

皮膚における Immune Complex の電顕的観察

川崎医科大学 皮膚科
幸 田 衛
(昭和55年1月10日受付)

Electron Microscopic Demonstration of Immune Complex in the Skin

Mamoru Kohda

Department of Dermatology, Kawasaki Medical School

(Accepted on January 10, 1980)

1. Horseradish peroxidase (HRP) を抗原とし *in vitro* で不溶性の HRP-anti-HRP immune complex (IC) を作製し, 正常家兎に皮内注射し同部皮膚および領域リンパ節を採取し, ペルオキシダーゼ反応施行後透過電顕で観察した.

皮膚では電子密度が高く不規則顆粒状に見られる IC を取りまいて多数の好中球が浸潤しこれを貪食したものや, 細胞膜が破壊されライソゾームが細胞外に見られるもの等が認められた.

領域リンパ節では二次ライソゾームを持った好中球やマクロファージが観察された.

2. モルモットの皮膚で HRP を抗原とした reversed passive Arthus 反応を惹起し, これを透過電顕で観察した.

IC は真皮上層の小静脈の基底膜部や膠原線維束間に見られ, 好中球やマクロファージがこれを貪食したものや, 多数の好酸球の細胞膜に粘着したり, 一部は乳頭層の線維芽細胞の細胞膜にも粘着し, 基底膜にも沈着していた. また一部では表皮細胞間や角化細胞の細胞膜に粘着しているものも見られた.

1. Insoluble immune complexes (IC) were prepared *in vitro* with horseradish peroxidase (HRP) and anti-HRP-rabbit antibody, and they were injected into the skin of normal rabbits. An electron microscopic study of IC in the skin and the regional lymph nodes was performed using a peroxidase reaction.

IC's were observed as electron-dense precipitates and were surrounded by numerous neutrophils, some of which were found to phagocytose them in the dermis. In the lymph nodes, we demonstrated the neutrophils and macrophages with the secondary lysosomes.

2. A reversed passive Arthus reaction was induced in a guinea pig using HRP as antigen. An electron microscopic study of IC in the skin was performed using a peroxidase reaction.

The precipitates of IC's were found within the walls of small blood vessels and among the collagen bundles in the upper dermis. Some of IC's were phagocytosed by neutrophils and macrophages around the small venules. Adherence of IC to numerous eosinophils in the upper dermis and fibroblasts in the papilla was observed. In some areas of the basement membrane, especially in the zona diffusa, the deposits of IC's were found, and also adherence of IC to the cell membranes of some keratinocytes in the lower layers of the epidermis was observed.

はじめに

Immune complex (IC) はエリテマトーデス、腎炎、血管炎などいわゆる immune complex disease と呼ばれているいくつかの疾患の血中や組織内で証明され、その病因性が注目され検討されてきている。IC はその構成成分の抗原および抗体の種類や結合比率の差によって異なった生物学的活性、動態を示すことが知られており、その発生機序は非常に複雑である。そこで immune complex disease の発生機序の解明につながるものとして、単一の抗原による IC の動態が蛍光抗体法や酵素抗体法を応用して追求されてきたが、尚未解決な点が多く電顕レベルでのより詳細な解析が必要である。

今回筆者は immune complex disease のモデルとして horseradish peroxidase を抗原とし、in vitro で IC を作製し正常家兎に皮内注射し、皮膚結合組織および領域リンパ節での IC の形態や動態を透過電顕にて観察した。さらに正常モルモット皮膚にて reversed passive Arthus 反応を惹起し皮膚局所の IC の局在や動態を透過電顕にて観察したので報告する。

材料および方法

1) 抗原および抗血清

抗原には horseradish peroxidase (HRP: Sigma 社製, タイプ VI) を用いた。5 mg の HRP を不完全 Freund's Adjuvant と共に 3 kg の白色家兎の足底に皮内注射し、4 週間

後に皮下ブスター注射をし、さらに 10 日後に採血して得た抗血清を 56°C で 30 分処理して補体を非動化した。この抗血清は Ouchterlony 法で HRP に対し 1 本の沈降線を示し、pH 8.7 の Veronal buffer での免疫電気泳動にて IgG 分画の抗体を含んでいることを示した。尚、抗体価は Heidelberger 法で 2.6 mg/ml であった。

2) In vitro で作製した IC の皮内注射

上記抗原と抗血清とを沈降反応で求めた最適比で混合し、37°C で 1 時間、20°C で 1 時間、4°C で 3 日間静置し、生じた沈澱物を採取した。この沈澱物の全蛋白質量は Folin-Ciocalteu 法にて 10 mg/ml であった。この不溶性 IC 2 mg を正常家兎の耳介背部に皮内注射し、4 時間後に同部皮膚を採取した。又、足底にも IC を 4 mg 皮内注射し、4 時間後に膝窩部リンパ節を採取した。

対照として牛血清アルブミン (BSA) - 抗 BSA IC を in vitro で作製し、上記と同様に正常家兎に皮内注射し 4 時間後に同部皮膚および領域リンパ節を採取した。

3) Reversed passive Artus 反応

800 g の正常モルモットの足底に上記の抗血清を 0.05 ml 皮内注射し、5 分後に HRP 10 mg/ml 生食水を陰茎より静注し 1 時間後に皮内注射部皮膚を採取した。

