末梢血樹状細胞機能異常からみた
全身性エリテマトーデスにおける
自己リンパ球混合培養反応の低下について

鈴木 輝彦・今井 史彦
石橋 俊子・片桐 敏郎・原 清

Jpn. J. Clin. Immun., 11(4) : 329~336, 1988.

Peripheral dendritic cell dysfunction and decreased autologous mixed lymphocyte reaction in patients with systemic lupus erythematosus

Teruhiko Suzuki, Fumihiko Imai, Toshiko Ishibashi
Toshiro Katagiri and Kiyoshi Hara

The 2nd Department of Internal Medicine, Saitama Medical School

【Summary】

Dendritic cells (DC) were isolated from peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and normal donors. Surface antigens of the DC were analyzed by indirect immunofluorescence by means of monoclonal antibodies. Surface expression and stimulatory function of the DC in the mixed lymphocyte reaction (MLR) were also investigated. DC from both SLE patients and normal donors were positive for HLA-DR antigen and C3b receptor, but did not express surface immunoglobulin, Fc receptor or CD3.

In the autologous MLR, stimulating DC were markedly decreased in patients with SLE compared with normal donors.

In the allogeneic MLR it was shown that DC from SLE patients were poorer stimulators of allogeneic T cells from normal donors and from other SLE patients; however T cells from SLE patients were not such poor responders to allogeneic DC from normal donors.

These findings suggests a defect in peripheral blood DC in patients with SLE.

Key words : dendritic cell,
systemic lupus erythematosus,
autologous mixed lymphocyte reaction

【概 要】

全身性エリテマトーデス (以下 SLE) 患者末梢血より樹状細胞 (以下 D cell) を取り出し、その形態ならびに機能について検討した。形態学的には、多数の樹状突起を有し、HLA-DR 抗原ならびに C3bi レセプターを有していた。一方、表面免疫グロブリン、T3 抗原ならびに Fc レセプターは陰性であった。D cell を自己の T cell と混合培養した auto MLR は、SLE 患者では有意に低値を示した ($P<0.01$)。SLE 患者マクロファージおよび B cell は、auto MLR の stimulator 能を有していなかった。非自己の T cell と混合培養した allo MLR では、SLE 患者 D cell は正常人 T cell をも増殖させなかった。これと逆に、正常人 D cell は別の正常人 T cell を強く増殖させ、SLE 患者 T cell を弱く増殖させた。すなわち、SLE 患者における auto MLR の低下は、responder である T cell の異常のみに起因するのではなく、auto MLR の stimulator である D cell にもその一因があるものと思われた。

I. 緒 言

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; 以下 SLE) 患者における自己リンパ球混合培養反応 (autologous mixed lymphocyte reaction; 以下 auto MLR) の低下は、1978 年 Sakane ら¹⁾により最初に報告された。その後、これを支持する多数の報告がなされ、今日では SLE における代表的免疫異常の一項に数えられている^{2,3)}。この反応低下の原因についても多くの報告がなされているが、大部分は responder である T cell の異常に関するものである⁴⁻⁶⁾。Crow ら⁷⁾は、auto MLR の stimulator である non-T cell 分画中の low density 分画の異常が、SLE 患者における auto MLR の低下の一因であると報告している。彼女らは、low density 分画中に含まれる一部のマクロファージ、樹状細胞 (dendritic cell; 以下 D cell) もしくはおそらく *in vivo* で activate された B cell のいずれかに起因するのではと推測している⁸⁾。

このうち、D cell についてはマウスにおける syngeneic MLR の major stimulator であるとする報告が Steinman らの研究グループを中心に数多くなされている⁹⁾。さらに、ヒトにおいても、Crow 自身¹⁰⁾や Steinman のグループ¹¹⁾から D cell が auto MLR の major stimulator であることが報告されているが、いずれも大量の buffy coat などから取り出した D cell を用いての検討であり、SLE 患者らでの臨床応用に難点があった。

