

皮よりの I L - 1 が多量であるため、線維芽細胞の I L - 1 産生が抑制、あるいは低下して、いて染色されなかったとも考えられる。

R a i n s ら³⁰⁾ は、I L - 1 の線維芽細胞に対する作用は間接的であり、血小板由来成長因子 (P D G F) の介在を示唆している。

今回著者は、瘢痕形成過程における I L - 1 の関与について、特に時間的因子に着目し、実験を行った。その結果、I L - 1 は、瘢痕形成過程の全ての時期に出現しているのではなく、ある時期に出現することが示唆された。しかし、I L - 1 の出現期間については、今回の実験では結論は得られず、動物モデルの改良等により、さらに長期間の観察の必要性を痛感した。多分、この点についても先述の I L - 1 の feedback のメカニズムや、その他の因子についての検索も必要と考えられる。

元来、I L - 1 の生物活性のうち、線維芽細胞増殖作用は、諸家によって報告されており、瘢痕形成に関しても促進的に作用すると

理解される傾向にあった。いずれにしろ、今回の著者の実験結果は、むしろコラーゲン産生に抑制的に作用するのではないかと言う興味深い結果が得られたが、今後にもさらに詳細な検討が必要と考えられる。

ま と め

Robbらの方法に倣い、ヌードマウスにヒト正常皮膚を移植する瘢痕モデルを作成した。

予備実験を10例で行い、ヒト正常皮膚は全例ヌードマウスに生着し、瘢痕モデルの作成に成功した。次いで、ヒト熱傷瘢痕等の生検標本10例について、LSAB法によるIL-1染色を行い、5例(50%)に陽性所見を得た。

本実験はヒト皮膚20検体(A、B群に2分割)、ヌードマウス40匹について行い、全例で生着した。

1) 瘢痕の肉眼的所見

B群: 1カ月目では、全体的に肥厚して収縮がみられ、炎症性発赤と色素沈着が認められた。2カ月目では皮膚の肥厚が退縮し、褐色調を呈し、発赤が消失していた。

A群: 1カ月目、2カ月目とも著明な肥厚を認めず、軽度の色素沈着を見るのみであった。

2) 癬痕の組織学的所見

B群：1カ月目では、表皮が肥厚し、炎症性細胞浸潤が認められ、高度の線維増生が認められた。2カ月目では、1カ月目に比し、表皮は薄くなり、表皮突起の延長も消失し、細胞浸潤、線維増生も減少していた。

A群：1カ月目、2カ月目とも、B群に見られた異常所見は殆ど認められなかった。

3) 癬痕の免疫組織化学的所見

B群：IL-1染色では表皮細胞にのみ陽性所見が得られたが、1カ月目では20例中2例、2カ月目では20例中11例に陽性で、2カ月目以降に有意に陽性例が多い結果が得られた。

A群：1カ月目、2カ月目とも全例に陽性所見は認められなかった。

以上のよう、著者の今回作成した癬痕モデルでは、術後1カ月目頃に肉眼的、組織学的にも活動性の肥厚性癬痕と見なすべき所見が認められたが、2カ月目以降ではそれらの

所見が次第に減少し、癰痕が成熟、安定化しつつあると考えられた。

一方、IL-1染色に関しては、2カ月目の表皮細胞に、有意に陽性所見が多かった。すなわち、今回の実験結果からは、IL-1の線維芽細胞に対する作用として、コラーゲン産生の抑制的な面も予想されるが、今後さらに詳細な検討が必要と考えられる。

参 考 文 献

1) Robb, E. C., Waymack, J. P., Warden, G. D., Nathan, P., and Alexander, J. W. A new model for studying the development of human hypertrophic burn scar formation. J. Burn. Care. Rehabil. 8:371, 1987.

2) Jogen Rygaard 著、南 一 守、伊 藤 正 彦 訳、ヌードマウスーその免疫生物学ー、第 1 版、近代出版、東京、1979.

3) Wortis, H. H. Immunological responses 'nude' mice. Clin. Exp. Immunol. 8:305, 1971.

4) Rygaard, J. and Povlsen, C. O. Hetero-transplantation of a human malignant tumors to "Nude" mice. Acta. Pathol. Microbiol. Scand. 77:758, 1969.

5) Shetlar, M. R., Shetlar, C. L., Hendricks, L., and Kischer, C. W. The use of

- human keloids. Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 179:549, 1985.
- 6) Waymack, J. P., Robb, E., Plessinger, R., Warden, G. D., and Alexander, J. W. Evaluation of the effect of topical steroids on human scar contracture using a nude mouse model. J. Burn. Care Rehabil. 9:640, 1988
- 7) Reed, N. D., and Manning, D. D. Long-term maintenance of normal human skin on congenitally athymic (nude) mice. Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 143:350, 1973.
- 8) Glucksmann, A. Local factors in the histogenesis of hypertrophic scars. Br. J. Plast. Surg. 4:88, 1951.
- 9) Linares, H. A., Kischer, C. W., Dobrkovsky, M., and Larson, D. L. The histotypic organization of the hypertrophic scar in humans. J. Invest. Dermatol. 59:323, 1972.

