

気管支喘息における interferon- γ (IFN- γ) 産生能に関する研究

第 2 編

気管支喘息における IFN- γ 産生能と各種リンパ球機能との比較検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

木 村 五 郎

(平成 4 年 9 月 4 日受稿)

Key words : bronchial asthma, delayed-type hypersensitivity
IFN- γ , IgE antibody, IgG1 antibody

緒 言

気管支喘息の発症には IgE 抗体¹⁾, IgG 抗体²⁾³⁾等の免疫グロブリンの作用や, 好塩基球, 好酸球, 好中球の気道への遊走と化学伝達物質の放出⁴⁾が重要と考えられている. 近年免疫グロブリンの産生や血球の遊走, 化学伝達物質の放出を調節するサイトカインの機能が明らかにされつつあり, 中でも IFN- γ は感染や抗原刺激により T-cell から産生されるリンホカインであり, interleukin-4 (IL-4) と拮抗して IgE 抗体の産生を抑制する⁵⁾とされるが, 別の条件下では抗体産生を促進する⁶⁾との報告もあり, また好中球の活性化⁷⁾や遅延型過敏反応の促進作用⁸⁾も考えられており, 気管支喘息の発症にも深く関与すると思われる.

著者は第 1 編において抗原刺激に対する末梢血単核球 (PBMC) からの IFN- γ 産生能を検討し, 気管支喘息の各種病態における変動について検討を行ったが, 本編では同様にカンジダ (*Candida albicans*) 抗原またはダニ (*Dermatophagoides farinae*) 抗原刺激に対する IFN- γ 産生能を検討し, 各抗原特異的血清 IgE および IgG1 抗体価, 抗原によるリンパ球幼若化反応や皮内反応に代表される各種リンパ球機能との比較検討を行ない, 気管支喘息のリンパ球の反応系における IFN- γ の作用について追求を行った.

対 象 と 方 法

1. 対 象 症 例

岡山大学第二内科外来を受診中または入院中の気管支喘息 45 例を対象とした. 年齢は 14 歳から 66 歳まで (平均 41.5 歳) で, 性別は男 27 例, 女 18 例であった. これらの症例の末梢血単核球 (PBMC) からの IFN- γ 産生能を検討し, さらに可能な症例において各種リンパ球機能に関する検索を行なった. IFN- γ 産生能測定の対照はアレルギー疾患を有しない健康人 12 例であり, 全例男性で, 平均年齢 29.2 歳であった.

2. 抗原刺激による末梢血単核球 (PBMC) からの IFN- γ 産生能の検討

1) PBMC の分離と培養上清の作製

ヘパリン加患者末梢血 10ml から比重遠沈法にて単核球層を採取し 1 % FCS 加 PRMI1640 を用い 1×10^6 個/ml の濃度の細胞浮遊液を調製した. この浮遊液にカンジダ抗原凍乾末またはダニ抗原凍乾末 (鳥居薬品) をそれぞれ 150 μ g/ml または 50 μ g/ml の濃度で添加し, 37°C, 5 % CO₂ の条件下にて 48 時間培養後, 上清を回収した.

2) 培養上清中の IFN- γ 濃度の測定

培養上清中の IFN- γ はセントコア社のヒト IFN- γ 測定用 RIA キットを用いて duplicate で測定した. 測定は本学部 RI 研究センター

を利用して行った。測定原理はビーズ固相法による2ステップサンドイッチ法で、1次抗体を固相化したビーズに検体を加えて反応させ、洗浄後に2次抗体である ^{125}I 標識抗ヒトIFN- γ マウスモノクローナル抗体液を加えて反応させ、洗浄後に各ビーズのCPMをガンマカウンターで測定した。最後に標準曲線からIFN- γ 濃度を求め、単位はIU/mlで表示した。

3. 血清中抗原特異的IgG1抗体の測定

抗原特異的IgG1抗体の測定は小栗栖ら³⁾のavidin-biotin ELISA法を用いた方法に準じて行なった。即ちダニ及びカンジダ抗原凍乾末をそれぞれ $10\mu\text{g/ml}$ 、 $50\mu\text{g/ml}$ の濃度でプレートに固相化し、次にダニ特異抗体測定の場合は500倍、カンジダ特異抗体測定の場合は4000倍に希釈した被検血清を加えて反応させ、洗浄後に1次抗体のマウス抗ヒトIgG1抗体(Yamasa: AGB52-3)を加えて反応させた。さらに洗浄後2次抗体のビオチン化抗マウスIgG1抗体を加え、反応後ビオチン化ペルオキシダーゼアビジン複合体(Vector社: Vectastain)を加え反応させた。洗浄後orthophenylenediamineを加え発色させ、EIA reader (BIORAD)にて492 nmの吸光度をduplicateで測定した。

