SLE のサプレッサー機能

I. SLE のサプレッサー機能と B 細胞の異常

中 村 善 一・浅 野 太 郎・矢 野 啓 介・大 藤 眞

**Suppressor function of patients with systemic lupus erythematosus :
I. Suppressor cells are generated normally in SLE by preculturing
with or without Concanavalin A**

Zenichi Nakamura, Taro Asano, Keisuke Yano and Tadashi Ofuji.

3rd Department of Internal Medicine, Okayama University, Medical School.

【Summary】

Peripheral mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus (SLE), when incubated for 48 hr with or without concanavalin A (ConA), were found to be capable of inhibiting the pokeweed mitogen (PWM)-induced polyclonal immunoglobulin (Ig) secretion by cells from normal individuals. Furthermore, these suppressor cells did not significantly affect on the Ig secretion by autologous B cells from patients with SLE. These results suggest that defective suppressive activity in patients with SLE is not at the T cell level, but, most likely, due to the defect of B cells in recognizing process of the suppressive information from suppressor T cells, caused by *in vivo* polyclonal B cell activation.

key words : Systemic lupus erythematosus
ConA-induced suppressor cell
Preculture-induced suppressor cell
PWM-induced polyclonal Ig secretion
Preactivation of B cell

【概 要】

SLE の末梢単核球を concanavalin A (Con A) 添加あるいは非添加で 48 時間培養することにより, 正常同種単核球による pokeweed mitogen (PWM) 刺激免疫グロブリン (Ig) 産生を抑制するところの, Con A-induced suppressor 細胞および preculture-induced suppressor 細胞を正常ヒトと同様に誘導することができた. しかし, SLE において誘導されたこの両 suppressor 細胞は, 正常ヒトの B 細胞機能を抑制したが, 自己の B 細胞に対しては十分に抑制効果を示さないことが判明した. すなわち, SLE の suppressor 活性の異常は, むしろその情報を受ける B 細胞の側に欠陥があることが示唆された.

I. 緒 言

polyclonal B cell activator のひとつである pokeweed mitogen (PWM) により、ヒトB細胞は抗体産生細胞に分化し細胞質内に免疫グロブリン (Ig) を保有するようになり、最終的には上清中に Ig を分泌するようになる^{1,2)}。この反応にはT細胞が必要であり、suppressor T細胞と helper T細胞のバランスにより培養上清中の Ig 量が左右される³⁾。

代表的な自己免疫疾患のひとつである全身性ループスエリテマトーデス (SLE) では多彩な自己抗体の産生と多クローン性高ガンマグロブリン血症を伴い、抗体産生系の機能亢進が認められる。この免疫異常は *in vitro* でも認められ、著者らも報告してきたように、SLE の単核球は培養液中に多量の Ig を無刺激にて分泌し^{4,5)}、PWM に対する反応性はかえって失われている^{4,6)}。

同様のB細胞の機能亢進は、ヒト SLE の疾患モデルである NZB/W, BXSb および MRL/l 系マウスでも生後早期から認められている⁷⁾。BXSb および MRL/l 系マウスでは一般に suppressor 活性は正常⁷⁾だが、NZB/W F₁ マウスでは加齢とともに suppressor T細胞の機能異常が出現するという報告⁸⁾もあり、T細胞系の異常を自己免疫の原因として重視する作業仮説⁹⁾もあるが、これに反駁しB細胞自体の異常、すなわち *in vivo* での polyclonal activation を指摘する報告も最近では多い^{7, 10, 11)}。Primí ら¹²⁾は、B細胞が suppressor 情報を正常に受けることができないことが原因であると報告している。

これまで、SLE の Con A-induced suppressor 細胞は、リンパ球混合培養 (MLC) で観察される同種抗原によるT細胞の幼若化反応^{13, 14, 15)} および Con A などの非特異的 mitogen によるT細胞の幼若化反応¹⁵⁾ に対する抑制機能が低下していると報告されている。しかし、PWM 刺激 Ig 産生系での検索は乏しく、さらにこの suppressor 細胞は assay 方法の違いにより多様性が認められ¹⁶⁾、その前駆細胞も異なると考えられている^{17, 18, 19)}。さらに、ヒト SLE でも自己免疫系マウスにみられるようなB細胞レベルの異常も考えられるので、SLE の suppressor 細胞機能を測定する場合には、SLE のB細胞の Ig 産生機能に対する抑制効果のみならず、正常ヒトB細胞の Ig 産生機能に対する抑制効果についても検討する必要がある。

