

氏 名	ないとうもとこ 内藤素子
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2465号
学位授与の日付	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	Up-regulation of HSP47 and collagen type III in the dermal fibrotic disease, keloid. (ケロイドにおける HSP47 とⅢ型コラーゲンの発現上昇)
論文調査委員	(主査) 教授 宮地良樹 教授 月田承一郎 教授 西村善彦

論 文 内 容 の 要 旨

ケロイドは、比較的良好に見られる疾患でありながら、その病因や病態形成のメカニズムは未だ解明されておらず、根治的療法はない。病変の主体は皮膚真皮内へのコラーゲンの大量蓄積とされており、培養細胞による実験など *in vitro* の結果では、Ⅰ型コラーゲンの発現上昇が報告されている。HSP47 は、小胞体に存在するコラーゲン特異的な分子シャペロンとして知られ、コラーゲンの生合成において重要な機能を担う分子と考えられてきたが、最近のノックアウトマウスなどの研究により、コラーゲンの生合成に必須の分子であることが知られている。

本研究では、ケロイドの *in vivo* における病態の解析のため、インフォームドコンセントを得たケロイド患者7例、正常者2例より組織を採取し実験を行った。まず、Ⅰ型、Ⅲ型コラーゲンの発現について患者組織より抽出した RNA を用いてノーザンブロットを行ったところ、正常部分に比べ、病変部ではこれらの発現量が約20倍上昇していた。抗Ⅰ、Ⅲ型コラーゲン抗体を用いた免疫組織学的染色で、その分布を調べたところ、病変部の線維芽細胞様細胞と細胞外基質が強染された。そこで、コラーゲンの生合成に必須の分子である HSP47 について調べたところ、その発現はケロイド病変部で約8倍上昇していた。抗 HSP47 抗体を用いた免疫組織学的染色では、病変部の線維芽細胞様細胞のほとんどが強染された。HSP47 陽性細胞の割合を正常部と病変部で検討したところ、正常部では約40%しか存在しないのに対し、病変部ではほぼ100%であった。蛋白量レベルにおいても、HSP47 は、ウエスタンブロット法による解析で、病変部で16倍から32倍の発現上昇が認められた。

ケロイド病変部において、Ⅰ型だけでなく、Ⅲ型コラーゲンの発現上昇が確認されたことより、Ⅲ型コラーゲンもケロイド形成に関与していると示唆された。さらに、これらコラーゲンに相関して、HSP47 の発現上昇が認められたことから、コラーゲン特異的な分子シャペロンである HSP47 がケロイドの病態形成において重要な分子である可能性が高いことが考えられた。以上の結果は、HSP47 の発現もしくは機能を制御することにより難治性疾患であるケロイドを治療できる可能性を示唆するものである。また、ケロイドの病態形成が、単なるコラーゲンの蓄積のみならず、コラーゲン及びその分子シャペロンの遺伝子発現に起因することを示唆するものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ケロイドは真皮内にコラーゲンの大量蓄積を見る極めて難治性の疾患である。単に切除すれば、術前より更に大きな同様病変を惹起する。以前からこの病態解明が試みられているが、培養細胞系でのⅠ型コラーゲンおよび TGF- β 発現上昇が観察報告されているのみである。申請者はまず、患者病変部より抽出した RNA を用い、ノーザンブロットを行い、Ⅰ型およびⅢ型コラーゲンが病変部では正常部分に比較し20倍近く発現上昇していることを見出した。また、抗Ⅰ、抗Ⅲ型コラーゲン抗体の免疫組織学的染色で、その分布状態を観察すると、病変部の線維芽細胞と細胞外基質が強染された。次に、コラーゲン生合成に必須分子である HSP47 について調べた。ケロイド病変部では約8倍の発現上昇を示していた。抗 HSP47

抗体免疫組織学的染色でも陽性細胞の割合を正常部と病変部で比較検討したところ、正常部の低値に対し、病変部ではほぼ100%であった。蛋白量レベルにおいても、HSP47は、ウエスタンブロット法による解析で、病変部で16倍から32倍の発現上昇が認められた。つまり、ケロイドは、従来言われていたⅠ型に加え、Ⅲ型コラーゲンもその形成に関与しており、それらはコラーゲン及びその分子シャペロンの遺伝子発現に起因することが示された。

以上の研究はケロイドの病態発症の解明に貢献し、治療への端緒を示しているものである。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成14年2月6日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。