

論文内容の要旨

Vascular Basement Membrane Fragmentation in Keloids  
and the Expression of Key Basement Membrane Component  
Genes

ケロイドにおける血管基底膜の断片化と  
主要な基底膜構成遺伝子の発現

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 西條 優作

Plastic and Reconstructive Surgery-Global Open

12(12): e6366 (2024年12月 掲載)

# 論文内容の要旨

## 【背景】

ケロイドは真皮網状層に達する創を契機に、局所的な慢性炎症より生じる皮膚線維増殖性疾患である。ケロイドの発生機序には、ケロイド内部の血管透過性亢進による炎症細胞や炎症因子の血管外漏出が関わっている可能性が指摘されている。皮膚毛細血管は内皮細胞、周皮細胞、血管基底膜で構成されており、血管基底膜は血管透過性を制御する機能を有する。しかし、今までにケロイドの血管基底膜構造を詳細に調べた報告はない。そこでわれわれは、電子顕微鏡を用いた血管基底膜の観察により、ケロイドの血管基底膜構造を評価・解析した。また基底膜タンパクを産生すると考えられている内皮細胞に焦点を当て、ケロイド内と正常皮膚内の内皮細胞における血管基底膜関連遺伝子の発現量の違いを評価・解析した。

## 【方法】

14名のケロイド患者からケロイドを採取した。電子顕微鏡を用いて合計で54血管(ケロイド部分=27血管、隣接する正常皮膚部分=27血管)を観察した。評価項目は血管基底膜の厚さ、連続性、血管周囲を取り囲む基底膜の層数であり、ケロイド部分と隣接する正常皮膚部分を比較した。また、公開されているGSE12618のmicroarray datasetを用い、ケロイドと正常皮膚の内皮細胞における222個の基底膜関連遺伝子の発現量を比較した。

## 【結果】

- 1) ケロイド内の血管基底膜は隣接する正常皮膚の血管基底膜と比較して有意に薄く(0.053nm(ケロイド) 対 0.078nm(正常皮膚);  $P < 0.001$ )、連続性が低下し(46%(ケロイド) 対 85%(正常皮膚);  $P < 0.001$ )、層数が少なかった(1.2層(ケロイド) 対 2.4層(正常皮膚);  $P < 0.001$ )。
- 2) ケロイド内の内皮細胞は正常皮膚の内皮細胞と比較して22遺伝子(papilin, laminin  $\alpha$  5, laminin  $\alpha$  2を含む)の発現量が低下し、一方で28遺伝子(laminin  $\beta$  1, laminin  $\beta$  2, laminin  $\gamma$  1, laminin  $\gamma$  2を含む)の発現量が上昇していた。

## 【考察】

ケロイドの血管基底膜構造変化

血管基底膜は血管を覆い、細胞やタンパクの血管透過性を制御する。また生理的な状況では、血管新生の際に血管基底膜の連続性が低下する。ケロイドの血管基底膜は連続性が低下していることから、ケロイドでは血管透過性亢進や血管新生が起きている可能性が示唆された。

### ケロイド内皮細胞における基底膜関連遺伝子発現

ケロイドでは正常皮膚と比較して、内皮細胞における Papilin や laminin  $\alpha 5$  の遺伝子発現量が低下していた。Papilin は基底膜再構築に関与するタンパクであり、laminin  $\alpha 5$  は毛細血管に特異的に発現する Laminin タンパクである。また laminin  $\alpha 5$  の発現量が低下すると白血球の血管透過性が亢進する。以上のことから、ケロイドでは基底膜再構築の障害や血管透過性亢進が生じている可能性が示唆された。

### ケロイドにおける機械的張力と血管基底膜

ケロイドが増悪する方向は皮膚にかかる機械的張力と相関することがわかっている。持続的な機械的張力は筋細胞周囲の基底膜タンパク量を低下させ菲薄化させる。ケロイドの基底膜は菲薄化し連続性が低下していることから、皮膚にかかる機械的張力が皮膚毛細血管の血管基底膜にどのような作用を及ぼすのか今後の調査が必要である。

### ケロイドを生じやすい疾患と基底膜タンパク

表皮水疱症や筋ジストロフィーの患者はケロイドを生じやすいことが報告されている。いくつかの表皮水疱症原因遺伝子が同定されているが、その中に複数の基底膜関連遺伝子が含まれている。また、筋ジストロフィーも同様に原因となる遺伝子に基底膜関連遺伝子が含まれている。以上のことから、基底膜に着目したケロイドと表皮水疱症、筋ジストロフィーの関係を調べていく必要がある。

### **【結論】**

本研究では、これまで詳細な解析が行われてこなかったケロイド内の血管基底膜構造に初めて着目し、電子顕微鏡を用いてその構造的特徴を明らかにした。その結果、ケロイド内部の血管基底膜は、隣接する正常皮膚のそれと比較して連続性が低下し、菲薄化し、層構造の数も減少していることが判明した。さらにケロイドと正常皮膚における内皮細胞の基底膜関連遺伝子の発現量に違いがあることも明らかとなった。これらの結果はケロイド内部で血管透過性が亢進している可能性を示唆し、炎症細胞や炎症性因子の血管外漏出を助長する可能性がある。こうした知見はケロイドの発症および進行における病態メカニズムの一端を示す重要な所見である。今後は血管基底膜の構造変化がケロイド形成に及ぼす影響について、分子レベルでの解析や時系列的な変化の追跡を行い、より包括的なメカニズム解明を目指したい。