

ぶどう膜炎患者前房水中のTリンパ球サブセット

太田 浩一

信州大学医学部眼科学教室

要 約

活動期ぶどう膜炎を有する患者の前房水のリンパ球サブセットを3重染色フローサイトメトリーを用いて解析した。サルコイドーシス9例、原田病6例、HLA(ヒト組織適合抗原)-B27陽性ぶどう膜炎4例、ベーチェット病2例、糖尿病に伴うぶどう膜炎患者2例および特発性ぶどう膜炎患者9例の合計32例の患者の前房水、末梢血および健康成人10例の末梢血において、CD3、CD4、CD8、CD29、CD45RA、CD45RO、HLA-DRに対する抗体を用いて染色し、サブセットを解析した。前房水中ではCD3陽性細胞が末梢血に比し有意に増加していた。

サルコイドーシスではCD4サブセットが末梢血に比し有意に増加していた。前房水CD4細胞のほとんどがCD29陽性、またはCD45RO陽性のメモリー細胞であった。患者末梢血と健康成人とは有意差がなかった。前房水中の炎症担当細胞は活性化メモリーTリンパ球が主体であると考えられた。(日眼会誌 100:899-904, 1996)

キーワード：ぶどう膜炎、前房水、リンパ球サブセット、フローサイトメトリー、メモリー細胞

T Lymphocyte Subsets in Aqueous Humor from Patients with Uveitis

Kouichi Ohta

Department of Ophthalmology, Shinshu University School of Medicine

Abstract

We studied T lymphocyte subsets in the aqueous humor (AH) and peripheral blood (PB) from patients with active uveitis using three-color flow cytometry. We assessed the number of T lymphocyte subsets that stained with fluorescence-conjugated anti-CD3, CD4, CD8, CD29, CD45RA, CD45RO, and HLA (human leukocyte antigen)-DR monoclonal antibodies in the AH and PB from 32 patients: 9 with sarcoidosis (SAR), 6 with Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKH), 4 with HLA-B27+ uveitis, 2 with Behçet's disease, 2 with diabetic iritis, 9 with idiopathic uveitis, and 10 healthy control subjects. The percentage of CD3⁺ lymphocytes was significantly higher in uveitic AH than in PB. The

percentage of CD4⁺ lymphocytes was significantly higher in uveitic AH than in PB in SAR. While the percentage of CD4⁺CD45RA⁺ (naive) cells within T cells was much lower in uveitic AH than in PB, the percentage of CD4⁺CD29⁺ or CD4⁺CD45RO⁺ (memory) cells was significantly higher. There was no significant difference in these subsets in PB between patients and controls. The results suggest that an increase in the number of activated memory T lymphocytes in AH is involved in the pathogenesis of uveitis. (J Jpn Ophthalmol Soc 100:899-904, 1996)

Key words: Uveitis, Aqueous humor, Lymphocyte subsets, Flow cytometry, Memory cell

I 緒 言

ぶどう膜炎の発生機序は不明な点が多いが、実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎においては細胞性免疫が重要な役割を演じているとされている¹⁾²⁾。ヒトのぶどう膜炎においても、免疫組織学的研究³⁾⁴⁾や前房水や末梢血におけるリンパ球サブセットの解析^{5)~12)}から、細胞性免疫、中

もTリンパ球の関与の重要性が考えられている。

近年、モノクローナル抗体やフローサイトメトリーの進歩により、リンパ球の詳細なサブセットの解析が可能となっている。今回、いくつかのぶどう膜炎における前房水中のリンパ球について、近年注目されているナイーブ細胞、メモリー細胞を含めたサブセットに関して解析を行った。また、患者群の前房水と末梢血および患者群と対

別刷請求先：390 長野県松本市旭3-1-1 信州大学医学部眼科学教室 太田 浩一

(平成8年5月20日受付、平成8年7月5日改訂受理)