結果はback groundの吸光度を差し引いたO. D.で値で表示した。

4. 抗原によるリンパ球幼若化反応

リンパ球幼若化反応は武田⁹⁾の報告に準じて行なった。即ちヘパリン加患者末梢血から比重遠沈法により単核球層を分離し、10% FCS 加RPMI1640にて 1×10^6 個/mlの細胞浮遊液を調製した。この浮遊液を $100\mu\text{l}$ ずつ96 well flat bottom plateの各wellに分注した。これにカンジダ抗原は $132\mu\text{g/ml}$ 、ダニ抗原は $160\mu\text{g/ml}$ の濃度で添加し、 37°C 、5% CO_2 の条件下で6日間、triplicateにて培養し、培養終了7時間前に ^3H -Thymidine (Amersham 社)を最終濃度 $1.0\mu\text{Ci/ml}$ となるように各wellに加えた。培養終了後semi-automatic harvester (Labo science 社)にて細胞を採取し、液体シンチレーションカウンターにて放射活性を測定し、抗原添加群のdpmと非添加群のdpmとの比をstimulation index (S. I.)として表示した。

5. 抗原エキシによる皮膚反応

ハウスダスト及びカンジダアレルゲンエキシ(鳥居薬品)をそれぞれ 0.02ml ずつ用いて患者前腕屈側に皮膚反応を行ない、20分後、5時間後、48時間後に観察してそれぞれ即時型、遅発型、遅延型反応とした。即時型、遅発型反応は、発赤の平均直径が 20mm 以上、または膨疹の平均直径が 9mm 以上を陽性とし、遅延型反応は発赤または平均直径が 10mm 以上を陽性とした。ダニ抗原の皮膚反応の安全性が国内では確立していないためダニ抗原を含有するとされるハウスダスト抗原を用いた。

6. 血清中IgE抗体の測定

血清中総IgE抗体はRIST法(Pharmacia 社)を用い、ダニ及びカンジダ特異的IgE抗体

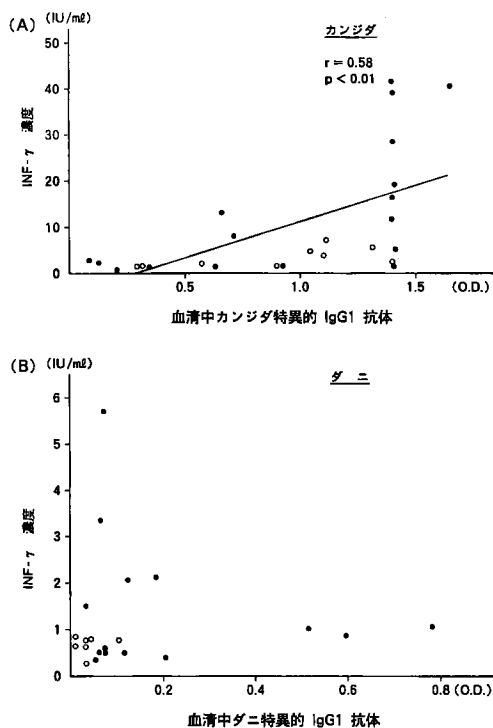


Fig. 1 気管支喘息患者の血清中抗原特異的IgG1抗体と対応抗原刺激によるPBMCからのIFN- γ 産生能の関係

(A): カンジダ抗原, (B): ダニ抗原について検討した。カンジダ抗原については、両者の間に有意な($p < 0.01$)正の相関を認めた。

●: ステロイド非依存例

○: ステロイド依存例

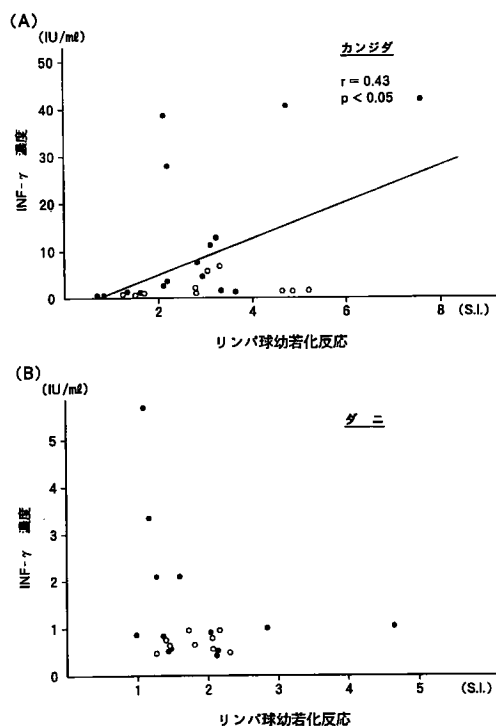


Fig. 2 カンジダ抗原(A)とダニ抗原(B)による気管支喘息患者のリンパ球幼若化反応と対応抗原による PBMC からの IFN- γ 産生能との関係

カンジダ抗原については、両者の間に有意な ($p < 0.05$) 正の相関を認めた。

● : ステロイド非依存例

○ : ステロイド依存例

Table 1 気管支喘息患者におけるカンジダとハウスダストによる皮膚反応と、対応抗原による PBMC からの IFN- γ 産生能

カンジダ皮膚反応	カンジダ刺激による IFN- γ 産生能 (mean $\pm$ S. D.) (IU/ml)
即時型 (+) (n = 18)	9.35 $\pm$ 12.31
(-) (n = 17)	7.33 $\pm$ 10.91
遅発型 (+) (n = 11)	13.26 $\pm$ 14.08
(-) (n = 24)	6.12 $\pm$ 9.66
遅延型 (+) (n = 22)	11.87 $\pm$ 13.38
(-) (n = 13)	2.43 $\pm$ 1.46
ハウスダスト皮膚反応	ダニ刺激による IFN- γ 産生能 (mean $\pm$ S. D.) (IU/ml)
即時型 (+) (n = 13)	1.00 $\pm$ 0.89
(-) (n = 22)	1.08 $\pm$ 1.13
遅発型 (+) (n = 10)	1.01 $\pm$ 0.69
(-) (n = 25)	1.06 $\pm$ 1.16
遅延型 (+) (n = 1)	0.2
(-) (n = 34)	1.07 $\pm$ 1.04

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

は RAST 法 (Pharmacia 社) を用いて測定した。

なお有意差の検定は Student-t 検定を用いた。

結 果

気管支喘息患者における PBMC からの IFN- γ 産生能は第 1 編に述べた如く、カンジダ抗原刺激時 7.72 ± 12.22 (mean $\pm$ S. D.) IU/ml, ダ

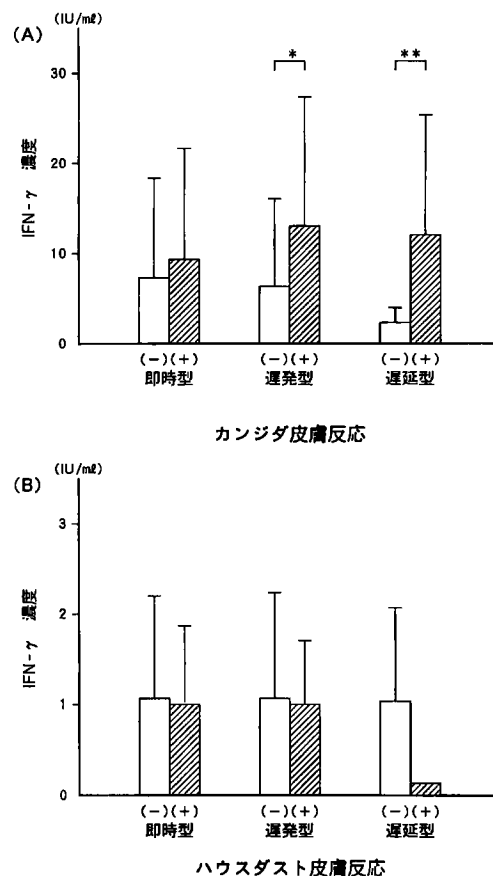


Fig. 3 気管支喘息患者におけるカンジダ抗原(A), ハウスダスト抗原(B)の皮膚反応の結果からみた、対応抗原による PBMC からの IFN- γ 産生能の比較検討

(-) : 陰性者, (+) : 陽性者

カンジダ抗原による皮膚反応では遅発型反応, 遅延型反応において、陽性者のカンジダ抗原による IFN- γ 産生能が陰性者に比して有意に高値であった。ダニ抗原による皮膚テストの安全性が確立していないため、ハウスダスト抗原で皮膚テストを行った。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

ニ抗原刺激時 0.92 ± 0.95 IU/ml, 無刺激時 0.53 ± 0.28 IU/mlであった。一方健康人群ではカンジダ刺激時 4.21 ± 4.05 UI/ml, ダニ抗原刺激時 0.93 ± 0.95 IU/ml, 無刺激時 0.42 ± 0.35 IU/mlであり, 抗原刺激に関係なく両群の間に有意差は認められなかった。しかし抗原刺激時には, 喘息患者群の中に高値を示す症例が認められた。

1. 血清中抗原特異的 IgG 1 抗体と PBMC からの IFN- γ 産生能の関係

血清中カンジダ特異的 IgG1 抗体を26例において測定し, その結果は 0.94 ± 0.50 (O. D.) であった。ダニ特異的 IgG1 抗体は21例において測定し, その結果は 0.15 ± 0.21 (O. D.) であった。カンジダ特異的 IgG1 抗体とカンジダ抗原刺激による IFN- γ 産生能の関係及び, ダニ特異的 IgG1 抗体とダニ抗原刺激による IFN- γ 産生能の関係を Fig. 1 に示す。カンジダ抗原に関しては両者の間に正の相関 ($r = 0.58$, $p < 0.01$) が認められ, ダニ抗原に関しては両者の間に相関は認められなかった。

2. 抗原によるリンパ球幼若化反応と PBMC からの IFN- γ 産生能の関係

カンジダ抗原によるリンパ球幼若化反応は24例に施行し, 測定値は 2.9 ± 1.6 (S. I.) であった。ダニ抗原では22例で施行し, 測定値は 1.8 ± 0.8 (S. I.) であった。カンジダ抗原によるリンパ球幼若化反応と IFN- γ 産生能の関係, 及びダニ抗原によるリンパ球幼若化反応と IFN- γ 産生能の関係を Fig. 2 に示す。カンジダ抗原を用いた場合は, 両者の間に有意な正の相関 ($r = 0.43$, $p < 0.05$) を認めたが, ダニ抗原を用いた場合は両者の相関を認めなかった。

3. 抗原による皮膚反応と PBMC からの IFN- γ 産生能の関係

1) 即時型皮膚反応と PBMC からの IFN- γ 産生能の関係

カンジダ抗原による即時型皮膚反応は35例に施行し, 陽性18例, 陰性17例であり, ハウスダスト抗原による同検査は35例に施行し, 陽性13例, 陰性22例であった。どちらの抗原の場合も即時型皮膚反応陽性群と陰性群の間で, 対応する抗原による IFN- γ 産生能に有意差は認められなかった (Table 1, Fig. 3)。

2) 遅発型皮膚反応と PBMC からの IFN- γ 産生能の関係

カンジダ抗原による遅発型皮膚反応は35例に施行し, 陽性11例, 陰性24例であり, ハウスダスト抗原による同検査は35例に施行し, 陽性10例, 陰性25例であった。カンジダ抗原の場合は遅発型皮膚反応陽性群では陰性群に比して IFN- γ 産生能が有意に ($p < 0.05$) 高値を示した。ハウスダスト抗原の場合は遅発型皮膚反応陽性群と陰性群の間でダニ抗原刺激による IFN- γ 産生能に有意差は認められなかった (Table 1, Fig. 3)。

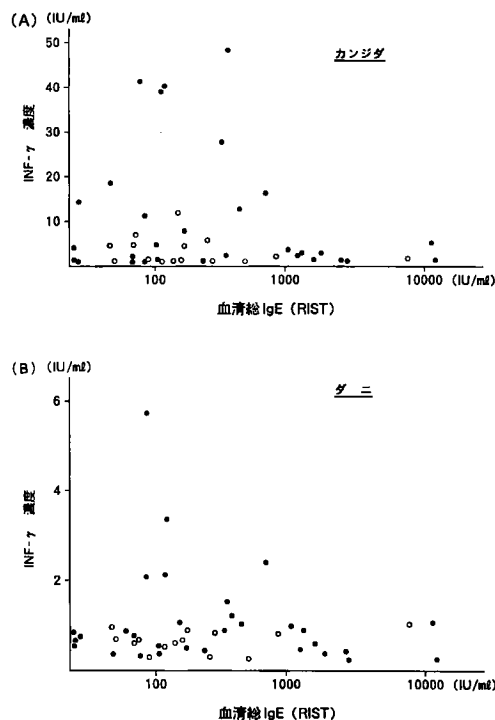


Fig. 4 気管支喘息患者の血清総 IgE 値 (RIST) とカンジダ抗原(A)またはダニ抗原(B)刺激による PBMC からの IFN- γ 産生能との関係。

(A)(B)とも総 IgE 値と IFN- γ 産生能の間に相関はなかったが, 総 IgE 値500 IU/ml以下の症例中に IFN- γ 産生能の高い症例が認められた。