本稿では、Con A-induced suppressor 細胞と、pre-culture-induced suppressor 細胞^{20, 21)} の機能を同時に測定することにより、SLE の単核球による *in vitro* で

の Ig 産生異常のT細胞レベルでの解析を試みた。その結果、SLE ではこれら両 suppressor 細胞は正常に誘導されるにもかかわらず、自己のB細胞による Ig 産生に対しては十分に抑制効果を発揮しないことが判明した。

II. 対象と方法

1. 対 象

アメリカリウマチ協会の診断基準をみたし、当科で SLE と診断された入院患者、女性7例、男性4例の計11名を対象とした。2例の未治療例を除き、全例 40 mg/日 ないし 10 mg/日 の prednisolone の投与を受けており、うち1例は azathioprine 50 mg/日 を併用していた。罹病期間および疾患活動性はさまざまであるが、低補体価 ($\text{CH}_{50} < 20$)、抗 ds-DNA 抗体価高値 (ds-DNA binding activity > 10%) を示し、臨床的に活動期にあると考えられた症例は7例であった。

対照として正常人10例について抑制機能を測定した。

2. 末梢単核球の分離

末梢静脈より採血し、ガラスビーズによりフィブリンおよび血小板を除去した。培養液 RPMI-1640 にて2~3倍に希釈後、Ficoll-Conray 液に静かに重層し、1,550 r.p.m. (400 G) で30分間遠沈後、境界面に浮遊する単核球層を取り出した。培養液にて3回洗浄し末梢単核球浮遊液とした。

3. suppressor 細胞の誘導

Schwartz らの方法²⁰⁾に準じ、suppressor 細胞を誘導した。すなわち、RPMI-1640 に非働化ウシ胎児血清 (FCS) と penicillin G (PC-G) 100 万単位/l および streptomycin (SM) 100 mg/l を含む培養液を用いて、生細胞数を $1 \times 10^6/\text{ml}$ に調製して2本の培養試験管 (Falcon 社製 #3033) に5ccずつ分注したのち、一方に Con A (SIGMA 社製) 50 μg を添加した。5% CO_2 incubator 中で 37°C で48時間培養し、Con A-induced suppressor 細胞および preculture-induced suppressor 細胞を誘導した。培養終了後 0.1 M α -Methyl-D-Mannoside (α -MMS, SIGMA 社製 Grade III) を含む RPMI-1640 にて3回洗浄後、さらに RPMI-1640 で1回洗浄して、PWM 刺激 Ig 産生系への Con A の混入を避けた。

4. Ig 産生用単核球培養

培養液は、あらかじめ *in vitro* Ig 産生に対して刺激

作用の少ないことを確かめた FCS を 10% と、PC-G 100 万単位/l および SM 100 mg/l を含む RPMI-1640 を用いた。健康正常人より単核球を新たに分離し、血清中の Ig の混入を避けるため RPMI-1640 にて 5 回洗浄した。生細胞数を $1 \times 10^6/\text{ml}$ に調製して上記培養液に再浮遊し responder 細胞とした。

Con A 刺激細胞および preculture 細胞も同様に生細胞数を $1 \times 10^6/\text{ml}$ に調製しこの培養液に再浮遊した。

細胞浮遊液 1 ml を培養試験管 (Falcon 社製, #3033) に分注し, PWM (GIBCO 製) $10 \mu\text{l}/\text{ml}$ を添加後, 5% CO_2 incubator 中で 37°C で 9 日間培養した。培養終了後, 2,000 r.p.m. で 10 分間遠沈し培養上清を村田式ピペットにて採取し -20°C で保存した。

5. 培養上清中の Ig 量の測定

筆者らの報告のように²²⁾, 二抗体法 radioimmunoassay (RIA) にて培養上清中の IgG, IgA および IgM を測定した。すなわち, 各種骨髓腫およびマクログロブリン血症患者の血清から各種 Ig を精製し, Chloramin T 法にて ^{125}I 標識 Ig を作製した。標準曲線用の精製 Ig または各培養上清 0.1 ml と 1/1000~1/2500 の正常ウサギ血清を含む 1% BSA-PBS にて, 1/2000 に希釈した抗各種 H 鎖ウサギ血清 0.1 ml とを室温にて 90 分間反応させ, 次に約 20,000 cpm/0.1 ml (Ig 量として 1 ng 以下) となるように希釈した各種標識 Ig 液 0.1 ml を加え, さらに 90 分間反応させた。ついで 1% BSA-PBS にて 1/100~1/200 にて希釈した抗ウサギ γ -glob. ヤギ血清 0.1 ml を添加し, 一晚 4°C にて反応させた。反応後 3,000 r.p.m. にて 30 分間遠沈し, 上清を除去し, 沈渣中の放射能活性を測定し, 標準曲線から上清 1 ml 中に含まれる Ig 量を求めた。

