

mRNA の発現は Northern blot 法, 転写因子活性は EMSA 法により検討した。

〔結果〕RA の滑膜細胞は IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1 などの起炎性サイトカインを多量に産生していた。これらのサイトカイン産生量間の相関関係, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  による刺激あるいはそのアンチセンスによる抑制実験の結果から, 滑膜組織中では IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  が上位の, IL-6, IL-8, MCP-1 が下位のサイトカインとしてカスケードを形成している可能性が示唆された。一方, 抗炎症性サイトカインとされる IL-4, IL-10, IL-13, IFN- $\gamma$  は RA 滑膜細胞からの起炎性サイトカインの産生および滑膜細胞の転写因子活性に影響を及ぼした。

〔結論〕RA の関節滑膜炎の形成には起炎性サイトカインが深く関与している。また, 抗炎症性サイトカインによる起炎性サイトカインの発現調節は, 滑膜炎症の人為的制御を考える上で大変興味深い。

### 3. HBV 感染における免疫学的非応答性の解析

(消化器内科学)

山内克巳

〔目的〕B 型肝炎ウイルス感染については, 慢性肝炎発症の母体となるキャリアーにおいて HBs 抗原に対して, 免疫学的寛容状態にあることが知られており, またそのワクチン (HB ワクチン) に対しては, 健常者の 10% が反応しない (NR)。我々は, HB ワクチン NR の機構を解析し, NR 由来の T 細胞クローンの確立を試みた。

〔方法〕ワクチン接種者の末梢血リンパ球を HBs 抗原存在下で培養し, HBs 抗原に対する増殖能を検討し, 血清中 HBs 抗体値との関連を検討した。次いで, これらの細胞を用いて, T 細胞クローンを作製した。

〔結果〕有意な HBs 抗原に対する増殖能 (S.I. > 5.0) は, 3 例の高応答者 (HR) 中 2 例において認められたが, 血清抗体値 600IU 以下の 5 例はいずれも S.I. 5 以下であった。しかしながら, 抗体値の低い 2 例 (TK, KI) において, 培養時に CD8 細胞を取り除くことで, HBs 抗原に対する増殖能が認められた。次いで, この 2 例の NR のリンパ球から確立した HBs 抗原特異的な増殖能を持つ CD4 クローンでも, 異なった V $\beta$  (V $\beta$  5.1, V $\beta$  20) を持つクローンが存在することが明らかとなった。

〔結論〕以上の結果より, HB ワクチン NR のある部分は CD8 陽性 T 細胞により担われている可能性があり, また NR における HBs 抗原特異的 CD4 陽性細胞はいくつかのクローンが存在することが明らかとなっ

た。

### 4. インスリン自己免疫症候群からながめた HLA 抗原の疾患感受性

(第三内科学)

内潟安子

インスリン自己免疫症候群 (IAS) は 1970 年に平田幸正らによって発見された疾患である。今日, 日本人の特発性低血糖症の原因疾患の第三位に位置している。IAS の特徴は, 突然に空腹時低血糖を起こすことであり, インスリン注射歴がないにもかかわらず血中に大量のヒトインスリンが存在し, その 90% 以上は高力価のインスリン自己抗体と結合していることである。また, IAS の発症には人種差があり, この 25 年間に日本では 200 例近くが報告されているが, 欧米の報告はその 10% に過ぎない。

ヒトインスリンに対して大量の自己抗体を産生することから, IAS と HLA 抗原の関連の検索が始まった。

IAS 患者のインスリン自己抗体 (IAA) の Scatchard 解析から, IAS は polyclonal IAA 産生群と monoclonal IAA 産生群に分類できる。IAS の IAA は一般には polyclonal である。全国の治療医から患者の末梢血を入手し, 血清学的 HLA 型と class II に関しては DNA タイピングも試みた。

入手できた polyclonal 産生群は日本人 50 名, 韓国人 2 名, 台湾人 1 名, そしてアメリカ白人 1 名であった。60% 近くは Cw4-B62-DR4 の class I ハプロタイプを持っていた。日本人 50 名の class II は 48 名が DR4 を持ち, 2 名が DR9 のホモ接合対であった。DR4 のうち, DRB1\*0406 allele は Odd 比 56.6 と高い疾患感受性を持っていた。しかし DR4, DR9 のいずれも class II の DRB1 遺伝子の 74 番アミノ酸は glutamate であった。一方, monoclonal 産生群の DRB1 遺伝子の 74 番アミノ酸は alanine であった。IAS は特異的 HLA 抗原と疾患感受性を持つことより, 自己免疫疾患のモデルとなりうる。

### 5. 内分泌と免疫

(第二内科学)

今城俊浩

内分泌と免疫系は相互に作用し生体の恒常性を維持しており, その調節系に異常をきたすと種々の疾患を引き起こす。本シンポジウムでは主に, サイトカインによる視床下部ホルモンの産生・分泌の調節とその異常, 炎症疾患におけるホルモンの役割について臨床的な見地から概説したい。

Interleukin (IL)-1 や IL-6 などのサイトカインは視床下部の corticotropin-releasing factor (CRF) や NO

合成酵素 (NOS) の産生を促し, ADH の分泌を促進する. このことからこれらは ACTH や ADH 分泌刺激試験として臨床的に応用しうる. また, 炎症や腫瘍組織から分泌される IL-6 が視床下部からの ADH の過剰分泌を引き起こす結果, ADH 分泌不適合症候群 (SIADH) が起こることが報告されている. CRF は視床下部以外に様々な炎症の部位で産生され (immune CRF), リンパ球の増殖やサイトカインの分泌を促進する. 実際, 関節リウマチ患者の滑膜細胞からは CRF が産生・分泌され, 本患者の滑液中の CRF の濃度は高値を示す. 従って, CRF の作用を減弱させる拮抗薬や中和剤 (結合蛋白) ができれば, これまでの薬剤とは異なる作用機序をもった抗炎症剤となる可能性がある.

このように, 内分泌系と免疫系との関連を研究することにより, 病気の原因の解明や新たな診断薬や治療薬の開発に役立てることが可能であり, 今後非常に注目される分野であると考えられる.

## 6. スーパー抗原の基礎と臨床

(微生物学免疫学)

今西健一

スーパー抗原とは1989年に提唱された微生物由来の T 細胞活性化抗原である. スーパー抗原は抗原提示細

胞にプロセッシングされることなく主要組織適合抗原 (MHC) クラス II 分子に結合し, 特定の T 細胞抗原レセプター (TCR)  $\beta$  鎖の V 領域 ( $V\beta$ ) を持つ T 細胞を活性化する. 通常の抗原刺激で反応する T 細胞は非常に限られたクローンであり, 反応も局所に限られるが, スーパー抗原刺激によると全身性に非常に多くの T 細胞クローンが活性化される. 我々は黄色ブドウ球菌や A 群レンサ球菌の毒素性ショック症候群 (TSS) の原因となる外毒素群がスーパー抗原特性を有すること, さらにスーパー抗原の T 細胞活性化作用が TSS などで見られる生体異常反応を引き起こすことを示してきた. また, これらに類似した臨床症状を示すエルシニア感染症の原因菌である *Yersinia pseudotuberculosis* から新しいスーパー抗原 YPM を発見した. スーパー抗原は今日, 感染症や炎症・免疫異常の発症機序を考える上で, 重要な病原因子として無視できなくなっている. 本会ではスーパー抗原, 特に細菌性スーパー抗原について紹介し, スーパー抗原による生体異常反応あるいはそれに対する生体防御反応を考えるために反応の主役である T 細胞のスーパー抗原刺激後の運命について報告したい.