

膠原病肺の病態に関する研究

第 2 編

膠原病肺における血清中および気管支肺胞洗浄液中 soluble IL-2 receptor 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)

横 田 聡

(平成 4 年 3 月 26 日受稿)

Key words : collagen vascular disease, interstitial pneumonia,
bronchoalveolar lavage, soluble IL-2 receptor,
IL-2 receptor positive lymphocyte

緒 言

膠原病における肺病変としては肺感染症以外に, Ellman ら¹⁾の報告により, 原疾患である慢性関節リウマチ (以下 RA) 自体の病態に起因すると思われる肺病変の存在が示されており, 胸膜病変, 間質性肺病変がしばしば認められ, その発症機序には免疫異常が関与していると思われる。特に, RA, SLE, 強皮症 (以下 PSS), 皮膚筋炎または多発性筋炎 (以下 PM/DM) などでは肺合併症が高率に認められ, 種々の自己抗体と間質性肺炎との関連が指摘されている。IL-2 は T 細胞増殖のみならず, B 細胞の分化および増殖など, 細胞性免疫の主要な部分に関連している。この IL-2 活性は, IL-2 が IL-2 receptor に結合することにより発現される⁴⁾。IL-2 R には低親和性 (α 鎖, p55), 中親和性 (β 鎖, p75), 高親和性 (α 鎖と β 鎖の複合体) の 3 種類のレセプターが存在し¹⁴⁾, 近年この IL-2 R の α 鎖が可溶性となった soluble IL-2 receptor (以下 sIL-2 R) の存在が報告された¹⁷⁾。この sIL-2 R は分子量 p45 であり, α 鎖が細胞膜より切断され, 細胞膜内および細胞質内ドメインを失い放出されたものと考えられており, α 鎖と同等の IL-2 に対する低親和性の結合能を保持している¹⁸⁾。sIL-2 R について免疫学的

意義は充分明らかにされていないが, 種々の免疫応答調節に働くことが推察されている。各膠原病肺における間質性肺炎の病態を明らかにするために, この sIL-2 R を肺局所並びに末梢血において測定し, また IL-2 R を発現しているリンパ球と共に, 病態との関連で検討した。

対象と方法

1. 対 象

胸部 X 線上あるいは肺生検にて間質性肺病変 (以下 IP) を伴った膠原病肺 20 例を対象とした。内訳は RA+IP 11 例 (年齢中央値 57 歳, 男女比 7 : 4), SLE+IP 3 例 (年齢 28-48 歳, 女性 3 例), PSS+IP 3 例 (年齢 46-60 歳, 男女比 1 : 2), PM/DM+IP 3 例 (年齢 40-45 歳, 男女比 1 : 2) であり, 疾患対照として IP のない RA 11 例 (年齢中央値 52 歳, 男女比 1 : 10), 特発性間質性肺炎 (以下 IIP) 11 例 (年齢中央値 60 歳, 男女比 6 : 5) と共に健康人対照 54 例 (年齢中央値 28.5 歳, 男女比 42 : 12) において血清中 sIL-2 R の測定を行った (表 1)。また RA+IP では肺病変の活動性に基づき活動期群 3 例 (年齢中央値 48 歳, 男女比 2 : 1), 非活動期群 4 例 (年齢中央値 53 歳, 男女比 3 : 1) を区分した。間質性肺病変の活動性の判定は, 呼吸困難は Hugh-Jones 分類で I 度以上の変動, 肺機能検

表1 対象症例

対 象	症例数	年 齢	男女比
膠原病肺	20例	中央値48歳	9:11
RA+IP	11例	中央値57歳	7:4
SLE+IP	3例	28-48歳	0:3
PSS+IP	3例	46-60歳	1:2
PM/DM+IP	3例	40-45歳	1:2
IP の合併のない RA	11例	中央値52歳	1:10
特発性間質性肺炎(IIP)	11例	中央値60歳	6:5
健康人対照	54例	中央値28.5歳	42:12

査, PaO₂, 胸部X線上的間質性陰影の変化などで行い, ⁶⁷Ga シンチも参考とした. 気管支肺胞洗浄法(以下 BAL)は膠原病肺12例(RA 9例, PSS 1例, SLE 1例, PM/DM 1例), 疾患対照として IIP 9例, および健康人対照11例に行い, BAL fluid(以下 BALF)中 sIL-2 R 並びに BALF 中 Albumin(以下 Alb)を測定した. IL-2 R 陽性リンパ球(以下 CD 25陽性細胞)の解析は, 膠原病肺10例(RA 5例, SLE 1例, PSS 2例, PM/DM 2例), IIP 11例, 健康人対照28例にて行った.

2. 方 法

1) 気管支肺胞洗浄法: Bronchoalveolar lavage (BAL)

第1編に既述しており, 以下に略述する. 右肺中葉に気管支ファイバーを wedge し, 生理食塩水合計200mlにて洗浄した. 上清と細胞成分に分離し, 細胞成分は RPMI 1640にて2回洗浄後, 総細胞数を算定し, May-Giemsa 染色にて細胞分類を行い一部はリンパ球サブセットの解析に用いた. 上清は検査実施まで一部を凍結乾燥末, 残りはそのまま凍結保存した.

2) sIL-2 R の測定

血清中 sIL-2 R の測定には被検血清を分離してそのまま用い, BALF 中 sIL-2 R の測定は前述した BALF の凍結乾燥末を蒸留水にて溶解し, 最終的に10倍濃縮に調整し, CELL-FREE IL-2 R TEST KIT (T CELL SCIENCES 社)を用いた. あらかじめ一次抗体(2 R 1.2: 抗 Tac 抗体)を coating してあ

るプレート(96穴)に, 標準液または対照液または試料を50 μ ずつ分注し, 引き続いて2次抗体(7G7/B6: HRP 標識抗 IL-2 R 抗体)を100 μ ずつ加え, 室温(24 \pm 2 $^{\circ}$ C)にて3時間 incubate し洗浄後, 発色剤(O-Phenylenediamine)を添加し反応後, ELISA リーダー(吸光度490nm)にて吸光度を測定し, 検量線から sIL-2 R 値を求めた.

3) BALF 中 Alb の測定⁵⁰⁾

Alb の測定はレーザーネフロメーターを用いて行った. 標準血清(Boehringer 社)を0.43 mg/mlから0.0043mg/mlの6段階に希釈し標準液を作製した. この標準液, または BALF の検体10 μ を PBS にてさらに50倍に希釈し, 抗ヒト Alb ヤギ血清(Boehringer 社)を加え1時間室温にて incubate し, レーザーネフロメーター(Hyland)にて光散乱強度(% RLS)を測定し, 標準曲線から BALF 中 Alb 濃度を求めた.

BALF 中 sIL-2 R/Alb 比は, sIL-2 R(U/ml)を Alb 値(μ g/ml)で除し, sIL-2 R/Alb 比(U/ μ g)として求めた.

4) 末梢血中および BALF 中リンパ球サブセットの解析

リンパ球サブセットの表面抗原として CD 3, CD 4, CD 8 と共に, IL-2 R のマーカーとして CD 25を用いて, flow cytometry による two-color analysis にて解析した. モノクローナル抗体としては, Simulest LeucoGATE (FITC 標識抗 HLe-1 + PE 標識抗 Leu-M 3), Control (FITC 標識抗 IgG₁ + PE 標識

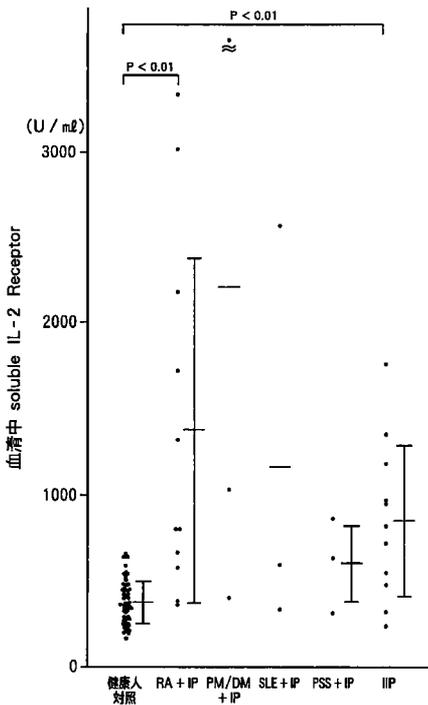


図1 各膠原病肺における血清中 sIL-2 R

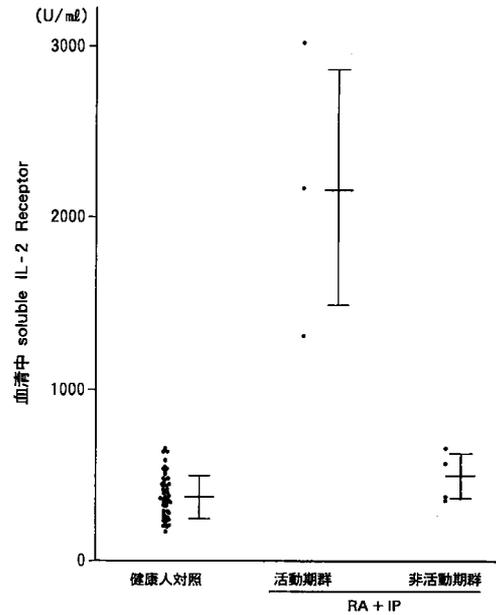


図2 RA+IPにおける間質性肺炎 (IP) の活動性と血清中 sIL-2 R の比較

抗 IgG_{2a}), T/B 細胞テスト (FITC 標識抗 Leu-4 : CD 3 + PE 標識抗 Leu-12 : CD 19), T_H/T_S テスト (FITC 標識抗 Leu-3a : CD 4 + PE 標識抗 Leu-2a : CD 8), PE 標識抗 Leu-3a : CD 4, FITC 標識抗 IL-2 レセプター : CD 25 を使用した。

