

①

創傷治癒に関する研究

－ 実験的癒痕モデルでの癒痕組織の組織学的、
免疫組織化学的研究 －

弘前大学第一解剖学教室

藤盛 成裕

はじめに

熱傷、外傷などの創治癒後に生ずる瘢痕の臨床経過は、一般に受傷後3カ月位までは強い炎症症状を伴い、肉眼上、赤色調で、硬く、掻痒、疼痛等の症状を呈するが、その後成熟して、6カ月から年単位に及ぶ経過の後には次第に炎症も消退し、症状も消失して行くと言われている。この炎症が長引くと、瘢痕は肥厚、増殖し、いわゆる肥厚性瘢痕の経過を迎える。瘢痕は、急性期から成熟期にかけて、その形態、性質ともに刻々と変化して行く。さらにその変化は、種々の因子によって調節されていると考えられている。これら瘢痕の経時的変化を、肉眼的、組織学的に検討することは、創傷治癒機転を理解し、有力な治療法を開発する上でも充分に意味があると考えられる。しかし、一定の条件のもとで瘢痕を経時的に観察することは、臨床上困難なことが多い。

著者は、癬痕の経時的変化を観察する目的で、Robb¹⁾らに倣ってヌードマウスに実験的癬痕モデルを作成し、一定の時期における癬痕の肉眼的、及び組織学的な変化について検索した。また、癬痕形成と重要な関わりを有すると言われている因子の一つに、インターロイキン1（以下IL-1と略）があるが、癬痕の形成過程における、IL-1の関与についても検討した。前回当教室にて行われたIL-1に関する基礎実験に基づき、今回は、さらに特異性を高めた抗体を使用し、凍結標本における染色性についても検索を行った。

〈 予 備 実 験 〉

本 実 験 に 先 立 ち、ヌードマウスを用いた癒痕モデルを確実に作成できるよう、また、I-L-Iを用いて組織を染色する手技を確立するため、以下のごとく予備実験を行った。

方 法

(1) ヌードマウスを用いた癒痕モデルの作成

使用したヌードマウスは、ミュータント系BALB/cヌードマウス(雌、6~8週令、日本チャールス・リバー)である。実験開始時の体重は16~18gであった。これらのマウスを、エアーフィルターを設置した飼育装置内で無菌的に飼育し、お互いを傷つけることのない様に1匹ずつ隔離した。

麻酔薬はネンブタールを用い、腹腔内投与して麻酔することとした。麻酔投薬量は50mg

／kgが最も有効であり、かつこの投薬量の範囲内では、マウスの生命を脅かすことはなかった。

移植に用いた皮膚は、手術の際に予め患者に承諾を得た上で採取した瘢痕、腫瘍等を含まないヒト正常全層皮膚である。これらの皮膚を約 2×2 cm大に採取し、2分割した上で一方はそのまま用い（A群）、もう一方は、瘢痕を作る目的で、移植時にNo.11メスにて真皮中層まで切開を加えた（B群）。

まず、マウス背部に約 1×2 cm大の全層皮膚欠損を作成した。その結果、母床は固有筋層となった。この欠損部にヒト正常皮膚を、採取直後、可及的速やかに1匹に1枚ずつ植皮した（図1）。A、B両群とも5匹ずつ、計10匹の動物モデルを作成した。植皮後は、包帯等は使用せず、口輪もかけなかった。この状態で、毎日植皮片を観察し、植皮後1カ月目までは1週間おき、その後は1カ月おきに写真撮影をした。このようにして、ヒト皮膚

の生着の有無、生検の時期等について検討した。

(2) 臨床検体を用いた I L - 1 染色実験

当教室で前回に検索した結果に基づき、I L - 1 染色実験を行うこととした。

使用した臨床検体は、陽性所見の報告がある熱傷瘢痕を中心に、パラフィン包埋標本 5 例、凍結標本 5 例である。検体は、男性 6 例、女性 4 例であり、年齢分布は 5 ~ 66 歳で、平均年齢 36.8 歳。疾患別では、パラフィン標本は全例熱傷瘢痕、凍結標本は 3 例が熱傷瘢痕、2 例が手術後瘢痕であった。これらの標本に、抗ヒト I L - 1 α モノクローナル抗体 (大日本製薬 KE-C102) を用い、Labelled Streptavidin Biotin (LSAB) 法による免疫組織化学的染色を行った。この抗体は、試薬説明書に E I A 及び Lymphocyte Activating Factor (LAF) 活性中和法によりヒト I L - 1 α と特異的に反応することが確認されている、と

