

態において認められた拡張反応は、両側上喉頭神経の切断および脊髄切断による交感神経節前線維を遮断することにより完全に消失した。このことより、この反射性拡張反応には交感神経ならびに副交感神経の節前線維を介した反応が関与している可能性が考えられる。

Histamine によって誘発された気管平滑筋の反射性収縮は、propranolol 適用により有意に増大した。したがって、迷走神経反射性の気道収縮に対して交感神経系が抑制的に関与していることが考えられる。また、脊髄

切断の併用により、気管平滑筋の反射性収縮が増大したことより、迷走神経反射性の気道収縮に対して β 受容器を介さない抑制性神経系による調節が考えられる。

以上のことより、histamine 適用などによる気管支平滑筋の収縮時には positive feedback 的な反射性気道収縮を起こす一方、交感神経系が恐らく一部には非アドレナリン作動性神経系が関与する negative feedback 的な気道拡張も同時に生ずることが示された。

アレルギー性喘息と HLA-D 領域抗原系 との相関に関する研究（第2報）

北海道大学第一病理	奥	山	承	代
	中	井	祐	子
	脇	坂	明	美
	相	沢		幹
北海道大学小児科	崎	山	幸	雄
	常	田	ひろみ	
	松	本	脩	三
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

〔緒言〕

HLA 抗原は、マウスの H-2 抗原に相当するヒト主要組織適合抗原系で、こんにちでは、ヒトの第6番染色体短腕上の、A, B, C, Dの少なくとも4つの遺伝子座よりなる遺伝子複合体の遺伝子産物として知られている。その生物学的意義は、組織や細胞の移植の可否を決定する抗原系として、移植免疫との関係で研究が進められてきたが、免疫応答機構や疾患感受性という面からも注目され、さまざまな疾患と HLA 抗原との相関が報告されている。

各種アトピー性疾患と HLA との関係では、家族内多発例で患者群が同一のハプロタイプを共有するという報告が多く、HLA に連鎖する疾患感受性遺伝子の存在が示唆されている。しかし、特定の HLA 抗原との相関で

は報告がまちまちで、否定的な報告も多く、一定した見解が得られていない。

これは、疾患自体の Heterogeneity アレルゲンの purity の問題、免疫応答遺伝子 (Ir-gene) の存在が示唆される HLA-D 領域抗原の検索が不十分であること、発症に関与する因子の多遺伝子性などによるものと考えられる。

このような問題点をふまえて、私どもは昨年のこの班研究の一環として、チリダニのみつよい反応性を有する、明らかなアレルギー型喘息児だけを対象として、従来の HLA-A, B, C 抗原系とともに免疫応答遺伝子 (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) の検索を行い報告した。それはこの種の疾患発症には Ir-gene の関与が想定され、

表 1 The asthma patients were divided into two groups

I.	i)	high total serum IgE level (>700 IU/ml)
	ii)	strong skintest response to Dermatophagoides farinae
	iii)	high score on a radioallergosorbent test (RAST) using Dermatophagoides farinae
II.	i)	low total serum IgE level (<600 IU/ml)
	ii)	negative skin test response to any allergen

それには HLA-D 領域抗原の検討が不可欠であったからである。その結果D領域抗原の中で MB 3' がこの患者群で100%の出現率となり、対照群72%に比して有意に高い相関をもつことが明らかにされた。このときに対象としたアレルギー性喘息児は総数 23例で(平均年齢 11.3才)、血清 IgE 値が高値(1150~3900, 平均 2077 U/ml)を示し、Dermatophagoides farinae にのみ少なくとも 2×10^4 倍以上の希釈で skin test が陽性、Dermatophagoides farinae に対する RAST score が全例 3 以上であることの 3 条件を満たす者であった(表 1)。即ち、外因性気管支喘息患者のうちでも、Allergen を Dermatophagoides farinae に限定し、疾患の Heterogeneity をできるだけ少なくするようにしたわけである。

〔対象および方法〕

それに対して本年度は、非アレルギー性のいわゆる内因性と考えられる同年令の喘息児について同じ検索を行い、MB 3' に関して果して対象群と差のない結果に出るかどうかを調査することとした。即ち Dermatophagoides farinae を単一アレルゲンとする比較的純粋なアレルギー性喘息児ではD領域抗原中 MB 3' が100%であった事実を、その裏を否定することによってより確実なものとなしうればと思ったからである。その意味における本年度の対象群は15例で血清 IgE 値が600U/ml 以下の低値を示し、かつ皮膚反応においても RAST においてもすべてのテスト抗原に対して陰性である内因性喘息児である。