そこで、われわれは臨床応用をめざし、中等量のヒト末梢血より D cell 分画を得ることに成功し、同分画を用いて auto MLR の stimulator として D cell の存在が必須のことを報告している¹²⁾。その後、さらに D cell の抽出法を改良し、ヒト末梢血 D cell の検討を加えてきた¹³⁾。今回、われわれは同様の系を用いて、SLE における auto MLR の低下の一因として SLE 患者末

梢血 D cell の機能異常が存在することを報告する。

II. 対象ならびに方法

1. 対 象

ARA の 1982 年改訂 SLE 診断基準¹⁴⁾を 4 項目以上満足する SLE 患者 14 例を対象とした (表 1)。全例女性で年齢は 28~58 歳 (平均 36 歳) であった。副腎皮質ホルモン剤は 0~60 mg (平均 13.8 mg) 服用していた。その他の疾患活動性を示すと思われるパラメーター (血清補体価、抗 DNA 抗体価、血中免疫複合体価および臨床所見など) は表 1 に示した。

2. 細胞の分離

ヘパリン加ヒト末梢血より Ficoll-Hypaque 比重遠心法にて単核球を得た。これを直径 100 mm のプラスチックシャーレ (Nunc) に入れ、RPMI 1640 培地 (ニッスイ) に 10% ウシ胎児血清 (FCS; Gibco), 1 万 IU/dl ペニシリン (Gibco), 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ストレプトマイシン (Gibco) および 30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ L-グルタミン (ニッスイ) を加えたもの (以下培養液と略す) を加え、37°C, 2 時間培養した。プラスチックシャーレに付着性の細胞は、培養液を足してさらに 16 時間培養を続けた。一方、非付着性の細胞は付着している細胞を剝がさないように回収し、既報¹²⁾のごとく E-ロゼットを作製した。すなわち、 α -aminoethyl isothiuronium bromide (AET; Sigma) 処理した SRBC (日本パイオテスト研究所) を FCS で 5 % v/v となるように調整し、 $5 \times 10^6/\text{ml}$ にした非付着性細胞と等量に混じ、500 rpm, 5 分間遠心した。4°C, 1 時間静置後静かにピペティングし、Ficoll-Conray に重層して遠心し、E-ロゼット形成細胞と非形成細胞とに分け、それぞれ T cell および B cell として用いた。16 時間培養した付着性細胞のうち再浮遊してくる細胞を回収し D cell source とした。16 時間培養してもプラ

表 1 SLE 患者の臨床像ならびに auto MLR

	age	PSL mg/day	CH50 u/ml	DNAab u/ml	CIC μg/ml	nephritis	CNS	auto MLR cpm
A.M.	37	20	32.5	5.3	6.8	+	—	145
I.T.	34	8.75	30.0	12.8	9.6	—	—	2,285
I.C.	28	15	30.1	73	2.0	—	—	4,317
U.H.	39	0	18.3	24	3.4	—	+	314
O.T.	31	5	28	6.2	1.5	—	+	3,300
K.K.	37	20	49.3	2.8	1.5	+	—	1,755
K.S.	38	12.5	30	16.3	93	+	—	11,510
S.C.	29	0	38.7	4.2	2.1	+	—	5,104
S.F.	35	10	24.7	15	1.5	+	+	6,213
N.K.	34	15	12.5	1.3	1.5	+	—	1,690
M.Y.	37	60	23.8	23	3.4	—	—	148
Y.N.	37	7.5	38.7	16	1.9	—	—	3,101
Y.T.	58	0	32.9	7.1	1.5	—	—	7,354
W.H.	30	20	22.2	1.0	20.2	—	—	1,753
								3,499± 3,202*
								(nl control 26,696±14,377)

*(P<0.01)

