

HTLV-I 関連細気管支・肺胞異常症 (HABA) における肺組織中 ADF の検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

北 村 智 樹

(平成 5 年 7 月 14 日受稿)

Key words : HTLV-I Associated Bronchiolo-alveolar Disorder : HABA, ATL-derived factor : ADF, Diffuse panbronchiolitis, Idiopathic interstitial pneumonia, Anti HTLV-I antibody

緒 言

レトロウイルス¹⁻⁴⁾である, Human T lymphotropic virus I (以下 HTLV-I) の感染に伴い, HTLV-I 感染 T リンパ球から, ATL 由来因子 ATL-derived factor : ADF が産生される。この ADF は自分自身の増殖因子に係わるとされるインターロイキン 2 (IL-2) の受容体のひとつ, IL-2R/p55, 即ち Tac 抗原⁵⁻⁸⁾の発現に働き, オートクライン様メカニズムに作用している可能性, さらには細胞の分化や活性化にも係わり, 種々のウイルス感染にも深く関連している基本的な物質である可能性が淀井により報告⁹⁻¹²⁾されている。この ADF は complementary DNA 塩基配列から推定されるアミノ酸配列から酸化還元酵素である Thioredoxin¹³⁻¹⁵⁾と同一分子であることが判明している。

びまん性汎細気管支炎 (以下 DPB)¹⁶⁻¹⁸⁾, 特発性間質性肺炎 (以下 IIP)^{19,20)} のような慢性進行性であり, かつ難治性の肺疾患の中にその経過中に成人 T 細胞白血病 Adult T cell leukemia²¹⁾ (ATL) を併発あるいは抗 HTLV-I 抗体陽性のものがあり, 木村はこれを HTLV-I 関連細気管支・肺胞異常症 (HTLV-I Associated Bronchiolo-alveolar Disorder : HABA) として報告²²⁻²⁷⁾してきた。

今回 HABA 症例, DPB 並びに IIP 症例において, HTLV-I と肺局所におけるこれらの特異病態形成との関連を検討する目的で, 肺組織

中 ADF の局在について抗 ADF 抗体を 1 次抗体として用いた avidin-biotin-complex method (ABC 法) による免疫組織染色法により検討を行ったので報告する。

対象並びに方法

1. 対象症例

肺組織中の ADF の局在を検討した対象症例は, HABA の bronchiolar type (以下 HABA-B) 3 例, HABA の alveolar type (以下 HABA-A) 1 例, DPB 6 例, IIP 5 例の合計 15 例であった (Table 1)。HABA-B 及び DPB は自覚症状, 肺の聴診所見, 肺機能検査, 胸部 X 線像, 肺生検組織像等について厚生省研究班の DPB 診断の手引き²⁸⁾により診断した。一方, HABA-A 及び IIP は同様に厚生省研究班の IIP 診断基準¹⁹⁾により診断した。性別は男性 9 例, 女性 6 例で, 年齢は 19 歳から 79 歳までであった。

2. 抗 HTLV-I 抗体検出法

抗 HTLV-I 抗体の検出法は日沼ら¹⁾の間接蛍光抗体法に準じて, HTLV-I 持続感染細胞株である, MT-1 細胞²⁹⁾と MT-2 細胞³⁰⁾を用いて判定した。MT-1 細胞と MT-2 細胞を phosphate buffered saline (PBS) で洗浄後塗抹標本を作製し, 冷風乾燥後アセトンにて 10 分間固定した。次いで被検血清を PBS で 10 倍希釈し, 室温で 30 分間反応させ, 洗浄後 2 次抗体として FITC 標識抗ヒト IgG 家兎 F(ab)² 抗体を 30 分間反応させ, 再度 PBS にて洗浄後 50% glycerin

PBS にて封入し、落射型蛍光顕微鏡にて観察した。蛍光を認めない場合を陰性、細胞質に点状、顆粒状に蛍光を認める場合を granular pattern、又はほぼ均一に蛍光を認める場合を diffuse pattern の 2 つに陽性反応を区別し、陽性蛍光所見として MT-1 が granular に数%染色され、MT-2 の 70~80% が diffuse に染色される状態を抗 HTLV-I 抗体陽性、一方 MT-1 と MT-2 が共に diffuse pattern あるいは MT-2 のみが、diffuse に染色されるものを、抗 HTLV-I 抗体は陰性であるが、HTLV-I 関連反応^{22-24,31)}陽性とした。MT-2 diffuse pattern は陽性範囲が広く抗 HTLV-I 抗体及びその関連反応を包括するものである。又何れの検査においても常に抗 HTLV-I 抗体陽性血清 (抗体価 640 倍) と抗体陰性の健康人血清をコントロールとして用いた。

