免疫不全症候群

—胸腺液性因子活性の検討を含めて—

岩 田 力

Primary immunodeficiency diseases: With consideration of serum activity of thymus hormone (FTS)

Tsutomu Iwata

Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Tokyo

【Summary】

General consideration of primary immunodeficiency diseases (PID) was discussed on the classification of the diseases presented by WHO scientific group. PID were categorized according to the presumed level of the cellular defect.

Thymus had the important role in the ontogeny of T cells. T precursor cells were differentiated under the influence of thymus hormones.

Four different kind of putative thymus hormones were presented briefly. Using the rosette inhibition assay, serum activity of facteur thymique sérique (FTS) was determined for various PID. Patients with DiGeorge syndrome always had low FTS levels. Twenty one out of 23 patients with severe combined immunodeficiency showed low levels but only two had FTS activity within the normal range. Determination of FTS activity might provide a new parameter in the aspect of thymus function *in vivo*.

Cellular engineering was the specific treatment for PID. Bone marrow transplantation (BMT) was the best method and it could cure many PID permanently as far as a matched donor was present. Effort must be done to find a good method for allogeneic BMT from an unrelated donor or to search the alternative way, for example using fetal organs.

Immunological substitution was also mentioned.

Key words: immunodeficiency, FTS activity, cellular engineering

I. は じ め に

免疫不全症は一次性と二次性にわけられるが、本稿で

は一次性免疫不全について述べることにする。免疫不全症全般についてはすぐれた Textbook¹⁻³⁾ が存在するので詳細はそちらを参照していただく方が妥当と思われる。したがって、ここではごく一般的な記述のあとに、いわゆる胸腺ホルモンの活性を測定した結果と現在可能

図 1 免疫系の発達のシエマ (WHO⁴⁾ 一部改)

HSC=haemopoietic stem cell; LSC=lymphopoietic stem cell; PTC=progenitors of T cells; PBC=progenitors of B cells; CFU_c=colony-forming unit in culture assay; EC=epithelial cell; T_H=T helper; T_s=T suppressor; Mem=memory; PC=plasma cell

な治療の概略を述べてみたい。

II. 免疫系の発達過程と免疫不全症の成因

哺乳類において非常に精緻なシステムを完成させている免疫系の成り立ちを解明することはとても困難な仕事であると言わざるをえないが、最近の免疫学の進歩により、その複雑な系は徐々に解きほぐされ、発達過程と相互作用が明らかにされつつある。

免疫系は大別して特異的免疫系（細胞性免疫および液性免疫）と非特異的免疫系（補体・食食細胞・血中非特異的因子など）とにわけられるが、そのいずれの障害によっても免疫不全症となりうる。

特異的免疫系の発達をシエマ化したものが図1である。この WHO Scientific Group⁴⁾ によるシエマは、いささか古くなったきらいはあるが、シンプルでわかりやすく、大筋を知るには有用であると考えられる。胎児において、卵黄嚢において発した血液幹細胞 (Multipotent haemopoietic stem cells, HSC) は、胎児肝としてののちには骨髄へと移動し、それらの器官を HSC の豊富な供給源とならしめるとともに、自らはさらに赤芽球・巨核球へと分化する細胞、顆粒球・単球—マクロファージ系の細胞へと分化する CFU_c、そしてリンパ球系の幹細胞 (LSC) へと分化する。LSC は次にそれぞれ

T細胞系・B細胞系へと分化すべく運命づけられた Progenitors of T cells (PTC) および B cells (PBC) へとわかれ、それら PTC と PBC はさらに分化成熟の道を歩む。PTC は胸腺へ入り、上皮細胞 (EC) および胸腺液性因子の影響を受け、T cell としての成熟化を促され、末梢へと出ていく。末梢においてもさらに T cell は胸腺液性因子 (胸腺ホルモン) のなんらかの影響を受けていると考えられる。最終的には、機能的に分化した T cell の subpopulation (T suppressor, T helper, T killer など) が形成される。

PBC は、初期には胎児肝において、のちには骨髄において B cell へと変化していくが、図のように細胞質内に IgM をもつ pre B cell から、細胞表面に IgM をもつ B cell となり、それからそれぞれの免疫グロブリンクラスを細胞表面にもつ B cell、そして形質細胞へと変化していく。

さて先にも述べたように、免疫不全症は特異的または非特異的免疫系のさまざまな障害によって生ずるが、特異的免疫系の障害によって引き起こされる免疫不全症は、その障害部位の考察、遺伝形式・臨床症状などを考慮して WHO によると表1のように分類されている⁴⁾。もちろん、この分類は現時点における一時的なものであり、例えば Severe combined immunodeficiency

(SCID) や Common variable immunodeficiency のように heterogeneity に富んだものは、今後の研究により、さらに細分され、分類しなおされるであろう。つまり、免疫不全症の成因に関する考察は、それぞれの免疫臓器の機能とその発達成熟過程の研究とあらはらの関係にあり、例えば幹細胞の欠陥が強く考えられる SCID において、Pyke らの論文⁵⁾に見られるように、第一義的な欠陥が胸腺にある、とするものがある。

少し長いが彼らの症例を引用してみよう。

患者は12ヵ月の男児で、急性呼吸不全を主訴として入院したが、それまでに6ヵ月のあいだ呼吸器感染と下痢とをくり返していた。患児は顕著な発育遅滞を示し、リンパ節は触知せず、扁桃も見えなかった。検査所見ではリンパ球減少と高度の低ガンマグロブリン血症を示し、Eロゼットは検出されず、またリンパ球はマイトゲンおよびカンジダなどの抗原に対して反応増殖を示さなかった。生後13ヵ月の時に、 1.8×10^8 個の9週齢の胎児肝細胞の移植を受けたが、これは着生せず、Chimerism は証明されなかった。結局、24ヵ月の時に E. coli による敗血症で死亡しているが、剖検時に取り出された胸腺は、わずかに 0.6 g で、ハッサル小体はなく、皮質髄質の別の判然としない SCID に典型的なものであった。この胸腺は *in vitro* で培養され、conditioned medium としての上清が得られた。一方、患児の末梢リンパ球および骨髓血のいわゆる stem cell rich fraction は正常な単層培養胸腺上皮とともに培養され Eロゼット形成細胞および抗ヒツジ赤血球プラーク形成細胞の増加が確かめられた。患児の培養胸腺上皮はハッサル小体様の構造が出現し、まだ培養上清は Eロゼット形成細胞を増加させる作用があった。このようにこの患児の骨髓中には正常な胸腺との接触により分化しうる幹細胞が含まれており、それらは *in vivo* において、なんらかの欠陥を有する胸腺のために正常な発達が妨げられていた、とこのように Pyke らは考察した。

さて、本稿では食細胞および補体系の異常を含めた免疫不全症全般にわたる記述は不可能であるので、とりあえず、Stiehm & Fulginiti の Textbook において扱われている免疫不全症の一覧を表2として挙げておく。

