

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 内 田 源 太 郎

本研究は難治であるケロイドの、高い代謝活性、疼痛・掻痒感といった持続する慢性炎症症状形成、周囲への浸潤・拡大傾向といった問題に対し、局所の線維芽細胞にその原因を求め、ヒトケロイド由来初代培養線維芽細胞とヒト正常真皮線維芽細胞における matrix metalloproteinases (MMPs) 発現状況およびの解析および比較検討を行い、さらにこの実験系に対し all-trans retinoic acid (tretinoin) を添加した際に、MMPs 発現状況に対して変化が起こるか否かの検討を試みたものである。併せて、実際の臨床の場において、tretinoin 外用療法を行い、ケロイドの自覚症状および他覚症状に対する効果および副作用に関する検討を試み、以下の結果が得られた。

1. ケロイド由来線維芽細胞においては、なんらかの原因により MMPs-1,8 の発現が低下し、MMP-13 の発現がこれらに代わって上昇しているために、MMPs-1,8 の正常創傷治癒における過剰な膠原線維の吸収や上皮化促進といった機転に代わり、MMP-13 の慢性潰瘍底におけるような周囲組織の改変機転がより強力に起こっていて、このことが、ケロイドの持続する慢性炎症や周囲健全皮膚への浸潤という症状の構成に関与している可能性が示唆された。

2. 培地に tretinoin を加えたことにより、正常真皮線維芽細胞においては MMP-8 の発現が有意な上昇が認められたが、ケロイド由来線維芽細胞においては MMP-8 の発現の有意な上昇および、MMP-13 の発現の有意な低下が認められ、MMP-1 の発現には影響を

与えなかった。この実験結果により、tretinoin が、ケロイドの持続する慢性炎症や周囲健全皮膚への浸潤という症状の改善に有効である可能性が示唆された。

3. 臨床的研究の結果より、tretinoin 塗布療法は積極的にケロイドの膠原線維沈着を吸収させるといった平坦化・面積縮小化を志向する動的な治療法ではなく、むしろ、拡大・再発防止、疼痛・掻痒感の緩和といった静的な治療法であることが示唆された。しかしながら、広範囲な病変に対しても使用可能であること、予想される副作用のかなりの部分が現在の技術で対処可能であるといった大きな利点を持ち、外科的療法・中間的療法と併用する際の保存的療法の選択肢の1つとしては有用であり、さらなる研究に値することが示された。

以上、本論文は、これまで研究することが困難であるとされてきたケロイドについて、基礎・臨床の両側面よりアプローチし、病態解明およびレチノイドによる治療の可能性を提示した点で、重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。