スチックシャーレに付着している細胞は、2.5 mM EDTA (和光純薬) を加え、4°C、10 分間静置後ピペティングして細胞を剥がし、培養液で洗浄後マクロファージとして用いた。D cell source はあらかじめ作製したウサギ抗ヒト IgG 抗体コーティングシャーレに monolayer なるように入れ、4°C、1 時間培養しパンニング法とした。その後、抗 CD 22 抗体 (Leu 14; Becton Dickinson)、抗 CD 5 抗体 (Leu 1; Becton Dickinson) および抗 CD 14 抗体 (3C10, マクロファージと反応し D cell とは反応しないモノクローナル抗体; Becton Dickinson) と家兎補体 (Miles) とを加え、モノクローナル抗体による killing 操作を行った。このものを培養液で洗浄後 D cell 分画として用いた。既報¹³⁾のごとく、エステラーゼ染色などで確認したところ、D cell 分画中には D cell は 60~80%、マクロファージは 0~3%、そしてリンパ球は 20~40% 含まれていた。

3. MLR

2.5×10⁴ の T cell を responder cell として用いた。stimulator cell としては D cell 分画を 25 μg/ml マイトマイシン-C (MMC; Sigma) と 37°C、30 分間培養し、培養液で洗浄後 2.5×10⁴ の D cell を用いた。それぞれを総量 200 μl となるようにして、triplicate にてマイクロプレート (Linbro) で培養した。培養期間は坂根らの方法¹⁵⁾に従って 6 日間とした。さらに、培養終了 16

時間前に 1 μCi の ³H-サイミジン (Amersham) を加えた。細胞はセルハーベスター (Titertek) で回収し、液体シンチレーション カウンター (Packard) で ³H-サイミジンの取り込みを測定した。一部、実験ではマクロファージ分画および B cell 分画を同様に MMC 処理して stimulator cell として用いた。

4. 染色法および走査電顕

D cell 分画を poly-L-lysine (PLL; Sigma) 処理した円形のカバーグラス上にのせ、600 rpm、7 分間遠心してカバーグラスに付着させた。このものを培養液中で 37°C、30 分間培養した。光顕では、エステラーゼ染色キット (武藤化学薬品) および Ortho immunostaining system (Ortho) を用いて染色した。走査電顕では、同カバーグラスを 1.25% グルタルアルデヒド (BDH Chem. Ltd) で固定後、1% オスミウム酸 (EMS) 中で後固定した。さらに、エタノールで脱水後、酢酸イソアミル (和光純薬) で置換して臨界面乾燥した。その後、試料表面に白金をマルチコーターで蒸着し、走査型電子顕微鏡 (日立 S-55 D) で観察した。さらに、同カバーグラスを FITC でラベルした以下の抗体で染色して蛍光顕微鏡下に観察し表面マーカーの検討を行った。すなわち、抗 OKDR モノクローナル抗体 (Ortho)、抗 CD 11 抗体 (OKM1; Ortho)、抗 CD 3 抗体 (OKT3; Ortho) および抗ヒト Ig 抗体 (DAKO) である。

図 1

A : SLE 患者末梢血 D cell の走査電顕像 (×4,400)

B : 同 マクロファージとリンパ球 (×2,800)

C : 正常人末梢血より得た D cell (×3,500)

III. 結 果

1. SLE D cell の細胞学的観察

SLE 患者末梢血より得た D cell は、光顕では非常に多彩な形態を示し、特徴的な樹状突起を有していた。非特異的エステラーゼ染色は、陰性かもしくは弱陽性であった。走査電顕でも著明な樹状突起が観察された (図 1)。表面マーカーでは抗 OKDR 抗体および抗 OKM1 抗体で染色され、HLA-DR 抗原および C3bi レセプターを有していることが示唆された。一方、抗 OKT3 抗体および抗ヒト Ig 抗体では染色されず、T3 抗原および表

面免疫グロブリンは陰性であることが示唆された。さらに、Pichler らの方法¹⁶⁾でみた Fc レセプターも陰性であった。以上述べた SLE 患者 D cell の特徴は、既に報告¹²⁾した正常人末梢血 D cell のそれと変わらなかった。