わが国においては厚生省特定疾患免疫不全症候群調査研究班による症例の登録があり、それを表3に挙げる⁶⁾。

III. 免疫不全症の症状

そもそも、原発性免疫不全症の概念とは、厚生省免疫不全症候群調査研究班「原発性免疫不全症候群の診断基

準」⁷⁾によると、免疫反応を遂行する因子の一次的な異常により、主として感染に対する生体防御反応の不全状態をいう。したがって、その症状は易感染性により代表され、その特徴は表4のようにまとめられる。このような性格からくる症状を主体として、さらに頻度の高い症状を加えて前記研究班は表5のように免疫不全一般の症候を総括した。わが国における免疫不全症候群登録例に見られた主な感染とその頻度は、早川によると表6のようである⁸⁾。

さらに、原発性免疫不全症候群においては悪性腫瘍および自己免疫疾患を合併する頻度が高いことはよく知られているが、これもわが国の登録例からの集計を参考としてあげる(表7, 8⁹⁾)。

さて、前項および緒言でも述べたように、原発性免疫不全症候群を考える場合、免疫細胞の分化成熟とそれに影響を与える因子の研究は欠くべからざるものである。次項からは胸腺依存性因子、いわゆる胸腺ホルモンのことについて少し述べてみたい。

IV. 胸腺因子(胸腺ホルモン)の概略

第II項で触れたように、T前駆細胞は胸腺の影響を受け成熟分化していく。そこに働いていると思われる因子に関しては種々の研究があるが、ここでは4種の異なる因子についてざっと触れてみたい。詳しくは他の総説を参照されたい¹⁰⁻¹²⁾。

1. Thymosin

ウシ胸腺より抽出され、最初は thymic lymphocytopoietic factor として発表された thymosin¹³⁾ は精製過程により8分画にわけられるが、*in vivo* および *in vitro* の実験では分画5がよく使われる。この分画5はさらに PI の違いにより α , β , γ の3群にわけられ、そこから数々のポリペプチドが分離されている。

生物学的活性としては、より粗な分画をはじめとし、分離されたそれぞれのポリペプチドは、T cell の分化過程にかかわっている¹⁴⁻¹⁶⁾、とされている。

2. Thymic humoral factor (THF)

THF もやはりウシ胸腺より抽出されたが、その生物学的活性は新生仔胸腺摘除を受けたマウスの脾細胞が、*in vitro* において GVH 反応を起こす能力を誘導しうるかどうかによって検定された。生化学的には10種類31個のアミノ酸残基をもち、分子量は3,220とされている¹⁷⁾。アミノ酸配列はまだ明らかにされていない。

表 1 原発性免疫不全症候群の分類 (WHO⁽¹⁾ 一部改)

Designation	Usual phenotypic expression		Presumed level of basic cellular defect ^a	Known or presumed pathogenetic mechanism	Inheritance ^b	Main associated features
	Functional deficiencies	Cellular abnormalities				
1. Severe combined ID						
(a) Reticular dysgenesis	CMI, Ab and phagocytes	↓ T, B and phagocytes	HSC	Unknown	AR	—
(b) "Swiss type"	CMI and Ab	↑ T and B	LSC	Unknown	AR	—
(c) ADA deficiency	CMI and Ab	↑ T ± B	LSC or early T	Metabolis effects of ADA deficiency	AR	± chondrocyte abnormalities
(d) with B lymphocytes	CMI and Ab	↓ T (B lymphocytes without or with normal isotype diversity)	Early T ± early B	Unknown	X-linked or AR	—
(e) Others						
2. Thymic hypoplasia (Di George's syndrome)	CMI and im-paired Ab	↓ T	Thymus	Embryopathy of 3rd and 4th pharyngeal pouch area	Usually not familial	(1) Hypoparathyroidism (2) Abnormal facies (3) Cardiovascular abnormalities (4) Hypoplastic anaemia
3. PNP deficiency	CMI ± Ab	↓ T	T	Metabolic effects of PNP deficiency	AR	Hypoplastic anaemia
4. ID with ataxia telangiectasia	CMI and Ab (partial)	↓ T and plasma cells (mainly IgA, IgE ± IgG)	Early T and defective terminal differentiation of B lymphocytes	Unknown ? Faulty thymic epithelium ? DNA repair defect	AR	(1) Cerebellar ataxia (2) Telangiectasia (3) Ovarian dysgenesis (4) Chromosomal abnormalities
5. ID with thymoma	Ab and im-paired CMI (variable)	↓ pre-B and B ± ↓ T	HSC	Unknown	none	(1) Thymoma (2) Eosinopenia (3) Erythroblastopenia (4) Aplastic anaemia
6. X-linked agammaglobulinaemia	Ab	↓ B	Pre-B	Unknown	X-linked	—
7. Transcobalamin II deficiency	Ab and phagocytosis	↓ plasma cells	Failure of terminal differentiation of B lymphocytes	Metabolic effects of vitamin B ₁₂ deficiency	AR	(1) Pancytopenia with megaloblastic anaemia (2) Intestinal villous atrophy
8. Selective IgA deficiency	IgA Ab	↓ IgA plasma cells ± ↓ B α lymphocytes + ↓ T	Terminal differentiation of B α lymphocytes impaired	(1) ? ↑ T _H ^c (2) ? ↓ T _H ^c (3) ? intrinsic B-cell defect	Unknown > AR > AD; frequent in families of patients with varied ID	(1) Occasional 18-chromosomal deletions (2) Anti-IgA antibodies

9. Selective deficiency of one other Ig class or subclass	Ab	↓ plasma cells ± ↓ T	Unknown	Unknown ? ↑ T _s	Unknown	—
10. Secretory piece deficiency	Secretory Ab	↓ Intestinal IgA plasma cells	Mucosal epithelial cell	Unknown	Unknown	—
11. Ig deficiencies with increased IgM	Ab	↓ IgG and IgA plasma cells, ↓ plasma cells, ↓ B lymphocytes	Failure of terminal differentiation of B ₇ and B _α lymphocytes	Unknown	X-linked or AR or unknown	—
12. Ig deficiencies with IgM production and without γ and α cells	Ab	Absent B ₇ and B _α lymphocytes	Pre-B or B	Faulty isotype diversification	AR or unknown	—
13. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy	Ab	↓ plasma cells	Impaired terminal differentiation of B lymphocytes	? ↓ T help	Frequent in heterozygous individuals in families with various severe combined ID	—
14. Antibody deficiency with normal or higher gammaglobulinaemia	Impaired Ab for some antigens (mainly primary response)	↓ B	pre-B or early B	? reduced clonal size or diversity	AR in some	—
15. Kappa chain deficiency	Ab	↓ B _α	Pre-B	Unknown	Unknown or familial	—
16. Wiskott-Aldrich syndrome	Ab to certain antigens mainly polysaccharides and CMI (progressive)	↓ T and B (progressive)	Unknown	Unknown	X-linked	(1) Thrombocytopenia (2) Eczema
17. Varied ID (common and largely unclassified) (a) Predominant Ig deficiency	Ab ± CMI	± ↓ B	Pre-B or B in some	(1) Intrinsic B-cell defect (2) Underproduction of B cells (3) ? ↑ T _s (4) ? ↓ T _H (5) Autoantibodies to B cells	Unknown or familial	—
(b) Predominant T-cell deficiency	CMI ± Ab	↓ T	Early T or T _H	(1) Unknown (2) Autoantibodies to T cells	Unknown or familial	—

↑ ↓ = increase or decrease in level
 *HSC = haemopoietic stem cell; LSC = lymphopoietic stem cell.
 *AR = autosomal recessive; AD = autosomal dominant.
 *T_s = suppressor T cells; T_H = helper T cells.

