

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

中村 昌生*, 高橋 英則**, 大西 和夫***

*九段坂病院眼科, **旭中央病院免疫検査科, ***国立予防衛生研究所細胞免疫部

要 約

ぶどう膜炎を随伴したサルコイドーシス患者 15名の末梢血リンパ球サブセットについて検討した。患者群では健常対照群に比較して、T細胞は減少し、B細胞は増加していた。NK細胞、activated T細胞は患者群で有意に増加していた。さらに患者群では Leu 1-B細胞、Leu 1-B/B比が有意に増加し、高値を示した。Leu 1-B/Bはアンギオテンシン変換酵素値との間に有意な相関関係を示したことから、本症における診断上の指標や活動性を示す指標になりうる可能性があると考えられた。ぶどう膜炎の寛解期と活動期の間で各サブセットは有意な変動を示さなかった。(日眼会誌 96:96-101, 1992)

キーワード：サルコイドーシス、リンパ球サブセット、フローサイトメトリー、Leu 1-B細胞、アンギオテンシン変換酵素

Lymphocyte Subsets of Peripheral Blood in Patients with Sarcoidosis

Masao Nakamura*, Hidenori Takahashi** and Kazuo Ohnishi***

*Eye Clinic, Kudanzaka Hospital

**Department of Immunology, Asahi-chuou Hospital

***Department of Cellular Immunology, National Institute of Health

Abstract

Cytofluorometric analysis of lymphocyte subsets was performed in the peripheral blood samples from fifteen sarcoidosis patients with uveitis as well as normal controls. The percentage of T cells (CD3⁺) was significantly decreased, whereas that of B cells (CD19⁺) was markedly increased in patients with sarcoidosis compared to controls. Natural killer cells (CD8⁺CD57⁺) as well as activated T cells (CD3⁺HLA-DR⁺) were significantly increased in patients with sarcoidosis. The percentage of the Leu 1-B cells and the ratio of Leu 1-B/B were significantly higher in sarcoidosis patients with respect to controls. Moreover, the ratio of Leu 1-B/B was significantly correlated with the serum level of angiotensin converting enzyme (ACE) in sarcoidosis. Therefore, it is considered that the Leu 1-B/B value could be a useful indicator not only for the activity but also for the diagnosis of sarcoidosis. No significant difference was found in any subset between the patients with active uveitis and patients with inactive uveitis. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96:96-101, 1992)

Key words: Sarcoidosis, Lymphocyte subsets, Flow cytometry, Leu 1-B cell, Angiotensin converting enzyme

別刷請求先：102 千代田区九段南2-1-39 九段坂病院眼科 中村 昌生

(平成3年3月9日受付, 平成3年4月30日改訂受理)

Reprint requests to: Masao Nakamura, M.D. Eye Clinic, Kudanzaka Hospital.

2-1-39 Kudan-minami, Chiyoda-ku 102, Japan

(Received March 9, 1991 and accepted in revised form April 30, 1991)

I 緒 言

サルコイドーシスは全身のリンパ節や諸臓器に肉芽腫病変を形成する疾患であり、その病態の成立には種々の免疫学的な異常が存在することが知られている^{1)~4)}。しかしながら、その病態機構には未だ不明な点も多い。眼科領域において本症は多彩な症状を呈するが、わけてもぶどう膜炎の主要病因のひとつとして重要である。

今回、我々はぶどう膜炎症状を伴ったサルコイドーシス患者における末梢血リンパ球のサブセットの変動を検索した。この研究の目的は、第一にリンパ球サブセットの変動を知ることを通じて、眼サルコイドーシスの免疫学的な病態の背景を探ることであり、さらに第二には、サルコイドーシスに特徴的なサブセットの変動を知ることにより、診断学的な発展をはかることである。今回の研究では二重染色法による解析を行うことにより、従来の単染色法に比べて、リンパ球をより詳細な機能的集団に分割し、本症での変動や眼症状との相関を検討した。また特に、近年注目を集めている Leu 1-B 細胞⁵⁾⁶⁾の変動に注目した。