6. suppressor 活性の測定

suppressor 活性は, responder 細胞と Con A 刺激細胞あるいは preculture 細胞を co-culture したときの Ig 産生に対する抑制効果をみることににより測定した。この両細胞浮遊液を合計 1 ml となるように, 1 対 1, 4 対 1 あるいは他の割合で混合し dose response を観察した。suppressor 活性は, 1 対 1 co-culture 時の Ig 産生量から Lipsky らの方法²¹⁾により次の式を用いて % inhibition を算出し suppressor 活性とした。

% inhibition

$$= \left[1 - \frac{\text{Observed Ig secretion (ng/ml)}}{\text{Predicted Ig secretion (ng/ml)}} \right] \times 100$$

この式で observed Ig secretion は, 1 対 1 co-culture

時の Ig 産生量実測値を表わす。predicted Ig secretion は, responder 細胞のみから産生される Ig 量と Con A 刺激細胞のみあるいは preculture 細胞のみから産生される Ig 量の総和の平均である。

III. 結 果

1. suppressor 細胞の PWM 刺激 Ig 産生培養への影響

図 1 に示すように, 正常ヒトの Con A-induced suppressor 細胞および preculture-induced suppressor 細胞は, 自己のみならず同種の単核球による PWM 刺激 Ig 産生を抑制した。この両 suppressor 細胞による Ig 産生の抑制は, 加えた suppressor 細胞の濃度に依存性が認められた。Con A-induced suppressor 細胞は preculture-induced suppressor 細胞より強い抑制能を有し, responder 細胞の 10% の濃度でも強い抑制効果が認められた。

さらに, 興味深いことには, 図 2 に示すように SLE 患者の Con A-induced suppressor 細胞および preculture-induced suppressor 細胞も正常同種単核球による Ig 産生に対し suppressor 活性が認められた。正常ヒトでは Con A 刺激細胞のみあるいは preculture 細胞のみを PWM 添加後さらに培養しても, 自己の B 細胞に対する強い suppressor 活性のため産生される Ig 量は $10 \text{ ng}/\text{ml}$ 以下となった。しかし, SLE ではこれら Con A 添加あるいは非添加で preculture された細胞を PWM 存在下で培養すると, Ig 産生は抑制されるにもかかわらずなお検出可能であり, これらの suppressor 細胞の自己 B 細胞に対する suppressor 活性の低下を示していた。

2. 正常ヒトの Con A-induced suppressor 細胞

responder 細胞の PWM 刺激 Ig 産生量には個体差が認められた。したがって, suppressor 細胞との co-culture 時の Ig 産生量で suppressor 活性を相互に比較することはできない。そこで, responder 細胞のみによる Ig 産生量を 100% とし, Con A 刺激細胞あるいは preculture 細胞との co-culture での Ig 産生量を % secretion で表わした。図 3 は正常ヒト 10 例の Con A 刺激細胞と正常同種単核球との co-culture の結果を示している。10 例とも responder 細胞の PWM 刺激 Ig 産生を強く抑制した。Ig クラス別にみると, IgG および IgA 産生に対する抑制はほぼ似たパターンを示すのに対し, IgM 産生に対してはさらに強い抑制が認められた。この抑制効果には, 加えた suppressor 細胞の濃

図 1 Effect of co-culturing ConA-activated or precultured cells from normal individuals with fresh autologous (●) or allogeneic (○) peripheral mononuclear cells on the PWM-induced immunoglobulin secretion.

図 2 Typical patterns of suppression by co-culturing ConA-activated cells or precultured cells from a SLE patient (○) or a normal individual (●) with normal fresh allogeneic peripheral mononuclear cells in the PWM-induced immunoglobulin secretion.

図3 Effect of co-culturing ConA-activated cells from normal individuals with normal allogeneic peripheral mononuclear cells on the PWM-induced immunoglobulin secretion.