対照として抗血清を投与していない足底部皮膚を、および HRP 1 mg 単独で皮内注射した足底部皮膚を採取した。

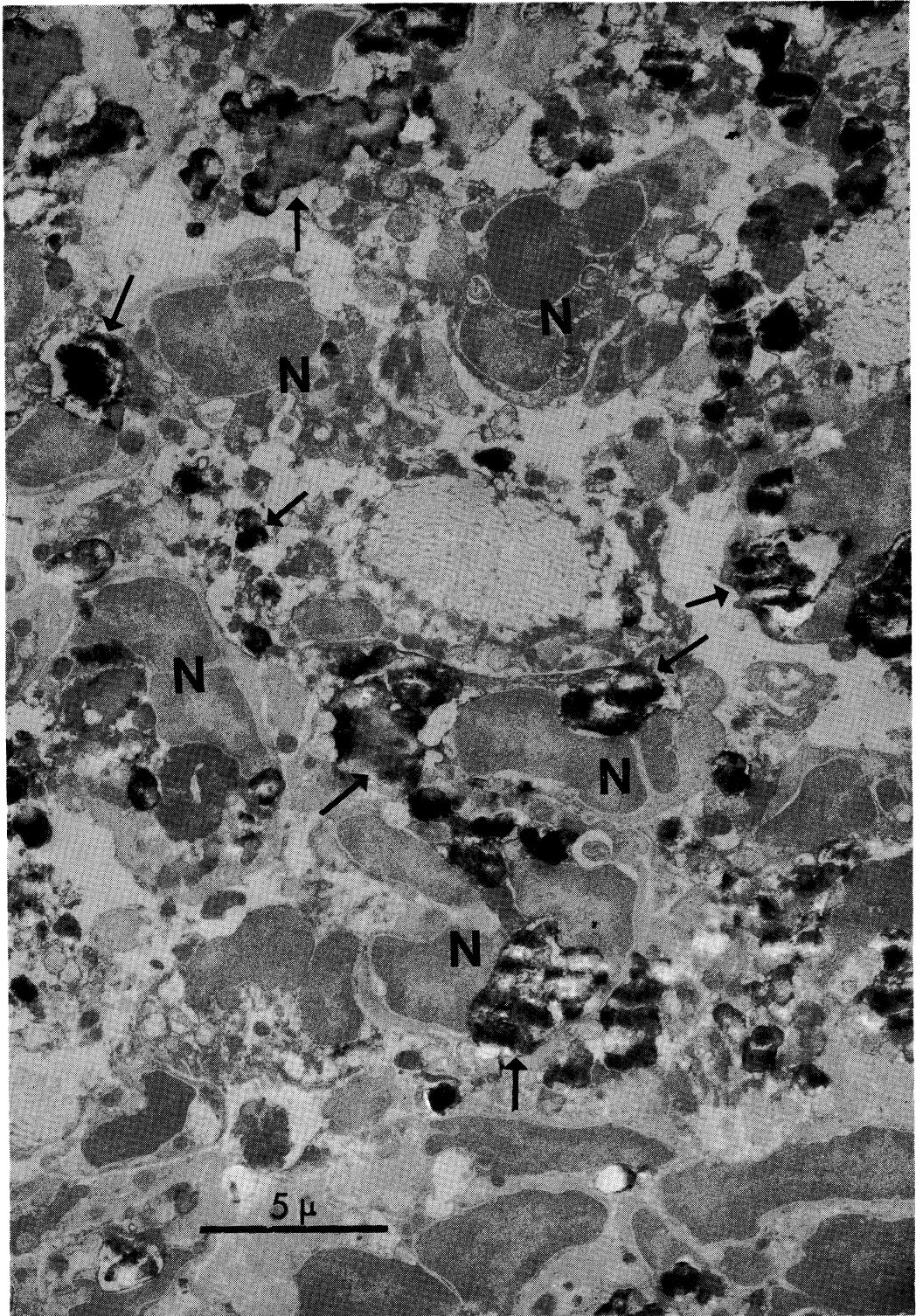


Fig. 1. The dermis 4 hours after injection of HRP-anti-HRP IC. Electron-dense precipitates (arrows) of different shapes and sizes and numerous neutrophils (N) are present. Some of them are phagocytosed by neutrophils. (Original magnification. $\times 2,000$)

4) ペルオキシダーゼ発色反応

採取した皮膚およびリンパ節を直ちに 4°C, 2.5% グルタルアルデヒドにて1時間固定し, 0.1 mm の厚さに薄切し, 4°C, PBS(0.05M phosphate buffered saline, pH 7.2) にて24時間洗浄し, Graham-Karnovsky 法¹⁾によるジアミノベンチジン発色反応 (H₂O₂ を含まない液で1時間, H₂O₂ を加えた液で30分) を施行し, 蒸溜水で30分洗浄後1% オスミウム酸 (カコジレート緩衝液) で2時間固定した。その後エタノール系列で脱水し, エボン 812 に包埋しマイクロトームで超薄切片作製後, 酢酸ウラン・クエン酸鉛の二重染色をし透過型電顕で観察した。

標本の1部は -30°C のクリオスタットにて作製した厚さ 6 μ の凍結切片に, ディアミノベンチジンの発色反応を行ない IC の抗原側を染色し光顕で観察した。又, FITC 標識抗家兎 IgG 山羊血清 (F/P モル比 1.78) を用いて型のごとく蛍光抗体直接法で抗体側を観察した。

結 果

1) In vitro で作製した IC の皮内注射

光顕下では皮膚真皮結合織内にペルオキシダーゼ反応陽性の褐色の凝集塊が見られ, これを取り囲むように多数の多核球が浸潤し, これらの胞体内にも褐色の顆粒が認められた。

リンパ節では辺縁洞と中間洞で胞体内に褐色の顆粒を持った多核球や単核球が見られた。

蛍光抗体直接法でも皮膚, リンパ節ともペルオキシダーゼ反応と同様の分布で IgG の蛍光が認められた。

透過電顕下では, 皮膚では膠原線維束を押し分けるように非常に電子密度の高いペルオキシダーゼ反応陽性の沈着物が見られ, 不規則形で大きな沈着物では濃淡を生じ, 中央部は電子密度が低くペルオキシダーゼ反応が弱い傾向が見られた。この沈着物を取り囲むように, あるいは分け入るように多数の好中球が浸潤し, 沈着物に向かって偽足様突起を出したものと細胞質

