

気管支喘息における Interleukin-2 receptor に関する研究

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

小 塚 明 子

(平成 5 年 11 月 18 日受稿)

Key words: 難治性喘息, T細胞, IL-2R, 細胞反応型アレルギー

緒 言

成人の気管支喘息は小児喘息とはその病態が異なり, 血清 IgE 値が低く, 皮膚反応や IgE RAST 法でも特異抗原の確定が困難で, アトピー素因のみでは説明困難な症例が多い事が知られている¹⁾. このような症例は気道における慢性のアレルギー性炎症を主体とする病態が考えられ, 多くの炎症細胞の関与が想定されている²⁾. 一方, 木村は, 気管支喘息における重症難治化の機序として, 肥満細胞・好塩基球系の IgG receptor 刺激³⁾と, 肺局所リンパ球の感作によるリンパ球・マクロファージ系の活性による“細胞反応型アレルギー”を提唱しており, 特に, T細胞が病因, 病態に重要であることを強調している⁴⁾.

免疫反応においては, 成熟T細胞は, 多様な抗原に特異的に反応することにより, その中心的役割を果たしている. すなわち, マクロファージによって提示された特異抗原を, T細胞がその受容体を介して結合することにより Interleukin 2 (IL-2) の産生を開始する⁵⁾と同時に, 細胞表面に膜型 IL-2 receptor (IL-2R) を発現する⁶⁾⁻⁸⁾. かかる IL-2と IL-2R が結合することにより, T細胞は分裂・増殖を開始する⁹⁾とされており, IL-2R は免疫調節機構に深く関与することが明らかにされている. この細胞表面上の膜型 IL-2R は, その後, 活性化T細胞以外にも, B細胞¹⁰⁾¹¹⁾, 単球¹²⁾, Langerhans細胞¹³⁾等の表面にも認められており, いずれもこれらの

細胞の分裂・増殖に関与することが想定されている. また, 1985年に Rubinらは, 成熟T細胞をある種の抗原で刺激した培養上清中に, 可溶性 (soluble form) の IL-2R を発見した¹⁴⁾. この soluble IL-2R (sIL-2R) は膜型 IL-2R と同様, IL-2と結合することができる¹⁵⁾. sIL-2R の生理的意義はいまだ不明であるが, 成人T細胞白血病 (ATL)¹⁶⁾や hairy cell leukemia¹⁷⁾, ホジキン病¹⁸⁾¹⁹⁾, セザリ-症候群²⁰⁾, リンパ性白血病²¹⁾などのリンパ増殖性疾患患者血清中に高濃度に検出されるとともに, サルコイドーシス²²⁾や肺結核²³⁾, acquired immune deficiency syndrome (AIDS)²⁴⁾, 慢性関節リウマチ²⁵⁾, 慢性腎炎²⁶⁾などでも増加が報告されている. 従って, sIL-2R は腫瘍以外にも生体内での活性化T細胞の量的変動, さらには炎症状態一般を反映する重要な指標と考えられる.

一方, 気管支喘息の発症機序として, IgE を介する I型アレルギー反応が中心であることは広く知られている. しかし, 中高年発症型の重症難治性喘息では, I型アレルギー反応のみでその病態を理解することは困難である. これらの重症難治性喘息においては, 気管支肺胞洗浄液中リンパ球のカンジダに対する幼若化反応が有意に亢進し²⁷⁾, また, 末梢血および肺胞洗浄液中リンパ球のカンジダに対する IL-2産生能も亢進する²⁸⁾ことが明らかにされている. 以上より, 気管支喘息の重症難治化の病態には, Tリンパ球を介する IV型アレルギーの関与が推定されるが, なお不明な点が多い. そこで, 著者は, 気

管支喘息の発症、および病態修飾におけるT細胞の関与を解明する目的で、気管支喘息患者の末梢血リンパ球表面の膜型 IL-2R, 並びに血清中 sIL-2R を測定し、病型、病態との関連を検討した。

対 象

対象には、健康人19例と、岡山大学第2内科外来通院及び入院中の気管支喘息患者77例を選んだ。かかる気管支喘息患者の年齢中央値は46歳（14歳～72歳）で、男性43例、女性34例であった。健康人は年齢中央値31歳（24歳～58歳）で全例男性であった。気管支喘息患者を病型で分けると、アトピー型は31例、非アトピー型は28例であった。アトピー群としての条件設定は、1) IgE (RIST) 300IU/ml以上、2) 即時型皮内反応陽性(真菌類のみ陽性の場合を除く)、3) 吸入性抗原に対する IgE (RAST) 陽性の3項目中2項目以上の症例とした。また、日本アレルギー学会気管支喘息重症度判定委員会基準²⁹⁾に従った重症度は、軽症11例、中等症9例、重症25例であった。さらに、重症群のうち、評価時点以前の一年間以上、プレドニゾロン換算で1日平均5mg以上を服用しているステロイド依存例が14例あり、その中でも10mg以上が2例あ