度に依存性が認められたが, responder 細胞の 20% の量では suppressor 活性にかなりのひらきが認められたのに対し, 1対1 co-culture ではほぼ同程度の強い抑制効果がみられた。

Con A 刺激細胞のみを PWM 存在下でさらに 9 日間培養しても, IgA および IgM の 1 例を除いて全例で Ig 産生はまったく抑制されてしまった。このことは, 前述のように前培養で誘導された suppressor 細胞が自己の B 細胞に対しても強い抑制効果を有することを示すと考えられた。

3. SLE の Con A-induced suppressor 細胞

図4に SLE 患者の Con A 刺激細胞と正常同種単核球との co-culture の結果を示したが, 最も特徴的なことは, SLE では Con A 刺激細胞のみを PWM 存在下にさらに培養すると, 正常ヒトの場合と異なり, 依然として Ig 産生の認められる症例が存在することである。すなわち自己 B 細胞に対する抑制効果の減弱が認められた。一方, 正常同種単核球との 1対1 co-culture でも % secretion が正常ヒトの場合より高い症例が認められる。しかしこれは, Con A 刺激細胞中の B 細胞による Ig 産生が加わるためであり, この場合 Predicted Ig secretion も当然高くなるので, suppressor 活性が低下

しているとは言えない。

4. Con A-induced suppressor 細胞の活性

正常ヒト 10 例および SLE 患者 11 例の Con A-induced suppressor 細胞の, 同種単核球による PWM 刺激 Ig 産生に対する suppressor 活性を図5に示した。正常ヒトでは, IgG 産生に対して $89.1 \pm 13.1\%$, IgA 産生に対して $90.3 \pm 11.6\%$, IgM 産生に対して $98.1 \pm 2.2\%$ と非常に強い suppressor 活性が認められた。

一方 SLE でも, IgG, IgA および IgM 産生に対してそれぞれ $82.6 \pm 20.6\%$, $93.2 \pm 7.0\%$, $95.5 \pm 12.2\%$ と正常ヒトとほぼ同様に強い suppressor 活性を示した。すなわち, SLE の末梢単核球を Con A で刺激することにより, 正常ヒト単核球による PWM 刺激 Ig 産生を抑制する suppressor 細胞を誘導することができた。

5. 正常ヒトの preculture 細胞

正常ヒトの末梢単核球を *in vitro* で 48 時間 preculture すると, 図6のように PWM に対する反応性は失われ, IgG および IgM の 1 例を除いて全例で Ig 産生はみられなかった。この preculture 細胞の同種単核球に対する抑制効果を co-culture で観察すると, 4対1 co-culture では一部で逆に増強効果が認められたが, 1

図 4 Effect of co-culturing ConA-activated cells from SLE patients with normal allogeneic mononuclear cells on the PWM-induced immunoglobulin secretion.

図 5 ConA-induced suppressor activities of peripheral lymphocytes from normal individuals and SLE patients in the PWM-induced immunoglobulin secretion by normal allogeneic peripheral mononuclear cells.

対 1 co-culture ではほぼ全例で同種単核球による Ig 産生を抑制した。

6. SLE の preculture 細胞

SLE 患者の末梢単核球を *in vitro* で 48 時間 precul-

ture しても、図 7 のように、なお検出可能な Ig が産生され、Con A 刺激細胞の場合と同様、自己 B 細胞に対する抑制効果の減弱が示唆された。しかし、正常同種単核球と co-culture すると 1 例を除いて抑制能を示した。また observed Ig secretion の高い例が認められるが、これも Con A 刺激細胞との co-culture の場合と同じ理由によると考えられる。

7. preculture induced suppressor 細胞の活性

正常ヒト ($n=10$) では、1 対 1 の co-culture で IgG 産生に対して $48.0 \pm 27.8\%$ 、IgA 産生に対して $56.8 \pm 20.1\%$ 、IgM 産生に対して $60.4 \pm 35.2\%$ と幅広い suppressor 活性が認められた。一方、SLE ($n=7$) では IgG、IgA および IgM 産生に対してそれぞれ $39.8 \pm 40.1\%$ 、 $39.5 \pm 29.4\%$ および $73.7 \pm 26.6\%$ であった (図 8)。IgG および IgA 産生に対する suppressor 活性は、正常ヒトよりやや低い統計学的には有意差は認められない。すなわち、SLE の単核球を *in vitro* で 48 時間培養することにより、正常ヒト単核球による PWM 刺激 Ig 産生を抑制する suppressor 細胞をほぼ全例で誘導することができた。

8. 自己 B 細胞に対する抑制効果

前述のように、Con A 刺激細胞および preculture 細

図 6 Effect of co-culturing precultured normal peripheral mononuclear cells with normal allogeneic peripheral mononuclear cells on the PWM-induced immunoglobulin secretion.