●: ステロイド非依存例

○: ステロイド依存例

3) 遅延型皮膚反応と PBMC からの IFN- γ 産生能の関係

カンジダ抗原による遅延型皮膚反応は35例に施行し、陽性22例、陰性13例であり、ハウスダスト抗原による同検査は35例に施行し、陽性1例、陰性34例であった。このうちカンジダ抗原の遅延型皮膚反応の場合は陽性群では陰性群に比して IFN- γ 産生能が有意に ($p < 0.01$) 高値を示した (Table 1, Fig. 3)。

4. 血清総 IgE 値と PBMC からの IFN- γ 産生能の関係

血清総 IgE 値の測定は45例に施行し、測定値は 1117.8 ± 2622.0 IU/ml であった。血清総 IgE 値とカンジダ及びダニ抗原刺激による IFN- γ 産生能との関係は Fig. 4 に示す如く、どちらの抗原刺激の場合も総 IgE 値と IFN- γ 産生能の間に相関はなかったが、血清総 IgE 値 500 IU/ml 未満の症例中に IFN- γ 産生能の高い症例が存在し、血清総 IgE 値 1000 IU/ml 以上の高値例では IFN- γ 産生能は比較的低値であった。

5. 血清中抗原特異的 IgE 値と PBMC からの IFN- γ 産生能の関係

抗原特異的 IgE 値は 0 から 4 までの 5 段階の RAST score で表した。カンジダ RAST は 44 例に、ダニ RAST も同じく 44 例に施行した。RAST score 2 以上を陽性とする、カンジダ RAST 陽性は 10 例、ダニ RAST 陽性は 17 例であった。カンジダ RAST score とカンジダ抗原による IFN- γ 産生能の関係、及びダニ RAST score とダニ抗原による IFN- γ 産生能の関係を Fig. 5 に示す。カンジダ RAST 陰性群のカンジダ抗原による IFN- γ 産生能は 9.17 ± 13.58 IU/ml で、陽性群の 3.52 ± 4.59 IU/ml に比して有意に高値であった。ダニ RAST 陰性群のダニ抗原による IFN- γ 産生能は 1.06 ± 1.15 IU/ml であり、陽性群の 0.71 ± 0.51 IU/ml との間に有意差はなかった。

考 察

気管支喘息発作のアレルギー学的発症機序として、抗原が IgE 抗体を介して肥満細胞と好塩基球の脱顆粒を引き起こす I 型アレルギー反応¹⁾ が重要視されていたが、成人の喘息症例、特に

重症難治例では、III型、IV型アレルギー反応の関与を疑わせる症例も多く、木村¹⁰⁾¹¹⁾は重症難治性喘息の発症機序として、リンパ球による抗体産生と好塩基球、好酸球、好中球等の effector cell の調節を中心とした細胞反応型アレルギーを提唱している。

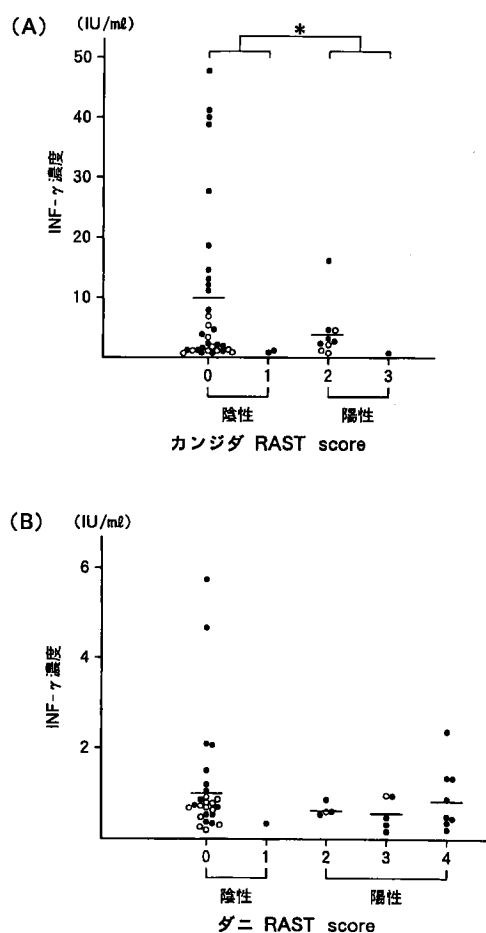


Fig. 5 気管支喘息患者における RAST score と対応抗原による PBMC からの IFN- γ 産生能との関係。

カンジダ抗原(A)とダニ抗原(B)について検討した。カンジダ RAST 陰性群のカンジダ抗原による IFN- γ 産生能は陽性群に比して有意に ($p < 0.05$) 高値であった。ダニ抗原については RAST 陽性群と陰性群の間に IFN- γ 産生能の有意差は認められなかった。

