

クローナル抗体を産生する融合細胞腫が得られた。

これらの融合細胞腫をプリステン処理した BAL B/C マウスの腹腔に移し、約3週間後腹水を採取した。腹水より多量のモノクローナル抗体を容易に得ることができ

た。

今後、今までに得られた抗体により、各サブクラスを精製し、これを用いて、各サブクラス一つに特異的なモノクローナル抗体産生融合細胞腫を作製する予定である。

気管支喘息と HLA-D 領域抗原系との相関に関する研究

北海道大学小児科	松	本	脩	三
	崎	山	幸	雄
	常	田	ひろみ	
北海道大学第1病棟	中	井	祐	子
	脇	坂	明	美
	相	沢		幹
市立札幌病院小児科	我	妻	義	則
市立江別病院小児科	富	樫		要

アトピー性疾患の病因に遺伝的素因が関与していることは多くの家族調査から明らかにされているが、その機序については種々の説が論じられているものの明確な結論はない。

近年、主要組織適合系 (MHC) の研究が進むにしたがい、HLA と疾患感受性との関連が多く報告されてきている。アトピー性疾患と HLA についても1971年以来、数々の報告がみられ、患者集団においては種々のアレルゲンと HLA との相関についてまちまちで否定的な結果が出されている。一方、多発家系における家族調査において、患者群では同一 haplotype を共有するとの報告が多く、HLA に連鎖する疾患感受性遺伝子の存在が示唆される。この矛盾はアトピー性疾患の heterogeneity, アレルゲンの purity の問題、発症因子の多遺伝子性および検索した HLA 抗原系などに問題点があると考えられる。

私どもは前3者の問題点をふまえて、今回、気管支喘息患者のうち血清 IgE 値が高値を示し、皮内反応で *Dermatophagoides farinae* にのみ 2×10^4 倍以上の稀釈で陽性反応を示す対象を選び、従来の HLA-A, -B, -C 抗原系に加えて免疫応答遺伝子 (Ir-gene) の存在が示唆されている HLA-D 領域抗原 (HLA-DR, MB お

よび MT 抗原系) の検索を行った。すなわち、これらの疾患発症には Ir-gene の関与が想定され、それには HLA-D 領域抗原の検索は不可欠であるからである。

検索を行った患者数は23名で (男18名, 女5名)、平均年齢は11.3才 (5~40才) および平均総血清 IgE 値は 2,077u/ml (1,150~3,900u/ml) であった。

患者のリンパ球を第8回国際組織適合性ワークショップ方法に基づいて、T-, B-cell に分離し、細胞障害性試験を行った。使用した抗血清は HLA-A, -B, -C 抗原系については66種、HLA-D 領域抗原系については50種である。

検索した24種のいずれの HLA-A, -B 抗原特異性とも有意の相関は認められなかった。さらに検索した9種のいわゆる HLA-DR 抗原特異性とも有意の相関は認められなかった。しかし、MB 抗原系のうち MB 3' が患者群では100%を示し、対照群の72%に比し corrected $\phi=0.04$ と有意の相関を示した。この相対危険度は18.5である (表1)。すなわち、MB 3' を持つ人は MB 3' を持たない人に比べ、18.5倍も気管支喘息になりやすいわけである。なお、以上の結果は23名の患者中、男18名についても同様の傾向であった。

MB 抗原系は B-cell alloantigen であり、いわゆる

DR 抗原系と強い連鎖不平衡を示すものであるが DR 抗原系とは異なる遺伝子産物と考えられており、日本人では MB 1 と MB 3' とで di-allelism をなしている。MB 3' は Duquesnoy らの称える DR 4 および DR 5 を含む MB 3 に比し、日本人特異抗原である DRw 9 をさらに含むものである (図 1)。また、この MB 抗原系は正常集団における頻度が高く (72.0%), HLA-A,-