II 方 法

1989年1月より1990年3月までの間に旭中央病院眼科を受診したサルコイドーシス患者のうち、確定診断例15例(男4例、女11例)を対象とした。患者15症例の年齢分布は12~79歳で平均40.6歳(標準偏差18.8歳)であった。このうち5症例において上記期間中に一過性にステロイドの経口全身投与がなされていた。患者はいずれも経過観察期間中または既往症としてぶどう膜炎症状を伴っていた。15症例のうち4例では恒常的な乾燥性角膜炎(sicca syndrome)を伴っていた。患者の末梢全血からリンパ球を分離したのち、蛍光色素すなわち FITC (fluorescein isothiocyanate) または PE (phycoerythrin) によって標識されたモノクローナル抗体で二重染色し、フローサイトメーター(FACStar, Becton-Dickinson 社製)を用いて解析した。用いた抗体は CD 3, CD 4, CD 5, CD 8, CD 11 b, CD 19, CD 45 RA, CD 57 に相当する Leu シリーズ抗体および抗ヒト HLA-DR 抗体(以上 Becton-Dickinson 社製)である⁷⁾。二重染色はそれぞれ、CD 3 と HLA-DR, CD 4 と CD 45 RA, CD 5 と CD 19, CD 8 と CD 57, CD 8 と CD 11 b との間で行った。それぞれのサブセットの主たる機能を表1に供覧した。これら

表1 各種リンパ球サブセットとリンパ球機能の対応

サブセット	主たる機能
CD3 ⁺	T細胞
CD10 ⁺	B細胞
CD4 ⁺	helper/inducer T細胞
CD8 ⁺	suppressor/cytotoxic T細胞
CD11b ⁺	CR3をもった細胞
CD4 ⁺ CD45RA ⁺	suppressor-inducer細胞
CD4 ⁺ CD45RA ⁻	helper-inducer細胞
CD8 ⁺ CD11b ⁺	suppressor細胞
CD8 ⁺ CD11b ⁻	cytotoxic細胞
CD8 ⁺ CD57 ⁺	一部のNK細胞
HLA-DR ⁺ CD3 ⁺	activated T細胞
CD5 ⁺ CD19 ⁺	いわゆる Leu1-B細胞

これら各サブセットと主たる機能とは必ずしも1対1の対応を示すものではないので注意を要する(考按の項を参照)。

各サブセットと主たる機能とは必ずしも1対1の対応を示すものではないので注意を要する。リンパ球サブセットの検索を1症例につき2回以上行った場合、その算術平均をもって各症例を代表する値とし、対照群と比較検討した。同様に乾燥性角膜炎を合併する群と非合併群とを比較した。一方、ぶどう膜炎の寛解期と発作期の間で各サブセットを比較する場合には、症例の重複を避けず、すべての検体を独立して扱うものとした。以上と並行して、血清 ACE(アンギオテンシン変換酵素)値を笠原法⁸⁾により測定した。

III 結 果

T細胞(CD3⁺)とB細胞(CD19⁺)の各々の比率を検討した結果、サルコイドーシス患者においてT細胞の有意な減少とB細胞の有意増加とを認められたが、ぶどう膜炎の寛解期と発作期の間で有意な差は認められなかった(表2)。T細胞のsubpopulationでは、CD4⁺(helper/inducer)細胞は有意減少を示し、またCD8⁺(suppressor/cytotoxic)細胞も有意減少が認められた。この結果、CD4⁺/CD8⁺比は患者と正常対照の間で有意な差が認められなかった。CD4⁺細胞のうちCD4⁺CD45RA⁺(suppressor-inducer)細胞の有意減少が認められ、またCD4⁺CD45RA⁻(helper-inducer)細胞も明らかな減少傾向が認められた。CD8⁺細胞のうちでは、CD8⁺CD11b⁺(suppressor)細胞には有意増加が、CD8⁺CD11b⁻(cytotoxic)細胞は著明な減少が認められた。またCD8⁺CD57⁺(一部のNK細胞)は患者群で有意に増加していた。CD57⁺細胞全体においても、患者群では有意な増加を

