

サイコイドーシス患者の 肺マクロファージの免疫学的異常

中 田 安 成

Immunological Abnormalities of Alveolar Macrophages in Patients with Sarcoidosis

Yasunari NAKATA

Bronchoalveolar lavage is an invaluable means of accurately evaluating the inflammatory and immune processes in the human lung. Sarcoidosis is a multisystem disorder characterized by heightened immune processes at sites of disease activity. The lung is most commonly involved. Although granulomas are characteristic pathologic features of this disease, a number of studies suggest that the initial lesion in the lung is a T-cell alveolitis (an accumulation of T-cells in the lung). There are a lot of findings that show abnormal functions of alveolar macrophages obtained by bronchoalveolar lavage in the release of various monokines and arachidonic acid metabolites and metabolize oxygen. In this review, the abnormalities of alveolar macrophages implicated in pulmonary T-cell alveolitis and fibrosis are reviewed and their potential roles in the lungs are discussed.

Key Words : sarcoidosis, alveolar macrophage, monokine, metabolize oxygen, arachidonic acid metabolite

緒 言

サイコイドーシス（サ症）の肺病変の検討は気管支ファイバースコープを使用した経気管支肺生検、気管支肺胞洗浄法の開発により急速に発展した。一方では分子生物学の進歩は各種サイトカインの分離と分子構造の決定を可能にし、遺伝子工学により recombinant サイトカインが作成され、作用機序が一段と明らかにされてきた。その結果サ症肺病変におけるマクロファージに多くのサイトカイン産生を中心とした機能的な異常が明らかにされてきた。本論文ではサ症肺におけるマクロファージの免疫学的な異常と病態との関与について検討した。

1. サイコイドーシス肺病理

サ症は全身性肉芽腫症であり、肺病変においても類上皮細胞肉芽腫が特徴的ではあるが、肉芽腫の出現に先行して alveolitis を来す¹⁾。発病初期における alveolitis は肉芽腫形成に必要な炎症

細胞を局所に集積し、肉芽腫形成に適した環境を提供していると考えられる²⁾。活動期サルコイド肉芽腫はマクロファージ、類上皮細胞、多核巨細胞が密に接する中心濾胞部をリンパ球、単球、線維芽細胞より成る辺縁部が取り囲んでいる。周辺部の単球は末梢血由来であり、マクロファージ、類上皮細胞、多核巨細胞の前駆細胞である³⁾。類上皮細胞肉芽腫の中心部のマクロファージは electron dense な lysozyme を多量に有しており、活発な分泌を行っていることが窺われる⁴⁾。肉芽腫の中心部にはマクロファージや類上皮細胞に混じってわずかな helper T-cell が見られ、周辺部には helper T-cell と suppressor T-cell の両者が認められる。周辺部のリンパ球は活動期には helper T-cell の集積が強く、非活動期や線維化例ではリンパ球は減少し、suppressor T-cell が出現してくる^{5), 6)}。肉芽腫の周辺、とくに分泌能の亢進している上皮細胞周辺には線維芽細胞の集積がみられ

る⁴⁾。

このような肺組織上に認められる病変が気管支肺胞洗浄法にて得られる細胞に反映されているかどうかが問題である。気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の主な構成細胞はマクロファージとリンパ球で、サ症では両細胞とも増加しているが、リンパ球の増加がマクロファージに比してはるかに強いために、リンパ球の百分率の増加がみられる。

BALF 中リンパ球亜群の分画は生検標本にて観察される肺組織中のリンパ球亜群の割合を良く反映している⁷⁾。同様に BALF 中マクロファージの分画、機能は生検材料より分離した細胞のそれと一致した⁸⁾。従って、BALF 中の免疫担当細胞の異常は肺病巣における病態を良く反映しており、肺サ症の病態を検討するに有用な手段であると言える。

2. モノカイン (Monokine)

1) インターロイキン-1 (Interleukin-1; IL-1)

IL-1 は1972年 Gery ら⁹⁾によりヒト単球培養上清中にマウス胸腺細胞に対する増殖促進因子、即ちリンパ球活性化因子として見いだされた。その後 IL-1 は単球・マクロファージのみならず他の種々の細胞からも産生され、免疫、炎症、細胞の増殖・分化の制御など幅広く生体反応に重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた^{10), 11)}。

健常者の肺マクロファージは無刺激では IL-1 を放出しないが、サ症肺マクロファージは無刺激にても IL-1 の産生、放出がみられ¹²⁾、BALF 中にも IL-1 の活性上昇が報告されている¹³⁾。しかし健常者と差が無い¹⁴⁾⁻¹⁶⁾、全く検出できなかったとの報告^{17), 18)}もある。Lipopolysaccharide (LPS) にて刺激すると、肺マクロファージは IL-1 を産生・放出が誘導され、サ症では健常者に比して明らかな^{14), 19), 20)}、あるいは軽度の亢進^{16), 17)}が見られた。更に endotoxin²¹⁾、Propionibacterium acnes 刺激¹⁶⁾においても同様な亢進が見られた。しかし、一方には健常者と差の認められなかったり²²⁾、むしろ低下しているとの報告¹⁵⁾もある。これら成績の不一致の理由としては活性の測定方法あるいは対象症例の差異が考

えられる。即ち、多くの報告では bioassay 法にて活性を測定しているが、その際、反応時間によっては活性阻害因子が分泌され、この阻害因子をも含めた状態で IL-1 活性を測定している可能性がある。また活動期サ症では明らかに亢進を認めるものの、非活動期症例では正常値を示す²¹⁾。サ症肺マクロファージの IL-1 gene の発現は LPS 刺激にて明らかに亢進するものの、健常者のそれとあまり差はない^{22), 23)}。

2) インターロイキン-6 (Interleukin-6; IL-6)

IL-6 は単核球より分泌される B 細胞分化因子として分離報告された²⁴⁾。その後肺線維芽細胞からも IL-1, TNF の刺激により産生され、活性化 B 細胞に作用して抗体産生細胞への分化を誘導し²⁵⁾、T-cell に対しても増産・分化を促進することが明らかにされた²⁶⁾。IL-6 産生は IL-1, TNF の刺激により増強される²⁷⁾。

サ症肺マクロファージは無刺激にて IL-6 の産生・分泌が認められた。更に P. acnes にて刺激すると IL-6 産生・分泌の亢進がみられ、サ症肺マクロファージの産生は健常者のそれに比して著明な亢進を示した²⁸⁾。

3) インターフェロン (Interferon- γ ; IFN- γ)

ヒト IFN はウイルスの発育を阻止する物質として検出されたが、抗ウイルス作用以外にリンパ球やマクロファージの機能亢進に作用し免疫反応の場において主要な働きを果たしている。

健常者の肺マクロファージは無刺激では IFN を分泌しないが、mitogen にて刺激すると IFN- α , γ を産生する²⁹⁾。しかしサ症肺胞内の単核球は多くの IFN- γ を自然放出し、マクロファージも T-リンパ球も共に同じ程度の IFN- γ 量を産生・放出している³⁰⁾。IFN- γ 放出の亢進した症例ほど病気の活動性は高く、副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とし、放出の見られなかった症例は一年以内に自然寛解している³⁰⁾。更に胸部異常影の存在する部位から採取した単核球は異常の認められない部位からの単核球に比して、より多くの IFN- γ の放出が見られた³¹⁾。即ち、サ症肺胞単核球による IFN- γ 産生の亢進は肺病巣における活動性を反映していることが窺われた。末梢血単球