2. SLE 患者における auto MLR

SLE 患者末梢血より得た D cell を stimulator として型通りの auto MLR を施行した (表 1)。SLE 患者では、正常人コントロールに比して有意に auto MLR の低下が認められた ($P < 0.01$)。この auto MLR の低下は、表 1 に示す疾患活動性を示すと思われる各種パラメ

表 2 各種細胞分画を stimulator とした auto MLR

	No. of stimulator cells	T + D	T + M	T + B	T alone
nl	2.5×10^4	$15,137 \pm 3,587$	$1,563 \pm 513$	117 ± 48	105 ± 32
	5.0×10^3	$3,055 \pm 1,111$	684 ± 273	65 ± 9	—
SLE 1	2.5×10^4	240 ± 115	270 ± 85	320 ± 91	210 ± 55
SLE 2	2.5×10^4	250 ± 173	230 ± 124	230 ± 76	390 ± 152

ーターおよび副腎皮質ホルモン剤の服用量などとは特に相関しなかった。

SLE 患者における auto MLR の低下は、諸家により報告されているところである。そこで今回は、D cell 機能異常という観点から以下の実験を行った。

3. D cell, マクロファージおよび B cell の auto MLR の stimulator 能に関する検討

SLE 患者ならびに正常人より D cell, マクロファージおよび B cell 分画を得、MMC 処理後それぞれを stimulator cells として responder である 2.5×10^4 の T cell と同数を混合培養した (表 2)。正常人では既報¹²⁾のごとく auto MLR の active stimulator は D cell であり、T cell と D cell とを混合培養すると ^3H -サイミジンの取り込みが高値を示した。一方、マクロファージや B cell では ^3H -サイミジンの取り込みは低値にとどまった。一方、SLE 患者ではいずれの分画も刺激能はごく低値を示すにすぎなかった。なお、T cell 単独で培養した場合も ^3H -サイミジンの取り込みは低値を示した。

4. auto MLR における D cell の dose に関する検討

D cell を stimulator として用いた auto MLR において、SLE 患者ならびに正常人 D cell 数を 2.5×10^4 から 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍と増していきその影響をみた (図 2)。正常人では D cell の濃度に概ね dose-dependent に ^3H -サイミジンの取り込みの上昇が認められた。一方、SLE 患者においてはいずれの D cell 濃度でも ^3H -サイミジンの取り込みは低値にとどまった。さらに、破線で示すように正常人 T cell と 5 倍の SLE 患者 D cell とを混合培養すると、通常の auto MLR に比較して ^3H -サイミジンの取り込みの低下が認められた。一方、SLE 患者 T cell と 5 倍の正常人 D cell とを混合培養すると、 ^3H -サイミジンの取り込みの上昇が認められた。この点について以下の検討を行った。

5. SLE 患者 D cell 機能に関する検討

正常人同士の組み合わせによる allogeneic MLR (allo

●—● : 正常人 auto MLR
○—○ : SLE 患者 auto MLR
---□ : 正常人 T cell と SLE 患者 D cell の allo MLR
---■ : SLE 患者 T cell と 正常人 D cell の allo MLR

図 2 auto MLR における D cell dose ならびに allo MLR に関する検討

MLR) は既報のごとく auto MLR に比較して高値を示したが、SLE の D cell を stimulator とし、正常人 T cell を responder とした allo MLR は著明な低下を示した (表 3)。一方、SLE 患者 allo MLR は、正常人 D cell を stimulator として用いると、 ^3H -サイミジンの取り込みが auto MLR と比較して幾分上昇した。SLE 患者同士を組み合わせた allo MLR ではいずれも低値を示した。

IV. 考 察

1978 年、Sakane ら¹⁾は SLE 患者における auto MLR の低下について最初に報告した。その後、多数の研究者により同様の報告がなされてきた。この SLE 患者における auto MLR の低下は、主として T cell 側の異常に