表 2 Immunodeficiencies discussed in this section (文献 2 より)

-
- I. Immunodeficiencies of Immaturity
 - A. Transient hypogammaglobulinemia of infancy
 - B. Leiner's disease with familial C5 dysfunction

 - II. B-Cell Immunodeficiencies
 - A. X-linked infantile agammaglobulinemia
 - B. X-linked immunodeficiency with hyper-IgM
 - C. Immunodeficiency with normal or hyperimmunoglobulinemia
 - D. Common variable immunodeficiency
 - E. Selective IgM deficiency
 - F. IgG subclass deficiency
 - G. Kappa/lambda light chain deficiency
 - H. Transcobalamin II deficiency

 - III. Selective IgA Deficiency
 - A. IgA deficiency and allergy
 - B. IgA deficiency and pulmonary disease
 - C. IgA deficiency and GI disorders
 - D. IgA deficiency and CNS disorders
 - E. IgA deficiency and genetic factors
 - F. IgA deficiency in normals
 - G. IgA deficiency and autoimmunity
 - H. IgA deficiency and malignancy
 - I. IgA deficiency with secretory IgA deficiency
 - J. Secretory IgA deficiency with normal serum IgA
 - K. Secretory component deficiency
 - L. Acquired IgA deficiency

 - IV. Immunodeficiencies with IgE Abnormalities
 - A. Selective IgE deficiency
 - B. IgE deficiency with absent eosinophils and basophils
 - C. The hyper-IgE syndrome

 - V. T-Cell Immunodeficiencies
 - A. Hematopoietic hypoplasia (reticular dysgenesis)
 - B. Thymic hypoplasia (DiGeorge syndrome)
 - C. Severe combined immunodeficiency
 - D. Immunodeficiency with enzyme deficiency
 - E. Short-limbed dwarfism with immunodeficiency and cartilage-hair hypoplasia
 - F. Combined immunodeficiency presenting as the Letterer-Siwe syndrome
 - G. Immunodeficiency with thrombocytopenia and eczema (Wiskott-Aldrich syndrome)
 - H. Immunodeficiency with ataxia-telangiectasia
 - I. Chronic mucocutaneous candidiasis
 - J. Immunodeficiency with thymoma
 - K. Immunodeficiency with protein-losing enteropathy
 - L. Episodic lymphopenia with lymphocytotoxin
 - M. Immunodeficiency with graft-versus-host reactions
-

表 2 (続き)

VI. Phagocytic Immunodeficiencies

- A. Neutropenia
- B. Impaired leukotactic responsiveness
- C. Lazy leukocyte syndrome
- D. Actin dysfunction
- E. Chediak-Higashi syndrome
- F. Leukotactic disorders with dermatologic abnormalities
- G. Job's syndrome
- H. Hyper-IgE syndrome with abnormal chemotaxis
- I. Leukotactic disorder in diabetes
- J. Mannosidosis
- K. Transient leukotactic disorders
- L. Leukotactic disorder in protein-calorie malnutrition
- M. Chemotactic deficiency of newborn
- N. Chronic granulomatous disease
- O. Myeloperoxidase deficiency
- P. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency
- Q. Tuftsin deficiency
- R. Leukocyte dysfunction in severe infection
- S. Leukocyte dysfunction in protein-calorie malnutrition

VII. Monocyte/Macrophage Immunodeficiencies

- A. Monocytopenia
- B. Aplastic anemia
- C. Leukemic reticuloendotheliosis
- D. Monocyte immaturity of the newborn
- E. Wiskott-Aldrich syndrome
- F. Chronic mucocutaneous candidiasis
- G. Chediak-Higashi syndrome
- H. Chronic granulomatous disease
- I. Histiocytosis X
- J. Histiocytic medullary reticulosis
- K. X-linked reticulohistiocytosis with hypergammaglobulinemia
- L. Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis

VIII. Complement Immunodeficiencies or Abnormalities

- A. C1q deficiency
 - B. C1r deficiency
 - C. C1 inhibitor deficiency—Hereditary angioneurotic edema
 - D. C2 deficiency
 - E. C3 deficiency
 - F. C3 inactivator deficiency
 - G. C4 deficiency
 - H. C5 deficiency
 - I. C6 deficiency
 - J. C7 deficiency
 - K. C6-7 deficiency
-

表 2 (続き)

- L. C8 deficiency
- M. C1 inhibitor deficiency in lymphoma
- N. Sick cell anemia
- O. Splenectomy
- P. Complement deficiency of newborns
- Q. Membranoproliferative glomerulonephritis
- R. Partial lipodystrophy
- S. Renal disease

IX. Acquired and Transient Immunodeficiencies

- A. Down's syndrome
- B. Chromosome abnormalities
- C. Diabetes mellitus
- D. Exudative enteropathy
- E. Iron deficiency
- F. Malnutrition
- G. Myotonic dystrophy
- H. Nephrotic syndrome
- I. Sick cell disease
- J. Uremia
- K. Immunosuppressive agents
- L. Bacterial infection
- M. Virus infection
- N. X-linked lymphoproliferative disorder
- O. Histiocytosis
- P. Sarcoidosis
- Q. Lymphoma
- R. Leukemia
- S. Hodgkin's disease
- T. Agranulocytosis
- U. Burns
- V. Splenectomy

3. Thymopoietin

これもウシ胸腺から抽出されたが、その動機・出発点は他の thymic hormone とは少々異なり、重症筋無力症の研究であった。胸腺摘除動物に多数の胸腺を移植すると、重症筋無力症と同様な神経生理学的变化がひき起こされ、このことは胸腺よりなんらかの物質が分泌されて、それが神経筋接合部に影響を及ぼしているのではないかと考えられた。さらに同様な動物に胸腺抽出物を与えても結果は同様であった。この現象を利用して Thymopoietin I および II の 2 つのポリペプチドが分離精製された。(最初 Thymine と名づけられたが、塩基の Thymine とまぎらわしいため、Thymopoietin と改称された。) いずれも 49 のアミノ酸からなり、Thymopoietin I と II では 2 つのアミノ酸が違うのみである¹⁸⁾、

¹⁹⁾。さらに、この 49 のアミノ酸配列のうち第 32 番目から 36 番目までの Pentapeptide (TP-5) が合成され、それは nude mouse において Thy-1 陽性細胞の誘導や Autologous rosette forming cell の減少をひき起こすことが確かめられ、親分子の活性部分はその Pentapeptide であるとされている²⁰⁾。

4. Facteur thymique serique (FTS)

以上の 3 種と異なり、FTS はブタの血液より分離精製された。その精製過程で活性を検出するために用いられたのが以下に記すロゼット阻止法と呼ばれる生物学的検定法である。

正常マウスにおいて、脾細胞または胸腺細胞中に見出されるごく少数の、ヒツジ赤血球とのロゼット形成細胞

表 3 わが国の原発性免疫不全症候群症例の登録症例数⁶⁾

(厚生省特定疾患免疫不全症候群調査研究班, 1980. 1. 5)

病 名	男	女	計	全例に 対する %	注	うち16歳 以上の例 (%)
1) 小児伴性無 γ グロブリン血症	64	0	64	12.1	うち疑い 2	0 (0)
2) 胸腺低形成症・DiGeorge症候群	16	7	23	4.3	うちDiGeorge 14	0 (0)
3) 重症複合免疫不全症	35	13	48	9.0	うち疑い 5, ADA欠損 2	0 (0)
4) 網内系無形成症	0	0	0	0		0 (0)
5) 選択的IgA欠損症	40	35	75	14.1	うち1歳以下 6	23 (30.7)
6) 選択的Ig(IgA以外の)欠損症	7	0	7	1.3		3 (42.9)
7) ataxia telangiectasia	23	15	38	7.2	うち疑い 1	0 (0)
8) Wiskott-Aldrich症候群	31	1	32	6.0	うち疑い 2	0 (0)
9) 正常ないし増加したIgを持つ免疫不全症	11	3	14	2.6	うちRosen型 11	2 (14.3)
10) 乳児一過性低 γ グロブリン	25	10	35	6.6	うち1歳以下 24	0 (0)
11) common variable immunodeficiency	53	30	83	15.6		18 (21.7)
12) 胸腺腫を伴う免疫不全症	3	3	6	1.1		6 (100)
13) 短肢性こびと症を伴う免疫不全症	0	1	1	0.2		0 (0)
14) 慢性肉芽腫症	49	8	57	10.7		2 (3.5)
15) Chediak-東症候群	4	3	7	1.3		0 (0)
16) その他の好中球機能不全症	10	7	17	3.2	うち高IgE血症を伴う 遊走不全 4	0 (0)
17) 慢性皮膚粘膜カンジダ症	4	7	11	2.1		1 (9.1)
18) 補体欠損症	1	3	4	0.8		1 (25.0)
19) そ の 他	4	5	9	1.7		0 (0)
計	380 (71.6 %)	151 (28.4 %)	531			56 (10.5)

(RFC) は、低濃度の抗 Thy-1 抗血清またはアザチオプリン (AZ) の存在のもとにそのロゼット形成能が阻止される。ところが, adult thymectomy (ATx) を受けたマウスの脾細胞中の RFC は、その抗 Thy-1 抗血清および AZ 感受性を失い、通常の 70 倍以上の高濃度の AZ でしかロゼット形成能は阻止されなくなる。このような脾細胞を Thymosin と培養すると AZ 感受性が元に戻ることが観察され、さらに、正常マウス血清中にも同様に AZ 感受性を賦与する活性があることが明らかにされ、それは胸腺摘除を受けたマウス血清中には存在しないことが確かめられた²¹⁻²⁶⁾。これらのことから、ロゼット阻止法²⁷⁾は血中の胸腺ホルモン活性を検出するよい生物学的検定法となり、Bach らはブタの血液より FTS と名づけるポリペプチドを分離精製した。FTS は 9 個のアミノ酸よりなる²⁸⁻³⁰⁾ポリペプチドで、アミノ酸配列は明らかにされており、かつ合成もされている。

以上、4 種の胸腺因子についてざっと紹介したが、そ

表 4 原発性免疫不全症候群における感染像の特徴⁷⁾

1. 感染頻度の増加
2. その難治性 (重症化と感染期間の延長)
3. 不測の合併症もしくは異常な表現型の発生
4. 病原性の低い菌種による感染侵襲

これらの生物学的活性について共通していることは、T cell marker の誘導に関してはそれぞれ強い活性をもっているが、T cell の機能の誘導ということについてはまずまずの活性をもっていることであろう³¹⁻³⁴⁾。

さて、原発性免疫不全症を *in vivo* における胸腺の機能という面から見ていくことは、前述の Pyke らの例からも興味深いものと思われる。以下に、ロゼット阻止法を用いて測定した各種免疫不全症における循環血中 FTS 活性の値を述べてみたい。ここでつけ加えておかなければならないことは、生物学的検定法の常として、ロゼット阻止法で測定しうる物質は (その方法でもって活性をモニターしながら FTS を血中より分離精製した

表 5 原発性免疫不全症一般に認められる症状 (特定の疾患に限局してみられる特殊な症状は除外する)⁷⁾

- A. 高頻度で認められる症状
1. 反復性呼吸器感染
 2. 重症細菌感染 (肺炎, 敗血症, 髄膜炎など)
 3. 反復性下痢症
 4. 発育不全 (体重増加不振)
- B. しばしば認められる症状
1. 化膿性耳漏, あるいは化膿性鼻漏
 2. 貧血および易刺激性
 3. 慢性肺炎あるいは気管支拡張症
 4. 膿皮症
 5. リンパ節および扁桃の発達不全
 6. 口腔内カンジダ症 (鵝口瘡)
 7. 弱毒菌による感染 (緑膿菌, 大腸菌, カンジダ, その他)
 8. *Pneumocystis carinii* による肺炎
 9. 重症ウイルス感染症 (特にサイトメガロウイルス, ヘルペスウイルスなど)
 10. 湿疹
- C. ときに認められることのある症状
1. 慢性結膜炎
 2. 皮膚発疹 (紅斑) および脱毛症
 3. 進行性種痘疹
 4. 化膿性リンパ節炎
 5. 関節炎
 6. 吸収不全症候群
 7. 肝脾腫大

表 6 いろいろな先天性免疫不全症候群の登録例にみられた主な感染の頻度⁸⁾
(厚生省免疫不全調査研究班, 1977)

	上気道炎	下気道炎	呼吸器感 染 合 計	皮 膚 化膿症	消化器 感 染	敗血症 骨髄炎 髄膜炎	尿路感染	その他
小児伴性無 γ グロブリン血症	26.8	40.2%	67.0%	15.5%	3.1%	7.2%	0 %	12.4%
選択的 IgA 欠損症	33.3	44.4	77.7	2.8	5.6	5.6	2.8	5.6
胸腺低形成症	7.6	69.2	76.8	0	7.6	15.3	0	0.
重症複合免疫不全症	11.6	39.5	51.1	9.3	18.6	11.6	7.0	2.3
Ataxia-telangiectasia	36.7	56.7	93.4	0	6.7	0	0	0.
Wiskott-Aldrich 症候群	23.1	38.5	61.6	17.9	5.1	10.3	5.1	2.6
慢性肉芽腫症	10.6	27.4	38.0	23.0	12.4	3.5	0	23.0

とはいえ), FTS には限られない可能性を常に念頭におきつつも, FTS “活性” を測定しているとしてよいであろうということである。

V. 原発性免疫不全症における FTS 活性

疾患についての FTS 活性を示す前にその正常値を示す必要がある。図 2 は正常人血清 (または血漿) 中の

FTS 活性の年齢に応じた変化を示したものである。一見して明らかなように, 生後より 20 歳頃までは高い FTS 活性を示し, 以後 40 歳台に至るまでかなり急速に低下し, 50 歳以上はほぼ最低の値をずっと示す。したがって若い年齢における異常低値と高齢における異常高値は容易に判定がつく。

種々の免疫不全症における FTS 活性のまとめを表 9

表 7 原発性免疫不全症候群に合併した腫瘍等⁹⁾

	診断時年齢	性	合併した腫瘍
1. 重症複合免疫不全症	7 ヲ月	男	肝リンパ腫
2. IgA 選択的欠損症	3 歳	〃	ホジキン病
3. 〃	1 歳	〃	グリオーマ
4. Ataxia-telangiectasia	12 歳	〃	胃 癌
5. Wiskott-Aldrich 症候群	?	〃	リンパ腫
6. 〃	3 ヲ月	〃	白血病
7. 高 IgM 血症を伴う免疫不全症	1 歳	〃	脳腫瘍
8. Chedik・東症候群	1 歳	〃	悪性リンパ腫
9. 〃	1 歳	〃	〃
合 計 9 例	9/497=1.8%		

表 8 先天性免疫不全症候群に合併した膠原病・自己免疫疾患⁹⁾

免疫不全症の種類	全例数	合併例の数 (%)	内 訳
小児伴性無ガンマグロブリン血症	58	8 (13.8)	RA 様関節炎 8
重症複合免疫不全症	46	3 (6.5)	AIHA 1 ネフローゼ 1 UC 1
IgA 選択的欠損症	74	18 (24.3)	SLE 3 RA 3 UC 2 慢性肺炎 1 ベーチェット 1 再不貧血 1 AIHA 1 ITP 1 シェーグレン 1 ネフローゼ 1 PN 1 サルコイドーシス 1 MCLS 1
Wiskott-Aldrich 症候群	30	1 (3.3)	AIHA 1
Common variable immunodeficiency	79	9 (11.4)	RA 4 ベーチェット 1 橋本病 1 RF 1 ネフローゼ 1 脾臓腫大 1
胸腺腫を伴った免疫不全症	4	4 (100)	Pure red cell anemia 4 MG 1
慢性肉芽腫症	54	2 (3.7)	UC 1 JRA 1
補体欠損症・その他	13	3 (23.1)	ネフローゼ 2 SLE 1
合 計	358	47 (13.1)	

に示す。

32 例の Common variable immunodeficiency (CVI) では、患者の年齢は 1 歳から 66 歳にわたっており、そのうち 17 例は年齢相応に正常な FTS 活性を示し、15 例は低い値を示した。特にそのうちの 6 例は年齢が 20 歳以下と若いにもかかわらず FTS レベルは 1/4 以下という非常に低い値を示した。

15 例の Selective IgA deficiency では 5 例が低い値を示したが、その程度は CVI に見られたものほどではなかった。

DiGeorge 症候群では、予想通り 10 例中全例が低値を示し、特に 4 例の Complete DiGeorge syndrome では FTS 活性は検出不能であった。いわゆる Partial DiGeorge syndrome では 2 例が検出不能であったが、残りの 4 例は検出限界である 1/4 およびそれより 1 管上の 1/8 という値をそれぞれ示した。

Severe combined immunodeficiency (SCID) は 23 例において FTS 活性が測定されたが、年齢相応の正常範囲を示したものはわずかに 2 例で、21 例は低値を示し、しかもそのうち 14 例は 1/4 以下という極低値であった。

いわゆる T cell deficiency では、4 例中 4 例ともに極低値を示し、Ataxia telangiectasia でも全例低値を示したが、そのうちの 2 例は 1/8 という検出可能な値であった。

4 例の Wiskott-Aldrich syndrome では 1 例は正常値を示したが、残り 3 例とも低値を示し、うち 1 例は検出不能の低値であった。この患者は 7 歳で、このグループの中では最年長児であるが、正常値を示した患者は 11 ヲ月と最年少児であった。

慢性皮膚粘膜カンジダ症は、7 例を調べる機会があったが、そのうち 3 例が低値、4 例が年齢相応の正常値を

図 2 Levels of FTS activity in serum of normal subjects at various ages.³⁵⁾

The median FTS level for persons in each age interval (0 to 10, 11 to 20, 21 to 30 ... 81 to 90) is placed at the midpoint of that interval and these medians are linearly connected. Multiple values at a given point are indicated by a number below the plotted point.

表 9 Summary of FTS activity in serum (or plasma) of patients with various immunodeficiencies (文献 35 より, 一部略)

Diseases	Patients Studied (no.)	Age Range (yr)	FTS Activity (no. patients in group)		
			Low	Normal	High
Common variable immunodeficiency	32	1-66	15	17	0
Selective IgA deficiency	15	2-35	5	10	0
DiGeorge syndrome	10	1 mo-2	10	0	0
Severe combined immunodeficiency	23	10 day-1	21	2	0
T-cell deficiency	4	3-25	4	0	0
Ataxia telangiectasia	4	7-23	4	0	0
Wiskott-Aldrich syndrome	4	11 mo-7	3	1	0
Chronic mucocutaneous candidiasis	7	10-32	3	4	0
Bruton type agammaglobulinemia	5	5-24	0	4	1
Immunodeficiency with increased IgM and neutropenia	1	2	1	0	0
Chronic granulomatous disease	2	4-10	1	1	0

示した。

Bruton 型の無ガンマグロブリン血症は、5 例中 5 例ともに年齢相応の正常値を示した。

IgM の高値と好中球減少を伴う免疫不全症の 1 例で

は検出不能の低値を示したが、あとで触れるように、この例では FTS 活性に対する inhibitor の存在が確認されている。

2 例の慢性肉芽腫症では、1 例は正常値で残りの 1 例

表 10 Diseases now curable by cellular engineering through allogeneic bone marrow transplantation³⁹⁾

1. SCID—X-linked recessive without B cells
2. SCID—autosomal recessive without B cells
3. SCID—autosomal recessive with B cells
4. SCID—autosomal recessive without ADA
5. SCID—autosomal recessive with ADA inhibitor
6. Wiskott-Aldrich syndrome
7. Blackfan-Diamond syndrome—pure red cell aplasia
8. Congenital neutrophil dysfunction
9. Chronic granulomatous disease of childhood
10. Kostmann's congenital neutropenia
11. Fanconi's anemia
12. Aplastic anemia with suppressor cells
13. Aplastic anemia without suppressor cells
14. Immunodeficiency and neutropenia with cartilage hair dysplasia
15. Osteopetrosis—infantile form
16. Osteopetrosis—tardive form
17. Leukemia—acute lymphoblastic
18. Leukemia—acute myelogenous
19. Leukemia—juvenile chronic granulocytic
20. Burkitt's lymphoma

は低値を示した。

極少数例も含めて種々の免疫不全症における FTS 活性をみてきたが、これらの結果と疾患の病因とを結びつけて考えるには、未だ少数例にすぎることが多くむずかしいことであるが、少なくとも以下のように 2, 3 の事実は述べられるであろう。

SCID において、その大多数がごく低い FTS 活性値を示したということは、SCID 児における胸腺の病理学的所見³⁶⁾とおそらくは合致するのであろうが、SCID の中でも検出不能の最低値を記録するものと低値ではあるが検出可能域さらには 2 例の正常値を示すものもあり、厳密な病理学的・臨床的な検討が必要である。SCID においては WHO の分類はいわゆる tentative なものであり、*in vitro* の検索でも、その heterogeneity については明らかになっている^{5,37)}。また、この稿ではふれなかったが、SCID に骨髄移植、胎児肝・胸腺移植などの治療を行なうと、調べられた例の全てにおいて、移植後の一時期には FTS 活性の上昇をみており、特に骨髄移植の成功例においては永続的な FTS 活性の正常化がみられている。幹細胞と未熟な胸腺との相互関係を示唆するものとして興味深い。

CVI において FTS 活性の低値を示すものが多かったとはある意味では意外であり、しかもリンパ球のマイ

トゲンや抗原による刺激試験の結果と照らし合わせることできた 27 例において、必ずしも同一の患者が低い FTS 活性と、低値のリンパ球芽球化反応を同時に示すとは限らなかった。このことは CVI の病態においてさらに検討を要する問題であり、調査しえた 6 例において、高い FTS 活性をもつ正常人血清および合成 FTS の活性を阻害する何かがそれらの患者の血清中に存在することと大いに関係があるであろう。また、そのような阻害物質が何であるかの検討もされなければならない。

IgA 欠損症の患者の 1/3 が低い FTS 活性を示したが、Dardenne らの報告³⁸⁾とは異なり、それらの患者において E ロゼットの低下は認められなかった。E ロゼットの検出法にも問題はあるのかもしれないが、Selective IgA deficiency において FTS 活性の低下が何を意味するのかは今後の検討を要する重要な問題であろう。

以上、ざっと述べてきたように、種々の免疫不全症における胸腺機能の検索—血中胸腺ホルモンの測定はまだやっと緒についたばかりであり、これからさらにさまざまな方策で検討されるべき種々の問題を含みながらも、一つの重要な臨床免疫学上の parameter を提供するものと思われる。

さて、原発性免疫不全症という題からは少しく寄り道

をしてしまったが、次項からは治療についてごく一般的な事柄を述べてみたい。

VI. 免疫不全症の治療

原発性免疫不全症は先天性の疾患であり、その根本的な治療というものは残念ながら現在のところ存在しない。しかし、ここ 10 数年における免疫学の進歩に伴い治療の面でも著しい進歩がみられている。その一つはいわゆる Cellular engineering と総称されるもので、Pluripotent stem cells の欠陥を新しく他者から Stem cells を注入することにより治療しようとするものであるが、骨髄移植に代表される。次は免疫補充療法または置換療法と呼ばれるもので、その代表的なものは無または低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン療法であり、ことに最近の静注用免疫グロブリンの出現は特筆すべきものがある。さらに、Adenosine deaminase (ADA) 欠損症のように免疫不全における代謝異常が明らかにされると、代謝学的再構築も可能となってきた。このようないわば特異的療法に対し最も基本的で充分に行なわなければならないものは、個々の感染に対する治療とその予防である。

1. Cellular engineering

1) 骨髄移植

骨髄は生後における血液幹細胞の産生器官であり、骨髄細胞中には免疫担当細胞の幹細胞も豊富に含まれている。したがって幹細胞の欠陥が考えられる種々の免疫不全症にとって、その欠陥幹細胞が新たに他の健全な幹細胞にとってかわられるならば、疾患の永続的な治療が可能となる。骨髄移植により治療が可能な疾患は Good によれば表 10 のごとくである³⁹⁾。実際に骨髄移植を行なう場合には、Donor と Recipient との間に組織適合抗原 (HLA) が合致していることが肝要であるが、患者に同胞が存在しない場合は、ごく少数の例外を除いて適格な Donor を得ることは稀になってしまう^{40~42)}。したがって、HLA 非適合の場合の重篤で致死的な副作用である Graft versus host reaction (GVHR) を起こしうる細胞分画を Donor の骨髄中から取り除こうとする試みが行なわれている。最近レクチンとの結合性の差を利用して骨髄細胞を分画化し、得たものを移植に用いて成功した例が報告されており⁴³⁾、今後の発展が期待される。

2) 胎児肝の移植

ヒト胎児において肝臓は活発な造血機能を営んでおり、したがって血液幹細胞を豊富に含んでいる。さら

に、ごく若い胎児からの肝には、その成熟過程からいって GVHR をひき起こす能力をもつに至らない幹細胞が多いことが予想され、骨髄移植が不可能な場合、それにかわりうるものとして胎児肝細胞の移植がなされている。実際には、成功率からいうと骨髄移植に比べ一段と低いものであり、数少ない成功例⁴⁴⁾でも B 細胞機能の回復はみられておらず、また、T 細胞系でもその免疫能を回復するまでに長い時間がかかっている。ごく若い胎児肝においては有効な幹細胞数が少ないこともその理由の一つかもしれないが、免疫担当細胞の ontogeny を考えると、骨髄移植と胎児肝移植の差を綿密に検討することは興味ある問題であろう。このことから、Pahwa ら⁴⁵⁾によるある種の SCID では胎児肝の移植と同時に胎児胸腺の移植が必要であるとの見解は注目してよいと思われる。

3) 胸腺の移植

胸腺移植の絶対的な適応は Complete DiGeorge syndrome に対してである。GVHR を避けるため胎児胸腺が用いられるが、その週齢によってはあらかじめ放射線の照射を受けたものが用いられる。図 1 に示したように、T 前駆細胞が胸腺の影響を受けて成熟化した T 細胞へと発達するのであるから、T 前駆細胞もしくは幹細胞そのものに欠陥のある場合は、胸腺の移植単独では、その疾患の治療を行なうことは不可能であるが、ごく稀には SCID に対し胎児胸腺の移植のみがなされ、この場合 GVHR も観察され HLA の検索により移植胸腺中のリンパ球が生着した事実が明らかにされ、効果としては細胞性免疫能のみが回復した例⁴⁶⁾が知られている。

胎児胸腺を得ることは困難な場合が少なくないが、それにかわりうるものとして、心臓手術の際などに得られる胸腺の一部を *in vitro* で培養し、GVHR をひき起こす成熟リンパ球の消失を確かめたうえで、その培養胸腺上皮組織を移植する方法もある。胸腺の機能不全が明らかかな場合は試みてよい方法と思われるが、移植後に B 細胞の異常増殖を来したという報告⁴⁷⁾もあり、今後の検討が必要である。

2. 免疫学的置換療法

1) 免疫グロブリン療法

無または低ガンマグロブリン血症を示す免疫不全症において、免疫グロブリン製剤の投与は必須の治療法である。免疫グロブリン製剤の主成分は IgG であり、血中 IgG の総体としての量は欠損しておらず逆に正常もしくは増加しているような場合でも特異抗体の産生障害が認

められる時は本治療法の適応となる。従来からの筋注用のガンマグロブリンは、大量使用時、反復使用時にどうしても筋注ということが問題になるが、日本およびスイスですぐれた静注用の製剤が開発され常用されている。Aggregated IgG がほとんど存在しないはずの静注用ガンマグロブリンでも、ときどきショックを含めた副反応を呈することがあり、特にこの療法が必要な低ガンマグロブリン血症においてその副反応の頻度が高い⁴⁸⁾といわれ注意が肝要である。その場合、使用する製品を変えてみるとよいことがある。

2) 胸腺ホルモンの投与

第IV項で述べたように数種の胸腺ホルモンが分離精製されているが、胸腺機能不全が予想される疾患に対して、その効果(活性)発現の多様性にもかかわらず試みてよい治療法である。現在まで一番多く使われているものは Thymosin fraction 5 である。前述のようにウシ胸腺よりの抽出物で、その精製課程ではどちらかという粗な物質であるが、Wara ら⁴⁹⁾は、SCID, DiGeorge 症候群、胸腺低形成症、Cartilage hair hypoplasia, Common variable immunodeficiency, Wiskott-Aldrich 症候群、Ataxia telangiectasia、慢性皮膚粘膜カンジダ症に用いて SCID と Ataxia telangiectasia を除きある程度の効果があつたとしている。

