

マウス異系角膜移植モデルにおける抗細胞接着分子抗体による cytotoxic T lymphocyte 活性の抑制

堀 純子¹⁾, 磯部 光章²⁾, 水落 利明³⁾, 山上 聡⁴⁾, 水流 忠彦⁵⁾

¹⁾同愛記念病院眼科, ²⁾信州大学医学部第一内科学教室

³⁾国立予防衛生研究所細菌血液製剤, ⁴⁾自治医科大学眼科学教室,

⁵⁾東京大学医学部角膜移植部

要 約

異系角膜移植における細胞接着分子の役割を明らかにするため、マウス異系角膜移植モデルにおいて抗 leukocyte function-associated antigen (LFA)-1, 抗 very late antigen (VLA)-4 各モノクローナル抗体を投与し、宿主脾細胞の T 細胞機能を検討した。直径 2 mm の BALB/c (H-2^d) の角膜片を C3H/He (H-2^k) に 11-0 ナイロン糸で 8 針単結紮縫着し、抗体は手術日の -2, 0, 1, 3, 5, 7 日目に腹腔内投与した。術後 3 週目に宿主脾細胞のドナー抗原に対する細胞障害試験および T 細胞サブセットの解析を行った。無治療マウスの脾細胞

の cytotoxic T lymphocyte (CTL) 活性は正常マウスよりも有意に高値を示したが、抗 LFA-1 抗体単独または、抗 LFA-1/VLA-4 抗体併用投与されたマウスの CTL 活性は正常マウスレベルまで抑制されていた。角膜移植後の拒絶反応に CTL が深く関与し、抗体治療により CTL 活性が抑制されることが明らかとなった。(日眼会誌 100: 582-586, 1996)

キーワード: 異系角膜移植, LFA-1, VLA-4, 拒絶反応, 細胞障害性 T 細胞

Allo-Cytotoxic T Lymphocyte Responses in Corneal Allografted Mice Treated with Monoclonal Antibodies to Adhesion Molecules

Junko Hori¹⁾, Mitsuaki Isobe²⁾, Toshiaki Mizuochi³⁾,
Satoru Yamagami⁴⁾ and Tadahiko Tsuru⁵⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, The Fraternity Memorial Hospital

²⁾The First Department of Internal Medicine, Shinshu University Faculty of Medicine

³⁾Department of Bacterial and Blood Products, National Institute of Health

⁴⁾Department of Ophthalmology, Jichi Medical School

⁵⁾Section of Corneal Transplantation, University of Tokyo Faculty of Medicine

Abstract

Corneal transplantation was performed by grafting C3H/He donor corneas into BALB/c corneal beds. The allografted mice were injected either with 0.5 mg/day of anti-very late antigen (VLA)-4 antibody, anti-leukocyte function-associated antigen (LFA)-1 antibody, or 0.25 mg/day each of both antibodies on days -2, 0, 1, 3, 5, and 7. After 3 weeks, cytotoxic T lymphocyte (CTL) responses to donor alloantigens were assessed. Splenocytes in the allografted mice without treatment demonstrated greater CTL responses than those in naive mice.

CTL responses were depressed in mice treated with either anti-LFA-1 alone or a combination of anti-LFA-1 and anti-VLA-4 antibodies as compared with splenocytes from allografted mice without treatment. These data suggest that CTLs play significant roles in eliciting immune response to corneal allografts. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 582-586, 1996)

Key words: Corneal allograft transplantation, LFA-1, VLA-4, Rejection, CTL

別刷請求先: 130 東京都墨田区横網 2-1-11 同愛記念病院眼科 堀 純子
(平成 7 年 10 月 19 日受付, 平成 8 年 2 月 21 日改訂受理)

Reprint requests to: Junko Hori, M.D. Department of Ophthalmology, The Fraternity Memorial Hospital, 2-1-11 Yokoami, Sumida-ku, Tokyo 130, Japan

(Received October, 1995 and accepted in revised form February 21, 1996)

