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 549–580.
52. Fujiwara M, Muragaki Y, Ooshima A: Upregulation of transforming growth factor-beta1 and vascular endothelial growth factor in cultured keloid fibroblasts: relevance to angiogenic activity. *Arch Dermatol Res* 2005; 297: 161–169.
53. Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A: Hypertrophic scars, keloids, and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 701–730.
54. McCauley RL, Chopra V, Li YY, Herndon DN, Robson MC: Altered cytokine production in black patients with keloids. *J Clin Immunol* 1992; 12: 300–308.
55. Elias JA, Jimenez SA, Freundlich B: Recombinant gamma, alpha, and beta interferon regulation of human lung fibroblast proliferation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 62–65.
56. Berman B, Bielek HC: Keloids. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 117–123.
57. Rohani M, Parks W: Matrix remodeling by MMPs during wound repair. *Mat Bio* 2015; 44–46: 113–121.
58. McQuibban GA, Gong JH, Wong JP, Wallace JL, Clark-Lewis I, Overall CM: Matrix metalloproteinase processing of monocyte chemoattractant proteins generates CC chemokine receptor antagonists with anti-inflammatory properties in vivo. *Blood* 2002; 100: 1160–1167.
59. Li H, Nahas Z, Feng F, Elisseeff JH, Boahene K: Tissue engineering for in vitro analysis of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of keloid lesions. *JAMA Facial Plast Surg* 2013; 15: 448–456.
60. Tuan TL, Nichter LS: The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol Med Today* 1998; 4: 19–24.
61. Wall SJ, Bevan D, Thomas DW, Harding KG, Edwards DR, Murphy G: Differential expression of matrix metalloproteinases during impaired wound healing of the diabetes mouse. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 91–98.
62. Sadick H, Herberger A, Riedel K, et al.: TGF-beta1 antisense therapy modulates expression of matrix metalloproteinases in keloid-derived fibroblasts. *Int J Mol Med* 2008; 22: 55–60.
63. Tao S, Sampath K: Alternative splicing of SMADs in differentiation and tissue homeostasis. *Dev Growth Differ* 2010; 52: 335–342.
64. Cutroneo KR: TGF-beta-induced fibrosis and SMAD signaling: oligo decoys as natural therapeutics for inhibition of tissue fibrosis and scarring. *Wound Repair Regen* 2007; 15: S54–S60.
65. Wang Z, Gao Z, Shi Y, et al.: Inhibition of Smad3 expression decreases collagen synthesis in keloid disease fibroblasts. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60: 1193–1199.
66. Yu H, Bock O, Bayat A, Ferguson MW, Mrowietz U: Decreased expression of inhibitory SMAD6 and SMAD7 in keloid scarring. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 56: 221–229.
67. Bran GM, Sommer UJ, Goessler UR, Hormann K, Riedel F, Sadick H: TGF-ss1 antisense impacts the SMAD signalling system in fibroblasts from keloid scars. *Anticancer Res* 2010; 30: 3459–3463.
68. Chen J, Zeng B, Yao H, Xu J: The effect of TLR4/7 on the TGF-beta-induced Smad signal transduction pathway in human keloid. *Burns* 2013; 39: 465–472.
69. Mollen KP, Anand RJ, Tsung A, Prince JM, Levy RM, Billiar TR: Emerging paradigm: toll-like receptor 4-sentinel for the detection of tissue damage. *Shock* 2006; 26: 430–437.
70. Piccinini AM, Midwood KS: DAMPening inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators Inflamm* 2010; 2010.
71. Beutler B: Neo-ligands for innate immune receptors and the etiology of sterile inflammatory disease. *Immunol Rev* 2007; 220: 113–128.
72. Maung AA, Fujimi S, Miller ML, MacConmara MP, Mannick JA, Lederer JA: Enhanced TLR4 reactivity following injury is mediated by increased p38 activation. *J Leukoc Biol* 2005; 78: 565–573.
73. Bhattacharyya S, Kelley K, Melichian DS, et al.: Toll-like receptor 4 signaling augments transforming growth factor-beta responses: a novel mechanism for maintaining and amplifying fibrosis in scleroderma. *Am J Pathol* 2013; 182: 192–205.
74. Okamura Y, Watari M, Jerud ES, et al.: The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4. *J Biol Chem* 2001; 276: 10229–10233.