- 10) Gery, I., Gerson, R.K., and Waksman, B.H.
Potentiation of the T-lymphocyte
response to mitogens. I. The respond-
ing cell. J. Exp. Med. 139:128, 1972.
- 11) Oppenheim, J.J., Elizabeth, J.K.,
Matsushima, K., and Durum, S.K. There is
more than one interleukin 1. Immunol.
Today. 7:45, 1986.
- 12) March, C.J., Mosely, B., Larsen, A.,
Cerretti, D.P., Braedt, G., Price, V.,
Gillis, S., Henney, S., Hronheim, C.S.,
Grabstein, S.R., Conlon, K., Hopp, J.J.,
T.P., and Cosman, D. Cloning sequence
and expression of two distinct human
interleukin-1 complementary DNAs.
Nature. 315:641, 1985.
- 13) Gray, P.W., Glaister, D., Chen, E.,
Goeddel, D.V., and Pennica, D. Two
interleukin-1 genes in the mouse:
cloning and expression of the cDNA

- for murine interleukin-1 beta. J. Immunol. 137:3644, 1986.
- 14) Lugar, T.A., Stadler, B.M., Lugar, B.M., Mathieson, B.J., Maga, M., Schmidt, J.A., and Oppenheim, J.J. Murine epidermal cell-derived thymocyte activating factor resemble murin interleukin 1. J. Immunol. 128:2147, 1982.
- 15) Schmidt, J.A., Mizel, S.B., Cohen, D., and Green, I. Interleukin 1, A potential regulator of fibroblast proliferation. J. Immunol. 128:2177, 1982.
- 16) Sawada, Y., Takahashi, M., and Nomura, K. Expression of interleukin 1 in burn scars. J. Dermatol (Tokyo). 17:533, 1990.
- 17) Oxholm, A., Oxholm, P., Staberg, B., and Bendtzen. Immunohistological detection of interleukin 1-like molecules

and tumor necrosis factor in human epidermis before and after UVB-irradiation in vivo. Br.J.Dermatol. 118:369, 1988.

18) Conlon, P.J., Grabstein, K.H., Alpert, A., Prickett, K.S., Hopp, T.P., and Gillis, S. Localization of human mononuclear cell interleukin 1. J. Immunol. 139:98, 1987.

19) Tron, V.A., Rosental, D., and Sauder, D.N., Epidermal interleukin-1 is increased in cutaneous T-cell lymphoma. J. Invest. Dermatol. 90:378, 1988.

20) Canalis, E. Interleukin-1 independent effects on deoxyribonucleic acid and collagen synthesis in cultures of rat calvariae. Endocrinology. 118:74, 1986.

21) Krane, S.M., Dayer, J.M., Simon, L.S., and Byrne, S. Mononuclear cell-

conditional medium containing mononuclear cell factor (MCF), homologous with interleukin 1 stimulates collagen and fibronectin synthesis by adherent rheumatoid synovial cells: effects of prostaglandin E_2 and indomethacin. Collagen Relat. Res. 5: 99, 1985.

22) Dayer, J.M., de Rochemonteix, B., Burrus, B., Demczuk, S., and Dinarello, C.A. Human recombinant interleukin 1 stimulates collagenase and prostaglandin E_2 production by human synovial cells. J. Clin. Invest. 77: 645, 1986.

23) Postlethwaite, A.E., Lachman, L.B., Mainardi, C.L., and Kang, A.H. Interleukin 1 stimulatoin of collagenaze production by cultured fibroblasts. J. Exp. Med. 157: 801, 1983.

24) Hauser, H., Dayer, J.M., Jaunin, F.,
Rochemonteix, B., and Saurat, J.H.
Intracellular epidermal interleukin 1
-like factors in the human epidermoid
carcinoma cell line. Cell. Immunol.
100:89, 1986.

25) Schmidt, A., Hauser, C., Jaunin, F.,
Dayer, J.M., and Saurat, J.H. Normal
epidermis contains high amounts of
natural tissue IL1 biochemical
analysis by HPLC identifies a MW ~
17Kd form with a PI 5.7 and a MW ~
30Kd form. Lymphokine Res. 5:105,
1986.