表2 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

	寛解期 (n=21) [Ⓔ]	発作期 (n=9) [Ⓔ]	全検体 (n=30) [Ⓔ]	全症例 (n=15) ^{ⒺⒻ}	対 照 (n=33) ^{ⒺⒻ}
CD3 ⁺	45.28±16.31**	51.57±13.97*	47.16±15.91**	46.41±16.19**	69.70±7.42
CD19 ⁺	17.31±7.25	22.37±10.70	18.82±8.74*	19.41±7.04*	14.20±4.40
CD4 ⁺	29.40±12.28**	33.40±9.36*	30.60±11.63**	29.32±11.85**	42.30±7.00
CD8 ⁺	22.77±7.71*	22.08±8.97	22.57±8.11	23.56±7.23*	28.74±10.64
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.46±0.84	1.89±1.09	1.59±0.95	1.47±0.77	1.49±0.49
CD4 ⁺ CD45RA ⁺	16.59±10.83*	20.68±8.61	18.08±10.35*	16.92±10.44*	23.60±8.16
CD4 ⁺ CD45RA ⁻	12.20±5.44	12.72±5.22	12.35±5.38	12.28±4.86	19.70 [≠]
CD8 ⁺ CD11b ⁺	13.66±6.10*	11.55±6.76	13.02±6.38*	13.59±5.72*	9.60±5.12
CD8 ⁺ CD11b ⁻	8.72±3.18	10.53±6.18	9.26±4.38	9.68±5.21	22.80 [≠]
CD8 ⁺ CD57 ⁺	15.60±6.95**	12.85±9.73	14.78±8.06**	15.30±6.74*	10.00±5.04
CD57 ⁺	33.89±15.51**	26.05±14.41	31.54±15.60**	31.68±13.68**	18.10±7.80
HLA-DR ⁺	19.88±6.62**	25.41±11.33*	21.54±8.69**	21.32±7.61**	14.10±4.33
HLA-DR ⁺ CD3 ⁺	3.65±3.08	3.39±2.97	3.57±3.05*	3.50±2.49	2.30±1.31

データは全リンパ球数に対する百分率を(平均値)±(標準偏差)で表示した, ただしCD4⁺/CD8⁺は単純比で示した,
n[Ⓔ]: 検体数(同一症例内での検体の重複を避けず), n^{ⒺⒻ}: 症例数

*: p<0.05, **: p<0.01(対照との間に student T 検定)

#: 理論上の平均値

表3 サルコイドーシスにおける末梢血 Leu-1-B (CD5⁺CD19⁺) 細胞および血清 ACE 値の変動

	寛解期	発作期	全検体	全症例	対 照
CD5 ⁺ CD19 ⁺ (%)	4.31±2.16** (n=14) [Ⓔ]	5.08±3.78* (n=9) [Ⓔ]	4.61±2.93** (n=23) [Ⓔ]	4.60±2.04 (n=15) ^{ⒺⒻ}	1.78±0.99 (n=7) ^{ⒺⒻ}
CD5 ⁺ CD19 ⁺ /CD19 ⁺ (%)	25.95±12.05** (n=14) [Ⓔ]	22.92±9.76* (n=9) [Ⓔ]	24.77±11.31** (n=23) [Ⓔ]	24.82±9.84** (n=15) ^{ⒺⒻ}	13.57±6.18 (n=7) ^{ⒺⒻ}
ACE (IU/l)	19.40±5.75** (n=22) [Ⓔ]	21.50±4.67** (n=8) [Ⓔ]	19.96±5.75** (n=30) [Ⓔ]	19.88±6.44** (n=15) ^{ⒺⒻ}	14.85±3.30 (n=504) ^{ⒺⒻ}

データは(平均値)±(標準偏差)で表示した.

