

肥厚性癬痕, ケロイドにおけるテネイシンの発現, 局在についての検討

奥本 和生

肥厚性癬痕やケロイドの組織内では線維芽細胞が増加し, 同時にコラーゲンなどの細胞外マトリックスも増加しており, これらが肥厚性癬痕やケロイドの形成に関与しているといわれているが詳細は明らかではない. 著者は, 肥厚性癬痕やケロイドを形成する創傷治癒過程にテネイシンも関与しているのではないかと考え, 本研究では創傷治癒過程での種々の状態である肥厚性癬痕, ケロイド, 成熟癬痕および正常皮膚におけるテネイシンの発現と局在について, また肥厚性癬痕由来の線維芽細胞と正常皮膚由来の線維芽細胞の単層培養下におけるテネイシンの発現の有無について免疫組織学的に検討した.

その結果は, 1) 肥厚性癬痕では真皮においてテネイシンの発現が増加し, またケロイドでも同様に真皮で発現が認められた. 2) 肥厚性癬痕とケロイドでは発現の状態からは, 両者を鑑別するほどの明らかな差異は認められなかった. 3) 成熟癬痕では正常皮膚の真皮と同様にテネイシンの発現は認められなかった. しかし受傷後の経過が短いものでは一部に発現が認められるものもあった. 4) 肥厚性癬痕由来線維芽細胞および正常皮膚由来線維芽細胞の培養下では, 両方にテネイシンの発現が認められた.

以上の結果から, 肥厚性癬痕やケロイドのように線維芽細胞が増加している状態ではテネイシンの産生が増加し, また成熟癬痕になるとテネイシンの産生が漸次低下すると考えられた. 一方, 培養下で線維芽細胞を増殖させると, 組織中では産生しなかった細胞でもテネイシンを産生することが明らかになった. これらのことから線維芽細胞は活発に増殖する状況下でテネイシンを産生すると考えられ, 肥厚性癬痕やケロイドの形成にテネイシンが関与していることが示唆された.

(平成7年10月13日採用)

A Study of the Localization and Appearance of Tenascin in Human Hypertrophic Scars and Keloids

Kazuo OKUMOTO

Some disturbances of wound healing produce hypertrophic scars and keloids. Extra-cellular matrix (ECM) can participate in this process, but details remain unclear. In this report, the localization of tenascin (TN), a kind of ECM, was studied in human hypertrophic scars, keloids, mature scars and normal skins by the indirect immunofluorescence technique with the specific monoclonal antibody against human TN. In the normal skin, TN was found on the dermo-epidermal junction

(D-EJ), papillary dermis, vascular walls and epidermal appendages.

The epidermis and reticular dermis did not show any specific immunofluorescence of TN. In hypertrophic scars and keloids, TN was found especially in the D-EJ and papillary dermis. And TN was remarkably increased also in hypertrophic scars and keloids in the whole dermis. No difference was observed in the localization of TN between hypertrophic scars and keloids. The localization of TN in mature scars resembles that of the normal skin. TN could not be found in the reticular dermis of mature scars. This suggests that as a disturbance of wound healing progresses, TN decreases.

Then the appearance of TN in fibroblasts from normal dermal skin was compared with that from hypertrophic scars using a monolayer culture. TN was found in fibroblasts from both hypertrophic scars and normal skins. From these results, it was concluded that a disturbance of the wound healing process can stimulate the synthesis of TN in the skin, and that TN synthesis increases in fibroblasts which proliferate vigorously, as in hypertrophic scars. (Accepted on October 13, 1995) *Kawasaki Igakkaishi* 21(3): 175-184, 1995

Key Words ① **Tenascin** ② **Hypertrophic scars**
③ **Keloid** ④ **Immunofluorescence technique**

はじめに

テネイシンは線維芽細胞などの間葉系細胞より産生される細胞外マトリックスの1種で、1984年にChiquetとFambrough¹⁾²⁾らにより胎仔ニワトリ筋腱接合部の組織に特異的な抗体M1で認識される抗原であるMyotendinous antigenと名付けられたが、その後GMEM³⁾, J1⁴⁾, Hexabrachion⁵⁾, Cytotactin⁶⁾などと類似あるいは同一の物質であることがわかり、1986年にChiquet-Ehrismann⁷⁾らによって、テネイシン(Tenascin)と命名された。組織内におけるテネイシンの発現については胎仔期の乳線組織の間質に出現し、成長とともに消退する⁸⁾。またテネイシンは、悪性腫瘍発生部位周囲の間質⁷⁾、および創傷治癒過程における上皮の再生部位にも出現する⁹⁾と報告されているように、テネイシンには発現の時期と局在に特徴がある。テネイシンは、生化学的には糖蛋白質で190 kDaと250 kDaの2種類のポリペプチドからなり、S-S結合により6量体を構成している¹⁰⁾。テネイシンの