内空胞の中に沈着物が見られるものなど沈着物を貪食している像が観察された (Fig. 1)。又, これらはいずれも種々の形態の大きなライソゾームを形成し, 細胞膜が破壊されたものも多く, ライソゾームは細胞外にも見られた (Fig. 2)。



Fig. 2. Neutrophils in the dermis 4 hours after injection of IC. Vacuoles in the cytoplasm have appeared and lysosomal granules (L) are present also outside the cell. (Original magnification. $\times 7,000$)

リンパ節では皮膚で見られたような電子密度の高い沈着物は見られず, 大きなライソゾームを持った好中球やマクロファージが観察された。好中球のライソゾームは大型円形でいずれも電子密度が高く顆粒状, 小斑状となったものや均質化したもの, 膜が膨化したように見られるものなど種々の形態を示していた (Fig. 3)。マクロファージのライソゾームは大型不規則形で電子密度が非常に高く均一なものが多数見られた (Fig. 4)。

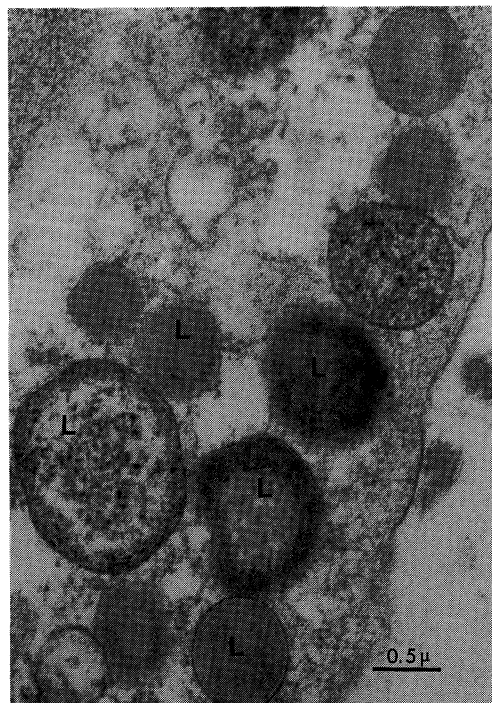


Fig. 3. Various secondary lysosomes (L) of the neutrophil in the lymph node 4 hours after intracutaneous injection of IC. (Original magnification, $\times 30,000$)

対照として BSA-anti-BSA IC を皮内注射し、ペルオキシダーゼ反応後電顕下で観察したが、HRP-anti-HRP IC の皮内注射時とは異なり、電子密度の高い沈着物は認められなかった。皮膚やリンパ節では同様に大きなライソゾームを持った好中球やマクロファージが浸潤していたが、これらのライソゾームは形態、電子密度とも HRP-anti-HRP IC の場合と比べて差が見られなかった。

2) Reversed passive Arthus 反応

光顕下では真皮乳頭層から中層の血管壁およびその周囲にペルオキシダーゼ反応陽性の褐色の小顆粒が認められ、多核球が浸潤しその胞体内にも褐色の顆粒が認められた。乳頭層の毛細血管壁およびその周辺にも小顆粒が見られ、1部では基底層から1~2層までの表皮細胞間にも小顆粒が観察された。

蛍光抗体直接法でも同様の分布で血管壁およ

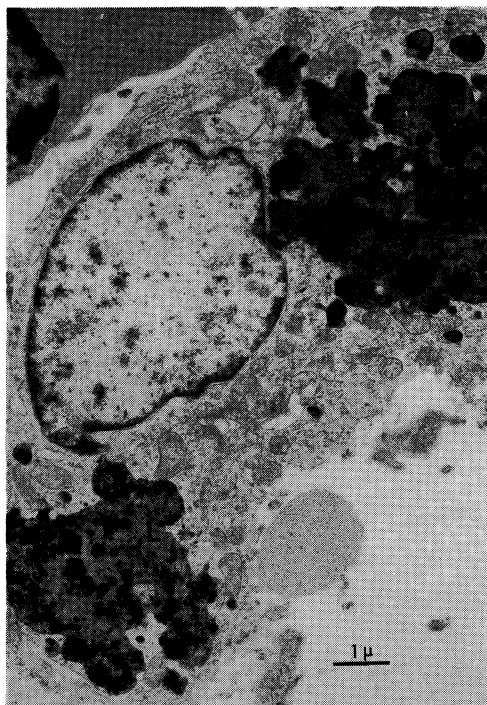


Fig. 4. Large secondary lysosomes (L) of the macrophage in the lymph node 4 hours after intracutaneous injection of IC. (Original magnification, $\times 6,000$)

びその周囲に IgG の蛍光が顆粒状に認められた。

透過電顕下ではペルオキシダーゼ反応陽性の沈着物が真皮上層の小静脈壁およびその周囲の膠原線維束間に多数見られた (**Fig. 5**)。沈着物は直径約 $0.2\sim 2.0\mu$ で非常に電子密度が高く、不規則円形で微細顆粒が凝集しているように見られ、沈着物の辺縁ほど粗であった。この沈着物は血管腔には見られず主に基底膜の Zona diffusa 上に、あるいは Lamina densa に接して見られ (**Fig. 6**)。内皮細胞間、内皮細胞と周細胞の間、およびその周辺の膠原線維束間に認められ、1部の collagen fibril にも粘着していた。血管周囲には好酸球が多数浸潤し、その細胞膜には大小のペルオキシダーゼ反応陽性の沈着物が粘着していた (**Fig. 7**)。又、好酸球は血管腔内にも見られたが沈着物を粘着したものはなかった。好中球とマクロファージ