CD5⁺CD19⁺: Leu-1-B (CD5⁺CD19⁺) 細胞の全リンパ球に対する百分率

CD5⁺CD19⁺/CD19⁺: Leu-1-B (CD5⁺CD19⁺) 細胞の全B細胞に対する百分率

n[Ⓔ]: 検体数(同一症例内での検体の重複を避けず), n^{ⒺⒻ}: 症例数,

*: p<0.05, **: p<0.01 (対照との間に student T 検定)

示していた。HLA-DR⁺細胞およびHLA-DR⁺CD3⁺(Activated T)細胞はともに患者群で増加していた。特にHLA-DR⁺細胞は正常群と比べ有意な増加を示した。以上の各サブセットにおいて、ぶどう膜炎の寛解期と発作期の間の差を検定したが、いずれのサブセットにおいても有意な差は得られなかった。また15症例のうち乾燥性角膜炎を合併していた4症例と、合併の認められない11症例とに分け、上述のサブセットについて比較検討したが、全ての項目において有意な差は得られなかった。次にB細胞の特異な subpopulation である Leu 1-B (CD5⁺CD19⁺) 細胞について検討した。Leu 1-B 細胞は、サルコイドーシス患者群で有意に増加していた(表3)。さらに Leu 1-B 細胞のB細胞全体に占める割合 Leu 1-B/B (CD5⁺CD19⁺/CD19⁺) に

についても同様に患者群で有意な増加が認められた。しかしながら、ぶどう膜炎の寛解期と発作期との比較では、Leu 1-B に有意な差は得られなかった。また乾燥性角膜炎の合併例と非合併例の間においても有意な差は得られなかった。

ACE 値は患者群で有意に増加していたが、ぶどう膜炎の寛解期と発作期の間に有意な差はなかった(表3)。ACE と各サブセットの値を症例ごとにプロットし、相関係数を求め相関関係を検定した。この結果、HLA-DR⁺CD3⁺(activated T細胞)および Leu 1-B/B (CD5⁺CD19⁺/CD19⁺) は ACE 値との間に1%の危険率で有意な相関があることが示された(図1, 2)。相関係数は前者で0.650、後者で0.658であった。

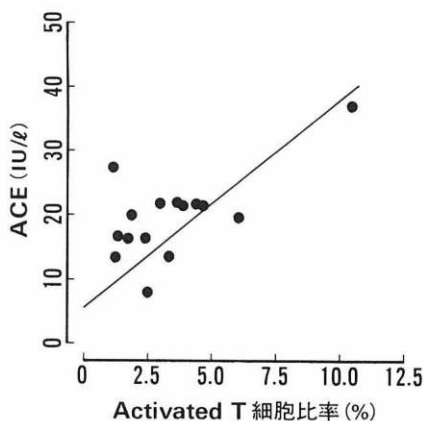


図1 サルコイドーシスにおける末梢血の activated T 細胞比率と血清 ACE 値との相関。各点は各症例におけるデータを示す。同一症例に複数の検体がある場合は平均値をもって表示。直線は regressive line を示す。

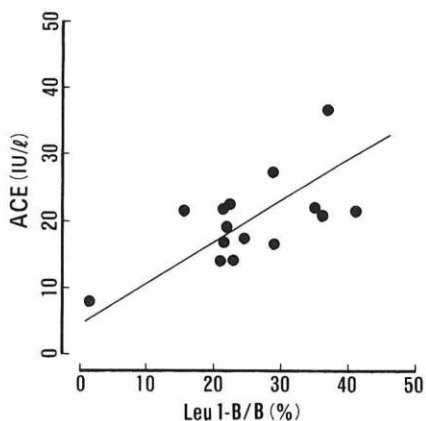


図2 サルコイドーシスにおける末梢血の Leu 1-B/B 比と血清 ACE 値との相関。各点は各症例におけるデータを示す。同一症例に複数の検体がある場合は平均値をもって表示。直線は regressive line を示す。

IV 考 按

サルコイドーシスのリンパ球サブセットの変動については、すでにいくつかの報告がなされている^{2)~4)}。これらの報告を通じ、本症の病態におけるリンパ球機能の知見が蓄積されてきた。しかしながら種々のリンパ球サブセットに対応する機能面については、かつて考えられていたほどに単純ではなく、この点充分な注意