からの自然放出は認められず³⁰⁾、サ症における肺マクロファージのIFN- γ の産生亢進は肺局所における特異的な異常状態であり、全身のマクロファージの活性化を反映したものではない。

4) 腫瘍壊死因子

(Tumor Necrosis Factor; TNF)

TNFは抗腫瘍活性を有するサイトカインとして同定され、TNF- α はマクロファージから、TNF- β はリンパ球より分泌される。TNF- α はその腫瘍壊死性作用に限らず、T-cellのIL-2受容体発現を亢進させ、IL-2依存性増殖を亢進し³²⁾、マクロファージによるIL-1産生の誘導、好中球の血管内皮細胞への付着³³⁾、線維芽細胞増殖活性の促進³⁴⁾などの、多様な生物活性を有することが明らかにされてきた³⁵⁾⁻³⁷⁾。

サ症肺マクロファージは無刺激でもTNFの放出が認められるが³⁸⁾、LPS刺激により増強され、健常者のそれに比して大量の放出が見られた^{14), 39), 40)}。特に活動期症例においては産生の増加が見られたが、しかし活動性の指標とされるgallium scintigraphy, BALF中リンパ球百分率、胸部X線病期との相関は認められず、肺機能検査の内vital capacityの低下と相関が認められた³⁸⁾。このサ症におけるTNFの産生亢進は副腎皮質ホルモン剤の投与により正常化され、in vitroにてはdexamethasoneを添加、培養することにより産生抑制を来した³⁸⁾。この亢進はIFN- γ と同様に単球には認められず³⁹⁾、肺病巣における特異的な所見である。即ち、サ症肺マクロファージは肺局所において何等かの病原体にて活性化を受け、TNF産生増強の準備状態にあることが推察される。

5) 線維芽細胞増殖因子

(Fibroblast Growth Factor; FGF)

サ症の10-20%に肺間質の線維化が進行する。肺線維化は胞隔への線維芽細胞の増加と細胞間隙へのcollagenの増加による胞隔の進行性の肥厚が特徴的である。マクロファージの産生する線維芽細胞増殖因子として、FGFをはじめ血小板由来増殖因子(platelet-derived growth factor; PDGF)、インシュリン様増殖因子(insulin-like

growth factor; IGF)があり⁴¹⁾、その外にIL-1⁴²⁾⁻⁴⁴⁾、IFN- γ ⁴⁴⁾、TNF³⁴⁾もそれぞれ自身が増殖活性を有している。

健常者の肺マクロファージは無刺激ではFGFを産生しないが、silica粒子や免疫複合物の刺激にて産生・放出が誘導される⁴⁵⁾。この肺マクロファージの産生するFGFはPDGF様ペプチドであるが、単一なものではない^{31), 46)}。

サ症の69%において肺マクロファージからのFGFの自然放出が認められ、high intensity alveolitis症例(BALF中リンパ球が28%以上)の全てに放出が見られた。この増殖因子はIGF、IL-1、IL-2とは全く異なる物質であり、BALF中の好中球数や肺野へのGalliumの取り込みの程度との相関はなかった⁴⁷⁾。Moseley, P. L.³¹⁾も同様にサ症の約半数、とくにhigh intensity alveolitisの殆どの症例にIL-1、IFN- γ と異なるFGFの分泌亢進を報告している。そして胸部X線にて異常陰影の存在する部位からのマクロファージはより多くのFGFを分泌することから、FGF分泌亢進は肺病巣の活動性を反映している。

6) フィブロネクチン(Fibronectin; FN)

FNは肺マクロファージ、線維芽細胞より産生・分泌され、細胞とcollagen, fibrinogenなど器質との接着亢進、線維芽細胞に対する走化性⁴⁸⁾、線維芽細胞増殖⁴⁹⁾などの多様な生物学的活性を有する。

サ症における肺マクロファージのFN産生量は健常者の約10倍に増加しており⁴⁸⁾、BALF中にもFN量が増加している⁵⁰⁾。FNはそれ自体では線維芽細胞に対する増殖活性は強いものではないが、インシュリンとかFGFとの相乗作用により線維芽細胞の増殖を強く促進する⁴⁹⁾。

7) その他

Type IV collagenolytic metalloproteinase (IV-Case)は血管壁の基底膜の主成分であるtype IV collagenを変性・退化させる作用を有し、末梢血単球の血管外への漏出を促進する。本酵素は健常者の肺マクロファージは産生しないが、活動期サ症の肺マクロファージは産生・分泌が亢進している。この亢進はBALF中のT-cell数の増加、hel-

per T-cell/suppressor T-cell 比の上昇等の活動性の指標と相関した。即ち、IV-C ase の産生増強はサ症の肺病変の活動性を反映すると共に病巣への血中からの単球の集積を増進し、肺内でのマクロファージの増加に寄与している⁵¹⁾。

IL-2 はリンパ球より産生される T-cell の分化・増殖因子として分離されたが、その受容体は炎症局所のマクロファージにも発現されていることが解ってきた⁵²⁾。ヒトの単球や肺マクロファージは無刺激では IL-2 受容体 (IL-2R) を発現していないが、IFN- γ や IL-2 を添加、培養すると IL-2R を発現してくる。活動期サ症の BALF 中マクロファージは IL-2R を発現しており⁵²⁾、また肺肉芽腫中のマクロファージにも IL-2R 発現が認められた⁵³⁾。IL-2 存在下におけるマクロファージの抗腫瘍活性の亢進^{54), 55)}、IFN- γ 産生の誘導⁵⁶⁾ は、これら IL-2R を有するマクロファージを介して発現されるものと考えられる。

3. 抗原提示

1) MHC-class II 抗原

(Major Histocompatibility Complex, MHC)

HLA-D 領域 (Human Leukocyte Antigen; HLA) 遺伝子の産生産物である MHC-class II 抗原は、生体にとって異物である外来抗原が生体内に侵入した際これを非自己と認識してこれを駆逐するための免疫反応を作用させる。マクロファージに貪食され取り込まれた外来抗原はエンドゾームで部分消化を受けて生まれるペプチドとエンドゾームで class II 抗原と結合し、細胞膜上へと移送され、helper T-cell に対し抗原提示を行う。即ち、helper T-cell は抗原だけでは活性化されず、マクロファージの表面抗原と class II 抗原の T-cell 抗原受容体により認識することにより活性化される。

サ症肺胞マクロファージにおける HLA 抗原の発現については先ず Razma, A. G.⁵⁷⁾ が BALF 中のマクロファージの HLA-DR 抗原陽性細胞の増加を報告し、以後は同様の報告⁵⁸⁾ も見られるものの、多くの報告では陽性率において健常者との間に差が認められていない^{50), 59)-63)}。HLA-DR 以外に HLA-DP, DQ, DS においても陽性率の上昇は認められていない^{59), 61), 62)}。しかし 1 個のマク

ロファージに発現された HLA-DR 抗原の密度においてはサ症に増加がみられることに異論は無い^{60), 61), 64)}。同様に HLA-DP, DQ においても密度の亢進が認められている^{61), 62)}。そして、これら class II 抗原量の増加は BALF 中のリンパ球、特に helper T-cell の増加、肺機能の低下とも相関が見られ⁶²⁾、肺病変の活動性、肺機能障害を反映している。

