

間質性肺疾患における細胞性免疫に関する研究

第 1 編

びまん性汎細気管支炎における末梢血 インターロイキン 2 レセプター (IL-2 R) 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)

川 畑 秀 俊

(平成 2 年 3 月 27 日受稿)

Key words : diffuse panbronchiolitis, interleukin-2 receptor
soluble interleukin-2 receptor

緒 言

びまん性汎細気管支炎 (DPB) は、難治性で慢性進行性の経過をとる呼吸器疾患であり、寒冷凝集素高値、リウマチ因子陽性、リンパ球サブセットにみられる異常などの血清免疫学的な成績や、肺組織像にて細気管支周囲へのリンパ球、形質細胞の浸潤や、リンパ濾胞、肉芽腫形成などの所見から免疫学的異常を基礎病態として発症することが推察されている¹⁾。しかしながら本症の病因は依然として不明である。

一方、木村らは特発性間質性肺炎 (IIP) 並びに DPB の範疇にはいる症例の中から経過中に成人 T 細胞白血病 (ATL) の存在に気づき²⁾⁻⁵⁾、HTLV-I 関連細気管支・肺胞異常症 (HTLV-I associated bronchiolo-alveolar disorder: HABA) と名づけた⁶⁾⁻⁹⁾。特にその bronchiolar type である HABA-B は死亡例を含め 6 例経験し、詳細な臨床経過を報告している⁴⁾⁶⁾。

T 細胞増殖因子である Interleukin 2 (IL-2) の受容体である Interleukin 2 receptor (IL-2 R) は活性化 T 細胞の表面に出現する¹⁰⁾。また

HTLV-I に感染した細胞には高率に IL-2R の発現が認められている¹¹⁾。

そこで、原因不明とされる DPB の発症に関わる免疫異常や DPB と HTLV-I の関連を明らかにする目的で DPB、HABA-B 症例において soluble IL-2R (sIL-2R), recombinant human IL-2 (rhIL-2) 反応能、細胞表面 IL-2 R 並びにリンパ球表面マーカーに関する検討を行った。

対 象

DPB は 11 例で、男性 6 例、女性 5 例、年齢中央値は 55 歳 (17 歳~77 歳) であった。臨床病期は II 期 8 例、III 期 3 例で、ステロイドは 2 例に投与中であった。HABA-B は 3 例で、男性 2 例、女性 1 例、年齢中央値は 63 歳 (45 歳~69 歳)、臨床病期は全例 II 期であり、くすぶり型 ATL が 2 例、HTLV-I キャリアーが 1 例であった。全例 Western blot 法にて HTLV-I 感染が確認されている。くすぶり型 ATL における末梢血 ATL 細胞出現頻度は 3~5% で、ステロイドは全例未使用であった。健康人対照は 33 例、全例男性

Abbreviations :

rhIL-2 ; recombinant human interleukin 2

sIL-2 R ; soluble interleukin 2 receptor

DPB ; diffuse panbronchiolitis

HABA-B ; bronchiolar type of HTLV-I associated bronchiolo-alveolar disorder

Table 1 Characteristics of patients with DPB and HABA-B.

	Normal Control	DPB	HABA-B
No. of cases	33	11	3
Age (yr)	31 (24-58)	55 (17-77)	63 (45-69)
Male/Female	33/0	6/5	2/1
Clin. Stage II		8	3
III		3	0
Steroid Therapy		2	0

で、年齢中央値31歳（24歳～58歳）であった。
（Table 1）

方 法

1. 末梢血単核球の分離

静脈血10mlをヘパリン 1 ml加で採血後、等量の生理食塩水と混和し Histopaque 1077 (Sigma) を用いた比重遠沈法 (450 g, 30 分) で単核球層を分離し、RPMI 1640 (GIBCO) を加え、4℃にて250 g, 10分の遠沈と洗浄を3回繰り返す、1% fetal calf serum (FCS) 加 RPMI 1640にて単核球数を 1×10^6 /mlに調整した、trypan blue dye exclusion test にて viability の検討を行ない、95%以上の検体を用いた。

2. sIL-2R 測定用培養上清の作製

1. の方法で分離した単核球浮遊液を 2 ml ずつ、24well の tissue culture clusters (Coster) に分注し CO₂ インキュベーターにて37℃で48時間培養後、培養液を1700 g で10分遠沈し上清を採取し、soluble IL-2 receptor assay に用いた。

3. 血清及び培養上清 sIL-2R の測定

sIL-2R は enzyme immunoassay test kit である CELLFREE INTERLEUKIN-2 RECEPTOR TEST KIT を用いて測定した。このキットは IL-2 R (p55) の細胞外ドメインの異なったエピトープを認識する2種の単クローン抗体 (2 R 1, 2: 抗 Tac と 7 G 7/B 6) を用いている。

まず phosphate buffered saline (PBS) で120倍に希釈した anti-IL-2 R coating antibody 100 μ l を 96 well microtiter plate (Nunc) に分注し、4℃で24時間 incubate する。washing buffer で3回洗浄し、blocking buffer を加え

37℃で2時間 incubate した後、さらに washing buffer で3回洗浄し、coating を終える。次いで各 well に sample diluent で3倍に希釈した検体150 μ l を duplicate に注入し37℃で2時間反応後、washing buffer で3回洗浄する。次に horseradish peroxidase 標識 anti-IL-2 R antibody 100 μ l を加え、37℃で2時間 incubate した後、washing buffer で3回洗浄し、さらに o-phenylenediamine 溶液100 μ l を加え室温で30分反応させ、50 μ l の 2 N H₂SO₄ で停止し、ELISA reader で492nm にて測定する。IL-2 R standard (0, 100, 400, 800, 1600u/ml) を用いて検量線を作成し、これより検体の sIL-2 R 濃度を測定した。assay 内精度は約3.6%、assay 間精度は約11%とされている。

4. rhIL-2 反応能の測定法¹²⁾

1. の方法で 1×10^6 /ml に調製した単核球浮遊液を 96well の tissue culture clusters with flat bottom wells (Coster) に100 μ l ずつ分注し、1%FCS 加 RPMI1640にて200U/ml に調製した rhIL-2 (シオノギ S-6820) を100 μ l ずつ添加し、CO₂ incubator にて37℃で24時間培養し、0.2 μ Ci/well (7.4kBq/well) の ³H-Thymidine (³H-TdR) にて pulse しさらに24時間培養後、cell harvester で harvest し、Scintillation Counter で β 線量を測定した。IL-2 非添加対照との比を求め Stimulation Index とした。

この方法で至適培養時間と至適 IL-2 濃度を検討した。至適培養時間については、48時間培養後に S. I. が最高値を示し (Fig. 1), 48時間を培養時間とした。また、培養上清についても48時間で回収した。至適 IL-2 濃度については、0 U/ml から400U/ml までの間は直線的に ³H-TdR の uptake が増加し、1600U/ml にて plateau に達した (Fig. 2)。マウス CTLL-2 を用いた Bioassay との比較で従来使用されている TGP-3 (Takeda) の0.5U/ml が今回使用した rhIL-2 の200U/ml に相当したため、200U/ml を添加濃度とした。