結 果

1. 膠原病肺における血清中 sIL-2 R の検討
 血清中 sIL-2 R 値を各膠原病肺で測定した。膠原病肺全体では 1353 ± 1297 U/ml, RA+IP 1376 ± 1005 U/ml, SLE+IP 1163 ± 1000 U/ml, PSS+IP 600 ± 226 U/ml, PM/DM+IP 2211 ± 2264 U/ml であり, また疾患対照である IIP では 847 ± 438 U/ml, 健康人対照 373 ± 123 U/ml であった。RA+IP と IIP では健康人対照と比較して有意に高値 (P < 0.01) であり, SLE+IP, PM/DM+IP においても高値となる症例が認められた (図 1)。

2. 間質性肺炎の活動性と血清中 sIL-2 R

膠原病肺の中で症例数の多かった RA+IP を肺病変の活動性に基づいて, 活動期群, 非活動期群に区分し血清中 sIL-2 R 値を比較した。活動期群 (n = 3) 2170 ± 695 U/ml, 非活動期群 (n = 4) 498 ± 128 U/ml であり, 活動期群において高値であった (図 2)。

3. IP を伴わない RA における血清中 sIL-2 R と関節病変の活動性

IP を伴わない RA において, RA の活動性としてランスバリー指数を求め, 赤沈値と共に sIL-2 R 値との相関を検討した (図 3 a, 3 b)。ランスバリー指数と血清中 sIL-2 R との間には正の相関 (r = 0.71) が窺われ, さらに赤沈値と血清中 sIL-2 R との間には有意に正の相関 (r = 0.80, P < 0.01) を認め, 血清中 sIL-2 R 値は RA の関節病変の活動性を反映していると思われた。

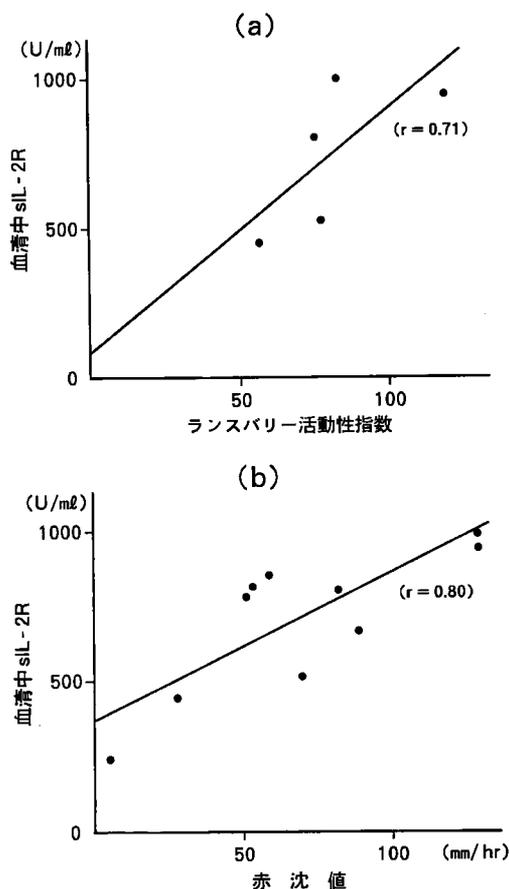


図3 間質性肺炎 (IP) を合併しない RA における赤沈値並びにランスバリー指数と血清中 sIL-2R の関連

4. RA+IP と RA における血清中 sIL-2R の比較

RA において IP 合併の有無と血清中 sIL-2R 値の関連を検討した。IP を伴わない RA のみの群では $710 \pm 214 \text{ U/ml}$ に対し、RA+IP では $1376 \pm 1005 \text{ U/ml}$ であった (図 4)。血清中 sIL-2R 値は、RA+IP において IP を合併しない RA に比べ高値であり、関節病変の活動性は IP を合併しない RA のみの症例でより高度であったことから、肺病変の存在が血清中 sIL-2R の高値に関連すると思われる。

5. 末梢血中 IL-2R 陽性細胞

膠原病肺 10 例、IIP 11 例、健康人対照 28 例において末梢血中 CD 25 陽性細胞比率を測定した (表 2)。膠原病肺全体では $12.5 \pm 4.3\%$ であり、RA+

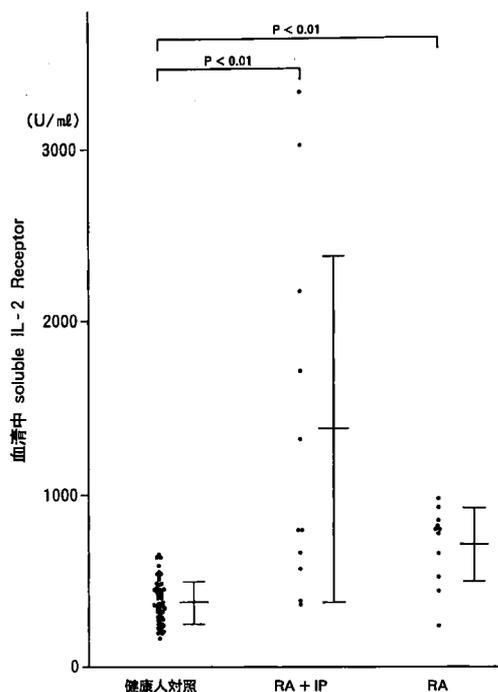


図4 間質性肺炎 (IP) を合併しない RA と RA+IP における血清中 sIL-2R の比較

表2 膠原病肺における末梢血中 CD25陽性細胞比率

対 象	症例数	% CD25
膠原病肺	10例	$12.5 \pm 4.3\%$
RA+IP	5例	$12.7 \pm 3.1\%$
SLE+IP	1例	18.0%
PSS+IP	2例	15.4%
PM/DM+IP	2例	6.6%
IIP	11例	$17.4 \pm 10.0\%$
健康人対照	28例	$18.0 \pm 4.8\%$

