

系を用いて, AIM wild type (WT) および knockout (KO) マウスにおける肝炎の病態を検討した。

この結果 LPS 投与後 6 h・8 h ともに WT に比し KO マウスで, ① AST・ALT が低値であり, ② 肝組織での炎症細胞浸潤も軽度で, ③ γ -IFN も低値であった。以上より macrophage を介した *P. acnes*-LPS 誘発肝炎モデルにおいて AIM は肝炎の病態を regulate している可能性が示唆された。

今後, 上記肝炎モデルの系を用いるとともに, 炎症細胞に対する AIM の役割等に関して *in vitro* の系も含めて検討を重ねていく予定である。

10. 新しいマウス NKT 様細胞の同定およびそれらの反応性の解析

(¹微生物学免疫学, ²歯科口腔外科)

八木淳二¹・加藤秀人¹・岡本俊宏²・
五字 弘¹・秋山 徹¹・内山竹彦¹

マウス胸腺細胞において T 細胞活性化マーカー H4 分子は CD4SP, CD8SP, DN 細胞に表現される。CD4 陽性 TCR- $\alpha\beta$ 陽性細胞中に 3 つの明確なサブpopulation が認められる; ① TCR- $\alpha\beta$ 強陽性, H4 陰性ないし弱陽性の CD4SP 細胞の大部分を占めるサブpopulation, ② TCR- $\alpha\beta$ 弱陽性, H4 中等度陽性細胞 (H4^{int} 細胞), ③ TCR- $\alpha\beta$, H4 ともに強陽性細胞 (H4^{hi} 細胞)。H4^{int} 細胞は, TCR^b, CD44 強陽性, Ly6C 強陽性, NK1.1 陽性の通常の NKT 細胞であるのに対して, H4^{hi} 細胞は, 均一な V α 14J α 281 結合領域を持つ α 鎖陽性 TCR^b, CD44 中等度ないし弱陽性, Ly6C および NK1.1 陰性であることから, 全く新しいタイプの invariant V α 14⁺ T 細胞であることが示された。Mtv-7 陽性 DBA/2 マウスには, V β 7 陽性 invariant V α 14⁺ T 細胞がクローン消失を逃れて存在し, 外来抗原 *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen による一次二次刺激ともに反応性を認めた。したがって, 潜在的に自己反応性の T 細胞が, 外来抗原に対する反応性を保持していることが明確になった。

11. インスリン依存型糖尿病 (1 型糖尿病) の発症と関連する新しいミトコンドリアジェノタイプ

(糖尿病センター) 内潟安子・

岡田泰助・三浦順之助・岩本安彦

〔目的〕ミトコンドリア DNA (mtDNA) は活性酸素の発生源であるミトコンドリア内膜に隣接して存在し, 核 DNA に比べ 10 倍以上も変異率が高い。mtDNA の多型が活性酸素に対する抵抗性, 疾患に対する感受性に影響を与えている可能性が考えられている。なか

でも, 100 歳以上の長寿者に高頻度に認められる 5178 位アデニンを持つ遺伝子型 (Mt5178A) は長寿関連遺伝子として注目されている。一方, 1 型糖尿病の発症には酸化ストレスを介在する自己免疫を中心とする機構が示唆され, 2 型糖尿病には種々の病因が示唆されている。1 型, 2 型患者の Mt5178A (A 型) と Mt5178C (C 型) の頻度を明らかにするために本研究を行った。

〔方法〕対象は東京女子医科大学糖尿病センター通院中の無作為に抽出された 1 型患者 385 名 (男 154 名, 女 231 名, 発症年齢 14 \pm 7 歳, BMI 21.0 \pm 3.5) と 2 型患者 687 名 (男 389 名, 女 298 名, 発症年齢 46 \pm 12 歳, BMI 22.0 \pm 3.2) である。血糖および脂質代謝に異常を認めなかった 469 名 (男 276 名, 女 193 名) を健常対照とした。方法は, 患者および健常対照者の血液から DNA を抽出し, 制限酵素 *Alu* I 処理し, PCR-RFLP を用いて Mt5178A と Mt5178C を鑑別した。

〔結果〕健常対照群が A 型 184 名 (39.2%) : C 型 285 名 (60.8%) であるのに対し, 1 型群は A 型 121 名 (31.4%) : C 型 264 名 (68.6%) と, C 型が統計学的に高頻度にみられた ($p=0.018$, odds ratio 1.409, 95% CI 1.060~1.871)。しかし, HLA-DR4 や DR9 とは相関がみられなかった。2 型群は A 型 281 名 (40.9%) : C 型 406 名 (59.1%) で, 対照群との差異はなかった。

〔結論〕活性酸素の抵抗性に関与すると示唆される Mt5178A/Mt5178C が 2 型糖尿病の発症よりも, 1 型糖尿病の発症とより強く関連することがわかった。

12. CML における BCR-ABL oncoprotein 情報伝達の解析

(第二病院内科)

川内喜代隆・小笠原壽恵・大川真一郎

〔目的〕慢性骨髄性白血病 (CML) は, 慢性に経過する幹細胞レベルの白血病であり, その多くは約 4 年で急性転化し急性骨髄性あるいは急性リンパ性白血病の病態を呈する。CML の 95% 以上に t (9; 22) (q34; q11) (Ph1 染色体) を認め, 本転座により生成される BCR-ABL 融合蛋白は強いチロシンキナーゼ活性を有しており白血病化の原因分子と考えられている。今回, 我々は BCR-ABL による発癌機序の解明を目的として, CML 細胞株, 患者新鮮白血病細胞における BCR-ABL キナーゼの基質の検討を行った。