Reprint requests to: Kouichi Ohta, M.D. Department of Ophthalmology, Shinshu University School of Medicine. 3-1-1 Asahi, Matsumoto-shi, Nagano-ken 390, Japan

(Received May 20, 1996 and accepted in revised form July 5, 1996)

表1 対象の年齢

疾 患	症例数(男性 女性)		年齢(平均値±標準偏差) 歳
サルコイドーシス	9(3	6)	50.4±23.4
Vogt-小柳-原田病	6(2	4)	51.8± 2.6
ベーチェット病	2(1	1)	57.0
HLA-B 27 陽性ぶどう膜炎	4(4	0)	27.8± 7.7
糖尿病性ぶどう膜炎	2(1	1)	50.5
特発性ぶどう膜炎	9(2	7)	55.0±19.9
健常成人	10(6	4)	45.3±17.1

なお、健常成人からは末梢血のみを検査した。

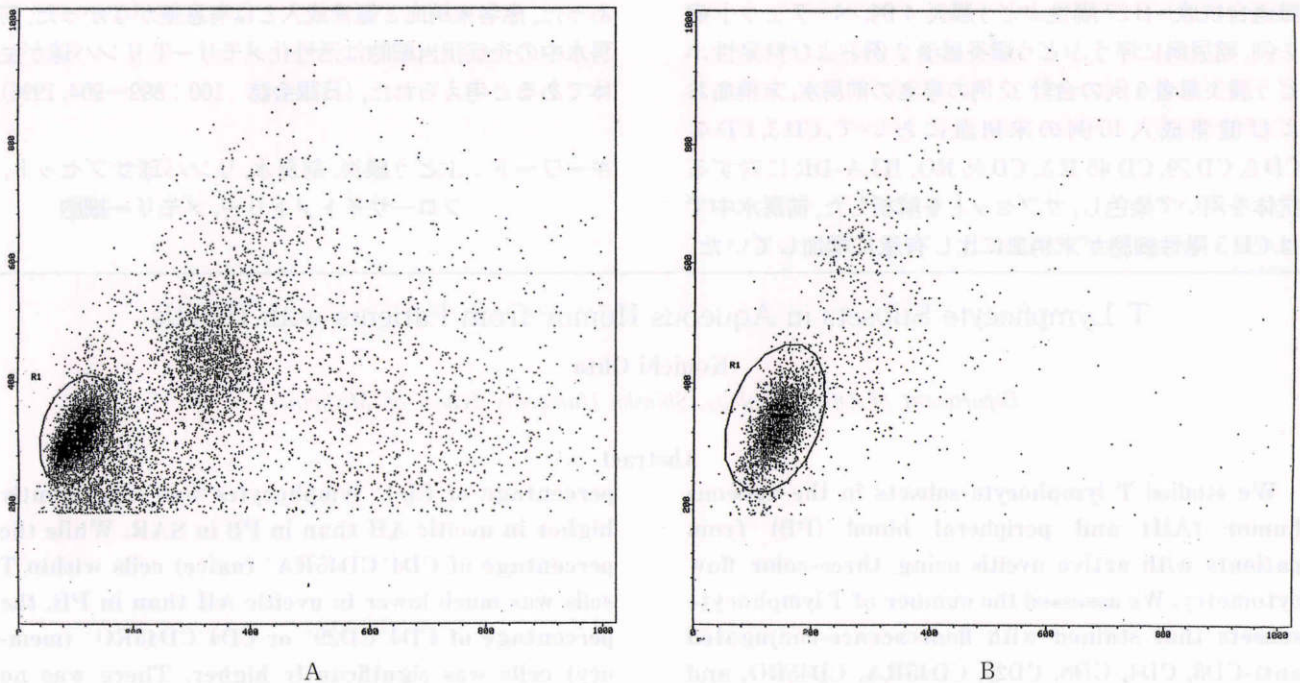


図1 フローサイトメトリーによる細胞の分布の原表示。

横軸は細胞内様物を反映する側方散乱光のパルスの大きさを示す。縦軸は細胞の大きさを反映する前方散乱光のパルスの大きさを示す。

A：原田病患者の末梢リンパ球、R1はリンパ球がほとんどを占める細胞集団。B：同一患者の前房水中の細胞分布、R1がリンパ球の集団で、CD3陽性細胞もほぼこれに含まれる。