図 7 Effect of co-culturing precultured SLE peripheral mononuclear cells with normal allogeneic peripheral mononuclear cells on the PWM-induced immunoglobulin secretion.

図 8 Suppressor activities of precultured lymphocytes from normal individuals and SLE patients in the PWM-induced immunoglobulin secretion by normal allogeneic peripheral mononuclear cells.

図 9 Impaired suppressor activities of ConA-activated and precultured peripheral lymphocytes from SLE patients in the PWM-induced immunoglobulin secretion by autologous peripheral mononuclear cells. ConA-activated or precultured peripheral mononuclear cells were further incubated for 9 days in the presence of PWM.

○ untreated SLE

± mean ± 2S.D. of % inhibition in normal controls

図 10 Relation of two different suppressor systems in patients with SLE.

胞を洗浄後, PWM を添加してさらに 9 日間培養しても正常ヒトでは Ig はほとんど産生されない。すなわち, 両 suppressor 細胞とも自己 B 細胞には強い抑制能を有する (図 3, 6)。

一方, SLE では Con A 刺激細胞および preculture 細胞ともに依然として Ig が産生される例が認められた (図 4, 7)。すなわち, 図 9 に示すように偏差が大きいため統計学的には Con A 刺激細胞による IgA 産生のみ有意であったが, 正常ヒトと比較すると SLE では自己 B 細胞に対する抑制効果は低下していると考えられる。

9. 両 suppressor 活性の比較と疾患活動性との関連

Con A-induced suppressor 細胞および preculture-induced suppressor 細胞の IgA 産生に対する suppressor 活性を図 10 に示した。preculture-induced suppressor 細胞の 1 例を除き, SLE の同種単核球の Ig 産生に対する suppressor 活性は, 正常ヒトのその mean ± 2S.D. に含まれる。正常ヒトでは, 全例 Con A-induced suppressor 活性の方が preculture-induced suppressor 活性よりも強かった。SLE でも 1 例を除き Con A-induced suppressor 細胞の方が強い suppressor 活性

を示した。

SLE においては、両 suppressor 細胞とも疾患活動性、prednisolone 投与量および他の検査成績との関連は認められなかった。特に、抗 RNP 抗体および抗 T 細胞抗体の有無とも関係はみられなかった。

IV. 考 察

Con A-induced suppressor 細胞は、自己のみならず同種単核球による PWM 刺激 Ig 産生を抑制する^{19,20,23)}。この抑制作用は細胞障害によるものではないと考えられており^{16,24)}、可溶性因子の産生によるという報告もある²⁴⁾。また、この抑制効果は PWM 刺激 Ig 産生系への Con A の混入による、responder 細胞中の suppressor 前駆細胞の活性化によるものではない。ちなみに、本稿にデータは示していないが、Con A の混入の有無を検索するために、Con A で 1 時間だけ incubate したのちに α MMS で同様に洗浄し、PWM で刺激しても、Con A 非添加の場合と Ig 産生量に差は認められなかった。

ヒト単核球を 24 時間以上 preculture すると、PWM 刺激 Ig 産生を抑制する suppressor T 細胞が出現する^{20,21)}。48 時間の preculture ではこの suppressor T 細胞は自己の B 細胞に対しては強い抑制効果を発揮するが、同種 B 細胞に対しては抑制的ないし増殖的に働くという報告もあり²⁰⁾、実際今回の実験でも少数例では helper 作用が認められた。より十分な suppressor 細胞の誘導には 3 日以上 preculture が必要であるとされているが²¹⁾、今回の実験では同時に採取した細胞の Con A-induced suppressor 活性と preculture-induced suppressor 活性を比較するため 48 時間の preculture で誘導してみた。この preculture-induced suppressor 細胞も MHC (major histocompatibility complex) バリアーを越えて働くが^{20,21)}、細胞障害によるものではないと考えられている²¹⁾。