いう記載がある。

I L - 1 染色実験を行う際、染色方法の確認、および正常組織の染色性の調査のため、まず、以下の検索を行った。

① 染色法の確認のため、既に陽性所見が得られている検体を用いて反応性を確認。

② 正常皮膚における反応性を確認。

③ 抗フィブリノーゲン抗体を用いて、非特異反応の確認。

これらより、実験方法等の確認をし、上記の検体につき実験を行った。

染色の手順は、表 1 に示す通りである。

表 1 に示した操作により染色後、ヘマトキシリンで対比染色を行い、カバーガラスを掛け永久標本とした後、光学顕微鏡で観察した。

結果

(1) 瘢痕モデルの観察

A 群では、植皮片は、術後 1 週目あたりよ

り血行の再開を示唆する淡紅色を呈するようになり、同時に植皮片表面はやや乾燥傾向を呈してくる（図 2）。同時に、植皮片の色素沈着も見られるようになる。これらの変化は次第に強くなり、2～3週間を経過すると、植皮片表面全体に痂皮様の被膜が形成されていた。痂皮様被膜形成はさらに持続し、6週以上にわたって付着していたものもあった。4週目以降になると、この被膜は通常容易に剥離でき、その下層では成熟した表皮が形成されていた。また、この時期になると、植皮片は、筋層との癒着もなくなり、可動性が良好となるため、生検が容易となる時期とも思われた。

B群では、A群に比べ、表面の乾燥傾向、色素沈着傾向は著しく（図 3）、植皮後2日目より認められた。また、B群の皮膚は、瘢痕拘縮に よると 思われる収縮傾向が強いように思われた。しかし、B群で、A群と比べ生着が明らかに遅れたと思われた実験例は認め

られなかった。

予備実験に用いたマウスでは、10例とも植皮片は生着し、経過中に感染、血腫等は全例に認められなかった。生検の時期は、まず、植皮片が充分安定する1カ月目を第1回目とし、その後は1カ月毎に行うこととした。しかし、植皮後のマウスの平均寿命は65.8日であり、最長でも91日であったため、同一検体を用いての数回の生検は、いたずらにマウスの寿命を縮めるものと考えられた。そこで、本実験では、生検を植皮後1カ月目、2カ月目の2回のみ行うこととした。

(2) 臨床検体を用いたIL-1染色

前回の研究で、既にIL-1陽性所見が得られている熱傷瘢痕では、今回も同様の陽性所見がえられた。従って、抗体を変えても染色されることが確認された。また、正常皮膚には、陽性所見は認められなかった。

今回用いた検体で、パラフィン包埋したも

のは 5 例中 3 例、凍結標本では 5 例中 2 例に陽性所見を得た。

特徴的な陽性所見として、I L - 1 陽性細胞は、表皮細胞の有棘層から顆粒層にわたって分布しており、細胞 1 個単位で細胞質全体が均等に染色されていた (図 4)。また、パラフィン包埋標本において、血管内皮細胞に染色を見たものもあった。さらに、真皮内の円形細胞の細胞質に染色された症例が 2 例あったが、細胞の形態からみて、非特異反応を呈する物質を貪食したがための反応と思われた。凍結標本では、むしろ基底層の細胞が強く染色されたものもあった。また、染色パターンが、細胞間の染色所見 (intercellular pattern) と思われるものがあった (図 5)。

以上のように、癬痕モデル作成、および免疫組織学的染色法を、予備実験により確認した後、以下の本実験を行った。

〈 本 実 験 〉

方 法

(1) 癬 痕 モ デ ル を 用 い た 肉 眼 的、 組 織 学 的
観 察

実 験 に 使 用 し た ヒ ト 正 常 皮 膚 は 30 検 体 で、
60 匹 の マ ウ ス に 移 植 し た。 こ の う ち、 術 後 間
も な く 死 亡 し た も の や、 植 皮 片 が 脱 落 し た も
の を 除 外 し て、 2 回 目 ま で 生 検 を 行 い 得 た の
は 20 検 体、 40 匹 で あ っ た。 こ の 20 検 体 に つ い
て、 本 実 験 を 行 っ た。 内 訳 は、 男 子 10 例、 女
子 10 例 で あ り、 年 齢 は 男 子 1.5 ~ 66 歳、 女 子
2 ~ 65 歳、 平 均 年 齢 28.2 歳 で あ る。 基 礎 疾 患
別 で は、 熱 傷 癬 痕 が 最 も 多 く 13 例、 次 い で 小
耳 症 3 例、 基 底 細 胞 癌 ・ 色 素 性 母 斑 各 2 例 で
あ っ た。