照群間でのより詳細な比較を行うために、3重染色法を用いてフローサイトメトリーを行った。

II 方 法

1993年9月から1995年4月までに信州大学医学部附属病院眼科を受診したぶどう膜炎患者のうち、サルコイドーシス患者9例、原田病患者6例、ベーチェット病患者2例、HLA(ヒト組織適合抗原である human leukocyte antigen)-B 27 陽性ぶどう膜炎患者4例、糖尿病性の急性ぶどう膜炎患者2例、および全身的異常所見を伴わない確定診断が不可能なぶどう膜炎患者9例の合計32例を対象とした。前房の炎症が2+以上の活動性ぶどう膜炎を有していた。健常成人10例を対照とした。対象の性別は男性14例、女性18例で、平均年齢は49.6±18.2(平均値±標準偏差)歳であった。対照は男性6例、女性4例で、平均年齢は45.3±17.1歳であった。疾患別の性別、年齢

を表1に示す。

ぶどう膜炎患者に説明をして同意を得た後、1%塩酸リドカイン(キシロカイン®, 藤沢)の結膜下注射後、麻醉部と対側の角膜輪部から27ゲージ針を用いて前房水を50~200 μ l 穿刺吸引した。ほとんどの症例が新鮮例であり、未治療であった。ステロイドの点眼治療が行われていた症例では、3日間中止した後に前房穿刺を施行した。遠心後、前房水中の細胞層を得た。同時に、患者末梢血からヘパリン加静脈血を採取し、Ficoll-Conrey法で単核球細胞を得た。なお、健常成人からは末梢血のみを採取し、対照とした。

得られた細胞をFITC(fluorescein isothcyanate)標識の抗CD3抗体(Becton-Dickinson社)、抗CD45RA抗体(Coulter社)、PE(phycoerythrin)標識の抗CD29抗体(Coulter社)、抗CD45RA抗体(Coulter社)、抗CD45RO抗体(Becton-Dickinson社)、HLA-DR抗体

表 2 末梢血サブセット

	患者群 (n=32)	健常成人 (n=10)	有意差
CD 3+	64.2±10.4	63.4±12.7	なし
CD 4+	39.7±11.1	38.5± 9.8	なし
CD 8+	16.9± 8.0	15.5± 5.5	なし
CD 3+内の CD 4+	62.8±14.2	62.7±11.3	なし
CD 3+内の CD 8+	24.7±12.1	24.8± 6.8	なし
CD 3+内の CD 4+HLA-DR+	12.0± 7.3	10.3± 4.6	なし
CD 3+内の CD 8+HLA-DR+	9.6± 7.8	6.6± 2.7	なし
CD 4+内の HLA-DR+	19.1±10.6	16.2± 5.9	なし
CD 8+内の HLA-DR+	36.1±17.4	31.2±14.1	なし
CD 4+内の CD 45 RA+	40.3±13.3	45.5± 9.6	なし
CD 4+内の CD 29+	60.8±13.5	58.6± 8.8	なし
CD 4+内の CD 45 RO+	69.9±13.4	68.1± 8.9	なし

(Becton-Dickinson 社), および PerCP(peridimine chlorophyll protein) 標識の抗 CD 4 抗体, 抗 CD 8 抗体 (以上 Becton-Dickinson 社) を用いて 3 重染色した. FACscan (Becton-Dickinson 社) を用い, 既報と同様に解析した¹²⁾. CD 3 陽性細胞あるいは CD 4 陽性の細胞を選択後, 他の 2 色により比率を解析した¹³⁾.

