

# ヒツジ赤血球を標的細胞とするヒト末梢白血球の Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC)

## 第 2 編

### Sjögren 症候群ならびに慢性関節リウマチ患者白血球の ADCC 活性と Erythrophagocytosis

岡山大学第二内科学教室 (主任: 木村郁郎教授)

研究生 市 川 幸 延

(昭和54年7月24日受稿)

Key words: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, erthrophagocytosis,  
sheep red blood cells, Sjögrens syndrome, rheumatoid arthritis

## 緒 言

Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) は液性免疫と細胞性免疫との接点に存在する細胞障害機構の一つとして移植免疫, 腫瘍免疫, 感染免疫あるいは自己免疫の分野で注目されている<sup>1)</sup>。また ADCC における効果細胞はリンパ球, 単球および顆粒球などの白血球から構成される<sup>2-5)</sup>ことが知られており, Fc レセプターを介する白血球機能の一つとしての ADCC 活性は細胞性免疫能の示標として末梢リンパ球 subpopulation の病的変動や, 特異抗原あるいは非特異的 mitogen に対する異常反応性<sup>6-8)</sup>とともに臨床的に応用しようと考えられる。

著者は第 1 編<sup>9)</sup>においてヒツジ赤血球を標的細胞とする ADCC assay 系について基礎的検討を加えて報告した。本論文では, この ADCC assay 系を応用して Sjögren 症候群 (Sjögren's syndrome, SjS) および慢性関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) 患者における細胞性免疫能の評価に対する一つのアプローチとして, 末梢白血球の ADCC 活性と赤血球貪食能 (erythrophagocytosis) を検討したので報告する。

## 対象ならびに方法

(1)対象: Sjögren 症候群 (SjS) 診断基準<sup>10)</sup>を満足する女性 14 名 (29~54 才, 平均年齢 41.1±9.7 才: 平均値土標準偏差, SjS 単独 6 例, RA 合併 1 例, 全身性

エリテマトーデス合併 2 例, 全身性強皮症合併 2 例, 慢性甲状腺炎合併 3 例) とアメリカリウマチ協会の慢性関節リウマチ (RA) 診断基準<sup>11)</sup>で classical あるいは definite と診断した女性 14 名 (23~73 才, 平均年齢 52.5±14.8 才) から採取したヘパリン加末梢血 65 検体を使用した。また全身性エリテマトーデス 2 例, 慢性甲状腺炎 1 例, 回帰性リウマチ 1 例から得た 5 検体も対象として使用し, 22 名の医療従事者 (男性 12 名, 女性 10 名, 23~69 才平均年齢 38.3±14.1 才) より得た末梢血 43 検体を健常人対照として使用した。なお, 採血時 SjS 患者 14 例のうち 11 例が prednisolone 2.5~20mg/日を投与中であり, 5 例は非ステロイド系消炎剤を投与されていた。RA 患者では 14 例中 6 例が prednisolone 2~7.5mg/日を服用し, 1 例を除いて全症例が非ステロイド系消炎剤を使用していた。

(2)白血球分画: 既報<sup>9)</sup>のごとく, ヘパリン加末梢血より Ficoll-Conray 比重遠心法にて粗リンパ球分画 (crude lymphocyte fraction, CLF) を, またヘパリン加末梢血に carbonyl iron を加え incubate したのち Ficoll-Conray 法にて貪食細胞除去リンパ球分画 (phagocyte depleted fraction, PDF) を分離した。それぞれ 10% ウシ胎児血清 (56°C, 30 分非働化) 加 Eagle's MEM (medium と略) にて 2 回洗浄し, 2.5×10<sup>6</sup>/ml となるように medium に再浮遊して用いた。なお, このようにして得られた白血球分画の細胞分類

(May-Grünwald-Giemsa 染色)は、CLF ではリンパ球 $88.6 \pm 6.7\%$ 、好中球 $8.9 \pm 5.4\%$ 、単球 $2.5 \pm 2.3\%$ であり、PDF ではリンパ球 $98\%$ 以上、好中球あるいは単球はそれぞれ $1\%$ 以下であった。

(3)標的赤血球：既報<sup>9)</sup>のごとく $^{51}\text{Cr}$  標識ヒツジ赤血球を作成したのち、ウサギ抗ヒツジ赤血球抗体(ヘモリジン、北里研究所製、凝集価6400倍、 $56^\circ\text{C}$ 、30分非働化し磷酸緩衝生食液にて200倍に希釈)で感作した sensitized erythrocytes (EA) と、未感作赤血球 (non-sensitized erythrocytes, E) とを作成して、それぞれ medium に $10^5/\text{ml}$  となるよう浮遊させた。

(4)ADCC assay：既報<sup>9)</sup>のごとく滅菌ポリスピツ管に白血球浮遊液 $0.5\text{ml}$  と標的赤血球浮遊液 $1\text{ml}$  とを混合(攻撃細胞/標的細胞比12.5)、 $37^\circ\text{C}$ 、20時間、 $5\% \text{CO}_2$  incubator 中で培養した。200×G、10分遠心し、上清 $1\text{ml}$  を採取、ペレットを上清の残り $0.5\text{ml}$  とともに得て、それぞれの放射活性を測定し、次式により $\%^{51}\text{Cr}$  release ( $\%^{51}\text{Cr-R}$ ) および specific $\%^{51}\text{Cr}$  release ( $\text{Sp}\%^{51}\text{Cr-R}$ ) を求めた。

$$\%^{51}\text{Cr-R} = (\text{mean supernatant count} \times 1.5 / \text{mean total count}) \times 100\%$$

$$\text{Sp}\%^{51}\text{Cr-R} = \text{EA}\%^{51}\text{Cr-R} - \text{E}\%^{51}\text{Cr-R}$$

なお、すべての assay は duplicate で行なった。

(5)赤血球貪食能 (erythrophagocytosis, Ep)：CLF を用いて Ep を測定した。前記のごとく白血球浮遊液と標的赤血球浮遊液とを $37^\circ\text{C}$ 、20時間培養したのち、200×G、10分遠心し、既報<sup>9)</sup>のごとく上清をできるだけ完全に採取(上清1)し、残りペレットに赤血球除去用トリス緩衝液 $8\text{ml}$  を加え十分に攪拌し、200×G、10分遠心して、上清(上清2)とペレットとに分離した。この場合には赤血球貪食能 ( $\%^{51}\text{Cr}$  erythrophagocytosis,  $\%^{51}\text{Cr-Ep}$ ) ならびに $\%^{51}\text{Cr-R}$  は次式により求めた。

$$\%^{51}\text{Cr-Ep} = (\text{mean pellet count} / \text{mean total count}) \times 100\%$$

$$\%^{51}\text{Cr-R} = \left\{ \frac{\text{mean supernatant (1) count}}{\text{mean total count}} \right\} \times 100\%$$

(6)その他：患者より末梢血を採取した時点の赤血球沈降速度(赤沈 ESR 1時間値)、血清リウマチ因子抗体価(RAHA テスト<sup>®</sup>、富士臓器)末梢リンパ球数、および治療薬剤(副腎皮質ホルモンあるいは非ステロイド系消炎剤)について得られた結果を対比し検討した。

成 績

(1)ADCC 活性：CLF を攻撃細胞として用いた場合には健常人での ADCC 活性( $\text{Sp}\%^{51}\text{Cr-R}$ )は $49.1 \pm 10.9\%$ であったのに対して、SjS および RA 患者ではそれぞれ $61.2 \pm 14.3\%$ 、 $59.3 \pm 6.9\%$ と健常人と較べて有意( $P < 0.001$ )に高値を示したが、SjS と RA 患者との間では有意差は認められなかった(図1)。

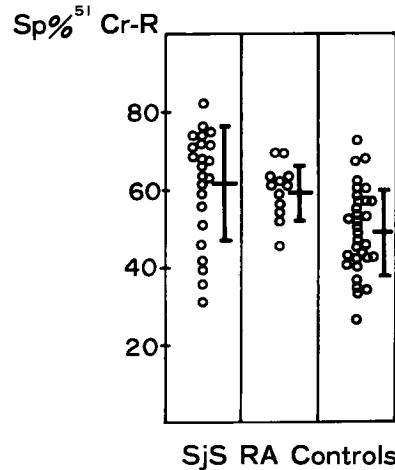


Fig. 1. ADCC activity of crude lymphocyte fraction

一方、PDF を攻撃細胞として用いた場合には健常人、SjS および RA 患者の ADCC 活性はそれぞれ $58.6 \pm 9.9\%$ 、 $55.9 \pm 13.5\%$ 、 $58.8 \pm 9.6\%$ で、三者の間に推計学的有意差は認められなかった(図2)。ただ平

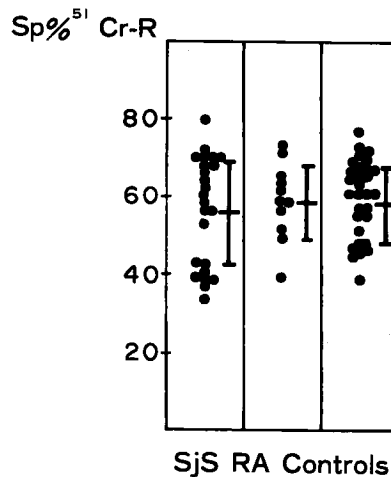


Fig. 2. ADCC activity of phagocyte depleted fraction

均値としては差がみられなかったが、SjS 患者の一部には ADCC 活性が低値を示す症例が存在した。また CLF と PDF での ADCC 活性を比較すると、健康人では CLF と比べ PDF での ADCC 活性は有意 ( $P < 0.01$ ) に高値を示したのに対し、SjS や RA 患者では CLF と PDF での ADCC 活性に差がみられなかった ( $P > 0.1$ )。また CLF あるいは PDF における ADCC 活性を SjS 患者の合併症の種類 (図 3) で観

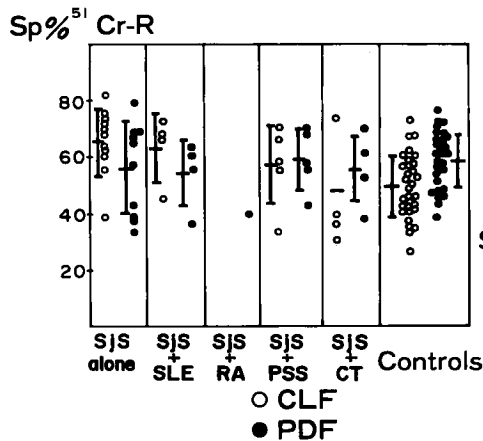


Fig. 3. ADCC activity of CLF and PDF in comparison with associated diseases with Sjögren's syndrome.

察すると PDF の ADCC 活性が低値を示す症例はいずれの疾患を合併した群でも見いだされた。健康人と比べて CLF の ADCC 活性の高値は SjS 単独例、SLE 合併例、全身性強皮症 (PSS) 合併例に多く認められ、逆に慢性甲状腺炎 (CT) 合併例では健康人と同様に CLF よりも PDF で ADCC 活性は高値を示した。SjS 患者では赤沈値と CLF (図 4) あるいは PDF (図 5) の ADCC 活性との相関は認められず、血清リウマチ因子抗体価 (図 6、7) に関しても同様であった。PDF での ADCC 活性と末梢リンパ球数 (図 8) との間にも相関は見いだされず、末梢リンパ球減少を示す症例でも ADCC 活性はよく保たれていた。治療薬剤では、prednisolone (PSL) 投与量とかかわりなく PDF の ADCC 活性が低値を示す症例が存在し、CLF の ADCC 活性は PSL 投与量が多い症例でやや低値を示したけれども有意差は認められなかった ( $P > 0.2$ ) (図 9)。非ステロイド系消炎剤投与例と比べて非投与例では CLF の ADCC 活性は低値を示し、PDF の ADCC 活性は高値を示したが、いずれも推計学的な有意差は見いだされな

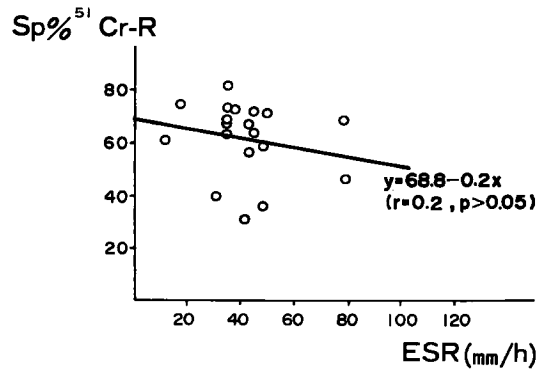


Fig. 4. Correlation between ADCC activity of CLF and erythrocyte sedimentation rate in Sjögren's syndrome.

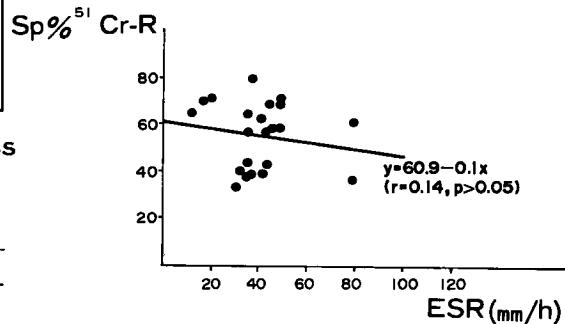


Fig. 5. Correlation between ADCC activity of PDF and erythrocyte sedimentation rate in Sjögren's syndrome.

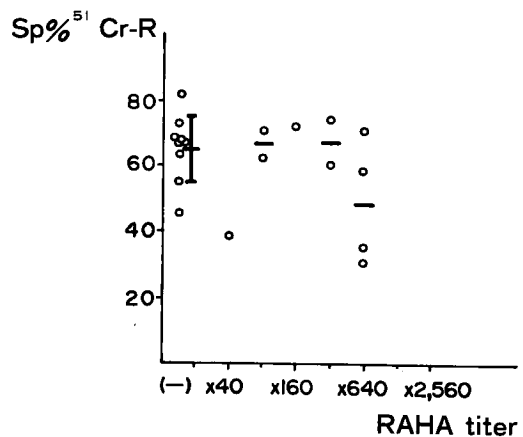


Fig. 6. Correlation between ADCC activity of CLF and serum rheumatoid factor in Sjögren's syndrome.