IP $12.7 \pm 3.1\%$ 、SLE+IP 18.0%、PSS+IP 15.4%、PM/DM+IP 6.6% であった。一方、IIP では $17.4 \pm 10.0\%$ 、健康人対照では $18.0 \pm 4.8\%$ であり、健康人対照と比べ膠原病肺ではやや低値で、IIP と健康人対照の間には差を認めなかった。

6. 血清中 sIL-2 R と IL-2 R 陽性細胞の関連

各膠原病肺, IIP 並びに健康人対照において, 血清中 sIL-2 R 値と末梢血中 CD 25陽性細胞比率との関連を検討した. いずれの疾患群, 健康人対照においても明らかな相関は認められなかった.

7. BALF 中 sIL-2 R の検討

BALF 中 sIL-2 R 値を各膠原病肺で測定し比較した. RA+IP (n = 8) 13.0±17.9U/ml, SLE+IP (n = 1) 13.0U/ml, PSS+IP (n = 1) 5.5U/ml, PM/DM+IP (n = 1) 7.4U/ml, 疾患対照として検討した IIP (n = 8) 6.3±4.3 U/ml, 健康人対照 (n = 11) 4.0±4.0U/mlであった. BALF 中 sIL-2 R は健康人対照と比べ, 有意差は認められなかったが, RA+IP, SLE+IP では高値, PM/DM+IP, PSS+IP, IIP ではやや高値となる傾向にあった.

8. BALF 中 Alb 濃度の比較

BALF 中の Alb 濃度を各膠原病肺で測定した. RA+IP (n = 7) 25.1±18.4µg/ml, SLE+IP (n = 1) 5.6µg/ml, PSS+IP (n = 1) 29.2 µg/ml, PM/DM+IP (n = 1) 25.9µg/ml, ま

た IIP (n = 7) 51.3±43.5µg/ml, 健康人対照 (n = 7) 35.8±17.5µg/mlであった. BALF 中 Alb 濃度は健康人対照と比べ, 有意差はなかったが, IIP においてやや高値, PSS+IP, PM/DM+IP, RA+IP, SLE+IP では逆に低値となる傾向にあった.

9. BALF 中 sIL-2 R/Alb 比の検討

BALF 中 sIL-2 R/Alb 比は RA +IP (n = 7) 0.52±0.36U/µg, SLE+IP (n = 1) 2.32 U/µg, PSS+IP (n = 1) 0.19U/µg, PM/DM+IP (n = 1) 0.29U/µg, IIP (n = 7) 0.24±0.21U/µg, 健康人対照 (n = 7) 0.11±0.12U/µgであった (図5). BALF 中 sIL-2 R/Alb 比は健康人対照と比べて SLE+IP で高値, RA+IP は有意に高値 (P < 0.05) であり, PM/DM+IP, IIP でやや高値となる傾向にあった.

10. RA+IP における BALF 中 sIL-2 R/Alb 比と BALF 中リンパ球サブセットの関連

RA+IP において, BALF 中 sIL-2 R/Alb 比と BALF 中リンパ球比率, 細胞密度の関連を検討したがいずれも一定の傾向を認めなかった. BALF 中リンパ球サブセットとの関連では, CD 3 と負の相関 (r = -0.436) が窺われたのみで, CD 4, CD 8, CD 4/CD 8 比との間には関連はみられなかった. さらにリンパ球サブセットの細胞密度との検討も行ったが, CD 3, CD 4, CD 8 のいずれの陽性細胞との間にも関連を認めなかった.

11. RA+IP における BALF 中 sIL-2 R/Alb 比と血清中 sIL-2 R の関連

RA+IP において BALF 中の sIL-2 R および sIL-2 R/Alb 比について, 各々 BAL 実施時期に近接した血清中 sIL-2 R との関連を検討した. しかしながら相関は認められず, 直接の関連を認めなかった.

考 察

IL-2 は1967年 Morgan ら²⁾により T細胞増殖因子として発見され, Fujita ら³⁾により IL-2 の cDNA が単離され, そのアミノ酸構造が決定された. IL-2 の機能として, リンパ球の分化, 増殖, lymphokine 産生の誘導があげられ免疫応答