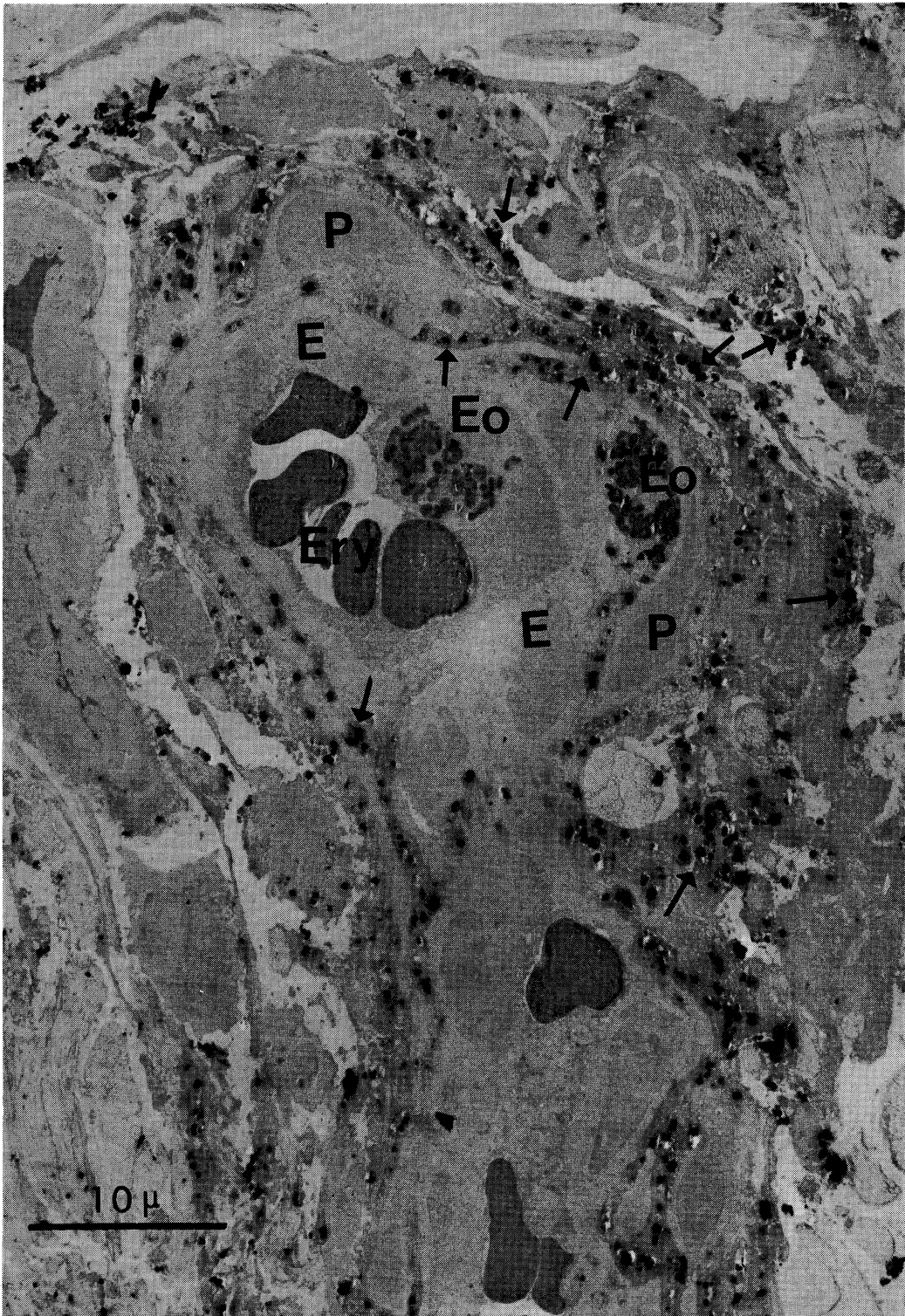


Fig. 5. Blood vessel 1 hour after induction of the reversed passive Arthus reaction. HRP-anti-HRP IC (arrows) have deposited within and outside the blood vessel. Ery; erythrocyte, Eo: eosinophil, P: pericyte, E: endothelial cell. (Original magnification. $\times 1,000$)

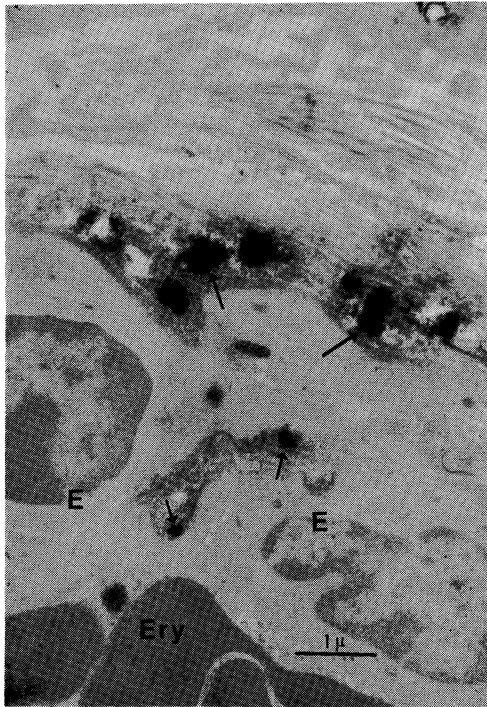


Fig. 6. The wall of the blood vessel 1 hour after induction of reversed passive Arthus reaction. Several IC's (arrows) are present within and just outside the basement membrane of the blood vessel. Ery: erythrocyte, E: endothelial cell. (Original magnification. $\times 12,000$)