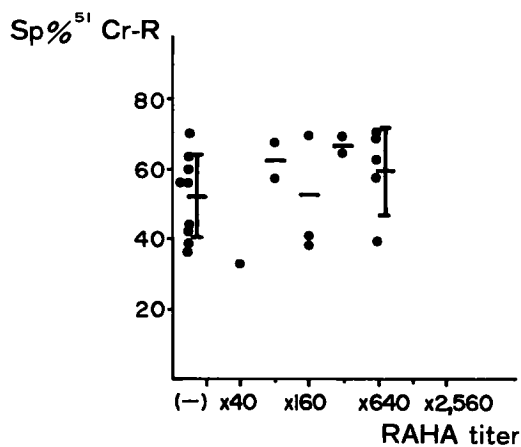


Fig. 7. Correlation between ADCC activity of PDF and serum rheumatoid factor in Sjögren's syndrome.

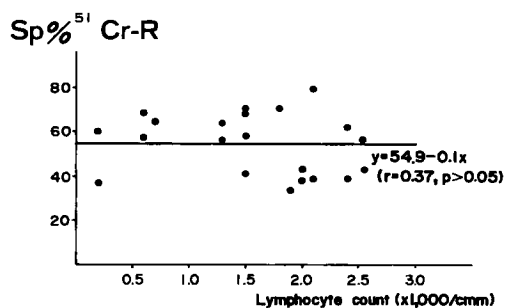


Fig. 8. Correlation between ADCC activity of PDF and lymphocyte count of peripheral blood in Sjögren's syndrome.

った ( $P > 0.1$ ) (図10)。

次に、健常人で認められる PDF での ADCC 活性の上昇が SjS や RA 患者では認められないことから、同一の末梢血から分離した CLF と PDF を用いて測定した健常人あるいは SjS 患者の ADCC 活性を比較検討した。健常人では15例中12例に PDF の ADCC 活性は CLF と較べ高値を示し、CLF で  $46.3 \pm 10.7\%$  であるのに対し、PDF では  $55.5 \pm 10.9\%$  と有意 ( $P < 0.05$ ) に ADCC 活性の上昇が認められた (図11)。一方、SjS 患者14例では健常人と同様に PDF の ADCC 活性が CLF と較べ高値を示す例 (6例) と、逆に PDF で著しい低値を示す例 (3例)、さらに両者の ADCC 活性がほぼ等しい値を示す例 (5例) が認められ、全症例を平均すれば CLF で  $58.9 \pm 16.7$

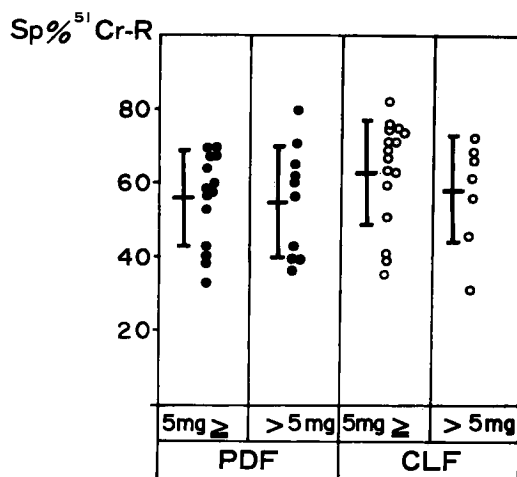


Fig. 9. Effect of prednisolone administration on ADCC activity of CLF and PDF in Sjögren's syndrome.

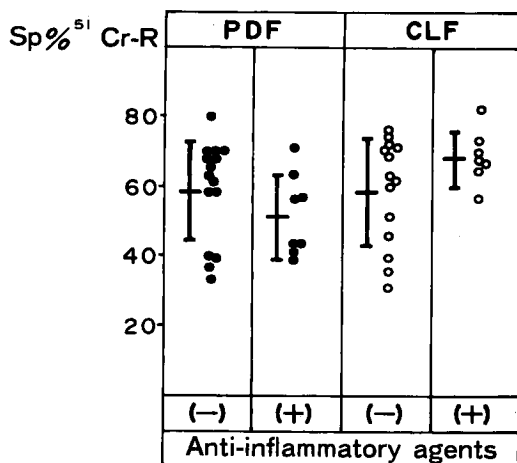


Fig. 10. Effect of non-steroidal anti-inflammatory agents on ADCC activity of CLF and PDF in Sjögren's syndrome.

$\%$ 、PDF で  $60.2 \pm 11.8\%$  と両者間の差 ( $P > 0.5$ ) は認められなかった (図12)。

(2)赤血球貪食能 (erythrophagocytosis, Ep) : CLF における ADCC 活性の低値は健常人では CLF 中に混入する phagocyte (monocyte) の標的赤血球隠蔽効果に由来する<sup>9)</sup>ことから、SjS や RA 患者 CLF での ADCC 活性が健常人よりも高値を示す原因とし

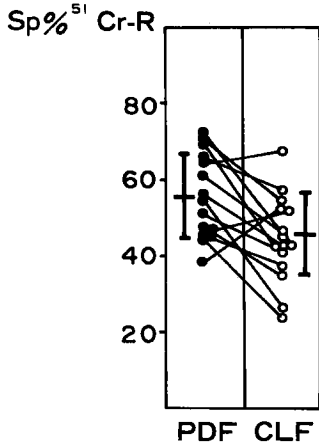


Fig. 11. Effect of phagocyte-depletion from CLF on ADCC activity in healthy controls.