HLA の検索には、UCLA-Tissue Typing Laboratory より出されている DR typing tray を初めとして国際 HLA ワークショップ、日本 HLA ワークショップ等で、すでに特異性の判明している妊婦血清、腎移植患者血清を用い、第 8 回国際 HLA ワークショップ標準法に基づく細胞障害性試験により各型別同定を行った。

〔結 果〕

D. farinae 過敏性喘息患者群 23 名の HLA 抗原頻度は一昨年報告したとおり、検索した 24 種の HLA-A, B

表 2 HLA Antigen Frequencies in Unrelated Asthma Patients (I)

Antigen	Patients		Control
	Number	Percentage	Percentage
A 1	0	0.0	0.0
A 2	9	39.1	46.2
A 3	0	0.0	1.1
A w 24	16	69.6	57.0
A 26	8	34.8	23.7
A 11	2	8.7	12.9
A w 31	4	17.4	12.9
A w 33	0	0.0	16.1
B w 51	5	21.7	23.7
B w 52	4	17.4	21.5
B w 35	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 w 16	1	4.3	n. t.
B w 22	0	0.0	19.4
B 27	1	4.3	0.0
B 40	10	43.5	32.3
B w 46	1	4.3	n. t.
B w 54	2	8.7	15.1
B w 59	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
DR w 6+	4	17.4	39.8
DR 7	0	0.0	0.0
DR w 9	10	43.5	24.7
DR w 10	n. t.	n. t.	1.1
MB 1 (MT1)	13	56.5	69.8
MB 3'	23	100.0*	72.0
MT 3	18	78.3	60.2
MT 2	10	43.5	51.6
Total	23 persons		93 persons

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

抗原、9種の HLA-DR 抗原のいずれも、対照群との間に有意の差はみえていないが HLA-D 領域抗原のひとつである MB 抗原系の MB 3' がこの群では100%に見られ、対照群の72%に比較し、 $\chi^2=6.76$, corrected $P=0.04$ で有意に増加していた(表 2)。この際の relative risk は18.5であった。

一方、今年度に検索を行った非アレルギー喘息群15名

表 3 HLA Antigen Frequencies in Unrelated Asthma Patients (II)

Antigen	Patients		Control Percentage
	Number	Percentage	
A 1	0	0.0	0.0
A 2	9	60.0	46.2
A 3	1	6.7	1.1
Aw 24	7	46.7	57.0
A 26	1	6.7	23.7
A 11	4	26.7	12.9
Aw 31			12.9
Aw 33	2	13.3	16.1
<hr/>			
Bw 51	4	26.7	23.7
Bw 52	0	0.0	21.5
Bw 35	4	26.7	21.5
B 7	0	0.0	11.8
B 8	0	0.0	0.0
B 12	1	6.7	17.2
B 13	0	0.0	3.2
B 15	5	33.3	14.0
Bw 16	0	0.0	0.0
Bw 22	0	0.0	19.4
B 27	0	0.0	0.0
B 40	8	53.3	32.3
Bw 46	n. t.	n. t.	n. t.
Bw 54	0	0.0	15.1
Bw 59	n. t.	n. t.	4.3
SN-2	0	0.0	6.5
<hr/>			
DR 1	1	6.7	11.8
DR 2	2	13.3	36.6
RD 3	0	0.0	0.0
DR 4	5	33.3	48.4
DR 5+	6	40.0	21.5
DRw6+	4	26.7	39.8
DR 7	0	0.0	0.0
DRw9	8	53.3	24.7
DRw10	n. t.	n. t.	1.1
<hr/>			
MB 1 (MT 1)	8	53.3	69.8
MB 3	13	86.7	72.0
MT 3	11	73.3	60.2
MT 2	9	60.0	51.6
<hr/>			
Total	15 persons		93 persons

No significant differences in HLA antigen frequencies was observed between the asthma patients and the healthy controls.