表 3 SLE 患者 D cell 機能に関する検討

		responder	stimulator	cpm
auto MLR	(n = 8)	SLE T cell	autologous D cell	3,078 ± 1,291
	(n = 10)	nl T cell	autologous D cell	18,426 ± 8,857
allo MLR	(n = 10)	nl T cell	nl D cell	37,965 ± 16,329
	(n = 6)	nl T cell	SLE D cell	1,554 ± 782
	(n = 8)	SLE T cell	nl D cell	6,440 ± 2,699
	(n = 4)	SLE T cell	SLE D cell	1,414 ± 963

(mean ± S.D.)

起因するとされてきた。当初, Sakane ら⁴⁾ は suppressor T cell の機能異常について報告した。その後, Takada ら⁵⁾ は SLE 患者 T4 陽性細胞の interleukin 2 (IL2) の産生障害ならびに IL2 レセプターの表出障害が存在し, T8 陽性細胞は正常に活性化され IL2 レセプターを表出していることを報告した。さらに, 最近 Takeuchi ら¹⁷⁾ は auto MLR の主たる反応細胞は T4 陽性・2H4 陽性の suppressor inducer T cell であること, 共同研究者の Morimoto ら⁶⁾ は SLE 患者でこの T4 陽性 2H4 陽性細胞の減少と auto MLR 誘導のサプレッサー機能の低下がよく一致することを報告している。すなわち, SLE 患者における auto MLR の低下の一因は responder cell である suppressor inducer T cell の異常にあると推測される。

一方, stimulator として従来用いられてきた non-T cell 側の異常については Crow ら^{7,8)} により報告がなされている。彼女らによると, SLE 患者 non-T cell 分画中 low density 分画に存在する一部のマクロファージ, 樹状細胞もしくは activated B cell のいずれかに起因すると推測している。さらに, 彼女らは PMA などの B cell マイトゲンで低下した SLE 患者 auto MLR が一部回復することも報告している。また, 坂根ら¹⁸⁾ は identical twin を用いて non-T cell 分画側にもなんらかの異常の存在することを報告している。しかしながら, non-T cell 分画には種々の細胞が含まれており, これらの解釈を難しくしている。

われわれは non-T cell 分画を細分化し, D cell が auto MLR の active stimulator であることを報告¹²⁾している。そこで, SLE 患者末梢血由来の D cell について検討を加えた。まず, SLE 患者 D cell はその形態および表面マーカーなどでは正常人 D cell と差異は認められなかった。さらに, 単位単核球あたりの収率でも正常人との差異は認められなかった¹⁹⁾。この D cell を stimulator として用いた auto MLR は, 正常人コントロールに比して有意に低下していた。さらに, 正常人同様マ

クロファージや B cell を stimulator として用いても有意の ³H-サイミジンの取り込みは認められなかった。また, D cell の濃度を増していてもやはり濃度とは無関係に ³H-サイミジンの取り込みは低値を示した。

マウスにおいては, allo MLR で D cell のみならず, マクロファージや activated B cell でも T cell の増殖が起こることが報告されている²⁰⁾。しかし, これは T cell を whole の形で用いた場合であり, 全く resting の T cell だけをとってくると, D cell のみが増殖反応を誘導できることが Inaba ら²¹⁾により明らかにされている。マウスでは D cell に対するモノクローナル抗体が確立されており, このことが証明できたが, ヒトにおいて同抗体はいずれの研究室でも作製されておらず, allo MLR の stimulator については種々の研究成果が報告されている¹⁰⁾。最近, Schwarz ら²²⁾はヒトの non-T 分画を比重遠心法を用いて high density 分画および low density 分画に分け, FACS でさらに細分化し, D cell が auto MLR の唯一の stimulator であること, さらに D cell と一部のマクロファージが allo MLR の stimulator であることを報告している。