●: ステロイド非依存

○: ステロイド依存例, * : $p < 0.05$

近年リンパ球の放出するリンホカインがアレルギー反応に重要な役割を持つ事が解明されつつあり、なかでも IFN- γ は IL-4 の作用に拮抗して IgE 抗体の産生を抑制し⁵⁾、一方遅延型過敏反応⁸⁾や leukotriene C₄ 産生¹²⁾の促進作用も報告されており、気管支喘息の発症に重要であると考えられる。

IgG 抗体、なかでも IgG1 抗体は遅発型気道反応との関連³⁾¹³⁾¹⁴⁾が想定されており、また好塩基球¹⁵⁾、好酸球¹⁶⁾、好中球²⁷⁾の活性化には、IgG 抗体が重要と考えられている。著者の検討では血清中カンジダ抗原特異的 IgG1 抗体とカンジダ抗原刺激による IFN- γ 産生能との間に正の相関が認められた。ステロイド依存症例の中には IgG1 抗体が高値で IFN- γ 産生能の低い症例が認められたが、その理由として抗体産生に比してサイトカイン産生の方がステロイド剤の抑制を受け易い可能性が考えられた。全体としては IFN- γ 産生能の高い症例では IgG1 抗体産生も高値であり、カンジダ抗原に対する反応ではⅢ型とⅣ型のアレルギー反応が、Tリンパ球の活性化によって一括される細胞反応型アレルギー¹⁰⁾¹¹⁾として喘息発作を招来する可能性が示唆された。

一方血清中ダニ抗原特異的 IgG1 抗体とダニ刺激による IFN- γ 産生能の間に相関は認められなかった。カンジダ抗原は人体粘膜に、ダニ抗原は環境中に常在し、どちらもヒトにとって感作されやすい抗原であるが、皮膚反応ではダニはⅠ型アレルギーを、カンジダはⅣ型アレルギーを起こし易く¹⁷⁾、抗原による宿主の免疫反応も異なってくると考えられる。

今回の皮膚反応の検討からは、カンジダ抗原を用いた場合、遅発型、遅延型皮膚反応陽性例において、陰性例に比して IFN- γ 産生能が有意に高く、IFN- γ は皮膚反応の遅発型、遅延型アレルギーと密接な関係をもつと考えられた。一方ハウスダスト抗原は皮膚反応でほとんど遅延型反応をおこさなかった事からも、ダニ抗原はカンジダ抗原に比して、細胞反応型アレルギー¹⁰⁾¹¹⁾を引き起こしにくいと考えられ、ダニ抗原刺激による PBMC からの IFN- γ 産生能もカンジダ抗原刺激に比して低値の症例が多かった。

IgE 抗体に関しては、総 IgE 抗体 (RIST)

低値例のなかに IFN- γ 産生能の高い症例が認められ、それらの症例では IFN- γ が IgE 抗体産生を抑制している可能性も考えられたが、全症例でみると一定の傾向は認められなかった。ダニおよびカンジダ抗原特異的 IgE 抗体 (RAST) においても SCORE 0 の症例の一部に IFN- γ 産生能高値例が認められた。

またリンパ球の感作の指標であるリンパ球幼若化反応と IFN- γ 産生能はカンジダ抗原刺激においてやはり正の相関を持ち、Ⅳ型アレルギー反応と IFN- γ の関連が窺われた。近年マウスの T-cell が interleukin-2 (IL-2) と IFN- γ を主に分泌する Th1 と、IL-4 と interleukin-5 (IL-5) を主に分泌する Th2 の 2 つのサブセットに分化する¹⁸⁾事が示され、ヒトでもアトピー性疾患で Th2 様のサイトカイン分泌を示す T-cell の活性化が示されている¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。一方宮川²²⁾は非アトピー型気管支喘息における PBMC からの IL-2 産生能の亢進を報告しており、著者の成績をあわせて考察すると、IgE 抗体低値の非アトピー型の気管支喘息においては、IL-2 と IFN- γ の産生能が亢進していると考えられ、Th1 様の T-cell の活性化があり、リンパ球から IL-2、IFN- γ とともに chemotactic factor を遊離し、細胞の増殖、集積により気道反応が進展する可能性が考えられた。

結 論

気管支喘息におけるリンパ球の反応系における IFN- γ の作用を解明するため、カンジダまたはダニ抗原刺激による喘息患者 PBMC からの IFN- γ 産生能を測定し、あわせて各種リンパ球機能検査との比較検討を行ない以下の成績を得た。なお気管支喘息群における IFN- γ 産生能は、第 1 編の如く抗原刺激の有無にかかわらず健康人群との間に有意差を認めなかったが、喘息患者群の中に高値を示す症例が認められた。