を要する。最近までの知見⁹⁾に従い、表1に各サブセットと機能の対応を便宜上の表示をした。この中で、たとえば CD 4 陽性細胞群の中に suppressor/cytotoxic 機能をもつものがあり、逆に CD 8 陽性細胞のなかに helper/inducer 能をもつものも存在していることが今では明らかになっている。以上を踏まえ、今回のデータ解析にあたっては、各々のサブセットに予想外の機能をもつ細胞集団が混入する危険性は常に念頭に置くように心がけた。

本症の末梢血においては T 細胞のリンパ球全体に占める割合が減少傾向を示すことが知られている。今回の我々の検索では、T 細胞の減少を再確認したのみならず、B 細胞が増加傾向にあることも示された。サルコイドーシスにおける免疫学的な異常は、多くは細胞性免疫の側面から検討されているが、本症の病態形成には液性免疫も関与していることが推測された。また、本症で B 細胞が増加しているという所見は、後述する Leu 1-B の増加現象の意義を考える上で重要であると考えられる。

今回の検索では、T 細胞のうちで CD 4⁺の割合がサルコイドーシス群で有意に減少していた。しかしながら、CD 4⁺/CD 3⁺の比(T 細胞全体に占める CD 4⁺の割合)を計算すると対照群 63.7%に対しサルコイドーシス群では 63.2%となる。すなわち T 細胞全体が減少していることを考慮に入れば、CD 4⁺細胞の減少は見かけ上の減少にすぎず、従って CD 4⁺細胞の減少は本症における helper/inducer 能の実質的な減少を示しているとかどうかは疑問である。CD 4⁺細胞の subdivision である CD 4⁺CD 45 RA⁺の減少についても同様に見かけ上の減少の可能性もある。さらにこうした偏奇が生じている一因としては、病巣局所における特定リンパ球の集積や消費の関与をも考慮すべきであろう。

CD 8 陽性細胞 (CD 8⁺) の割合にも有意減少が見られた。CD 8⁺/CD 3⁺の比(T 細胞全体に占める CD 8⁺の割合)を計算すると対照群 41.2%に対しサルコイドーシス群では 50.8%となる。すなわち T 細胞全体が減少していることを考慮に入れば、CD 8⁺細胞の減少も見かけ上の減少と考えることも可能である。しかしながら以下の理由により、CD 8⁺細胞の主たる機能である suppressor/cytotoxic 能は、サルコイドーシス群では実際に著明に減じているものと判断された。なぜなら患者群では CD 8⁺細胞の大半(約 55%)が実は CD 8⁺CD 57⁺の二重染色を示す NK 活性細胞、すなわ

ち large granular lymphocyte (LGL) により占められているからである。このことから CD 8 が陽性を示した細胞中に LGL が多数混入し、その結果 suppressor/cytotoxic 能をもったリンパ球そのものは著明に減じていることが推測される。CD 8⁺細胞のうち CD 8⁺CD 11 b⁺細胞は患者群で増加を、CD 8⁺CD 11 b⁻細胞は著明な減少を示していた。しかしながら二重染色パターン解析から、両者ともに相当数の LGL の混入の可能性があり、従って suppressor 機能の増加は実測の数字よりも割り引いて考えるべきであろうし、また cytotoxic 能の減少は実測の数値よりもさらに顕著であろうと推測された。本症患者の気管支肺胞洗浄液におけるリンパ球サブセットでは、CD 8⁺細胞のうち CD 8⁺CD 11 b⁺は少なく、大半が CD 8⁺CD 11 b⁻細胞であることが報告されている¹⁰⁾。このことは cytotoxic 活性を有する CD 8⁺CD 11 b⁻細胞が末梢血から病巣局所へと集積していることを示唆している。一方サルコイドーシス群において LGL が著明に増加を示していることは、本症の病態を考える上で重要な所見である。近年、LGL が有する標的殺傷物質、パーフォリンが単離され¹⁰⁾、種々の免疫異常やウイルス感染の際の組織障害における LGL の関与が注目されている。サルコイドーシスの病態形成における LGL のキラー作用については今後検討を要する課題であると考え、HLA-DR⁺細胞および CD 3⁺HLA-DR⁺ (activated T 細胞) はともにサルコイドーシス患者群で増加していた。サルコイドーシスの BALF から得られた CD 4⁺HLA-DR⁺細胞は多量のインターロイキン 2 (IL-2) を放出する¹¹⁾、との報告もあり、本症における病巣局所での病態に Activated T 細胞の関与が示唆される。