2) 抗原提示能

健常者肺マクロファージは T-cell 抗原刺激増殖反応に対して促進的に作用し、これは HLA-DR の発現とは関係しない⁶⁵⁾。しかしサ症肺マクロファージは PHA 刺激リンパ球増殖反応において促進的に作用し、その程度は BALF 中 helper T-cell 数の増加と相関を示した⁶⁶⁾。Venet, A.⁵⁹⁾ は抗原 (tetanus toxoid, SKSD) にてマクロファージを刺激し T-cell 増殖への影響を検討し、サ症肺胞マクロファージは健常者の約 2 倍の T-cell 増殖亢進作用を認めたと、単球にはこの作用は認められなかった。Lem, V. M.⁶⁷⁾ らは tetanus toxoid を抗原とするサ症肺胞マクロファージによる T-cell 増殖亢進作用に MHC-class II 抗原の一致が不可欠であると報告している。即ち、サ症における肺マクロファージによる T-cell 増殖亢進作用は IL-2 等のサイトカインに依る非特異的反応ではなく、マクロファージによる cell-mediated response であり特異的反応であることを示唆している。

4. アラキドン酸代謝

Prostaglandin (PG) 類、leukotriene (LT) 類、hydroperoxyeicosatetraenoic acid (HETE) 類、lipoxin (LP) 類のアラキドン酸代謝産物は免疫、炎症の場において種々の担当細胞に影響を与えている⁶⁸⁾。マクロファージの PG 合成能はリンパ球に比して強く、PGE₂, TXA₂ など多量に産生する。肺肉芽腫の形成に cyclooxygenase 産物は抑制的に働き、lipoxigenase 産物は促進的に働くことから、cyclooxygenase 阻害剤投与は肉芽腫形成を亢進させ、lipoxigenase 阻害剤は抑制する^{69), 70)}。特に、PGE series (PGEs) は T, B-cell 増殖、lymphokine 産生、superoxide 産生、cell-mediated cytotoxicity, natural killer cell (NK-cell) 活性のい

ずれにも抑制的に働く⁷¹⁾。

サ症肺胞マクロファージでは PGF2 α 産生は亢進し、PGE2 産生は正常であることから、PGF2 α /PGE2 の比の上昇が見られる⁷²⁾。肉芽腫形成に PGE2 は抑制的に、PGF2 α は促進的に作用する⁶⁹⁾ ことから、サ症におけるこの比の上昇は肉芽腫形成の促進を示している。一方ではマクロファージの Ia 抗原発現に対しても PGEs は抑制的に⁷³⁾、PGF2 α は促進すること⁶⁹⁾ からサ症肺マクロファージの MHC-class II 抗原発現の亢進の一因となっている。しかし、Fireman, E. ら^{19), 74)} はサ症肺マクロファージは PHA 刺激によるリンパ球の増殖反応を抑制したが、PGE2 産生の亢進は見られなかった事から、抑制因子としては PGE2 以外の因子を考えなければならないとしている。また、Bachwich, P. R.⁷⁵⁾ はサ症肺マクロファージのアラキドン酸代謝は cyclooxygenase, lipoxigenase の両者ともに抑制されており、この抑制因子として IFN- γ をあげている。

PGE は細胞内 cAMP の増加を介して IL-1 産生を抑制するが、Leukotriene B4 (LTB4) は逆に促進する⁷⁶⁾。単球・マクロファージから IL-1 産生を促す因子は多くの場合 PGE の産生をも同時に促す事から、PGE は IL-1 産生の feedback としての作用をはたしている。ところがサ症肺マクロファージは PGE2 の産生が低下しており⁷⁵⁾、この feedback 機構が作動しないことが、IL-1 産生の異常亢進の原因の一つと考えられる。

5. 活性酸素

炎症の場で主に食細胞が産生する活性酸素は細胞障害のメディエーターであるだけでなく、炎症の増幅、抑制にも関与している。マクロファージは endotoxin 等の刺激で superoxide を産生すると同時に、IL-1 や TNF などのサイトカインを放出する。これらサイトカインは直接的に、マクロファージや好中球の superoxide の産生を誘導すると共に⁷⁷⁾、免疫複合体貪食による superoxide の産生を増幅する⁷⁸⁾。

サ症肺マクロファージによる superoxide の産生・放出は無刺激においても PMA (phorbol myristate acetate)⁷⁹⁾、LPS による刺激^{80), 81)}、ラ

テックス粒子の貪食⁸²⁾ のいずれにおいても亢進している。そのほか過酸化水素の放出にも亢進がみられた^{83), 84)}。そして、これら superoxide の産生・放出亢進は活動期症例では非活動期症例に比して強く⁸⁵⁾、この亢進の程度と BALF 中のリンパ球の増加⁷⁹⁾、helper T-cell/suppressor T-cell 比の上昇⁸⁰⁾との間には相関が見られた。即ち、サ症肺マクロファージの活性酸素の産生・放出の亢進は肺病変の活動性を反映している。サ症における亢進の原因として、Cassatella, M. A.⁸⁵⁾ は IFN- γ を非活動期サ症のマクロファージに添加すると superoxide 産生が活動期のそれと同程度に増幅されることから、肺内での IFN- γ によるマクロファージの活性化を想定している。

6. 病巣における免疫異常

1) T-cell alveolitis (図 1)

体内に侵入した病原体は異物抗原としてマクロファージに取り込まれて、消化を受け細胞膜上に MHC-class II 抗原と共に発現される。抗原と MHC-class II 抗原受容体を持つ T-cell に認識され、情報が T-cell に伝達される。サ症肺マクロファージの MHC-class II 抗原の発現はその細胞数^{57), 58)}あるいは密度において増加がみられる^{60), 64)}。

マクロファージの class II 抗原の発現は IFN- γ ⁸⁶⁾⁻⁸⁸⁾、TNF^{32), 89)}等のサイトカイン、あるいは PGF2 α により誘導及び増強され、PGE2 により抑制される^{69), 73)}。サ症の肺マクロファージの IFN- γ ^{30), 31)}及び TNF 産生・分泌は亢進されており³⁸⁾⁻⁴⁰⁾、アラキドン代謝は低下⁷⁵⁾しており、本症における肺胞マクロファージの class II 抗原発現の亢進に寄与している。

MHC-class II 抗原はわずかな発現の増加にても抗原提示能は著明に亢進する⁹⁰⁾ことから考えると、本症の肺においてマクロファージは病原体である外来抗原を貪食し、消化・産生したペプチドと共に classe II 抗原の膜表面への移動及び発現を盛んにし抗原情報を T-cell へ積極的に提示している^{59), 67)}ことが窺われる。抗原提示の過程でマクロファージの産生する IL-1、ないしは細胞膜上に発現される IL-1 は T-cell からの IL-2 の産生

