

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18790812

研究課題名 (和文) パルスダイレーザーによるケロイド抑制効果の病態解明

研究課題名 (英文) The elucidation of the pathological mechanism for inhibit the keloid proliferation by Pulsed Dye Laser

研究代表者：二神 綾子 (HUTAGAMI AYAKO)

日本医科大学・医学部・講師

70366756

研究成果の概要：

Pulsed-dye laser (PDL)によるケロイド予防、治療の病態生理を、主に皮膚の創傷治癒に重要な PG (Prostaglandin)の律動酵素である COX (Cyclooxygenase) -2 に観点をおいて検討し、効果的な PDL の照射方法を確立することを目的として研究を行った。

まず新生児・成人ラット皮膚の創傷治癒過程において PDL 照射による COX-1,-2 の発現部位や強度の経時的变化を検討したが、発現の増強はみられるものの、創傷治癒の期間や性状において有意な差はみられなかった。また新生児・成人ラット正常皮膚組織から分離培養した線維芽細胞(FC)においても様々な条件下で PDL 照射を施行したが、COX-1,2 の発現抑制効果は確認困難であった。人のケロイド皮膚と正常皮膚においても同様の結果であった。また人のケロイド皮膚と正常皮膚の組織と分離培養した FC で COX-1,-2 の発現を免疫染色にて確認はできたが、その強度や部位に有意差は認めなかった。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2006 年度 | 1,600,000 | 0 | 1,600,000 |
| 2007 年度 | 900,000 | 0 | 900,000 |
| 2008 年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,200,000 | 210,000 | 3,410,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：①COX-1 ②COX-2 ③ケロイド ④創傷治癒 ⑤レーザー

1. 研究開始当初の背景

ケロイドは皮膚の創傷治癒過程で collagen などの細胞外基質が過剰に増生される非常に難治な疾患であるが、数年前より可視光線

領域である 585nm の pulsed-dye laser(PDL) が臨床的にケロイドの増殖抑制、紅斑消失をきたすことがしばしば報告され、安全で効果の高い治療法として注目されている。一方、PG の律動酵素である Cyclooxygenase(COX)

には2つの isoform が存在することが知られている。COX-1は大半の臓器に恒常的に発現し、生理的調節に働くPGsの産生に寄与する。COX-2は定常状態では発現しないが、種々の炎症刺激(紫外線や角層剥離など)により、浸潤する間葉系細胞や一部の上皮細胞に一過性に誘導される。高度な炎症反応の場合である創傷治癒過程において、PGsはこれを促進する方向に働くことが知られているが、現在までの研究からCOX-2の役割については、皮膚の創傷治癒早期における一過性の強発現が、創傷治癒を促進させるために重要であることを我々は確認している。しかしCOX-2が創傷治癒の早期のみに発現すると治癒を促進するが、発現が長引くと過剰な肉芽組織を産生しケロイドを誘起している可能性が考えられる。PDL照射はCOX-2を一過性に誘起する炎症刺激として働き、ケロイドに対して治癒効果をきたしていると推察されるが、PDL照射を行うタイミングや照射回数、強度を誤るとCOX-2が遷延して発現し反作用として働く可能性が考えられ、ひいてはPDL治療の最大の特徴である安全性も危ぶまれる。

2. 研究の目的

本研究は、PDL照射によるケロイド予防、治療の病態生理をCOX (Cyclooxygenase) -2の観点から解明し、最も効果的なPDL照射方法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

①: 新生児・成人ラット皮膚の創傷治癒過程におけるCOX-1,-2の発現部位や強度の経時的变化が、PDL照射のタイミング、回数、強度によりどのように変化するか、さらにこれの創傷治癒における効果を比較検討し、②: 新生児・成人ラット正常皮膚組織から分離培養した線維芽細胞(FC)の炎症刺激によるPGE₂, COX-1,2の発現の比較検討、FCの

collagen産生能力や収縮能力へのPDL照射による抑制効果の比較検討を行う。③: さらに人のケロイド皮膚と正常皮膚より分離培養したFCを用いて同様の比較検討を行う。

4. 研究成果

①: 新生児・成人ラット皮膚の創傷治癒過程においてCOX-1,-2の発現部位や強度の経時的变化は通常の創傷と比較し、PDL照射のタイミング(直後、2時間後、24時間後)、回数と強度(熱傷をおこさない程度まで、数段階)により発現の増強は両者ともに種々の程度にみられた。しかし創傷治癒の期間や性状において有意な差はみられなかった。

②: 新生児・成人ラット正常皮膚組織由来の線維芽細胞(FC)において種々の刺激でCOX-1,2を誘起してからPDL照射を行ったが、細胞密度やPDLの強度により結果が大きく左右されることや、細胞壊死を容易に生じてしまうことから、正確なCOX-1,2の発現抑制効果の確認が困難であった。最適と思われる条件下で細胞を回収し、PGE₂およびTGFβ量をELISA、一部PCRにおいて確認したが有意差は認めなかった。

③インフォームドコンセプトを得られた人のケロイド皮膚と正常皮膚において組織、培養FCにおいてCOX-1,-2の染色を行ったがPDL照射の有無に関わらず全て同程度の発現がみられ、両者の有意差は認めなかった。またラット皮膚由来のFCと同様に、皮膚由来のFCにおいてもPDL照射を行い、PDLの強度、回数の検討を行っているが、抑制効果を確認するまでには至っていない。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

6. 研究組織

(1)研究代表者
二神 綾子 (FUTAGAMI AYAKO)

日本医科大学・医学部・講師
70366756

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし