

原田病患者末梢血リンパ球のサブセットと インターロイキン2産生能

岩田光浩・北野周作（日本大学医学部眼科学教室）

澤田滋正・西成田進（日本大学医学部第一内科学教室）

要 約

Vogt-Koyanagi-Harada 病新鮮例10症例および遷延例5症例の末梢血リンパ球のサブセットとインターロイキン2 (IL-2) 産生能とについて検討した。末梢血リンパ球サブセットでは、新鮮例、遷延例ともに CD4 陽性率は有意に高く、CD8陽性率は有意に低く、CD4/CD8比は有意に上昇していた。さらに、CD4-2H4陽性率および CD4-DR 陽性率が高く、CD4陽性細胞の増加は、CD4-2H4陽性細胞、CD4-DR 陽性細胞の増加によると考えられた。末梢血リンパ球による IL-2産生能については、新鮮例、遷延例を問わず、正常コントロールよりはるかに高い IL-2産生を示す症例がみられた。（日眼会誌 93：1025—1031, 1989）

キーワード：Vogt—小柳—原田病，自己免疫疾患，リンパ球サブセット，インターロイキン2 (IL-2)

Lymphocyte Subsets and Interleukin-2 (IL-2) Production of Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease

Mitsuhiro Iwata*, Shusaku Kitano*, Shigemasa Sawada**
and Susumu Nishinarita**

*Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine

**The First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

Abstract

The lymphocyte subsets and the interleukin-2 (IL-2) production of peripheral blood lymphocytes (PBL) in patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease (V.K.H.) were studied. In PBL, increased percentages of CD4⁺ T cells and decreased percentages of CD8⁺ T cells, which lead to high CD4/CD8 ratio were observed. In the CD4⁺ T cells the percentage of CD4⁺ 2H4⁺ T cells and CD4⁺ DR⁺ T cells increased. PBL from 3 out of 9 cases with V.K.H. produced high amount of IL-2 in vitro after stimulation with PHA, indicating IL-2 might be related to the pathogenesis of V.K.H. The differences of the phenotypes of PBL and IL-2 production in vitro between the patients in the acute and prolonged stages were not demonstrated. These results suggest that CD4⁺ T cells, especially CD4⁺ 2H4⁺ T cells may play an important role in the pathological feature of V.K.H. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 1025—1031, 1989)

Key words: Vogt-Koyanagi-Harada Disease, Auto Immune Disease, Lymphocyte Subsets, interleukin-2 (IL-2)

別刷請求先：173 東京都板橋区大谷口上町30-1 日本大学医学部眼科学教室 岩田 光浩

(平成元年6月16日受付，平成元年8月14日改訂受理)

Reprint requests to: Mitsuhiro Iwata, M.D. Dept. of Ophthalmol., School of Medi., Nihon Univ.

30-1 Ōyaguchikami-machi, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

(Received June 16, 1989 and accepted in revised form August 14, 1989)

I 緒 言

Vogt-Koyanagi-Harada 病(以下原田病と略す)は、これまでの多くの研究報告から、自己のメラノサイトを標的とした自己免疫疾患である¹⁾との考え方が有力である。しかし、原田病の発症にかかわる免疫異常についてはまだ十分に解明されていない。また、本症患者の中には、遷延性経過をたどり長期間に亘って慢性炎症を繰り返すものがあるが、こうした遷延例ではどのような免疫機構の異常が存在するのか、遷延化の要因を考える上で興味もたれる。

そこで、原田病新鮮例および遷延例の末梢血について、第一に、リンパ球サブセットをモノクローナル抗体を用い検索し、第二に、リンフォカインの中で病態形成に大きくかかわることが予想されるインターロイキン2 (IL-2)の産生能を認めた。そして、リンパ球サブセットとIL-2産生能との関連性、さらには、原田病新鮮例と遷延例との比較検討を行ってみたいのでここに報告する。

