

ヒト免疫グロブリン製剤中の免疫関連物質

(分担研究：川崎病サーベイランスとその解析に関する研究)

研究協力者：古川 漸

共同研究者：松原知代*

要旨：川崎病における免疫グロブリン療法の機序を解明するために、各種のヒト免疫グロブリン製剤中の免疫関連物質を測定した。免疫関連物質としては可溶性膜抗原としてsoluble(s) CD2, CD4, CD8, CD23, Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), tumor necrosis factor receptor (TNF-R) および免疫調節性サイトカインとしてtransforming growth factor beta (TGF- β)をとりあげた。これらの免疫関連物質のなかでsCD4およびsCD8が一部の免疫グロブリン製剤中に検出されただけであった。免疫グロブリン療法の作用機序は製剤中に混入しているこれらの免疫関連物質ではないと思われた。

見出し語：免疫グロブリン療法、ヒト免疫グロブリン製剤、アルブミン製剤、免疫関連物質

研究目的：川崎病における免疫グロブリン療法の機序は未だ明かではない。そこでヒト免疫グロブリン製剤中の免疫関連物質を測定した。免疫関連物質としては可溶性膜抗原としてsoluble(s) CD2, CD4, CD8, CD23, Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), tumor necrosis factor receptor (TNF-R) および免疫調節性サイトカインとしてtransforming growth factor beta (TGF- β)をとりあげた。細胞膜抗原はそれぞれの細胞の活性化に伴いヒト血漿中に遊離しsoluble formとして測定される。sCD2, sCD4, sCD8はTリンパ球の活性化を、sCD23はBリンパ球およびマクロファージ/モノサイトの活性化を、山口大学小児科、*順天堂大学小児科

sICAM-1は血管内皮細胞など多くの免疫担当細胞の活性化を反映する。sTNF-RはTNF- α の活性化を反映する。遊離したsCD4は抗原呈示細胞上やMHC拘束性自己反応性Tリンパ球上のMHC class IIと結合し非特異的に自己免疫疾患において免疫抑制作用を示すなど、これらのsoluble formはそれぞれその対応する分子と結合し中和する作用があると考えられている。またTGF- β はTNF- α 産生の抑制など免疫調節性サイトカインの一つである。

研究方法：対象はペプシン処理、プラスミン処理、スルホ化処理、pH4処理、pH4酸性処理、PEG処理、PEG加熱処理およびイオン交換体処理をしたヒト免疫グロブリン製剤である。ヒト

免疫グロブリン製剤は通常されている濃度 50mg/ml で測定した。20%と25%のアルブミン製剤についても検討した。健常小児血清を対照とした。sCD2, sCD4, sCD8, sCD23, sTNF-R, latent TGF- β はキットを用いて sandwich enzyme immunoassayで、sICAM-1はFAST system using soluble determinant immunoassayで測定した。

研究結果：表に示すごとく sCD4は一部のPEG処理、PEG加熱処理およびスルホ化処理の免疫グロブリン製剤中に健常小児血清中に比し多く検出された。sCD8は一部のPEG処理、PEG加熱処理、スルホ化およびpH4処理の免疫グロブリン製剤中に検出されたが、健常小児血清中に比し低値であった。sCD2, sCD23, sICAM-1, latent TGF- β は免疫グロブリン製剤中に検出されなかった。sTNF-Rは免疫グロブリン製剤中には低値であったが、アルブミン製剤中には血清中に比し多く検出された。

考察：免疫グロブリン療法は様々な免疫疾患で行われ効果がみられるが、その作用機序は解明されていない。ヒト免疫グロブリン製剤中にはCD4, CD8およびHLA class IIのsoluble formとinterferon gamma (IFN- γ) が検出されたという報告がみられる^{1), 2)}。今回の検討でもsCD4, sCD8は一部のグロブリン製剤で検出された。しかし最近この免疫グロブリン製剤中に検出されるsoluble CD4は非特異的なグロブリン中の抗マウスIgG活性を反映しているだけであるという報告³⁾がみられておりこの点についてはさらなる検討が必要と思われる。