各症例の末梢血, 前房水細胞のサブセットを解析後, 患者群の末梢血と前房水細胞の比率を対応のある t 検定, 患者群と健常成人の末梢血の比率を Mann-Whitney 検定を用いて解析した.

III 結 果

1. フローサイトメトリーによる細胞の分布

フローサイトメトリーを用いると, 末梢血単核球細胞では前方散乱光 (FSC) と側方散乱光 (SSC) により容易にリンパ球の集団が同定される (図 1 A の R 1). 一方, 末梢血に比し細胞数が少ないものの, 前房水の細胞もリンパ球の集団が容易に同定された (図 1 B の R 1). 32 例の患者の前房水の細胞のフローサイトメトリーでは, リンパ球あるいは単球と考えられる細胞以外には, 好中球などの細胞集団はほとんどみられなかった.

2. 末梢血サブセット (患者群と対照群との比較)

R 1 内の CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 4+HLA-DR+, CD 8+HLA-DR+ に関しては, 患者群と健常成人群間で有意差がなかった (表 2). また, リンパ球群内の B 細胞やナチュラルキラー (NK) 細胞などの T リンパ球以外の細胞数の影響を除外するために CD 3+ を選択し, その中の CD 4+, CD 8+, CD 4+HLA-DR+, CD 8+HLA-DR+ の比率を比べたが, 同様に有意差はなかった. また, T リンパ球サブセット中の活性化の程度の指標として, CD 4+ 細胞中の HLA-DR+ の比率および CD 8+ 細胞中の HLA-DR+ の比率を比べたが, 有意差はなかった. また, CD 4+ 細胞のうち, ナイーブ細胞を示す CD 45 RA+ 陽性細胞の比率とメモリー細胞を示す CD 29+, CD 45 RO+ 陽性細胞の比

表 3 ぶどう膜炎患者サブセット

	前房水	末梢血	有意差
CD 3+	82.6±15.6	63.8±10.4	p<0.001 (n=31)
CD 4+	56.2±24.1	39.5±11.1	p<0.001 (n=29)
CD 8+	22.7±20.1	16.1± 7.6	なし (n=29)
CD 3+内の CD 4+	66.3±25.7	62.7±14.1	なし (n=29)
CD 3+内の CD 8+	27.5±24.0	24.2±11.3	なし (n=29)
CD 3+内の CD 4+HLA-DR+	51.1±27.4	12.0± 7.7	p<0.001 (n=31)
CD 3+内の CD 8+HLA-DR+	22.5±23.5	9.1± 7.6	p<0.01 (n=31)
CD 4+内の HLA-DR+	72.0±18.5	18.9±11.1	p<0.001 (n=27)
CD 8+内の HLA-DR+	86.4±13.5	35.7±18.5	p<0.001 (n=26)
CD 4+内の CD 45 RA+	1.7± 2.4	39.6±12.4	p<0.001 (n=30)
CD 4+内の CD 29+	92.8± 9.4	61.0±13.7	p<0.001 (n=27)
CD 4+内の CD 45 RO+	99.4± 1.2	69.2±13.5	p<0.001 (n=16)

率を比べたが, 有意差はなかった.