II 実験方法

1. 対象

原田病新鮮例10症例(年齢は17歳から55歳までで平均36歳、視力障害出現後2日から28日までの患者)、遷延例5症例(年齢は41歳から57歳までで平均47歳、発症後数年を経過してもなお慢性炎症が消退せず、炎症が活動性である患者、平均罹病期間は約3年)の末梢血リンパ球を用いた。採血は、新鮮例では10例ともステロイド剤全身投与前に、遷延例ではステロイド剤全身投与中止後十分なwash out期間をおいた後に施行した。

リンパ球サブセットの検索で、single-color解析は全例について行ない、正常コントロールとしては健康人55名(平均年齢29歳)の末梢血を用いた。two-color解析は、15症例中、CD4-4B4陽性率およびCD4-2H4陽性率については5症例、CD4-DR陽性率およびCD8-DR陽性率については10症例に対し行ない、正常コントロールは健康人40名(平均年齢29歳)の末梢血リンパ球で施行した。また、IL-2産生能は、新鮮例5症例、遷延例4症例について、リンパ球サブセットと同時に測定した。正常コントロールとしては、性一致、年齢近似の健康人9名の同一条件下で採取した末梢血を用い測定した。

2. 末梢血リンパ球サブセットの検索

各種モノクローナル抗体を用いて、レーザーフローサイトメトリーにより測定した。

使用した抗体は、CD2抗体(ヒツジ赤血球のリセプターに対する抗体)であるOKT11、CD3抗体(成熟T細胞と反応する抗体)であるOKT3、CD4抗体(ヘルパー・インデューサーT細胞と反応する抗体)であるOKT4、CD8抗体(サプレッサー・細胞障害性T細胞と反応する抗体)であるOKT8(以上はOrtho社)、そして、HLA-DR抗体(Becton-Dickinson社)の各モノクローナル抗体で、各抗体に対する陽性率を求めた。最近になり、two-color解析によって、CD4陽性細胞を、ヘルパー機能を誘導するヘルパー・インデューサー細胞(CD4-4B4陽性細胞)とサプレッサー機能を誘導するサプレッサー・インデューサー細胞(CD4-2H4陽性細胞)とに分画可能となった²⁾³⁾。また、T細胞は活性化を受けると細胞上にHLA-DR抗原が発現される⁴⁾が、two-color解析によりHLA-DR抗原を保有するT細胞を認識する事が可能となり、T細胞の活性化の有無を判別できるようになった。そこで、two-color解析により、原田病患者末梢血におけるCD4-4B4陽性率、CD4-2H4陽性率、そして活性化T細胞の比率を求めてみた。なお、4B4抗体、2H4抗体はCoulter社のものを使用した。

3. IL-2産生能

1) mitogenの添加と培養条件

肘静脈より20~30mlヘパリン加採血し、Ficoll-Conray比重遠沈法によりリンパ球を分離した。得られたリンパ球をRPMI1640で3回洗浄後、10%FCS・RPMI 1640に浮遊させ、petri dish上で37°C、5%CO₂下2時間incubateし、petri dishに付着した単球を除いた。このリンパ球を10%FCS・RPMI1640で2×10⁶/mlに調整し、PHA-P(Difco Lab, Detroit)を最終濃度15μg/mlとなるように加え、37°C、5%CO₂ incubator中で24時間培養した後、上清中のIL-2活性を測定した。培養上清は、Millex-GS 0.22μm filterを通した後、測定まで-80°Cで凍結保存した。

2) IL-2活性の測定

IL-2活性の測定は、マウスIL-2 dependent cell line (CTLL; 福井医大, 星野博士より供与)をindicator cellとしたmicro assay法で行った。すなわち、1×10⁵/mlのCTLL 100μlに倍数希釈されたサンプル100μlを加え、24時間、37°C、5%CO₂ incubator中で培養した。ハーベスト4時間前に、マイクロプレートの各wellに³H-thymidineを0.5μCi加えた。培養終了

後、細胞に取り込まれた³H-TdRを液体シンチレーションカウンターで測定した。結果は、Gillisらの方法⁴⁾に準じてprobit analysisによりunit/mlとして算出した。その際、標準活性として高純度精製ヒトIL-2（フジレビオ社、東京）を用い算定した。