機能については赤血球凝集活性⁵⁾、細胞接着の阻害、癌細胞の増殖促進など、実験系では種々の報告がされている⁹⁾が、生体内での機能については未だ明らかでない。また創傷治癒の過程においてもその動向が注目されている物質である。

肥厚性瘢痕やケロイドは、創傷治癒過程で何らかの異常が生じて成熟瘢痕とならなかつたり、また成熟瘢痕となるまでに長時間を要している状態と考えられ、肥厚性瘢痕やケロイドの形成についてはコラーゲン¹¹⁾やフィブロネクチン¹²⁾など、種々の細胞外マトリックスが関与しているといわれている。前述したようにテネイシンも細胞外マトリックスの1種であり、テネイシンがそれらの形成に対して何らかの関与をしているのではないかと考え、肥厚性瘢痕、ケロイド、成熟瘢痕および正常皮膚において発現するテネイシンの局在および時期について検討した。また肥厚性瘢痕やケロイドの組織内では線維芽細胞の増加が認められる¹³⁾が、細胞がより活発に増殖する状態(培養下)におけるテネイシンの発現状況を検討することにより、肥厚性瘢痕やケロイドの発生機序について解明の手掛かり

が得られるのではないかと考えた。

今回、著者は創傷治癒過程の異常で生じた肥厚性癬痕、ケロイド、および創傷治癒の順調な経過により形成された成熟癬痕と正常皮膚におけるテネイシンの発現と局在について、免疫蛍光抗体法を用いて観察し検討を行った。また肥厚性癬痕と正常皮膚の真皮より得られた線維芽細胞の培養下におけるテネイシンの発現についても同様に免疫蛍光抗体法を用いて観察し検討した。



Fig. 1. Hypertrophic scar of left foot region.

材料および方法

1) 材 料

形成外科の手術より得られた肥厚性癬痕・ケロイド（15例）、成熟癬痕（28例）、正常皮膚（23例）の合計66例を材料とした。年齢は2歳から80歳（男性29例、女性37例）で、経過時期は正常皮膚を除き受傷後4ヵ月から16年である。材料の採取部位は顔面、軀幹、上肢、下肢と多岐にわたっている。肥厚性癬痕とは癬痕が隆起性に肥厚している病変で赤味が強く、硬く拘縮し外傷や熱傷など明らかな原因があるもので、周囲への拡大を認めないものとした（Fig. 1）。また外傷や熱傷などの明らかな受傷原因を認めず肉眼的に赤みが強く、痛み、痒みなどの症状が強く隆起性病変が周囲に拡大傾向を認めるものをケロイドとした¹⁴⁾（Fig. 2）。また成熟癬痕とは炎症所見である赤味や疼痛などの臨床症状が消退し、癬痕自体も軟らかくなっている状態のものとした（Fig. 3）。また、手術により切除された癬痕組織等の周囲正常組織を正常皮膚とした。



Fig. 2. Keloid of left shoulder region.



Fig. 3. Mature scar of left femoral region.

2) 間接免疫蛍光抗体法

組織採取後直ちに O. C. T. compound にて包埋後、 -80°C で凍結保存し、クリオスタット内 (-30°C) で厚さ $5\sim 7\mu$ の凍結切片を作成し、室温で30分間風乾し

た。作成した凍結切片は無固定下で、Phosphate buffered saline (PBS) 液 (pH 7.2) で30分間洗浄後、マウス抗ヒトテネインモノクローナル抗体 (CHEMICON 社製, PBSで100倍希釈) を37°Cで60分間反応させた。引き続きPBS液で30分間洗浄し、2次抗体としてFITC標識抗マウスIgG₁抗体液 (PBSで50倍希釈; F/Pモル比3.63, 抗体価10 mg/ml, 肝アセトンパウダーで37°C, 1時間吸収) に浸し37°Cで60分間反応させ、さらにPBS液で30分間洗浄後、グリセリン/PBS液(1:1)で封入して蛍光顕微鏡で観察し記録した。

マウス抗ヒトテネインモノクローナル抗体をヒトテネインで吸収後、既述の操作を行ったものと、FITC標識抗体IgG₁抗体液にのみ反応させたものをコントロールとして比較観察を行った。