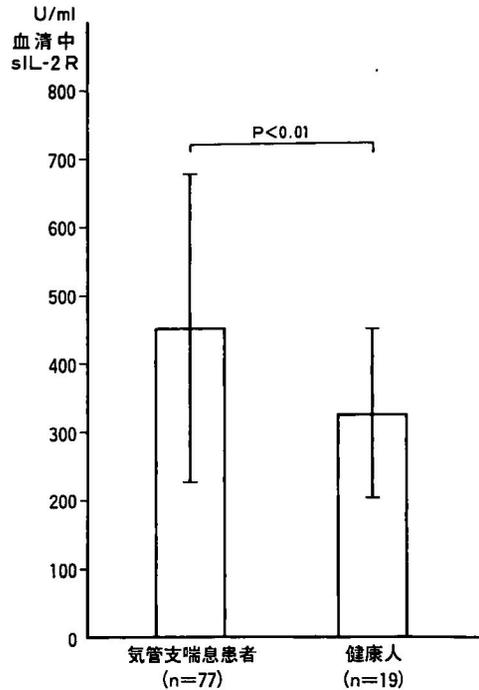


図2 気管支喘息患者と健康人の血清中 sIL-2R の比較
気管支喘息患者の血清中 sIL-2R は健康人に比べて有意 (P < 0.01) に高値を示した。

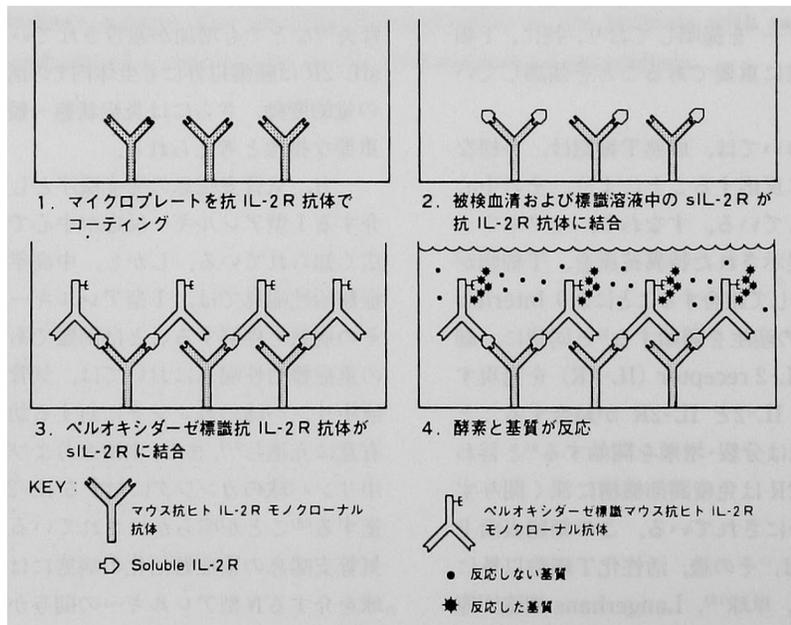


図1 サンドイッチ酵素抗体法による sIL-2R 測定法

った。また、5 mg未満のステロイド非依存例は9例であった。

方 法

1. 血清中 sIL-2R の測定

血清中 sIL-2R は、CELL FREE Interleukin-2 Receptor Test Kit (T Cell Sciences, Inc. Cambridge, MA) を用いたサンドイッチ酵素抗体法により測定した。測定方法の概略は、図1に示すが、まず、phosphate buffered saline (PBS) で120倍に希釈した anti-IL-2R coating antibody を96 well microtiter plate に100 μ l ずつ分注し、4 $^{\circ}$ C で24時間 incubate した。その後、coating solution を捨て、blocking buffer として0.1% polyoxyethylene sorbitan monolaurate (Tween 20) と1% bovine serum albumin を加えた PBS を300 μ l ずつ分注し、37 $^{\circ}$ C で2時間反応させた。さらに、0.1% Tween 20加 PBS である washing buffer で3回洗浄した。この

段階で microplate の各 well には anti-IL-2R antibody が coating されたことになる。次に microplate の各 well に sample diluent (serum protein in a buffered solution) で3倍に希釈した被検血清及び基準溶液150 μ l を duplicate で分注し、37 $^{\circ}$ C で2時間反応させた後、washing buffer で3回洗浄した。次いで、horseradish peroxidase 標識 anti-IL-2R antibody 100 μ l を添加し、37 $^{\circ}$ C で2時間反応させた後、washing buffer で3回洗浄し、基質液の0-phenylenediamine 溶液100 μ l を加えてさらに室温で30分反応させた後、50 μ l の2N H₂SO₄ で反応を停止させ、産生された diaminobenzole をELISA reader (BIO-RAD, MODEL 2550) で492nm の吸光度で測定した。