26) Saklatvala, J., Sarsfield, S.J., and
Townsend, Y. Pig interleukin 1.
Purification of two immunologically
different leukocyte proteins that
cause cartilage resorption, lympho-
cyte activation, and fever. J. Exp. Med

- . 162:1208, 1985.
- 27) Matsushima, K., Bano, M., Kidwell, W. R., and Oppenheim, J. J. Interleukin 1 increases collagen type IV production by murine mammary epithelial cells. J. Immunol. 134:904, 1985.
- 28) Warner, S. C. J., Auger, K. R., and Libby, P. Interleukin 1 induces interleukin 1. J. Immunol. 139:1911, 1987.
- 29) Dinarello, C. A., Ikejima, T., Warner, S. J. C., Orecle, S. F., Lonnemann, G., Cannon, J. G., and Libby, P. Interleukin 1 induces interleukin 1. J. Immunol. 139:1902, 1987.
- 30) Raines, E. W., Dower, S. K., and Ross, R. Interleukin-1 mitogenic activity for fibroblasts and smooth muscle cells is due to PDGF-AA. Science. 243:393, 1989.

表1. 染色手技 (LSAB法)

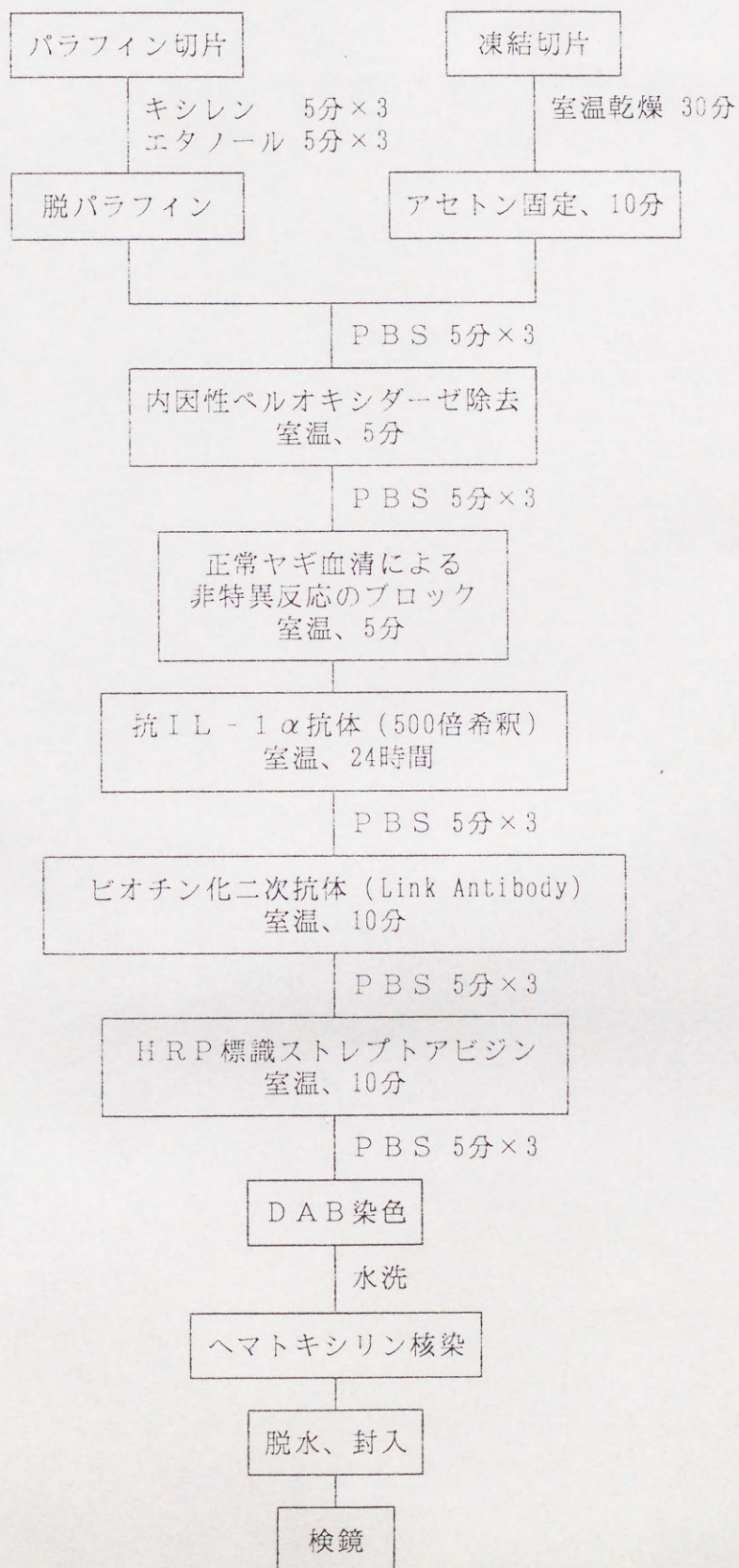


表2. B群各検体におけるIL-1染色結果

マウスNo.	IL-1染色結果	
	1カ月目	2カ月目
1	-	-
2	-	-
3	-	-
4	-	+
5	-	+
6	-	-
7	-	-
8	-	-
9	-	+
10	-	+
11	+	+
12	-	-
13	-	+
14	-	+
15	-	+
16	+	+
17	-	-
18	-	-
19	-	+
20	-	+