3) 単層培養

手術により得られた肥厚性癬痕とその周囲の正常皮膚の組織について、D-MEM培地(10%ディスペーズ含有)¹⁵⁾内に4°Cで24時間静置後、表皮を除去して初代培養をD-MEM培地(10%FBS含有)にて行い、肥厚性癬痕および正常皮膚の真皮から遊出させた各線維芽細胞を用いた。

4) 単層培養下における間接蛍光抗体法

肥厚性癬痕および正常皮膚より得られた線維芽細胞をchamber slide内で培養し、培養開始後より既述したマウス抗ヒトテネイン抗体とFITC標識抗IgG₁抗体を用いた免疫蛍光抗体法を行い蛍光顕微鏡により比較観察した。

結 果

1) 各組織におけるテネインの発現と局在

正常皮膚では、テネインは角層や表皮内には存在せず、基底膜から真皮乳頭層にかけて黄緑色の特異蛍光が認められ、血管壁にも蛍光が認められた(Fig. 4. 1a)。真皮中層から下層にかけては、毛包周囲や血管壁に蛍光を認める以外は弾力繊維のやや白色の自発蛍光が認められるのみで、テネインに特異の蛍光は認められ

なかった(Fig. 4. 1b)。顔面、頸部、躯幹、上肢、下肢など種々の部位より正常皮膚を採取したが、それらの組織内においては、ほぼ同様な局在分布を呈していた。また性別、年齢においても明らかな差異は認められなかった。

肥厚性癬痕では、基底膜から真皮乳頭層において正常皮膚に比べると強いテネインの蛍光が認められた(Fig. 4. 2a)。また真皮上層から中下層にかけても蛍光が認められ、特にコラーゲンの増加している部位で明らかに強い蛍光が認められた(Fig. 4. 2b)。

ケロイドの組織内での蛍光は肥厚性癬痕と極めて類似しており、基底膜から真皮乳頭層にかけて強い蛍光を認め(Fig. 4. 3a)、同様に真皮全層でもコラーゲンが増加している部位全体で蛍光が認められた(Fig. 4. 3b)。

成熟癬痕では基底膜、真皮乳頭層から真皮上層にかけて蛍光が認められた。また成熟癬痕でも受傷からの経過がそれほど長くない時期の真皮中下層では、その一部に蛍光を認めるものがあつた(Fig. 4. 4a)。しかし、ほとんどの例では真皮において明らかな蛍光は認められなくなっており、正常皮膚の状態に類似していた(Fig. 4. 4b)。

著者は、これらの結果の評価方法として、テネインの組織中における特異蛍光の有無に関して、明らかに認めるものを(+), 一部に認めるものを(±), 認めないものを(-)とし、それぞれの組織について基底膜、真皮乳頭層、血管壁や毛包、腺組織などの皮膚付属器および真皮中下層における蛍光の状態について比較検討した。正常皮膚においては、ほぼ全例に基底膜から真皮乳頭層にかけて蛍光が認められた。血管や皮膚付属器においても蛍光が認められたが、それ以外の真皮中下層においては明らかな蛍光は認められなかった(Table 1)。肥厚性癬痕では基底膜から真皮乳頭層にかけて強い蛍光を認め、真皮でもコラーゲンが増加している全層において蛍光が認められた。またケロイドについても肥厚性癬痕での状態と同様な蛍光を認め、それらには明らかな差異はなかった(Table 2)。