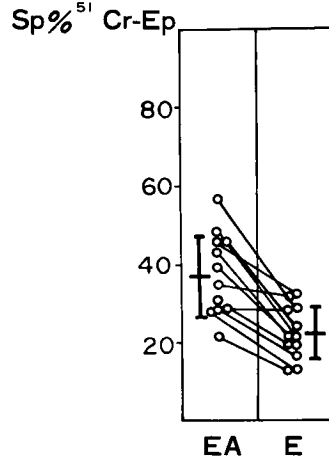


Fig. 13. Erythrophagocytosis of CLF against EA and E in healthy controls.

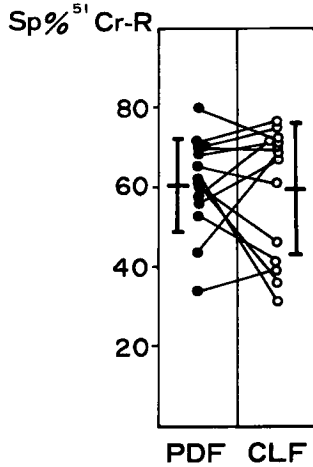


Fig. 12. Effect of phagocyte-depletion from CLF on ADCC activity in Sjögren's syndrome.

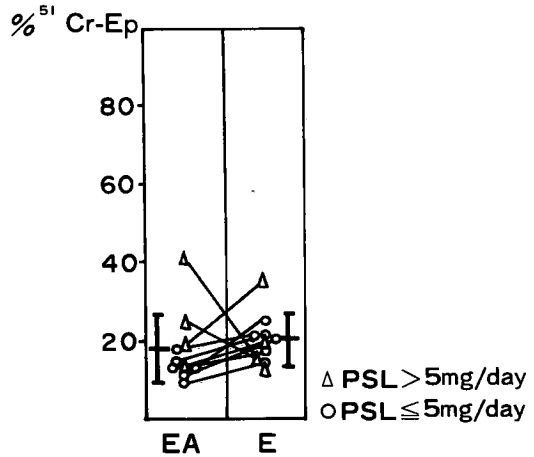


Fig. 14. Erythrophagocytosis of CLF against EA and E in Sjögren's syndrome.

てEpの異常が考えられた。そこでCLFを用いて感作赤血球(EA)および末感作赤血球(E)それぞれに対するEp( $^{51}\text{Cr}\cdot\text{Ep}$ )を同時に測定した。健常人ではEAに対して $37.2 \pm 10.6\%$ 、Eに対しては $21.9 \pm 6.8\%$ のEpを検出でき、EAに対するEpがEに対するよりも有意( $P < 0.001$ )に高値を示した(図13)。一方、SjS患者では10例中2例のEAに対するEpがEに対するより高値を示したのみで、平均値としてはEAあるいはEに対するEpは $17.9 \pm 9.4\%$ 、 $20.3 \pm 6.6\%$ で、両者間の有意差( $P > 0.2$ )は認められ

対するEp(E-Ep)比で見れば、健常人では $1.77 \pm 0.43$ 、SjS患者では $1.00 \pm 0.83$ となり、SjS患者では有意( $P < 0.02$ )に低値を示した。SjS患者でのこのようなEA-Epの低下は副腎皮質ホルモン投与量との間に関連性は認められなかったが、2例のPSL 5 mg/日以上投与例ではやや上昇した(図14)。

次に、同一検体を用いて測定したCLFでのAD-

CC 活性と Ep との相関を検討した (図15)。健常人,

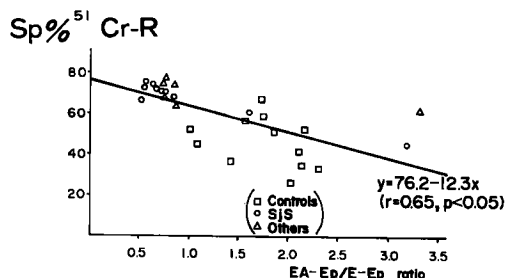


Fig. 15. Correlation between ADCC activity of C-LF and erythrophagocytosis of CLF.

SjS および他のリウマチ性疾患患者を含めて、CLF の ADCC 活性と EA-Ep/E-Ep 比との間には有意の相関 ( $P < 0.05$ ) が見出された。これに対して、PDF の ADCC 活性と、これと同一の検体より分離した CLF での Ep との相関は認められなかった (図 16)。

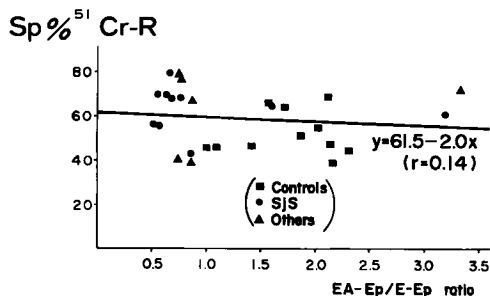


Fig. 16. Correlation between ADCC activity of P-Df and erythrophagocytosis of CLF.