III 結 果

1. 末梢血リンパ球サブセット

1) single-color 解析

今回使用した各モノクローナル抗体に対する陽性率は表1に示すごとくである。原田病においては、ヘルパー・インデューサーマーカーと考えられるCD4陽性率が、新鮮例で44.0±7.7%、遷延例で47.8±7.8%で、いずれも正常コントロール：38.1±6.9%に比較して有意に高い値を示した。一方、サプレッサー・細胞障害性マーカーと考えられるCD8陽性率は、新鮮例で23.8±4.5%、遷延例で19.2±1.9%と、いずれも正常コントロール：28.8±6.5%より有意に低かった。それにとともに、CD4/CD8比は、新鮮例で1.96±0.67、遷延例で2.54±0.63を示し、正常コントロール：1.35±0.45と比較して両者とも有意の上昇を示した。その他のモノクローナル抗体に対する陽性率は、新鮮例遷延例の順に、CD2；77.6±5.1%、81.7±2.6%、CD3；70.6±7.3%、65.0±3.1%、HLA-DR（全末梢血リンパ球）で；14.7±6.9%、16.5±6.6%であったが、正常コントロールは、CD2；79.2±4.1%、CD3；69.5±6.1%、HLA-DR；17.6±6.1%であり、いずれもコントロールとの間に有意差はみられなかった。また、新鮮例と遷延例とで、CD4陽性率、CD8陽性率、CD4/CD8比について比較してみたが、遷延例の方が上述した異常がより顕著であったが、両者間に有意差は得られなかった。

表1 single-color 解析による原田病患者末梢血リンパ球サブセット

	モノクローナル抗体 (MoAb)					
	CD2	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8	HLA-DR
新鮮例 (n=10)	77.6±5.1	70.6±7.3	44.0±7.7 ^{*1}	23.8±4.5 ^{*2}	1.96±0.67 ^{*3}	14.7±6.9
遷延例 (n=5)	81.7±2.6	65.0±3.1	47.8±7.8 ^{*3}	19.2±1.9 ^{*3}	2.54±0.63 ^{*4}	16.5±6.6
正常コントロール (n=55)	79.2±4.1	69.5±6.1	38.1±6.9	28.8±6.5	1.35±0.45	17.6±6.1

*1 P<0.02 (各MoAbに対する陽性率の平均値±SDを%表示)

*2 P<0.05

*3 P<0.01

*4 P<0.001

CD : Cluster of differentiation

2) two-color 解析

i) CD4-4B4陽性率ならびに CD4-2H4陽性率

single-color 解析で、原田病では新鮮例・遷延例ともにCD4陽性率が高かったが、さらに、CD4-4B4陽性率、CD4-2H4陽性率を検索可能であった新鮮例2例、遷延例3例の計5例で調べ、CD4陽性細胞のどちらのサブセットが増えているかを検討した(表2)。CD4-4B4陽性率は、この5例の平均は27.3±4.6%であり正常コントロールの25.8±6.1%と比較して差がみられなかった。しかし、遷延例の1例で36.4%と著明な増加が認められた。これに対し、CD4-2H4陽性率は、5例平均が27.4±3.2%であり全体としては正常コントロールの20.9±8.8%と比較して有意差はなかったものの、新鮮例、遷延例ともに高い傾向にあった。

ii) CD4-DR 陽性率ならびに CD8-DS 陽性率

原田病末梢血 T 細胞の活性化を検討するため、検索し得た新鮮例5例と遷延例全5例について、CD4-DR陽性率とCD8-DR陽性率とを調べてみた。図1に示すように、CD4-DR陽性率は、新鮮例；3.2±0.5% (p<0.001)、遷延例；2.9±0.9% (p<0.01)と、両者とも正常コントロール；1.2±1.0%に比較して有意に高かった。また、CD8-DR陽性率については、新鮮例；3.4±1.4%、遷延例；5.0±3.4%も、症例全体としては両者とも正常コントロール；2.6±2.1%と比較して有意差はなかったが、新鮮例、遷延例ともに高い症例と正常範囲にある症例とに分かれ、高い比率を示す症例は、両者同様に5例中2例であった。特に遷延例の2例は、8.5%と9.6%で、正常コントロールと比較