IL-2R 基準溶液(0, 100, 400, 800, 1600U/ml) を用いて検量線を作成し、これより被検血清の sIL-2R 濃度を求めた。

2. リンパ球表面膜型 IL-2R の測定

静脈血 3 ml を EDTA 加採血し、45ml の lysing solution (半井) にて溶血させた後、450 g にて

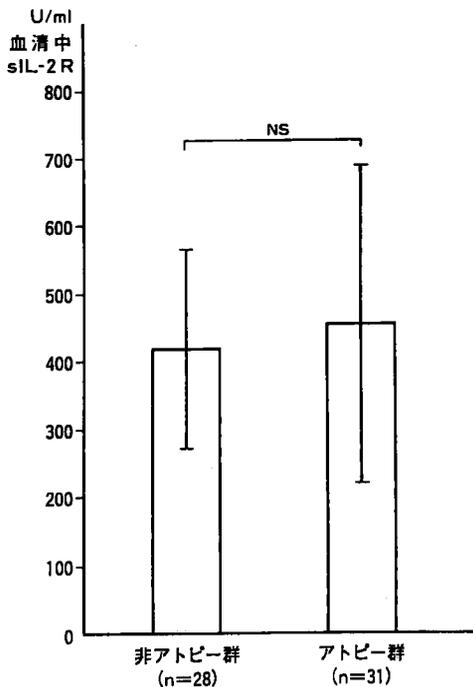


図3 非アトピー群とアトピー群における血清中 sIL-2R の比較
非アトピー群とアトピー群の血清中 sIL-2R に差は認められなかった。

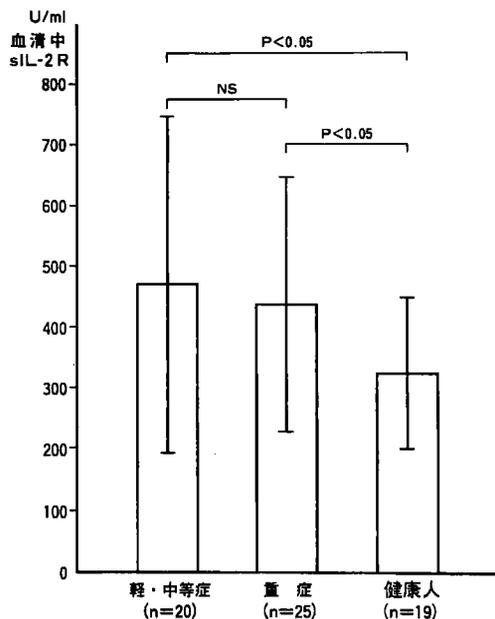


図4 軽症・中等症と重症における血清中 sIL-2R の比較
軽症・中等症と重症の血清中 sIL-2R に差は認められなかった。

5分遠沈し、0.1% sodium azide と0.1% bovine serum albumin を加えた PBS (BSA-PBS)にて一度洗浄、遠沈し、1.5mlのBSA-PBSに浮遊させ、100 μ lずつ微量遠沈管に分注後、FITC 標識抗 IL-2R (CD25) (Becton Dickinson Immunocytometry Systems) 並びに phycoerythrin (PE) 標識抗 Leu-3a (CD4) (Becton Dickinson Immunocytometry Systems) 20 μ l を加えて 4 $^{\circ}$ C で30分反応させた。その後、BSA-PBS で2回洗浄し、cell pellet を250 μ lのBSA-PBSに浮遊させ、この検体を FACScan (Becton Dickinson 社) を用い、2-color analysis 法にて解析して、全リンパ球数中の CD4陽性 CD25陽性細胞 (IL-2R 陽性 helper-T 細胞) 比率として算出した。

3. 統計処理

検体の測定値は平均値 \pm SDとして表した。また、推計学的検討には student-t 検定を用い、有意水準を p で表し、 $p < 0.05$ 以下を有意とし

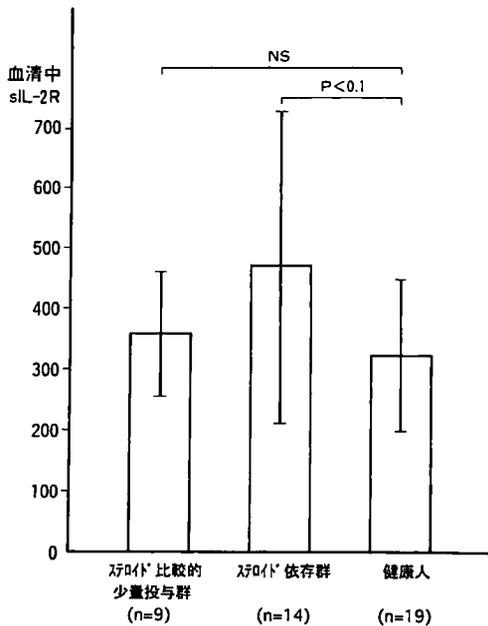


図5 重症群のステロイド少量投与群 (PSL < 5*) とステロイド依存群 (PSL \geq 5*) における血清中 sIL-2R の比較 *ステロイド使用量 (プレドニゾロン換算mg/day) 重症ステロイド依存群では健康人に比べて血清中 sIL-2R が高い傾向 ($P < 0.1$) を示した。

た。

結 果

1. 気管支喘息患者の血清中 sIL-2R の検討

1) 健康人における検討

健康人19例の血清中 sIL-2R は 323.2 ± 123.9 U/ml (Mean \pm SD) であった。

2) 気管支喘息患者における検討

今回検討した全気管支喘息患者77例の血清中 sIL-2R は、 449.8 ± 225.5 U/ml であり、健康人に比べて有意 ($P < 0.01$) に高値を示した (図2)。