## 考 案

Sjögren 症候群(SjS)や慢性関節リウマチ(RA)はそれぞれ涙腺, 唾液腺, あるいは関節滑膜を主たる障害臓器とする全身性自己免疫疾患と考えられ, これらの障害組織にはリンパ球あるいは単球を中心とする細胞浸潤が見出されることから, 組織障害機序には細胞性免疫の関与が示唆される<sup>12)-14)</sup>。

細胞性免疫の中心的役割を果たすと考えられているリンパ球に関しては, いくつかの自己免疫疾患において種々のリンパ球機能の異常が見出されつつある。Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

(ADCC)はFc レセプター(FcR)を保有する白血球が血清抗体を介して標的細胞と結合し, これを破壊する現象<sup>11-5)</sup>で, リンパ球の ADCC 活性も FcR を介するリンパ球機能の示標として検討されている。たとえば SLE や RA 患者末梢リンパ球の ADCC 活性は低下している<sup>15)-17)</sup>が正常である<sup>16), 18), 19)</sup>と報告されており, RA 患者ではリンパ球の FcR 密度はむしろ高値を示すという報告もみられる<sup>20)</sup>。また SjS 患者リンパ球では ADCC 活性は正常であったとの報告<sup>16)</sup>がみられる。このようなリンパ球の ADCC 活性の変動について SLE 患者の場合には主として抗リンパ球抗体や血中免疫複合体との関連の上で議論されている<sup>15), 16)</sup>。

著者は SjS ならびに RA 患者末梢白血球の ADCC 活性をヒツジ赤血球を標的細胞とする<sup>51</sup>Cr release 法で測定した結果, これらの患者におけるリンパ球 (すなわち PDF) の ADCC 活性は SjS 患者の一部に低値を示す症例が認められるけれども, 平均値としては健常人と較べて差を認めなかった。また SjS 患者リンパ球の ADCC 活性については合併症の種類, 疾病の活動性を表現していると考えられる赤沈値, 血清リウマチ因子抗体価, あるいは抗リンパ球抗体の影響を反映すると考えられる末梢リンパ球数, および治療薬剤との間に特異的な関連を見出し得なかった。

一方, SjS あるいは RA 患者粗リンパ球分画 (C-LF) の ADCC 活性は健常人と較べて有意に高値を示した。既報<sup>9)</sup>のごとく健常人 CLF の ADCC 活性の一部は混入する顆粒球の貪食現象に由来するが, phagocyte を除去したさいには ADCC 活性はむしろ上昇する。これは phagocyte 中の単球に由来する標的赤血球貪食作用が除かれるためである。このことから予想されるごとく, 健常人では CLF と較べ PDF では ADCC 活性が有意に上昇した。一方 SjS や RA 患者では CLF と PDF での ADCC 活性の平均値に差が認められず, しかも同一検体より分離した PDF と CLF を用いた場合に SjS 患者14例では CLF と較べて PDF の ADCC 活性は 6 例が高値を示したのみで, 3 例は著しい低値を示し, 5 例はほぼ等しい値を示したことから CLF に混入する phagocyte の機能異常の存在が示唆された。そこで CLF を用いて, 感作赤血球(EA)および末感作赤血球(E)に対する単球の赤血球貪食能(erythrophagocytosis, Ep)を測定したところ, E に対する Ep(E-Ep)は健常人と SjS 患者で差が認められないにもかかわらず, EA に

対する Ep(EA-Ep) は SjS 患者では健常人と比較して有意に低値を示した。さらに CLF での ADCC 活性は Ep と負の相関を示すことを明らかにすることができたことから、RA 患者でも同様に FcR を介した Ep の障害が示唆された。しかし、CLF の ADCC 活性は、PDF の ADCC 活性と同様に合併症や赤沈値、リウマチ因子抗体価、治療薬剤などの特異的な関連性は認められなかった。

自己免疫疾患患者の好中球貪食反応については、SLE 末梢血あるいは RA 関節液白血球を用いて検討され機能低下が報告されており<sup>21)~23)</sup>、最近では SLE 末梢血単球あるいは脾網内系細胞の FcR を介する貪食能の低下も報告されている<sup>24)~25)</sup>。これら好中球、単球・マクロファージ系の機能異常は自己免疫疾患患者に見い出される抗白血球抗体あるいは免疫複合体による二次的な FcR 阻害の結果であると考えられることもできる<sup>25)</sup>。しかし、もう一つの興味ある見解<sup>24)~25)</sup>は一次的な単球・マクロファージ系細胞の機能異常が変性自己抗原の処理、ならびに抗原摂取と情報伝達、さらにはリンパ球との相互反応等の免疫反応の種々の段階で障害をひきおこすことにより自己免疫現象を招来し、FcR の機能障害によってもたらされる血中免疫複合体の処理能低下は組織中での免疫複合体の沈着を促進するというものである。