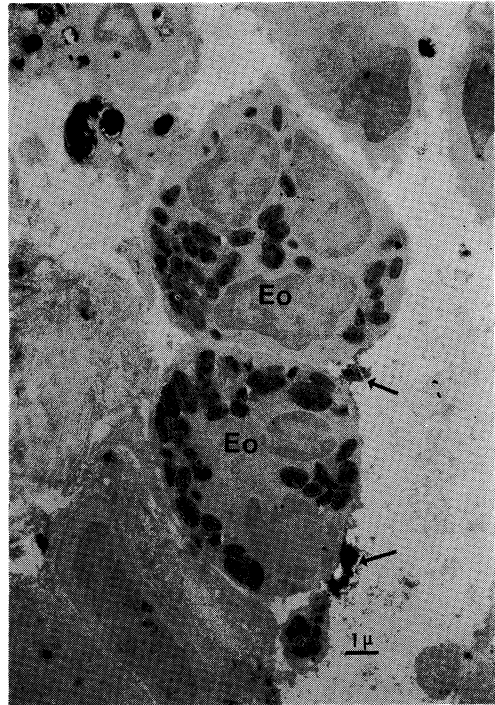
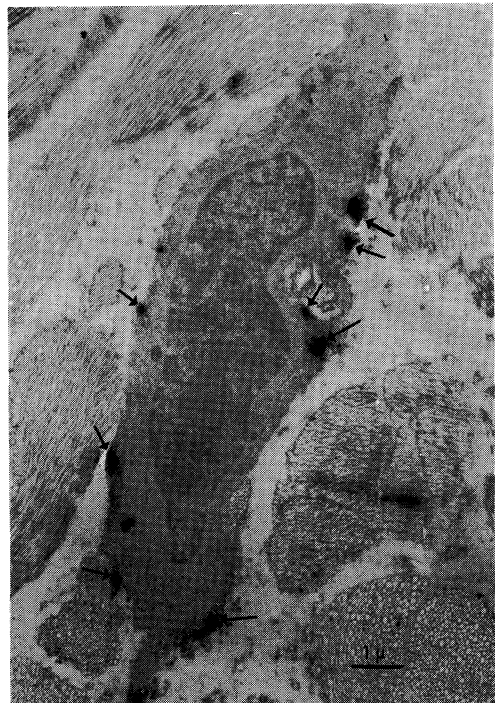


Fig. 7. Eosinophils (Eo) in the dermis 1 hour after induction of reversed passive Arthus reaction. Some of IC (arrows) have adhered to the cell membranes of eosinophils. (Original magnification. $\times 3,000$)

Fig. 8. Fibroblast in the upper dermis 1 hour after induction of reversed passive Arthus reaction. Several IC (arrows) have adhered to the cell membranes of the fibroblast. (Original magnification. $\times 4,000$)