3. 患者群の末梢血と前房水のサブセットの比較

リンパ球集団内 (図 1 の R 1) においては, CD 3+ 細胞は末梢血で 63.8±10.4%, 前房水で 82.6±15.6% で, 前房水において有意に増加していた (n=31, p<0.001) (表 3). また, CD 4+ 細胞も有意に増加していた. CD 3+ 細胞中の CD 4+, CD 8+ 細胞の比率は末梢血と有意差がなかった. 以上から, 全リンパ球の中では, 前房水においては T リンパ球が有意に増加しており, 末梢血同様, CD 4+ 細胞が主体となっていた. CD 3+ 細胞中の CD 4+, CD 8+ 細胞の比率はぶどう膜炎全体では末梢血と有意差がなかったが, その比率は疾患により異なっていたので, 4 症例以上の疾患について, それぞれを検討した (図 2). サルコイドーシス, 原田病では前房水中の CD 4+ 細胞が優位であった. 特に, サルコイドーシスでは末梢血に比し有意に増加していた. サルコイドーシス患者群の前房水 CD 4+ 細胞の比率は他の 3 疾患群より有意に増加していた. また, 原田病患者群も HLA-B 27 陽性ぶどう膜炎に比し有意に増加していた. CD 8+ 細胞比率はサルコイドーシス患者群が他の 3 疾患群より有意に低下していた. 一方, HLA-B 27 陽性ぶどう膜炎患者や特発性ぶどう膜炎患者では各症例のばらつきが多かった. なお, 末梢血サブセットに関しては疾患毎の比較は行わなかった.

前房水 CD 3+ 細胞中の CD 4+HLA-DR+, CD 8+HLA-DR+ 細胞の比率および CD 4+, CD 8+ 細胞中の HLA-DR+ 細胞の比率は有意に増加していた. 以上から, 前房水中 CD 4+, CD 8+ 細胞はともに末梢血に比べ, 活性化状態にあると考えられた.

CD 4+ 細胞中の CD 45 RA+, CD 29+, CD 45 RO+ の比率を示す (表 3). CD 4+ 細胞中, CD 45 RA+ は前房水では非常に少なかった. 一方, CD 29+ 細胞は 90% 以上, CD 45 RO+ 細胞は 100% 近くを占めていた. なお, 前房水における HLA-DR+ 細胞, CD 4+ 細胞中の CD 45 RA+, CD 29+,

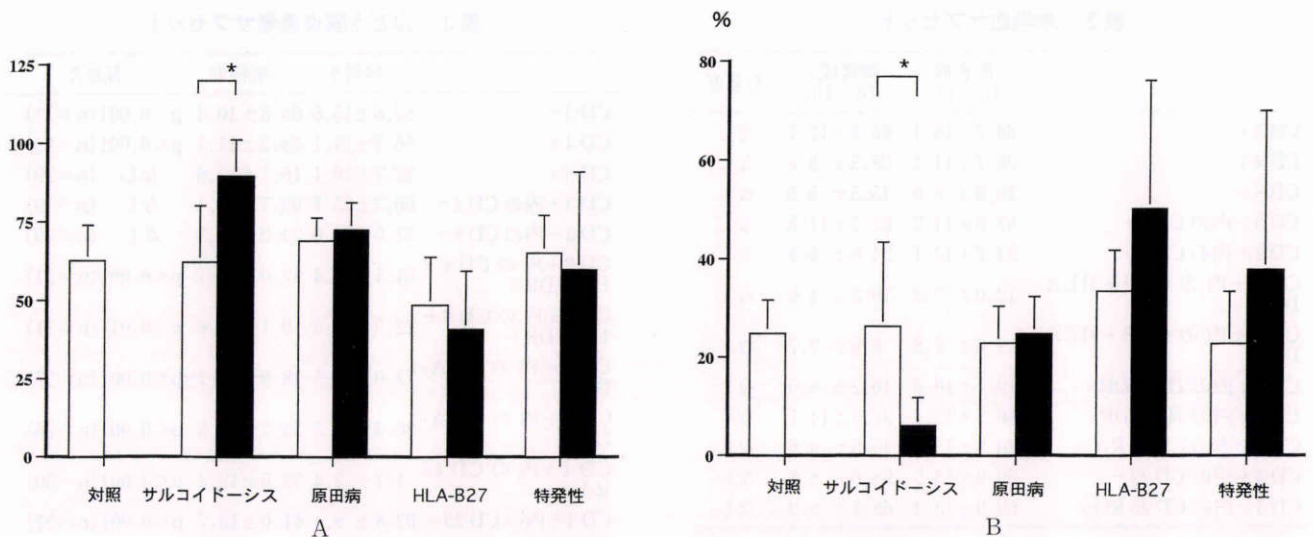


図2 成熟T (CD3陽性)リンパ球サブセットの比率(%).