5. フローサイトメトリーによるリンパ球サブセットとリンパ球表面 IL-2 receptor の解析

静脈血 3 ml を EDTA-2 Na 加採血し、45ml の lysing solution (半井) にて溶血後、450 g に

て 5 分遠沈し 0.1% sodium azide と 0.1% bovine serum albumin を加えた PBS にて一度洗浄, 遠沈し 1.5ml の PBS に浮遊させ 100 μ l ずつ微量遠沈管に分注後単クローン抗体を加えて, 4 $^{\circ}$ C にて 30 分反応させた. 単クローン抗体は, Simultest LeucoGATE (FITC 標識抗 HLe-1 + Phycoerythrin: PE 標識抗 Leu-M3), Control (FITC 標識抗 IgG₁ + PE 標識抗 IgG₂), T/B 細胞テスト (FITC 標識抗 Leu-4: CD3 + PE 標識抗 Leu-12: CD19), FITC 標識抗 Leu-4 + PE 標識抗 HLA-DR, T_H/T_S テスト (FITC 標識抗 Leu-3a: CD4 + PE 標識抗 Leu-2a: CD8), 並びに FITC 標識抗 IL-2 レセプター (CD25), PE 標識抗 Leu-3a, FITC 標識抗 Leu-5b: CD2, PE 標識抗 Leu-11c: CD16 を使用した. これらの単クローン抗体と反応後 PBS で 2 回洗浄し, cell pellet を 250 μ l の PBS に浮遊させた. この検体を Becton Dickinson 社製 FACScan を用い, 2-color analysis 法にて解析した. Simultest LeucoGATE において gate 内リンパ球比率 95% 以上, 全リンパ球の gate への取り込み率 90% 以上となるように manual gating を行った. また各 marker の cut off 値は FITC, PE とも Simultest Control にて Simultest program を用いて設定するか, あるいは manual にて 99.5% と設定した.

成 績

1. DPB 並びに HABA-B における血清及び末梢血単核球培養上清中 soluble IL-2 receptor (sIL-2R)

血清 sIL-2R は, 健康人対照の 335 $\pm$ 120U/ml (Mean $\pm$ SD) に対し DPB 492 $\pm$ 121U/ml, HABA-B 844 $\pm$ 477U/ml であり, 健康人に対して DPB は有意 ($p<0.01$) に高値を示した (Fig. 3). また培養上清 sIL-2R は, 健康人対照の 8 $\pm$ 15U/ml に対し DPB 46 $\pm$ 28U/ml, HABA-B 203 $\pm$ 177U/ml で, 健康人対照に対し DPB は有意 ($p<0.05$) に高値を示した (Fig. 4).

2. DPB 並びに HABA-B における末梢血単核球 rhIL-2 反応能

rhIL-2 反応能は健康人対照の 1.68 $\pm$ 0.35 (S.I.: Mean $\pm$ SD) に対し DPB 1.93 $\pm$ 0.69,

HABA-B 3.65 $\pm$ 1.54 と, 有意差ではなかったが, DPB, HABA-B ともに高い傾向を示した (Fig. 5).

3. DPB 並びに HABA-B における末梢血 IL-2R 陽性リンパ球とリンパ球サブセット

末梢血リンパ球の CD25 陽性細胞 (IL-2R 陽性リンパ球) は健康人対照の 16.4 $\pm$ 5.5% (Mean $\pm$ SD) に対し DPB 18.2 $\pm$ 6.7%, HABA-B 48.5 $\pm$ 10.1% であり, 健康人対照, DPB に対し HABA-B は有意 ($p<0.01$) に高値を示した (Fig. 6). また, CD4 陽性 CD25 陽性細胞 (IL-2R 陽性 helper-T 細胞) は健康人対照の 12.5 $\pm$ 4.2% に対し DPB 15.1 $\pm$ 6.1%, HABA-B 46.2 $\pm$ 10.1% であり, 健康人対照, DPB に対して HABA-B は各々有意 ($p<0.01$, $p<0.05$) に高値を示した (Fig. 7).

一方, リンパ球サブセットの検討 (Table 2) では, CD3 陽性細胞は健康人対照の 70.3 $\pm$ 8.7% に対し DPB 67.9 $\pm$ 8.9%, HABA-B 73.3 $\pm$ 10.1% と明らかな差はみられず, CD19 陽性細胞は健康人対照の 12.3 $\pm$ 5.2% に対し, DPB 12.3 $\pm$ 5.3%, HABA-B 9.7 $\pm$ 4.0% と HABA-B でやや低値であった. CD3 陽性 HLA-DR 陽性細胞は健康人対照の 15.2 $\pm$ 8.6% に対し, DPB 12.9 $\pm$ 4.8%, HABA-B 26.7 $\pm$ 6.5% と HABA-B で有意 ($p<0.05$) に高値であった.

CD4 陽性細胞は健康人対照の 42.6 $\pm$ 10.9% に対し, DPB 50.5 $\pm$ 8.7%, HABA-B 58.0 $\pm$ 10.8% と, 健康人対照に対し DPB, HABA-B 共に有意 ($p<0.05$) に高値を示した. CD8 陽性細胞は健康人対照の 34.7 $\pm$ 8.9% に対し DPB 28.6 $\pm$ 8.4%, HABA-B 16.3 $\pm$ 3.1% と, 健康人対照 ($p<0.01$), DPB ($p<0.05$) に対し HABA-B は有意に低値を示した. その結果 CD4/CD8 比は健康人対照の 1.44 $\pm$ 0.71 に対し, DPB 2.00 $\pm$ 0.90, HABA-B 3.73 $\pm$ 1.47 と, 健康人対照に対し DPB, HABA-B 共に有意 ($p<0.05$) に高値を示した.

CD2 陽性細胞は健康人対照の 83.2 $\pm$ 5.3% に対し, DPB 83.0 $\pm$ 5.3%, HABA-B 90.5 $\pm$ 3.5%, CD2 陽性 CD16 陽性細胞率は健康人対照の 11.2 $\pm$ 6.0% に対し, DPB 17.3 $\pm$ 11.3%, HABA-B 16.0 $\pm$ 9.9% であった.

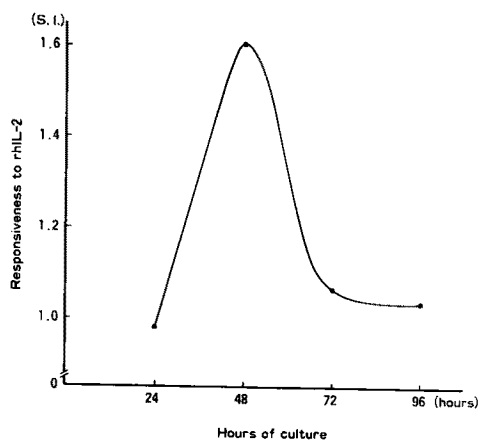


Fig. 1 Time course of responsiveness to rhIL-2. The highest responsiveness was observed in the 48 hours culture.

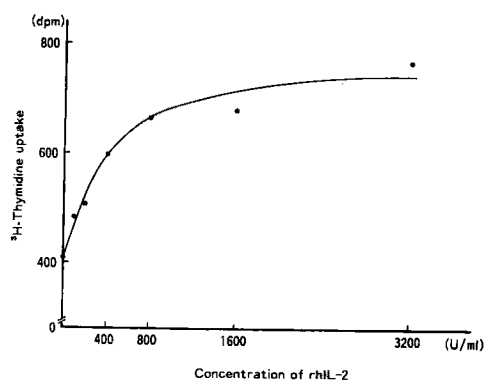


Fig. 2 Concentration of rhIL-2 and responsiveness of normal lymphocyte to rhIL-2. Lymphocytes show dose dependent response to rhIL-2 up to 1600 U/ml.

