

磯野 悦子・春田 郁子・鴨川由美子・  
中村 哲夫・鈴木 義之・吉田 泉・  
古川 隆二・山内 克巳・小幡 裕

B型肝炎に対するインターフェロン(IFN)の効果の機序を解明する目的で、HBs抗原およびHbc抗原をコードする遺伝子導入細胞(S6, C4)を標的細胞とし、 $\alpha$ -IFN投与中のB型慢性肝炎患者の末梢血リンパ球を分離しeffector細胞として細胞障害試験を行った。今回検討した症例中、IFN使用により、HBV特異的CTL活性が低下するという事実は1例を除き全症例で認められた。また、 $\alpha$ -IFNは、*in vitro*ではHBV特異的CTL活性を抑制しなかった。

以上の結果より、B型慢性肝炎に対するIFNの作用は、CTLに直接作用するのではなく、ウイルスのreplication等に作用し、間接的にキラー活性を抑制していると考えられた。

#### 9. 各種腎疾患における血清中可溶性CD4およびCD8分子の検討

(第4内科)

湯村 和子・松村 治・佐中 孜・  
二瓶 宏・杉野 信博

目的：各種腎炎、特に、ネフローゼ症候群や慢性腎炎では、その発症あるいは進展に関わる免疫学的解析は十分ではなく、液性免疫の特異的な抗体の検索や細胞性免疫のT細胞の研究も確立されたものはない。今回我々は、血清中のセルフリーの可溶性CD4分子およびCD8分子の測定を行った。

対象および方法：腎生検を施行した慢性腎炎やネフローゼ症候群患者40例の血清を用い、細胞性免疫の面から可溶性CD4、可溶性CD8分子を酵素抗体免疫法(ELISA)で検討した。

結果および結論：可溶性CD4分子は、慢性腎炎のIgA腎症で高値の傾向が認められ、一方、ネフローゼ症候群の微小変化群は、可溶性CD8分子のみ高値、単状糸球体硬化症と膜性腎症は、可溶性CD4、CD8分子とも高値が認められた。免疫学的関与が解明されていない腎炎やネフローゼ症候群でも、自己免疫疾患に類似する免疫学的動態が確認できた。

#### 10. 慢性関節リウマチ(RA)におけるgranulocyte-macrophage colony-forming units(CFU-GM)とサイトカイン

(膠原病リウマチ痛風センター)

小竹 茂・佐藤 和人・柏崎 禎夫

RAでは滑膜細胞の産生するサイトカインおよび

球、マクロファージが病態形成に関与している。RAの病態における造血細胞の役割を明らかにするため罹患関節付近の骨髄CFU-GMを定量し滑膜培養上清のサイトカイン濃度との関連を検討した。RA 11例、変形性関節症(OA) 5例、外傷1例を対象とし人工膝関節置換術施行時に採取したPBおよびBMより単核球を分離、rhGM-CSFの存在下に培養しコロニーを算定した。同時に滑膜組織培養上清のIL-1 $\beta$ 、IL-6、GM-CSFをELISAで測定した。

滑膜培養上清中のIL-1 $\beta$ 、IL-6、GM-CSF濃度はRAとOAはほぼ同程度であったが、RAのBMにのみCFU-GMを認めた。RAではBMのCFU-GM数と滑膜培養上清のIL-1 $\beta$ 濃度との間に有意な相関が認められ、IL-6、GM-CSFにおいても相関する傾向が認められた。RAの罹患関節近傍のBMにはCFU-GMが検出され滑膜で産生されるサイトカインの影響が示唆された。

#### 11. 肝癌患者に対する2種類のadoptive immunotherapy—LAK療法とCTL療法の比較検討—

(消化器病センター 外科, 内科)

有賀 淳・山内 克巳・古川 隆二・  
次田 正・高崎 健・羽生富士夫・  
小幡 裕・小林誠一郎

肝癌に対する養子免疫療法として患者自己リンパ球より誘導したCTL、LAK細胞の肝動注療法を施行し、臨床効果を検討した。In vitroの実験にてCTLはLAK細胞に比較し、ヌードマウス移植自己腫瘍に対して特異的で強力なキラー活性を示すことが確認され、この結果を基に治癒切除不能進行肝癌30例に対し16例にCTL、14例にLAK細胞の肝動注を施行し抗腫瘍効果をエコー、CTにて、長期予後をKaplan-Meier法を用いた生存率で検討した。

治療後の著効率(CR+PR)はLAK療法で14例中2例(14%)、CTLで16例中5例(31%)とCTL療法での成績が良好であり、治療後生存率においても有意にCTL療法群での生存率がLAK療法群に比較して良好であった。以上よりCTLはLAK細胞に比較し、免疫療法においてより有効なeffector cellと考えられた。

#### 12. 抗BMA 031-イディオタイプ3次抗体の検討

(腎臓病総合医療センター 外科, 泌尿器科)

周 同・早坂勇太郎・高橋 公太・  
八木沢 隆・寺岡 慧・東間 紘・  
阿岸 鉄三・太田 和夫

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)