私共は既に川崎病におけるこれらの血清中可溶性抗原について報告してきた。川崎病急性期にTリンパ球の活性化を反映する抗原で

あるsCD4およびsCD8は軽度上昇⁴⁾、sCD2の上昇はみられなかった⁵⁾。sCD23は急性期高値を示し回復期に低下した⁶⁾。sTNF-R⁷⁾ およびsICAM-1⁸⁾ は上昇し、免疫グロブリン療法後に低下した。血清中TGF- β は急性期に低下しており免疫グロブリン療法後に正常化した⁹⁾。免疫グロブリン療法は異常な免疫病態を正常化させる効果があると思われる。そこでヒト免疫グロブリン製剤中のこれらの免疫関連物質を測定したが、ほとんど検出されなかった。免疫グロブリン療法の作用機序は製剤中に混入している免疫関連物質ではなく、IgGそのものの直接の効果によるものと思われた。今後は血管炎の場である組織における効果を検討する必要があると考えられた。

文献：

- 1) Blasczyk R et al : Soluble CD4, CD8, and HLA molecules in commercial immunoglobulin preparations. *Lancet* 341: 789, 1993
- 2) Lam L et al : Immunologically active proteins in intravenous immunoglobulin *Lancet* 342: 678, 1993
- 3) Perosa F et al : Soluble CD4 antigen reactivity in intravenous immunoglobulin preparations : is it specific? *Clin Exp Immunol* 99: 16, 1995
- 4) Furukawa S et al: Serum soluble CD4 and CD8 levels in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 86: 134, 1991
- 5) Furukawa S et al : Soluble CD2 levels in serum during acute Kawasaki disease and infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 167: 778, 1993

6) Matsubara T et al: Soluble CD23 antigen in Kawasaki disease and other febrile illnesses. Eur J Pediatr 154: 826, 1995

7) Furukawa S et al : Serum levels of p60 soluble tumor necrosis factor receptor during acute Kawasaki disease. J Pediatr 124: 721, 1994

8) Furukawa S et al : Increased levels of

circulating intercellular adhesion molecule-1 in Kawasaki disease. Arthritis Rheum 35: 672, 1992

9) Matsubara T et al : Decrease in the concentrations of transforming growth factor-beta1 in the sera of patients with Kawasaki disease. Scand J Rheumatol, in press

表 免疫グロブリン製剤中の免疫関連物質

	n	sCD4 n(%)* mean±SD U/ml	sCD8(U/ml) n(%) mean±SD U/ml	sTNF-R(ng/ml) n(%) mean±SD ng/ml
PEG処理	9	3(33%) 157.3±10.6	7(78%) 44.0±19.5	6(67%) 0.38±0.28
PEG加熱処理	7	6(87%) 239.3±21	6(87%) 28.2±1.9	2(29%) 0.65±0.1
pH 4 処理	2	0	2(100%) 39.5±5.0	2(100%) 1.0±0.1
スルホ化処理	4	2(50%) 147.0±8.5	2(50%) 22.5±0.7	2(50%) 0.3
ペプシン処理	2	0	0	2(100%) 0.85±0.1
プラスミン処理	2	0	0	2(100%) 0.5
イオン交換体処理	1	0	0	1(100%) 0.4
アルブミン製剤	4	0	2(50%) 19.5±0.7	4(100%) 3.2±0.5
正常小児血清		28.1±4.4	391.7±71.9	1.5±0.5

* 測定感度以上に検出されたものの数およびその平均値



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



要旨:川崎病における免疫グロブリン療法の機序を解明するために、各種のヒト免疫グロブリン製剤中の免疫関連物質を測定した。免疫関連物質としては可溶性膜抗原として soluble(s) CD2, CD4, CD8, CD23, Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), tumor necrosis factor receptor (TNF-R)および免疫調節性サイトカインとして transforming growth factor beta (TGF-)をとりあげた。これらの免疫関連物質のなかで sCD4 および sCD8 が一部の免疫グロブリン製剤中に検出されたただけであった。免疫グロブリン療法の作用機序は製剤中に混入しているこれらの免疫関連物質ではないと思われた。