A: CD4サブセットの比率. *は $p < 0.01$ で有意差あり. B: CD8サブセットの比率. *は $p < 0.01$ で有意差あり.

□: 末梢血, ■: 前房水

CD45 RO⁺細胞の比率は疾患毎の有意差はなかった.

IV 考 按

実験的自己免疫性ぶどう膜炎においては、細胞性免疫がぶどう膜炎の発生および病態に深く関与している¹⁾²⁾. ヒトのぶどう膜炎においても前房水の解析や交感性眼炎などの摘出眼球の研究から細胞性免疫の関与が示唆されているが^{3)~12)}, 多種多様の疾患により生ずるぶどう膜炎すべてに当てはまるとは限らない. モノクローナル抗体やフローサイトメトリーの進歩に伴い、リンパ球サブセットの詳細な解析が可能となり、ぶどう膜炎の他、自己免疫性疾患、感染性疾患など多くの疾患における末梢血あるいは局所におけるリンパ球の解析に応用されている^{14)~17)}.

フローサイトメトリーの手法を用いた解析では、活動性ぶどう膜炎患者の前房水にはTリンパ球が多く認められるとの報告^{5)~10)}が多い. そして、そのTリンパ球は活動性を示すマーカーであるHLA-DRやインターロイキン(interleukin: 以下, IL)-2の陽性率が末梢血に比べ増加している^{6)~8)12)}. また、末梢血における検討では、ベーチェット病の眼発作期やサルコイドーシスの炎症期にTリンパ球の比率が減少するとされている¹⁸⁾¹⁹⁾. 今回の解析では、前房水リンパ球に占める成熟Tリンパ球はいずれのぶどう膜炎患者においても末梢血に比し増加していた. また、HLA-DR陽性率も末梢血に比し増加していた. 一方、健常成人と比較して、末梢血においては有意差がなかった.

前房水中のTリンパ球サブセットであるCD4⁺細胞とCD8⁺細胞の比率に関しては、ぶどう膜炎の原疾患により様々である^{5)~8)12)}. また、マウスの実験では、ぶどう膜炎の病初期にはCD4⁺細胞が優位であり、病後期には

CD8⁺細胞が優位になるとの報告²⁰⁾がある. また、Wangら¹²⁾は、前房水においてはトキソプラズマ症やヘルペスウイルスぶどう膜炎など、外因性のぶどう膜炎においてCD8⁺細胞が優位になるとした. 一方、末梢血ではサルコイドーシスの炎症期やベーチェット病の発作期にCD4⁺細胞が減少し、CD8⁺細胞が増加するとされている¹⁸⁾¹⁹⁾. 今回、Tリンパ球サブセットをより詳細に比較するため、3重染色フローサイトメトリーを用い、CD4⁺細胞およびCD8⁺細胞のサブセットについて検討したが、ぶどう膜炎患者群と健常人間で有意差はなかった. これは疾患群がいくつも含まれていたこと、各疾患群での年齢が異なっていたことなどのためと考えられた. しかし、前房水では末梢血に比べ、CD4⁺細胞がサルコイドーシスにおいては、原田病においても有意に増加していた. これらは、過去の報告例と同様な結果であった⁸⁾¹²⁾. 一方、HLA-B27陽性ぶどう膜炎および特発性ぶどう膜炎患者では有意差はなかった. 後者はCD8⁺細胞がほとんど存在しないものからCD8⁺細胞が優位である症例まで様々であった.