以上の事柄をあてはめて, われわれの今回の実験結果より以下の推測が成り立つかもしれない。すなわち, SLE 患者 D cell は自己の T cell を一部増殖させるが, allo の T cell は増殖させえない。逆に, SLE 患者 T cell は自己の D cell もしくは他の SLE 患者 D cell では増殖しないものの正常人 D cell では一部増殖可能である。このことは, SLE 患者 D cell のなんらかの異常が auto MLR 低下の一因となっているのではないか。すなわち, MLR が完全に回復しないのは従来いわれているように SLE 患者 T cell にも一因があるためと思われるが, SLE 患者 non-T 分画中に存在し auto MLR の active stimulator である D cell の機能異常が示唆されたものと思われる。われわれの用いた D cell 分画中には, マクロファージも混入しているもののその数は少数であり, Schwarz らの dose 実験よりみても有意の ³H-

サイミジンの取り込みを起こすにはいたらないと推察される。

MLR の stimulator を考える場合, activated B cell の関与もある。Crow ら²³⁾は, B cell マイトゲンで刺激された B cell (彼女らの分離法よりすれば non-T cell というべきかもしれない) に強い stimulator 能が存在することを報告している。しかしながら, 彼女らが掲載している activated B cell は, 著明な樹状突起を有し, HLA-DR 抗原が陽性で表面免疫グロブリンや T cell マーカーが陰性であり, 彼女自身が認めるように実は D cell そのものかもしれない。さらに, SLE 患者では *in vitro* ですでに B cell が活性化されていることが証明されている²⁴⁾。今回われわれが取り出した B cell 分画

は, SAC 刺激もしくは非刺激のいずれの場合でも, PHA 刺激 T 細胞因子存在下に抗体産生細胞へと分化しない²⁵⁾。したがって, われわれの用いた D cell 分画には, 確かに他の細胞の混入があるものの, 少なくともマクロファージや activated B cell の関与している可能性は少ないものと思われた。

以上より, SLE 患者末梢血由来 D cell になんらかの機能異常が存在する可能性が示唆された。SLE 患者の D cell についての研究報告は, D cell lineage に属する Langerhans 細胞に関するものが散見されるのみ^{26,27)}である。さらに, 種々の系をもちいて SLE 患者における D cell 機能異常の検討が必要と思われた。

文 献

- 1) Sakane, T., Steinberg, A.D., Green, I. : Failure of autologous mixed lymphocyte reactions between T and non-T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75 : 3464~3468, 1978.
- 2) Riccardi, P.J., Hausman, P.B., Raff, H.V. et al. : The autologous mixed lymphocyte reaction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 25 : 820~823, 1982.
- 3) Laffón, A., Alcocer-Varela, J., Alarcón-Segovia, D. : Differences in the kinetics of the autologous mixed lymphocyte reaction between the various connective tissue diseases. *Rheumatol. Int.*, 3 : 117~128, 1983.
- 4) Sakane, T., Steinberg, A.D., Green, I. : Studies of immune functions of patients with systemic lupus erythematosus. V. T cell suppressor function and autologous mixed lymphocyte reaction during active and inactive phases of disease. *Arthritis Rheum.*, 23 : 225~231, 1980.
- 5) Takada, S., Ueda, Y., Suzuki, N. et al. : Abnormalities in autologous mixed lymphocyte reaction-activated immunologic processes in systemic lupus erythematosus and their possible correction by interleukin 2. *Eur. J. Immunol.*, 15 : 262~267, 1985.
- 6) Morimoto, C., Steinberg, A.D., Letvin, N.L. : A defect of immunoregulatory T cell subsets in systemic lupus erythematosus patients demonstrated with anti-2H4 antibody. *J. Clin. Invest.*, 79 : 762~768, 1987.
- 7) Kuntz, M.M., Innes, J.B., Weksler, M.E. : The cellular basis of the impaired autologous mixed lymphocyte reaction in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 63 : 151~153, 1979.
- 8) Crow, M.K. : Enhancement of the impaired autologous mixed leukocyte reaction in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 76 : 807~815, 1985.
- 9) Steinman, R.M., Gutchinov, B., Witmer, M.D. et al. : Dendritic cells are the principal stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. *J. Exp. Med.*, 157 : 613~627, 1983.
- 10) Crow, M.K., Kunkel, H.G. : Human dendritic cells: major stimulators of the autologous and allogeneic mixed leukocyte reactions. *Clin. exp. Immunol.*, 49 : 338~346, 1982.
- 11) Van Voorhis, W.C., Hair, L.S., Steinman, R. M. et al. : Human dendritic cells. Enrichment and characterization from peripheral blood. *J. Exp. Med.*, 155 : 1172~1187, 1982.
- 12) 鈴木輝彦・今井史彦・石橋俊子 : 末梢血樹状細胞のリンパ球混合培養における役割について。日臨免誌, 10 : 566~571, 1987.
- 13) 今井史彦 : ヒト末梢血樹状細胞のクラスター形成能について。日臨免誌, 11 : 114~120, 1988.