表2 原田病患者末梢血における CD4-4B4陽性率および CD4-2H4陽性率

症 例	CD4-4B4陽性率	CD4-2H4陽性率
新鮮例	T. N	24.0 (%)
	T. S	25.1
遷延例	N. I	25.2
	S. A	26.0
	Y. K	36.4
5 例 の 平 均 (平均値±SD %)	27.3±4.6	27.4±3.2
正常コントロール(n=40) (平均値±SD %)	25.8±6.1	20.9±8.8

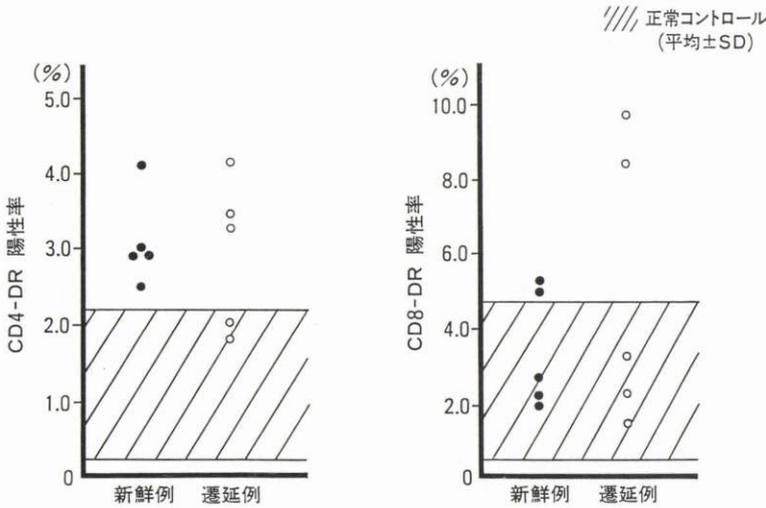


図1 原田病患者末梢血におけるCD4-DR陽性率およびCD8-DR陽性率

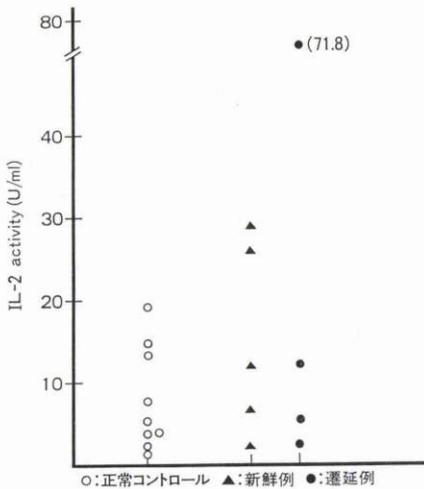


図2 原田病患者末梢血リンパ球によるIL-2産生

して非常に高い値を示した。

2. IL-2産生能

原田病患者末梢血リンパ球によるIL-2産生能の結果は、図2に示す。原田病新鮮例5例、遷延例4例、計9症例でIL-2産生能を検査したが、全体としては、正常コントロールと較べて有意差はなかったが、正常コントロール平均 8.7 ± 5.7 U/mlに対し、新鮮例で2例(それぞれ26.8U/ml, 29.2U/ml)、遷延例で1例(71.8U/ml)に、正常コントロールよりはるかに高いIL-2産生がみられた。活動性原田病としては、9例中3例、30%の症例にIL-2産生亢進が認められたことにな

表3 原田病患者末梢血におけるIL-2産生能とリンパ球サブセットとの比較

症例	IL-2産生	CD4陽性率	CD4-DR陽性率	CD4/CD8
A	71.8(U/ml)	57.7(%)	1.8(%)	3.46
B	11.8	55.4	4.1	3.15
C	29.2	40.4	未検	1.59