癬 痕 モ デ ル 作 成 に 先 駆 け て、 こ れ ら 皮 膚 の
一 部 を ホ ル マ リ ン 固 定 し、 パ ラ フ ィ ン 包 埋 し
た 後、 約 4 ~ 6 μ m の 厚 さ の 切 片 を 作 成、 H

E、ギムザ、エラスチカ・ワンギーソン染色を施し、対照とした。実験手技は予備実験に準じた。生検の際、植皮片は、肉様膜を含め、さらに筋層と癒着していると思われるものについて筋層を含めて採取した。標本は、採取直後にホルマリン固定、並びに凍結保存し、前者はパラフィン包埋による組織学的検索を、後者は凍結標本による免疫組織学的検索を行った。

(2) 生検標本を用いた I L - 1 染色実験
生検によって得られた A、B 両群の皮膚を、同一条件で染色するために、2 回目の生検を終了した時点で、1 回目の組織と同時に染色を行った。また、対照についても染色を行い、それらの染色性についても検索を行った。

結果

(1) 癬痕の肉眼的観察

これまでに移植手術を行ったもののうち、肉眼的に植皮片が明らかに脱落したものは2例に過ぎなかった。この2例は、移植後1週目より植皮片の乾燥が著しく、術後3週目には、母床より完全に脱落し、壊死に陥っていた。その他のものは、肉眼的には植皮片は全て生着していた。

① B 群

1カ月目：植皮片は切開を入れた部分がやや肥厚しており、全体的に、術後の拘縮によると思われる、収縮傾向を呈している。色調は、色素沈着傾向が強いが、炎症を思わせる赤色調を呈するものも認められた（図6）。

植皮片は、全体的に弾性硬で、炎症を伴った活動性の瘢痕を思わせた。

2カ月目：皮膚の肥厚は1カ月目に比べやや退縮しており、色調は、褐色調であるが、赤色調を呈するものは認められなかった（図7）。触診上は、1カ月目に比べ、軟らかい印象があり、瘢痕が成熟しつつある時期と思

われた。

② A 群

植皮片は、著明な肥厚傾向はなく、軽度の色素沈着を認めるものの、1カ月目と、2カ月目以降のものとの間に肉眼的な差異は認められなかった。また、触診上も植皮片は、観察期間中を通じて軟らかかった。(図8)。

(2) 瘢痕の組織学的観察

① B 群

1カ月目：H E 染色では、表皮は厚く、軽度の表皮突起の延長を認めるものもあり、真皮内には、小円形細胞を主体とする炎症性細胞の浸潤を認めた(図9)。膠原線維増生も、この時期には高度であるものが多かった(図10 a)。また、膠原線維は粗造で、不規則に配列している所見が認められた。以上の所見より、肥厚性瘢痕の状態であると考えられた。

2カ月目：H E 染色では、表皮は1カ月目に比べ薄くなり、表皮突起の延長はほぼ消失

している。真皮内の炎症性細胞浸潤も1カ月目と比べ、少なくなっている(図10b)。膠原線維の配列は規則的となり、線維増生は明らかに減少している。この時期は、肥厚性瘢痕が退縮し、成熟しつつある時期と思われた。

② A 群

HE染色では、表皮は、B群に見られるような所見は殆ど認められず、細胞浸潤も、著明ではない。膠原線維の配列はやや不規則だが、著明な線維増生はないと思われる。

1カ月目と2カ月目との比較では、上記の所見に明らかな差は認められなかった(図11)。

(3) 瘢痕の免疫組織化学的所見

① B 群

IL-1染色による陽性所見は、予備実験に示した所見と同様であった(図12a、b)。

しかし、真皮内における、炎症性細胞等の染色所見は、認められなかった。また、血管内皮細胞の染色所見も不明瞭であった。陽性所

見 が 得 ら れ た の は、 1 カ 月 目 で、 20 例 中 2 例
に、 2 カ 月 目 で 20 例 中 11 例 で あ っ た。

以 上 の 結 果 よ り、 染 色 性 に お い て、 1 カ 月
目 と、 2 カ 月 目 と の 間 に は、 カ イ ニ 乗 (χ^2)
検 定 に よ り、 1 % 以 下 の 危 険 率 で 有 意 差 を 認
め た (表 2)。 従 っ て、 I L - 1 は、 2 カ 月
目 に 染 色 さ れ や す い と 言 う こ と が 出 来 る。