Leu 1-B (CD 5⁺CD 19⁺) 細胞は患者群で有意な増加が認められた。また Leu 1-B 細胞の B 細胞全体に占める割合 Leu 1-B/B (CD 5⁺CD 19⁺/CD 19⁺) も患者群で有意な増加を示した。このことは Leu 1-B の population が、B 細胞全体の増加にともなう見かけ上の相対的な増加ではないことを意味している。Leu 1-B は B 細胞でありながら T 細胞の表面抗原である Leu-1 (CD 5) を持った特異な細胞であり、通常の B 細胞とは異なった成熟過程をたどる⁵⁾。従来からマウスのリンパ球において CD 5 分子は Ly-1 分子として知られていた。マウス Ly 1-B 細胞は、IgM 自己抗体を産生し免疫応答の調節に関与する細胞群であり、NZB マウスなどの自己免疫マウスにおいて高頻度に見いだされる

ことが知られている。ヒト Leu 1-B 細胞についても、マウスの場合と同様に自己抗体の産生に関与する可能性が指摘されている。すなわち Leu 1-B が通常の B 細胞に比べ IgM リウマトイド因子を多く産生していることが示され¹²⁾、また慢性関節リウマチ (RA) において Leu 1-B 細胞が増加することが報告されている⁵⁾。しかしながら、RA 以外の膠原病や自己免疫性疾患における Leu 1-B の増加については報告がない⁶⁾。谷口⁵⁾ は RA 以外の膠原病についても Leu 1-B を測定しているが、有意な増加を認めていない。今回の研究でサルコイドーシス患者において Leu 1-B の増加が認められたことは、本症の病態を知る上で、特に他の膠原病や自己免疫性疾患との病態との関連を考える上で意味深い。

血清 ACE 値はサルコイドーシスの活動性と相関し、特に肺病変の活動性をよく反映することが知られており、本症の診断に広く用いられている指標である。すでに Powell ら³⁾ が、本疾患における末梢血リンパ球サブセットの CD 4⁺/CD 8⁺比と ACE 値との相関に注目したが、その結果両者に明白な相関関係を得られなかった。今回我々は、本症における各リンパ球サブセットと血清 ACE 値との相関について検討した。この結果、HLA-DR⁺CD 3⁺ (activated T) 細胞および Leu 1-B/B (CD 5⁺CD 19⁺/CD 19⁺) の両者が ACE 値との間に 1% の危険率で有意な相関があることが示された。このうち activated T 細胞の増加は、非特異的な現象であり疾患特異性に欠ける。しかしながら activated T 細胞は、前述のごとく本症の病変成立に関し重要な役割を担っている可能性があり、その意味から本症の病変が活動化する機序の一端を解明する上での有用な手がかりになりうる可能性がある。一方、上述のごとく、Leu 1-B あるいは Leu 1-B/B は種々の自己免疫性疾患における増加が予想されていたが、現在までに有意な増加が報告されているのは RA のみである⁵⁾。従って、サルコイドーシスにおける Leu 1-B/B の増減は、本症の活動性の評価のみならず、診断上においても有用な指標となり得る可能性がある。

サルコイドーシスは慢性に経過する疾患であり、典型的な症状が出そろわない症例では、診断を確定するまでに時間を要することも多い。血清 ACE 値は、本疾患の診断上もっとも頻用される臨床指標の 1 つである⁸⁾。しかしながら ACE 値は他の疾患、すなわち Gauche 病、甲状腺機能亢進症、肝硬変、糖尿病などでも上昇が認められることが知られているし、逆に、サ