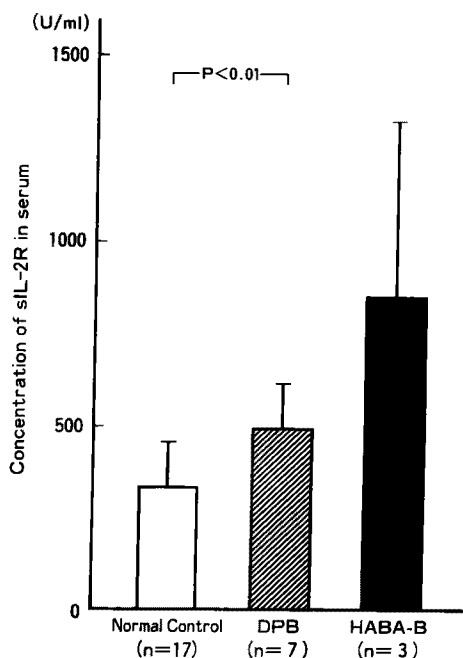


Fig. 3 Serum level of sIL-2R in DPB and HABA-B and healthy control. Patients with DPB showed significant increase of sIL-2R in sera, while higher levels of sIL-2R in sera were shown in HABA-B.

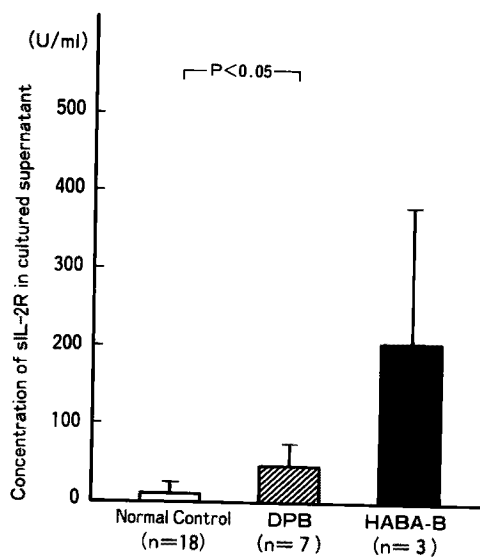


Fig. 4 The level of sIL-2R in lymphocyte culture supernatant in DPB and HABA-B and healthy control. Patients with DPB showed significant increase of sIL-2R in supernatant, while HABA-B released more sIL-2R.

4. 各パラメーター間の相関

DPB 並びに HABA-B において血清 sIL-2R, 培養上清 sIL-2R, rhIL-2 反応能, CD25 陽性細胞, CD4 陽性 CD25 陽性細胞並びにリンパ球サブセットにおける相関を検討した。

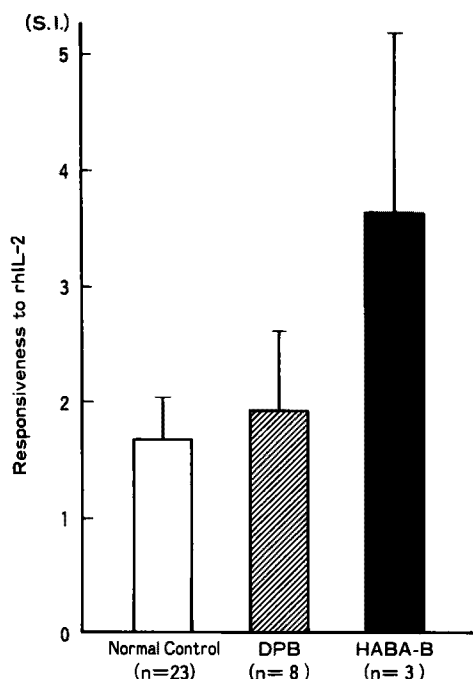


Fig. 5 The responsiveness to rhIL-2 in DPB and HABA-B and healthy control. HABA-B showed highest response to rhIL-2, though there was no statistical significance.

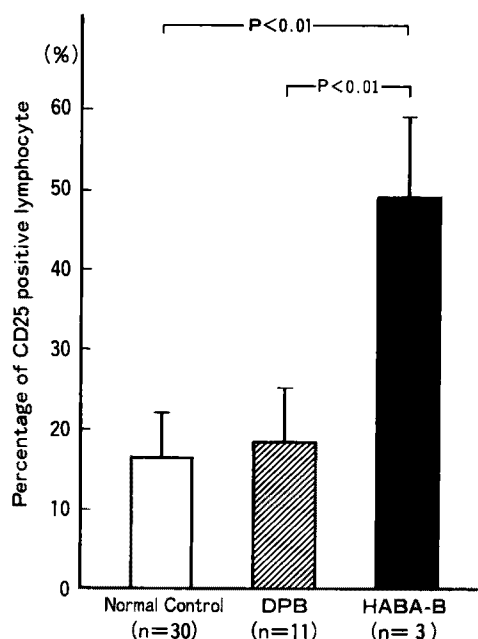


Fig. 6 The percentage of CD25 positive Lymphocyte in DPB and HABA-B and healthy control. HABA-B showed statistically significant increase of CD25 in comparison with DPB and normal control.

まず、血清 sIL-2 R は培養上清 sIL-2 R と有意の正の相関 (Fig. 8) を認めたが、CD25陽性細胞や CD 4/CD 8 比などとはいずれとも有意の相関を示さなかった。次に培養上清 sIL-2 R について検討したが、いずれのパラメーターとも有意の相関を認めなかった。また rhIL-2 反応能は CD25陽性細胞 (Fig. 9)、CD 4 陽性 CD25陽性細胞、CD 3 陽性細胞、CD 3 陽性 HLA-DR 陽性細胞との間にそれぞれ有意の正の相関を認めた。さらに CD25陽性細胞についても同様の検討を行ったところ、CD 4 陽性 CD25陽性細胞 (Fig. 10)、CD 3 陽性 HLA-DR 陽性細胞、CD 4 陽性細胞、CD 4/CD 8 比 (Fig. 11) の各々と有意の正の相関を示し、逆に CD 8 陽性細胞とは有意の負の相関を示した。最後に CD 4 陽性 CD25陽性細胞は CD 3 陽性 HLA-DR 陽性細胞、CD 4 陽性細胞、CD 4/CD 8 比との間にそれぞれ有意の正の相関を認め、逆に CD 8 陽性細胞

とは有意の負の相関を示した。

5. 背景因子と各パラメーターの関連

DPB について臨床病期、ステロイド投与、寒冷凝集素価によってそれぞれ 2 群に分け、血清 sIL-2 R、培養上清 sIL-2 R、rhIL-2 反応能、CD25陽性細胞、CD 4 陽性 CD25陽性細胞について検討した (Table 3)。