② A 群

A 群 皮 膚 に お い て、 1 カ 月 目、 2 カ 月 目 と
も 陽 性 所 見 は 得 ら れ な か っ た (図 13)。

考 察

今回著者は、ヌードマウスを用いて実験的な癒痕モデルを作成し、癒痕形成の経時的変化をまず組織学的に観察した。さらに、癒痕形成過程でのIL-1の関与について前述のごとく検索した。その結果、ヌードマウスは、癒痕モデルとして有用であり、肥厚性癒痕を作り得たこと、また、癒痕表皮の一部にIL-1の局在が証明されたが、時期としては、炎症反応が強い術後1カ月目よりも、癒痕が退縮しつつある2カ月目に多く認められるという結果が得られた。

さて、ヌードマウスは、生来胸腺を欠き、抗体産生を行えない。そのため、異種の組織を受容できるという特性を持っている²⁾。1971年、Wortisら³⁾がヌードマウスに異種の皮膚が生着することを報告しており、さらに、ヌードマウスにおいて、ヒト悪性腫瘍が容易に生着、増殖することも知られている⁴⁾。以

来、ヌードマウスを用いた種々の動物モデルが作成され、研究されてきた。Shetlarらは、ヌードマウスにヒトのケロイドを移植し、組織学的特性が維持されていることを報告し⁵⁾、Robbらは、ヌードマウスにヒト正常皮膚を移植後、植皮片に熱傷を負わせることで、肥厚性瘢痕を実験的に作成することに成功している¹⁾⁶⁾。著者は、先述のごとく、このRobbらの実験に倣い、瘢痕モデルを作成することとした。

モデル作成にあたって、予備実験で、ヌードマウスの手術侵襲に対する耐性を検討した。ヌードマウスは、文献的には、出生後25週間以内にその殆どが死亡すると言われている²⁾。実験を開始するのが6週齢以降であることを考えれば、観察できる期間は、約19週間ということになる。当初、術後4カ月の期間があれば、瘢痕の形成過程、消退過程をほぼ観察できると判断した。しかし、手術侵襲等により、マウスの寿命がさらに短縮することが予

想されたため、著者は、生検までの期間を短縮する工夫をした。Robbらは、植皮片の生着が安定する術後3週間目に熱傷創を作成している¹⁾が、著者は、植皮時にヒト皮膚に切開を加えることで、Robbらよりさらに短期間の生検が可能となった。ところが、マウスは予想以上に侵襲に対する抵抗力が弱く、結果的には植皮、生検を含め、計3回しか手術を行えなかった。組織学的検索も、術後2カ月目までに留まる結果となった。今回の実験で最も延命したもので、術後206日であるが、これはむしろ希で、通常は、予備実験でも示したごとく、その大半が術後3カ月以内に死亡してしまう。この最大の原因は、頻回の手術侵襲であると思われるが、この他に、飼育環境等によりマウスの寿命が左右されるので、いかに完全なSPF (Specific Pathogen-Free) 状態で飼育するかも今後の重要な課題となるであろう。

ヌードマウスにヒト正常皮膚を移植すると、

植皮片は、通常、術後6～10日で血行再生の徴候が見られると言われている⁷⁾。また、ヒト同志に植皮した場合よりやや色素沈着が強く、経過中、皮膚表面に痂皮を形成するとも言われている^{2) 7)}。これらの徴候は、著者の実験でもほぼ同様に観察されており、肉眼的にはヒト皮膚は生着したと判断された。また、A群皮膚の生検標本でも、炎症性細胞等の高度な浸潤所見は認められず、組織学的にも拒絶はないと考えられた。この裏付けとして、今回の実験で、植皮片が生着しなかったものが、2例のみであったという事実がある。