ルコイドーシスの診断が確定している症例において正常値をとることも少なくない。こうした症例が散見されることは、ACE値の診断学的な有用性が自ずと限定されたものであることを意味している。末梢リンパ球サブセット、とりわけLeu1-B/B値の検索は、サルコイドーシスの診断や活動性の補助的な指標として有用である可能性がある。

今回測定したすべてのサブセットは、ぶどう膜炎の寛解期と活動期との間で有意差を示さなかった。このことは、検体数が少なかったことにも起因しているであろうが、以下の可能性についても一考を要する。すなわち、サルコイドーシスによるぶどう膜炎のみでは、全身的な末梢血リンパ球動態を大きく変動させる要因にはならないという可能性がある。今回の症例中、同一症例において、ぶどう膜炎の寛解期と活動期を比較したが、サブセットの傾向に著明な変動は認められなかった。また、乾燥性角膜炎の合併例と非合併例の間においても有意な差は得られなかった。これらの結果から判断すると、本症において眼局所の炎症により末梢血リンパ球のsubpopulationが極度に左右されるとは考えにくい。従って、ぶどう膜炎の発症に先行して末梢血リンパ球サブセットのインバランスが存在し、何らかの二次的な因子によりぶどう膜炎が惹起される、という可能性も一概に否定はできないと推測される。ただし、今回検索した症例中には激烈なぶどう膜炎を呈した例が少なく、以上のような可能性を吟味するためには、劇症例での再検討が必要となるであろう。また、眼症状を全く有さないサルコイドーシス症例における検討も必要となると考える。

文 献

- 1) 藤原久子：全身症状を伴うぶどう膜炎：サルコイドーシス。治療 72：871—876, 1990.
- 2) 谷原秀信, 砂川光子, 誉 宇堅, 他：眼サルコイド患者のリンパ球サブセット—サルコイド性ブドウ膜炎患者との比較。日眼会誌 90：803—807, 1986.

- 3) Powell S, Eisenberg H, Siegal J, et al: Characterization of peripheral blood T lymphocyte subsets in pulmonary sarcoidosis. in James DG (ed): Sarcoidosis: International review of sarcoidosis and other granulomatous disorders. Milano, Italy, Bongraf Italiana s.r.l., 28: 32, 1987.
- 4) 要 耕一, 金森一紀, 安井正英, 他：肺サルコイドーシス患者における気管支肺胞洗浄液リンパ球および末梢血リンパ球subpopulationの2-color analysisによる検討。日胸疾会誌 27: 1066—1073, 1989.
- 5) 谷口 修：CD5-B細胞と自己抗体産生。臨床免疫 21: 603—610, 1989.
- 6) 中村昌生, 高橋英則：ベーチェット病患者の末梢血リンパ球におけるCD4/CD8比の逆転現象について。臨眼 44: 896—897, 1990.
- 7) Knapp W, Dorken B, Rieber P, et al: CD antigens 1989. Blood 74: 1448—1450, 1989.
- 8) Kasahara Y, Ashihara Y: Colorimetry of Angiotensin-I converting enzyme activity in serum. Clin Chem 27: 1922—1925, 1981.
- 9) 網野伸行, 岩谷善則, 青笹美恵子：リンパ球サブポピュレーションおよびサブセットの検査法—モノクローナル抗体を用いた検査法, 細胞自動解析装置. 細胞免疫機能検査のすべて。東京, 医歯薬出版, 102—119, 1985.
- 10) Shinkai Y, Takio K, Okumura K: Homology of perforin to the ninth component complement (C9). Nature 334: 525—527, 1988.
- 11) Saltini C, Spurzem JS, Lee JJ, et al: Spontaneous release of interleukin 2 by lung T lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis is primarily from the Leu3⁺DR⁺ T cell subset. J Clin Invest 77: 1962—1970, 1986.
- 12) Hardy RR, Hayakawa K, Shimizu M, et al: Rheumatoid factor secretion from human Leu1-B cells. Science 236: 81—83, 1987.