1) 臨床病期別の検討

臨床病期 II 期は 8 例、III 期は 3 例であった。血清 sIL-2 R は II 期 531 ± 122 U/ml、III 期 395 ± 52 U/ml と II 期でやや高値を示した。培養上清 sIL-2 R は II 期 42 ± 26 U/ml、III 期 73 U/ml と III 期でやや高値であった。rhIL-2 反応能は II 期 2.11 ± 0.69 、III 期 1.39 ± 0.47 と III 期で高値であり、CD25 陽性細胞は II 期 $17.3 \pm 6.6\%$ 、III 期 $19.4 \pm 7.4\%$ 、CD 4 陽性 CD25陽性細胞は II 期 $14.7 \pm 5.9\%$ 、III 期 $15.6 \pm 7.0\%$ と明らかな差はみられなかった。

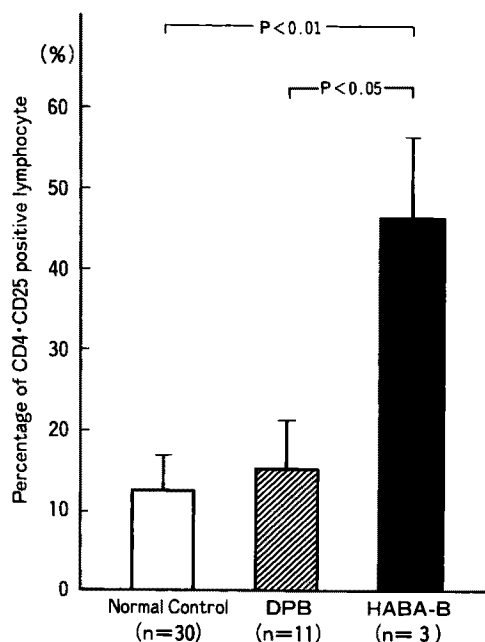


Fig. 7 The percentage of CD4 positive CD25 positive Lymphocyte in DPB and HABA-B and healthy control.

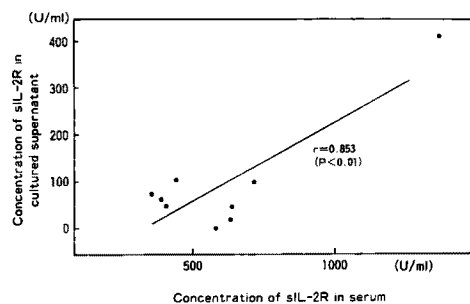


Fig. 8 Correlation between serum sIL-2 R and sIL-2 R in lymphocyte culture supernatant in DPB and HABA-B. Statistically significant correlation ($p < 0.01$) was shown.

2) ステロイド投与別の検討

ステロイド非投与は9例、投与は2例であった。血清 sIL-2 R は非投与群 514 ± 106 U/ml、投与群 358 U/mlと非投与群で高値であり、培養上清 sIL-2 R は非投与群 42 ± 26 U/ml、投与群 73

Table 2 Lymphocyte surface marker in patients with DPB and HABA-B.

	Normal Control (n=30)	DPB (n=11)	HABA-B (n=3)
CD 3 +	70.3 ± 8.7	67.9 ± 8.9	73.3 ± 10.1
CD19+	12.3 ± 5.2	12.3 ± 5.3	9.7 ± 4.0
CD 3 + DR+	15.2 ± 8.6	12.9 ± 4.8	$26.7 \pm 6.5 \#$
CD 4 +	42.6 ± 10.9	$50.5 \pm 8.7 \#$	$58.0 \pm 10.8 \#$
CD 8 +	34.7 ± 8.9	28.6 ± 8.4	$16.3 \pm 3.1 *$
CD 4 / CD 8	1.44 ± 0.71	$2.00 \pm 0.90 \#$	$3.73 \pm 1.47 \#$
CD 2 +	83.2 ± 5.3	83.0 ± 5.3	90.5 ± 3.5
CD 2 + 16+	11.2 ± 6.0	17.3 ± 11.3	16.0 ± 9.9

(* : $p < 0.01$, # : $p < 0.05$ Compared to normal control)

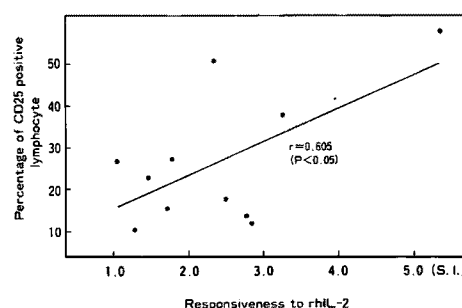


Fig. 9 Correlation between responsiveness to rhIL-2 and percentage of CD25 positive lymphocyte in DPB and HABA-B. Response to rhIL-2 was considered to depend on percentage of CD25 positive lymphocyte.

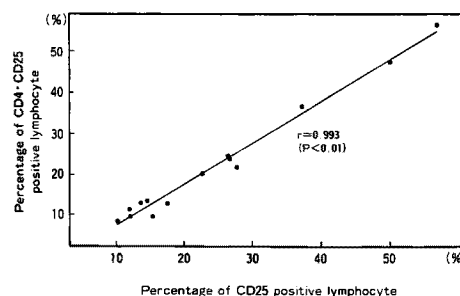


Fig. 10 Correlation between the percentage of CD25 positive lymphocyte and CD4 positive CD25 positive lymphocyte in DPB and HABA-B.

U/mlと投与群で高値であった。rhIL-2 反応能は非投与群 1.96 ± 0.69 、投与群 1.72 と非投与群でやや高値であった。CD25陽性細胞は非投与群

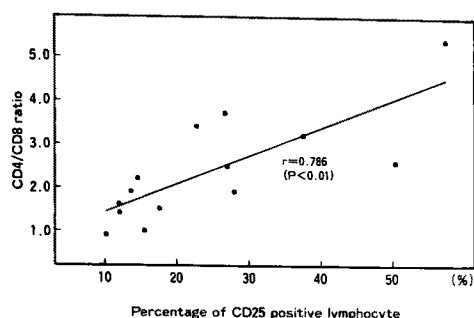


Fig. 11 Correlation between the percentage of CD25 positive lymphocyte and CD4/CD8 ratio in DPB and HABA-B.

17.5±6.5%, 投与群21.8±8.9%であり, CD4陽性 CD25陽性細胞は非投与群15.0±6.1%, 投与群15.5±8.6%といずれも投与群で高値であった。

3) 寒冷凝集素価による検討

寒冷凝集素16倍以下は3例, 32倍以上は8例であった。血清 sIL-2 R は16倍以下は474±94 U/ml, 32倍以上は505±152 U/ml, 培養上清 sIL-2 R は16倍以下は24±33 U/ml, 32倍以上は55±24 U/mlといずれも寒冷凝集素高値群でやや高値を示した。rhIL-2 反応能については16倍以下は2.65±0.19, 32倍以上は1.69±0.63と, 寒冷凝集素低値群において有意に亢進していた。CD25陽性細胞は16倍以下は14.5±2.8%, 32倍以上は19.7±7.3%, CD4陽性 CD25陽性細胞は16倍以下11.5±1.9%, 32倍以上16.4±6.7%といずれも寒冷凝集素高値群でより高値となる傾向であった。

考 察

Interleukin 2 は1976年に Morgan らにより T 細胞増殖因子として発見され¹³⁾, 1983年に Fujita らにより構造が決定された¹⁴⁾ リンフォカインである。その受容体である IL-2 R は1981年に内山らによってつくられた抗 Tac 抗体により認識¹⁰⁾ され, 1984年に Leonard らや Cosman らにより遺伝子が解明¹⁵⁾¹⁶⁾ された。しかしながら, この IL-2 R は単独では IL-2 による proliferative signal を伝達できず¹⁷⁾, 1986年に別の IL-2 R (p75) の存在が報告された¹⁸⁾¹⁹⁾。1989年には,

Table 3 Comparison of sIL-2 R in serum and lymphocyte culture supernatant, responsiveness to rhIL-2, percentage of CD25 positive lymphocyte and CD4 positive CD25 positive lymphocyte in various clinical parameters in patients with DPB.

