

BMA 031はOKT 3と同様、マウス由来の抗ヒト T リンパ球モノクローナル抗体であり、ステロイド抵抗性拒絶反応に対する強い免疫治療効果も報告されつつある。一方、BMA 031はマウス免疫グロブリン IgG<sub>2</sub>b であり、ヒトに強い異種抗原性を示し、投与早期より抗 BMA 031-2次抗体が測定された。また抗 BMA 031-2次抗体は、その中和作用で BMA 031免疫療法を著しく低下させるため投与後の 2 次抗体測定が重要と言えよう。今回検討した症例では投与開始 3 日目より患者血清中に抗 BMA 031-2次抗体が検出されたが、終了 2 日目（投与 9 日目）にはこの 2 次抗体が消失し、この原因の一つに抗 BMA-3次抗体の産生が推察された。このため、抗 BMA 031-2次抗体陽性の患者血清に 2 次抗体陰性化後の同一患者血清を 1 : 1 の割合で添加した結果、抗 BMA 031-2次抗体による T 細胞-BMA 031 間の反応阻害効果が減少し、2 次抗体陰性化後の BMA 031投与の患者血清中に抗 BMA 031-3次抗体産生の可能性が示唆された。

13. スーパー抗原活性をもつブドウ球菌外毒素エンテロトキシン E 反応性マウス T 細胞ハイブリドーマの作製

(第 4 内科, \*微生物学)

李 暁宇・巖 小傑\*・内山 竹彦\*

スーパー抗原活性をもつブドウ球菌外毒素エンテロトキシン群 (SEs) は、強力な T 細胞活性化因子であり、インターロイキン-2 (IL-2) など多種のリンフォカインの産生を誘導する。我々は外毒素による T 細胞活性化の機序を解析するために、SEE 反応性 V $\beta$ 11陽性マウス T 細胞ハイブリドーマの樹立を試みた。作製した T ハイブリドーマの特性は、①すべて CD3抗原、TCRV $\beta$ 11陽性である、②アクセサリー細胞 (A 細胞) の存在下で SEE に反応して、IL-2を産生する、③ SEE による T ハイブリドーマの活性化は、A 細胞上の MHC クラス II 分子の存在が必要である、④ SEA など他の外毒素に対する反応性が見られる。現在、これらの SEE 反応性 T ハイブリドーマを用いて、細菌性スーパー抗原により T 細胞活性化の機序、特に同じ TCRV $\beta$ を発現する T 細胞ハイブリドーマの間の反応性の差異、さらに T 細胞活性化にシグナル伝達機構についてを解析中である。

14. Bispecific 抗体を用いた末梢血キラー T 細胞の検出

(血液内科)

金子多香子・押味 和夫・溝口 秀昭

目的：末梢血単核細胞に存在するキラー T 細胞の活性を抗 CD3 Fab'×抗 CD10 Fab' bispecific 抗体を用いた細胞障害試験により検出することを目的とした。

方法：顆粒リンパ球増多症の患者 8 人と正常人 8 人の末梢血単核細胞をエフェクターとし、標的細胞に CD10陽性の培養細胞株 Daudi を使用した。細胞障害活性は通常の<sup>51</sup>Cr 放出試験で行った。

結果：顆粒リンパ球増多症のうち CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> のマーカーを持つ 7 症例では、bispecific 抗体を加えることにより、細胞障害活性が有意に増加した。CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup> の NK 細胞型の 1 例ではキラー活性の強さに変化を認めなかった。正常人の末梢単核細胞をエフェクター細胞とした場合は、有意に細胞障害活性の増加が見られたのは 8 人中 3 人であった。

考察：抗 CD3×抗 CD10 bispecific 抗体を用いた細胞障害試験により、末梢血中の CD3陽性の T 細胞に細胞障害活性を誘導できた。このことは、不明の抗原に対し誘導されたキラー T 細胞の活性が本法により測定できることを意味している。

15. 慢性関節リウマチ滑膜細胞におけるサイトカインネットワーク—IL-1, IL-1R を中心として—

(膠原病リウマチ痛風センター)

針谷 正祥・鈴木 貴博・柏崎 禎夫

慢性関節リウマチは関節滑膜に病変の主座を有する疾患である。その病態の進展と慢性化には interleukin-1 (IL-1) が重要な役割を演じている。IL-1は滑膜細胞の IL-6, collagenase などの産生を促進し、免疫グロブリン産生や関節破壊に寄与している。また、IL-1は特異的な IL-1 receptor (IL-1R) を介して作用する。IL-1R には T 細胞、線維芽細胞に発現されている分子と、B 細胞, macrophage に発現されている分子の 2 種類がある。T 細胞系の IL-1R cDNA を用いた検討から、滑膜細胞は構成的に IL-1R mRNA を発現し、IL-1, interferon- $\gamma$  刺激により増強されることが明らかとなった。IL-1R の制御と治療の関連性を検討するため、抗リウマチ薬の IL-1R 発現に対する影響を検討したところ、sarazopyrine は発現を低下させ、dexamethazone, gold sodium thiomalate は増強した。以上のごとく、IL-1/IL-1R 系は RA の病態と治療に深く関与していると考えられる。

16. B 型肝炎炎症における、HBV Pre S 領域の役割—HLA クラス I 分子との関わり—

(消化器内科)

中村 哲夫・磯野 悦子・吉田 泉・  
関谷 仁美・加藤 純子・小幡 裕・  
山内 克巳

目的：B型肝炎は、細胞障害性 T 細胞 (CTL) が肝細胞表面上に表出した B 型肝炎ウイルス (HBV) 関連蛋白と HLA (class 1) 複合体を認識しおこる肝細胞障害で発症すると考えられている。最近、pre S 抗原の一部が CTL により認識される標的分子になりうると報告されている。今回我々は、pre S 領域の変異株の有無と肝炎活動性との関連について検討し、また、併せて MHC クラス 1 分子との相関について解析した。

方法：HBs 抗原陽性血清より DNA を抽出し、pre S 領域の上、下 22b.p. を primer として PCR 法により pre S 領域を増幅した後、direct sequence 法にて pre S 領域の塩基配列を決定した。

結果：① pre S2 開始 codon より 39b.p. の領域 (pre S2 : 1-39) はアミノ酸レベルでも変化に富み、血清学

的に adr でも adw, ayw に似た配列を持つ HBV が存在した。② pre S2 : 1-39 を含む欠失変異株が存在した。③慢性肝炎急性増悪時、急性増悪後の 2 点で検討し得た 2 症例で、この領域にアミノ酸レベルでの急性増悪に伴う変化が認められた。④この領域が adr 型を示す HBV が感染した慢性肝炎患者の HLA A locus は、全例 A24 であり (n=6)、adw や ayw 型を示す HBV が感染した例ですべて A2 が存在した (n=6)。⑤ HLA class-1 A locus が A2 である慢性肝炎急性増悪例で、増悪時の HBV の pre S2 : 1-39 は、adw, ayw 型で、増悪後 GPT が正常化した時の HBV の pre S2 : 1-39 は adr 型であった。

結語：pre S2 : 1-39 が CTL の標的分子となり、CTL の認識、即ち B 型肝炎の発症には、HLA class-1 phenotype と pre S2 : 1-39 の type の一致が重要である可能性が示唆された。