I 緒 言

角膜移植は、臓器移植のうちでは最も成功率が高く、現在広く行われている。臨床的に角膜移植は、同種異系移植いわゆるアログラフト移植が行われているが、他の臓器移植と異なり成功率が高く、これは角膜組織自体の特殊性と血液循環と隔離され、前房という特殊な環境をもつことに深く関わると考えられる。しかしながら、ハイリスク患者においては角膜移植後に移植片不全となることが多く、その主な原因は拒絶反応である。角膜における移植免疫のメカニズムについては未だ不明な点が多く、従来の免疫抑制剤の効果も不十分であるのが現状であるが、最近、新しい免疫抑制治療の可能性として注目されているのが抗細胞接着分子抗体を用いた治療である。細胞接着分子は、免疫応答における T 細胞と抗原提示細胞間の効率の良い抗原認識と T 細胞の活性化を調節していることが知られており¹⁾、中でも leukocyte function-associated antigen (LFA)-1, intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, very late antigen (VLA)-4, vascular cellular adhesion molecule (VCAM)-1 などの接着分子の機能を調節することにより、さまざまな臓器移植モデルにおいて抗原特異的な免疫抑制が誘導できたことが報告²⁾⁻⁷⁾されている。LFA-1 と VLA-4 はともにインテグリンファミリーに属する細胞接着分子で、T 細胞や他の白血球細胞上に発現し、それらの細胞の遊走を調節している。一方、ICAM-1 と VCAM-1 はそれぞれ LFA-1 と VLA-4 のカウンターレセプターであり、免疫グロブリンファミリーに属し、主に血管内皮細胞上に発現して、T 細胞と内皮細胞の接着に関与していることが知られている。これらの分子は、抗原提示細胞と T 細胞間の接着にはじまる免疫応答において、T 細胞の活性化に必要なシグナル (costimulatory signal) を産生することが知られている。したがって、これらの分子の抗体を用いて分子間の接着を阻害し、costimulatory signal の産生を抑制して抗原提示における T 細胞の不应答を誘導することにより、アログラフト移植に引き続く免疫反応 (拒絶反応) を抑制することが可能と考えられる。

既に著者ら⁸⁾⁹⁾は、マウスの異系角膜移植モデルにおいて抗 LFA-1、抗 VLA-4 各モノクローナル抗体投与により長期にわたる拒絶反応抑制効果が得られたことを報告した。一般にアログラフトに対する急性拒絶反応は細胞性免疫反応が主体であり、特にドナーのアロ抗原に対する抗原特異的な細胞障害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) と遅延型過敏反応 (delayed type hypersensitivity, DTH) の 2 つが移植片の組織障害に関与していることが知られている。そこで今回は、マウス異系角膜移植モデルを用いて脾臓における CTL 活性の変化と、それに対する抗細胞接着分子抗体の影響について検討したので報告する。

II 実験方法

1. 実験動物とモノクローナル抗体

生後 8~10 週の雄の BALB/c (H-2^d) マウスと C3H/He (H-2^k) マウスを用い、動物は ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology) の規定に従って扱われた。抗体は、抗マウス LFA-1 抗体である KBA¹⁰⁾ (抗 CD 11 a, ラット IgG 2 a) と抗マウス VLA-4 抗体である PS/2¹¹⁾ (ラット IgG 2 b) を用いた。

2. マウス全層角膜移植術と抗体投与方法

マウスの異系同所性全層角膜移植術は既報⁹⁾に詳述した。すなわち、レシピエントを BALB/c、ドナーを C3H/He として、直径 2 mm の移植片を 11-0 ナイロン糸で 8 針単結紮し、角膜抜糸は 8 日目に行った。

レシピエントマウスは、抗体投与方法により、無治療マウス群、PS/2 単独投与群、KBA 単独投与群、PS/2 と KBA 併用投与群に分類した。抗体は、単独投与では 0.5 mg、併用投与では 0.25 mg ずつ混合して術日の 2 日前、当日、1, 3, 5, 7 日目に腹腔内投与された。なお、未手術かつ抗体非投与の正常の BALB/c マウスを対照群とした。

3. キラー T 細胞機能の測定

測定は、放射線照射により不活化した細胞 (刺激細胞) でキラー T 細胞を混合培養することで刺激し、これにラジオアイソトープを標識した標的細胞を加えると、キラー T 細胞により標的細胞が破壊され、この時に標的細胞から放出されるラジオアイソトープの放射能活性を測定することにより、キラー T 細胞活性 (CTL 活性) の程度を知るというものであり、以下の方法で行った。