$$\chi^2 = 0.0029 \quad P < 0.01$$

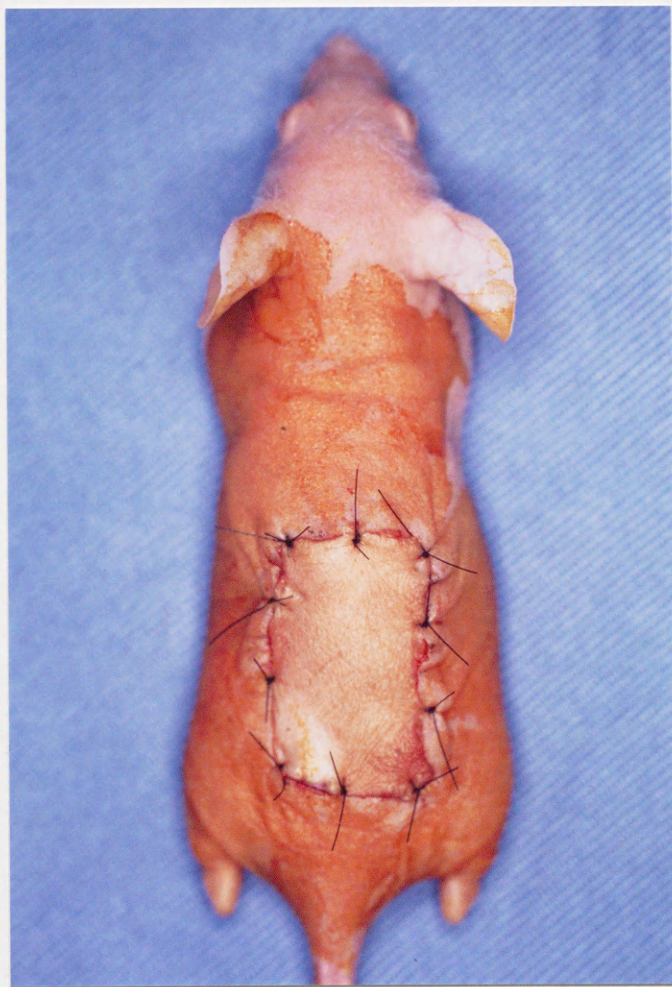


図1. ノードマウスを麻酔後、背部に1×2cm大の全層皮膚欠損創を作成し、正常ヒト皮膚を移植した。固定は6-0ナイロン糸にて行い、ガーゼ、包帯等は使用しなかった。



図2. 術後1週間目のA群皮膚所見。この時期になると、血行の再開が始まり、植皮片は淡紅色を呈して来るが、同時に表面が乾燥し、痂皮を形成する。



図3. 術後1週間目のB群皮膚所見。A群皮膚に比べ痂皮形成は著しく、表面の観察は困難である。

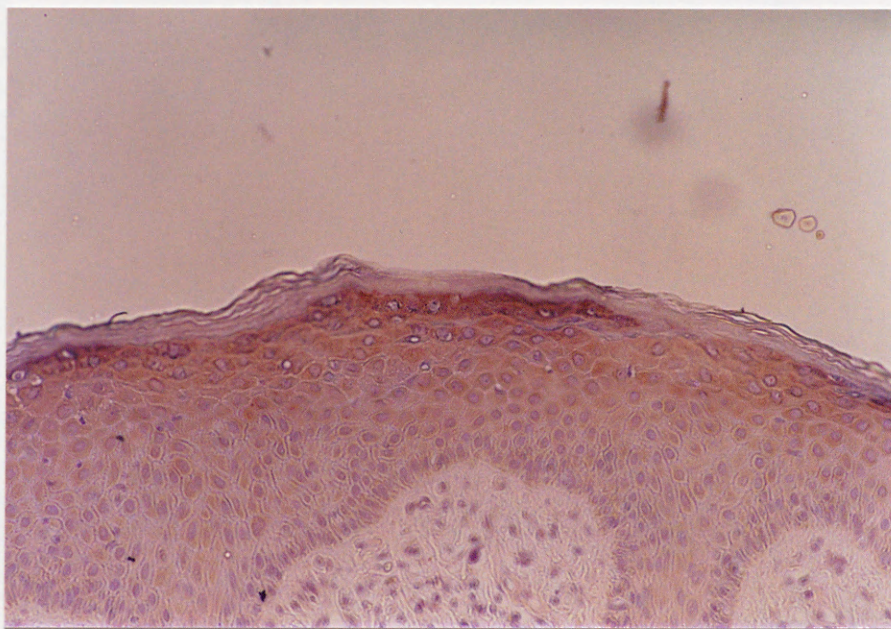


図4. 臨床検体のIL-1染色所見（パラフィン標本）（×200）。IL-1は、表皮の有棘層より顆粒層にわたり染色されている。染色は細胞単位で、細胞質に均等に染色されている。