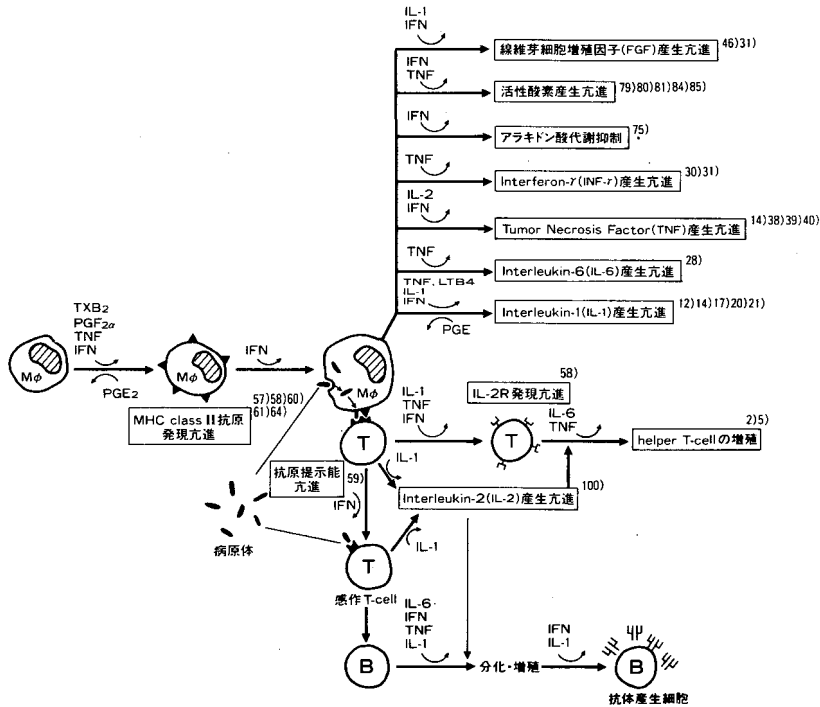


図1 サルコイドーシス肺胞マクロファージの異常

を誘導すると共に、T-cellのIL-2に対する受容体の発現をも増強する^{10), 11)}。活動期サ症の肺マクロファージは活性化され、IL-1の自然放出がみられ^{12), 13)}、かつ何等かの抗原刺激を受けると大量に産生・分泌を行う^{12)-14), 19), 20)}。肺病巣でのIL-1の増加はIL-2によるT-cellの増殖を促進し、肺病巣におけるクローンT-cellの増殖を招来する¹⁰⁾。以上の事よりサ症肺胞に増加しているT-cellの最初の刺激は肺マクロファージの産生するIL-1であろうと考えられる。

動物実験においても最近感染症の肺マクロファージはIL-1の自然放出が亢進し⁹¹⁾、また免疫的肺肉芽腫動物の肉芽腫からは多量のIL-1が抽出されており、活動期サ症においても何等の病原体により活性化を受けた肺マクロファージからのIL-1産生の亢進が肺肉芽腫の形成に深く関与していることが窺われる⁹²⁾。

肺内に侵入した病原体がマクロファージにて貪食・消化、T-cellへの抗原提示・分化・増殖を来す一連の反応過程をより一層促進させる役割をサ

症肺マクロファージは果たしている。即ちマクロファージより分泌されたIFN- γ はマクロファージのFc受容体の発現⁹³⁾と貪食を亢進させ^{94), 95)}、class II抗原発現の亢進を誘導し^{86)-88), 96)}、リンパ球への抗原提示能を亢進し⁹⁷⁾、T-cellへのIL-2受容体発現の亢進³²⁾を介して、肺病巣におけるT-cellの増殖を亢進する。一方では suppressor T-cell機能の障害⁹⁸⁾により比較的 helper T-cellの機能を高める。IFN- γ はTNF産生⁹⁹⁾を、TNFはIFN- γ の産生を³²⁾互いに促進しあって両者の分泌を強める。

サ症肺リンパ球にて産生の亢進が見られるIL-2¹⁰⁰⁾は肺マクロファージに直接作用してTNF産生を促すと共に¹⁰¹⁾、mitogen刺激によるTNF産生誘導をも増強する⁹⁹⁾。TNFはIF-2受容体発現を増強し、T-cellのIL-2依存性増殖を相乗的に増強³²⁾、肺内のT-cellの増殖を促進する一方で、マクロファージのIL-1産生をも誘導する¹⁰²⁾。更にIL-1はT-cellに対し走化性活性を有しており^{103), 104)}、肺病巣へのT-cellの移入を促進させ

る。この肺での増殖と移入の亢進により肺病巣における T-cell の増加が倍加される。また、IL-1, TNF により肺マクロファージよりの産生が増加している²⁸⁾ IL-6 は T-cell の増殖・分化を促進する²⁶⁾。

なお IFN- γ , TNF は肺マクロファージのアラキドン酸代謝を抑制する⁷⁵⁾。なかでも PGE2 は class II 抗原発現の抑制^{69), 73)}, IL-1 産生抑制¹⁰⁵⁾ 等の免疫抑制作用を有しており、サ症肺マクロファージの PGE2 の産生の低下は、この抑制を解除し、IL-1 を始め cytokine 産生の増加, MHC-class II 抗原の発現亢進, 抗原提示能の亢進などを来す。

サ症ではしばしば認められる高 γ グロブリン血症や抗体価の上昇の機序としてもこれらモノカインの産生の亢進が考えられる。即ち、IL-1, IL-6 はともに B-cell へも T-cell 同様に作用して増殖, 抗体産生を促し^{25), 106)}, TNF は IL-1 あるいは IFN- γ との共存により相乗的に B-cell の増殖を亢進し、IL-2 を介しての B-cell の免疫グロブリン産生を倍増させる^{96), 107)}。

2) 肺線維症：

IL-1 は血管内皮細胞への好中球の付着を亢進し¹⁰⁸⁾, かつ好中球の活性酸素産生を刺激する^{108), 109)}。TNF もまた多核白血球の血管内皮細胞表面への接着性を亢進し^{33), 108)}, 集簇した多核白血球からの活性酸素の産生を誘導する⁷⁷⁾と共に、肺マクロファージによる活性酸素の産生を増強させる⁷⁸⁾ 事により血管内皮細胞を傷害する。更に TNF は血管内皮細胞を直接的に傷害すると^{110), 111)} の報告もある。

IFN- γ は肺マクロファージからの過酸化水素の放出亢進を来すことにより^{112), 113)}, 細胞傷害を来し, natural killer 活性¹¹⁴⁾, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) 活性⁹⁴⁾ の亢進にてより一層肺組織の破壊を促進する。

サ症においては肺胞リンパ球の分泌する IL-2, IFN- γ 等により活性化を受けて、マクロファージからの FGF の分泌が亢進している^{31), 47)}。同様に肺病巣に増加している fibronectin は^{48), 50)} 線維芽細胞に対して走化性活性を有しており⁴⁸⁾, 胞

隔への線維芽細胞の集積を促すとと共に増殖活性をも有する⁴⁹⁾。FGF の他にも、IL-1⁴²⁾⁻⁴⁴⁾, IFN- γ ⁴⁴⁾, TNF³⁴⁾ 等の有する増殖活性により線維芽細胞は分裂・増殖を促進される¹¹⁵⁾。更に TNF は granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) 産生を誘導し³⁵⁾, 肺病巣でのマクロファージの増殖を亢進させ、また type IV-C ase は血管壁基底膜を変性させ、血中の単球の肺への移行を促進させる⁵¹⁾。これら肺内への集簇と増殖により増加した線維芽細胞の産生する collagen の胞隔への沈着が肺線維化を進行させる。