1) 混合リンパ球培養試験

レシピエント (BALB/c) の脾臓を術後 3 週に摘出して NH₄Cl 中で 1 分間攪拌して溶血し、洗浄の過程を経て得られた脾細胞を反応細胞とし、一方、放射線照射 (3,000 rad) により不活化したドナー (C3H/He) の脾細胞を刺激細胞として、それぞれ 10% ウシ胎児血清 (FBS) 添加 RPMI-1640 培養液中に 5×10⁶ cell/ml となる細胞浮遊液を作成した。両者を 1 ml ずつ混和し、37°C、5% CO₂ インキュベーターで 5 日間培養した。

2) 標的細胞の⁵¹Cr 標識

標識細胞として株化培養細胞である RDM-4 を用いた。RDM-4 は、ドナー (C3H/He) と同じハプロタイプ (H-2^k) をもつマウス胸腺腫瘍細胞であり、CTL アッセイの標的細胞として用いられた。1×10⁶ cell/ml に調整した RDM-4 浮遊液 1 ml に 100 μCi の Na⁵¹CrO₄ 溶液を加え、37°C、5% CO₂ インキュベーターで 60 分培養して標識した。

3) 細胞障害試験 (CTL アッセイ)

1) の混合リンパ球培養で得られたエフェクター細胞浮遊液を段階希釈し、エフェクター細胞：標的細胞が 40 :

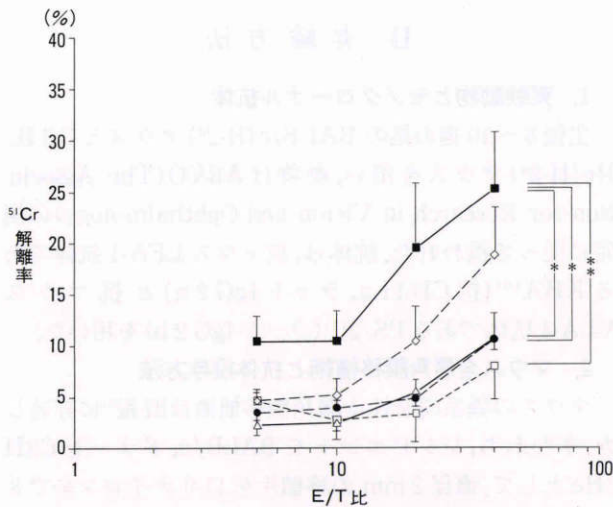


図1 レシピエントマウス脾細胞におけるドナーアロ抗原特異的細胞障害性T細胞(CTL)活性。

術後3週にレシピエントマウスから摘出した脾細胞を、ドナーアロ抗原と混合リンパ球培養をした後に細胞障害試験を行った。エフェクター細胞数と標的細胞数の比(E/T比)が40:1のときの無治療マウス(n=5)の脾細胞のCTL活性は、正常マウス(n=5)のそれに比較して有意に高値を示した(student t-test, $p < 0.01$)。無治療群とPS(抗VLA-4抗体)単独投与群(n=5)の間に有意な差はなかった。それに対して、KBA(抗LFA-1抗体)単独投与群(n=4)と、PS/KBA併用投与群(n=4)のCTL活性はともに、無治療マウスに比べて低くほぼ正常マウスのレベルまで抑制された(student t-test, $p < 0.05$)。(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$) □: 正常マウス ■: 無治療 ◇: PS/2 △: KBA ●: PS/2+KBA

1~5:1になるように、2)で得た ^{51}Cr 標識RDM-4浮遊液と0.1mlずつマイクロプレートのウェルに混和した。自然解離値測定用として標的細胞0.1mlに培養液0.1mlを加え、最大解離値用として0.1mlの3% Triton水溶液を加えた。プレートを遠心し、 37°C 、5% CO_2 インキュベーターで4時間培養した後、上清採取装置(Skatron社)を用いて上清のみを採取し、ガンマカウンターで解離値を測定した。反応指数は下記のように計算した。

$$\%^{51}\text{Cr} \text{ 解離率} = \frac{\text{実験解離値} - \text{自然解離値}}{\text{最大解離値} - \text{自然解離値}} \times 100$$

