

深く関わっているものと考えられている。また microchimerism を導入するために臓器移植とともにドナーの骨髄移植 (BMT) を行う方法が考えられたが、早期で microchimerism は消失する。骨髄刺激因子の一種である FLT-3 ligand (FL) は造血幹細胞の増殖を特異的に刺激し microchimerism の維持に有用であると報告されている。本研究は FL を用いた臓器移植モデルで長期間 microchimerism とドナー特異的免疫寛容が維持されるかを検討する。

〔方法〕心移植モデル：Lewis Rat をドナーとし Brown Norway Rat をレシピエントとして腹腔内心移植を行った。移植後 1 週間は tacrolimus (1 mg/kg/day) を連日、FL (10  $\mu$ g/day) を 3 日間投与した。1, 2, 4 週後に末梢血 flow cytometry によるドナー由来細胞の検索を行った。

〔結果〕FL 投与群は control に比べ有意に末梢血中ドナー細胞の濃度は高かった。

〔考察〕移植後 4 週の時点では BMT+FL の効果が認められた。しかし慢性拒絶モデルで FL は慢性拒絶に効果がないという報告もあり、現在我々は気管移植のモデルも併用し検討を重ねている。

#### 4. スーパー抗原応答性 T 細胞の *in vivo* における持続的増幅の誘導—持続の程度は T 細胞 $\beta$ 鎖の個々の V $\beta$ エレメントにより決定される

(微生物学免疫学)

陳 露秋・八木淳二・小柳 円・  
張 瑞華・秋山 徹・有村 裕・  
加藤秀人・今西健一・内山竹彦

微生物感染症においてはスーパー抗原は持続的に産生される。そこで、我々は細菌性スーパー抗原を持続的にマウスに供給し反応性 T 細胞の運命を検討した。

C57BL/6 および BALB/c マウスの皮下にスーパー抗原を含む osmotic pump を植え込み持続供給した。経時的に spleen 中の応答性 T 細胞の割合を解析した。10  $\mu$ g SEA 供給により CD4<sup>+</sup> V $\beta$ 3<sup>+</sup> T 細胞は、供給前の 8 倍の増幅が 20 日後まで持続し、40 日後にも 6 倍の増幅を認めた。CD4<sup>+</sup> V $\beta$ 11<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> V $\beta$ 3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> V $\beta$ 11<sup>+</sup> T 細胞は 2 日後の増幅後速やかに供給前のレベルに戻った。上記の割合の変動は SEA の量を 2  $\mu$ g および 50  $\mu$ g に変えても同様であった。10  $\mu$ g SEE 供給マウスの CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> V $\beta$ 11<sup>+</sup> T 細胞は 2 日後増加し、急激に減少した。300  $\mu$ g YPM 供給マウス CD4<sup>+</sup> V $\beta$ 7<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> V $\beta$ 7<sup>+</sup> T 細胞は持続的な増幅を認めたが、CD4<sup>+</sup> V $\beta$ 8<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> V $\beta$ 8<sup>+</sup> T 細胞は一過性の増幅を示した。

スーパー抗原反応性 T 細胞の *in vivo* での運命は CD4/CD8 表現および V $\beta$  エレメント表現に基づいて決定される。SEA による CD4<sup>+</sup> V $\beta$ 3<sup>+</sup> T 細胞の持続的な増幅は持続的な活性化によることが示唆される。

#### 5. 強皮症の線維化におよぼす IL-1 $\alpha$ の役割

(膠原病リウマチ痛風センター)

川口鎮司・深澤千賀子・寺嶋久恵・  
針谷正祥・原まさ子・鎌谷直之

強皮症は、皮膚をはじめとし、多臓器の線維化を主症状とする原因不明の結合織疾患である。病変局所に存在する線維芽細胞は、正常の線維芽細胞と比較し、細胞外マトリックスを過剰に産生することが報告されている。しかし、細胞外マトリックスを過剰に産生させる機序は明らかではない。そこで、本研究では、線維芽細胞に対し、コラーゲン合成を誘導する因子である IL-1 $\alpha$  に着目し、強皮症線維芽細胞のコラーゲン産生におよぼす影響を検討した。

強皮症患者および正常人より皮膚を生検し、線維芽細胞を培養した。強皮症線維芽細胞でのみ IL-1 $\alpha$  の構成的な発現がみられた。蛋白レベルでの検討では、強皮症線維芽細胞は premature IL-1 $\alpha$  を産生していた。この IL-1 $\alpha$  は、細胞外への放出はなく、核内に集積していた。次に、細胞内 IL-1 $\alpha$  の機能を解析した。Sense IL-1 $\alpha$  遺伝子を遺伝子導入した正常線維芽細胞と antisense IL-1 $\alpha$  遺伝子を遺伝子導入した強皮症線維芽細胞を作製し、その性質を比較検討した。強皮症線維芽細胞は、IL-1 $\alpha$  の発現消失に伴い、IL-6, proliferation, collagen の産生が低下した。また、正常線維芽細胞では、IL-1 $\alpha$  の発現に伴い、IL-6, proliferation, collagen の産生が亢進した。

以上の結果より、IL-1 $\alpha$  の発現は、強皮症線維芽細胞の性質を形成するのに重要な因子と考えられた。今後、どのような機序で IL-1 $\alpha$  の発現が、強皮症線維芽細胞で亢進しているかを検討する方針である。

#### 6. 新生児 TSS 様発疹症 (NTED) 患児や無症候 MRSA 保菌新生児末梢血のスーパー抗原 toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) 応答性 V $\beta$ 2<sup>+</sup> T 細胞の運命

(<sup>1</sup>母子総合医療センター、<sup>2</sup>微生物学免疫学)

高橋尚人<sup>1</sup>・加藤秀人<sup>2</sup>・今西健一<sup>2</sup>・  
仁志田博司<sup>1</sup>・内山竹彦<sup>2</sup>

我々は、主に MRSA 産生の外毒素 toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) が原因の新しい疾患、新生児 TSS 様発疹症 (NTED) を報告した (Lancet 1998 ;