(1)カンジダ抗原刺激に対する IFN- γ 産生能と、血清中カンジダ特異的 IgG1 抗体価との間には有意な正の相関 ($r = 0.58$, $p < 0.01$) が認められた。

(2)カンジダ抗原刺激に対する IFN- γ 産生能と、カンジダ抗原によるリンパ球幼若化反応との

間には有為な正の相関 ($r = 0.43$, $p < 0.05$) が認められた。

(3) カンジダまたはハウスダスト抗原による皮膚反応の陽性群と陰性群において、対応する抗原に対する IFN- γ 産生能を比較すると、カンジダ抗原の遅発型 ($p < 0.05$)、遅延型 ($p < 0.01$) 皮膚反応において陽性群が陰性群より有意に高値を示した。

(4) 血清中総 IgE 値が 500 IU/ml 以下の症例中に IFN- γ 産生能が高値を示す症例が多く認められた。またカンジダ RAST 陰性群の IFN- γ 産生能は陽性群に比して有意に高値を示した。以上より気管支喘息患者においてカンジダ抗原、ダニ抗原刺激による IFN- γ 産生能は IgE 抗体低値症例にむしろ高値を示す傾向があり、

特にカンジダ抗原刺激による IFN- γ 産生能はカンジダ特異的 IgG1 抗体、リンパ球幼若化反応と相関し、カンジダの遅発型、遅延型皮膚反応陽性例で高値となる事から、IFN- γ は IgE 抗体の関与は認め難く、T リンパ球の活性化が認められる喘息病態に関与する可能性が示唆された。

尚本論文の要旨は、第40回日本アレルギー学会総会（平成2年11月）において発表した。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜りました恩師木村郁郎教授に深謝致しますと共に、終始懇切なる御指導、御助言を賜りました高橋 清講師に深謝致します。

文 献

- 1) Ishizaka K and Ishizaka T : Identification of γ E-antibodies as a carrier of reaginic activity. J Immunol (1967) **99**, 1187—1198.
- 2) 高橋 清, 清水一紀, 難波一弘, 中山堅吾, 岡田千春, 辻 光明, 中藤研一, 多田慎也, 周藤真康, 谷崎勝朗, 木村郁郎 : 重症難治性喘息患者における末梢血好中球分画からのロイコトリエン産生能に関する検討。アレルギー (1988) **37**, 322—330.
- 3) 小栗栖和郎, 高橋 清, 多田慎也, 宗田 良, 難波一弘, 高田 稔, 難波康夫, 金広有彦, 谷本 安, 木村五郎, 高橋寿保, 谷崎勝朗, 木村郁郎 : 成人喘息における IgG サブクラス抗体に関する研究 : 第1報血清中抗原特異的 IgG サブクラス抗体と遅発型気道反応の関連について。アレルギー (1991) **40**, 506—515.
- 4) 難波一弘, 高橋 清, 多田慎也, 清水一紀, 中藤研一, 岡田千春, 辻 光明, 沖 和彦, 谷崎勝朗, 木村郁郎 : House Dust による気管支喘息患者遅発型気道反応の発症機序に関する検討 — 気管支肺胞洗浄法を中心に —。アレルギー (1988) **37**, 67—74.
- 5) Pène J, Rousset F, Brière F, Chrétien I, Bonnefoy JY, Spits H, Yokota T, Arai N, Arai K, Banchereau J and DE Vries JE : IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons γ and α and prostaglandin E_2 . Proc Natl Acad Sci USA (1988) **85**, 6880—6884.
- 6) Splawski JB, Jelinek DF and Lipsky PE : Immunomodulatory role of IL-4 on the secretion of Ig by human B cells. J Immunol (1989) **142**, 1569—1575.
- 7) Shen LI, Guyre PM and Fanger MW : Polymorphonuclear Leukocyte function triggered through the high affinity F_c receptor for monomeric IgG. J Immunol (1987) **139**, 534—538.
- 8) Issekutz TB, Stoltz JM and V. D. Meide P : Lymphocyte recruitment in delayed-type hypersensitivity, The role of IFN- γ . J Immunol (1988) **140**, 2989—2993.
- 9) 武田 昌 : 気管支喘息におけるリンパ球機能に関する研究, 第1編 気管支喘息における BAL 液中並びに末梢血リンパ球の吸入抗原に対する幼若化反応の検討。岡山医誌 (1991) **103**, 387—397.
- 10) 木村郁郎 : 気管支肺病変におけるアレルギーとリンパ球。アレルギー (1990) **19**, 12—16.
- 11) 木村郁郎 : 最近のアレルギー学の展開 : アレルギー理論とその展開, 木村郁郎編著, 医薬ジャーナル社, 大