結 語

サ症肺マクロファージの機能異常を主にマクロファージの産生・分泌する生物学的な活性化物質を中心に、肺での病態形成への関与を検討した。

引 用 文 献

- 1) Rosen, Y., Athanassiades, T., Moon, S. and Lyons, H. A. Nongranulomatous interstitial pneumonitis in sarcoidosis. Relationship to development of epithelioid granulomas. *Chest.*, 74 : 122-125, 1978
- 2) Hunninghake, G. W., Gadek, J. E., Young, R. C., Kawanami, O., Ferrans, V. J. and Crystal, R. G. Maintenance of granuloma formation in pulmonary sarcoidosis by T lymphocytes within the lung. *N Engl J Med.*, 302 : 594-598, 1980
- 3) Soler, P. and Basset, F. Morphology and distribution of the cells of a sarcoid granuloma. Ultrastructural study of serial sections. *Ann N Y Acad Sci.*, 278 : 147-160, 1976
- 4) Carr, I. and Norris, P. The fine structure of human macrophage granules in sarcoidosis. *J Pathol.*, 122 : 29-33, 1977
- 5) Hunninghake, G. W. and Crystal, R. G. Pulmonary sarcoidosis. A disorder mediated by excess helper. T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med.*, 305 : 429-434, 1981
- 6) Semenzato, G., Pezzutto, A., Pizzolo, G., Chilosi, M., Ossi, E., Angi, M. R. and Cipriani, A. Immunohistological study in sarcoidosis : Evaluation at different sites of disease activity. *Clin Immunol Immunopathol.*, 30 : 29-40, 1984
- 7) Hunninghake, G. W., Kawanami, O., Ferrans, V. J., Young, R. C. Jr., Poberts, W. C. and Crystal, R. G. Characterization of the inflammatory and immune effector cells in the lung parenchyma of patients

- with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis.*, 123 : 407-412, 1981
- 8) Weissler, J. C., Lyons, C. R., Lipscomb, M. F. and Toews, B. G. Human pulmonary macrophages. Functional comparison of cells obtained from whole lung and by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis.*, 133 : 473-477, 1986
 - 9) Gery, I. and Waksman, B. H. Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens. II. The cellular source of potentiating mediators. *J Exp Med.*, 136 : 143-155, 1972
 - 10) Dinarello, C. A. An update on human interleukin-1 : From molecular biology to clinical relevance. *J Clin Immunol.*, 5 : 287-297, 1985
 - 11) 小野崎菊夫 : インターロイキン-1 (IL-1). *日本臨床*, 46 : 994-1001, 1988
 - 12) Barth, J., Kreipe, H., Radzun, H. J., Schumacher, U. and Petermann, W. Spontaneous interleukin-1 release from alveolar macrophages of the bronchoalveolar lavage of patients with active sarcoidosis. *Immun Infekt.*, 17 : 141-144, 1988
 - 13) Reynolds, S. P., Jones, K. P., Edwards, J. H. and Davies, B. H. Immunoregulatory proteins in bronchoalveolar lavage fluid. A comparative analysis of pigeon Breeders' disease, sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis.*, 6 : 125-134, 1989
 - 14) Tommaso, T., Anna, V., Maurizio, D., Manuela, P., Maria, S. G., Angela, G., Mario, C. and Francesco, B. Sarcoidosis: an alveolar macrophage disease. *Sarcoidosis.*, 6 : 44-46, 1989
 - 15) Kleinhenz, M. E., Fujiwara, H. and Rich, E. A. Interleukin-1 production by blood monocytes and bronchoalveolar cells in sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci.*, 465 : 91-97, 1986
 - 16) 中田安成 : サルコイドーシス肺胞マクロファージの異常とプロピオニバクテリウム. *日本サルコイドーシス学会雑誌*, 8 : 19-21, 1988
 - 17) Eden, E. and Turino, G. M. Interleukin 1 secretion from human alveolar macrophages in lung disease. *J Clin Immunol.*, 6 : 326-333, 1986
 - 18) Monick, M., Glazier, J. and Hunninghake, G. W. Human alveolar macrophages suppress interleukin-1 (IL-1) activity via the secretion of prostaglandin E₂. *Am Rev Respir Dis.*, 135 : 72-77, 1987
 - 19) Fireman, E., Efrain, S. B., Gireif, J., Alguetti, A., Ayalon, D. and Topilsky, M. Suppressive activity of alveolar macrophages and blood monocytes from interstitial lung disease : Role of released soluble factors. *Int J Immunopharmac.*, 11 : 751-760, 1989
 - 20) Yamaguchi, E., Okazaki, N., Tsueta, Y., Abe, S., Terai, T. and Kawakami, Y. Interleukin in pulmonary sarcoidosis. Dissociative correlations of lung interleukin 1 and 2 with intensity of alveolitis. *Am Rev Respir Dis.*, 138 : 645-651, 1988
 - 21) Hunninghake, G. W. Release of interleukin-1 by alveolar macrophages of patients with active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis.*, 129 : 569-572, 1984
 - 22) Werwer, M. D., Saltini, C., Sellers, S., Tocci, M. J., Bayne, E. K., Schmidt, J. A. and Crystal, R. G. Evaluation of alveolar macrophages in normals and individuals with active pulmonary sarcoidosis for the spontaneous expression of the interleukin-1 β gene. *Cell Immunol.*, 107 : 479-488, 1987
 - 23) Kern, J. A., Lamb, R. J., Reed, J. C., Elias, J. A. and Daniele, P. Interleukin-1-beta gene expression in human monocytes and alveolar macrophages from normal subjects and patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis.*, 137 : 1180-1184, 1988
 - 24) Baumann, H., Richards, C. and Gauldie, J. Interaction among hepatocyte-stimulating factors, interleukin 1 and glucocorticoids for regulation of acute phase plasma proteins in human hepatoma (HepG2) cells. *J Immunol.*, 139 : 4122-4128, 1987
 - 25) Tosato, G., Seamon, K. B., Goldman, N. D., Sehgal, P. B., May, L. T., Washington, G. C., Jones, K. D. and Pike, S. E. Monocyte derived human B-cell growth factor identified as interferon- β 2 (BSF-2, IL-6). *Science.*, 239 : 502-504, 1988
 - 26) Elias, J. A., Trinchieri, G., Beck, J. M., Simon, P. L., Sehgal, P. B., May, L. T. and Kern, J. A. A synergistic interaction of IL-6 and IL-1 mediates the thymocyte-stimulating activity produced by recombinant IL-1-stimulated fibroblasts. *J Immunol.*, 142 : 509-514, 1989
 - 27) Gauldie, J., Mordana, M. and Richards, C. The release of interferon β 2/BSF2/HSF/IL-6 by the human lung fibroblast mediates the acute phase response during long inflammation. *Am Rev Respir Dis.*, 137 : A34, 1988
 - 28) 塩見勝彦, 細谷茂衛, 西崎 浩, 前田 剛, 飛岡徹, 江尻東伍, 片岡幹男, 木村郁郎, 中田安成 : サイコイドーシス患者肺胞マクロファージの Interleukin-6 産生について. *アレルギー*, 39 : 1227, 1990
 - 29) Nugent, K. M., Glazier, J., Monick, M. M. and Hunninghake, G. W. Stimulated human alveolar macrophages secrete interferon. *Am Rev Respir Dis.*, 131 : 714-718, 1985
 - 30) Robinson, B. W. S., McLemore, T. L. and Crystal, R. G. Gamma interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T-lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest.*, 75 : 1488-1495, 1985