3) 病型別の検討

気管支喘息患者について病型別に比較したところ、アトピー型は 451.9 ± 235.9 U/ml と健康人に比べて有意 ($P < 0.02$) に高く、また、非アトピー型も 416.7 ± 147.2 U/ml と健康人に比して有意 ($P < 0.05$) に高値を示したが、アトピー群と非アトピー群間には差は認められなかつ

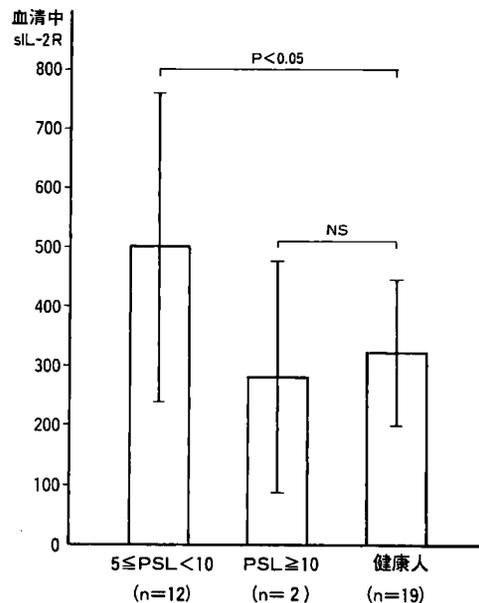


図6 ステロイド依存性重症喘息におけるステロイド使用量*別血清中 sIL-2R の比較 *プレドニゾロン換算mg/day 10mg未満投与群は健康人に比べて血清中 sIL-2R が有意 ($P < 0.05$) に高かったが、10mg以上投与群では血清中 sIL-2R 健康人と差が認められなかった。

た (図3).

4) 重症度別の検討

気管支喘息患者を重症度別に検討すると、軽・

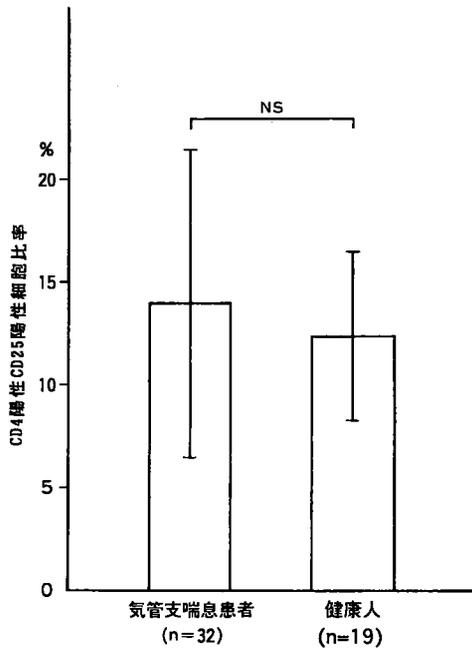


図7 気管支喘息患者と健康人のCD4陽性CD25陽性細胞比率の比較
気管支喘息患者と健康人のCD4陽性CD25陽性細胞比率には差は認められなかった。

中等症群は469.8 ± 276.1U/ml, 重症群は437.4 ± 209.9U/mlで、健康人に比べると両群とも有意 (P < 0.05) に高値を示したが、軽・中等症群と重症群の間には有意差はなかった (図4).

5) 重症群におけるステロイド投与量の影響

重症群において、ステロイド投与量別の血清中 sIL-2R を検討したところ、プレドニゾン換算 1日 5mg未満の比較的少量投与群では357.2 ± 102.6U/mlと健康人と差を認めなかったが、1日 5mg以上投与するすなわちステロイド依存性重症群では470.1 ± 257.9U/mlと健康人に比べて高い傾向 (P < 0.1) を示した (図5). さらに、ステロイド依存性重症群を10mg未満とそれ以上に分けると、10mg未満投与群は501.4 ± 260.2U/mlと高く、健康人との間に有意差 (P < 0.05) を認めた。一方、10mg以上投与群では282.5 ± 194.5U/mlと著明に低値を示し、健康人と差は認められなかった (図6).

2. 膜型 IL-2R と血清中 sIL-2R との関係

気管支喘息患者末梢血リンパ球のCD4陽性CD25陽性細胞 (IL-2R陽性 helper-T細胞) は、平均すると、14.0 ± 7.5%で、健康人の12.4 ± 4.1%に比べて有意差は認められなかった (図7). しかし、個々の気管支喘息患者について比較してみると、CD4陽性CD25陽性細胞 (IL

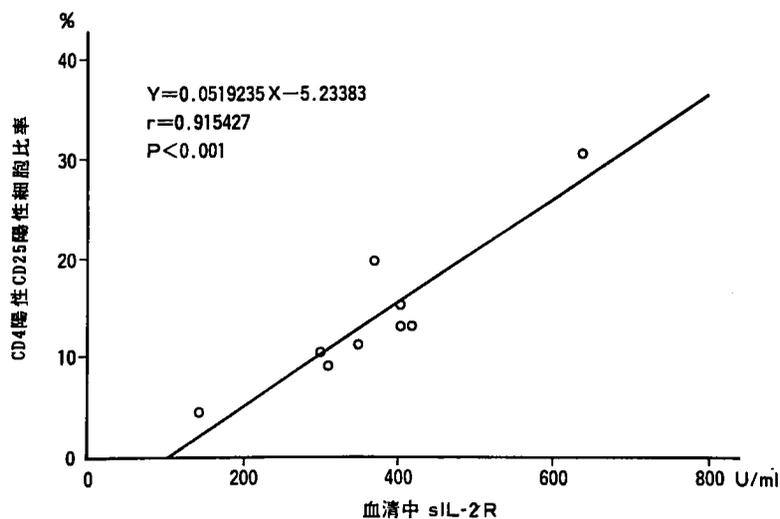


図8 血清中 sIL-2R と CD4陽性 CD25陽性細胞比率の相関
血清中 sIL-2R と CD4陽性 CD25陽性細胞比率の間には強い正の相関 (r = 0.915) が認められた。