SLE ではこの両 suppressor 細胞とも正常ヒトの場合と同様、正常同種単核球による PWM 刺激 Ig 産生を抑制した。すなわち、SLE の単核球を Con A 添加あるいは非添加のもとに *in vitro* で培養することにより、正常ヒトと同様に PWM 刺激 Ig 産生を抑制する suppressor 細胞を誘導することができた。Fauci ら⁶⁾は、PWM-induced plaque-forming cell (PFC) assay で

SLE の Con A-induced suppressor 細胞の正常同種単核球に対する suppressor 活性を検索し、統計学的に有意ではないが、SLE では正常同種単核球による Ig 産生に対する suppressor 活性が低下していると報告している。しかし、彼らは suppressor 活性を 1 対 1 co-culture 時の Ig 産生細胞数で比較しており、これでは前述のように SLE の異常な B 細胞による Ig 産生も加わるため、正確には % inhibition で suppressor 活性を評価すべきであろう。

一方、SLE ではこれら両 suppressor 細胞は自己の B 細胞による Ig 産生を十分に抑制することはできなかった。Ruiz-Arguelles ら²⁵⁾は、SLE 患者から新たに採取した自己の単核球のみを responder 細胞として用い、PWM 刺激 Ig 産生に対するこれら両 suppressor 活性を今回とほぼ同様に測定し、検索した SLE 患者の 68% に両 suppressor 活性の低下を認めたため、SLE では suppressor 細胞の誘導が障害されていると結論している。しかし、彼らは SLE B 細胞が suppressor 細胞に不応性であることを考慮しなかったため、正常ヒト B 細胞に対する suppressor 活性をみておらずこのような結論に達したのであろう。

SLE では、末梢 T 細胞の減少あるいは IgG Fc リセプター陽性細胞の減少⁶⁾など、確かに T 細胞系の異常が認められる。今回の検索でも一部の症例では、正常同種単核球による PWM 刺激 Ig 産生に対する preculture-induced suppressor 活性の低下が観察されたが、これは末梢 T 細胞の減少が関与していると考えられる。また、MLC^{13,14,15)} および Con A による T 細胞の幼若化反応¹⁵⁾に対する Con A-induced suppressor 細胞の機能低下が報告されているが、Con A による T 細胞の幼若化反応の系で suppressor 活性を測定する方法は最近欠点が指摘されており^{26,27)}、MLC においても真の意味の機能を検索しているとは考えられず、あまり適当な方法ではない。

いずれにしても、SLE ではこのように T 細胞系にも異常が認められることは確かで、病態をより複雑にしていると考えられる。しかし、*in vitro* での抗体産生異常はむしろ B 細胞自体に原因があると考えられ、*in vivo* ですでに B 細胞が preactivate されていることが強く示唆され、これまでの筆者らの成績⁴⁾を強く裏付けている。

文 献

- 1) Waldmann, T.A., Durm, M., Broder, S. et al :
Role of suppressor T cells in pathogenesis of

common variable hypogammaglobulinemia.
Lancet ii : 609~613, 1974.