症例Aは、遷延例、症例B、Cは新鮮例である。
症例A、B、Cでは、末梢血リンパ球絶対数に大きな差はみられない。

る。

3. IL-2産生亢進とTリンパ球サブセット

IL-2産生の亢進に末梢血Tリンパ球サブセットの変動が関係しているかどうかを知るために、IL-2産生能と末梢血Tリンパ球サブセット、特にCD4陽性細胞、CD4-DR陽性細胞、CD4/CD8比との間の相関性を検討した(表3)。検索し得たのは3例で、遷延例1例、新鮮例2例のうちわけである。IL-2産生は、それぞれ71.8U/ml, 11.8U/ml, 29.2U/mlであったが、上記したTリンパ球サブセットとの間に関連は認められなかった。

IV 考案

免疫応答は、機能を異にするさまざまな細胞群と細胞から産生される種々のサイトカインにより調節を受けているが、自己免疫疾患では、その調節機構に何らかの異常が生じ発症へ連がると考えられている。した

が、自己免疫疾患の一つである原田病においても、免疫調節機構にどのような異常が存在するのかを検討してみる必要があると思われる。今回、原田病患者末梢血リンパ球のサブセットと主要なリンフォカインであるIL-2の産生能とについて検討を行い、さらに、新鮮例と遷延例との比較検討を試みた。

IL-2は、1976年MorganらによりT細胞増殖因子として発見され⁶⁾、その細胞増殖作用は、リンパ球表面上に発現されたIL-2 receptorに結合することにより起こることがわかっている⁷⁾。また、すでにIL-2の遺伝子構造も明らかにされている⁸⁾。さらに、IL-2の持つ機能についても、T細胞増殖作用のみならず、CTL(抗原特異的キラーT細胞)やNK(ナチュラルキラー)細胞の分化誘導⁹⁾¹⁰⁾、あるいは、LAK(lymphokine-activated killer cell)の誘導¹¹⁾、さらにはB細胞の増殖分化¹²⁾¹³⁾といったさまざまな免疫学的作用を持つことが報告されている。

さて、今回我々の成績においては、原田病では、新鮮例、遷延例ともに、末梢血リンパ球のCD4陽性率の上昇とCD8陽性率の低下が存在し、さらに、CD4-2H4陽性率が高いことが明らかとなった。そしてまた、新鮮例、遷延例同様に、CD4-DR陽性率が高いことから、CD4陽性細胞が活性化されている可能性を明らかにした。以上の結果から、原田病の発症あるいは病状の遷延化をひき起こすことに、CD4-2H4-DR陽性細胞が重要な役割をになっている可能性があると考えられる。同時に、遷延例では、CD8-DR陽性率が非常に高値を示す症例もみられたことから(図1参照)、遷延化には、CD8-DR陽性細胞もCD4-DR陽性細胞とともに重要な役割をはたしていると考えられる。

原田病での末梢血リンパ球サブセットについては、急性期無治療患者(我々の新鮮例に相当)を対象としたものでは、有賀ら¹⁴⁾は、我々の結果と同様にCD4/CD8比の上昇がみられたと報告している。しかし、遷延例のみを対象とした報告は見当らず、また、CD4-DR陽性細胞、CD4-2H4陽性細胞についてはこれまでに検討されていない。一方で、CD4陽性細胞の減少を示す報告も存在するが(大久保ら¹⁵⁾、鎌先ら¹⁶⁾)、今回の我々の結果は、CD4陽性細胞の増加がCD4-2H4陽性細胞およびCD4-DR陽性細胞の増加によっていることを明らかにした。

代表的な自己免疫疾患であるSLEでは、Bakkeら¹⁷⁾が、CD4陽性細胞の著明な増加とCD8陽性細胞の減少、それに伴うCD4/CD8比の上昇を報告しており、

今回の我々の原因病での結果と同様であるが、末梢血T細胞サブセットの変動については現在まだ見解の一致をみておらず、その原因として、SLEの多様性(heterogeneity)、扱う症例の活動性の差などがあげられている。また、CD4陽性細胞のサブセットについて、佐藤ら¹⁸⁾は、CD4-2H4陽性率に低下がみられ、特に腎症を有する症例で顕著であることを示し、そして、CD4-2H4陽性率の低下がシェーグレン症候群にも認められることから、CD4-2H4陽性細胞の減少は、疾患特異的ではないが、臨床病像の形成には重要な役割をはたしていることが考えられると報告している。今回、我々は、原田病ではCD4-2H4陽性率の増加を示したが、SLEでの上記の報告とは異なる。したがって、各種自己免疫疾患におけるCD4-2H4陽性細胞の機能、病態形成にかかわる役割について興味もたれる。