-B, -C 抗原系との連鎖不平衡が B 40 (t=1.8) および Bw 35 (t=1.8) とにわずかに存在するのであるが、有意なものではない。すなわち MB 抗原系は HLA-A,-B, -C 抗原系とは強い連鎖不平衡を示さないのである。

今回、私どもは比較的純化されたアレルゲンである *Dermatophagoides farinae* によると考えられる気管支喘息の患者のうち血清総 IgE 値が高い群と HLA-MB 抗原系との有意の相関を認めた。これに対し、過去の数々の報告で HLA-A, -B, -C 抗原系と患者集団との相関がまちまちであった理由のひとつには、MB 抗原系の検索がなされていなかったことと、MB 抗原系が HLA-A, -B, -C 抗原系と強い連鎖不平衡を示さないという点にもあると考えられる。同じ傾向は橋本病、重症筋無力症およびバセドー氏病などの臓器特異的自己免疫疾

表 1 HLA Antigen Frequencies in Unrelated Asthma Patients

Antigen	Patients		Controls percentage
	number	percentage	
A 1	0	0.0	0.0
A 2	9	39.1	46.2
A 3	0	0.0	1.1
Aw24	16	69.6	57.0
A 26	8	34.8	23.7
A 11	2	8.7	12.9
Aw31	4	17.4	12.9
Aw33	0	0.0	16.1

Bw51	5	21.7	23.7
Bw52	4	17.4	21.5
Bw35	5	21.7	21.5
B 7	2	8.7	11.8
B 8	0	0.0	0.0
B 12	2	8.7	17.2
B 13	1	4.3	3.2
B 15	5	21.7	14.0
B 16	1	4.3	6.5
B 22	0	0.0	19.4
B 27	1	4.3	0.0
B 40	10	43.5	32.3
Bw46	1	4.3	n. t.
Bw54	2	8.7	15.1
Bw59	2	8.7	4.3
SN-2	0	0.0	6.5

DR 1	3	13.0	11.8
DR 2	6	26.1	36.6
DR 3	0	0.0	0.0
DR 4	9	39.1	48.4
DR 5+	8	34.8	21.5
DRw6+	4	17.4	39.8
DR 7	0	0.0	0.0
DRw9	10	43.5	24.7
DRw10	n. t.	n. t.	1.1