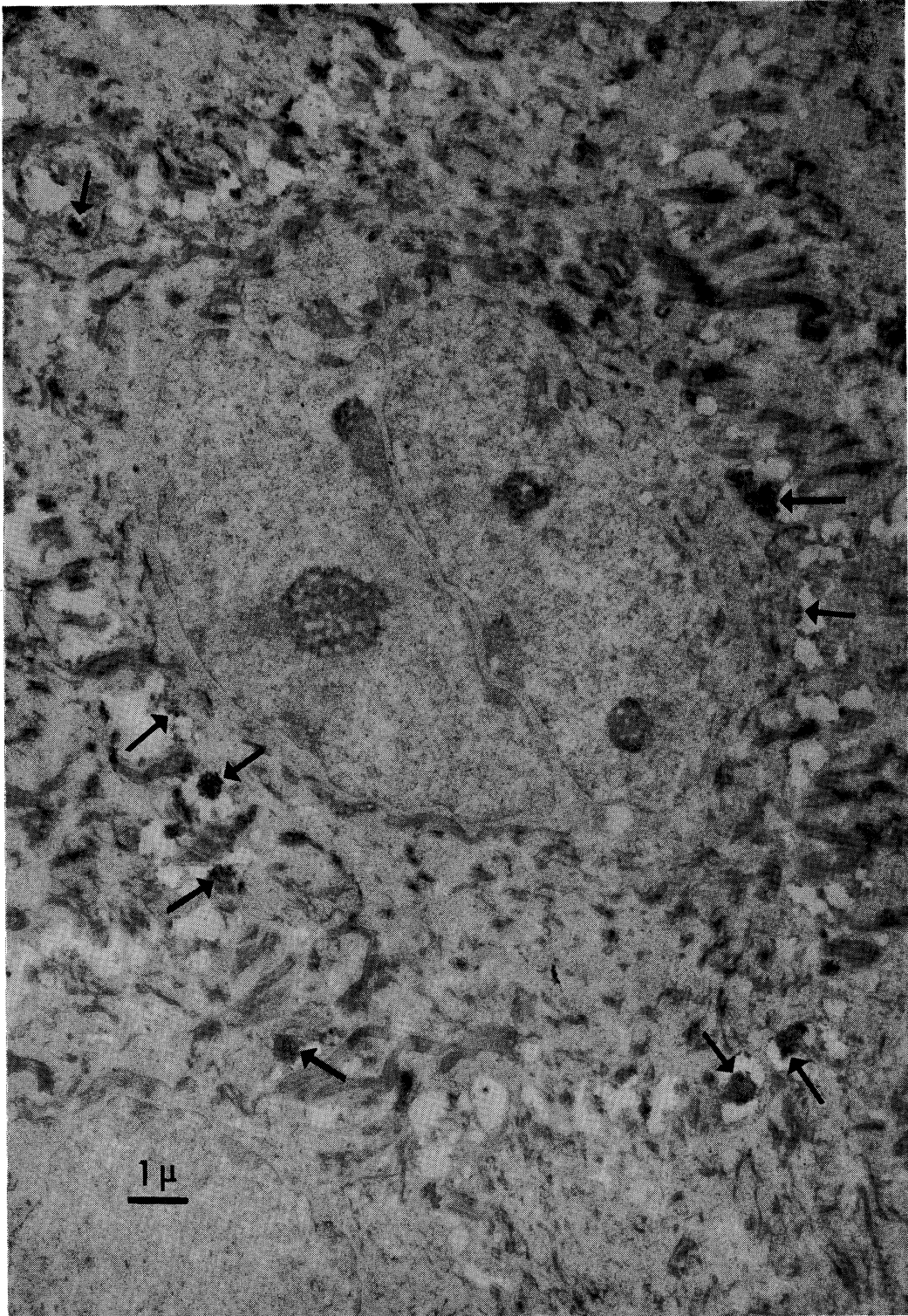


Fig. 9. Keratinocytes in the lower epidermis 1 hour after induction of reversed passive Arthus reaction. Small-sized IC's (arrows) have adhered to the cell membranes of keratinocytes. Intercellular spaces are slightly widened. (Original magnification. $\times 3,000$)

も少数浸潤し細胞質内空胞の中にペルオキシダーゼ反応陽性物を取り込んでいるものも見られた。乳頭層の線維芽細胞の細胞膜に粘着したのも見られ (Fig. 8), 基底膜部では1部で Zona diffusa 部, あるいは Lamina densa に接して沈着物が見られた。又, 表皮では基底層から1~2層までの表皮細胞間に顆粒状の沈着物が見られる部分があり, この沈着物は血管壁や膠原線維束間等で見られたペルオキシダーゼ反応陽性の沈着物と同じ電子密度を持ち, 顆粒状に表皮細胞の細胞膜に粘着していた (Fig. 9)。沈着物の粘着した表皮細胞と粘着していない表皮細胞とは形態的に差がなかったが, 細胞間隙の大きい部分の細胞膜に粘着する傾向が見られた。

対照の皮膚ではペルオキシダーゼ反応陽性の顆粒あるいは沈着物は認められなかった。

考 察

今回の実験で顆粒状のペルオキシダーゼ反応陽性沈着物が観察されたが, ①蛍光抗体直接法による抗 HRP 抗体 (抗体側) の分布と, ペルオキシダーゼ反応による HRP (抗原側) の分布とが光顕レベルで一致した, ②電顕下では *in vitro* で作製した HRP-anti-HRP IC を直接皮内注射したところ, ペルオキシダーゼ反応陽性の非常に電子密度の高い顆粒あるいは凝集塊が見られた, ③対照の BSA-anti-BSA IC の皮内注射時には, ペルオキシダーゼ反応陽性の沈着物が見られなかった, ④HRP 単独投与した時にもこのような顆粒は証明されなかった, ことよりこれらのペルオキシダーゼ反応陽性沈着物は HRP-anti-HRP IC であると考えた。諸家の報告²⁾⁻⁶⁾でも類似したものが観察され, Weber 等はこのようなペルオキシダーゼ反応陽性物質は HRP-anti-HRP IC であると断定している⁷⁾。

IC を皮内注射すると肉眼的には局所の強い浮腫性紅斑が認められるが, 電顕下では好中球が多数浸潤し, これを貪食し, 細胞質が粗造化し1部のものは細胞膜が壊れており, ライソゾ

ームが細胞外にも認められるなど強い炎症反応が観察された。

IC は抗体が IgM あるいは抗 HRP 抗体のように IgG の場合は classical pathway を介して, 一方 IgA, IgE, IgD の場合は alternative pathway を介して補体を活性化し, 条件を整えば IC と補体は共に結合し, 特に C₃b に対する receptor を持つ種々の細胞に粘着し, あるいは貪食され消化される。又, 補体の活性化の過程で出現する C_{3a}, C_{5a}, C₅₆₇ complex 等は好中球や好酸球の遊走因子になると考えられており, 動員された好中球や好酸球は IC を貪食し, lysosomal enzymes を含む種々の蛋白分解酵素を放出し炎症や組織破壊を引き起こす。Arthus 現象での炎症反応に際しても好中球の存在が注目されている⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。

aggregated γ -globulin の好中球による貪食機構は Henson によって電顕で観察されている¹¹⁾。

領域リンパ節では電子密度の高い大きな二次ライソゾームを持った好中球とマクロファージが観察され, 皮膚内で IC を貪食した浸潤細胞がリンパ節に達したと考えられる。しかしこの二次ライソゾームは BSA-anti-BSA IC を皮内注射した時に見られたそれと電子密度や形態に差がなく, ライソゾーム内では HRP-anti-HRP IC と endogenous peroxidase とを区別することは出来なかった。Masuda 等は皮内に HRP-anti-HRP IC を注射したところ, 領域リンパ節でペルオキシダーゼ反応陽性, 蛍光抗体法で IgG 陽性の顆粒が見られることを報告し, IC の処理機構の1つとして, ① IC が単独でリンパ節に達した, ②多核白血球に貪食されたものがリンパ節に移行した, ③あるいはリンパ節であらたに Arthus 反応が惹起された可能性を推測している¹²⁾。今回の実験では皮膚で見られたような細胞外の IC および貪食されている IC は見られず, ペルオキシダーゼ反応陽性のものはすべて好中球とマクロファージの二次ライソゾームであった。

さて, より生体反応に近い IC の処理機構を

観察するために reversed passive Arthus 反応を惹起したところ、静注された抗原は血管内を循環し、血管壁およびその周辺で、皮内にあらかじめ注射しておいた抗体と反応し IC が形成され、多数の好酸球が浸潤しこれを細胞膜に粘着していた。又、少数の好中球やマクロファージも出現しこれを貪食していた。乳頭層の線維芽細胞、基底膜部、さらには表皮細胞にも IC の粘着が観察されたが、これらを Fig. 10 にまとめた。