- 31) Moseley, P. L., Hemken, C., Monick, M., Nugent, K. and Hunninghake, G. W. Interferon and growth factor activity for human lung fibrosis. Release from bronchoalveolar cells from patients with active sarcoidosis. *Chest.*, 89 : 657-662, 1986
- 32) Scheurich, P., Thoma, B., Ucer, U. and Pfizenmaier, K. Immunoregulatory activity of recombinant human tumor necrosis factor (TNF) α : Induction of TNF receptors on human T cells and TNF- α -mediated enhancement of T cell responses. *J Immunol.*, 138 : 1786-1790, 1987
- 33) Gamble, J. R., Harlan, J. M., Klebanoff, S. J. and Vadas, M. A. Stimulation of the adherence of neutrophils to umbilical vein endothelium by human recombinant tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 82 : 8667-8671, 1985
- 34) Vilcek, J., Palombella, V. J., Henriksen-DeStefano, D., Swenson, C., Feinman, R., Hirai, M. and Tsujimoto, M. Fibroblast growth enhancing activity of tumor necrosis factor and its relationship to other polypeptide growth factors. *J Exp Immunol.*, 163 : 632-643, 1986
- 35) Munker, R., Gasson, J., Ogawa, M. and Koeffler, H. P. Recombinant human TNF induces production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Nature*, 323 : 79-82, 1986
- 36) Beutler, B. and Cerami, A. Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med.*, 316 : 379-385, 1987
- 37) Old, L. J. Tumor necrosis factor (TNF). *Science*, 230 : 630-632, 1985
- 38) Baughman, R. P., Strohofer, S. A., Buchsbaum, J. and Lower, E. E. Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J Lab Clin Med.*, 115 : 36-42, 1990
- 39) Spatafora, M., Merendino, A., Chiappara, G., Gjomarkai, M., Mlis, M., Bellia, V. and Bonsignore, G. Lung compartmentalization of increased TNF releasing ability by mononuclear phagocytes in pulmonary sarcoidosis. *Chest.*, 96 : 542-549, 1989
- 40) Bachwick, P. R., Lynch, J. P., Larrick, J., Spengler, M. and Kunkel, S. L. Tumor necrosis factor production by human sarcoid alveolar macrophages. *Am J Pathol.*, 125 : 421-425, 1986
- 41) Kelly, J. Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis.*, 141 : 765-788, 1990
- 42) Schmidt, J. A., Mizel, S. B., Cohen, D. and Green, I. Interleukin 1, a potential regulator of fibroblast proliferation. *J Immunol.*, 128 : 2177-2182, 1982
- 43) Schmidt, J. A., Oliver, C. N., Lepe-Zuniga, J. L., Green, I. and Gery, I. Silica-stimulated monocytes release fibroblast proliferation factors identical to interleukin 1. A potential role for interleukin 1 in the pathogenesis of silicosis. *J Clin Invest.*, 73 : 1462-1472, 1984
- 44) Hunninghake, G. W., Hemken, C., Brady, M. and Monick, M. Mediators released by human lung cells are potent growth factors for human lung fibroblasts. *Trans Assoc Am Phys.*, 97 : 41-48, 1984
- 45) Bitterman, P. B., Rennard, S. I., Hunninghake, G. W. and Crystal, R. G. Human alveolar macrophage growth factor for fibroblasts. Regulation and partial characterization. *J Clin Invest.*, 70 : 806-822, 1982
- 46) Shimakado, K., Raines, E. W., Madtes, D. K. A significant part of macrophage-derived growth factor consists of at least two forms of PDGF. *Cell*, 43 : 277-286, 1985
- 47) Bitterman, P. B., Adelberg, S. and Crystal, R. G. Mechanisms of pulmonary fibrosis. Spontaneous release of the alveolar macrophage-derived growth factor in the interstitial lung disorders. *J Clin Invest.*, 72 : 1801-1813, 1983
- 48) Rennard, S. I., Hunninghake, G. W., Bitterman, P. B. and Crystal, R. G. Production of fibronectin by the human alveolar macrophage: Mechanism for the recruitment of fibroblasts to sites of tissue injury in interstitial lung diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 78 : 7147-7151, 1981
- 49) Bitterman, P. B., Rennard, S. I., Adelberg, S. and Crystal, R. G. Role of fibronectin as a growth factor for fibroblasts. *J Cell Biol.*, 97 : 1925-1932, 1983
- 50) 中田安成, 片岡幹男 : Sarcoidosis における肺胞マクロファージの機能. *日本網内系学会雑誌*, 30 : 39-44, 1990
- 51) Agostini, C., Garbisa, S., Trentin, L., Zambello, R., Fastrelli, G., Onisto, M., Cipriani, A., Festi, G., Casara, D. and Semenzato, G. Pulmonary alveolar macrophages from patients with active sarcoidosis express type IV collagenolytic proteinase. An enzymatic mechanism for influx of mononuclear phagocytes at site of disease activity. *J Clin Invest.*, 84 : 605-612, 1989
- 52) Hancock, W. W., Muller, W. A. and Cotran, R. S. Interleukin 2 receptors are expressed by alveolar macrophages during pulmonary sarcoidosis and are inducible by lymphokine treatment of normal human lung macrophages, blood monocytes, and monocyte cell line. *J Immunol.*, 138 : 185-191, 1987
- 53) Hancock, W. W., Kobzik, L., Colby, A. J., O'Hara, C. J., Cooper, A. G. and Godleski, J. J. Detection of lymphokines and lymphokine receptors in pulmonary sarcoidosis. Immunohistologic evidence that inflammatory macrophages express IL-2 receptors. *Am J Pathol.*, 123 : 1-8, 1986