3. 肺組織採取法

肺組織の採取法としては transbronchial lung biopsy 9 例、open lung biopsy 2 例、及び剖検 4 例であった。

4. 免疫組織染色法

抗 ADF 抗体を 1 次抗体として用いた免疫組織染色の方法は、transbronchial lung biopsy、

open lung biopsy、もしくは剖検により採取した肺組織をホルマリン固定後パラフィン包埋し、4.5 μ m に薄切したパラフィン切片の脱パラフィン標本を作製し、内因性 peroxidase を阻止する目的で、0.3% 過酸化水素メタノールを組織切片に滴下し、室温にて 6 分間反応させ PBS にて洗浄後非特異的染色を防ぐ目的で、正常やギの血清を組織切片に滴下し、室温で 10 分間反応後 PBS にて洗浄した。

1 次抗体として抗 ADF 抗体 (京大淀井教授提供) を、0.5% の bovine serum albumin を含む PBS を使用して 5 μ g/ml に希釈し、この抗 ADF 抗体を組織切片と moist chamber 内にて 37 $^{\circ}$ C、60 分間反応後 PBS にて洗浄した。次いで、2 次抗体として Universal Rabbit Kit system (Biomeda corp., Foster, U.S.A.) を用い、biotin 標識抗家兎 IgG 抗体と moist chamber 内にて 37 $^{\circ}$ C、10 分間反応後 PBS にて洗浄した。次いで peroxidase-avidin を組織切片と moist chamber 内にて 37 $^{\circ}$ C、10 分間反応させ、発色試薬を加え、hematoxyllin による counter staining を行い、peroxidase の褐色の呈色反応をもって ADF 陽性所見とし、肺組織中 ADF

Table 1 Subjects for immunohistochemical staining with anti-ADF antibody in HTLV-I associated bronchiolo-alveolar disorder (HABA), Diffuse panbronchiolitis (DPB), and Idiopathic interstitial pneumonia (IIP)

Case	Disease	Sex	Age	Anti HTLV-I antibody	Tissue obtained by
No. 1	HABA-B	M	34	+	TBLB
No. 2	HABA-B	F	69	+	TBLB
No. 3	HABA-B	F	38	+	OLB
No. 4	HABA-A	M	70	+	AUTOPSY
No. 5	DPB	M	50	Related reaction +	TBLB
No. 6	DPB	M	45	Related reaction +	TBLB
No. 7	DPB	M	19	-	OLB
No. 8	DPB	F	46	-	TBLB
No. 9	DPB	F	32	-	TBLB
No. 10	DPB	M	49	-	TBLB
No. 11	IIP	F	58	Related reaction +	AUTOPSY
No. 12	IIP	F	56	Related reaction +	TBLB
No. 13	IIP	M	79	-	AUTOPSY
No. 14	IIP	M	47	-	AUTOPSY
No. 15	IIP	M	64	-	TBLB

TBLB : transbronchial lung biopsy, OLB : open lung biopsy

の局在を光学顕微鏡下に判定した。尚、1次抗体として正常家兎 IgG 抗体を用いて反応させ、陰性コントロールとした

成 績

1. 対象症例における抗 HTLV-I 抗体の判定

HABA 症例は4例全例抗 HTLV-I 抗体が陽性であり、HABA-B 症例は全例末梢血中に ATL

細胞が低率ではあるが出現している。一方、HABA-A 症例は末梢血中に ATL 細胞が出現しておらず、ATL のキヤリヤー状態である。また、DPB では症例5及び症例6の2例、一方、IIP では症例11、症例12の2例が間接蛍光抗体法¹⁾によって HTLV-I 関連反応が陽性であった。

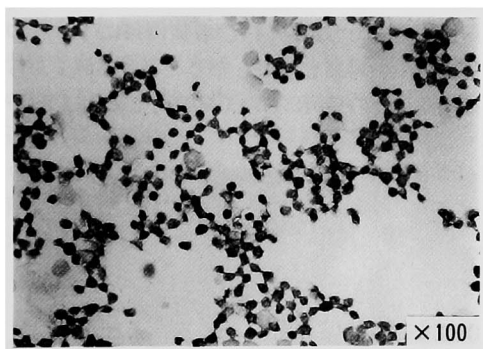


Fig. 1 Immunochemical staining of MT-1 cells with anti-ADF antibody ($\times 100$). Cytoplasm were positive, but nuclei were negative.

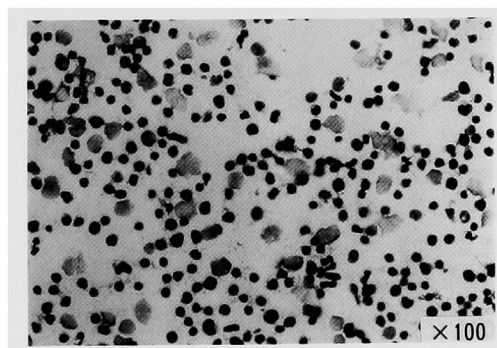


Fig. 2 Immunochemical staining of MT-2 cells with anti-ADF antibody ($\times 100$). Cytoplasm were positive, but nuclei were negative. MT-2 cells were stained positively more than MT-1 cells.