近年、Morimotoら²¹⁾²²⁾はTリンパ球のサブセットであるCD4⁺細胞をCD29陽性のメモリー細胞、CD45 RA陽性のナイーブ細胞とに分け、異なる機能を有するものとした. 後にCD45 RO陽性細胞もメモリー細胞であるとされた²³⁾. メモリー細胞とは、単に抗原に暴露された後に体内を循環する“記憶”という機能を示すばかりではなく、抗原刺激を受けたantigen primed cellを示すことにも使用されている. 多発性硬化症やベーチェット病などの炎症疾患では、末梢血においてナイーブ細胞が健常者より減少し、メモリー細胞が増加している¹⁴⁾¹⁵⁾. さらに、関節リウマチ患者の関節液、サルコイドーシス患者の肺胞洗浄液、多発性硬化症の脳脊髄液中にはメモリー細

胞が多く存在する¹⁶⁾¹⁷⁾²⁴⁾。今回の解析では、末梢血においては健常成人との差はみられなかった。前房水中においては全症例でナイーブ細胞がほとんど存在せず、大部分がメモリー細胞であった。

メモリー細胞が局所に進入してくる機序は不明である。メモリー細胞はCD 29 抗原やCD 45 RO 抗原の他、数多くの接着分子を表出しており、血管に接着し、進入する説やCD 45 RA 抗原を有する細胞が血管を通過する時にCD 45 RA 抗原を失い、抗原提示細胞より刺激を受け、CD 45 RO 抗原を獲得するという説がある¹⁶⁾²⁵⁾。今回の解析ではサルコイドーシス、原田病、ベーチェット病、HLA-B 27 陽性ぶどう膜炎などの全身的炎症疾患ばかりでなく、特発性ぶどう膜炎や糖尿病性のぶどう膜炎においても同様の結果であった。このことから、原因の異なるぶどう膜炎における共通の細胞浸潤の機序の存在が示唆された。

本研究において、活動期のぶどう膜炎患者の前房水のTリンパ球は、活性化の高いメモリー細胞が大部分を占めていることが明らかになった。今後は、その他のぶどう膜炎における解析も必要である。さらに、これらの細胞の機能や浸潤のメカニズムの解明が必要であると考えられた。