1) Clinical Stage

	Stage II	Stage III
serum sIL-2 R	531±122	395±52
cultured supernatant sIL-2 R	42±26	73
IL-2 responsiveness	2.11±0.69	1.39±0.47
CD25 positive Lym.	17.3±6.6	19.4±7.4
CD4 & 25 positive Lym.	14.7±5.9	15.6±7.0

2) Steroid Therapy

	Without Steroid Therapy	With Steroid Therapy
serum sIL-2 R	514±106	358
cultured supernatant sIL-2 R	42±26	73
IL-2 responsiveness	1.96±0.69	1.72
CD25 positive Lym.	17.5±6.5	21.8±8.9
CD4 & 25 positive Lym.	15.0±6.1	15.5±8.6

3) Cold Hemagglutinin value

	≤ ×16	≥ ×32
serum sIL-2 R	474±94	505±152
cultured supernatant sIL-2 R	24±33	55±24
IL-2 responsiveness	2.65±0.19	1.69±0.63
CD25 positive Lym.	14.5±2.8	19.7±7.3
CD4 & 25 positive Lym.	11.5±1.9	16.4±6.7

Hatakeyama らにより p75の遺伝子も解明された²⁰⁾。

1985年に Rubin らは, 抗 Tac 抗体で認識されないエピトープを認識する単クローン抗体を作製し, これを用いて, released or soluble form の IL-2 R を発見した²¹⁾²²⁾。この sIL-2 R は p55 の細胞質内ドメインと細胞膜ドメインを失っているが, IL-2 との結合能は元の p55 と同じであることが証明されている²³⁾。しかしながら現在まで p75 の soluble form は発見されていない。

1977年に高月らは成人 T 細胞白血病の疾患概念を提唱²⁴⁾ し, 本邦の九州四国等の南西地域に多発する地理病理学的特徴を強調している。1980年に Poiesz らは IL-2 を用いて樹立した T 細胞白血病患者由来の細胞株よりレトロウイルスを発見し, ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV) と呼んだ²⁵⁾。一方1980年に三好らにより ATL 患者末梢血より樹立された MT-1 細胞から1981年に日沼ら²⁶⁾ は成人 T 細胞白血病ウイルス (adult

T cell leukemia virus : ATL V) を分離した。現在では HTLV と ATL V は同一であると結論されている。さらに1982年に hairy cell leukemia 由来細胞株より類似のレトロウイルスが発見され²⁷⁾, HTLV-II と命名され、先の HTLV/ATLV を HTLV-I として区別した。

また1982年に三好らは ATL 患者リンパ球と正常臍帯血白血球との混合培養の結果正常リンパ球が transform し、しかも大量の HTLV-I ウイルスを保有することを発見し、正常な細胞がこのレトロウイルスによって癌化することを証明した²⁸⁾。この HTLV-I は、既知の癌遺伝子を持たず、ATL 細胞への HTLV-I の組み込み部位も他の癌ウイルスと異なり特異性がないことが明らかにされた²⁹⁾。そこで、HTLV-I の発癌機構を探る目的で HTLV-I に特徴的な Tax 遺伝子の解析が進められ、この遺伝子からつくられる蛋白 p40の Trans-acting Transcriptional (TAT) Activation が明らかとなった³¹⁾。p40はプロウイルス遺伝子の転写活性を高めるのみならず、いくつかの細胞側遺伝子にも trans に作用しその遺伝子産物が ATL 発症を引き起こす可能性が推察されたが、この p40が IL-2 及び IL-2 R 遺伝子を活性化することは実際に確かめられた³⁰⁾。

この HTLV-I 感染により発症する ATL に認められる肺合併症については従来より、白血病細胞の浸潤や、日和見感染症の他に、ATL と診断される以前の数年間、肺線維症や、慢性気管支炎、気管支拡張症と診断された症例の存在が指摘されていた³¹⁾。この様に ATL の endemic area では慢性呼吸器疾患の中に HTLV-I に関連する病態の存在が示唆され、1986年に木村らは、IIP や、DPB の一部にその経過中に ATL を併存している症例を経験し、また ATL の寛解増悪に従った呼吸器症状の変動を認め、HTLV-I と DPB や IIP の密接な関係を想定し、HTLV-I 関連細気管支・肺胞異常症 (HTLV-I associated bronchiolo-alveolar disorder : HABA) を提唱した⁶⁾⁷⁾。

今回、DPB 並びに HABA-B においてこれらの病態と HTLV-I との関係を究明する目的で血清 sIL-2 R、末梢血単核球培養上清 sIL-2

R、IL-2 R 陽性リンパ球、IL-2 R 陽性ヘルパー T 細胞、rhIL-2 反応能を測定すると共に、リンパ球サブセットについて検討した。

血清 sIL-2 R については、健康人に比べ DPB で有意に高値であり HABA-B ではさらに高値であった。培養上清 sIL-2 R も同様の成績であった。rhIL-2 反応能も健康人対照に比べ DPB で高く、HABA-B でさらに高値であった。IL-2 R 陽性リンパ球、IL-2 R 陽性ヘルパー T 細胞は健康人対照に比べ、DPB でわずかに高く、HABA-B では有意に高値であった。

リンパ球サブセットでは CD3 陽性 HLA-DR 陽性細胞が、健康人対照に比べ HABA-B で有意に高値を示した。また、CD4 陽性細胞は健康人対照に比べ DPB では有意に高値を示し、HABA-B ではさらに高値であった。逆に、CD8 陽性細胞は、健康人対照に対し DPB では低く、HABA-B では有意に低値であった。その結果として、CD4/CD8 比は健康人対照に比べ、DPB では有意に高値を示し、HABA-B ではさらに高値であるなど、IL-2 R と同様の傾向を示している。

IL-2 R に関する各パラメーターのいずれもが DPB において高値であり、HABA-B ではさらに高値であった。これは、HTLV-I によって引き起こされている免疫異常と同様の異常が DPB においても存在することを示唆している。また CD4/CD8 比の上昇についても DPB と HABA-B の両群で認められた。DPB では病理組織学的に、呼吸細気管支並びにその周囲にリンパ球濾胞の新生を伴う円形細胞浸潤または肉芽腫形成を特徴とするなど、DPB の免疫異常の主座はリンパ球、特に T 細胞に存在すると思われる。DPB における IL-2 R の上昇は、T 細胞における活性化とも考えられる状態を反映しているものと考えられ、DPB の病態に T 細胞の賦活を引き起こす HTLV-I またはそれに類似したウイルスの関与の可能性が推察された。