-2R 陽性 helper-T 細胞) 比率と血清中 sIL-2R の間には, $r = 0.915$ の強い正の相関が認められた (図 8)。

考 察

気管支喘息の病態は多くの炎症細胞の関与²⁾が考えられており, 特に近年, T 細胞の放出するサイトカインの重要性が注目されている。マウスにおける検討では, helper-T 細胞は, IL-2 と interferon- γ (IFN- γ) を主に分泌する Th1 と interleukin-4 (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けられる³⁰⁾。IL-2 は T 細胞の分裂増殖を促し⁹⁾, IFN- γ は B 細胞の分化³¹⁾ や遅延型過敏反応³²⁾³³⁾ を促進するとされ, 一方, IL-4 は IgE 抗体産生を促進し, その作用を IFN- γ が抑制し³⁴⁾, IL-5 は好酸球の分化や増殖に重要な役割を果たす³⁵⁾ と言われている。以上のような活性化 T 細胞は様々なサイトカインを放出することにより, アレルギー疾患の発症に関与していると思われる。T 細胞は IL-2 を産生すると同時に, 細胞表面へ IL-2R を発現し, かつ, sIL-2R を放出する。かかる sIL-2R は膜型 IL-2R より分子量はやや小さいが, 膜型 IL-2R と同様に IL-2 と結合することができる糖タンパクで膜型 IL-2R の一部が培養上清中に遊離されたものである¹⁵⁾。しかし, 気管支喘息病態における sIL-2R の意義についてはいまだ不明である。そこで今回, 喘息の病態における Th1 様細胞の関与を明らかにする目的で, 喘息患者血清中 sIL-2R について検討した。その結果, 健康人に比し, 喘息患者では有意に高値を示した ($P < 0.01$) が, 病型, 重症度間には有意差はなく, ステロイド依存例で高値の傾向がみられた。また, IL-2R 陽性 helper-T 細胞比率と血清中 sIL-2R には $r = 0.915$ の強い正の相関が認められた。

血清中の sIL-2R は様々な疾患で上昇すると言われており, ATL 患者の血清中 sIL-2R は著明に上昇し, かつ, ATL 細胞数や疾患活動性と相関する事が報告されている¹⁶⁾。Hairy cell leukemia でも血清中 sIL-2R 値は高く, 腫瘍細胞はその細胞表面に IL-2R を強く発現している¹⁷⁾。ホジキン病でも同様に血清中 sIL-2R は

高く, その値は重症度に比例するといわれている¹⁸⁾¹⁹⁾。以上のようなリンパ増殖性疾患では腫瘍細胞が sIL-2R を大量に分泌すると言われ, 血清中 sIL-2R の増加は疾患に特異的なものではないが, 腫瘍細胞量の変動の指標として, その意義が認められている。ATL ウイルスと同じレトロウイルスでも HIV の感染症である acquired immune deficiency syndrome (AIDS) についても, 血清中 sIL-2R の高値が報告されているが²⁴⁾, 反対に, IL-2R 陽性リンパ球は低値と言われている³⁶⁾。これは, AIDS においてはリンパ球よりむしろ, 単球が膜型 IL-2R を発現し, sIL-2R を分泌する³⁷⁾³⁸⁾ためと推測されている。また, サルコイドーシス²²⁾や肺結核²³⁾のような, 細胞性免疫がその病態に大きく関与している疾患においても, リンパ増殖性疾患ほど著明ではないが血清中 sIL-2R が増加し, しかも疾患の活動性と関連があり, 治療によって減少する事が報告されている。

一方, 気管支喘息における T 細胞の関与については, ハウスダストに過敏な患者の末梢血リンパ球の幼若化反応や IL-2 産生能が健康人対照に比べ亢進するという報告³⁹⁾や, 重症難治性喘息において BALF 中リンパ球のカンジダ抗原に対する幼若化反応や²⁷⁾, 末梢血及び肺胞洗浄液中リンパ球のカンジダ抗原による IL-2 産生能が亢進し²⁸⁾, また, アトピー型喘息に比し, 非アトピー型喘息においてカンジダ抗原刺激に対する末梢血リンパ球の IFN- γ 産生能が有意に高い⁴⁰⁾という報告があるが, 病態との関連においてどのように IL-2R が関与しているかはなお不明である。