Table 2 Localization of ADF in the lung tissues of HTLV-I associated bronchiolo-alveolar disorder (HABA), Diffuse panbronchiolitis (DPB), and Idiopathic interstitial pneumonia (IIP)

Case	Disease	ADF positive lung tissue			
		Bronchial epithelium	Alveolar epithelium	Vascular endothelium	Desquamative cell
No. 1	HABA-B	##	+	+	+
No. 2	HABA-B	+	+	+	-
No. 3	HABA-B	##	+	+	+
No. 4	HABA-A	+	-	-	-
No. 5	DPB	+	-	-	-
No. 6	DPB	-	-	-	-
No. 7	DPB	-	-	-	-
No. 8	DPB	-	-	-	-
No. 9	DPB	-	-	-	-
No. 10	DPB	-	-	-	-
No. 11	IIP	-	-	-	-
No. 12	IIP	-	-	-	-
No. 13	IIP	+	-	-	-
No. 14	IIP	+	-	-	-
No. 15	IIP	-	-	-	-

- : negative, + : weakly positive, + : moderately positive, ## : strongly positive.

2. MT-1 細胞と MT-2 細胞における ADF の検討

HTLV-I 持続感染細胞株である MT-1 細胞、及び MT-2 細胞について抗 ADF 抗体を 1 次抗体として用いた ABC 法により免疫染色を行い、細胞内 ADF の分布を判定した。HTLV-I の感染細胞が数%しか存在しない MT-1 細胞では、9.5%の ADF 陽性細胞が認められた。ADF の染色パターンについては、細胞質が均一に褐色に染色され、細胞の核部分は染色されていなかった (Fig. 1)。

一方、MT-2 細胞では、67.2%の細胞が ADF 陽性所見を呈し、ADF の染色パターンについては MT-1 細胞と同様に細胞質が均一に褐色に染色されており、細胞の核部分は染色されていなかった (Fig. 2)。尚、ADF 陽性の MT-2 細胞は MT-1 細胞に比し細胞質は濃く染色されて

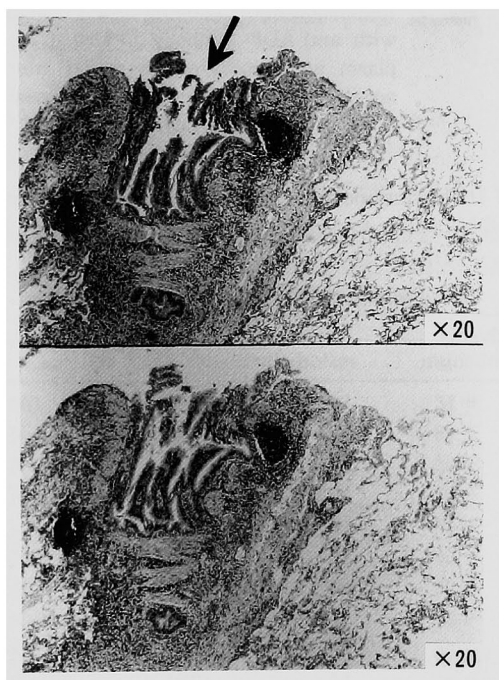


Fig. 3 Immunohistochemical staining with anti-ADF antibody of case 3 (HABA-B) ($\times 20$). Bronchial epithelia were strongly positive as shown by the arrow (the upper one). The lower one was negative control stained with rabbit normal serum.

いた。

3. 肺組織中 ADF の局在の検討

1) HABA 症例

HABA 4 例では全例の肺組織中に ADF の局在が証明された (Table 2)。ADF の肺組織中の分布については、気管支上皮細胞 (Fig. 3—6)、肺胞上皮細胞、血管内皮細胞に陽性であり、さらに肺胞腔あるいは気道内に脱落した肺胞マクロファージを主体とする細胞にも ADF が陽性であった (Fig. 4)。各症例毎に ADF の肺組織中の局在を検討したところ、症例 1 から症例 4 までの全例において気管支上皮細胞は ADF

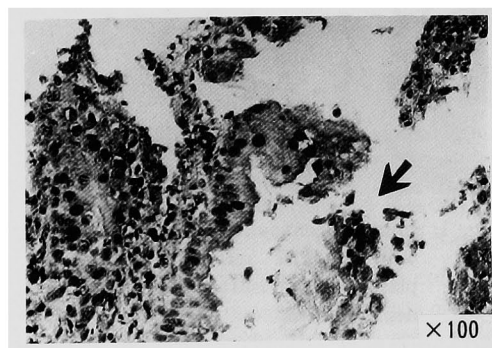


Fig. 4 Immunohistochemical staining with anti-ADF antibody of case 3 (HABA-B). Bronchial epithelia were strongly positive. Desquamative cells were also positive as shown by the arrow ($\times 100$).