〔方法〕CML 細胞株 K562, CML 患者 (慢性および急転期) 新鮮白血病細胞を可溶化後, 抗 c-ABL 抗体で BCR-ABL を免疫沈降し, 抗リン酸化チロシン抗体, 抗リン酸化セリン抗体でリン酸化蛋白の同定を行った。

また, interferon- α (IFN- α), PMA の K562 細胞に及ぼす影響を検討した。

〔結果〕CML 急性転化白血病細胞, K562 細胞ともに BCR-ABL 自身を含む多数のチロシンリン酸化蛋白が検出された。セリンリン酸化については BCR-ABL 自身のリン酸化が K562 細胞で観察された。IFN- α や PMA はチロシンあるいはセリンリン酸化に影響を与えなかった。K562 細胞では 100 kDa (p 100) および 48 kDa (p 48) のチロシンリン酸化蛋白が検出され, これらは CML-BC の白血病細胞ではみられなかった。現在, これら pp 100, pp 48 の同定を行っている。

13. 強皮症の肺高血圧症におけるアドレノメデュリンの意義

(¹ 膠原病リウマチ痛風センター, ² 国立療養所村山病院, ³ 青山病院循環器内科)

南家由紀^{1,2}・小竹 茂^{1,2}・赤真秀人¹・
島本 健³・原まさ子¹・鎌谷直之¹

〔目的〕アドレノメデュリン (ADM) は, ヒト褐色細胞腫から発見された血管拡張作用や強い降圧作用を持つペプチドである。最近, 循環ホルモンとしてだけでなく, 血管壁でパラクリン, オートクリンとして機能し, 血管トーンスの調節に関与する可能性が指摘されてきた。一方, 膠原病に肺高血圧症 (PH) を伴うことが時に経験されるが, その成因については不明な点が多い。今回, PH 合併強皮症 (SSc) の病態における ADM の意義について検討した。

〔対象および方法〕PH 合併 SSc 5 例, PPH 1 例, 対照として PH 非合併 SSc 10 例を SSc 単独群, 正常人 9 例を正常群とした。RIA 法により静脈 (末梢血) 血漿の ADM 値を検出した。

〔結果〕PH 合併 SSc 群 300~720 pg/ml, PPH 140 pg/ml, SSc 単独群 90~290 pg/ml, 正常群 90~170 pg/ml であった。

〔結論〕PH 合併の SSc 群における血漿 ADM は, SSc 単独群, PPH, 正常群に比較し高値の傾向が認められ, SSc での PH において ADM の関与が示唆された。

14. ピロリン酸モノエステルを用いて増幅したヒト $\gamma\delta$ 型 T 細胞の基礎的検討

(¹ 第二病院外科, ² 微生物学免疫学)

村山 実¹・八木淳二²・今西健一²・
小川健治¹・梶原哲郎¹・内山竹彦²

〔目的〕ヒト $\gamma\delta$ 型 T 細胞は健常成人の末梢血中に通常数%存在するが, その生体内での役割については不明な点が多い。今回我々は, 合成したピロリン酸モノ

エステルを用いてヒト $\gamma\delta$ 型 T 細胞を培養・増幅し, その表面抗原や細胞傷害活性を検討することを目的とした。

〔方法〕健常者および進行消化器癌患者の末梢血より単核球を分離し, 合成したピロリン酸モノエステル 20 μ M を加え培養した。約 2 週間の培養後 flow cytometer を用いた細胞表面抗原の解析, ⁵¹Cr release による細胞傷害活性試験を行った。

〔結果〕本培養法により, V γ 2 V δ 2 型 T 細胞を細胞集団中 90% 以上に増幅することができ, 細胞数も 500~2,000 倍となった。それらは様々な腫瘍細胞株に対し, 細胞傷害活性を示した。

〔結語〕本培養系は抗腫瘍活性を有する $\gamma\delta$ 型 T 細胞を特異的に増幅する有効な方法である。今後基礎的検討を加え, 臨床への応用を考えている。

15. がんに対する活性化自己リンパ球移入療法の経験

(第二病院外科)

小川健治・

出口義雄・勝部隆男・梶原哲郎

がんに対する養子免疫療法は, 限られた施設ではあるが高度先進医療として認められた。今後の普及が期待されるが, 東女医大附属第二病院外科においても 1999 年 5 月より開始している。

方法は, 末梢血 20~30 ml よりリンパ球を分離し, 固層化 CD3 抗体と IL-2 存在下で 2 週間培養し, 1,000 倍以上に増殖させた活性化自己 T リンパ球を静脈内あるいは胸腔・腹腔内に投与している。この 2 カ月間で 11 例 (乳癌 2 例, 胃癌 3 例, 前立腺癌 1 例, 卵巣癌 1 例, 髄内腫瘍 1 例, 膀胱癌 1 例, 肝癌 1 例, 大腸癌 1 例) に本療法を行い, 腫瘍マーカーの正常化や QOL の改善をみた。

現時点でその効果を判断することはできないが, 共同研究者の関根ら (元国立がんセンター研究所・共通実験室) は, 肝癌切除例に対して本療法を行い, 術後の再発が有意に抑えられたと報告している。今後, effector cell の特異性を高めるなど方法をさらに工夫し, 治療効果の向上と本療法の普及に務めたいと考えている。

16. CD8⁺ T 細胞における CD56 抗原の誘導

(第二病院外科)

出口義雄・小川健治・梶原哲郎

〔目的〕ヒト末梢血中に CD56 陽性 T 細胞は, わずかにみられ (約 5%), 細胞障害性サイトカインを産生する抗腫瘍効果の高い population と考えられている。一