胸腺ホルモンの作用機序自身がまだ研究中的のこともあり、これを治療に応用するには対象をよく吟味する必要があるが、既に合成のペプチド (FTS, TP-5) が治験に付されており、基礎的な研究とも相まって今後が期待される⁵⁰⁾。

3) 代謝学的再構築

SCID の一型である Adenosine deaminase (ADA) 欠損症に対し、ADA を補う目的で、一度凍結しかつ放射線を照射した赤血球を輸注する。Transcobalamin II 欠損症に対してはビタミン B₁₂ を補うことにより抗体不全はよく改善されるが、食食能の欠陥に対しては Tetrahydrofolic acid を補うことが必要という。

3. その他

1) 血漿の投与

新鮮凍結血漿は全てのクラスの免疫グロブリンを含んでおり、その他の補体成分や他のオプソニンなどの有効

成分が含まれている。したがって、それらを補う必要のあるときは有効な方法であるが、注意しなければならないのは、SCID のように細胞免疫能の欠損がある場合には、血漿中に混入しているリンパ球により重篤な GVHR をひき起こす可能性があるということである。あらかじめ、放射線を照射しなければならない。また、IgA 欠損症では、抗 IgA 抗体をもっている場合があるので通常の血漿は使えない。

2) Transfer factor

原発性免疫不全症に対しては、非特異的な免疫能賦活効果を期待して用いられる。現在まで最も多く使われかつ一定程度の効果が報告されているものは、Wiskott-Aldrich 症候群と慢性皮膚粘膜カンジダ症である。Transfer factor 自体の調整法、Lot の問題などがあるが詳しくは総説⁵¹⁾を参照されたい。

3) Interferon

まだ研究開発中ではあるが、原発性免疫不全症とくに細胞性免疫能の低下している疾患にとっては、ウイルス感染症は致命的であるため、Interferon の効果は大いに期待できる。

その他一般的な事柄としては当然個々の感染症の治療が重要であり、細菌感染症に対しては何よりも適切な抗生剤の使用が鍵となる。場合によってはペニシリン系抗生剤や Sulfamethoxazole-trimethoprim 製剤の長期連用を行なうこともある。免疫不全症の治療については、他の総説^{52,53)}を参照されたい。

VII. む す び

原発性免疫不全症候群は精緻な免疫系を研究する上での重要な "自然の実験" である (Good, R.A.³⁹⁾). 免疫系が精妙にできていればいるほど、その部分的(場合によっては全般的)な欠損によって生ずる免疫不全症はそれぞれ特徴があり、同じカテゴリーに属する疾患でも互いに微妙な差が存在する。したがって、免疫不全症を勉強する最もよい方法は個々の症例を深く検討することであろう。免疫不全症全般を解説することは筆者の手に余ることでもあり片寄った記述となったかとも思われる。特に、補体欠損および食食細胞機能不全については全くふれなかったのが、その点お許しいただきたい。

文 献

1) Samter, M. Ed. : Immunological Diseases, Third Edition. Little, Brown and Company, 1978.

2) Stiehm, E.R. and Fulginiti, V.A. Eds. : Immunological Disorders in Infants and Children,

- Second Edition. W.B. Saunders Company, 1980.
- 3) Hayward, A.R. : Immunodeficiency. Current topics in immunology series, No. 6, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1977.
 - 4) WHO Report : Immunodeficiency. Clin. Immunol. Immunopathol. 13 : 296, 1979.
 - 5) Pyke, K.W., Dosch, H.-M., Ipp, M.M. and Gelfand, E.W. : Demonstration of an intrathymic defect in a case of severe combined immunodeficiency disease. N. Engl. J. Med. 293 : 424, 1975.
 - 6) 早川 浩 : 原発性免疫不全症候群の統計と疫学. 新小児医学大系 Vol. 19 B, 小児感染免疫疫学 II. p. 123, 中山書店.
 - 7) 厚生省「免疫不全症候群」調査研究班 : 原発性免疫不全症候群の診断基準, 1974.
 - 8) 早川 浩 : 免疫不全症候群の症候学. 小児内科, 10 : 1069, 1978.
 - 9) 早川 浩, 矢田純一, 小林 登 : わが国における原発性免疫不全症候群の調査成績. 日本小児科学会雑誌, 83 : 1510, 1979.
 - 10) Bach, J.F. and Carnaud, C. : Thymic factors. Prog. Allergy 21 : 342, 1976.
 - 11) Friedman, H. Ed. : Thymic factors in immunity Ann. N.Y. Acad. Sci. 249, 1975.
 - 12) 岩田 力 : 胸腺ホルモン, とくにその小児科学的意義. 新小児医学大系 Vol. 19 A, 小児感染免疫疫学 I. p. 184, 中山書店, 1979.
 - 13) Goldstein, A.L., et al. : Keynote adress, hormonal influences on the reticuloendothelial system; Current status of the role of thymosin in the regulation and modulation of immunity. J. Reticuloendothel. Soc. 23 : 253, 1978.
 - 14) Low, T.L.K., et al. : Current status of thymosin research: Evidence for the existence of a family of thymic factors that control T-cell maturation. in Subcellular factors in immunity. (Ed. Friedman, H.) Ann. N.Y. Acad. Sci. 332 : 33, 1979.
 - 15) Low, T.L.K., et al. : The Chemistry and biology of thymosin. I. Isolation, characterization, and biological activities of thymosin α_1 and polypeptide β_1 , from calf thymus. J. Biological Chemistry 254 : 981, 1979.
 - 16) Low, T.L.K. and Goldstein, A.L. : The chemistry and biology of thymosin. II. Amino acid sequence analysis of thymosin α_1 and polypeptide β_1 . *ibid.* 254 : 987, 1979.
 - 17) Kook, A.I., Yakir, Y. and Trainin, N. : Isolation and partial chemical characterization of THF, a thymus hormone involved in immune maturation of lymphoid cells. Cell. Immunol. 19 : 151, 1975.
 - 18) Goldstein, G. and Hoffmann, W.W. : Endocrine function of the thymus affecting neuromuscular transmission. Clin. Exp. Immunol. 4 : 181, 1969.
 - 19) Goldstein, G. : Isolation of bovine thymosin; a polypeptide hormone of the thymus. Nature 247 : 11, 1974.
 - 20) Goldstein, G., et al. : A synthetic pentapeptide with biological activity characteristic of the thymic hormone thymopoietin. Science 204 : 1309, 1979.
 - 21) Bach, J.F. and Dardenne, M. : Antigen recognition by T lymphocytes. I. Thymus and marrow dependence of spontaneous rosette-forming cells in the mouse. Cell. Immunol. 3 : 1, 1972.
 - 22) Bach, J.F. and Dardenne, M. : Antigen recognition by T lymphocytes. II. Similar effects of azathioprine, antilymphocyte serum, and anti-theta serum on rosette-forming lymphocytes in normal and neonatally thymectomized mice. Cell. Immunol. 4 : 11, 1972.
 - 23) Bach, J.F. and Dardenne, M. : Antigen recognition by T lymphocytes. III. Evidence for two population of thymus-dependent rosette-forming cells in spleen and lymph nodes. Cell. Immunol. 6 : 394, 1973.
 - 24) Dardenne, M. and Bach, J.F. : Studies on thymus products. I. Modification of rosette-forming cells by thymic extracts. Determination of the target RFC subpopulation. Immunology 25 : 343, 1973.
 - 25) Bach, J.F., Dardenne, M., Goldstein, A.L., Guha, A. and White, A. : Appearance of T-cell markers in bone marrow rosette-forming cells after incubation with thymosin, a thymic hor-