次に、リンパ球で認められた DPB、HABA-B の異常について各パラメーター間の相関を検討する事により免疫異常の解析を行った。血清 sIL-2 R は培養上清 sIL-2 R と相互に相関を示したが、その他の IL-2 R に関連するパラメ

ーターやリンパ球サブセットの成績とは相関を示さなかった。血清 sIL-2 R の一部は末梢血単核球由来であり活性化 T 細胞の活動性を反映すると考えられた。しかしながら血清上清 sIL-2 R が IL-2 R 陽性細胞と相関を示さなかったことはリンパ球以外の細胞由来 sIL-2 R の存在あるいは、全身的なリンパ球マクロファージ系の活性化を反映している可能性も考えられた。

rhIL-2 反応能は、CD 3 陽性細胞、CD 3 陽性 HLA-DR 陽性細胞、IL-2 R 陽性リンパ球、IL-2 R 陽性ヘルパー T 細胞と相互に有意の正の相関を示した。さらに IL-2 R 陽性リンパ球は、CD 3 陽性 HLA-DR 陽性細胞、CD 4 陽性細胞、CD 4/CD 8 比、IL-2 R 陽性ヘルパー T 細胞と相互に相関を示し、CD 8 陽性細胞率とは逆相関を示した。このことから、DPB、HABA-B における T 細胞活性化の regulation に IL-2 R が重要であり、IL-2 R の機能自体には異常が無いことが推察された。これらの免疫異常は主に T 細胞活性化により発現するものであり、既知のウイルスの中では T 細胞に感染しそれを破壊せずに増殖させる HTLV-I との関連が現在のところ最も考えやすいと思われた。

DPB の背景因子との関連では、臨床病期の進行に従って、培養上清 sIL-2 R、IL-2 R 陽性リンパ球、IL-2 R 陽性ヘルパー T 細胞の高値と血清 sIL-2 R、IL-2 R 反応能の低値を示した。ステロイド使用の影響については、使用群は、非使用群に比べ、培養上清 sIL-2 R、IL-2 R 陽性リンパ球、IL-2 R 陽性ヘルパー T 細胞各々の高値と血清 sIL-2 R、IL-2 反応能の低値を示し、寒冷凝集素価による検討では高値群は、低値群に比べ培養上清 sIL-2 R、IL-2 R 陽性リンパ球、IL-2 R 陽性ヘルパー T 細胞の高値と IL-2 反応能の低値を認めた。従って DPB III 期群、ステロイド使用群、寒冷凝集素価高値群は共通した免疫異常状態にあるものと考えられ、II 期症例に比べ III 期症例では緑膿菌による慢性気道感染症が持続しており免疫系への修飾が加わっている可能性があり、さらにステロイドがリンパ球にたいし抑制的に作用することも考えられた。

種々の疾患に対し IL-2 R が測定されており、

ATL については 1981 年に Hattori らにより IL-2 R 陽性リンパ球の著増が報告されて³²⁾いる。以後 ATL では抗 Tac 抗体により Down Regulation を受けない³³⁾、ATL-Derived Factor (ADF) による IL-2 R gene の activation が認められる³⁴⁾³⁵⁾、血清 sIL-2 R が高値である³⁶⁾等の報告がなされている。同じ retro virus でも HIV-1 の感染症である acquired immune deficiency syndrome (AIDS) については IL-2 R 陽性リンパ球の低値、IL-2 反応能の低下などが 1985 年に Rosenbaum らによって報告されている³⁷⁾。また、AIDS における血清 sIL-2 R の高値が 1986 年に Sethi らによって報告されている³⁸⁾。その他、Malignant lymphoma³⁹⁾⁴⁰⁾、Hairy cell leukemia⁴¹⁾、Sarcoidosis¹²⁾⁴²⁾、肺結核⁴³⁾⁴⁴⁾、慢性関節リウマチ⁴⁵⁾⁴⁶⁾、Kawasaki disease⁴⁷⁾、Malaria⁴⁸⁾、進行固形癌⁴⁹⁾等で血清 sIL-2 R あるいは IL-2 R 陽性リンパ球の上昇が報告されている。しかしながら、これまで DPB における IL-2 R に関する検討成績は報告されていない。

ATL における IL-2 R 上昇のメカニズムは詳細に研究されている。Tax gene の産物である p40 の TAT activation による IL-2 R gene の直接の活性化¹¹⁾や activated T cell 内に含まれ HIV-1 の κ B sequence に結合することによって HIV-1 の expression をひきおこす NF- κ B と呼ばれる transcription factor に類似した NF- κ B-like factor による IL-2 R の表出の促進⁵⁰⁾、または ADF と呼ばれる液性因子による IL-2 R の表出の促進³⁴⁾³⁵⁾等が報告されている。しかしながらこれらの報告は主に腫瘍性増殖によって得られた cell line を用いた研究であり、臨床材料からの解析は遅れている。

DPB と HTLV-I の関連については、HABA-B として詳細に検討されている²⁾⁻⁹⁾。DPB も ATL 同様に本邦に特有と考えられ、HTLV-I が乳幼児期に母乳を介して感染を受け、抗 HTLV-I 抗体が出現し、また ATL として発症するまでに数十年を要するために、DPB の発症を認めた場合でも HTLV-I の関与を否定することが出来ない。さらに他の慢性呼吸器疾患では ATL 合併例の報告がほとんどない等より HTLV-I 感

染からの ATL の発症に至るまでの期間における HTLV-I に関連した免疫異常により DPB としての肺病変が起きていると考えられる。一方、ATL や AIDS に認められる免疫低下の成因の一つとして、sIL-2 R による免疫抑制⁵¹⁾⁵²⁾が指摘されている。これは sIL-2 R が IL-2 と結合するために、IL-2 に誘導される細胞増殖を競合阻害し、T 細胞や lymphokine activated killer 細胞の増殖が抑制されるとの考え方であり、DPB においても前述のように T 細胞の賦活が起きているように見えながら、臨床病期の進行に従い慢性の緑膿菌感染が出現し compromised host の様相を呈するようになっている。この様な免疫異常の病態に sIL-2 R が関与している可能性が推定された。

HTLV-I の検出法として現在もっとも信頼性が高いと考えられている Southern Blot 法は感度が低く、特に HTLV-I proviral genome が monoclonal に組み込まれていない時点での証明は非常に困難である⁵³⁾。また、p40 は恒常的に産生亢進がみられないことから、Western Blot では常に false negative のおそれがある。また、抗体スクリーニングとして一般的に使用されている ELISA は主に env 蛋白を認識しているが、Tax 蛋白を用いた新しい検査では high risk group において従来の 2 倍の陽性率を示したとの報告⁵⁴⁾がある。現在まで HTLV-I の感染を早期に確認する手段が確立されていないため、HTLV-I の endemic area では抗体が確認されなくても DPB 症例は high risk group と考え、