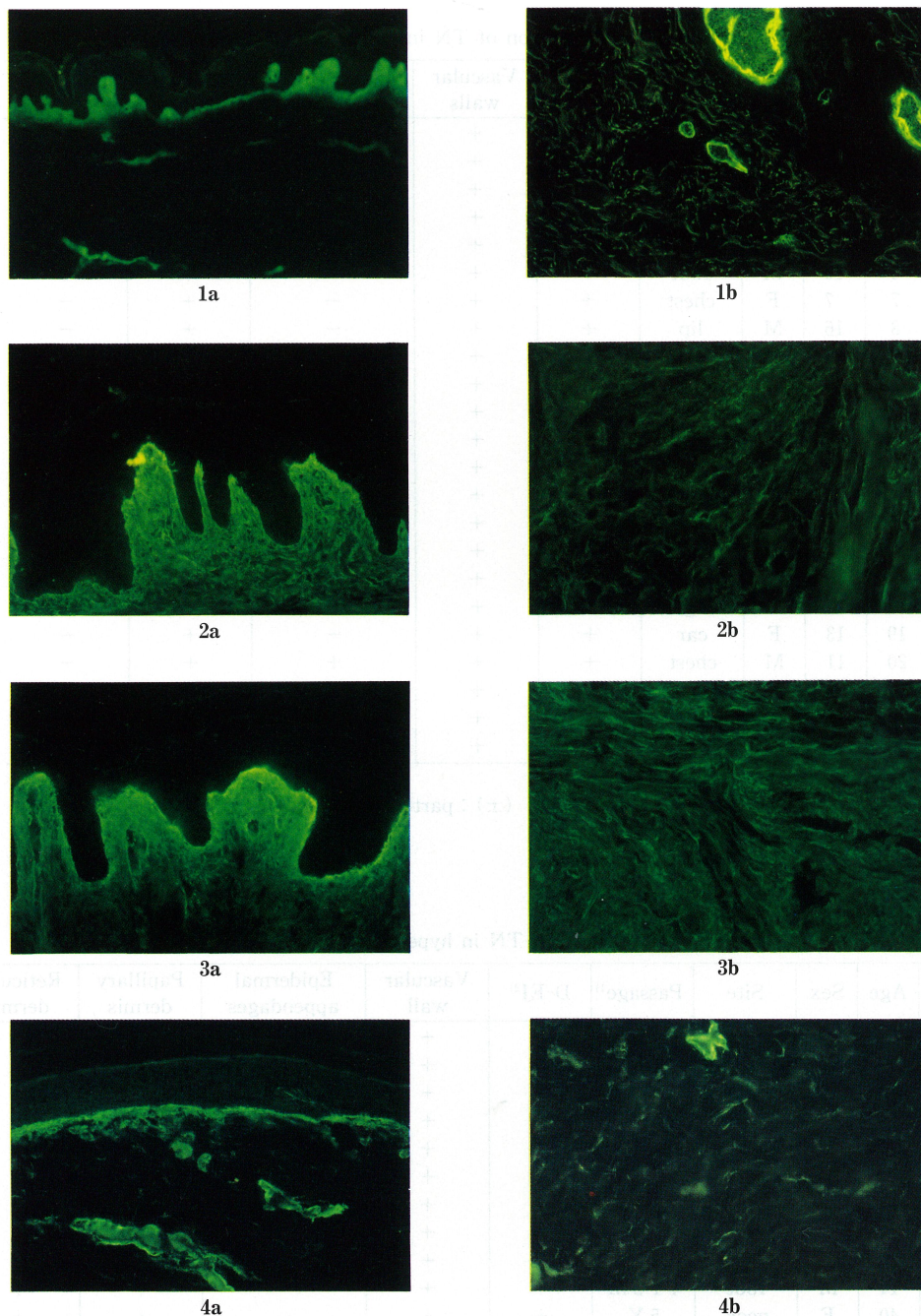


Fig. 4. In direct immunofluorescence staining using monoclonal antibodies to anti-human TN.
 (1a) : TN can be found to localize on normal skin of the D-EJ, papillary dermis ($\times 200$).
 (1b) : The normal skin of reticular dermis did not show any specific immunofluorescence of TN ($\times 200$).
 (2a) : TN increased in D-EJ and papillary dermis in hypertrophic scar ($\times 200$).
 (2b) : Hypertrophic scar in reticular dermis ($\times 200$).
 (3a) : Keloid ($\times 200$). (3b) : Keloid in reticular dermis ($\times 200$).
 (4a) : Mature scar ($\times 200$). (4b) : Mature scar in reticular dermis ($\times 200$).

Table 1. Localization of TN in human normal skins

Case no.	Age	Sex	Site	D-EJ ¹⁾	Vascular walls	Epidermal appendages	Papillary dermis	Reticular dermis
1	25	M	neck	+	+	-	+	-
2	8	M	chest	+	+	-	+	-
3	80	M	femoral	+	+	-	±	-
4	8	M	ear	+	+	-	+	-
5	15	F	eyelid	+	+	+	+	-
6	10	M	foot	+	+	-	+	-
7	7	F	chest	+	+	-	+	-
8	16	M	lip	+	+	-	+	-
9	11	F	groin	+	+	+	+	-
10	8	M	chest	+	+	+	+	-
11	20	F	nose	+	+	-	+	-
12	10	M	chest	+	+	+	+	-
13	13	M	chest	+	+	+	+	-
14	13	F	ear	+	+	-	±	-
15	8	F	lip	+	+	-	+	-
16	2	M	finger	+	+	-	+	-
17	55	M	femoral	+	+	+	+	-
18	43	F	finger	+	+	-	+	-
19	13	F	ear	+	+	-	+	-
20	11	M	chest	+	+	+	+	-
21	6	F	dorsum	+	+	+	+	-
22	8	F	groin	+	+	+	±	-
23	12	M	groin	+	+	-	+	-