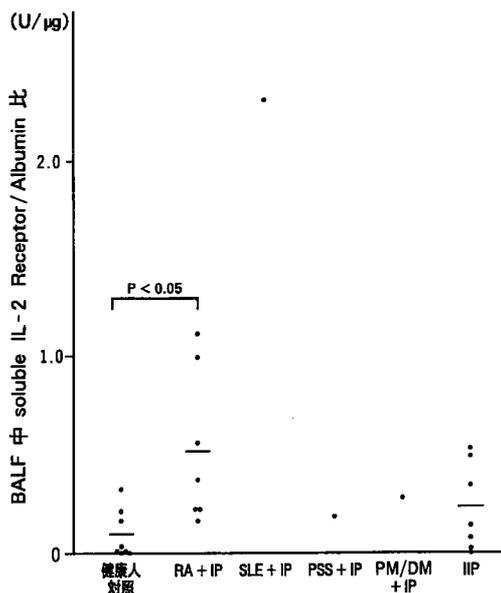


図5 各膠原病肺における BALF 中 sIL-2 R/Alb 比

における重要な調節因子である⁴⁾。

IL-2の受容体であるIL-2Rは、1981年Robbら⁵⁾がその存在を最初に報告し、³H標識IL-2による結合実験により活性化T細胞表面にIL-2結合部位を証明した。同年、Uchiyamaら⁶⁾は、活性化T細胞に特異的な抗Tacモノクローナル抗体を作製し、1982年Leonardら⁷⁾により、この抗体が細胞へのIL-2結合を阻害し、T細胞の増殖を抑制することが示された。1984年Leonardら⁸⁾、Cosmanら⁹⁾により、Tac抗原のcDNAが単離され、そのアミノ酸配列が決定された。1984年Robbら¹⁰⁾により、IL-2Rには高親和性と低親和性の2種類のレセプターが存在し、抗Tac抗体はこの2種類のレセプターを両方とも認識することが示された。しかしTac抗原単独ではIL-2による細胞の活性化や抗体産生の誘導がみられず¹¹⁾、その後、Tac抗原とは別のIL-2結合蛋白であるp75(β鎖)の存在が報告¹²⁾⁻¹⁵⁾された。Sharonら¹²⁾は、高親和性IL-2Rは、α鎖とβ鎖の2つのsubunitにより構成されることを示し、β鎖のIL-2に対する親和性がα鎖とβ鎖の複合体に比べ低いことも証明された¹³⁾。Tリンパ球において、β鎖はあらかじめ細胞膜表面に構造的に存在しており¹⁶⁾、活性化に伴い、β鎖よりはるかに多数のα鎖が細胞膜表面に出現し高親和性IL-2Rが形成される¹⁴⁾。

1985年、Rubinら¹⁷⁾は、ATL患者のTリンパ球上に、低親和性IL-2R(Tac抗原)の異常発現が持続し、血清中にIL-2Rが大量に遊離していることや、in vitroでPHAなどにより刺激した正常Tリンパ球からも、大量のsIL-2Rが産生され、またBリンパ球からも、僅かながらsIL-2Rが遊離することを報告した。sIL-2Rの分子量は45Kdで、細胞表面のIL-2R(α鎖、p55)が切断され細胞外へ出現すると考えられている。PHA刺激による培養においてT細胞表面のIL-2Rの出現と上清中のsIL-2R値の上昇とが必ずしも一致しないことが報告²⁰⁾²¹⁾され、またsIL-2Rは死滅した細胞からは分泌されないことも知られている¹⁷⁾。sIL-2Rの働きとしては、①細胞表面のIL-2Rの過剰を防止、調節する目的で可溶型として放出される。

細胞表面のIL-2Rと同程度のIL-2結合能を保持¹⁸⁾し、T細胞増殖を抑制する可能性も示唆されていることから、②IL-2依存性細胞性免疫反応をdown regulateする。③IL-2と結合してIL-2の半減期の延長に寄与する、等が推定されている。

血清中sIL-2Rを各膠原病肺、IIPおよび健康人対照にて測定したところ、健康人対照と比較して各膠原病肺およびIIPにおいて高値を示し、RA+IP、IIPにおいては有意に高値であり、SLE+IP、PM/DM+IPにおいても著明に高値となる症例が認められた。膠原病自体で血清中sIL-2Rが高値となることが報告されており³⁵⁾、IPを合併しないRAのみの症例について、炎症反応や関節病変の程度など、RA自体の活動性と血清中sIL-2Rの関連を検討したところ、各々血清中sIL-2R値と正の相関を示した。RAにおける血清中あるいは関節液中sIL-2R値の上昇と臨床的な疾患活動性との相関については既に報告²²⁾⁻²⁴⁾されており、sIL-2RレベルがRAにおける活動性をもたらす免疫系の異常や活性化を反映していると思われた。RA+IPとIPを合併しないRAの血清中sIL-2R値を比較したところ、RA+IPにおいて高値を示した。sIL-2Rは、RA自体の活動性によっても高値となるが、IPを合併することによりさらに高値となり、sIL-2RがIPの成因にも関連する可能性が示唆された。

血清中sIL-2R値をRA+IPにおいて、肺病変の活動性の有無で症例を区分して比較したところ、非活動期群に比べ、活動期群において血清中sIL-2Rが高値を示し、sIL-2Rが膠原病肺(主としてRA+IP)において、肺病変の活動性を反映し、間質性肺炎(IP)の活動性の指標になりうることを示唆された。RAについてはIL-2/IL-2R系の異常がこれまでも指摘されており、血清中や単核球培養上清中IL-2の低値²⁵⁾²⁶⁾、末梢血リンパ球の細胞膜表面の低親和性IL-2Rの増加、mitogen刺激リンパ球の細胞膜表面高親和性IL-2Rの減少²⁷⁾等が報告されている。少数ではあるが他の膠原病肺における検討でも、血清中sIL-2R値が、肺病変の活動性の高い症例あるいは未治療の症例で高