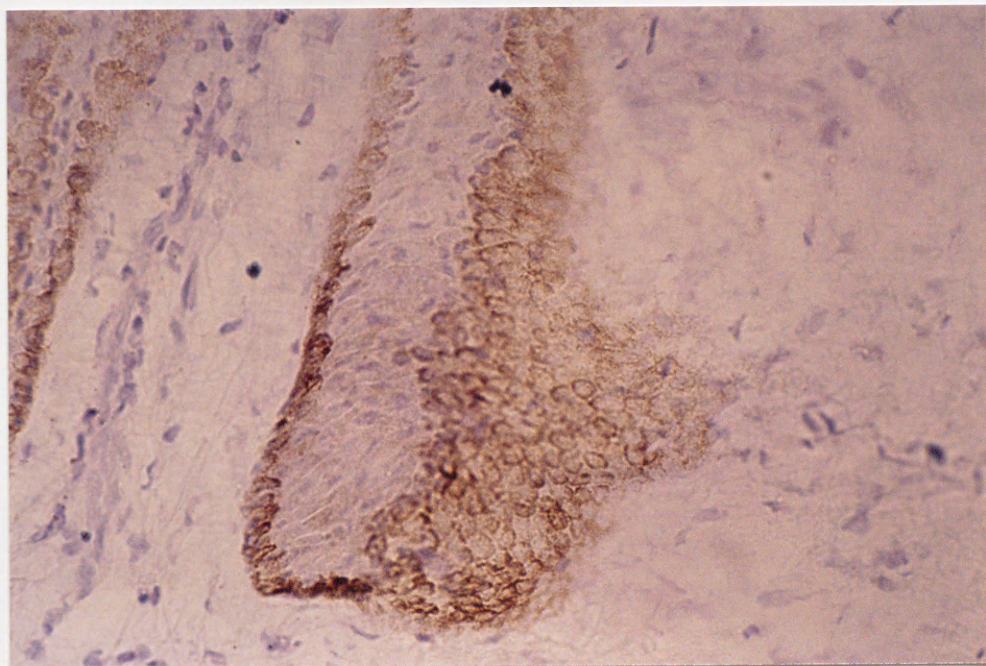


図5. 臨床検体のIL-1染色所見（凍結標本）（×200）。染色は表皮の基底層より有棘層に及び、主として細胞質に染色されているが、一部細胞間に染色されている（intercellular pattern）印象がある。