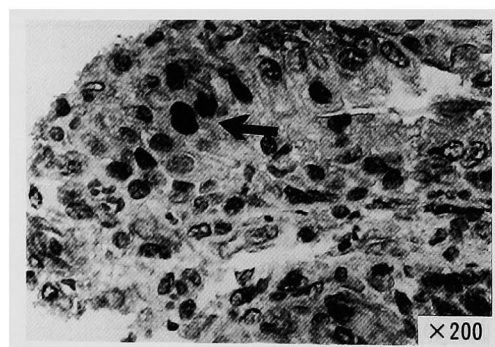


Fig. 5 Immunohistochemical staining with anti-ADF antibody of case 3 (HABA-B). Bronchial epithelia were strongly positive. Nuclei of bronchial epithelia were also positive as shown by the arrow ($\times 200$).

が陽性であった。さらに症例3では ADF が気管支上皮細胞の核にも認められた(Fig. 5)。症例1から症例3までの HABA-B 全例で肺胞上皮細胞、血管内皮細胞に ADF が陽性であり、うち症例1、症例3では気道内の脱落細胞や一部細胞周囲の間質も陽性に染色された。

2) DPB 症例

DPB では6例中1例(16.7%)、即ち症例5においてのみ、気管支上皮細胞に ADF の局在が証明された(Table 2, Fig. 7)。本例では気管支上皮細胞以外に HABA-B 症例で ADF の認められた肺胞上皮細胞、血管内皮細胞、気道内の脱落細胞等については陰性であった。さらに抗 HTLV-I 抗体は全例陰性であるが、HTLV-I 関連反応は6例中2例に陽性であり、本例も HTLV-I 関連反応陽性であった。

3) IIP 症例

IIP では5例中2例(40%)、即ち症例13、症例14において気管支上皮細胞に限局した ADF の局在が証明された(Table 2, Fig. 8)。尚 IIP における HTLV-I 関連反応は5例中2例に陽性であったが、ADF 陽性であった症例13、症例14では HTLV-I 関連反応陰性であった。

4) ADF 発現の疾患別並びに組織別検討

全体的に各種肺組織中細胞での ADF の発現は HABA では DPB、IIP に比べ強く染色されており、ADF 発現量に差があると思われる。各種細胞間での比較では気管支上皮細胞で最も強く認められ、次いで肺胞上皮細胞、脱落細胞、

そして血管内皮細胞では最も軽度の ADF 発現であった。

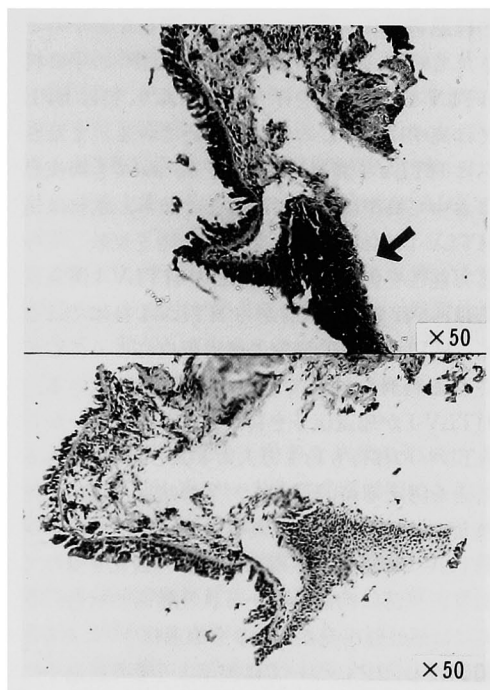


Fig. 7 Immunohistochemical staining of case 5 (DPB) with HTLV-I related reaction with anti-ADF antibody ($\times 50$). Bronchial epithelia were positive as shown by the arrow (the upper one). The lower one was negative control stained with normal rabbit serum.

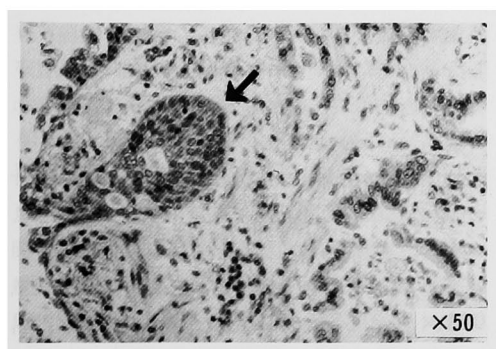


Fig. 6 Immunohistochemical staining of case 4 (HABA-A) with anti-ADF antibody ($\times 50$). Bronchial epithelia were positive as shown by the arrow.



Fig. 8 Immunohistochemical staining of case 14 (IIP) with anti-ADF antibody ($\times 100$). Bronchial epithelia were positive as shown by the arrow.