- 阪 (1991) pp11—12.
- 12) Saito H, Hayakawa T, Mita H, Yui Y and Shida T: Augmentation of leukotriene C4 production by gamma interferon in leucocytes challenged with an allergen. *Int Arch Allergy Appl Immunol* (1988) **87**, 286—293.
 - 13) 伊藤幸治, 工藤宏一郎, 奥平博一, 吉野谷定美, 森田 寛, 中川武正, 大田 健, 中田重俊, 庄司俊輔, 滝沢 始, 木谷誠一, 石井 彰, 堀内 正, 灰田美智子, 山下直美, 本田善一郎, 宮本昭正, 早川哲夫, 秋山一男, 浦田誓男, 大和田厚, 和田 博: 二相性喘息反応における抗体などの血清蛋白因子および各種 chemical mediator の時間的推移, *日胸疾患会誌* (1986) **24**, 1113—1122.
 - 14) 岡田千春, 高橋 清, 宗田 良, 松岡 孝, 難波一弘, 荒木洋行, 岸本卓巳, 木村郁郎: 遅発型気道反応における好塩基球表面結合免疫グロブリンの検討 — IgG レセプターの関与を中心に —, *アレルギー* (1988) **37**, 5—11.
 - 15) 木村郁郎, 谷崎勝郎, 高橋 清: 気管支喘息における抗免疫グロブリンに対する好塩基球の反応性について — 抗ヒト IgG に対する反応性から見た分類の可能性, *アレルギー* (1976) **25**, 70—75.
 - 16) Shaw RJ, Walsh GM, Cromwell O, Moqbel R, Spry CJF and Kay AB: Activated human eosinophils generate SRS-A leukotrienes following IgG-dependent stimulation. *Nature, Lond.* (1985) **316**, 150—152.
 - 17) 月岡一治: カンジダ喘息の発症機序に関する研究, 第2報カンジダに対する IgE 抗体とアトピー素質との関連について, *アレルギー* (1982) **31**, 1029—1034.
 - 18) Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA and Coffman RL: Two types of murine helper T cell clone; I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* (1986) **136**, 2348—2357.
 - 19) Wierenga EA, Snoek M, Groot C, Chrétien I, Bos JD, Jansen HM and Kapsenberg ML: Evidence for compartmentalization of function subsets of CD4⁺ T lymphocytes in atopic patients. *J Immunol* (1990) **144**, 4651—4656.
 - 20) Kay AB, Ying S, Varney V, Gaga M, Durham SR, Moqbel R, Wardlaw AJ and Hamid Q: Messenger RNA expression of the cytokine gene cluster, interleukin 3 (IL-3), IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects. *J Exp Med* (1991) **173**, 775—778.
 - 21) 宮川秀文: 重症難治性喘息におけるⅣ型アレルギー反応に関する研究, 第1編カンジダ抗原による末梢血及び BALF 中リンパ球の interleukin2 (IL-2) 産生能の検討, *岡山医誌* (1988) **100**, 565—575.

**Studies on the role of interferon gamma (IFN- γ) in the
pathogenesis of bronchial asthma :**

**Evaluation of IFN- γ production induced by Candida or mite
antigen in comparison with other factors of lymphocytic function**

Goro KIMURA

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

It is known that IFN- γ , T-cell lymphokine, has potent effects on immunoglobulin synthesis, leukotrienes synthesis and delayed-type hypersensitivity. These factors are thought to be closely related to allergic reactions in bronchial asthma. Therefore, IFN- γ production from peripheral blood mononuclear cells induced by Candida or mite antigen was examined in asthmatics, and relations with other lymphocytic functions were studied to elucidate the role of IFN- γ . The results were as follows : (1) There was a significant correlation between IFN- γ production and Candida specific serum IgG1 antibody. (2) There was a significant correlation between IFN- γ production and lymphocyte blastogenesis induced by Candida antigen. (3) High levels of IFN- γ production were observed in asthmatics with positive late phase or delayed phase skin reaction to Candida antigen compared to asthmatics with negative late phase or delayed phase skin reaction. (4) Asthmatics with positive Candida or mite specific IgE radioallergosorbent test(RAST) showed a low level of IFN- γ production compared to asthmatics with negative IgE RAST.

These results indicate that asthmatics with low IgE antibody and activated lymphocytes show high levels of IFN- γ production, and in these low IgE asthmatics, IFN- γ may play an important role in the allergic reactions of bronchial asthma.