¹⁾ dermo-epidermal junction

(+) : positive, (-) : negative, (±) : partially positive

Table 2. Localization of TN in hypertrophic scars and keloids

Case no.	Age	Sex	Site	Passage ¹⁾	D-EJ ²⁾	Vascular wall	Epidermal appendages	Papillary dermis	Reticular dermis
1	65	M	dorsum	4 M	+	+	+	+	+
2	13	F	lower limb	6 M	+	+	+	+	±
3	32	F	face	1 Y	+	+	+	+	±
4	28	F	chest	1 Y	+	+	-	+	±
5	10	M	dorsum	1 Y	+	+	+	+	±
6	15	M	knee	1 Y 1 M	+	+	-	+	±
7	12	M	chest	1 Y 6M	+	+	+	+	+
8*	22	F	ear	4 Y	+	+	+	+	±
9	27	F	elbow	4 Y	+	+	+	+	±
10	14	M	foot	4 Y 3 M	+	+	-	+	+
11	40	F	neck	5 Y	+	+	-	+	+
12*	10	M	shoulder	7 Y	+	+	-	+	+
13*	38	F	shoulder	10 Y	+	+	-	+	+
14*	40	F	shoulder	12 Y	+	+	-	+	+
15	12	F	chest	12 Y	+	+	-	+	±

¹⁾ period from injury to scar revision, M=month, Y=year²⁾ dermo-epidermal junction

* Keloid

(+) : positive, (-) : negative, (±) : partially positive

Table 3. Localization of TN in mature scars

Case no.	Age	Sex	Site	Passage ¹⁾	D-EJ ²⁾	Vascular walls	Epidermal appendages	Papillary dermis	Reticular dermis
1	51	F	jaw	7 M	+	+	-	+	-
2	26	M	jaw	8 M	+	+	-	±	±
3	8	F	jaw	8 M	+	+	+	+	-
4	14	M	forehead	9 M	+	+	-	+	±
5	18	F	forehead	10 M	+	+	+	+	-
6	17	F	cheek	11 M	+	+	-	±	-
7	20	M	chest	1 Y	±	+	+	+	±
8	11	M	ear	1 Y	+	+	-	±	±
9	10	F	chest	1 Y	+	+	-	±	±
10	28	F	chest	1 Y	+	+	-	+	-
11	2	M	finger	1 Y 10 M	±	±	-	+	-
12	14	F	knee	2 Y 2 M	+	+	-	+	-
13	8	M	lip	3 Y	+	+	-	+	-
14	8	F	chest	3 Y	+	+	-	+	-
15	8	F	jaw	5 Y	+	+	+	±	-
16	39	F	elbow	6 Y	+	+	+	+	-
17	7	F	chest	6 Y	+	+	-	+	-
18	7	F	femoral	6 Y	+	+	+	+	-
19	16	M	lip	7 Y	±	+	-	±	-
20	14	F	cheek	8 Y	+	+	+	+	-
21	53	F	cheek	8 Y	+	+	-	+	-
22	13	F	lip	11 Y	+	+	-	±	-
23	17	F	eyelid	11 Y	+	+	+	+	-
24	16	M	nose	12 Y	+	+	-	+	-
25	14	M	lip	12 Y	+	+	-	±	-
26	17	F	forehead	12 Y	+	+	+	+	-
27	13	M	lip	12 Y	+	+	-	+	-
28	19	F	arm	16 Y	+	+	-	±	-

¹⁾ period from injury to scar revision, M=month, Y=year

²⁾ dermo-epidermal junction

(+) : positive, (-) : negative, (±) : partially positive

成熟癬痕については、基底膜から真皮乳頭層にかけての蛍光が正常皮膚にみられた状態と類似しており、血管や皮膚付属器については、組織内に存在すれば蛍光が認められた。真皮中下層では、ほとんどの症例で正常皮膚のそれと同様に明らかな蛍光は認められず、受傷からの経過が短い組織の一部に蛍光を認めるのみであった (Table 3)。正常皮膚におけるテネインの発現について坂倉ら¹⁶⁾は陽性率 37.5%と報告しているが、今回の結果では、テネインの基底膜から真皮乳頭層での発現はほぼ 100%であり、これは Lightner ら¹⁷⁾の報告とほぼ同様の結果であった (Table 4)。