図6. B群皮膚の術後1カ月目の肉眼所見。植皮片は全体的に肥厚し、収縮している。また、一部炎症を思わせるような赤色調を呈している。



図7. 術後2カ月目の肉眼所見。1カ月目と比べ、植皮片の肥厚は退縮傾向にあり、色素沈着を認めるものの、発赤はおさまっている。



図 8. A 群皮膚の術後 1 カ月目の肉眼所見。植皮片は色素沈着を認めるものの、肥厚・収縮等は顕著でない。

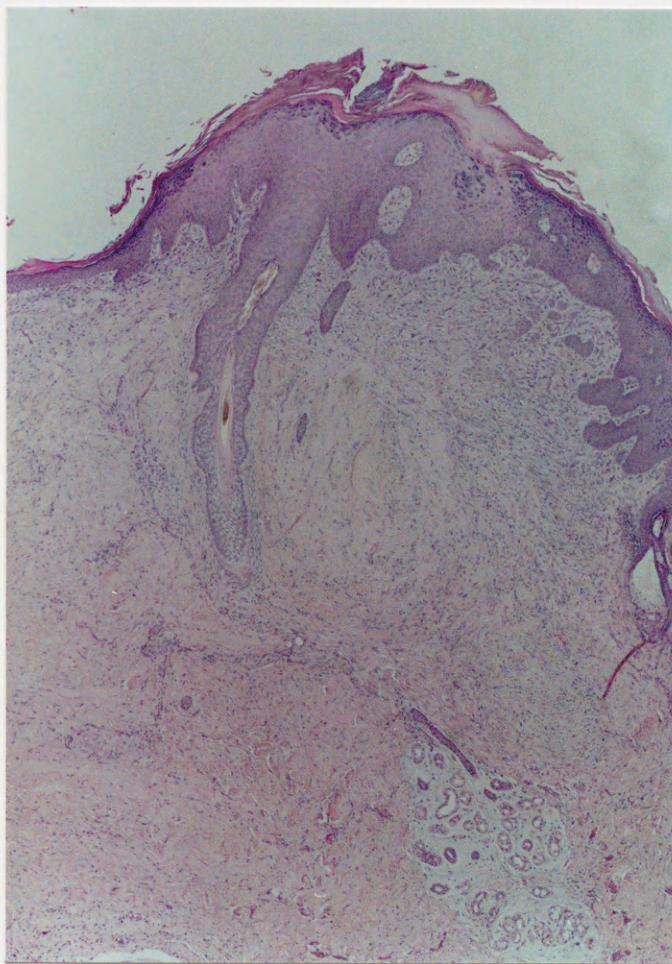


図9. B群皮膚の術後1カ月目のH E染色所見
($\times 40$)。表皮は厚く、真皮内には、
小円形細胞浸潤が認められる。また、膠
原線維が一部結節状を呈している。

図10a.

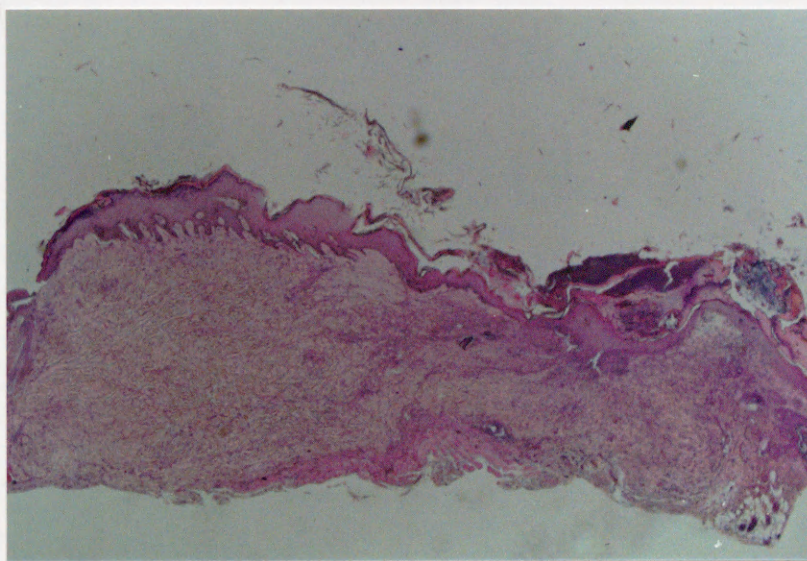


図10b.

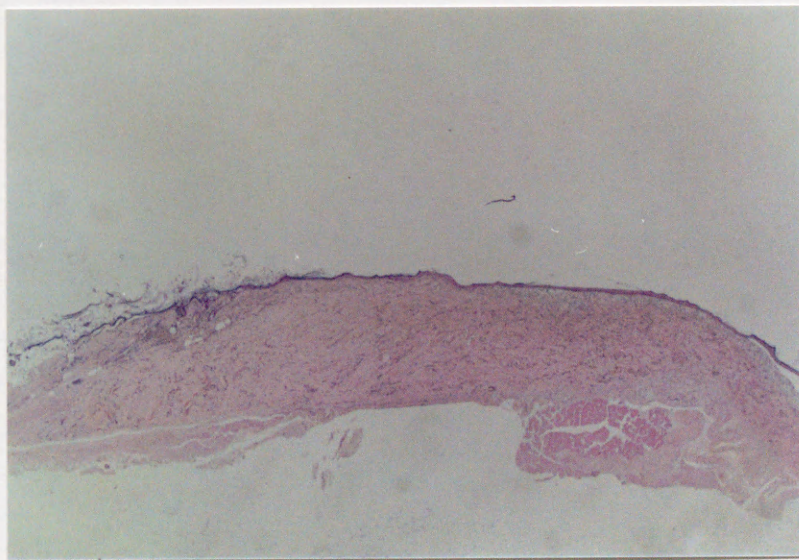


図10. B群皮膚の術後1カ月目、及び2カ月目のH E染色所見(×20)。1カ月目は、表皮は厚く、線維増生も高度である(図10a)。一方、2カ月目では表皮は薄くなり、1カ月目に比べ膠原線維も減少している(図10b)。