考 察

DPB 及び IIP は難治である上に慢性進行性の経過をとり、病因についても現在なお不明とされている。これら DPB 及び IIP の中に抗 HTLV-I 抗体陽性を示すものがあり、特に DPB では高率に ATL の併存を認めている。またさらに HTLV-I 関連反応^{22-24,31)}についても両疾患において高率に陽性であることから、木村は抗 HTLV-I 抗体が陽性化する前段階を反映している可能性を指摘している。この HTLV-I 関連反応は、これまでの検討から HTLV-I 自体ではなく、HTLV-I 感染細胞の構成蛋白によって惹起される特異な反応であると推察されている。HTLV-I が癌遺伝子を持たず、キャリアーから ATL への移行も約 1 万人に 1 人とわずかであることを考える時、HABA²²⁻²⁷⁾の病態では宿主免疫能において重要な働きを示すリンパ球が HTLV-I 感染により既に何等かの変化を受けており、一部は前癌状態から良性腫瘍の状態、さらには悪性腫瘍発症に至る発癌過程^{26,32)}にあると思われる。IIP については従来よりその経過中に高率に肺癌の合併^{26,33,34)}をみることが知られている。この経過はあたかもウイルス関与の明らかな肝炎から肝硬変に進行し、肝細胞癌を合併するに至る経過³⁵⁾と相似性がある。一方 DPB については慢性下気道感染症を伴う免疫異常状態の存在や、病理組織学的な検討における細気管支周囲へのリンパ球などの円形細胞浸潤ないしは bronchus-associated lymphoid tissue (BALT)³⁶⁾の過形成であるとの考え方などから、本症の発症に HTLV-I をはじめとするウイルス感染関与の可能性が考えられる。

HTLV-I 感染により引き起こされるリンパ球の異常は、HTLV-I の RNA が逆転写を受け DNA に読みかえられてリンパ球の中にプロウイルスとして組み込まれることである。このプロウイルス遺伝子は 4 つの部分から成るといわれ、そのひとつに pX 遺伝子部位があり、pX 遺伝子産物である p40/Tax 蛋白は、Tリンパ球増殖因子である IL-2 に対するレセプター、即ち IL-2R/p55 (Tac抗原)を持続的³⁷⁾に発現³⁸⁾し、さらに癌化作用に関連して転写機能を亢進させ

る機構のあることが新たに判明^{39,40)}している。即ち HTLV-I 感染により pX 遺伝子の働きによる IL-2 レセプターの発現から Tリンパ球の持続的増殖がもたらされ、ATL のみならず DPB、IIP の発症、さらにはその進展に深く関与していると考えられた。

HTLV-I 感染 Tリンパ球からの ADF 産生が淀井により報告⁹⁻¹²⁾され、ADF の分子特性は分子量約 13KD、等電点 5 の酸性蛋白であり、酸化還元酵素である Thioredoxin¹³⁻¹⁵⁾と同一分子であることが判明している。この Thioredoxin は methionine sulfoxide の還元作用を持つ物質^{11,42)}で -Cys-Gly-Pro-Cys- の部位が活性作用を有し、シスチン残基のプロトン供与により、標的蛋白の S-S 結合を開裂させる還元活性を示す。Thioredoxin は大腸菌ではバクテリオファージ感染に伴い誘導され、ファージ DNA の合成回路を促進³⁸⁾し、有核細胞では単純に酸化還元酵素としてだけでなく、蛋白合成の開始、インスリン活性の調節、グルココルチコイドレセプターの活性化などが報告⁴³⁻⁴⁵⁾されている。淀井らは、ADF の complementary DNA (cDNA) を基にその蛋白の疎水性分析を行い、N 末端の 15 残基、Thioredoxin との相同部位、C 末端の約 30 残基が親水性に富んでいることを明らかにし、これらの合成ペプチドを作製した。さらに、家兎をこの合成ペプチドで感作し、抗 ADF 抗体を作成¹¹⁾し、細胞内の ADF の分布、HTLV-I 感染と ADF 産生との関連、及び各種病理あるいは正常組織中の ADF 分布を検索した。正常組織では活性化リンパ球のみならず、胸腺及びリンパ節では、非リンパ系の樹枝状細胞に ADF 発現が認められ、病的状態として ATL 患者の皮膚組織、hepatitis B virus 陽性肝癌組織、その他 human papilloma virus や Epstein-Barr virus の感染した組織などもその発現が認められており、各種ウイルス感染と ADF 発現との関連性を推定^{11,43)}している。とりわけ子宮頸癌組織では、*in situ* hybridization 法により子宮内膜の初期癌病変部に human papilloma virus DNA の発現と ADF 蛋白との間に相関が証明⁴⁶⁾されている。ADF はまた、紫外線や放射線照射によっても皮膚上皮に誘導されることが報告^{43,44)}