PHA刺激末梢血リンパ球によるIL-2産生能については、新鮮例、遷延例を問わず産生亢進を示す症例が認められた。IL-2産生亢進を示した症例と産生亢進のみられなかった症例とについて、その臨床所見を比較してみたが、両者の間に特に注目すべき違いは見いだされなかった。リンパ球サブセットとIL-2産生能との間には相関は認められなかったが、増加しているCD4-2H4陽性細胞、CD4-DR陽性細胞が本疾患におけるIL-2産生亢進に関与していることは充分に考え得ることである。

ともかく、原田病の症例で、今回の対象では30%にはあるが、末梢血リンパ球でIL-2産生亢進が認められたという事実は興味深く思われる。

原田病では、メラノサイトを特異的に攻撃するCTLの存在が前沢ら¹⁹⁾、野呂瀬ら²⁰⁾により報告されており、さらに、そのCTLのphenotypeはCD4陽性、CD8陽性の2種類の細胞があることも報告されている²¹⁾。我々の結果では、減少しているCD8陽性細胞の中で、CD8-DR陽性細胞のみは比率として増加している症例が新鮮例、遷延例ともにみられており、CD4陽性細胞のみならずCD8陽性細胞の一部も本症と関係しているものと推測される。CTLの誘導には、IL-2とインターフェロン γ (IFN- γ)が重要な役割を持つことが明らかとされている²²⁾。特に大野ら²³⁾は、原田病でmitogenによる末梢血T細胞のIFN- γ 産生亢進がみられることを報告している。IFN- γ 産生とIL-2産生とはよく相関し、gene levelで同一のコントロールを受けているのではないかと考えられている²⁴⁾。したがって、今回我々が示した原田病でのIL-2産生亢進が、IFN- γ と

もメラノサイトを攻撃する CTL の誘導に関与している可能性があり、この両リンフォカインが原田病の病因に深くかかわっているのではないかと考えられる。現在のところ、IL-2産生細胞と IFN- γ 産生細胞がどのような phenotype を持つのかは明らかではなく、また、同一の細胞が両リンフォカインを同時に産生できるのかも明らかではない。一般に、CD4陽性細胞が IL-2の主な産生細胞とされているが、一部では CD8陽性細胞も IL-2を産生し得ることが知られている²⁵⁾²⁶⁾。今回我々は、原田病の発症あるいは遷延化に CD4-2H4-DR 陽性細胞が重要な役割を持つ可能性を示したが、この細胞が IL-2産生、IFN- γ 産生にどのような関与をしているのかは今後の問題となる。さらに、原田病における CD4-2H4陽性細胞のはたす機能について検討していく必要があると思われる。

本研究の一部は、第91回日本眼科学会（昭和62年5月14日）および第41回日本臨床眼科学会グループディスカッションぶどう膜炎（昭和62年10月2日）にて発表した。

文 献

- 1) 杉浦清治：Vogt-小柳-原田病。臨眼 33：411-424, 1979.
- 2) Morimoto C, Lervin NL, Distaso JA, et al：The isolation and characterization of the human suppressor inducer T cell subset. J Immunol 134：1508-1515, 1985.
- 3) Morimoto C, Lervin NL, Boyd AW, et al：The isolation and characterization of the human helper inducer T cell subset. J Immunol 134：3762-3769, 1985.
- 4) Gillis S, Ferm MM, Ou W, et al：T cell growth factor, parameters of production and a quantitative microassay for activity. J Immunol 120：2027-2032, 1978.
- 5) Reinherz EL, Kung PC, Pesando JM, et al：Ia determinants on human T-cell subsets defined by mono clonal antibody. J Exp Med 150：1472-1482, 1979.
- 6) Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo R：Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. Science 193：1007-1008, 1976.
- 7) 勅使河原計介, 多賀谷温, 淀井淳司：IL-2 とリンパ球の自己増殖。臨床免疫, 18：33-44, 1986.
- 8) Taniguchi T, Matsui H, Fujita T, et al：Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2. Nature 81：6486-6490, 1984.
- 9) Farrar JJ, Benjamin WR, Hilfiker ML, et al：

The biochemistry γ -biology, and role of interleukin 2 in the induction of cytotoxic T cell and antibody-forming B cell responses. Immunol Rev 63：129-166, 1982.

