

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 µg/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 β 鎖の個々の Vβ 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 µg SEA 供給により CD4<sup>+</sup> Vβ3<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> Vβ11<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Vβ3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Vβ11<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 µg および 50 µg に変えても同様であった。10 µg SEE 供給マウスの CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Vβ11<sup>+</sup> T 細胞は 2 日後増加し、急激に減少した。300 µg YPM 供給マウス CD4<sup>+</sup> Vβ7<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Vβ7<sup>+</sup> T 細胞は持続的な増幅を認めたが、CD4<sup>+</sup> Vβ8<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Vβ8<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 Vβ エレメント表現に基づいて決定される。SEA による CD4<sup>+</sup> Vβ3<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 α 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 α 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 α 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 α を産生していた。この IL-1 α 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 α の機能を解析した。Sense IL-1 α 遺伝子を遺伝子導入した正常線維芽細胞と antisense IL-1 α 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 α 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 α 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 α 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 α 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 Vβ2<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 ;

351:1614-1619). その病態解析を目的に, NTED 患児と無症候 MRSA 保菌児の  $V\beta 2^+$  T 細胞の増幅の程度および活性化 (CD45RO 発現) を flow cytometry で, また TSST-1 特異的 anergy の誘導の有無を末梢血単核球の TSST-1 ないし staphylococcal enterotoxin A (SEA) 刺激に対する IL-2 産生で検討した. 同時に血清中の抗 TSST-1 IgG 抗体価を ELISA 法で検討した.

NTED 患児の急性期末梢血において,  $V\beta 2^+$  T 細胞は全 T 細胞中 25% 前後 (非保菌児約 10~12%) に増幅し, 同時に CD45RO を強く発現 (50~97%; 非保菌児では 5% 程度) していた. MRSA 保菌児は, その  $V\beta 2^+$  T 細胞の増幅は見られない (9~15%) ものの活性化されている群 (CD45RO<sup>+</sup> 27~57%) と, 非 MRSA 保菌児と同様活性化もほとんど認められない群 (CD45RO<sup>+</sup> 6~10%) の大きく 2 群に分けられた. NTED 患児および  $V\beta 2^+$  T 細胞活性化が見られた保菌児の末梢血単核球で, TSST-1 特異的 anergy の誘導が確認された. 血清抗 TSST-1 IgG 抗体価は NTED 患児急性期および  $V\beta 2^+$  T 細胞活性化がみられた MRSA 保菌児では全例低値であったが, 保菌児非活性化群では高値であった.

以上から無症候 MRSA 保菌児も TSST-1 の影響を受けている場合があり, NTED 発症か無症候でおわるかは,  $V\beta 2^+$  T 細胞の活性化の程度によると考えられた. また, 母体からの移行抗 TSST-1 IgG 抗体が MRSA 保菌児を NTED の発症を含め TSST-1 の影響から新生児を守っていることが明らかとなった.

## 7. IL-4 レセプター遺伝子多型の慢性関節リウマチにおける解析

(膠原病リウマチ痛風センター) 小竹 茂・  
箱田雅之・樋上謙士・鎌谷直之

〔目的〕 IL-4 レセプター (IL-4 R) 遺伝子多型がアトピー性疾患の発症に関連していることが報告されている (NEJM 337:1720, 1998). このような IL-4 R 遺伝子多型の慢性関節リウマチ (RA) 発症における役割を解析するため発症早期例についての検討を行った.

〔対象および方法〕 発症 1 年未満の早期 RA 185 例, コントロールとして健常人 177 例を対象とした. Genomic DNA より IL-4 R 多型部位を含む部分プライマーとして用い PCR 法で 2 種類の対立遺伝子を検出した.

〔結果〕 検出された 2 種類の IL-4 R 対立遺伝子の分布は RA 群とコントロール群とにおいて有意差は認められなかった.

〔結語〕 これまでの結果では IL-4 R の遺伝子多型が RA 発症に関連しているという証拠は得られなかった.

## 8. Smad6, Smad7 の腎内での発現部位の同定と Thy 1 腎炎における発現の変化

(第四内科) 内田啓子・小林英雄・  
新田孝作・湯村和子・二瓶 宏

〔目的〕 Smad6, Smad7 は TGF- $\beta$  のシグナル伝達において抑制的に働く Smad として同定され, その発現は *in vitro* では TGF- $\beta$  により増加し, TGF- $\beta$  のシグナルの negative feedback 機構に重要だと考えられている. 一方, 生体内でのその発現は腎臓に多いが, 生理的役割は不明である. 今回, 腎臓内でこれら Smad の発現部位を同定し, TGF- $\beta$  の関与する病態におけるこれら抑制性 Smad の動態を検討した.

〔方法〕 In situ hybridization 法で腎臓内での発現部位を同定し, Thy 1 腎炎各病期における Smad6, Smad7 の糸球体内での発現量を単離糸球体より調整した RNA を用いて測定した.

〔結果〕 腎内では Smad6, Smad7 のシグナルは, 糸球体内に非常に強く認められ, 主要な発現細胞は内皮細胞と考えられた. Thy 1 腎炎において, TGF- $\beta$  の発現が増強している抗体注射後 3~10 日では, これら Smad の発現は約 30% 減少しており (day 7), 病態の沈静化とともに発現は約 20% 増強した (day 14).

〔総括〕 Smad6, Smad7 は糸球体に強い発現が認められ, TGF- $\beta$  の関与する糸球体病変の形成にかかわっている可能性が示唆された.

## 9. LPS induced hepatitis における AIM の役割について

(消化器内科) 春田郁子・  
山内克巳・鈴木智彦・佐々木美奈・  
徳重克年・橋本悦子・林 直諒

AIM (apoptosis inhibitor expressed by macrophages) は近年同定された apoptosis inhibitory factor で, macrophage scavenger receptor cysteine-rich domain superfamily (SRCR-SF) に属する macrophage-specific 54 KD の分泌蛋白である. その機能に関しては thymocytes の分化における DP cell の apoptosis を抑制することが明らかとなっているが, 他の臓器での役割に関しては不明である. 一方, AIM mRNA の発現は肝 macrophage においても認められている. 今回我々は macrophage が病態に深く関与する, P.acnes で priming 後 LPS 投与により誘発する肝炎モデルの