値を示す傾向が認められた。SLE においては IL-2/IL-2 R 系の異常が多く報告²⁸⁾⁻³¹⁾されており、血清中 sIL-2 R の上昇³²⁾⁻³⁵⁾や、sIL-2 R と疾病の活動性、心外膜炎の有無、活性化 T 細胞との関連が指摘³³⁾⁻³⁵⁾されている。PSS では、血清中 sIL-2 R の高値が全身の病変や死亡率と相関し³⁶⁾、未治療例で高値となる傾向があり³⁵⁾、PM/DM では CPK 高値例で sIL-2 R が高値となることが報告³⁵⁾されている。

sIL-2 R は、ATL³⁷⁾の他、リンパ球系悪性腫瘍³⁸⁾⁻⁴⁰⁾において血清中で高値となり、また AIDS⁴¹⁾においても高値が報告されている。呼吸器疾患ではサルコイドーシス⁴²⁾⁴³⁾や結核⁴⁴⁾⁻⁴⁶⁾において、血清中、BALF 中あるいは胸水中で sIL-2 R が高値となることが報告されている。臓器移植においても sIL-2 R の高値が報告⁴⁷⁾⁻⁴⁹⁾され、移植後に拒絶反応が発生すると、さらに高値となることが指摘されている⁴⁸⁾⁴⁹⁾。

膠原病肺、IIP および健康人対照において末梢血中 CD 25陽性細胞を測定したところ、健康人対照に比べ膠原病肺全体では低値であり、各膠原病肺においても、SLE+IP を除いていずれも低値となる傾向であり、IIP は健康人対照と差を認めなかった。一方、CD 25陽性細胞比率と血清中 sIL-2 R との関連を検討したが、明らかな相関は認めなかった。戸叶²⁰⁾や、本田²¹⁾の報告では、健康人の末血中のリンパ球を培養し、経時的にリンパ球表面の IL-2 R (CD 25) と上清中の sIL-2 R を測定し、CD 25が最高値を示した時点では上清中の sIL-2 R は低値であり、CD 25が減少し始めてから逆に sIL-2 R 値は増加することを述べている。また、sIL-2 R は T 細胞のみならず、B 細胞や単球からも放出されることが報告¹⁹⁾⁴²⁾されており、膠原病肺において高値となる血清中 sIL-2 R の由来に関しては、今後さらに検討する必要があると思われた。

BALF 中 sIL-2 R 値を各膠原病肺、IIP において検討したところ、sIL-2 R/Alb 比が RA+IP において健康人対照と比較して有意に高値で

あり、他の膠原病肺や IIP においても高値となる症例が認められた。BALF 中 sIL-2 R の上昇は、膠原病肺における肺局所の免疫異常の病態を直接反映していると思われた。

BALF 中 sIL-2 R/Alb 比と血清中 sIL-2 R との関連を、RA+IP において検討したところ、関連はみられなかった。膠原病肺における肺病変の活動性と共に膠原病自体の活動性によっても血清中 sIL-2 R は高値となり、肺病変の解析においては BALF 中 sIL-2 R の検討が重要と考えられた。

結 論

膠原病肺において血清中並びに BALF 中 sIL-2 R の定量を行い、病態との関連で検討した。

1. 血清中 sIL-2 R は RA+IP, SLE+IP, PM/DM+IP および IIP で高値であった。IP を伴わない RA と RA+IP の血清中 sIL-2 R の比較では、RA+IP でより高値であった。
2. 血清中 sIL-2 R は、RA+IP における肺病変の活動期群と非活動期群の比較では、活動期群でより高値であった。
3. BALF 中 sIL-2 R/Alb 比は、PSS を除く各膠原病肺および IIP において高値となる傾向であり、RA+IP で最も高値であった。
4. 血清中 sIL-2 R 値と末梢血中 CD 25陽性細胞比率との間に、関連を認めなかった。
5. BALF 中 sIL-2 R/Alb 比と血清中 sIL-2 R の間には、関連を認めなかった。

血清中並びに BALF 中 sIL-2 R は、膠原病自体の活動性と共に、合併する間質性肺炎の活動性とも関連し、膠原病肺の免疫異常状態を反映していると考えられた。

稿を終えるにあたり、終始御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と共に直接御指導頂いた多田慎也講師に深謝致します。

(本論文の要旨は第19回日本臨床免疫学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Ellman P and Ball RE: Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. Br Med J