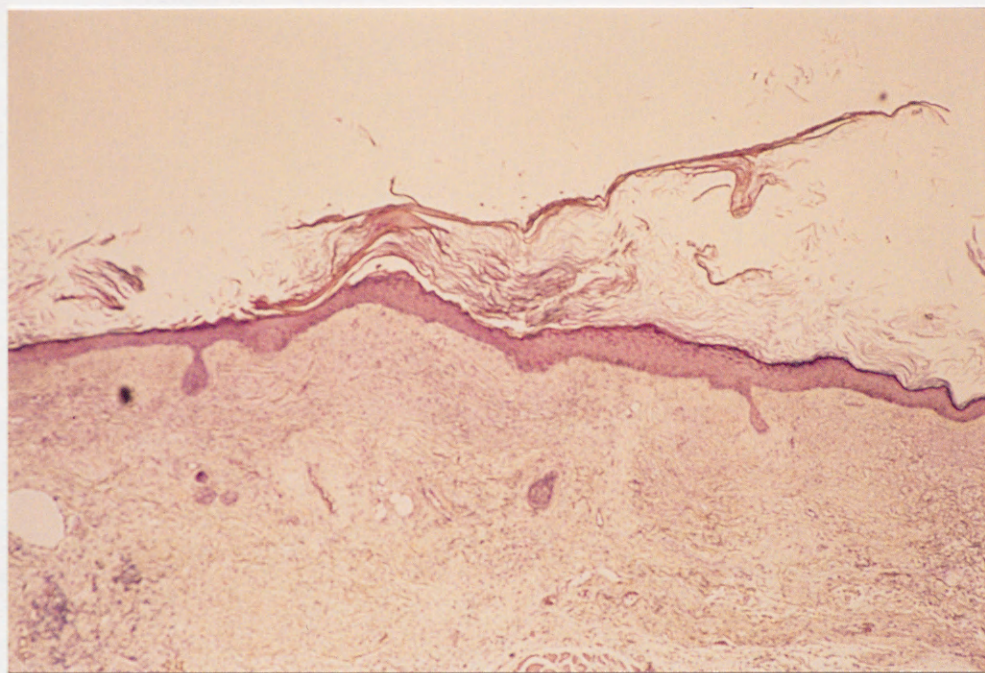


図 1 1. A群皮膚の術後1カ月目のH E染色所見(×40)。表皮の肥厚、表皮突起の延長、線維形成亢進等の所見は殆ど認められなかった。また、真皮内の小円形細胞浸潤も著明ではなかった。

図12a.

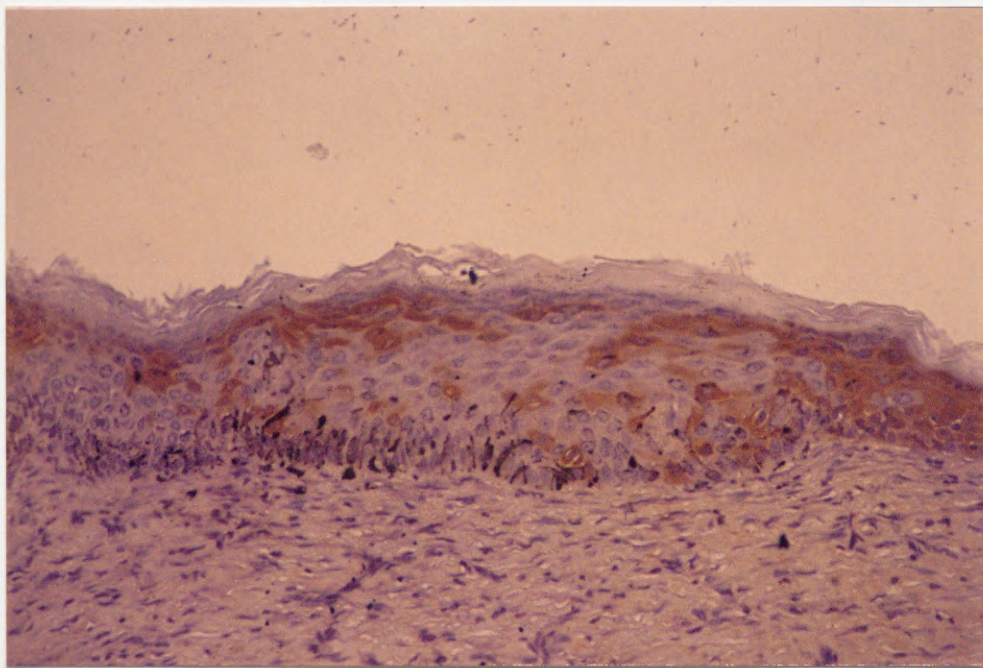


図12b.