されている。

今回、抗 ADF 抗体を 1 次抗体として用いた免疫組織染色法により HABA, DPB, 並びに IIP の肺組織中の ADF の局在について検討を行い、細気管支肺胞領域の特異な病態と HTLV-I との関連を追求した。予備実験として行った MT-1 細胞と MT-2 細胞における ADF 検出では MT-1 で約 10%, MT-2 で約 70% の細胞に ADF 陽性であり、各々、これまでの検討^{29,30)}から明らかにされている MT-1, MT-2 細胞中の HTLV-I 感染細胞比率と一致しており、HTLV-I の感染状態を ADF の検出から推定できることが明らかにされた。次に肺組織中の ADF の局在の検討では、HABA 症例 4 例全例、DPB 6 例中 1 例、及び IIP 5 例中 2 例の肺組織において ADF の局在が明らかにされた。HABA 症例では ADF が気管支上皮細胞、肺胞上皮細胞、血管内皮細胞、及び気道内の脱落細胞に陽性であった。一方、HTLV-I 関連反応陽性の DPB 症例 1 例及び HTLV-I 関連反応陰性の IIP 症例 2 例では ADF が気管支上皮細胞に限局して陽性であった。HABA 症例における肺組織中 ADF の分布から、肺に局在する HTLV-I 感染 T リンパ球によって産生された ADF がリンパ系組織に留まらず、肺組織内に広範な影響を及ぼしていることが考えられた。ADF 発現量を免疫染色の程度から半定量的に判定して比較したところ、HABA では DPB, IIP に比べ多量に ADF が発現していると思われる。また血管内皮細胞に比べ気管支上皮細胞、肺胞上皮細胞での発現量が明らかに多く認められており、病態との関連で注目される。DPB 及び IIP の陽性所見として、ADF は気管支上皮細胞に限局して陽性で HABA とは異なっており、潜在的な HTLV-I 感染状態、あるいは HTLV-I に関連した他のレトロウイルス感染などの可能性が考えられた。

HABA の特異病態における ADF の役割については、リンパ球の増殖に係わる IL-2R/p55 (Tac 抗原) の発現作用、それに続く T リンパ球の持続的増殖、さらには細気管支肺胞領域における BALC 様のリンパ球集簇形成あるいは肉芽腫形成といった直接的な作用が考えられ

る。さらにリンパ球やマクロファージの活性化⁴⁷⁾により産生される各種サイトカイン⁴⁸⁻⁵⁰⁾が HABA の病態形成に重要な働きをしている可能性も考えられた。最近、気管支上皮細胞から insulin like growth factor (IGF) が産生される報告^{49,50)}がなされ、この IGF には線維芽細胞、及び平滑筋細胞の増殖促進作用⁵⁰⁾が認められている。HABA 症例、DPB 並びに IIP 症例において気管支上皮細胞に局在の証明された ADF の役割については、充分明らかではない。しかしながら、この ADF により亢進する気管支上皮細胞の IGF 産生が肺の線維化を含めた器質的病変形成に関与していることが推察された。

結 論

細気管支肺胞領域に特異な病態を形成する HABA, DPB 並びに IIP の病態解明の目的で肺組織中 ADF の局在を検討した。

1. MT-1, MT-2 細胞では各々約 10%, 約 70% の細胞の細胞質に ADF の局在が証明されたが、核部分には認めなかった。

2. 肺組織における検討では、HABA 4 例全例、HTLV-I 関連反応陽性の DPB 1 例、HTLV-I 関連反応陰性の IIP 2 例において ADF が陽性であった。

3. ADF の肺組織中の分布については、HABA では各種上皮細胞、一部間質から気道脱落細胞にまで証明され、DPB, IIP では気道上皮細胞のみに証明された。

4. DPB, IIP における ADF 陽性症例では、抗 HTLV-I 抗体は陰性であり、HTLV-I 関連反応が陽性の症例と陰性のものが認められた。

以上より、HABA では肺局所において、HTLV-I 感染 T リンパ球から産生される ADF が特異病態の形成に関与していることが推察された。一方、ADF 陽性の DPB, IIP においては、HTLV-I の潜在的な感染状態、あるいは関連するウイルス感染が存在しており、発症あるいは病態進展と密接に関連している可能性が推察された。

稿を終えるにあたり、終始御指導御校閲を賜りました恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表わしますと