本稿の要旨は、第49回日本臨床眼科学会、ぶどう膜炎セッションで講演した。

文 献

- 1) Mochizuki M, Kuwabara T, Mcallister C, Nussenblatt RB, Gery I: Adoptive transfer of experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1—9, 1985.
- 2) Robert B, Nussenblatt RB: Experimental autoimmune uveitis: Mechanisms of disease and clinical therapeutic indications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 3131—3141, 1991.
- 3) Chan CC, Wetzig RP, Palestine AG, Kuwabara T, Nussenblatt RB: Immunohistopathology of ocular sarcoidosis: Report of a case and discussion of immunopathogenesis. *Arch Ophthalmol* 105: 1398—1402, 1987.
- 4) Chan CC, Nussenblatt RB, Fujikawa LS, Palestine AG, Stevens G Jr, Parver LM, et al: Sympathetic Ophthalmia: Immunopathological findings. *Ophthalmology* 93: 690—695, 1986.
- 5) Deschênes J, Freeman WR, Char DH, Garovoy MR: Lymphocyte subpopulations in uveitis. *Arch Ophthalmol* 104: 233—236, 1986.
- 6) Deschênes J, Char DH, Kaleta S: Activated T lymphocytes in uveitis. *Br J Ophthalmol* 72: 83—87, 1988.
- 7) Secchi AG, Fregona IA, Tognon MS, Marcon GB: Heterogeneity of lymphocytes from aqueous humor of patients with uveitis. *Ophthalmic Res* 23: 59—65, 1991.
- 8) Norose K, Yano A, Wang X-c, Tokushima T, Umihira J, Seki A, et al: Dominance of activated T cells and interleukin-6 in aqueous humor in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 33—39, 1994.
- 9) Belfort R Jr, Moura NC, Mendes NF: T and B lymphocytes in the aqueous humor of patients with uveitis. *Arch Ophthalmol* 100: 465—467, 1982.
- 10) Kaplan HJ, Waldrep JC, Nicholson JKA, Gordon D: Immunologic analysis of intraocular mononuclear cell infiltrates in uveitis. *Arch Ophthalmol* 102: 572—575, 1984.
- 11) Takahashi K, Ichikawa Y, Shimizu H, Yoshida M, Arimori S: Lymphocyte subsets of the peripheral blood in Behçet's syndrome analyzed by two-color flow cytometry. *Jpn J Rheumatol* 2: 173—182, 1990.
- 12) Wang X-c, Norose K, Yano A, Ohta K, Segawa K: Two-color flow cytometric analysis of activated T lymphocytes in aqueous humor of patients with endogenous vs. exogenous uveitis. *Curr Eye Res* 14: 425—433, 1995.
- 13) 太田浩一, 野呂瀬一美, 石井恵子: 脈絡膜悪性黒色腫浸潤リンパ球の解析(予報). *日眼会誌* 99: 1277—1287, 1995.
- 14) Morimoto C, Hafler DA, Weiner HL, Letvin NL, Hagan M, Daley J, et al: Selective loss of the suppressor-inducer T-cell subset in progressive multiple sclerosis: Analysis with anti-2H4 monoclonal antibody. *N Engl J Med* 316: 67—72, 1987.
- 15) Kahan A, Hamzaoui K, Ayed K: Abnormalities of T lymphocyte subsets in Behçet's disease demonstrated with anti-CD45RA and anti-CD29 monoclonal antibodies. *J Rheumatol* 19: 742—746, 1992.
- 16) Pitzalis C, Kingsley G, Murphy J, Panayi G: Abnormal distribution of the helper-inducer and suppressor-inducer T-lymphocyte subsets in the rheumatoid joint. *Clin Immunol Immunopathol* 45: 252—258, 1987.
- 17) Mukae H, Kohno S, Morikawa T, Kusano S, Kadota J, Hara K: Two-color analysis of lymphocyte subsets of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood in Japanese patients with sarcoidosis. *Chest* 105: 1474—1480, 1994.
- 18) 中村昌生, 高橋英則, 大西和夫: サルコイドーシスにおける末梢血リンパ球サブセットの変動について. *日眼会誌* 96: 96—101, 1992.
- 19) 小暮美津子, 吉川啓司, 高橋義徳, 酒井香子: Behçet病患者の末梢血Tリンパ球サブセットの動態. *臨眼* 39: 121—126, 1985.
- 20) Barton K, Calder VL, Lightman S: Isolation of retinal lymphocytes in experimental autoimmune uveoretinitis: Phenotypic and functional characterization. *Immunology* 78: 393—398, 1993.
- 21) Morimoto C, Letvin NL, Distaso JA, Aldrich WR, Schlossman SF: The isolation and characterization of the human suppressor inducer T cell subset. *J Immunol* 134: 1508—1515, 1985.

- 22) **Morimoto C, Letvin NL, Boyd AW, Hagan M, Brown HM, Kornacki MM, et al:** The isolation and characterization of the human helper inducer T cell subset. *J Immunol* 134: 3762-3769, 1985.
- 23) **Sanders ME, Makgoba MW, Sharrow SO, Stephany D, Springer TA, Young HA, et al:** Human memory T lymphocytes express increased levels of three cell adhesion molecules (LFA-3, CD2, and LFA-1) and three other molecules (UCHL-1, CDw29, and Pgp-1) and have enhanced IFN-gamma production. *J Immunol* 140: 1401-1407, 1988.
- 24) **Chofflon M, González V, Weiner HL, Hafler DA:** Inflammatory cerebrospinal fluid T cells have activation requirements characteristic of CD4+ CD45RA-T cells. *Eur J Immunol* 19: 1791-1795, 1989.
- 25) **Fazel SB, Howie SEM, Krajewski AS, Lamb D:** Increased CD45RO expression on T lymphocytes in mediastinal lymph node and pulmonary lesions of patients with pulmonary sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 95: 509-513, 1994.