における HLA 抗原頻度は表 3 のとおりで検索した 23 種の HLA-A, B 抗原, 13 種の HLA-DR, MB, MT 抗原のいずれも, 対照群に比較し, 有意の増加, 減少を示す抗原はなく, MB 3' も 2 名が陰性で抗原頻度は 86.7 % となり対照群に比し, 統計学的有意差は認められな

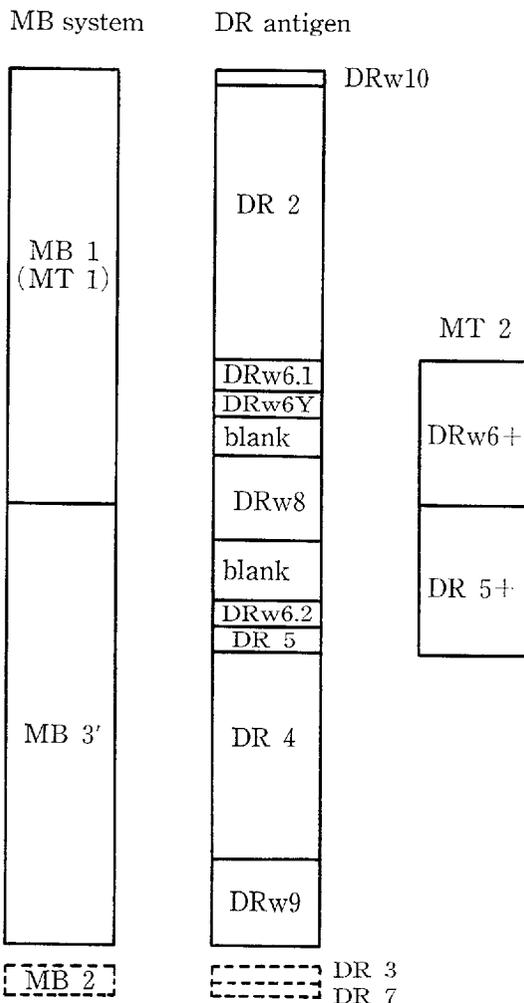


図 1 Schematic Distribution among DR antigens, MT antigens and MB system in Japanese

った。

【総括並びに考按】

以上の結果は帰するところ *D. farinae* 過敏性喘息群ではアレルゲンを *Dermatophagoides farinae* に限定し, 疾患の Heterogeneity を除去することにより, 特定の HLA-D 領域抗原である MB 3' と有意の相関をみたものであることが, 今回の非アレルギー患者群での陰性結果により更につよく支持されたことを意味している。

MB 抗原系は, HLA-D 領域抗原系に属する B cell alloantigen であり, 最近の研究により, DR 抗原とは異なる locus に支配される独立した抗原系であることがわかってきた。現在のところ図 1 に示すとおり, 日本人では MB 1 と MB 3' の二つの allele が di-allelism

をなしていることが知られている。

HLA-D 領域は、マウス H-2 の I 領域に相当し、免疫応答遺伝子 (Ir-gene) の存在が示唆されている。一昨年の班研究で MB3' が *D. farinae* 過敏性喘息群の患者に 100% にみられたことと、今年度の研究で非アレルギー群の場合にはその頻度が対照群と同一であったこととは、単一アレルゲンに外因のしぼられた喘息の発症要因の一つと考えられる遺伝因子は免疫応答遺伝子である可能性を示していることにほかならない。即ちそれが MB3' 抗原を Code する遺伝子と同一ではないにしても、密接にそれと連鎖していることが充分推測される。

今年度の検討対象であった非アレルギー性喘息患者で特定の抗原と有意の相関がみられなかったことの原因としては、そのような患者群の中には他の系統的疾患の一症状として喘息症状を呈しているようなものもありえようし、また判明していない allergen が種々雑多に関連している可能性もあり、患者群中における大きな Heterogeneity の存在が考えられる。また、内因性気管支喘息では外因性に比較し、家族内発症が少ないという報告もあり、発症に関与する遺伝子が両者間で異なる可能性も想定され、それらを解明してゆくことが今後の課題と思われる。

昇汞による IgE 特異的産生細胞の増加

京都大学小児科 木 俣 肇
三 河 春 樹

〔はじめに〕

近年人における *In vitro* の免疫グロブリン産生系が色々研究されているが、IgE 産生についての報告は少ない。Pryjma¹⁾ らは、Protein-A reverse PFC (plaque forming cell) にて、PWM, Cowan I による *In vitro* の IgE 産生を報告した。また Prouvost-Danon²⁾ らは、HgCl₂ (昇汞) が IgE high responder である Brown-Norway rats において IgE 産生を増強することを示した。我々は PWM と HgCl₂ を組み合わせることによって、IgE 特異的産生細胞をみたので報告する。