- 54) Malkovsky, M., Loveland, B., North, M., Asherson, G. L., Gao, L., Ward, P. and Fiers, W. Recombinant interleukin-2 directly augments the cytotoxicity of human monocytes *Nature (London)*, 325 : 262-265, 1987
- 55) Zambello, R., Trentin, L., Feruglio, C., Bulian, P., Masciarelli, M., Cipriani, A., Agostini, C. and Semenzato, G. Susceptibility to lysis of pulmonary alveolar macrophages by human lymphokine-activated killer cells. *Cancer Res.*, 50 : 1768-1773, 1990
- 56) Perlstein, K. T., Palladino, M. A., Welter, K. and Vilcek, J. Purified human interleukin-2 enhances induction of immune interferon. *Cell Immunol.*, 80 : 1-9, 1983
- 57) Razma, A. G., Lynch, J. P., Wilson, B. S., Ward, P. A. and Kunkel, S. L. Expression of Ia-like (DR) antigen on human alveolar macrophages isolated by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis.*, 129 : 419-424, 1984
- 58) Agostini, C., Trentin, L., Zambello, R., Luca, M., Masciarelli, M., Cipriani, A., Marcer, G. and Semenzato, G. Pulmonary alveolar macrophages in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis: Characterization by monoclonal antibodies. *J Clin Immunol.*, 7 : 64-70, 1987
- 59) Venet, A., Hance, A. J., Sathliti, C., Robinson, W. S. and Crystal, R. G. Enhanced alveolar macrophage-mediated antigen induced T lymphocyte proliferation in sarcoidosis. *J Clin Invest.*, 75 : 293-301, 1985
- 60) Popp, W., Braun, O., Zwick, H., Rauscher, H. and Ritschka, L. Increased expression of HLA-DR antigen on alveolar macrophages in pulmonary diseases. *Virchow Archiv A Pathol Anat.*, 414 : 393-397, 1989
- 61) Spurzen, J. R., Saltini, C., Kirby, M., Konishi, K. and Crystal, R. G. Expression of HLA class II genes in alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis.*, 140 : 89-94, 1989
- 62) Haslam, P. L., Parker, D.J. and Townsend, P. Increases in HLA-DQ, DP, DR, and transferrin receptors on alveolar macrophages in sarcoidosis and allergic alveolitis compared with fibrosing alveolitis. *Chest*, 97 : 651-661, 1990
- 63) Costabel, U., Bross, K. J., Andreesen, R. and Matthys, H. HLA-DR antigens on human macrophages from bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax*, 41 : 261-265, 1986
- 64) Campbell, D. A. Bois, R. M., Butcher, R. G. and Poulter, L. W. The density of HLA-DR antigen expression on alveolar macrophages is increased in pulmonary sarcoidosis. *Clin Exp Immunol.*, 65 : 165-171, 1986
- 65) Ferro, T. J., Kern, J. A., Elias, J. A., Kamoun, M., Daniele, R. P. and Rossman, M. D. Alveolar macrophage, blood monocytes, and density fractionated alveolar macrophages differ in their ability to promote lymphocyte proliferation to mitogen and antigen. *Am Rev Respir Dis.*, 135 : 682-687, 1987
- 66) Gallagher, R. B., Guckian, M., Breda, A., Odium, C., Fitzgerald, M. X. and Feighery, C. Altered immunological reactivity in alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *Eur Respir J.*, 1 : 153-160, 1988
- 67) Lem, V. M., Lipscomb, M. F., Weissler, J. C., Nunez, G., Ball, E. J., Stastny, P. and Toews, G. B. Bronchoalveolar cells from sarcoid patients demonstrate enhanced antigen presentation. *J Immunol.*, 135 : 1766-1771, 1985
- 68) Goodwin, J. S. and Webb, D. R. Regulation of the immune response by prostaglandins. *Clin Immunol Immunopathol.*, 15 : 106-122, 1980
- 69) Kunkel, S. L. and Chensue, S. W. Prostaglandins and the regulation of immune responses. *Adv Inflamm Res.*, 7 : 93-109, 1984
- 70) Kunkel, S. L., Chensue, S. W., Plewa, M. and Hiagashi, G. I. Macrophage function in the *Schistosoma mansoni* egg-induced pulmonary granuloma. Role of arachidonic acid metabolites in macrophage Ia antigen expression. *Am J Pathol.*, 114 : 240-249, 1984
- 71) Chensue, S. W. and Kunkel, S. L. Arachidonic acid metabolism and macrophage activation. *Clin Lab Med.*, 3 : 677-694, 1983
- 72) Wolter, N. J., Kunkel, S. L., Lynch, J. P. and Ward, P. A. Production of cyclooxygenase products by alveolar macrophages in sarcoidosis. *Chest.*, 83 : 79-81, 1983
- 73) Snyder, D. S., Beller, D.I. and Unanue, E. R. Prostaglandins modulate macrophage Ia expression. *Nature*, 299 : 163-165, 1982
- 74) Fireman, E., Ben-Efraim, S. and Topilsky, M. Release of PGE2 and IL-1 as related to suppressive activity of alveolar macrophages from interstitial lung diseases. *Agents and Actions.*, 26 : 173-174, 1989
- 75) Bachwich, P. R., Lynch, J. P. and Kunkel, S. L. Arachidonic acid metabolism is altered in sarcoid alveolar macrophages. *Clin Immunol Immunopathol.*, 42 : 27-37, 1987
- 76) Rola-Pleszczynski, M. and Lemaire, I. Leukotrienes augment interleukin 1 production by human monocytes. *J Immunol.*, 135 : 3958-3961, 1985
- 77) Klebanoff, S. J., Vadas, M. A., Harlan, J. M., Sparks, L. H., Gamble, J. R., Agosti, J. M. and Waltersdorff,

- A. M. Stimulation neutrophils by tumor necrosis factor. *J Immunol.*, 136 : 4220-4225, 1986
- 78) Warren, J. S., Kunkel, S. L., Cunningham, T. W., Johnson, K. J. and Ward, P. A. Macrophage-derived cytokines amplify immune complex-triggered O₂-responses by rat alveolar macrophages. *Am J Pathol.*, 130 : 489-495, 1988
- 79) Aerts, C., Wallaert, B., Grosbois, J. M. and Voisin, C. Release of superoxide anion by alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci.*, 465 : 193-200, 1986
- 80) Strausz, J., Muller-Quernheim, J., Stepling, H., Borowski, A., and Ferlinz, R. Oxygen radical production of alveolar inflammatory cells in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Pneumologie*, 43 : 440-445, 1989
- 81) Calhoun, W. J. and Salisbury, S. M. Heterogeneity in cell recovery and superoxide production in buoyant, density-defined subpopulations of human alveolar macrophages from healthy volunteers and sarcoidosis patients. *J Lab Clin Med.*, 114 : 682-690, 1989
- 82) Martin, R. R., Lawrence, E. C., Teague, R. B., Gottlieb, M. S. and Putman, M. Chemiluminescence of lung macrophages and blood leukocytes in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis.*, 133 : 298-301, 1986
- 83) Baughman, R. P., Lower, E. E., Pierson, G. and Strohofer, S. Spontaneous hydrogenperoxide release from alveolar macrophages of patients with active sarcoidosis: Comparison with cigarette smokers. *J Lab Clin Med.*, 111 : 399-404, 1988
- 84) Fels, A. O. S., Nathan, C. F. and Cohn, Z. A. Hydrogen peroxide release from alveolar macrophages from sarcoid patients and by alveolar macrophages from normals after exposure to recombinant interferons α , β , and γ and 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. *J Clin Invest.*, 80 : 381-386, 1987
- 85) Cassatella, M. A. Berton, G., Agostini, C., Zambello, R., Trentin, L., Cipriani, A. and Semenzato, G. Generation of superoxide anion by alveolar macrophages in sarcoidosis : evidence for the activation of the oxygen metabolism in patients with high-intensity alveolitis. *Immunology*, 66 : 451-458, 1989
- 86) Basham, T. Y. and Merigan, T. C. Recombinant interferon- γ increases HLA-DR synthesis and expression. *J Immunol.*, 130 : 1492-1494, 1983
- 87) Skoskiewicz, M. J., Colvin, R. B., Schneeberger, E. E. and Russell, P. S. Widespread and selective induction of major histocompatibility complex-determined antigens in vivo by γ -interferon. *J Exp Med.*, 162 : 1645-1664, 1985
- 88) Gonwa, T. A., Frost, J. P. and Karr, R. W. All human monocytes have the capability of expression HLA-DQ and HLA-DP molecules upon stimulation with interferon- γ . *J Immunol.*, 137 : 519-524, 1986
- 89) Chang, R. J. and Lee, S. H. Effects of interferon- γ and tumor necrosis factor- α on the expression on Ia antigen on a murine macrophage cell line. *J Immunol.*, 137 : 2853-2856, 1986
- 90) Lechler, R. I., Norcross, M. A. and Germain, R. N. Qualitative and quantitative studies of antigen-presenting cell function by using I-A-expressing L cells. *J Immunol.*, 135 : 2914-2922, 1985
- 91) Lamontagne, L., Gaudies, J., Standnyk, A., Richards, C. and Jenkins, E. In vivo initiation of unstimulated in vitro interleukin-1 release by alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis.*, 131 : 326-330, 1985
- 92) Kobayashi, K., Allred, C., Cohen, S. and Yoshida, T. Role of interleukin 1 in experimental pulmonary granuloma in mice. *J Immunol.*, 134 : 358-364, 1985
- 93) Perussia, B., Dayton, E. T., Lazarus, R., Fanning, V. and Trinchieri, G. Immune interferon induces the receptor for monomeric IgG1 on human monocytic and myeloid cells. *J Exp Med.*, 158 : 1092-1113, 1983
- 94) Shalaby, M. R., Aggarwal, B. B., Rinderknecht, E., Svedersky, L. P., Finkle, B. S. and Palladino, M. A. Activation of human polymorphonuclear neutrophil functions by interferon- γ and tumor necrosis factors. *J Immunol.*, 135 : 2069-2073, 1985
- 95) Fertsch, D. and Vogel, S. N. Recombinant interferons increase macrophage Fc receptor capacity. *J Immunol.*, 132 : 2436-2439, 1984
- 96) Nakamura, M., Manser, T., Pearson, G. D. N., Daley, M. J. and Geffer, M. L. Effect of IFN- γ on the immune response in vivo and on gene expression in vitro. *Nature*, 307 : 381-382, 1984
- 97) Zlotnik, A., Shimonkevitz, R. P., Geffer, M. L., Kappeler, J. and Marrack, P. Characterization of the γ -interferon mediated induction of antigen-presenting ability in P388D1 cells. *J Immunol.*, 131 : 2814-2820, 1983
- 98) Knop, J., Stremmer, R., Neumann, C., Maeyer, E. D. and Macher, E. Interferon inhibits the suppressor T cell response of delayed-type hypersensitivity. *Nature*, 296 : 757-759, 1982
- 99) Nedwin, G. E., Svedersky, L. P., Bringman, T. S., Palladino, M. A. and Goeddel, D. V. Effect of interleukin 2, interferon- γ , and mitogens on the production of tumor necrosis factors α and β . *J Immunol.*, 135 : 2492-2497, 1985
- 100) Pinkston, P., Bitterman, P. B. and Crystal, R. C. Spontaneous release of interleukin-2 by lung T lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis. *N Engl J*