今回の検討では, まず, 健康人における血清中 sIL-2R 値は, 323.2 ± 123.9 U/ml (Mean \pm SD) であり, T CELL SCIENCE 社の 273 ± 102 U/ml とほぼ同様な値であった。基本的に ELISA 法による sIL-2R の測定は Rubin らの確立した方法¹⁴⁾に準じてはいるが, Kloster ら³⁸⁾は健康人が 667 ± 293 U/ml と報告し, 測定方法により成績に相違がみられる。また, 年齢別検討では, Kloster らは小児, 特に 6 歳以下は高い傾向にあるが, 成人では差はない⁴¹⁾としている。今回対象とした喘息患者は 20 歳以上のため, この点では問題ないと考えられる。また男女間にも差はない⁴²⁾⁴³⁾と

されている。

今回得られた気管支喘息患者における血清中 sIL-2R 値は健康人に比べ高値を示したが、このことは気管支喘息の病態においてT細胞の関与を強く示唆するものであった。しかし、重症難治例の多い非アトピー群では血清中 sIL-2R が高くなるものと予想されたが、アトピー群と非アトピー群との間には差を認めず、また各重症度の間にも差は認めなかった。そこで、重症例で血清中 sIL-2R が高値にならない原因のひとつに、治療におけるステロイドの使用が関係していると考え、重症群をステロイド投与量でさらに分けて検討したところ、5 mg未満の比較的少量投与群は健康人と差がなく、5 mg以上のステロイド依存群で健康人に比べ高い傾向がみられたが、10mg以上投与群ではむしろ健康人以下の値を示した。この結果から、ステロイド依存性重症群ではその病態を反映して血清中 sIL-2R は上昇するが、10mg以上の長期大量投与ではT細胞の活性化が抑制され、血清中 sIL-2R の値はむしろ低下することが推定された。

IL-2R 発現はT細胞以外にも単球¹²⁾⁴³⁾、NK (natural killer) 細胞⁴⁴⁾にもみられ、いずれも喘息の病態下では活性化されることが報告されている⁴⁵⁾⁴⁶⁾が、個々の気管支喘息患者について比較すると、IL-2R 陽性 helper-T 細胞比率と血清中 sIL-2R の間には $r = 0.915$ の強い正の相関が認められたことより、今回測定した sIL-2R はおもに helper-T 細胞由来のものと考えられた。また気管支喘息のような非腫瘍性疾患において、T細胞の関与する炎症病態を反映するひとつの指標として血清中 sIL-2R が有用となる可能性が示された。しかし、重症度との関連における検討で、IL-2R がステロイドの使用により影響されることが明らかとなったことより、その数値の評価に関しては慎重を期す必要があらう。

今回測定を行った sIL-2R は、リンパ球幼若化反応や IL-2産生能と同様、活性化T細胞のパラメーターとして意義があり、気管支喘息患者の血清中 sIL-2R が健康人と比べて有意に上昇していることは、気管支喘息、特に重症難治例の病態においてT細胞を介する細胞反応型アレ

ルギーの重要性を示しており、今後、喘息病態への様々なサイトカインの直接的な関与について、さらに詳細な検討が待たれる。

結 論

気管支喘息病態におけるTリンパ球の関与を明らかにする目的で、喘息患者の血清中 sIL-2R について検討し、以下の結果を得た。

①健康人における血清中 sIL-2R 値は 323.2 ± 123.9 U/ml (Mean \pm SD) であった。②気管支喘息患者の血清中 sIL-2R 値 449.8 ± 225.5 U/ml は健康人に対して有意に高値を示した ($P < 0.01$)。③アトピー群と非アトピー群の間には差は認められず、また重症度別の検討においても差は認められなかった。④重症群におけるステロイド投与量別による検討では、PSL < 5 mg/日の比較的少量投与群では 357.2 ± 102.6 U/ml と健康人と差を認めず、PSL ≥ 5 mg/日のステロイド依存例では 470.1 ± 257.9 U/ml とやや高値の傾向にあった。ステロイド依存性重症群のうち、さらに、PSL 10mg以上投与群では 282.5 ± 194.5 U/ml と低値を示した。⑤IL-2R 陽性 helper-T 細胞比率と血清中 sIL-2R の間には $r = 0.915$ の強い正の相関が認められた。

以上より、気管支喘息の病態にT細胞を介する細胞反応型アレルギーの関与が示唆された。また血清中 sIL-2R は非腫瘍性疾患におけるT細胞の関与する炎症病態を反映する可能性が考えられたが、投与ステロイド剤の影響を考慮する必要性も示された。

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甚なる謝意を表しますとともに、直接御指導頂いた高橋清講師に深謝致します。

(本論文の要旨は第40回アレルギー学会総会にて発表した。)