- (1948) **2**, 816—820.
- 2) Morgan DA, Ruscetti FW and Gallo R : Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science* (1976) **193**, 1007—1008,
 - 3) 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.
 - 4) 堂本憲司 : インターロイキン 2 (IL-2). *Biotherapy* (1988) **2**, 650—655.
 - 5) Robb RJ, Munck A and Smith KA : T cell growth factor receptors. Quantitation, specificity, and biological relevance. *J Exp Med* (1981) **154**, 1455—1474.
 - 6) 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.
 - 7) Leonard WJ, Depper JM, Uchiyama T, Smith KA, Waldmann TA and Greene WC : A monoclonal antibody that appears to recognize the receptor for human T-cell growth factor ; partial characterization of the receptor. *Nature* (1982) **300**, 267—269.
 - 8) Leonard WJ, Depper JM, Crabtree GR, Rudikoff S, Pumphrey J, Robb RJ, Krönke M, Svetlik PB, Peffer NJ, Waldmann TA and Greene WC : Molecular cloning and expression of cDNAs for the human interleukin -2 receptor. *Nature* (1984) **311**, 626—631.
 - 9) Cosman D, Cerretti DP, Larsen A, Park L, March C, Dower S, Gillis S and Urdal D : Cloning, sequence and expression of human interleukin-2 receptor. *Nature* (1984) **312**, 768—771.
 - 10) Robb RJ, Greene WC and Rusk CM : Low and high affinity cellular receptors for interleukin 2. Implications for the level of Tac antigen. *J Exp Med* (1984) **160**, 1126—1146.
 - 11) 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.
 - 12) Sharon M, Klausner RD, Cullen BR, Chizzonite R and Leonard WJ : Novel interleukin-2 receptor subunit detected by cross-linking under high-affinity conditions. *Science* (1986) **234**, 859—863.
 - 13) Tudo M, Kozak RW, Goldman CK and Waldmann TA : Demonstration of a non-Tac peptide that binds interleukin 2 : A potential participant in a multichain interleukin 2 receptor complex. *Proc Natl Acad Sci USA* (1986) **83**, 9694—9698.
 - 14) Teshigawara K, Wang H, Kato K and Smith KA : Interleukin 2 high-affinity receptor expression requires two distinct binding proteins. *J Exp Med* (1987) **165**, 223—238.
 - 15) Robb RJ, Rusk CM, Yodoi J and Greene WC : Interleukin 2 binding molecule distinct from the Tac protein : Analysis of its role in formation of high-affinity receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* (1987) **84**, 2002—2006.
 - 16) Nishi M, Ishida Y and Honjo T : Expression of functional interleukin-2 receptors in human light chain/Tac transgenic mice. *Nature* (1988) **331**, 267—269.
 - 17) 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.
 - 18) Rubin LA, Jay G and Nelson DL : The released interleukin 2 receptor binds interleukin 2 efficiently. *J Immunol* (1986) **137**, 3841—3844.
 - 19) Nelson DL, Rubin LA, Boutin B : An analysis of the cellular requirements for the production of soluble interleukin-2 receptor in vitro. *J Clin Immunol* (1986) **6**, 114—120.
 - 20) 戸叶嘉明 : 血中可溶性 IL-2 レセプター定量の臨床的意義. *臨免疫* (1989) **21**, 1470—1476.