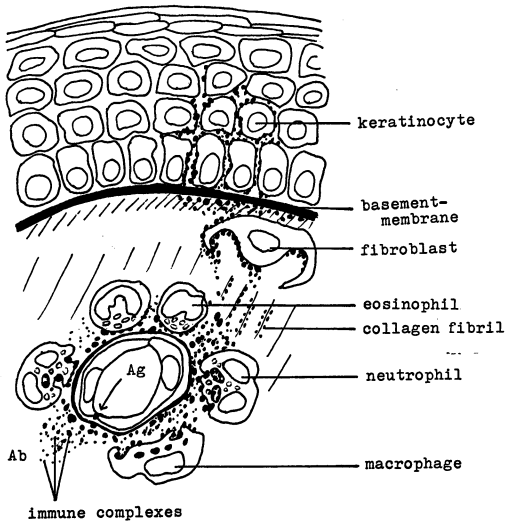


Fig. 10. Schematic summary of cutaneous distribution of IC's in reversed passive Arthus reaction.

血管壁への IC の沈着や浸潤細胞の貪食といった血管周囲の反応に関しては Ueki⁴⁾, Weber⁷⁾, Masuda¹³⁾ 等が同様の所見を報告し、さらに時間的経過について、反応惹起直後は結合していない HRP がびまん性に血管腔に見られ、15分後から IC が血管壁およびその周辺に出現し始め、1~2時間後まで増加、更に8時間後まで認められるが、24~48時間後にはほぼ消失した。一方、好中球を中心とした細胞浸潤はやや遅れて増加し始め、48時間後でも存在していると述べている。しかしこの反応の程度や時間的推移は IC の性質や量、局所の状態、使用した動物によって異なることが考えられる。

ここで注目されるのは血管壁の変化である。今回の実験では前述したように、IC を直接皮内注射した時には好中球の貪食に続く細胞の破壊が観察され、強い局所の炎症が示唆されたが、reversed passive Arthus 反応の場合には多数の IC が血管壁に沈着し浸潤細胞がこれを貪食しているにもかかわらず、血管壁はよく保たれ内皮細胞や基底膜には変化が見られなかった。Cochrane 等¹⁴⁾ や Uriuhara 等¹⁵⁾ は血小板の凝集や基底膜の破壊が生じたことを報告しているが、Weber 等¹⁶⁾ は今回の実験と同様に血管壁の障害は見られないとし、これを mild passive Arthus reaction と呼んでいる。Asghar¹⁷⁾ によると IC が補体を結合しない場合は不完全 Arthus 反応 (White Arthus 反応) に終わってしまうと述べている。沈着した IC の処理機構から組織障害に結びつくには生体側の条件や IC の量、種類といった複雑な条件が必要と思われる。

又、線維芽細胞の細胞表面に IC が粘着している像が観察されたが、最近線維芽細胞は細胞膜上に C_{3b} レセプターを保有すること¹⁸⁾、更に一連のライソゾーム酵素を放出することが in vitro で証明されており¹⁹⁾、in vivo でのその生物学的及び免疫学的な役割が注目されている。

基底膜部では、IC は Lamina densa に接して、あるいは真皮側の線維性結合織よりなる Zona diffusa (basement lamella) に沈着し、血管壁でも同様であった。同部への IC の沈着は臨床的に SLE の真皮表皮結合部の基底膜や、血管壁の基底膜で観察されており、その意義が検討されている^{20)~23)}。一方、水疱性類天疱瘡では抗体は主として Lamina lucida の中に証明されており²⁴⁾、今回の IC の沈着部位とは異なる。

表皮細胞の細胞膜にも IC が粘着していたが、これは、①表皮細胞間に真皮に注射した抗体が漏出し血管より流れてきた抗原と反応し、表皮レベルで IC が形成された、② IC が表皮細胞に特異的に粘着した、③ 異物が表皮

より排出されるように IC に対しても trans-epidermal elimination 現象が生じた、等が考えられる。Ueki 等²⁵⁾ は reversed passive Arthus 反応で、IC が好中球に捕捉されて角層より排除される現象を観察している。又、Kato, Ohashi 等²¹⁾ は SLE で表皮細胞の細胞膜に IgG が沈着しているのを電顕で観察している。一方、尋常性天疱瘡では表皮細胞間の glycoalyx に対する自己抗体が in vivo で反応しており、拡大した表皮細胞間に IgG が線状に、1部は顆粒状に、しかし殆んどは連続性に認められ、多くは表皮細胞膜に粘着している²⁶⁾。今回のような表皮細胞間への IC の観察記録はこれまで見当たらず、このような IC がいかなる経過で排除されてゆくのか、その過程で表皮細胞内に何らかの炎症反応を惹起する可能性があるのか、興味ある問題である。通常角化細胞は補体レセプターを保有しないと考えられてお

り、今回の観察で何故表皮細胞膜に IC が粘着していたのか、今後の課題である。

今回筆者は HRP とそれに対する IgG 抗体とから成る IC について、直接皮内注射した時の局所皮膚および領域リンパ節、reversed passive Arthus 反応での IC の局在を電顕的に観察し、生体内で生じた IC がどのように処理されていくのか、又、どのような細胞が IC とかかわり合いを持っているのかという観点から検討した。しかし immune complex disease という複雑な疾患の中では単に1つの現象をとらえているに過ぎず、その病態特に発生機序については未解決な問題が多く、さらに検討したい。