4. フローサイトメトリー

抗体投与がT細胞サブセットの比率に影響を与えるかどうかを明らかにするため、フローサイトメトリーによる検討を行った。前述の各群のレシピエント(BALB/c)マウスから術後3週に摘出して得られた脾細胞にFITC標識抗マウスCD4モノクローナル抗体および抗CD8モノクローナル抗体を直接法で反応させ、fluorescein-activated cell sorter (FACScan, Becton Dickinson社)を用いて脾細胞全体に対するCD4陽性細胞と

CD8陽性細胞それぞれの比率を解析した。

III 結果

術後3週の各群の拒絶反応の発生率は、無治療群で100%、PS/2単独投与群で60%、KBA単独投与群およびPS/2とKBA併用投与群では0%であった。各群の脾細胞のCTL活性を図1に示す。対照群である正常マウスの脾細胞は、ドナーアロ抗原との混合リンパ球培養後の細胞障害試験の結果、ほとんどCTL活性を示さなかった。一方、無治療マウスの脾細胞のCTL活性は、正常マウスのそれに比較して有意に高値を示した(student t-test, $p < 0.01$)。それに次いで、PS/2単独投与群が高値を示し、無治療群とPS/2単独投与群の間に有意差はなかった。それに対して、KBA単独投与群とPS/2とKBA併用投与群のCTL活性は、無治療マウスに比べて有意に低く、ほぼ正常マウスのレベルまで抑制されていた(student t-test, $p < 0.05$) (図1)。なお、リンパ球混合培養前のCTL活性は無治療マウス群と抗体投与群の間に差はなく、いずれも正常マウスと同様にCTL活性を示さなかった。

各群の脾細胞全体に対するCD4陽性細胞とCD8陽性細胞それぞれの比率を図2に示す。CD4陽性細胞とCD8陽性細胞ともに各群間での比率に差がなかった(図2a, b)。また、CD4/CD8についても各群間に差はなかった(図2c)。

IV 考 按

前報で著者らは、マウスの異系角膜移植モデルにおいて抗LFA-1、抗VLA-4各モノクローナル抗体がそれぞれ単独でも拒絶反応抑制効果を示し、その効果はLFA-1抗体の方がより強く、さらに、両者の併用投与によりそれぞれの単独よりも、さらに強力な免疫抑制効果が得られたことを報告⁹⁾した。今回のCTLアッセイの結果は、この前報の免疫抑制効果と良く一致している。すなわち、混合リンパ球培養によりドナーアロ抗原で刺激した無治療マウスの脾細胞のCTL活性は、正常マウスのそれに比較して有意に高かったのに対して、KBA(抗LFA-1抗体)単独投与群およびPS/2(抗VLA-4抗体)とKBA併用投与群のCTL活性は、無治療マウスに比べて著しく低く、正常マウスのレベルまで抑制されていた。これは、抗LFA-1抗体と抗ICAM-1抗体を用いたマウスの心移植モデルにおいてのCTL活性の変化に類似した結果であった²⁾。このことは、角膜移植においても心移植と同様に全身的なキラーT活性が高まっており、決して角膜局所のみ免疫応答で拒絶反応が生じているのではないことを示している。アログラフトに対する拒絶反応は、主にCTLとDTHの2つの細胞性免疫反応が組織障害に関与していることが知られているが、角膜のアログラフトに対する拒絶反応でのCTLとDTHの関与について