文 献

- 1) 木村郁郎：喘息の病型とその本質論—中高年発症型難治性喘息の独立性。日胸疾患会誌 (1983) **21**, 181—182.
- 2) 木村郁郎：病因論における血球の関与。臨床血液 (1989) **30**, 1109—1114.
- 3) 木村郁郎：喘息と好塩基球・肥満 (マスト) 細胞系。アレルギー—今日の考え方 (1987) **2**, 9—11.
- 4) 木村郁郎：気管支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.
- 5) Smith KA : T cell growth factor. Immunol Rev (1980) **51**, 337—357.
- 6) Robb RJ, Munck A and Smith KA : T cell growth factor receptors. J Exp Med (1981) **154**, 1455—1474.
- 7) 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.
- 8) Uchiyama T, Nelson DL, Fleisher TA and Waldmann TA : A Monoclonal antibody (anti-Tac) reactive with activated and functionally mature human T cells. II. Expression of Tac antigen on activated cytotoxic killer T cells, suppressor cells, and on one of two types of helper T cells. J Immunol (1981) **126**, 1398—1403.
- 9) Robb RJ and Greere WC : Direct demonstration of the identity of TCGF binding protein and the Tac antigen. J Exp Med (1983) **158**, 1332—1337.
- 10) Tsudo M, Utiyama T and Utino H : Expression of Tac antigen on activated normal human B cells. J Exp Med (1984) **160**, 612—617.
- 11) Waldmann TA, Goldman CK, Robb RJ, Depper JM, Leonard MJ, Sharrow SO, Bongiovanni KF, Korsmeyer SJ and Green WC : Expression of Interleukin 2 receptors on activated human B cells. J Exp Med (1984) **160**, 1450—1466.
- 12) Herrmann F, Cannistra SA, Levine H and Griffin J : Expression of Interleukin 2 receptors and binding of Interleukin 2 by gamma Interferon-induced human leukemic and normal monocytic cells. J Exp Med (1985) **162**, 1111—1116.
- 13) Barnes DM : AIDS research in new phase. Science (1986) **233**, 282—283.
- 14) 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.
- 15) Rubin LA, Jay G and Nelson DL : The released Interleukin 2 receptor binds Interleukin 2 efficiently. J Immunol (1986) **137**, 3841—3844.
- 16) Honda M, Yamamoto N, Nagao S and Tokunaga T : High levels of soluble Interleukin 2 receptors released from human retrovirus-infected cells. Jpn J Cancer Res (Gann) (1987) **78**, 889—893.
- 17) Chilosi M, Pizzolo G, Semenzato G and Cetto GL : Detection of a soluble form of the receptor for Interleukin 2 in the serum of patients with hairy cell leukaemia. Int J Biol Markers (1986) **1**, 101—104.
- 18) Pizzolo G, Chilosi M, Vinante F, Dazzi F, Lestani M, Perona G, Perini A, Benedetti F, Todeschini G, Vincenzi C, Trentin L and Semenzato G : Soluble Interleukin 2 receptors in the serum of patients with Hodgkin's disease. Br J Cancer (1987) **55**, 427—428.
- 19) Pizzolo G, Romagnani S, Vinante F, Agosini C, Benedetti F, Parronchi P, Maggi E, Sbbioni R,

- Chilosi M, Ambrosetti A and Semenzato G : Soluble Interleukin 2 receptor in the serum of patients with Hodgkin's disease : A new biological marker of disease activity ; in Phenotypic and Functional Aspects of Haematopoiesis, Grignani F, Martelli MF and Mason DY eds, Raven Press, New York (1987) pp 211—214.
- 20) Greene WC, Leonard WJ, Depper JM, Nelson DL and Waldmann TA : The human Interleukin 2 receptor ; normal and abnormal expression in T cells and in leukemias induced by the human T lymphotropic retroviruses. *Ann Intern Med* (1986) **105**, 560—572.
 - 21) Semenzato G, Foa' R, Agostini C, Zambello L, Trentin L, Vinante F, Benedetti F, Chilosi M and Pizzolo G : High serum levels of soluble Interleukin 2 receptor in patients with B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* (1987) **70**, 396—400.
 - 22) Lawrence EC, Berger MB, Brousseau KP, Rodriguez TM, Siegel SJ, Kurman CC and Nelson CL : Elevated serum levels of soluble Interleukin 2 receptors in active pulmonary sarcoidosis ; relative specificity and association with hypercalcemia. *Sarcoidosis* (1987) **4**, 87—93.
 - 23) Brown AE, Rieder KT and Webster HK : Prolonged elevation of soluble Interleukin 2 receptors in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* (1989) **139**, 1036—1038.
 - 24) Sethi KK and Naher H : Elevated titers of cell-free Interleukin 2 receptor in serum and cerebrospinal fluid specimens of patients with acquired immune deficiency syndrome. *Immunol Lett* (1986) **13**, 179—184.
 - 25) 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.
 - 26) Yorioka N, Hirabayashi A, Kanahara K, Takemasa A, Oda H, Joarder ZH and Yamakido M : Serum soluble Interleukin 2 receptor in patients with glomerulonephritis. *Am J Nephrol* (1990) **10**, 181—185.
 - 27) 木村郁郎, 武田 昌, 谷崎勝朗, 高橋 清, 多田慎也, 塩田雄太郎, 佐藤 恭, 田村尚彦 : 気管支喘息患者の BAL 液中及び末梢血中リンパ球の吸入抗原に対する反応性の検討. *アレルギー* (1984) **33**, 812 (抄録).
 - 28) 宮川秀文, 難波一弘, 白石高昌, 多部 誠, 榎本 晃, 佐藤 恭, 武田 昌, 多田慎也, 高橋 清, 木村郁郎 : 重症難治性喘息における IV 型アレルギーの関与について — カンジダ抗原による IL-2 産生能と好中球遊走活性 — . *アレルギー* (1988) **37**, 12—18.
 - 29) 日本アレルギー学会成人気管支喘息重症度判定委員会 : 成人気管支喘息重症度判定基準. *アレルギー* (1983) **32**, 1186—1199.
 - 30) 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.
 - 31) Nakagawa T, Hirano T, Nakagawa N, Yoshizaki K and Kisimoto T : Effect of recombinant IL-2 and γ -IFN on proliferation and differentiation of human B cells. *J Immunol* (1985) **134**, 959—966.
 - 32) 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.
 - 33) Fong TA and Mosmann TR : The role of IFN- γ in delayed-type hypersensitivity mediated by Th1 clones. *J Immunol* (1989) **143**, 2887—2893.
 - 34) Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, Bonnefoy J Y, 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 E₂. *Proc Natl Acad Sci USA* (1988) **85**, 6880—6884.