稿を終えるにあたり、川崎医科大学皮膚科植木宏明教授の御指導御校閲に深謝いたします。電顕写真に関して名古屋大学皮膚科大橋勝教授の御指導に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Graham, R. C. and Karnovsky, M. J.: The early stages of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney. Ultrastructural cytochemistry by a new technique. *J. Histochem.* 14: 219—302, 1966
- 2) Steinman, R. M. and Cohn, Z. A.: The interaction of particulate horseradish peroxidase (HRP)-anti-HRP immune complexes with mouse peritoneal macrophages in vitro. *J. Cell Biol.* 55: 616—634, 1972
- 3) Straus, W.: Location of the antigen, antibody and antigen-antibody complexes in delayed-type hypersensitivity skin reactions to horseradish peroxidase. *J. Histochem. Cytochem.* 20: 604—620, 1972
- 4) Ueki, H., Weber, K. and Braun-Falco, O.: Reversed passive Arthus reaction using horseradish peroxidase as antigen. 1. Light microscopical observations. *Arch. dermat. Forsch.* 250: 1—4, 1974
- 5) Venkatachalam, M. A. and Cotram, R. S.: Ultrastructure of the local Arthus phenomenon using horseradish peroxidase as antigen. *Lab. Invest.* 23: 129—135, 1970
- 6) Ueki, H. and Braun-Falco, O.: Immune deposits in passive Arthus phenomenon. Electron microscopic demonstration by use of peroxidase-labelled antibody. *Arch. dermat. Forsch.* 249: 91—98, 1974
- 7) Weber, K., Ueki, H., Wolff, H. H. and Braun-Falco, O.: Reversed passive Arthus reaction using horseradish peroxidase as antigen. 2. Light and electron microscopical observations. *Arch. dermat. Forsch.* 250: 15—32, 1974
- 8) Henson, P. M.: Interaction of cells with immune complexes: adherence, release of constituents, and tissue injury. *J. exp. Med.* 134: 114—135, 1971

- 9) Cochrane, C. G.: Immunologic tissue injury mediated by neutrophilic leukocytes. *Advanc. Immunol.* 9: 97—162, 1968
- 10) Parish, W. E.: Effects of neutrophils on tissue. Experiments on the Arthus reaction, the flare phenomenon, and post-phagocytic release of lysosomal enzymes. *Brit. J. Derm.* 81: 28—35, 1969
- 11) Henson, P. M.: Mechanisms of release of granule enzymes from human neutrophils phagocytosing aggregated immunoglobulin. An electron microscopic study. *Arthritis Rheum.* 16: 208—216, 1973
- 12) Masuda, T. and Ueki, H.: Transfer of immune complex from skin to lymph node. *Proc. C. Derm. Res.* 3: 13—14, 1978
- 13) Masuda, T.: Kinetics of immune complexes in the skin. *Jap. J. Derm.* 87: 903—909, 1977
- 14) Cochrane, C. G. and Aikin, B. S.: Polymorphonuclear leukocytes in immunologic reactions: the destruction of vascular basement membrane in vivo and in vitro. *J. exp. Med.* 124: 733—752, 1966
- 15) Urihara, T. and Movat, H. Z.: The role of PMN-leucocyte lysosomes in tissue injury, inflammation and hypersensitivity. 1. The vascular changes and the role of PMN-leucocytes in the reversed passive Arthus reaction. *Exp. molec. Path.* 5: 539—558, 1966
- 16) Weber, K., Ueki, H., Wolff, H. H. and Braun-Falco, O.: Ultrastructural evidence for lack of tissue damage in a local immune complex reaction; A study of a mild passive Arthus reaction. *Virchows Arch. B Cell Path.* 18: 213—224, 1975
- 17) Asghar, S. S. and Cormane, R. H.: Vasculitis. In *Immunological aspects of skin disease*, ed. by Fry, L. and Seah, P. P., Lancaster, MTP, 1974, pp. 192—233
- 18) Ueki, A., Fukushima, Y., Hyodoh, F. and Kimoto, T.: C3b and C3d receptor sites on human fibroblasts derived from several human tissues. *Virchows Arch. B Cell Path.* 27: 155—157, 1978
- 19) Ueki, A., Hyodoh, F. and Kimoto, T.: Increased in acid phosphatase activity in fibroblasts following phagocytosis. *Cell Structure and Function.* 3: 367—370, 1978
- 20) Grishman, E. and Churg, J.: Ultrastructure of dermal lesions in systemic lupus erythematosus. *Lab. Invest.* 22: 189—196, 1970
- 21) Kato, Y., Ohashi, M. and Ueki, H.: Ultrastructural localization of the IgG at the skin of the erythematosus: using peroxidase labeled antibody method. *Jap. J. Derm.* 81: 1—10, 1971
- 22) Ueki, H., Wolff, H. H. and Braun-Falco, O.: Cutaneous localization of human gamma-globulins in Lupus erythematosus: An electron-microscopical study using the peroxidase-labeled antibody technique. *Arch. Derm. Forsch.* 248: 297—314, 1974
- 23) Wolff-Schreiner, E. and Wolff, K.: Immunoglobulins at the dermal-epidermal junction in lupus erythematosus. Ultrastructural investigations. *Arch. Derm. Forsch.* 246: 193—199, 1973
- 24) Holubar, K., Wolff, K. and Konrad, K.: Ultrastructural localizations of immunoglobulins in bullous pemphigoid skin. *J. invest. Dermatol.* 64: 220—232, 1975
- 25) Ueki, H., Kubo, M., Masuda, T. and Nohara, N.: Trans-epidermal elimination of immune deposits in the skin. An immunohistochemical study on immune deposits using horseradish peroxidase as antigen. *J. Dermatol. (Tokyo).* 3: 209—213, 1976
- 26) Wolff, K. and Schreiner, E.: Ultrastructural localization of pemphigus autoantibodies within the epidermis. *Nature* 229: 59—64, 1971