

アナジー状態であると考えられた。

6. B細胞スーパー抗原の慢性関節リウマチ発症における意義

(膠原病リウマチ痛風センター) 箱田雅之・
小竹 茂・樋上謙士・鎌谷直之

黄色ブドウ球菌プロテイン A (SPA) は、IgGFc に結合するのみならず、異なった部位を使用して一部の抗体の可変部にも結合する。このような抗体は、すべて VH3ファミリーに属する H 鎖 V 遺伝子を使用しており、T 細胞スーパー抗原が特定の V β 遺伝子産物に結合する現象に非常に類似している。このようなユニークなイムノグロブリン結合様式を示す細菌蛋白の慢性関節リウマチ (RA) 発症における意義を検討する目的で、健常人および RA 患者末梢血より EBV を用いて B 細胞をクローニングし、IgM 産生細胞について SPA 結合性を解析した。7 名の健常人より得られた 909 個の IgM 産生 B 細胞クローンのうち、386 個 (42.6%) の培養上清が SPA 結合活性を示した。一方、4 名の RA 患者より得られた 226 個のクローンのうち、118 個 (52.2%) が SPA 結合活性を示し、健常人より有意に高頻度であった ($p=0.008$)。我々は、以前、SPA 結合 IgM が高親和性と低親和性の二群に大きく分けられること、このような親和性の違いは、用いられているジャームライン VH3 遺伝子の違いに基づいていることを報告した。低親和性 IgM 産生クローンの頻度は健常人と RA 患者とではほぼ等しく、一方、高親和性 IgM 産生クローンは、RA 患者において多い傾向が認められた。in vitro での SPA による刺激では、高親和性をコードする VH3 遺伝子の発現がより強く認められており、今回の結果は、RA 患者における B 細胞レパトアの片寄りが、B 細胞スーパー抗原である SPA の影響をうけた結果である可能性を示唆する。

7. 細菌性スーパー抗原による新しい新生児疾患

(母子総合医療センター¹、微生物学免疫学²)
高橋尚人¹・加藤秀人²・今西健一²・
仁志田博司¹・内山竹彦²

我々は 1994 年に発熱、発疹、血小板減少を主症状とし、日齢 2~3 に発症する原因不明の新生児発疹症を報告した。本疾患はその後本邦主要新生児収容施設の約 40% でひろくみられていることが判明した。原因として黄色ブドウ球菌、特にその外毒素の関与を示唆する報告が相次いだ。血中から毒素が分離されないこと、抗毒素抗体価の変動が特異的でないことなどから、原因の特定が困難であった。

そこで、我々は患児の末梢血 T 細胞を検討したところ、黄色ブドウ球菌が産生する toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) に反応する TCRV β 2 陽性 T 細胞が特異的に増幅し、かつ活性化の指標となる CD45RO を発現していた。さらに患児の V β 2 陽性 TCR β 鎖遺伝子のクローン性を検討したところ、ランダムに抽出した 16 クローンの junctional region のアミノ酸配列はすべて異なりポリクローナルであることが確認された。また、患児の咽頭・臍拭い液の細菌培養で、全例から TSST-1 産生の MRSA が分離された。

以上から、本疾患の原因はスーパー抗原性外毒素 TSST-1 であると特定した。自然軽快する本疾患は細菌感染症というより純粋な形のスーパー抗原による疾患と考えられる。本疾患は新生児におけるスーパー抗原による疾患の代表であるだけでなく、ヒトと細菌性スーパー抗原の関係を知る良いモデルになると期待される。

8. 72-kDa 熱ショック蛋白質 (HSP70) 遺伝子の cryptic exon とリンパ球における転写制御

(内分泌センター内科) 野村 馨・
清水昭一・宇治原誠・出村 博

[はじめに] HSP は分子シャペロンとして細胞での新生蛋白質の形成、変性蛋白質の処理などに関与し細胞機能を保持している。また熱、重金属などのストレスに対する細胞の抵抗性を担っている。我々は鬱病患者などのリンパ球でストレス誘導性の HSP である HSP70 の mRNA が変化 (サイズの短縮) していることをすでに報告した。今回、HSP70 DNA を検討し、新発見を得たので報告する。

[方法] 正常者リンパ球から high molecular DNA を得て、酵素により断片化した。HSP70 遺伝子の 5' 端を増幅する RT-PCR により HSP70 遺伝子をふくむ断片をスクリーニング、クローニングした。

[結果と考察] 同一の DNA 断片に 2 種類のサイズの HSP70 遺伝子の 5' 端が存在することが判明した。既知の HSP70 遺伝子 (HSP70-1) と未知のものである。未知のものは HSP70-1 の上流側にあり、HSP70-Hom との間にはさまれて存在している。この部分の配列を明らかにしたところ、HSP70-1 の 5' 端と同一だが 162 bp 欠損している exon (exon 1) であることが判明した。さらに従来の HSP70-1 遺伝子は single exon ではなく、exon 1 と exon 2 に分離可能であることが判明した。正常者のリンパ球では exons 2 and 3 が転写され、鬱病患者では exon 1 and 3 が転写され短い mRNA が