- 14) Tan, E.M., Cohen, A.S., Fries, J.F. et al. : The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 25 : 1271~1277, 1982.
 - 15) 坂根 剛・本田正明・恒松徳五郎 : 自己リンパ球混合培養反応—その方法と意義—. 免疫実験操作法IX, 日本免疫学会編, 金沢, 1980, pp. 3023~3031.
 - 16) Pichler, W.J., Broder, S. : Fc-IgM and Fc-IgG receptors on human circulating B lymphocytes. *J. Immunol.*, 121 : 887~890, 1978.
 - 17) Takeuchi, T., Rudd, C.E., Schlossman, S.F. et al. : Induction of suppression following autologous mixed lymphocyte reaction; role of a novel 2H4 antigen. *Eur. J. Immunol.*, 17 : 97~103, 1987.
 - 18) 坂根 剛・本田正明・黄 俊清 : 自己リンパ球混合培養反応. *Immunohaematology*, 2 : 123~133, 1980.
 - 19) 鈴木輝彦・今井史彦・石橋俊子・他2名 : 各種膠原病患者末梢血より樹状細胞分離の試み. (投稿中).
 - 20) Steinman, R.M., Inaba, K. : Stimulation of the primary mixed leukocyte reaction. *CRC Critical Rev. Immunol.*, 5 : 331~348, 1985.
 - 21) Inaba, K., Koide, S., Steinman, R.M. : Properties of memory T lymphocytes isolated from the mixed leukocyte reaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82 : 7686~7690, 1985.
 - 22) Santiago-Schwarz, F., Bakke, A.C., Woodward, J.G. : Further characterization of low density mononuclear cells: Facs-assisted analysis of human MLR stimulators. *J. Immunol.*, 134 : 779~785, 1985.
 - 23) Crow, M.K., Kunkel, H.G. : Activated B lymphocytes : Stimulators of an augmented autologous mixed leukocyte reaction. *Cell. Immunol.*, 90 : 555~568, 1985.
 - 24) Takeuchi, T., Abe, T., Kiyotaki, M. et al. : In vitro immune response of SLE lymphocytes. The mechanism involved in B-cell activation. *Scand. J. Immunol.*, 16 : 369~377, 1982.
 - 25) 鈴木輝彦・今井史彦・石橋俊子 : 末梢血樹状細胞機能異常と全身性エリテマトーデスの AMLR 低下の原因について. *Proc. Jap. Soc. Immunol.*, 16 : 706, 1986.
 - 26) Bergroth, V., Konttinen, Y.T., Johansson, E. : Langerhans cells in SLE skin. A role in lymphocyte migration and activation in situ. *Scand. J. Rheumatol.*, 14 : 411~416, 1985.
 - 27) Sontheimer, R.D., Bergstresser, P.R. : Epidermal langerhans cell involvement in cutaneous lupus erythematosus. *J. Invest. Dermatol.*, 79 : 237~243, 1982.
-