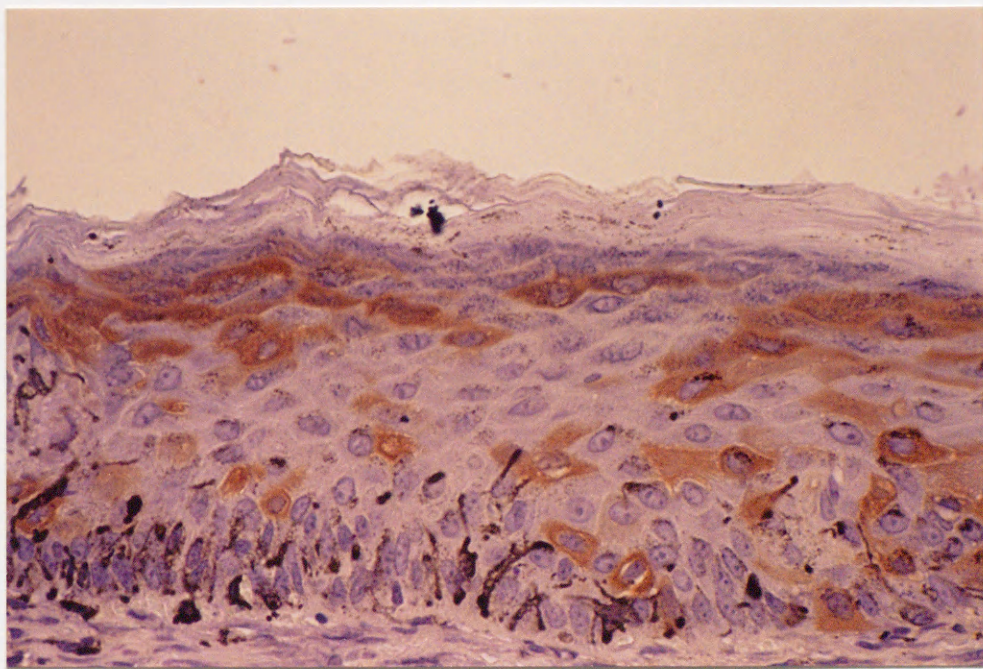


図12. B群皮膚の術後2カ月目のIL-1染色所見。
陽性群では、表皮細胞の基底層より顆粒層に
わたって染色された(図12a)($\times 100$)。
IL-1は、細胞質に均等に染色されている
が、細胞間への染色は認められなかった(図
12b)($\times 200$)。真皮内の染色所見は認
められなかった。

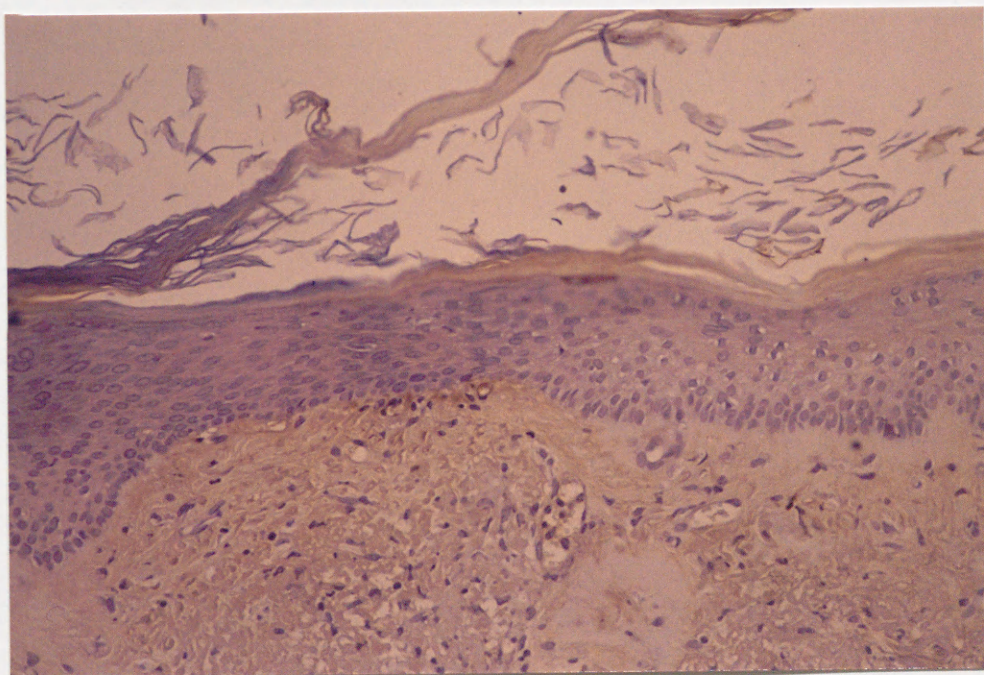


図13. A群皮膚の術後2カ月目のIL-1染色所見
($\times 100$)。A群皮膚では、陽性所見は得られなかった。