- mon. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 68 : 2734, 1971.
- 26) Bach, J.F. and Dardenne, M. : Studies on thymus products. II. Demonstration and characterization of a circulating thymic hormone. *Immunology* 25 : 353, 1973.
 - 27) Dardenne, M. and Bach, J.F. : The sheep cell rosette assay for the evaluation of thymic hormones. In *Biological Activity of Thymic Hormones*. (ed. by van Bekkum, D.W.) p. 235, Kooyker Scientific Publications, Rotterdam, The Netherlands, 1975.
 - 28) Bach, J.F., Dardenne, M., Pleau, J.M. and Rosa, J. : Biochemical characterization of a serum thymic factor. *Nature* 266 : 55, 1977.
 - 29) Dardenne, M., Pleau, J.M., Man, N.K. and Bach, J.F. : Structural study of circulating thymic factor; A peptide isolated from pig serum. I. Isolation and purification. *J. Biol. Chem.* 252 : 8040, 1977.
 - 30) Pleau, J.M., Dardenne, M., Blouquit, Y. and Bach, J.F. : Structural study of circulating thymic factor; A peptide isolated from pig serum. II. Amino acid sequence. *ibid.* 252 : 8045, 1977.
 - 31) Thurman, G.B., Ahmed, A., Strong, D.M., Gershwin, M.E., Steinberg, A.D. and Goldstein, A.L. : Thymosin-induced increase in mitogenic responsiveness of lymphocytes of C57 BL/6J, NZB/W, and nude mice. *Transplant. Proc.* VII : 299, 1975.
 - 32) Rotter, V. and Trainin, N. : Increased mitogenic reactivity of normal spleen cells to T lectins induced by thymus humoral factor (THF). *Cell. Immunol.* 16 : 413, 1975.
 - 33) Basch, R.S. and Goldstein, G. : Thymopoietin-induced acquisition of responsiveness to cell mitogens. *Cell. Immunol.* 20 : 218, 1975.
 - 34) Incefy, G.S., Mertelsmann, R., Yata, K., Dardenne, M., Bach, J.F. and Good, R.A. : Induction of differentiation in human marrow T cell precursors by the synthetic serum thymic factor, FTS. *Clin. Exp. Immunol.* 40 : 396, 1980.
 - 35) Iwata, T., Incefy, G.S., Cunningham-Rundles, S., Cunningham-Rundles, C., Smithwick, E., Geller, N., O'Reilly, R. and Good, R.A. : Circulating thymic hormone activity in patients with primary and secondary immunodeficiency diseases. *Am. J. Med.* 71 : 385, 1981.
 - 36) Hoyer, J.R., Cooper, M.D., Gabrielsen, A.E. and Good, R.A. : Lymphopenic forms of congenital immunologic deficiency: Clinical and pathologic patterns. in *Immunologic deficiency diseases in man*. (Eds. Bergsma, D. and Good, R.A.) Birth defects, original article series, Vol. 4, No. 1 p. 91, The National Foundation-March of Dimes. New York, 1968.
 - 37) Incefy, G.S., Grimes, E., Kagan, W.A., Goldstein, G., Smithwick, E., O'Reilly, R. and Good, R.A. : Heterogeneity of stem cells in severe combined immunodeficiency. *Clin. Exp. Immunol.* 25 : 462, 1976.
 - 38) Dardenne, M., Clot, J. and Michel, F.B. : Evaluation de l'hormone thymique et des rosettes T au cours des déficits en IgA. *Ann. Immunol. (Paris)* 128C, 71, 1977.
 - 39) Good, R.A. : Crucial experiments of nature that have guided analysis of the immunologic apparatus. in *Immunologic disorders in infants and children*. (Eds. Stiehm, E.R. and Fulginiti, V.A.) Second edition. p. 3, W.B. Sanders Company, 1980.
 - 40) O'Reilly, R.J., et al. : Severe combined immunodeficiency: Transplantation approaches for patients lacking on HLA genotypically identical sibling. *Transplant. Proc.* 10 : 187, 1978.
 - 41) Horowitz, S.D., et al. : Treatment of severe combined immunodeficiency with bone marrow from an unrelated, mixed-leucocyte-culture-non-reactive donor. *Lancet*, 2 : 431 1975.
 - 42) O'Reilly, R.J., et al. : Reconstitution in severe combined immunodeficiency by transplantation of marrow from an unrelated donor. *N. Engl. J. Med.* 297 : 1311, 1977.
 - 43) Reisner, Y., Kapoor, N., Kirkpatrick, D., Pollack, M.S., Dupont, B., Good, R.A. and O'Reilly, R.J. : Transplantation for acute leukemia with HLA-A and B non identical parental marrow cells fractionated with soy bean

- agglutinin and sheep red blood cells. *Lancet* 2 : 327, 1981.
- 44) Buckley, R.H., et al. : Correction of severe combined immunodeficiency by fetal liver cells. *N. Engl. J. Med.* 294 : 1076, 1976.
- 45) Pahwa, R., et al. : Rationale for combined use of fetal liver and thymus for immunologic reconstitution in patients with variants of severe combined immunodeficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 74 : 3002, 1977.
- 46) Ammann, A.J., et al. : Thymus transplantation, permanent reconstitution of cellular immunity in a patient with sex-linked combined immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.* 289 : 5, 1973.
- 47) Borzy, M., et al. : Fatal lymphoma after transplantation of cultured thymus in children with combined immunodeficiency disease. *N. Engl. J. Med.* 301 : 565, 1979.
- 48) 松本脩三 : 免疫血清グロブリン静注時の副反応, 免疫グロブリン療法. シンポジウム記録 1979 (真下啓明編著), p. 97, 医学情報サービス, 1979.
- 49) Wara, D.W. and Ammann, A.J. : Thymosin treatment of children with primary immunodeficiency disease. *Transplant. Proc.* 10 : 203, 1978.
- 50) Bach, J.F., et al. : The clinical use of thymic factors in immunodeficiency diseases. in *Primary immunodeficiencies. INSERM symposium 16.* (Eds. Seligman, M. and Hitzig, W.H.) p. 455, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1980.
- 51) 松本脩三 : トランスファーファクター. 新小児医学大系 vol. 19 A, 小児感染免疫病学 I. p. 403, 中山書店, 1979.
- 52) 早川 浩 : 免疫不全症候群の治療. 小児科臨床, 30 : 1031, 1977.
- 53) 早川 浩 : 原発性免疫不全症候群, その他の治療法. 新小児医学大系 vol. 19 B, 小児感染免疫病学 II. p. 92, 中山書店, 1981.
-