75. Gondokaryono SP, Ushio H, Niyonsaba F, et al.: The extra domain A of fibronectin stimulates murine mast cells via tolllike receptor 4. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 657-665.
76. Muro AF, Moretti FA, Moore BB, et al.: An essential role for fibronectin extra type III domain A in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 638-645.
77. Lefebvre JS, Levesque T, Picard S, et al.: Extra domain A of fibronectin primes leukotriene biosynthesis and stimulates neutrophil migration through activation of Toll-like receptor 4. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1527-1533.
78. Sofat N, Robertson SD, Wait R: Fibronectin III 13-14 domains induce joint damage via Toll-like receptor 4 activation and synergize with interleukin-1 and tumour necrosis factor. *J Innate Immun* 2012; 4: 69-79.
79. Bhattacharyya S, Tamaki Z, Wang W, et al.: Fibronectin EDA promotes chronic cutaneous fibrosis through Toll-like receptor signaling. *Sci Transl Med* 2014; 6: 232-250.
80. Berman B, Harrison-Balestra C, Perez OA, et al.: Treatment of keloid scars post-shave excision with imiquimod 5% cream: A prospective, double-blind, placebocontrolled pilot study. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 455-458.
81. Cacao FM, Tanaka V, Messina MC: Failure of imiquimod 5% cream to prevent recurrence of surgically excised trunk keloids. *Dermatol Surg* 2009; 35: 629-633.
82. Petersen TE, Thogersen HC, Skorstengaard K, et al.: Partial primary structure of bovine plasma fibronectin: three types of internal homology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80: 137-141.
83. White ES, Baralle FE, Muro AF: New insights into form and function of fibronectin splice variants. *J Pathol* 2008; 216: 1-14.
84. Hynes RO: In *Fibronectins*. 1990; Springer-Verlag, New York.
85. To WS, Midwood KS: Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011; 4: 21.
86. Serini G, Bochaton-Piallat ML, Ropraz P, et al.: The fibronectin domain ED-A is crucial for myofibroblastic phenotype induction by transforming growth factorbeta1. *J Cell Biol* 1998; 142: 873-881.
87. Muro AF, Chauhan AK, Gajovic S, et al.: Regulated splicing of the fibronectin EDA exon is essential for proper skin wound healing and normal lifespan. *J Cell Biol* 2003; 162: 149-160.
88. Shinde AV, Kelsh R, Peters JH, Sekiguchi K, Van De Water L, McKeown-Longo PJ: The alpha4beta1 integrin and the EDA domain of fibronectin regulate a profibrotic phenotype in dermal fibroblasts. *Matrix Biol* 2015; 41: 26-35.
89. Borok TL, Bray M, Sinclair I, Plafker J, LaBirth L, Rollins C: Role of ionizing irradiation for 393 keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 865-870.
90. Henderson DL, Cromwell TA, Mes LG: Argon and carbon dioxide laser treatment of hypertrophic and keloid scars. *Lasers Surg Med* 1984; 3: 271-277.
91. Norris JE: The effect of carbon dioxide laser surgery on the recurrence of keloids. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 44-49. discussion 50-43.
92. Alster TS, Williams CM: Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. *Lancet* 1995; 345: 1198-1200.
93. Brent B: The role of pressure therapy in management of earlobe keloids: preliminary report of a controlled study. *Ann Plast Surg* 1978; 1: 579-581.
94. Chang CC, Kuo YF, Chiu HC, Lee JL, Wong TW, Jee SH: Hydration, not silicone, modulates the effects of keratinocytes on fibroblasts. *J Surg Res* 1995; 59: 705-711.
95. Trisliana Perdanasari A, Lazzeri D, Su W, et al.: Recent developments in the use of intralesional injections keloid treatment. *Arch Plast Surg* 2014; 41: 620-629.
96. Zhang Q, Wu Y, Ann DK, et al.: Mechanisms of hypoxic regulation of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression in keloid fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1005-1012.
97. Peacock EE Jr: Pharmacologic control of surface scarring in human beings. *Ann Surg* 1981; 193: 592-597.
98. Mayou BJ: D-Penicillamine in the treatment of keloids. *Br J Dermatol* 1981; 105: 87-89.
99. Tan EM, Ryhanen L, Uitto J: Proline analogues inhibit human skin fibroblast growth and collagen production in culture. *J Invest Dermatol* 1983; 80: 261-267.

(受付 : 2019 年 12 月 5 日)

(受理 : 2019 年 12 月 19 日)