- Med., 308 : 793-800, 1983
- 101) Strieter, R. M., Remick, D. G., Lynch, J. P., Spengler, R. N. Kunkel, S. L. Interleukin-2-induced tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene expression in human alveolar macrophages and blood monocytes. *Am Rev Respir Dis.*, 139 : 335-342, 1989
- 102) Dinarello, C. A., Cannon, J. C., Wolff, S. M., Bernheim, H. A., Beutler, B., Cerami, A., Figari, I. S., Palladino, M. A. and O'Connor, J. V. Tumor necrosis factor (Cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Immunol.*, 163 : 1433-1450, 1986
- 103) Hunninghake, G. W., Glazier, J., Monick, M. M. and Dinarello, C. A. Interleukin-1 is a chemotactic factor for human T-lymphocytes. *Am Rev Respir Dis.*, 135 : 66-71, 1986
- 104) Miossec, P., Yu, C. L. and Ziff, M. Lymphocyte chemotactic activity of human interleukin 1. *J Immunol.*, 133 : 2007-2011, 1984
- 105) Knudsen, P. J., Dinarello, C. A. and Strom, T. B. Prostaglandins posttranscriptionally inhibit monocyte expression of interleukin 1 activity by increasing intracellular cyclic adenosine. *J Immunol.*, 137 : 3189-3194, 1986
- 106) Lipsky, P. E., Thompson, P. A., Rosenwasser, L. J. and Dinarello, C. A. The role of interleukin 1 in human B cell activation: Inhibition of B cell proliferation and the generation of immunoglobulin-secreting cells by an antibody against human leukocytic pyrogen. *J Immunol.*, 130 : 2708-2714, 1983
- 107) Kehrl, J. H. and Miller, A. and Fauci, A. S. Effect of tumor necrosis factor α on mitogen-activated human B cells. *J Exp Med.*, 166 : 786-791, 1987
- 108) Pohlman, T. H., Stanness, K. A., Beatty, P. G., Ochs, H. D. and Harlan, J. M. An endothelial cell surface factor (s) induced in vitro by lipopolysaccharide, interleukin 1, and tumor necrosis factor- α increases neutrophil adherence by a CDw18 dependent mechanism. *J Immunol.*, 136 : 4548-4553, 1986
- 109) Pober, J. S., Gimbrone, M. A., Lapierre, L. A., Mendrick, D. L., Fiers, W., Rothlein, R. and Springer, T. A. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *J Immunol.*, 137 : 1893-1896, 1986
- 110) Sato, N., Goto, T., Haranaka, K., Satomi, N., Nariuch, H., Mano-Hirano, Y. and Sawasaki, Y. Actions of tumor necrosis factor on cultured vascular endothelial cells : Morphologic modulation, growth inhibition, and cytotoxicity. *JNCI.*, 76 : 1113-1121, 1986
- 111) Libby, P., Ordovas, J. M., Auger, K. R., Robbins, A. H., Birinyi, L. K. and Dinarello, C. A. Endotoxin and tumor necrosis factor induce interleukin-1 gene expression in adult human vascular endothelial cells. *Am J Pathol.*, 124 : 179-185, 1986
- 112) Murray, H. W., Scavuzzo, D., Jacobs, J. L., Kaplan, M. H., Libby, D. M., Schieler, J. and Roberts, R. B. In vitro and in vivo activation of human mononuclear phagocytes by interferon- γ . Studies with normal and AIDS monocytes. *J Immunol.*, 138 : 2457-2462, 1987
- 113) Nathan, C. F., Prendergast, T. J., Wiebe, M. E., Stanley, E. R., Platzner, E., Remold, H.G., Welte, K., Rubin, B. Y. and Murray, H. W. Activation of human macrophages. Comparison of other cytokines with interferon- γ . *J Exp Med.*, 160 : 600-605, 1984
- 114) Claeys, H., Damme, J. V., Ley, M. D., Vermylen, C. and Billiau, A. Activation of natural cytotoxicity of human peripheral blood mononuclear cells by interferon : a kinetic study and comparison of different interferon types. *Brit J Haematol.*, 50 : 85-94, 1982
- 115) Bitterman, P., Rennard, S., Keogh, B., Adelberg, S. and Crystal, R. G. Chronic alveolar macrophage release of fibronectin and alveolar macrophage derived growth factor correlated with functional deterioration in fibrotic lung disease. *Clin Res.*, 31 : 414A, 1983

要 約

間質性肺炎患の肺病変の検討は気管支肺胞洗浄法の開発により病巣よりの免疫担当細胞を容易に得られるようになり近年急速に発展した。一方では分子生物学の進歩はこれら細胞の産生する各種サイトカイン、代謝産物の分離と、その作用機序を明らかにした。そしてサルコイドーシスの肺病巣の免疫担当細胞においても細胞表面抗原の発現異常、外来抗原の貪食・消化の異常、サイトカインの産生・放出の異常、活性酸素の産生・放出の異常、アラキドン酸代謝の異常等、多岐にわたって多くの成績が報告されている。本論文では免疫担当細胞のうち、特に肺マクロファージの機能異常とサ症の初期病変と考えられる肺胞へのリンパ球の異常集積、alveolitis 形成および胞隔の線維化との関与について検討をおこない、本症の発症機序について考察を加えた。

(1990年10月31日受理)