共に、御指導御助言を頂きました多田慎也講師に深謝致します。

尚、本論文の要旨は平成2年度厚生省特定疾患び

まん性肺疾患調査研究班及び第31回日本胸部疾患学会総会において発表した。

文 献

- 1) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita K, Shirakawa S and Miyoshi I: Adult T cell leukemia: Antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* (1981) **78**, 6476—6480.
- 2) Yodoi J, Takatsuki K and Masuda T: Two cases of T-cell chronic leukemia in Japan. *N Engl J Med* (1974) **290**, 572—573.
- 3) Uchiyama T, Yodoi J and Sagawa K: Adult T-cell leukemia: Clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* (1977) **50**, 481—492.
- 4) Poietz BJ, Ruscetti FW and Gadzer AF: Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* (1980) **77**, 7415—7419.
- 5) Uchiyama T, Broder S and Waldmann TA: A monoclonal antibody reactive with activated and functionally mature human T cells. *J Immunol* (1981) **126**, 1393—1403.
- 6) Leonard WA, Depper JM and Uchiyama T: A monoclonal antibody that appears to recognize the receptor for human T-cell growth factor. *Nature* (1982) **300**, 267—269.
- 7) Nikaido T, Shimizu A and Ishida N: Molecular cloning of cDNA encoding human interleukin 2 receptor. *Nature* (1984) **311**, 631—635.
- 8) Leonard WJ, Crabtree GR and Depper JM: Molecular cloning and expression of cDNAs for human interleukin 2 receptor. *Nature* (1984) **311**, 626—631.
- 9) Yodoi J, Tagaya Y, Okada M, Hirata M, Namba T, Naramura M, Matsushima K, Uchiyama T and Maeda M: IL-2 receptor gene regulation by cytokines: role of ATL-derived factor (s) in ATL. *Acta Histochem Cytochem* (1986) **19**, 719—734.
- 10) Tagaya Y, Maeda Y and Mitsui A: ATL-derived factor (ADF), an IL-2 receptor/Tac inducer homologous to thioredoxin: Possible involvement of dithiol-reduction in the IL-2 receptor induction. *EMBO J* (1989) **8**, 757—764.
- 11) 多賀谷温, 増谷 弘, 淀井淳司: ウイルス感染と ADF (ATL由来因子). *実験医学* (1989) **7**, 764—769.
- 12) 若杉 尋, 多賀谷温, 若杉なおみ, Tursz T, 淀井淳司: 3 B 6 -IL-1 と ADF (ATL-derived Factor) *Med Immunol* (1989) **18**, 721—730.
- 13) Grippo JF, Tienrungroj W, Damer MK, Housley PR and Pratt WB: Evidence That the Endogenous Heat-stable Glucocorticoid Receptor-activating Factor Is Thioredoxin. *J Biol Chem* (1983) **258**, 13658—13664.
- 14) Holmgren A and Luthman M: Tissue Distribution and Subcellular Localization of Bovine Thioredoxin Determined by Radioimmunoassay. *American Chemical Society* (1978) **17**, 4071—4077.
- 15) Holmgren A: Thioredoxin. *Annu Rev Biochem* (1985) **54**, 237—271.
- 16) 本間日臣, 三上理一郎, 山中 晃: 肺感染症と心肺性危機. *呼吸と循環* (1956) **4**, 67—75.
- 17) 本間日臣: びまん性汎細気管支炎 (びまん性呼吸細気管支炎). *日内会誌* (1976) **65**, 645—659.
- 18) Honnma H, Yamanaka A, Tanimoto S, Tamura M, Chijimatsu Y, Kira S and Izumi T: Diffuse panbronchiolitis, A disease of the transitional zone of the lung. *Chest* (1983) **83**, 63—69.

- 19) 本間行彦：特発性間質性肺炎，病名の一致について，厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班，昭和55年度研究報告書（1980）pp 3.
- 20) Hammann L and Rich AR：Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Bull Johns Hopkins Hosp (1944) **74**, 177—212.
- 21) 高月 清，内山 卓，佐川公燾：リンパ系腫瘍細胞の表面マーカー — 新しい概念としての成人T細胞白血病. 臨床血液（1976）**17**, 416—421.
- 22) 木村郁郎，大槌泰亮，坪田輝彦，高橋 功，中田安成，高橋 清，上田暢男，平木俊吉，多田慎也，十川重次郎，白石高昌，米井敏郎：びまん性汎細気管支炎における成人T細胞白血病の発症並びに ATLA 関連反応の出現について，日本胸部疾患学会雑誌（1987）**25**, 240—244.
- 23) 木村郁郎，大槌泰亮，坪田輝彦，高橋 功，中田安成，高橋 清，平木俊吉，多田慎也，十川重次郎，名部誠，米井敏郎，真田 浩：特発性間質性肺炎における ATLA 関連反応並びに成人T細胞白血病様細胞の出現について，日本胸部疾患学会雑誌（1987）**25**, 245—250.
- 24) Kimura I, Tsubota T and Tada S：Presence of Antibodies against adult T cell Leukemia Antigen in the Patients with Chronic Respiratory Disease. Acta Med Okayama (1986) **40**, 281—284.
- 25) 木村郁郎：びまん性汎細気管支炎（DPB）の免疫能 — 成人T細胞白血病の併発を認める —. 医学のあゆみ（1987）**140**, 194.
- 26) 木村郁郎：HTLV-I 関連細気管支・肺胞異常症 HTLV-I associated bronchiolo-alveolar disorder (HABA) — DPB, IIP における ATL の存在とその本態 —. 日本胸部臨床（1988）**47**, 283—293.
- 27) 木村郁郎：HABA (HTLV-I associated bronchiolo-alveolar disorder). Med Immunol (1989) **18**, 769—775.
- 28) 谷本晋一，本間日臣：びまん性汎細気管支炎診断の手引きについて，厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班，昭和57年度研究報告書（1982）pp 49—50.
- 29) Miyoshi I, Kubonishi I, Sumida M, Hiraki S, Tsubota T, Kimura I, Miyamoto K and Sato J：A novel T-cell line derived from adult T-cell leukemia. Gann (1980) **71**, 155—156.
- 30) Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S and Shiraishi Y：A T-cell line derived from normal human cord leukocytes by coculturing with human leukemia T-cells. Gann (1981) **72**, 978—981.
- 31) 木村郁郎，坪田輝彦，中田安成，高橋 清，平木俊吉，多田慎也，十川重次郎，白石高昌，藤田豊明：慢性進行性間質性肺疾患（DPB, IIP）における ATLA 抗体並びにその関連反応に関する研究 — DPB と成人T細胞白血病の併発例を含めて —. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班，昭和61年度研究報告書（1986）pp 47—50.
- 32) 山口一成，熊谷 嵩，麻生範雄：くすぶり型 ATL の病態 — HTLV-I はどのような病態をとりうるか. 臨床血液（1986）**27**, 670—676.
- 33) 山本正彦：IIP の病態. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班，昭和60年度研究報告書（1985）pp 39—47.
- 34) 木村郁郎，坪田輝彦，上田暢男，多田慎也，吉本静雄，十川重次郎，白石高昌，玉木俊雄，植野克巳，藤田豊明，今城健二，入江正一郎，難波次郎，福田俊一：HTLV-I 関連細気管支・肺胞異常症（HABA）の6症例 —. 日胸会誌（1989）**27**, 1074—1081.
- 35) 服部 信：肝癌と肝炎ウイルス，癌と化学療法社，東京（1984）pp 269.
- 36) Meuwissen HJ and Hussain M：Bronchus-associated lymphoid tissue in human lung：Correlation of hyperplasia with chronic pulmonary disease. Clinical Immunol Immunopathol (1982) **23**, 548—561.
- 37) 内山 卓，馬止 裕：HTLV-I による腫瘍化機構. 日臨床（1986）**44**, 2248—2255.
- 38) 淀井淳司，岩田哲史，中村和史：サイトカインレセプターとリンパ球活性化. 日本網内系学会会誌（1991）**31**, 1—11.