- 10) Handa K, Suzuki R, Matsui H, et al：Natural killer (NK) cells as a responder cell to interleukin 2. II, IL-2-induced interferon & production. J Immunol 130：988-992, 1982.
- 11) Grimm EA, Mazumder A, Zhang HZ, et al：Lymphokine-activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes. J Exp Med 155：1823-1841, 1982.
- 12) Mingari MC, Gerosa F, Carra G, et al：Human interleukin-2 promotes proliferation of activated B cells via surface receptors similar to those of activated T cells. Nature 312：641-643, 1984.
- 13) Nakanishi K, Malek TR, Smith KA, et al：Both interleukin 2 and a second T cell-derived factor in EL-4 supernatant have activity as differentiation factors in IgM synthesis. J Exp Med 160：1605-1621, 1984.
- 14) 有賀浩子, 大野重昭, 樋口真琴他：原田病患者における脳脊髄液リンパ球サブセットの検索。臨床免疫 19：970-972, 1987.
- 15) 大久保享一, 大久保慶二, 栗本晋二他：原田病患者の髄液中のリンパ球サブセットと Con A 刺激による活性化膜抗原の発現に関する研究。日眼会誌 89：726-732, 1985.
- 16) 鎌先なな子, 庄司紘史, 加地正郎他：Vogt-小柳-原田病の末梢血および髄液リンパ球サブセット。臨床神経学 25：956-959, 1987.
- 17) Bakke AC, Kirkland PA, Kitridou RC, et al：T lymphocyte subsets in systemic lupus erythematosus, correlations with corticosteroid therapy and disease activity. Arthritis Rheum 26：750, 1983.
- 18) Sato K, Miyasaka N, Yamaoka K, et al：Quantitative defect of CD4+2H4+cells in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. Arthritis & Rheum 30：1407-1411, 1987.
- 19) Maezawa N, Yano A, Taniguchi M, et al：The role of cytotoxic T lymphocytes in the Pathogenesis of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Ophthalmologica 185：179-186, 1982.
- 20) 野呂瀬一美, 矢野明彦, 瀬川雄三：Vogt-Koyanagi-Harada 病における髄液中白血球のメラノサイト障害活性とモノクローナル抗体による表面マーカー解析。臨眼 42：242-246, 1988.
- 21) Maezawa N, Yano A：Two distinct cytotoxic

- T lymphocyte subpopulations in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease that recognize human melanoma cells. *Microbiol Immunol* 28: 219-231, 1984.
- 22) **Farrar WL, Johnson HM, Farrar JJ**: Regulation of the production of immune interferon and cytotoxic T lymphocytes by interleukin 2. *J Immunol* 126: 1120-1125, 1980.
- 23) 大野重昭, 小竹 聡, 藤井暢弘他: Vogt-小柳-原田病におけるインターフェロンの研究. *日眼会誌* 86: 1574-1580, 1982.
- 24) **Wiskocil R, Weiss A, Imboden J**, et al: Activation of a human T cell line a two-stimulus requirement in the pretranslational events involved in the coordinate expression of interleukin 2 and γ -interferon genes. *J Immunol* 134: 1599-1603, 1985.
- 25) **Palacios S**: Concanavalin A triggers T lymphocytes by directly interacting with their receptors for activation. *J Immunol* 128: 337-342, 1982.
- 26) **Luger TA, Smolen JS, Chused TM**, et al: Human lymphocyte either the OKT4 or OKT8 phenotype produce interleukin 2 in culture. *J Clin Invest* 70: 470-473, 1982.
-