出現することが判明した。exon 1の上流にはHSEが存在するが、特徴的なことはE boxの存在である。E boxは組織/細胞特異的な役割を担うことが知られている。リンパ球での役割について興味もたれる。

9. 混合性結合織病 (MCTD) の血管病変における ET-1, NO の関与

(膠原病リウマチ痛風センター) 高木香恵・
川口鎮司・杉浦智子・太田修二・
深澤千賀子・針谷正祥・原まさ子

〔目的〕MCTDでは、レイノー現象が高頻度に認められ、さらに予後に関与するとされる肺高血圧症を呈する患者もみられる。血管病変に基づく病態がどのような機序によるものかは不明な点が多いが、MCTDでは、種々の血管作動性因子の異常が報告されてきている。エンドセリン(ET)-1は血管の収縮に関与する因子として報告され、一方、ET-1刺激後、血管内皮細胞および線維芽細胞から誘導される一酸化窒素(NO)は、血管拡張を引き起こすとされている。本研究では、MCTD患者におけるET-1とNOの血管病態との関連を検討した。

〔対象および方法〕対象：MCTD患者15例、強皮症患者5例、その他の膠原病患者5例(SLE 2例、シェーグレン症候群2例、RA 1例)および正常人6例。方法：レイノー現象・皮膚硬化を有した患者の皮膚生検より皮膚線維芽細胞を explant 法により培養。患者血漿中ならびに線維芽細胞培養上清中のET-1濃度をELISAキットで測定した。培養線維芽細胞よりtotal RNAを抽出し、RT-PCR法でET-1およびNOの合成酵素であるiNOSのmRNAの発現を検討した。

〔結果〕①MCTD患者では正常人に比し、血漿中のET-1濃度は有意に高値であった。②培養線維芽細胞では正常人、MCTD患者ともにET-1mRNAの構成的な発現がみられたが、ET-1産生量はMCTD患者では正常人に比し有意に高値であった。③MCTD患者では、iNOSmRNAの構成的な発現がみられたが、正常人では認められなかった。

〔考察〕MCTDにおける線維芽細胞のET-1およびiNOSの発現亢進がMCTDの血管病変の発生機序に関与している可能性を示唆した。

10. 免疫異常を伴った不応性貧血の1例

(第二病院内科) 川内喜代隆・
小笠原寿恵・安山雅子・大川真一郎

骨髓異形成症候群(MDS)は、骨髓幹細胞のクロールな異常に起因する疾患で、顆粒球、赤血球、血小

板のみならずリンパ球も侵されることが知られている。しかしながら、リンパ球系の異常を検討した報告は少ない。今回、我々は、不応性貧血(RA)発症後に免疫グロブリン産生能の亢進を示した症例を経験したので報告する。症例：76歳、女性。1989年近医で低 γ -グロブリン血症を指摘され、1991年当科を受診した。IgG値は430mg/dlと低下を認めた。1992年5月、Hb 7.6g/dl、WBC 2,800/ μ lと血球減少が出現し、骨髓検査でRAと診断された。RA発症後、IgGは1,064mg/dl(1994年)、1,570mg/dl(1995年)と病勢の進行とともに上昇を認めた。リンパ球幼弱化反応やNK活性の低下はみられなかった。末梢血単核細胞を用いた*in vitro*免疫グロブリン産生能の経時的な検討で、受診時みられたIgG、IgMの産生能はそれぞれ453,305ng/mlと低下していたが、RA発症後にはIgG 28,100、IgM 1,960ng/mlと著明な亢進を示した。本例ではRA発症後B細胞機能の選択的な活性化を認め、MDSによるリンパ球機能の障害を追跡し得た貴重な症例と考えられた。

11. HLA-DR4アレルの進化から推定されるインスリン自己免疫症候群(平田病)の起源と分布

(¹東京女子医大糖尿病センター、²東京大学医学系研究科人類遺伝学、³日本赤十字中央血液センター) 内瀧安子¹・
徳永勝士²・田中秀則³・十字猛夫³・
平田幸正¹・大森安恵¹・岩本安彦¹

〔目的〕インスリン自己免疫症候群(IAS)・平田病は日本人で発症しやすい。ヒトインスリン抗原提示にみられる強いHLA-DR4拘束性は*0406、*0403、および*0407に存在し、*0406が最も強いIAS発症感受性を示した。IAS発症の集団差解明のために、上記アレルの世界地理的分布を検討した。

〔対象と方法〕DRB1遺伝子のタイピングはPCR-MPH法によった。外国人の同タイピングは我々の報告と既報告から得た。

〔成績〕*0403はオーストラリアアボリジニ人とパプアニューギニア人を除く全世界に分布していた。*0406は日本人はじめ東アジア人にほぼ限局存在した。*0407はフランス人と東アジア人に0.3%程度、中南米インディアンに6%存在するだけであった。

〔考察〕IASの発症集団差は、IAS発症感受性アレル*0406の出現と強く関連すると考えられる。

12. ベーチェット病のぶどう膜炎患者血清の可溶性 Fas および可溶性 Fas リガンド、末梢血単核球の Fas