今回、SjS や RA 患者に見い出し得た単球の FcR を介する貪食能の障害は、これらの疾患の根底に存在する一次的な細胞性免疫の異常を反映していると考えたいが、抗白血球抗体や免疫複合体等による二次的な影響である可能性についてさらに詳細な解析が必要であると考えられた。

## 結 語

ヒツジ赤血球を標的細胞とする ADCC assay 系を用いて、Sjögren 症候群(SjS)および慢性関節リウマチ(RA)末梢白血球の ADCC 活性ならびに赤血球貪

食能を測定し、以下の結論を得た。

(1)健常人では末梢リンパ球(貪食細胞除去リンパ球分画、PDF)の ADCC 活性(58.6±9.9%)は Phagocyte の混入する粗リンパ球分画(CLF)での ADCC 活性(49.1±10.9%)よりも高値を示した。

(2)SjS あるいは RA 患者 PDF の ADCC 活性は、SjS 患者の一部で低値を示す症例が存在したが、全症例の平均値ではそれぞれ55.9±13.5%、58.8±9.6%で健常人との間に有意差を認めなかった。

(3)SjS あるいは RA 患者 CLF の ADCC 活性はそれぞれ61.2±14.3%、59.3±6.9%で健常人よりも有意に高値を示した。CLF 中の単球に由来する Fc レセプターを介した赤血球貪食は SjS 患者では17.9±9.4%と健常人(37.2±10.6%)と比較して低下しており、しかも SjS 患者 CLF の ADCC 活性の高値と相関していることを明らかにし、RA 患者でも同様の障害が示唆された。

(4)これらの疾患で見い出されたリンパ球や phagocyte の Fc レセプターを介する機能異常は合併症の種類や、赤沈値、血清リウマチ因子抗体価、末梢リンパ球数、治療薬剤などと特異的な相関を示さず、これらの疾患に内在する一次的な細胞性免疫異常の表現である可能性が示唆された。

稿を終えるに臨み、御厚情を賜りました恩師高知医科大学学長平木潔教授(岡山大学名誉教授)ならびに木村郁郎教授(岡山大学医学部第二内科)、また終始直接の御指導、御校閲を戴きました有森茂教授(東海大学医学部内科学)に心より深謝いたします。併せてあたたかい御助言、御助力を戴きました森永寛教授(岡山大学温泉研究所)、堺秀人助教授(東海大学医学部内科学)、中田安成先生、高屋正敏先生(岡山大学医学部第二内科)に感謝いたします。

## 文 献

1. Pearson, G. R.: *In vitro* and *in vivo* investigations on antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **80**, 65-96, 1978.
2. Perlmann, P., Perlmann, H. and Wigzell, H.: Lymphocyte mediated cytotoxicity *in vitro*. Induction and inhibition by humoral antibody and nature of effector cells. *Transplant. Rev.* **13**, 91-114, 1972.
3. Calder, E. A., Urbaniak, S. J., Penhale, W. J. and Irvine, W. J.: Characterization of human lymphoid cell-mediated antibody-dependent cytotoxicity(LDAC). *Clin. Exp. Immunol.* **18**, 579-593, 1974.
4. Gelfand, E. W., Resch, K. and Prester, M.: Antibody-mediated target cell lysis by non-immune cells.