次に、移植された組織の形態、性質の保持についてであるが、A群皮膚において、移植前、及び移植後1カ月目、2カ月目をそれぞれ比較検討したが、3者間に明かな差異は認められなかった。このことから、植皮片は移植後も、その形態が保持されることが確認された。先に述べた通り、ヒトに於ける瘢痕の臨床経過は、受傷後20～30日目より硬さ、隆

起が著明となり、色調は赤色調を呈し、疼痛、
 搔痒等の症状も強くなる。やがて3カ月目あ
 たりを境に上記所見は消退しはじめ、6カ月
 から60カ月目で完全に安定すると言われてい
 る⁸⁾。ところが、創傷の程度や様々な状況に
 より、上述の所見が強いままの状態数年間
 も経過する事があるが、この状態が肥厚性癬
 痕と呼ばれている。肥厚性癬痕は、Sherman
 が“形成外科医の悪夢”と呼んでいるがごと
 く、著しい醜形を呈し、症状も強く、消退す
 る時期に個体差が大きいため、われわれ形成
 外科医が常に直面している疾患であり、的確
 な治療法の確立が非常に困難な疾患の一つで
 もある。そこで、本実験として、ヌードマウ
 スを用いて肥厚性癬痕の形成過程を肉眼的、
 組織学的に観察した。ヒトの肥厚性癬痕の肉
 眼的所見は、切開創に一致した幅の広い、隆
 起した癬痕で、赤色調を呈し、表面に光沢を
 有し、通常易刺激性である。また、組織所見
^{8) 9)}は、初期には血管増生を見、結合組織は

結節状となり血管周囲に渦巻を形成する。中期には、血管増生は消退し、膠原線維束は密になり、硝子化も進む。後期になると、線維束は融合し、収縮する。瘢痕は、萎縮して紙状を呈する。

本実験において、B群皮膚の1カ月目の所見では、肉眼的には、植皮片が小さいためか、皮膚全体が隆起しており、表面は光沢があるものの、色素沈着が強く、明かな肥厚性瘢痕と呼べるかどうか疑問があった。2カ月目には、植皮片の隆起は明かな退縮傾向を示していた。一方、組織所見では、1カ月目は、先述の初期から中期にかけての肥厚性瘢痕の所見を認めた。また、2カ月目の所見では、むしろ後期の所見を示していると思われた。以上より、B群皮膚は、術後1カ月目には、組織学的には瘢痕を形成しており、それは、肥厚性瘢痕とも呼べるものであった。従って、ここまでの一連の所見よりヌードマウスを用いて肥厚性瘢痕の形成が確認され、瘢痕モデ

ルとして有用であることが分かった。

次に、このモデルを用いて、IL-1の瘢痕形成過程での関与についてさらに検索した。

本実験に先立ち、ヒト熱傷瘢痕を用いて染色性について検索したことは先述の通りである

IL-1は、1972年 Geryらによりヒト単球培養上清中にマウス胸腺細胞に対する増殖促進因子、すなわちリンパ球活性化因子(LAF)として見いだされた¹⁰⁾。現在では、IL-

1は単球・マクロファージのみならず、他の種々の細胞からも産生され、免疫、炎症、生体恒常性、細胞の増殖・分化の制御など幅広く生体反応に重要な役割を果たしていることが示されている¹¹⁾。IL-1は、分子量12

~20KDの糖蛋白であり、等電点pI5と7の2つのグループに分けられている。前者はIL-1 α 、後者はIL-1 β と呼ばれている¹¹⁾

が、生物活性に差異はないとされている

¹¹⁾ ¹²⁾ ¹³⁾。

IL-1の生物活性の一つに、線維芽細胞

増殖作用^{14) 15)}があるが、一方、瘢痕は、創傷治癒過程での強い線維増殖であり、真皮の線維芽細胞の産生するコラーゲンが関与しているとされている。従って、IL-1が瘢痕形成過程において、なんらかの関与が考えられる。Sawadaら¹⁶⁾によれば、熱傷瘢痕においてIL-1染色が表皮細胞に陽性に認められたとされている。その際の陽性所見では、IL-1は細胞質に均質に染色されているが、細胞間の染色は認められなかったという。また、UVB (Intermediate wavelength ultraviolet radiation) 照射後の皮膚において、表皮にIL-1を証明した報告もあり¹⁷⁾、IL-1は、表皮細胞においても産生されることが知られている。今回著者は、特異性を高めるため、抗IL-1モノクローナル抗体を用いたが、予備実験で、熱傷瘢痕に同様の染色所見を認めており、IL-1の染色性について確認できた。さらに、IL-1 α は、瘢痕表皮の細胞膜上、及び細胞質内の両方に