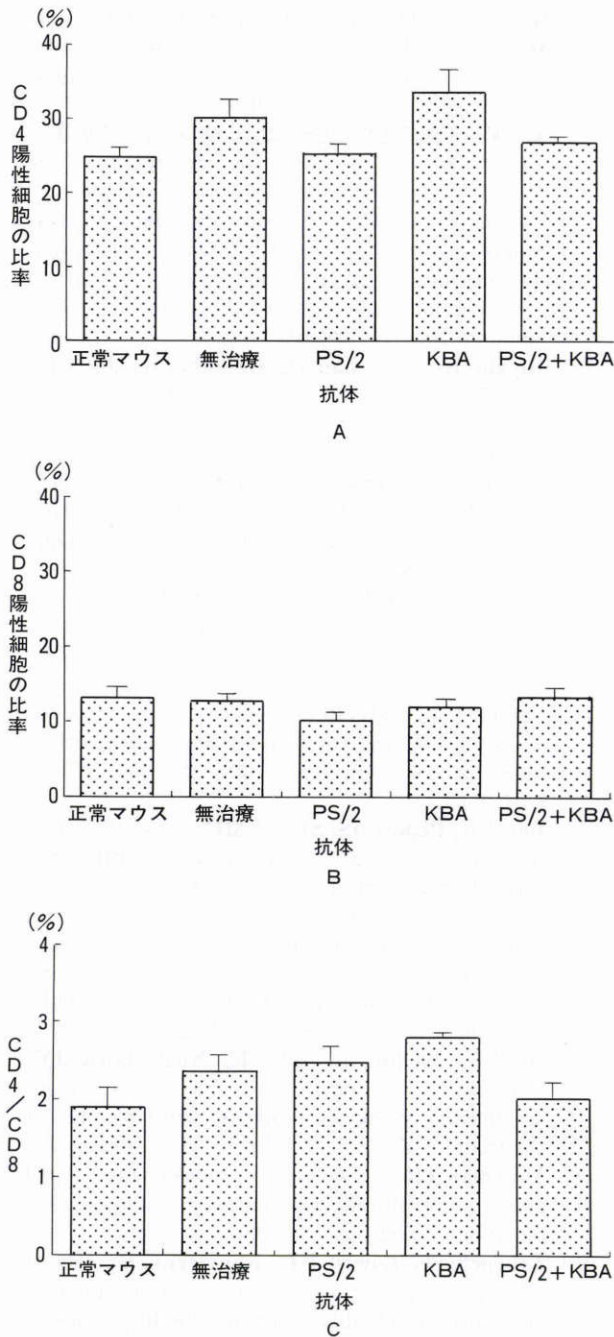


図2 レシピエントマウス脾細胞のT細胞サブセット。術後3週にレシピエントマウスから摘出した脾細胞について fluorescein-activated cell sorter (FACS) 解析を行った。A: 各群の脾細胞全体に対する CD 4 陽性細胞の比率(平均値±標準偏差)を示す。各群間に有意差がなかった。B: 脾細胞全体に対する CD 8 陽性細胞の比率も各群間に有意差がなかった。C: 各群の CD 4/CD 8 を示した。各群間に有意差はなかった。各群のマウスの数は、正常マウス群、無治療群、PS 単独投与群で各 n=5, KBA 単独投与群と PS/KBA 併用群で各 n=4 であった。

ナーとして C 57 BL (H-2^b), レシピエントとして BALB/c (H-2^d) の系を用いた同所性角膜移植モデルにおいて、アロ抗原特異的な DTH の抑制がアログラフトの生着延長に深く関わると報告した。また、最近 Joo ら¹⁵⁾は、Streilein らと同じ系のマウスモデルを用いて、無治療で拒絶反応を生じたマウスは、正常マウスより CTL 活性も DTH もともに有意に高いが、無治療でも拒絶反応を生じないマウスと比べると、CTL 活性に有意差がないのに対して DTH は有意に高いことを報告しており、角膜移植において直接移植片にダメージを与える拒絶反応の主役が CTL ではなく DTH であると結論し、ドナーとレシピエントの系が非主要組織適合抗原 (non-MHC) 不適合である場合に DTH が高くなると考察した。このように主要組織適合抗原 (MHC) 不適合か、non-MHC 不適合かという系の組み合わせによって免疫応答のメカニズムが影響されるということは大変興味深い。その詳細は未だ不明である。今回の実験で用いたマウスの組み合わせは、MHC, non-MHC ともに不適合であり、この最も拒絶されやすい組み合わせ¹⁶⁾において、CTL が拒絶反応に深く関与していること、また、抗 LFA-1 抗体単独投与および抗 LFA-1 抗体と抗 VLA-4 抗体の併用投与により CTL 活性が抑制されることが示された。また、今回、T 細胞サブセットの比率 (CD 4, CD 8) は無治療群、抗体投与群ともに正常マウスと比べて有意な変化がなかったが、これは抗細胞接着分子抗体を用いた他の臓器移植モデルの報告と一致した報告²⁾³⁾¹⁷⁾であった。細胞性免疫におけるエフェクター機構については、CTL のみならず、遅延型過敏反応 (DTH) や NK 細胞の関与も考えられる。アポトーシスの存在も最近報告されている。今回は CTL に関する検討を中心に、DTH その他についての検討は行っていない。したがって、この抗体投与が DTH に与える影響については言及できないが、以上の実験結果は、角膜移植の拒絶反応において少なくとも CTL が深く関わっていること、細胞接着分子の機能を阻害することにより T 細胞サブセットに影響を及ぼすことなく T 細胞機能を調節し、免疫抑制を誘導できることを示すものである。