2) 単層培養下におけるテネインの発現

培養下では、正常皮膚および肥厚性癬痕由来の線維芽細胞の両方で24時間後にはテネインの発現が認められ、それ以後 (13日目) も発現が認められた (Fig. 5. 1a, 1b, 2a, 2b)。このことから正常皮膚の真皮内ではテネインを産生しなかった線維芽細胞でも培養下では産生することが判明した。

考 察

テネインは創傷治癒過程において創形成後、早期に創面に出現¹⁸⁾して、上皮の再生に関与し、コラーゲンやフィブロネクチンなどの細胞外マトリックスとともに結合織の再構築にも関与す

Table 4. TN expression in human normal skins, hypertrophic scars, keloids and mature scars

Location of expression	Normal skin (n=23)			HS ¹⁾ and KL ²⁾ (n=15)			Mature scar (n=28)		
	+	±	-	+	±	-	+	±	-
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
D-EJ*	23 (100)	0 (0)	0 (0)	15 (100)	0 (0)	0 (0)	25 (89.3)	3 (10.7)	0 (0)
Vascular walls	23 (100)	0 (0)	0 (0)	15 (100)	0 (0)	0 (0)	27 (96.4)	1 (3.6)	0 (0)
Epidermal appendages	9 (39.1)	0 (0)	14 (60.9)	7 (46.7)	0 (0)	8 (53.3)	9 (32.1)	0 (0)	19 (67.9)
Papillary dermis	20 (87.0)	3 (13.0)	0 (0)	15 (100)	0 (0)	0 (0)	10 (35.7)	18 (64.3)	0 (0)
Reticular dermis	0 (0)	0 (0)	23 (100)	7 (53.3)	8 (46.7)	0 (0)	0 (0)	5 (17.9)	23 (82.1)

¹⁾ hypertrophic scar, ²⁾ keloid, * dermo-epidermal junction

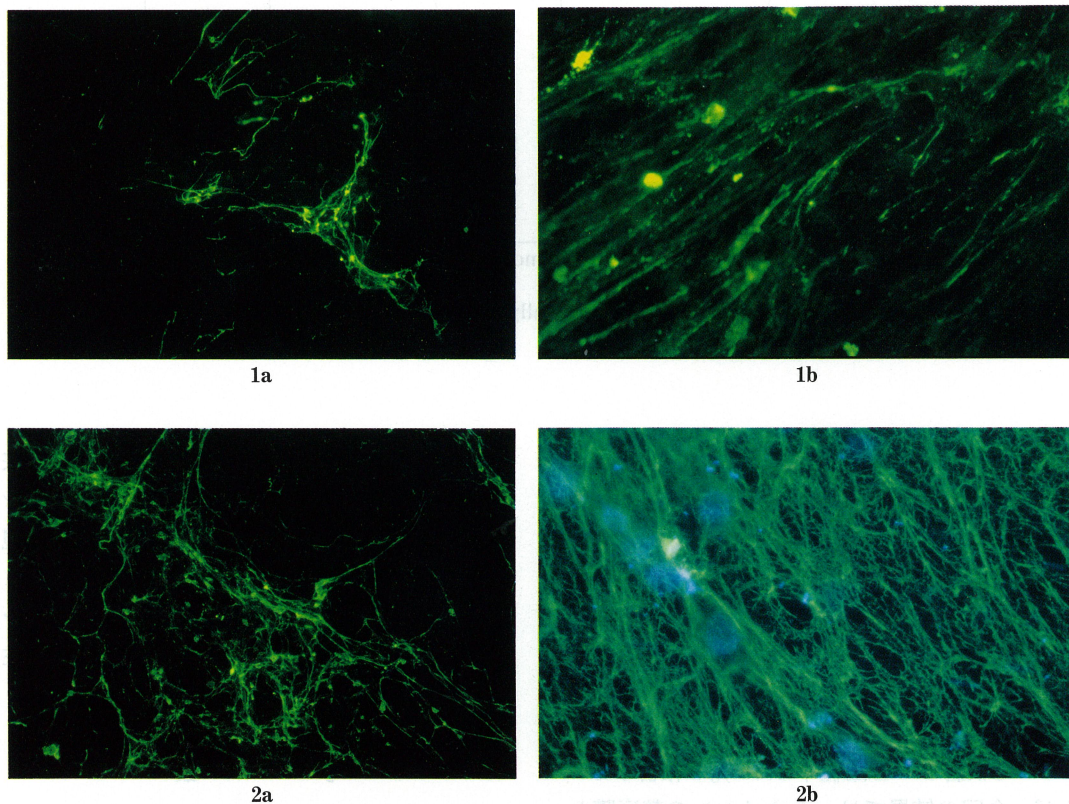


Fig. 5. Indirect immunofluorescence staining using monoclonal antibodies using anti-human TN in monolayer culter of hypertrophic scar fibroblast and normal skin fibroblast.

