

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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. 2024 Dec 23;12(12):e6366.掲載
DOI: 10.1097/GOX.0000000000006366.

ケロイドは、真皮網状層に達する創を契機として、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性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、これ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。そこで申請者は、透過型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詳細に評価・解析した。また基底膜タンパク質を産生する血管内皮細胞に焦点を当て、ケロイドと正常皮膚の血管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。

14 名のケロイド患者から、手術中に廃棄されたケロイドおよび隣接する正常皮膚組織を採取した。電子顕微鏡を用いて合計で 54 検体を観察し、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を評価した。また、公開されている GSE121618 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。

その結果、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 ($0.053\mu\text{m}$ vs $0.078\mu\text{m}$; $p < 0.001$)、連続性が低下し (46% vs 85% ; $p < 0.001$)、層数が少なかった (1.2 層 vs 2.4 層; $p < 0.001$)。また、ケロイド内の血管内皮細胞は正常皮膚の血管内皮細胞と比較して 22 遺伝子の発現量が低下し、一方で 28 遺伝子の発現量が上昇していた。

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。ケロイドでは正常皮膚と比較して **Papilin** や **Laminin $\alpha 5$** の遺伝子発現量が低下しており、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。また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が、これらの原因遺伝子に複数の基底膜関連遺伝子が含まれているという興味深い知見も得られた。

第二次審査において、これまで線維芽細胞の異常と考えられてきたケロイドに関して、本研究は血管透過性および血管内皮細胞に着目し、ケロイド内の血管基底膜構造の構造的特徴を初めて明らかにしたことが確認された。基底膜の不連続性が血管新生過程によるものなのか、形成後に分解されたものかについての議論では、ケロイド組織内には部位によって正常な血管構造も認められるため、特定の条件下で基底膜の不連続性が生じる可能性が示された。また、悪性腫瘍における血管新生と類似している点や、周皮細胞の役割について質疑応答が行われ、適切に回答された。今回の研究がどのように臨床応用できるかという質問に対しては、血管透過性の制御や血管基底膜の分解に関与するタンパク質の発現抑制などが検討できると回答された。以上のことから、本研究は新規性があるだけでなく、将来的に臨床にも応用できる重要な論文であり、学位論文として価値あるものと認定された。