局在している¹⁸⁾と言われており、このことから染色所見としては細胞質のみに染色されてもよいと考えられる。しかし、著者の場合は、パラフィン標本では細胞質内のみに染色され、凍結標本では、細胞間でのIL-1染色所見も不明瞭ながら認めている。両者の染色性の相違は、抗体の感度が同等であるとするれば、標本の固定法、固定時期等の相違に起因するものとも考えられる。この点に関し、諸家の実験でも、凍結標本では、細胞間にも染色されるとされている^{17) 19)}。一方、真皮の染色所見については、パラフィン標本でのみ陽性所見を得た。これは、細胞の形態より、IL-1以外で発色物質を貪食した偽陽性所見とも考えられる。従って、この所見だけではIL-1が関与していると明言は出来ない。凍結標本では真皮の陽性所見は得られなかった。以上より、IL-1が瘢痕表皮に局在することは確認されたと考えられる。

IL-1が、瘢痕表皮内に存在することは

証明されたが、それが、癭痕形成過程のある時期にのみ出現するのか、一貫して出現するのかは、未だ不明である。Schmidtら¹⁴⁾は、IL-1は線維芽細胞増殖作用を増強すると述べており、Canalisら²⁰⁾は、コラーゲン新生を促進すると述べている。一方、Kraaneら²¹⁾、Dayerら²²⁾は、滑液細胞においてIL-1のコラゲナーゼ産生促進作用を見だし、プロスタグランディンE₂産生促進作用をも有するという報告もある^{23) 24) 25)}。さらに、Saklatvaraら²⁶⁾は、軟骨細胞におけるメタロプロテナーゼやプロテオグリカナーゼ産生促進作用があると述べている。すなわち、IL-1は、一見矛盾する作用を有しているとも考えられる。このようなIL-1の相反する作用に対する一つの解釈としては、培養系における評価という問題がある。一般に、in vitroに比べ、in vivoでの抗体に対する感度が良いことを考えると、両者の結果が矛盾するように見えることがあってもよい

と思われる。また、もう一つの理由として、
IL - 1 の濃度という問題がある。今回著者は、
酵素抗体法の一つであるLSAB法を用いて
染色を行った。今回の実験で、IL - 1 が濃
く染色されたものや、薄く染色されたものな
ど、反応性は検体によって様々であったが、
陽性細胞、陰性細胞が明かに区別できるため、
反応性の判断については陽性、陰性について
のみ行っており、強陽性等の判断は行ってい
ない。濃度と生物活性との関連について、
Matsushimaら²⁷⁾は、線維芽細胞増殖と胸腺
細胞増殖は、同程度のIL - 1 濃度で生じ、
表皮のIV型コラーゲン産生亢進作用は、その
100分の1の濃度で生じると述べている。IL
- 1 産生細胞の一つであるヒト血中単球系
細胞や血管内皮細胞は、IL - 1 自体の刺激
を受けると、自らのIL - 1 産生が亢進する
という positive feedback のメカニズムを持
つ²⁸⁾とされ、さらにDinarelloら²⁹⁾は、
IL - 1 を高濃度で作用させると、IL - 1

α が プロスタグランディン E_2 産生を亢進し、免疫反応を有する IL - 1 β 産生を低下させる (negative feed-back) と述べている。このように、IL - 1 濃度自体の差が、標的細胞の反応性を変化させているのであるとすれば、低濃度では線維化促進作用を、高濃度では抑制作用を示すことも予想される。

著者の本実験の結果では、IL - 1 は、炎症及び、線維増殖の強い術後 1 カ月目よりも、むしろ瘢痕が退縮しつつある 2 カ月目以降に陽性となる傾向にあった。染色は、臨床検体と同様、表皮細胞の基底層から顆粒層にわたって認められ、主として細胞質に均質に染色された。真皮内の細胞成分には陽性所見は認められなかった。真皮の陰性所見については、血球成分がマウス由来であること、また、今回使用した抗体が、ヒト由来の IL - 1 α に特異的に反応する抗体であることから理解できる。さらに、真皮の線維芽細胞に IL - 1 が染色されないことの原因の一つには、表