- 21) 本田三男：可溶性 IL-2 受容体 α 鎖の測定と意義. *Medical Immunol* (1989) **18**, 585—594.
- 22) Symons JA, Wood NC, 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.
- 23) Manoussakis MN, Papadopoulos GK, Drosos AA and Moutsopoulos HM : Soluble interleukin 2 receptor molecules in the serum of patients with autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol* (1989) **50**, 321—332.
- 24) Rubin LA, Snow KM, Kurman CC, Nelson DL and Keystone EC : Serial levels of soluble interleukin 2 receptor in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis : Correlations with disease activity. *J Rheumatol* (1990) **17**, 597—602.
- 25) Kahaleh MB and LeRoy EC : Interleukin-2 in scleroderma : Correlation of serum level with extent of skin involvement and disease duration. *Ann Intern Med* (1989) **110**, 446—450.
- 26) Cathely G, Amor B and Fournier C : Defective IL 2 production in active rheumatoid arthritis. Regulation by radiosensitive suppressor cells. *Clin Rheumatol* (1986) **5**, 482—492.
- 27) Emery P, Wood N, Gentry K, Stockman A, Mackay IR and Bernard O : High-affinity interleukin -2 receptors on blood lymphocytes are decreased during active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* (1988) **31**, 1176—1181.
- 28) 狩野庄吾：インターロイキンと SLE —産生とレセプター機能の変化を中心に. *臨床免疫* (1988) **20**, 336—343.
- 29) Alcocer-Varela J and Alarcon-Segovia D : Decreased production of and response to interleukin-2 by cultured lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* (1982) **69**, 1388—1392.
- 30) Linker-Israeli M, Bakke AC, Kitridou RC, Gendler S, Gillis S and Horwitz DA : Defective production of interleukin 1 and interleukin 2 in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *J Immunol* (1983) **130**, 2651—2655.
- 31) Murakawa Y, Takada S, Ueda Y, Suzuki N, Hoshino T and Sakane T : Characterization of T lymphocyte subpopulations responsible for deficient interleukin 2 activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* (1985) **134**, 187—195.
- 32) Raziuddin S, Al-Janadi MA and Al-Wabel AA : Soluble interleukin 2 receptor levels in serum and its relationship to T cell abnormality and clinical manifestations of the disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* (1991) **18**, 831—836.
- 33) 戸叶嘉明, 関川 巖, 橋本博史, 奥村 康, 広瀬俊一：全身性エリテマトーデス患者血清中の可溶性インターロイキン 2 レセプター (IL-2 R). *日臨免疫会誌* (1988) **11**, 559—565.
- 34) Tokano Y, Murashima A, Takasaki Y, Hashimoto H, Okumura K and Hirose S : Relation between interleukin 2 receptor and clinical findings in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* (1989) **48**, 803—809.
- 35) 戸叶嘉明, 橋本博史, 奥村 康, 広瀬俊一：膠原病患者における可溶性インターロイキン 2 レセプターについての検討. *医と薬学* (1990) **24**, 1211—1215.
- 36) Seibold JR, Czarnecki M, Raskova J and Raska K : Soluble interleukin-2 receptor in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* (1990) **33**, 375—380.
- 37) Yasuda N, Lai PK, Ip SH, Kung PC, Hinuma Y, Matsuoka M and Hattori T, Takatsuki K and Purtilo D : Soluble interleukin 2 receptors in sera of Japanese patients with adult T cell leukemia mark activity of disease. *Blood* (1988) **71**, 1021—1026.
- 38) Chilosi M, Semenzato G, Cetto 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 F, 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.
- 39) 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. *J Clin Oncol* (1987) **5**, 1262—1274.
- 40) Musolino C, Cesare ED, Alonci A, Allegra A, Orlando A, Grosso P and Squadrito G : Serum levels of CD 8 antigen and soluble interleukin 2 receptors in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematol* (1991) **85**, 57—61.
- 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) 伊奈康孝, 高田勝利, 野田正治, 佐藤俊英, 羽柴初美, 宮地厚雄, 伊藤伸介, 飯島直人, 山本正彦, 森下宗彦 : サルコイドーシスにおける血中遊離 IL-2 レセプター, 特にその起源に関する検討. *日胸疾患会誌* (1991) **29**, 316—321.
- 43) Ogushi F, Sone S, Singh SM, Tani K, Ozaki T, Yasuoka S, Ogura T, Honda M : Elevated level of soluble interleukin-2 receptor in bronchoalveolar lavage fluid from sarcoidosis patients. *Jpn J Med* (1991) **30**, 113—117.
- 44) 伊藤正巳, 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. *日胸疾患会誌* (1989) **27**, 25—28
- 45) Takahashi S, Setoguchi Y, Nukiwa T and Kira S : Soluble interleukin-2 receptor in sera of patients with pulmonary tuberculosis. *Chest* (1991) **99**, 310—314.
- 46) Ito M, Kojiro N, Shirasaka T, Moriwaki Y, Tachibana I and Kokubu T : Elevated levels of soluble interleukin-2 receptors in tuberculous pleural effusions. *Chest* (1990) **97**, 1141—1143.
- 47) 西 耕一, 末永孝生, 森 孝夫, 松田 保 : 骨髄移植患者における血清 soluble interleukin-2 receptor の検討. *医のあゆみ* (1989) **150**, 293—294.
- 48) Colvin RB, Fuller TC, MacKeen L, Kung PC, Ip SH and Cosimi AB : Plasma interleukin 2 receptor levels in renal allograft recipients. *Clin Immunol Immunopathol* (1987) **43**, 273—276.
- 49) Southern JT, Fallon JT, Dec GW, Jacobs M, Cosimi AB, Brown MC, Kung PC and Colvin RB : A comparison of serum interleukin 2 receptor levels and endomyocardial biopsy grades in the monitoring of cardiac allograft rejection. *J Heart Transplant* (1986) **5**, 370.
- 50) 名部 誠 : 間質性肺疾患の病態に関する研究. 第 1 編 気管支肺胞洗浄法における Fibronectin の検討. *岡山医誌* (1987) **99**, 1589—1600.

**Studies on the pathogenesis of interstitial pneumonia of
collagen vascular diseases**

**Part 2. Examination of interleukin 2 receptor in
interstitial pneumonia of collagen vascular diseases**

Satoshi YOKOTA

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

Abnormality of cellular immunity has been reported in the pathogenesis of collagen vascular diseases (CVD). IL-2 and IL-2 receptors play important roles as immunological regulators in CVD. In this study, the soluble forms of IL-2 receptor (sIL-2R) and IL-2 receptor positive lymphocytes (CD25) were analyzed to evaluate the role of IL-2R in the pathogenesis of interstitial pneumonia (IP) of CVD such as RA, SLE, polymyositis/dermatomyositis (PM/DM), and PSS and idiopathic interstitial pneumonia (IIP) as a disease control.

High levels of sIL-2R were found in sera of patients with IP of CVD. The level of soluble IL-2R in sera of RA without IP correlated with the disease activity of the joints, while the level of sIL-2R in sera of RA with IP was higher than in that of RA without IP. Soluble IL-2R in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was also measured and the level was higher in IP with CVD. There were fewer IL-2R positive lymphocytes in the peripheral blood of CVD with IP than in the normal controls or IIP cases, although the serum level of sIL-2R was higher in CVD with IP and IIP than in the normal controls.

These findings indicate that active immunological activities involving IL-2/IL-2R/sIL-2R systems play an important role in the pathogenesis of IP of CVD.