- 2) Siegal, F.P. & Siegal, M. : Enhancement by irradiated T cells of human plasma cell production. Dissection of helper and suppressor functions in vitro. *J. Immunol.*, 118 : 642~647, 1977.
- 3) Saxon, A., Stevens, R.H. & Ashman, R.F. : Regulation of immunoglobulin production in human peripheral blood leukocytes. Cellular interactions. *J. Immunol.*, 118 : 1872~1879, 1977.
- 4) Asano, T., Yano, K. & Ofuji, T. : Immunological dysregulation in SLE. In ; Abstracts of 4th International Congress of Immunology. Ed. by Preud'Homme, J.L. & Hawken, V.A.L. Imp. Amelot. Paris. Abst. No. 18.8.05., 1980.
- 5) Blaese, R.M., Grayson, J. & Steinberg, A.D. : Increased immunoglobulin secreting cells in the blood of patients with active systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.*, 69 : 345~350, 1980.
- 6) Fauci, A.S., Steinberg, A.D., Haynes, B.F. et al. : Immunoregulatory aberrations in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 121 : 1473~1479, 1978.
- 7) Theofilopoulos, A.N., Shawler, D.L., Eisenberg, R.A. et al. : Splenic immunoglobulin-secreting cells and their regulation in autoimmune mice. *J. Exp. Med.*, 151 : 446~466, 1980.
- 8) Krakauer, R.S., Waldmann, T.A. & Strober, W. : Loss of suppressor T cells in adult NZB/NZW mice. *J. Exp. Med.*, 144 : 662~673, 1976.
- 9) Gershon, R.K. : Suppressor T cell dysfunction as a possible cause for autoimmunity. In ; Autoimmunity. Ed. by Talal, N., Academic Press. New York. : 171~180, 1977.
- 10) Theofilopoulos, A.N., McConahey, P. J., Izui, S. et al. : A comparative immunologic analysis of several murine strains with autoimmune manifestations. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 15 : 258~278, 1980.
- 11) Cohen, P.L. & Ziff, M. : Abnormal polyclonal B cell activation in NZB/NZW F₁ mice. *J. Immunol.*, 119 : 1534~1537, 1977.
- 12) Primi, D., Hammarstroem, L. & Smith, C.I.E. : Genetic control of lymphocyte suppression. I. Lack of suppression in aged NZB mice is due to a B cell defect. *J. Immunol.*, 121 : 2241~2243, 1978.
- 13) Horowitz, S., Borchering, W., Moorthy, A.V. et al. : Induction of suppressor T cells in systemic lupus erythematosus by thymosin and cultured thymic epithelium. *Science*, 197 : 999~1001, 1977.
- 14) Kaufman, D.B. & Bostwick, E. : Defective suppressor T-cell activity in systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 13 : 9~18, 1979.
- 15) Sakane, T., Steinberg, A.D. & Green, I. : Studies of immune functions of patients with systemic lupus erythematosus. I. Dysfunction of suppressor T-cell activity related to impaired generation of, rather than response to, suppressor cells. *Arthritis Rheum.*, 21 : 657~664, 1978.
- 16) Lobo, P.I. & Speucer, C.E. : Inhibition of humoral and cell-mediated immune responses in man by distinct suppressor cell systems. *J. Clin. Invest.*, 63 : 1157~1163, 1979.
- 17) Theofilopoulos, A.N., McConahey, P.J., Izui, S. et al. : A comparative immunologic analysis of several murine strains with autoimmune manifestations. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 15 : 258~278, 1980.
- 18) Haynes, B.F. & Fauci, A.S. : Activation of human B lymphocytes. X. Heterogeneity of concanavalin A-generated suppressor cells of the pokeweed mitogen-induced plaque-forming cell response of human peripheral blood lymphocytes. *J. Immunol.*, 121 : 559~565, 1978.
- 19) Sakane, T. & Green, I. : Human suppressor T cells induced by concanavalin A. Suppressor T cells belong to distinctive T cell subclasses. *J. Immunol.*, 119 : 1169~1178, 1977.
- 20) Schwartz, S. A., Shou, L., Good, R.A. et al. : Suppression of immunoglobulin synthesis and secretion by peripheral blood lymphocytes from normal donors. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 74 : 2099~2103, 1977.
- 21) Lipsky, P.E., Ginsberg, W.W., Finkelman, F.D. et al. : Control of human B lymphocyte

- responsiveness. Enhanced suppressor T cell activity after in vitro incubation. *J. Immunol.*, 120 : 902~910, 1978.
- 22) 矢野啓介, 浅野太郎, 大藤 眞 : Staphylococcal phage lysate (SPL)—多クローン性B細胞活性化物質. *医学のあゆみ*, 115 : 264~266, 1980.
- 23) Kuritani, T., Hirano, T., Kishimoto, T. et al. : In vitro immune response of human peripheral lymphocytes. II. Properties and functions of concanavalin A-induced suppressor T cells. *Microbiol. Immunol.*, 23 : 185~196, 1979.
- 24) Krakauer, R.S., Cathcart, M.K. & Ilfeld, D.N. : Suppression of polyclonal immunoglobulin biosynthesis by a soluble factor. T cell dependent and T cell independent mitogens. *Immunology*. 40 : 53~60, 1980.
- 25) Ruiz-Arguelles, A., Alarcon-Segovia, D., Iloriente, L. et al. : Heterogeneity of the spontaneously expanded and mitogen-induced generation of suppressor cell function of T cells on B cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 23 : 1004~1009, 1980.
- 26) Feighery, C., Whelan, C.A., Weir, D.G. et al. : In vitro studies of suppressor cell function in human peripheral blood mononuclear cells. *Clin. exp. Immunol.*, 32 : 459~465, 1978.
- 27) Fernandez, L.A. & Macsween, J.M. : Generation of suppressor cells by concanavalin A. A new perspective. *J. Immunol.*, 125 : 267~269, 1980.
-