(1a) : Fibroblast from normal skin after 24 hours of incubation ($\times 200$) .

(1b) : TN after 13 days of incubation ($\times 300$) .

(2a) : Fibroblast from hypertrophic scar after 24 hours of incubation ($\times 200$) .

(2b) : TN after 13 days of incubation ($\times 300$) .

ると考えられている¹⁶⁾。実験系では、テネインは細胞の接着に際してはフィブロネクチンに対し阻害的に働くと考えられているが^{19),20)}、生体内における機能については明らかでない。今回の肥厚性癬痕、ケロイドにおけるテネインの発現と局在に関する結果は Hashimoto ら²¹⁾の強皮症におけるコラーゲンの増加している部位でテネインの発現が増加するという状態に類似していた。

肥厚性癬痕と肉眼的にも、また組織学的にも類似しているケロイドにおけるテネインの発現については、現在までに報告はない。今回、観察したケロイドにおけるテネインの発現については、蛍光の強さ、部位などが肥厚性癬痕での発現状態に極めて類似しており、テネインの発現状況からは両者の鑑別は困難であった。肥厚性癬痕やケロイドでは、種々の細胞、特に線維芽細胞が増加し、コラーゲンなどの細胞外マトリックスも増加しており、それらが肥厚性癬痕やケロイドの形成に関与しているといわれている。その組織中においてテネインの増加が認められることは、やはり肥厚性癬痕やケロイドの形成にテネインが関与していることが示唆された。Betz¹⁸⁾らは創が形成されるとその2日後から約90日の間に組織内でテネインが認められ、それ以後は消退すると報告しているが、今回の観察結果では、臨床的に成熟していない肥厚性癬痕では数カ月から数年経過しても組織中にテネインが認められた。また、成熟癬痕であっても経過期間が短いと、組織中にテネインの発現が認められ、経過とともに消退すると考えられた。これらの時期的な変化は、他の細胞外マトリックスであるコラーゲンやフィブロネクチンなどの動向²²⁾とも関係があるように思われた。創が形成された組織中では線維芽細

胞が増加し、テネインが産生され、創傷治癒の過程が順調に経過すると、臨床的には落ち着いた状態となり、線維芽細胞も減少しテネインの産生も減少する。しかし、何らかの原因で線維芽細胞の増殖が持続するような状態では、細胞外マトリックスの産生も持続し、テネインの産生も持続していると考えられた。培養条件下では、組織内ではテネインの産生を認めなかった正常皮膚の真皮由来の線維芽細胞がテネインを産生することが明らかになった。これらの事実から培養下や肥厚性癬痕、ケロイドのように、線維芽細胞などが増殖するような状態において、線維芽細胞によるテネインの産生が亢進するものと考えられた。創が形成され、それらの治癒の過程にともなって組織内では何らかの刺激により線維芽細胞がテネインを産生するようになり、その刺激がなくなると産生が低下すると考えられることより、テネインは創傷治癒に関与し、同時に肥厚性癬痕やケロイドの形成にも関与することが示唆された。しかし線維芽細胞を刺激して、テネインの産生を指令する因子が何であるかは未だ不明であり、今後更に検討したい。

稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜った川崎医科大学衛生学教室 植木絢子教授、同大学形成外科学教室 森口隆彦教授に深甚なる謝意を捧げます。また、標本作成にあたりご指導いただいた皮膚科学教室員の皆様に深謝いたします。そして研究にご協力いただきました形成外科教室各位に感謝いたします。

なお本論文の要旨は第3回日本形成外科学会基礎学術集会、第2回ケロイド・肥厚性癬痕研究会で発表した。

本研究の一部は川崎医科大学プロジェクト研究費(No. 5-805)の援助において行われた。

文 献

- 1) Chiquet M, Fambrough DM: Chick myotendinous antigen. I. A monoclonal antibody as a marker for tendon and muscle morphogenesis. *J Cell Biol* 98: 1926-1936, 1984a
- 2) Chiquet M, Fambrough DM: Chick myotendinous antigen. II. A novel extracellular glycoprotein