注意深く経過を追う必要があると思われる。このような観点からも DPB における IL-2 R に関する免疫学的指標の検索は有意義であると考ええる。

結 語

DPB と HABA-B の病態に関与する細胞性免疫の指標として、血清及び末梢血単核球培養上清中 sIL-2 R、末梢血単核球の rhIL-2 に対する反応能、リンパ球表面 IL-2 R、リンパ球サブセットの検討を行なった。DPB では血清 sIL-2 R、培養上清 sIL-2 R、rhIL-2 反応能、IL-2 R 陽性リンパ球、IL-2 R 陽性ヘルパー T 細胞のいずれも健康人対照に比べ高値を示し、HABA-B ではさらに高値であった。リンパ球表面マーカーでは CD 4 / CD 8 比が同様に高値であり、IL-2 R 陽性リンパ球との間に正の相関が認められた。また、DPB では IL-2 R 陽性リンパ球、IL-2 R 陽性ヘルパー T 細胞が臨床病期の進行、寒冷凝集素価の上昇に伴って高値を示した。以上より、DPB や HABA-B の病態に IL-2・IL-2 R 系によって調節される細胞性免疫異常の関与があるものと推察された。

稿を終えるにあたり、終始ご指導御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表すると共に直接ご指導頂いた多田慎也講師、坪田輝彦講師に深謝致します。

(本論文の要旨は第39回日本アレルギー学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 本間光信：びまん性汎細気管支炎の臨床的ならびに病理学的研究。秋田医学 (1985) 12, 599—648.
- 2) Kimura I, Tsubota T, Tada S, Sogawa J: Presence of antibodies against adult T cell leukemia antigen in the patients with chronic respiratory disease. Acta Medica Okayama (1986) 40, 281—284.
- 3) 木村郁郎：びまん性汎細気管支炎 (DPB) の免疫能一成人 T 細胞白血病の併発を認める一。医のあゆみ (1987) 140, 194.
- 4) 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。日胸疾患会誌 (1987) 25, 240—244.
- 5) 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 (1987), 47—50.
- 6) 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 —. 日胸臨 (1988) **47**, 283—293.
 - 7) 木村郁郎: DPB, IIP と成人 T 細胞白血病との関連について (中間調査成績) HTLV-I 関連細気管支・肺胞異常症 (HTLV-I associated bronchiolo-alveolar disorder: HABA). 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班昭和62年度研究報告書別冊 (1988) 47—48.
 - 8) 木村郁郎: レトロウイルス感染症—ATL を中心に. 現代医療 (1988) **20**, 2909—2916.
 - 9) 木村郁郎: 病因論における血球の関与. 臨床血液 (1989) **30**, 1109—1114.
 - 10) Uchiyama T, Broder S and Waldmann TA: A monoclonal antibody (anti-Tac) reactive with activated and functionally mature human T cells I. Production of anti-Tac monoclonal antibody and distribution of Tac (+) cells J Immunol (1981) **126**, 1393—1397.
 - 11) Sodroski JG, Rosen CA, Haseltine WA: Trans-acting transcriptional activation of the long terminal repeat of human T lymphotropic viruses in infected cells. Science (1984) **225**, 381—385.
 - 12) 森 由弘, 中田安成, 片岡幹男, 江尻東伍, 飛岡 徹, 前田 剛, 細谷茂衛, 大槌泰亮, 木村郁郎: サルコイドーシス肺胞リンパ球の *Propionibacterium acnes* 刺激による Interleukin-2 産生及び Interleukin-2 receptor 発現の検討. 日胸疾患会誌 (1989) **27**, 42—50.
 - 13) Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo R: Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows Science (1976) **193**, 1007—1008.
 - 14) Fujita T, Takaoka C, Matsui H and Taniguchi T: Structure of the human interleukin 2 gene. Proc Natl Acad Sci USA (1983) **80**, 7437—7441.
 - 15) Leonard WJ, Depper JM, Crabtree GR, Rudikoff S, Pumphrey J, Robb RJ, Kronke M, Svetlik PB, Pfeffer NJ, Waldmann TA and Greene WC: Molecular cloning and expression of cDNAs for the human interleukin-2 receptor. Nature (1984) **311**, 626—631.
 - 16) Cosman D, Ceretti DP, Larsen A, Park L, March C, Dowers S, Gillis and Urdal: Cloning, sequence and expression of human interleukin-2 receptor. Nature (1984) **312**, 768—771.
 - 17) Hatakeyama M, Minamoto S, Uchiyama T, Hardy RR, Yamada G and Taniguchi T: Reconstitution of functional receptor for human interleukin-2 in mouse cells. Nature (1985) **318**, 467—470.
 - 18) Robb RJ: Conversion of low-affinity interleukin 2 receptors to a high-affinity state following fusion of cell membranes. Proc Natl Acad Sci USA (1986) **83**, 3992—3996.
 - 19) Kondo S, Shimizu A, Maeda M, Tagaya Y, Yodoi J and Honjo T: Expression of functional human interleukin-2 receptor in mouse T cells by cDNA transfection. Nature (1986) **320**, 75—77.
 - 20) Hatakeyama M, Tsudo M, Minamoto S, Kono T, Doi T, Miyata T, Miyasaka M, Taniguchi T: Interleukin-2 receptor β chain gene: Generation of three receptor forms by cloned human α and β chain cDNA's. Science (1989) **244**, 551—556.
 - 21) Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Yarchoan ND and Nelson DL: Identification and characterization of a released form of the interleukin 2 receptor. In the role of leukocytes in host defense. J. J. Oppenheim, ed. Alan R. Liss, New York (1985) p95.
 - 22) Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutin B, Yarchoan R and Nelson DL: Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. J Immunol (1985) **135**, 3172—3177.
 - 23) Rubin LA, Jay G and Nelson DL: The released interleukin 2 receptor binds interleukin 2 efficiently. J Immunol (1986) **137**, 3841—3844.

- 24) Takatsuki K, Uchiyama T, Sagawa K and Yodoi J: Adult T cell leukemia in Japan. Topics in hematology. Amsterdam, Excerpta Medica (1977) p73.
- 25) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD and Gallo RC : 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.
- 26) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita K, Shirakawa S, 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.
- 27) Kalyanaraman VS, Sangadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Blayney D, Golde D, Gallo RC : A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. Science (1982) **218**, 571—573.
- 28) Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S, Akagi T, Ohtsuki Y, Shiraishi Y and Hinuma Y : Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. Nature (1981) **294**, 770—771.
- 29) Seiki M, Eddy R, Shows TB & Yoshida M : Nonspecific integration of the HTLV provirus genome into adult T-cell leukaemia cells. Nature (1984) **309**, 640—642.
- 30) Inoue JI, Seiki M, Taniguchi T, Tsuru S and Yoshida M : Induction of interleukin 2 receptor gene expression by p40 encoded by human T-cell leukemia virus type 1. EMBO (1986) **5**, 2883—2888.
- 31) Yoshioka R, Yamaguchi K, Yoshinaga T and Takatsuki K : Pulmonary complications in patient with adult T-cell leukemia. Cancer (1985) **55**, 2491—2494.
- 32) Hattori T, Uchiyama T, Toibana T, Takatsuki K and Uchino H : Surface phenotype of Japanese adult T-cell leukemia cells characterized by monoclonal antibodies. Blood (1981) **58**, 645—647.
- 33) Tsudo M, Uchiyama T, Uchino H and Yodoi J : Failure of regulation of Tac antigen/TCGF receptor on adult-T-cell leukemia cells by anti-Tac monoclonal antibody. Blood (1983) **61**, 1014—1016.
- 34) Okada M, Maeda M, Tagawa Y, Taniguchi Y, Teshigawara K, Yoshiki T, Diamantstein T, Smith KA, Uchiyama T, Honjo T and Yodoi J : TCGF (IL-2)-receptor inducing factor(s). J Immunol (1985) **135**, 3995—4003.
- 35) Tagaya Y, Okada M, Sugie K, Kasahara T, Kondo N, Hamuro J, Matsushima K, Dinarello CA and Yodoi J : IL-2 Receptor (p55)/Tac-Inducing factor purification and characterization of adult T cell leukemia-derived factor. J Immunol (1988) **140**, 2614—2620.
- 36) Honda M, Yamamoto N, Nagao S and Tokunaga T : High levels of soluble interleukin 2 receptors released from human reprovirus-infected cells. Jpn J Cancer Res (Gann) (1987) **78**, 889—893.
- 37) Gluckman JC, Klatzmann D, Cavaille-Coll M, Brisson D, Messiah A, Lachiver D and Rozenbaum W : Is there correlation of T cell preiferative functions and surface marker phenotypes in patients with acquired immune deficiency syndrome or lymphadenopathy syndrome? Clin Exp Immunol (1986) **60**, 8—16.
- 38) Sethi KK and Naher H : Elevated titers of cell-free interlukin-2 receptor in serum and cerebrospinal fluid specimens of patients with acquired immunodefficiency syndrome. Immunology Letters (1986) **13**, 179—184.
- 39) Faure GC, Bene MC, Bolle-Chanal MH : Expression of CD 25 (Tac antigen) in lymphoid leukemias and non-Hodgkin lymphomas. Eur J Haematol (1987) **38**, 26—30.
- 40) Wagner DK, Kiwanuka J, Edwards BK, Rubin LA, Nelson DL and Magrath IT : Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with undifferentiated and lymphoblastic lymphomas : Correlation with