LFA-1/VLA-4 抗体により CTL 活性が抑制される機序について文献的に考察すると、抗原提示細胞から T 細胞に移植抗原が提示されると、ヘルパー T 細胞 (Th) は未分化な Th 0 細胞から Th 1 と Th 2 に分化する。Th 1 は IL-2, IFN- γ などを産生して細胞性免疫を、Th 2 は IL-4, IL-10 などを産生して液性免疫を調節し、両者の分化誘導は IL-4, IL-12 などのサイトカインによって抑制 (cross-regulation) し合っていることがわかっている¹⁸⁾。拒絶反応において、浸潤した CD 4 陽性細胞は Th 1 細胞優位であり¹⁹⁾、Th 1 細胞が産生する IL-2 や IFN- γ により CTL 前駆細胞から CTL への分化が誘導されることがわかっている²⁰⁾。LFA-1/VLA-4 抗体は前述のとおり、

は、意見の別れるところである。Nieder Korn ら¹²⁾¹³⁾は、マウスの異系異所性角膜移植モデルとラットの異系同所性角膜移植モデルで、ともに CTL が DTH よりも拒絶反応に直接関わると結論した。一方、Streilein ら¹⁴⁾はド

免疫応答の始まりである抗原提示細胞とT細胞間の接着の際の costimulatory signal の産生を阻害するが、マウス心移植モデルにおいては ICAM-1/LFA-1 の接着阻害により Th1 からの IL-2, IFN- γ の mRNA 転写活性が抑制され、相対的な Th2 の活性化がもたらされたことが示唆される結果が確認されている²¹⁾。これらのことから、LFA-1/VLA-4 抗体により Th1 からのサイトカイン産生が抑制され、CTL 前駆細胞から CTL への分化が抑制されると説明できる。

今回の結果で、VLA-4 抗体よりも LFA-1 抗体の効果が特に強かったことについては明確な説明はできない。現在までに両者を投与して効果を比較した実験は、ラットの心移植モデル²²⁾とラットの膵臓移植モデル²³⁾の2つのみである。いずれのモデルにおいても、VLA-4 抗体よりも LFA-1 抗体の効果が強いことが示されており、LFA-1 の方がリンパ球増殖の誘導により深く関与することが一因であるとの考えもある²³⁾。細胞接着分子と角膜の移植免疫の関連は未だ不明な点も多く、角膜移植の拒絶反応の発生、進展のメカニズムについてはさらに多くの検討が必要であるが、細胞接着分子が重要な役割を担っていることは明らかであり、将来、角膜移植の臨床に應用されることが期待される。