MB1(MT1)	13	56.5	69.8
MB3	23	100.0*	72.0
MT3	18	78.3	60.2
MT2	10	43.5	51.6

Total	23		93

*: $\chi^2=6.76$, corrected $p=0.04$, R. R. = 18.5

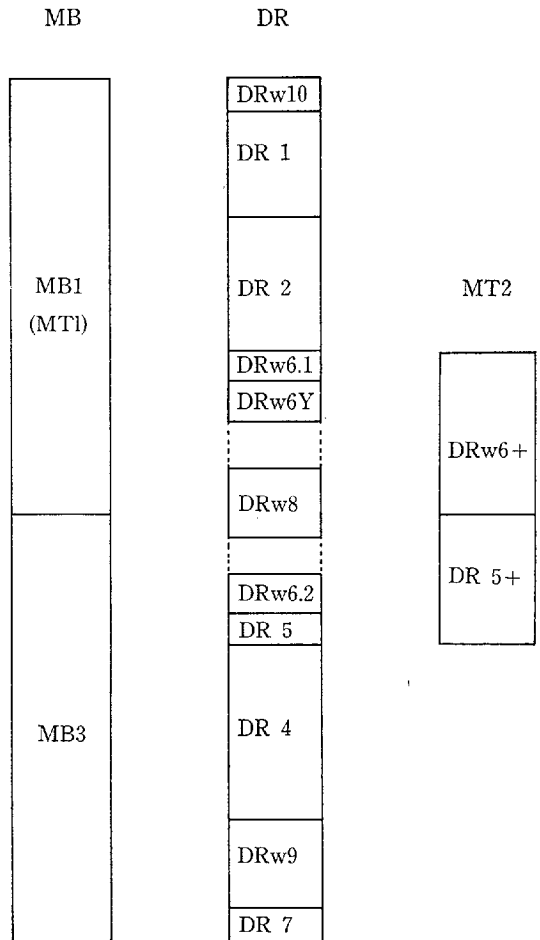


図 1 Definition of DR5+ and DRw6+

患にもみられ、今日ではこれらの疾患は MB 3' に有意な相関を示している。

以上、私どもは heterogeneity の強いアトピー性疾患の中で気管支喘息と MB 3' との有意な相関を認めたが、これはこの疾患感受性遺伝子と HLA-D 領域抗原

との密なる相関を示しているわけであり、この疾患感受性遺伝子の少なくとも一つはやはり免疫応答遺伝子であることを示唆していると考ええる。この免疫応答遺伝子と HLA-MB 抗原遺伝子とは異なるにしてもきわめて密に連鎖して不可分な関係にあると考えられる。

リンパ球の β -receptor に関する検討 cyclic nucleotide を用いて

国立相模原病院小児科 三 嶋 健
山 田 享

気管支喘息の治療剤である adrenergic agent は臨床的に Tachyphyraxis をおこすことが知られており、その理由として Stanley は DHA を用いて、その Tachyphyraxis が、 β -adrenergic receptor の減少によると述べている。

われわれは、 β -adrenergic agent の連続投与が、cyclic nucleotide にどのような影響をおよぼすか、リンパ球を用いて検討した。同時に、各種薬剤に対するリンパ球の反応性も検討した。

リンパ球は、静脈よりヘパリン採血を行い、リンフォブレップにてリンパ球を分離した。リンパ球内の C-nucleotide は、ヘキストの C-AMP, C-GMP キットを用いて測定した。nucleotide の量は、リンパ球 10^7 cell あたりの量として算出した。

isoproterenol $10^{-4}M$, $10^{-5}M$, $10^{-6}M$ および phenylephrine $10^{-4}M$, $10^{-6}M$ をリンパ球と 10 分間 $37^\circ C$ で incubation し、リンパ球の反応性を検討した (表 1)。

表 1 n=4

Control	isoproterenol		
	$10^{-4}M$	$10^{-5}M$	$10^{-6}M$
20.5±16.2	101.1±30.1	50.8±47.7	47.4±30.5
	Phenylephrine		
	$10^{-4}M$	$10^{-5}M$	$10^{-6}M$
	36.5±12.1	N. D.	26.0±13.4

Pmol/ 10^7 cell

それぞれ $10^{-4}M$ 濃度で C-AMP の量の増加がみられた。

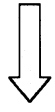
Venetlin 1日6錠の連日投与を1週間行い、投与前、投与後1日目および1週間目に採血し、リンパ球を分離しリンパ球中の C-nucleotide を測定した。また同時に

表 2 n=1

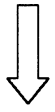
Venetlin 6Tab/day	Agent	C-AMP	C-GMP
投 与 前	Control	48.1	0.48
	Iso	136.5	0.96
	Phe	84.5	0.72
	Phe+Pro	39.0	0.69
	Ach	48.1	0.84
投 与 後 1 day	Control	29.7	0.59
	Iso	86.3	0.42
	Phe	28.8	0.24
	Phe+Pro	26.2	0.59
	Ach	26.8	0.44
投 与 後 1 week	Control	32.1	0.57
	Iso	67.8	0.71
	Phe	24.9	0.64
	Phe+Pro	21.4	0.10
	Ach	21.4	0.53

Pmol/ 10^7 cell

Iso: Isoproterenol $10^{-4}M$
Phe: Phenylephrine $10^{-4}M$
Pro: Propranolol $10^{-4}M$
Ach: Acetylcholine $10^{-6}M$



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



アトピー性疾患の病因に遺伝的素因が関与していることは多くの家族調査から明らかにされているが、その機序については種々の説が論じられているものの明確な結論はない。