- 39) Sodroski JG, Rosen CA and Haseltine WA : Trans-acting transcriptional activation of the long terminal repeat of human T lymphotropic viruses in infected cells. *Science* (1984) **2**, 381—385.
- 40) Fujisawa J, Kiyokawa T and Seiki M : Functional activation of long terminal repeat of human T-cell leukemia virus by transacting factor. *Proc Natl Acad Sci USA* (1985) **82**, 2277—2281.
- 41) Black S, Harte EM and Hudson B : A specific enzymatic reduction of L(-) methionine sulfoxide and a related nonspecific reduction of disulfides. *J Biol Chem* (1960) **5**, 2910—2916.
- 42) Wilson LG, Asahi T and Badurski R : Yeast sulfate-reducing system. I. reduction of sulfate to sulfite. *J Biol Chem* (1961) **236**, 1822—1829.
- 43) 中村 肇, 小澤和恵, 淀井淳司 : ATL 由来因子 (ADF) にる Redox 制御 — 酸化ストレスに対する新しい生体防御機構. *実験医学* (1991) **9**, 15—18.
- 44) 羽室淳爾 : 活性酸素と ADF/チオレドキシン. *Med Immunol* (1991) **22**, 113—123.
- 45) Tagaya Y, Wakasugi H and Masutani H : Role of ADF in the normal and abnormal cellular activation. *Mol Immunol* (1990) **27**, 1279—1289.
- 46) Fujii S, Nanbu Y and Nonogaki H : Cancer: Co-expression of ATL-derived factor (ADF), a human thioredoxin homologue, and human papilloma virus DNA in neoplastic cervical epithelium. *J Cancer* (1991) **68**, 1583—1591.
- 47) 松田光弘, 中村 肇, 入交清博, 堀内 篤, 淀井淳司 : マクファージとサイトカイン活性化・分化と ATL 由来因子. *現代医療* (1991) **23**, 105—109.
- 48) 曾根三郎 : 肺胞マクマージと免疫応答. *代謝* (1990) **27**, 767—775.
- 49) 長井苑子, 三尾直士, 泉 孝英 : 肺の線維化とサイトカイン. *代謝* (1990) **27**, 787—795.
- 50) 小西一樹 : 間質性肺炎とサイトカイン. *臨床科学* (1992) **28**, 207—212.

**ADF in the lung tissues of
HTLV-I associated bronchiolo-alveolar
disorder : HABA**

Tomoki KITAMURA

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

ATL-derived factor (ADF) is an acid protein, molecular weight about 13KD, which is related to cell classification, activation, and various viral infections. The localization of ADF was studied in the lung tissues of HTLV-I associated bronchiolo-alveolar disorder : HABA, diffuse panbronchiolitis : DPB, and idiopathic interstitial pneumonia : IIP.

The localization of ADF in the lung tissues was demonstrated by immunohistochemical staining with anti-ADF antibody as the first antibody, which was made by affinity purification. In all 4 cases of HABA, one of 6 cases of DPB, and two of 5 cases of IIP, staining of the lung tissue was positive.

ADF was demonstrated in the bronchial epithelia, alveolar epithelia, vascular endothelia, and desquamative cells in HABA cases as the result of the study. ADF was also restrictively demonstrated in bronchial epithelia in DPB and IIP cases. The case of DPB in which ADF was demonstrated also showed positive HTLV-I related reaction.

In conclusion, the localization of ADF in the lung tissues was demonstrated in HABA, DPB and IIP, suggesting immunological abnormalities based upon infections from HTLV-I or a related retrovirus.