

氏 名	當 内 竜 馬
(ふ り が な)	(とううち りょうま)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平成 28 年 7 月 13 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 名	Central regions of keloids are severely ischaemic (ケロイドの中心部では虚血が強い)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 森 脇 真 一 教授 廣 瀬 善 信 教授 岡 田 仁 克

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

われわれは以前、ケロイドは長期間にわたりアデノシン三リン酸 (ATP) が持続して高値を示し、ATP は嫌氣的解糖によって生合成される事を解明した。また、組織像からケロイド内の血管を三次元構築して、中心部の血管は辺縁部と比較して押し潰され平坦化し、まばらで血流が不足している事を解明した。これらの研究結果から、ケロイドの中心部の虚血は特に著しく、この血流分布不均一性こそがケロイドの特徴ではないかと推測した。今回の研究では、ケロイド中心部の虚血の状態をより詳細に明らかにする目的で、ケロイドと肥厚性瘢痕、成熟瘢痕の hypoxia-induced factor-1 α (HIF-1 α) 発現率、vascular endothelial growth factor (VEGF) 発現率、血管密度を計測し、さらにそれらの値を中心部と辺縁部で比較検討した。

《対象と方法》

2006 年 1 月から 2012 年 12 月までに大阪医科大学附属病院形成外科で瘢痕拘縮形成術時に切除された標本のうち、中心部と辺縁部の両者が明確であるケロイドと肥厚性瘢痕、成熟瘢痕を各々不作為に 11 標本抽出した。抽出した標本に対して、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色、抗 HIF-1 α 抗体免疫染色、抗 VEGF 抗体免疫染色、抗 CD31 抗体免疫染色を施行し、以下の比較検討を行った。

- 1) ケロイドの中心部と辺縁部における、HIF-1 α 発現率、VEGF 発現率と血管密度
- 2) 肥厚性瘢痕の中心部と辺縁部における、HIF-1 α 発現率、VEGF 発現率と血管密度
- 3) 成熟瘢痕の中心部と辺縁部における、HIF-1 α 発現率、VEGF 発現率と血管密度
- 4) ケロイドと肥厚性瘢痕、成熟瘢痕の中心部および辺縁部における HIF-1 α 発現率
- 5) ケロイドと肥厚性瘢痕、成熟瘢痕の中心部および辺縁部における VEGF 発現率
- 6) ケロイドと肥厚性瘢痕、成熟瘢痕の中心部および辺縁部における血管密度

《結 果》

- 1) ケロイドでは、辺縁部と比較して中心部で HIF-1 α 発現率が有意に高く（ $p<0.01$, paired t -test）、血管密度は中心部と比較して辺縁部で有意に高かった（ $p<0.01$, paired t -test）。VEGF 発現率は中心部と辺縁部で有意差を認めなかった（ $p>0.05$, paired t -test）。
- 2) 肥厚性瘢痕では、HIF-1 α 発現率、VEGF 発現率、血管密度の全てにおいて中心部と辺縁部で有意差を認めなかった（ $p>0.05$, paired t -test）。
- 3) 成熟瘢痕では、HIF-1 α 発現率、VEGF 発現率、血管密度の全てにおいて中心部と辺縁部で有意差を認めなかった（ $p>0.05$, paired t -test）。
- 4) 病変の中心部では、ケロイドの HIF-1 α 発現率が、肥厚性瘢痕および成熟瘢痕と比較して有意に高かった（ $p<0.01$, student's t -test）。辺縁部では、ケロイドおよび肥厚性瘢痕の HIF-1 α 発現率が、成熟瘢痕と比較して有意に高かった（ $p<0.01$, student's t -test）。

- 5) 病変の中心部では、ケロイドの VEGF 発現率が、肥厚性瘢痕および成熟瘢痕と比較して有意に高かった ($p<0.01$, student's t -test)。辺縁部では、ケロイドの VEGF 発現率が、肥厚性瘢痕および成熟瘢痕と比較して有意に高かった ($p<0.01$, student's t -test)。
- 6) 病変の中心部では、ケロイドの血管密度が、肥厚性瘢痕および成熟瘢痕と比較して有意に低かった ($p<0.01$, student's t -test)。辺縁部では、ケロイドの血管密度が、肥厚性瘢痕および成熟瘢痕と比較して有意に高かった ($p<0.05$, student's t -test)。

《考 察》

今回の研究結果からケロイド中心部では、辺縁部と比較して HIF-1 α 発現率が高く、肥厚性瘢痕および成熟瘢痕と比較しても HIF-1 α 発現率が高いことから、ケロイド中心部は高度虚血に陥っており、逆にケロイド辺縁部では、中心部と比較して血管密度が高く、肥厚性瘢痕および成熟瘢痕と比較しても VEGF 発現率や血管密度が高いことから、活発な血管新生が起こっていることが示唆された。

すなわちケロイドの中心部では、過剰な膠原線維の産生によって血管が押し潰され、新たな血管新生を行うスペースがないために、中心部では虚血が強くなると考えられる。一方ケロイドの病変は周囲に増殖し、辺縁部では活発な血管新生が行われ血管密度が高くなっていると推測された。

肥厚性瘢痕や成熟瘢痕では、HIF-1 α 発現率や血管密度で中心部と辺縁部で有意差を認めなかった。すなわち HIF-1 α 発現率や血管密度に中心部と辺縁部で有意差を認めるのはケロイドのみであり、肥厚性瘢痕や成熟瘢痕とは大きく異なっていることが明らかになった。また以前の研究から予想されたように病変内血流分布不均一性に起因する中心部の高度虚血がケロイドの特徴であることが再確認された。

《結 論》

ケロイドは、中心部で虚血が強いと考えられた。

論文審査結果の要旨

申請者らは、これまで、ケロイドの中心部では血管が扁平化していることを報告し、ケロイド中心部では高度虚血に陥っている可能性を指摘してきた。本研究で申請者は、ケロイドと肥厚性瘢痕、成熟瘢痕の中心部と辺縁部での HIF-1 α 発現率、VEGF 発現率、血管密度を比較検討した。

その結果、ケロイド中心部では、辺縁部と比較して HIF-1 α 発現率が高く、肥厚性瘢痕および成熟瘢痕と比較しても HIF-1 α 発現率が高かった。また、ケロイドの辺縁部では、中心部と比較して血管密度が高く、肥厚性瘢痕および成熟瘢痕と比較しても VEGF 発現率や血管密度が高かった。一方、肥厚性瘢痕や成熟瘢痕では、病変中心部と辺縁部での HIF-1 α 発現率や血管密度に有意差は認めなかった。

すなわち、ケロイドの中心部では、以前の研究で予想された通り高度な虚血に陥っており、逆に辺縁部では活発な血管新生が起こっていることが示された。また、HIF-1 α 発現率や血管密度が中心部と辺縁部で有意差を認めるのはケロイドのみであり、肥厚性瘢痕や成熟瘢痕とは大きく異なることが示された。

申請者は、ケロイドの中心部では、過剰な膠原線維の産生によって血管が押し潰され、新たな血管新生を行うスペースがないために、中心部では虚血が強くなり、また、ケロイドの病変は周囲に増殖するために、辺縁部では活発な血管新生が行われ血管密度が高くなっていると推測した。

ケロイドの病態は不明な点が多いが、本研究はケロイドの病態生理として中心部が高度な虚血に陥っている特徴を示したものであり、ケロイドに対する新たな治療法を探索する上で重要な知見を提供するものである。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery

69(2): e35-41, 2016 Feb. doi: 10.1016/j.bjps.2015.11.006