この研究の一部は、文部省科学技術研究費の助成を受けた。

文 献

- 1) Weaver CT, Unanue ER: The costimulatory function of antigen-presenting cells. *Immunol Today* 11: 304, 1990.
- 2) Isobe M, Yagita H, Okumura K, Ihara K: Specific acceptance of cardiac allograft after treatment with antibodies to ICAM-1 and LFA-1. *Science* 255: 1125-1127, 1992.
- 3) Isobe M, Suzuki J, Yagita H, Okumura K, Yamazaki S, Nagai R, et al: Immunosuppression to cardiac allografts and soluble antigens by anti-VCAM-1 and anti-VLA-4 monoclonal antibodies. *J Immunol* 153: 5810-5818, 1994.
- 4) Fischer A, Griselli C, Blanche S, Veber F, Lopez M, Delaage M, et al: Prevention of graft failure by an anti-LFA-1 monoclonal antibody in HLA-mismatched bone marrow transplantation. *Lancet* 2: 1058-1061, 1986.
- 5) Cosimi AB, Conti D, Delmonico FL, Preffer FL, Wee SL, Rothlein R, et al: *In vivo* effects of monoclonal antibody to ICAM-1 (CD54) in non-human primates with renal allografts. *J Immunol* 144: 4604-4612, 1990.
- 6) Mauff BL, Hourmant M, Rougier JP, Hirn M, Dantal J, Baatard R, et al: Effect of anti LFA-1 (CD11a) monoclonal antibodies in acute rejection in human kidney transplantation. *Transplantation* 52: 291-296, 1991.
- 7) Yamagami S, Obata H, Tsuru T, Isobe M: Suppression of corneal allograft rejection after penetrating keratoplasty by antibodies to ICAM-1 and LFA-1 in mice. *Transplantation Proc* 27: 1899-1900, 1995.
- 8) Hori J, Yamagami S, Obata H, Tsuru T, Isobe M: Effect of monoclonal antibody to VLA-4 on corneal allograft survival in mice. *Transplantation Proc* 28: 1992-1993, 1996.
- 9) 堀 純子, 磯部光章, 山上 聡, 小幡博人, 水流忠彦: 抗細胞接着分子抗体によるマウス角膜移植後の拒絶反応抑制. *あたらしい眼科* 12: 979-982, 1995.
- 10) Nishimura T, Yagi H, Sato N, Ohta S, Hashimoto Y: The role of lymphokine-activated cell-associated antigen. Inhibition of T-cell activation by monoclonal killer-blocking antibody. *Cell Immunol* 107: 32-39, 1987.
- 11) Miyake K, Weissman IL, Greenberger JS, Kincaid PW: Evidence for a role of the integrin VLA-4 in lympho-hemopoiesis. *J Exp Med* 173: 599-607, 1991.
- 12) Peeler J, Niederkorn JY, Matoba A: Corneal allografts induce cytotoxic T cell but not delayed hypersensitivity responses in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1516-1523, 1985.
- 13) Callanan D, Peeler J, Niederkorn JY: Characteristics of rejection of orthotopic corneal allografts in the rat. *Transplantation* 45: 437-443, 1988.
- 14) Sonoda Y, Streilein JW: Impaired cell-mediated immunity in mice bearing healthy orthotopic corneal allografts. *J Immunol* 150: 1727-1734, 1993.
- 15) Joo C-K, Pepose JS, Stuart MP: T-cell mediated responses in a murine model of orthotopic corneal transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 1530-1540, 1995.
- 16) Sonoda Y, Streilein JW: Orthotopic corneal transplantation in mice-evidence that the immunogenetic rules of rejection do not apply. *Transplantation* 54: 694-704, 1992.
- 17) He YG, Mellon J, Apte R, Niederkorn JY: Effect of LFA-1 and ICAM-1 antibody treatment on murine corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 3218-3225, 1994.
- 18) Mossman TR: Two types of mouse helper T cell clone. Implications for murine regulation. *Immunology Today* 8: 233, 1984.
- 19) Takeuchi T, Lowry RP, Konieczny B: Heart allografts in murine systems-The differential activation of Th2-like effector cells in peripheral tolerance. *Transplantation* 53: 1281-1294, 1992.
- 20) Landolfo S, Cofano F, Giovarelli M, Prat M, Cavallo G, Forni G: Inhibition of interferon-gamma may suppress allograft reactivity by T lymphocytes *in vitro* and *in vivo*. *Science* 229: 176-179, 1985.
- 21) 鈴木淳一, 磯部光章: サイトカインと拒絶反応. 磯部光章(編): 移植免疫の最前線. 羊土社, 東京, 64-76, 1994.
- 22) Paul LC, Davidoff A, Benediktsson H, Issekutz TB: The efficacy of LFA-1 and VLA-4 antibody treatment in rat vascularized cardiac allograft rejection. *Transplantation* 55: 1196-1199, 1993.
- 23) Yang H, Issekutz TB, Wright JR: Prolongation of rat islet allograft survival by treatment with monoclonal antibodies against VLA-4 and LFA-1. *Transplantation* 60: 71-76, 1995.