- Characterization of the antibody and effector cell populations. *Eur. J. Immunol.* **2**, 419–424, 1972.
5. Poplack, D. G., Bonnard, G. D., Holiman, B. J. and Blaese, R. M.: Monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity: A clinical test of monocyte function. *Blood.* **48**, 809–816, 1976.
  6. Goldman, J. A., Litwin, A., Adams, L. E., Krueger, R. C. and Hess, E. V.: Cellular immunity to nuclear antigens in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* **51**, 2669–2677, 1972.
  7. Andrianakos, A. A., Tsiachlis, P. N., Merikas, E. G., Marketos, S. G., Sharp, J. T. and Merikas, G. E.: Cell-mediated immunity in systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.* **30**, 89–96, 1977.
  8. Fauci, A. S., Steinberg, A. D., Haynes, B. F. and Whalen, G.: Immunoregulatory aberrations in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* **121**, 1473–1479, 1978.
  9. 市川幸延: ヒツジ赤血球を標的細胞とするヒト末梢白血球の Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC) 第1編: Erythrophagocytosis を中心とした基礎的検討. 岡山医学会雑誌 (投稿中)
  10. 市川幸延, 小松田光真, 郡山健治, 有森茂, 森永寛, 北山稔, 池上忠興: Sjögren 症候群における慢性関節リウマチ合併例と非合併例との比較. *アレルギー* **25**, 137–145, 1976.
  11. A committee of the American Rheumatism Association (chairman: Dr. Ropes, M. W.): Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **18**, 49–53, 1959.
  12. Morgan, W. S. and Castlemann, B.: A clinico-pathologic study of "Miklicz's disease". *Am. J. Pathol.* **29**, 471–503, 1953.
  13. Bankhurst, A. D., Husby, G. and Williams, R. C. Jr.: Predominance of T cells in the lymphocytic infiltrates of synovial tissues in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **19**, 555–562, 1976.
  14. 郡山健治: ヒト組織内リンパ球 subpopulation の分布に関する研究. 第2編. 臓器内浸潤リンパ球の分布—自己免疫性疾患を中心として, 岡山医学会雑誌 **89**, 1035–1046, 1977.
  15. Schneider, J., Chin, W., Friou, G. J., Cooper, S. M., Harding, B., Hill, R. L. and Quismorio, F. P.: Reduced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.* **20**, 187–192, 1975.
  16. Feldmann, J.-L., Becker, M. J., Moutsopoulos, H., Fye, K., Blackman, M., Epstein, W. V. and Talal, N.: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in selected autoimmune diseases. *J. Clin. Invest.* **58**, 173–179, 1976.
  17. Isturiz, M. A., deBracco, M. M. D., Pizzi, A. M. and Manni, J. A.: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **19**, 725–730, 1976.
  18. Wisløff, F., Frøland, S. S. and Natvig, J. B.: Deficient lymphoid cell-mediated, PHA-induced cytotoxicity in rheumatoid arthritis patients. *Scand. J. Immunol.* **4**, 303–307, 1975.
  19. Diaz-Jouanen, E., Bankhurst, A. D. and Williams, R. C. Jr.: Antibody-mediated lymphocytotoxicity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **19**, 133–141, 1976.
  20. Wooley, P. H. and Panayi, G. S.: Studies of lymphocytes in rheumatoid arthritis. I. Uptake of <sup>125</sup>I-heat aggregated human IgG by Fc-receptor bearing lymphocytes. *Ann. Rheum. Dis.* **37**, 343–346, 1978.
  21. Bodel, P. T. and Hollingsworth, J. W.: Comparative morphology, respiration, and phagocytic function of leukocytes from blood and joint fluid in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.* **45**, 580–589, 1966.
  22. Brandt, L. and Hedberg, H.: Impaired phagocytosis by peripheral blood granulocytes in systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Haematol.* **6**, 348–353, 1969.
  23. Zurier, R. B.: Reduction of phagocytosis and lysosomal enzyme release from human leukocytes by serum from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **19**, 73–78, 1976.
  24. Landry, M.: Phagocyte function and cell-mediated immunity in systemic lupus erythematosus. *Arch. Dermatol.* **113**, 147–154, 1977.
  25. Frank, M. M., Hamburger, M. I., Lawley, T. J., Kimberly, R. P. and Plotz, P. H.: Defective reticuloendothelial system Fc-receptor function in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* **300**, 518–523, 1979.



**Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)  
of human peripheral blood leukocytes using sheep red blood cells  
as target cells**

**Part II. ADCC and erythrophagocytosis of peripheral leukocytes  
in patients with Sjögren's syndrome or rheumatoid arthritis**

**Yukinobu ICHIKAWA**

The Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. I. Kimura)

Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) and antibody-dependent erythrophagocytosis (ADEP) of peripheral blood leukocytes in patients with Sjögren's syndrome (SjS) or rheumatoid arthritis (RA) were investigated using  $^{51}\text{Cr}$ -labelled sheep red blood cells as target cells. The Lymphocytes (phagocyte depleted fraction, PDF) in healthy controls showed higher ADCC activities ( $58.6 \pm 9.9\%$ ) than the phagocyte-contaminated crude lymphocyte fraction (CLF) ( $49.1 \pm 10.9\%$ ). There was no statistically significant difference between the ADCC activities of PDF in patients with SjS ( $55.9 \pm 13.5\%$ ) or RA ( $58.8 \pm 9.6\%$ ) and those in healthy controls, although decreased ADCC activity was observed in some patients with SjS. ADCC activities of CLF in patients with SjS ( $61.2 \pm 14.3\%$ ) or RA ( $59.3 \pm 6.9\%$ ) were significantly higher than those of CLF in healthy controls. Decreased ADEP activity of monocytes in CLF was demonstrated in patients with SjS ( $17.9 \pm 9.4\%$ ) compared with healthy controls ( $37.2 \pm 10.6\%$ ), and increased ADCC activity of CLF in patients with SjS was dependent on decreased ADEP activity of contaminating monocytes. Decreased ADEP activity of monocytes in patients with RA was also suggested by these results.

It was speculated that the decreased Fc-receptor function of peripheral blood monocytes, demonstrated in these patients, had originated from aberrant cell-mediated immunity in these diseases, since these Fc-receptor functions in patients with SjS did not correlate with the following conditions: associated diseases, erythrocyte sedimentation rate, titer of serum rheumatoid factor, lymphocyte count of peripheral blood, or treatment with anti-inflammatory drugs including prednisolone.