- survival. *Journal of Clinical Oncology* (1987) **5**, 1262—1274.
- 41) Chilosi M, Semenzato G, Getto G, Ambrosetti A, Fiore-Donati L, Perona G, Berton G, Lestani M, Scarpa A, Agostini C, Trentin L, Zambello R, Masciarelli M, Dazzi F, Vinante DF, Caligaris-Cappio F and Pizzolo G : Soluble interleukin- 2 receptors in the sera of patients with hairy cell leukemia : Relationship with the effect of recombinant α -interferon therapy on clinical parameters and natural killer in vitro activity. *Blood* (1987) **70**, 1530—1535.
- 42) Lawrence EC, Prousseau KP, Berger MB, Kurman CC, Marcon L and Nelson DL : Elevated concentrations of soluble interleukin- 2 receptors in serum samples and bronchoalveolar lavage fluids in active sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* (1988) **137**, 759—764.
- 43) 伊藤正己, 神代尚芳, 森脇優司, 錦 正樹, 白坂琢磨, 石原英樹, 相谷雅一, 中辻裕司, 弘世貴久, 岡田 睦, 立花 功, 国府達郎 : 肺結核患者における血清可溶性インターロイキン 2 レセプター. *日胸疾会誌* (1989) **27**, 25—28.
- 44) Brown AE, Rieder KT and Webster HK : Prolonged elevation of soluble Interleukin- 2 receptors in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* (1989) **139**, 1036—1038.
- 45) Symons JA, Wood NC, Di Giovine FS and Duff GW : Soluble IL- 2 receptor in rheumatoid arthritis Correlation with disease activity, IL- 1 and IL- 2 inhibition. *J Immunol* (1988) **141**, 2612—2618.
- 46) Smith MD, Roberts-Thomsom PJ : Interleukin 2 and Interleukin 2 Inhibitors in human serum and synovial fluid. II. Mitogenic stimulation, interleukin 2 production and interleukin 2 receptor expression in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and reiter's syndrome. *J Rheumatol* (1989) **16**, 897—903.
- 47) 松原知代 : 川崎病における Cytokine に関する研究 第 2 編 血清中遊離 Interleukin 2 Receptor について. *アレルギー* (1989) **38**, 49—56.
- 48) Deloron P, Lepers JP and Coulanges P : Evolution of the levels of soluble interleukin- 2 receptors during Plasmodium falciparum and P. vivax malaria. *J Clin Microbiol* (1989) **27**, 1887—1889.
- 49) Rovelli F, Lissoni P, Crispino S, Barni S, Fumigalli G, Paolorossi F and Tancini G : Increased level of soluble interleukin- 2 receptor in advanced solid tumors : A preliminary study. *Tumori* (1988) **74**, 633—637.
- 50) Leung K and Nabel GJ : HTLV- 1 transactivator induces interleukin- 2 receptor expression through an NF- κ B-like factor. *Nature* (1988) **333**, 776—778.
- 51) Motoi T, Uchiyama T, Uchino H, Ueda R and Araki K : Serum soluble interleukin- 2 receptor levels in patients with adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia/lymphoma virus type-I sero-positive healthy carriers. *Jpn J Cancer Res (Gann)* (1988) **79**, 593—599.
- 52) Pizzolo G, Vinante F, Sinicco A, Chilosi M, Agostini C, Perini A, Zuppini B, Semenzato B, Battistella L and Foa R : Increased levels of soluble interleukin- 2 receptor in the serum of patients with human immunodeficiency virus infection. *Diagn Clinical Immunol* (1987) **5**, 180—183.
- 53) Yoshida T, Kikuchi M, Ooshima K, Takeshita M, Kimura N, Kozuru M and Satoh H : Anti-human T-cell lymphotropic virus type I antibody-positive adult T-cell leukemia/lymphoma with no monoclonal proviral DNA. A clinicopathologic and immunologic study. *Cancer* (1989) **64**, 2514—2524.
- 54) Ehrlich GD, Glaser JB, Abbott MA, Slamon DJ, Keith D, Sliwkowski M, Brandis J, Keitelman E, Teramoto Y, Papsidero L, Simpkins H, Sinisky JJ and Poiesz J : Detection of anti-HTLV-I tax antibodies in HTLV-I enzyme-linked immunosorbent assay-negative individuals. *Blood* (1989) **74**, 1066—1072.

**Studies on cellular immunity in
interstitial lung diseases
Part 1. Interleukin-2 receptor in peripheral
blood from diffuse panbronchiolitis**

Hidetoshi KAWABATA

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

In this study, patients with diffuse panbronchiolitis (DPB) and bronchiolar type of HTLV-I associated bronchiolo-alveolar disorder (HABA-B) were evaluated in regard to regulation of interleukin-2 receptor (IL-2R) and lymphocyte subsets. The levels of soluble IL-2R in sera and lymphocyte culture supernatant, the responsiveness of lymphocytes to IL-2 and the percentage of IL-2R positive lymphocytes and helper-T lymphocytes were higher in DPB than in normal controls. Furthermore in HABA-B, the levels of IL-2R were much higher than those of DPB. The correlation coefficient between the percentage of IL-2R positive lymphocytes or helper-T lymphocytes and the CD4/CD8 ratio were statistically significant. In the patients with DPB, the percentage of IL-2R positive lymphocytes and helper-T lymphocytes were increased with the progress in clinical stage of DPB or the serum titer of cold hemagglutinin increase.

Therefore, the cellular immunity regulated by the IL-2 and IL-2R system might play an important role in the pathogenesis of DPB and HABA-B.