〔方 法〕

血清 IgE 100 Iu/ml 以下の健康成人又は喘息児その他の血清 IgE 高値な患児より、ヘパリン化末梢血を採取する。Ficoll-Paque 比重遠心法により分離した単核球を、 1×10^6 個/ml の濃度で microplate (U bottom) にて 20% FCS 加 RPMI 1640 のもとで、PWM, HgCl₂ 各単独もしくは組み合わせにて、5~7 日間培養し peak response の各クラス免疫グロブリン分泌細胞 (I.S.C) を Protein-A reverse PFC にて算定した。

〔結 果〕

健康成人よりの単核球の培養系に、種々の濃度の HgCl₂ を加え、PWM 10 μ l/ml 単独と比較した所、図 1 に示すようにどの濃度でも HgCl₂ 単独では PFC を誘

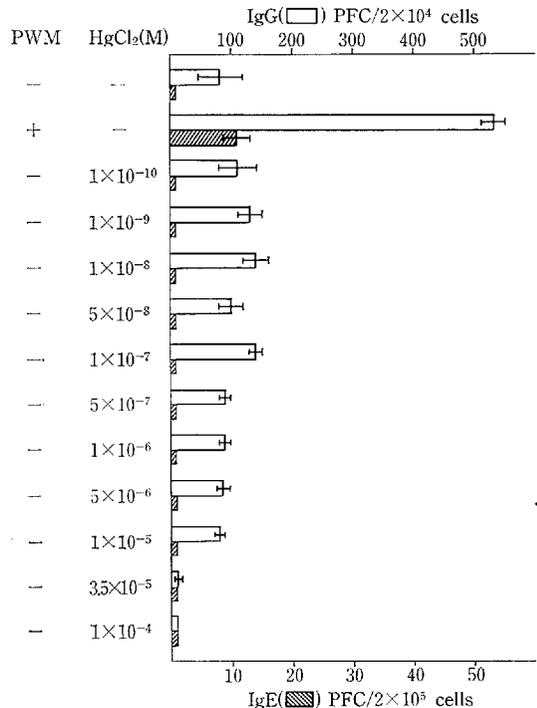
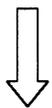


図 1 種々の濃度の HgCl₂ による効果
図は 7 日目の PFC を示す



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



〔緒言〕

HLA 抗原は、マウスの H-2 抗原に相当するヒト主要組織適合抗原系で、こんにちでは、ヒトの第 6 番染色体短腕上の、A, B, C, D の少なくとも 4 つの遺伝子座よりなる遺伝子複合体の遺伝子産物として知られている。その生物学的意義は、組織や細胞の移植の可否を決定する抗原系として、移植免疫との関係で研究が進められてきたが、免疫応答機構や疾患感受性という面からも注目され、さまざまな疾患と HLA 抗原との相関が報告されている。

各種アトピー性疾患と HLA との関係では、家族内多発例で患者群が同一のハプロタイプを共有するという報告が多く、HLA に連鎖する疾患感受性遺伝子の存在が示唆されている。しかし、特定の HLA 抗原との相関では報告がまちまちで、否定的な報告も多く、一定した見解が得られていない。

これは、疾患自体の Heterogeneity アレルゲンの purity の問題、免疫応答遺伝子 (Ir-gene) の存在が示唆される HLA-D 領域抗原の検索が不十分であること、発症に關与する因子の多遺伝子性などによるものと考えられる。

このような問題点をふまえて、私どもは昨年のこの班研究の一環として、チリダニのみつよい反応性を有する、明らかなアレルギー型喘息児だけを対象として、従来の HLA-A, B, C 抗原系とともに免疫応答遺伝子 (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) の検索を行い報告した。それはこの種の疾患発症には Ir-gene の関与が想定され、それには HLA-D 領域抗原の検討が不可欠であったからである。その結果 D 領域抗原の中で MB3' がこの患者群で 100% の出現率となり、対照群 72% に比して有意に高い相関をもつことが明らかにされた。このときに対象としたアレルギー性喘息児は総数 23 例で (平均年令 11.3 才)、血清 IgE 値が高値 (1150 ~ 3900, 平均 2077U/ml) を示し、Dermatophagoides farinae にのみ少なくとも 2×10^4 倍以上の希釈で skin test が陽性、Dermatophagoides farinae に対する RAST score が全例 3 以上であることの 3 条件を満たす者であった (表 1)。即ち、外因性気管支喘息患者のうちでも、Allergen を Dermato-phagoides farinae に限定し、疾患の Heterogeneity をできるだけ少なくするようにしたわけである。