- complex consisting of large disulfide-linked subunits. *J Cell Biol* 98 : 1937—1946, 1984b
- 3) Bourdon MA, Wikstrand CJ, Furthmayr H, Matthews TJ, Bingner DD : Human gliomam-mesenchymal extracellular matrix antigen defined by monoclonal antibody. *Cancer Res* 43 : 2796—2805, 1983
 - 4) Kruse J, Keilhauer G, Faissner A, Timpl R, Schachner M : The J1 glycoprotein a novel nervous system cell adhesion molecule of the L2/HNK-1 family. *Nature* 316 : 146—148, 1985
 - 5) Erickson HP, Inglesias JL : A six-armed oligomer isolated from cell surface fibronectin preparations. *Nature* 311 : 267—269, 1984
 - 6) Grumet M, Hoffman S, Crossin KL, Edelman GM : Cytotactin, an extracellular matrix protein of neural and non-neural tissues that mediates glia-neuron interaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 8075—8079, 1985
 - 7) Chiquet-Ehrismann R, Mackie EJ, Pearson CA, Sakakura T : Tenascin : an extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. *Cell* 47 : 131—139, 1986
 - 8) Inaguma Y, Kusakabe M, Mackie EJ, Pearson CA, Chiquet-Ehrismann R, Sakakura T : Epithelial induction of stromal tenascin in the mouse mammary gland : from embryogenesis to carcinogenesis. *Dev Biol* 128 : 245—255, 1988
 - 9) Mackie EJ, Halfter W, Liverani D : Induction of tenascin in healing wounds. *J Cell Biol* 107 : 2757—2767, 1988
 - 10) Oike Y, Hiraiwa H, Kawakatu H, Nishikai M, Okinaka T, Suzuki T, Okada A, Yatani R, Sakakura T : Isolation and characterization of human fibroblast tenascin. An extracellular matrix glycoprotein of interest for developmental studies. *Int J Dev Biol* 34 : 309—317, 1990
 - 11) Bailey AJ, Bazin S, Sims TJ : Characterization of the collagen of human hypertrophic and normal scars. *Biochem Biophys Acta* 405 : 412—421, 1975
 - 12) Babu M, Diegelmann R, Oliver N : Fibronectin is overproduced by keloid fibroblasts during abnormal wound healing. *Mol Cell Biol* 9 : 1642—1650, 1989
 - 13) Hoopes JE, Su C-T, Im MJC : Enzyme activities in hypertrophic scars. *Plast Reconstr Surg* 47 : 132—137, 1971
 - 14) 大浦武彦 : ケロイドと肥厚性瘢痕の治療。東京, 克誠堂 1994, pp 7—51
 - 15) Takashi H, Sano K, Yoshizato K, Sioya N, Sasaki K : Comparative studies on methods of isolating rat epidermal cell. *Ann Plast Surg* 14 : 258—266, 1985
 - 16) 坂倉照好 : 病理学における細胞間相互作用—その分子機構の解析—。日病会誌 81 : 51—75, 1992
 - 17) Lightner VA, Gumkowski F, Bigner DD, Erickson HP : Tenascin/Hexabrachion in human skin : Biochemical identification and localization by light and electron microscopy. *J Cell Biol* 108 : 2483—2493, 1989
 - 18) Betz P, Nerlich A, Tübel J, Penning R, Eisenmenger W : Localization of Tenascin in human skin wounds an immunohistochemical study. *Int J Leg Med* 105 : 325—328, 1993
 - 19) Chiquet-Ehrismann R : What distinguishes tenascin from fibronectin? *FASEB J* 4 : 2598—2604, 1990
 - 20) Mackie EJ, Thelsleff I, Chiquet-Ehrismann R : Tenascin is associated with chondrogenic and osteogenic differentiation *in vivo* and promotes chondrogenesis *in vitro*. *J Cell Biol* 105 : 2569—2579, 1987
 - 21) Hashimoto K : Overexpression of tenascin in scleroderma skin. *Mie Med J* 41 : 31—39, 1991
 - 22) 長田浩行, 植本宏明, 森口隆彦, 谷太三郎 : 肉芽組織肥厚性瘢痕および成熟瘢痕におけるフィブロネクチンの局在。日形会誌 4 : 151—158, 1984