- 35) Okudaira H, Nogami M, Matsuzaki G, Dohi M, Suko M, Kasuga S and Takatsu K : T-cell-dependent accumulation of eosinophils in the lung and its inhibition by monoclonal anti-interleukin-5. *Int Arch Allergy Appl Immunol* (1991) **94**, 171—181.
- 36) Gluckman JC, Klatzmann D, Cavaille-Coll M, Brisson D, Messiah A, Lachiver D and Rozenbaum W : Is there correlation of T cell proliferative functions and surface marker phenotypes in patients with acquired immune deficiency syndrome of lymphadenopathy syndrome? *Clin Exp Immunol* (1986) **60**, 8—16.
- 37) Holter W, Grunow R, Stockinger H and Knapp W : Recombinant interferon- γ induces interleukin-2 receptors on human peripheral blood monocytes. *J Immunol* (1986) **136**, 2171—2175.
- 38) Holter W, Goldman CK, Casabo L, Nelson DL, Greene WC and Waldmann TA : Expression of function IL-2 receptors by lipopolysaccharide and interferon- γ stimulated human monocytes. *J Immunol* (1987) **138**, 2917—2922.
- 39) Rawle FC, Mitchell EB, Platts-Mills TAE : T cell responses to the major allergen from the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*, Antigen P₁ : Comparison of patients with asthma, atopic dermatitis, and perennial rhinitis. *J Immunol* (1984) **133**, 195—201.
- 40) 木村五郎 : 気管支喘息における interferon- γ (IFN- γ) 産生能に関する研究 — 気管支喘息の各種病態における IFN- γ 産生能の検討. *岡山医誌* (1992) **104**, 1107—1116.
- 41) Kloster BE, John PA, Miller LE, Rubin LA, Nelson DL, Blair DC and Tomar RH : Soluble interleukin 2 receptors are elevated in patients with AIDS or at risk of developing AIDS. *Clin Immunol Immunopathol* (1987) **45**, 440—446.
- 42) Giannitsis DJ, Müller-Hof B and Häcker-Shahin B : Serum soluble interleukin-2 receptor levels of normal blood donors. *Cytobios* (1991) **68**, 161—164.
- 43) Anegón I, Cuturi MC, Trinchieri G and Perussia B : Interaction of Fc receptors (CD16) ligands induces transcription of interleukin 2 receptor (CD25) and lymphokine genes and expression of their products in human natural killer cells. *J Exp Med* (1988) **167**, 452—472.
- 44) Gin W and Kay AB : The effect of corticosteroids on monocyte and neutrophil activation in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* (1985) **76**, 675—682.
- 45) Timonen T and Stenius-Aarniala B : Natural killer cell activity in asthma. *Clin Exp Immunol* (1985) **59**, 85—90.

**Studies on the soluble interleukin-2 receptor in
patients with bronchial asthma**

Akiko KOZUKA

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

Cytokine-mediated interactions among blood cells, especially T-lymphocytes, may be important in the regulation of airway inflammation in asthma. To investigate whether T-lymphocytes are related to disease activity in asthma, serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) levels were measured in 77 bronchial asthmatics and 19 healthy volunteers. The serum sIL-2R level was higher in asthmatics than in healthy controls (mean \pm SD ; 449.8 \pm 225.5 vs. 323.2 \pm 123.9 U/ml ; $p < 0.01$). However, sIL-2R levels were similar between atopic and non-atopic asthmatics (451.9 \pm 235.9 vs. 416.7 \pm 147.2 U/ml), and were also similar between severe and mild to moderate asthmatics (437.4 \pm 209.9 vs. 469.8 \pm 276.1 U/ml). Steroid-dependent intractable asthmatics treated with prednisolone at doses of 5-10 mg/day showed higher sIL-2R levels (470.1 \pm 257.9 U/ml) than asthmatics treated with the drug at doses below 5 mg/day (357.2 \pm 102.6 U/ml) and intractable asthmatics treated with the drug at doses above 10 mg/day (282.5 \pm 194.5 U/ml). There was a strong correlation ($r = 0.915$; $p < 0.01$) between percentage of IL-2R-positive helper T cells among peripheral white blood cells and the serum concentration of sIL-2R.

The type IV cell-mediated immune response is considered to be related to the pathogenesis of asthma. Serum sIL-2R levels are thought to reflect the extent of T-lymphocyte activation in non-malignant disease, but the level is also influenced by steroid therapy.