テオフィリン感受性および抵抗性 T 細胞についての研究

—テオフィリン感受性 T 細胞の MLR における刺激能・反応性の検討—

伊 福 秀 貴・甲 斐 俊 朗*・原

宏*・永 井 清 保

Studies on theophylline sensitive and resistant T cells
—Stimulating and responding activities of theophylline
sensitive T cells in the mixed lymphocyte reaction—

Hideki Ifuku, Shunro Kai*, Hiroshi Hara* and Kiyoyasu Nagai

The Second Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya

** Division of Blood Transfusion, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya*

【Summary】

Human peripheral blood T lymphocytes were separated into theophylline-sensitive T cells (T_{sen}) and theophylline-resistant T cells (T_{res}); T_{sen} cells which lost the capacity to bind sheep red blood cells in the presence of the drug; T_{res} cells which were unaffected by the drug. T_{sen} cells could stimulate allogeneic cells in mixed lymphocyte reaction, but could not stimulate autologous unseparated T cells (T_{total}). T_{res} cells did not have the ability to stimulate allogeneic and autologous cells.

When we placed T_{sen} cells and T_{res} cells as responding cells in autologous mixed lymphocyte culture, both of the responses were significantly lower than that obtained when we placed unseparated T cells. These results suggest that the decreased autologous MLR may reflect an imbalance of T_{sen} cells and T_{res} cells.

Key words : theophylline sensitive T cells
theophylline resistant T cells
allogeneic mixed lymphocyte reactions
autologous mixed lymphocyte reactions

I. はじめに

近年、ヒト T 細胞は種々のサブセットから構成されていることが明らかにされ、免疫反応におけるそれぞれの役割が検討されている。

これらの T 細胞サブセットを分離する試みとして、ヒツジ赤血球とのロゼット形成における時間や温度との差

違¹⁾ (spontaneous rosette 形成 T 細胞と active rosette 形成 T 細胞)、免疫グロブリンの Fc 部分に対するレセプターの違い²⁾ (IgG-Fc receptor 陽性 T 細胞と IgM-Fc receptor 陽性 T 細胞)、植物性レクチンの一種である soybean agglutinin (SBA) に対するレセプターの有無³⁾ (SBA 凝集 T 細胞と非凝集 T 細胞) などが利用されている。また、最近になり、ハイブリドーマにより作成したモノクローナル抗体を利用して T 細胞サブセットを取り出しその機能が検討されるようになった⁴⁾。

今回われわれは、テオフィリンを用いることにより、T細胞を2つの分画に分離した。すなわち、テオフィリン処理によりヒツジ赤血球とのロゼット形成能を失うT細胞分画（テオフィリン感受性T細胞； T_{sen} 細胞）とテオフィリン処理によってもロゼット形成能を失活しない分画（テオフィリン抵抗性T細胞； T_{res} 細胞）に分離し、それぞれのT細胞分画の表面マーカーおよび混合リンパ球培養反応（mixed lymphocyte reaction；MLR）における機能を検討した。

II. 実験材料と方法

1. T細胞および non T細胞の分離

ヘモネティックモデル 30 により健康人より採取した acid citrate dextrose (ACD) 加 buffy coat を生理的食塩水で 2~3 倍に希釈後、Ficoll-Conray 比重遠心法により、単核細胞（peripheral blood mononuclear cells；以下 PBMCs）を分離回収した。この PBMCs をウシ胎児血清（fetal calf serum；以下 FCS）で処理したプラスチックシャーレに入れ、37°C 1時間 2回 incubate することにより、付着細胞を除去した。このようにして得た非付着細胞から neuraminidase 処理ヒツジ赤血球（SRBC）との E-ロゼット形成法により、T細胞および non T細胞を分離回収した。

2. テオフィリン処理によるテオフィリン感受性 T細胞およびテオフィリン抵抗性 T細胞の分離

矢田らのテオフィリン感受性T細胞の分離法⁵⁾に準じて施行した。すなわち、上記により得た E-ロゼット形成細胞の pellet に細胞濃度が 5×10^6 個/ml くらいになるように、4 mM テオフィリンを含むリン酸緩衝液（phosphate buffered solution；PBS）を加え、37°C の恒温槽中に 2~3 時間放置したのち、冷 RPMI-1640 培養液で 2 回洗浄した。その後、 5×10^6 個/ml になるよう FCS に細胞を浮遊し、Ficoll-Conray 比重遠心法により細胞を分離し、中間層から SRBC とのロゼット形成能を失った T細胞（ T_{sen} 細胞）を回収した。pellet 中のロゼット形成能を保持している T細胞（ T_{res} 細胞）は SRBC を Tris-NH₄Cl 緩衝液で溶解除去することにより得た。

3. 表面マーカーの検討

T_{sen} 、 T_{res} および未分画 T細胞（ T_{total} ）の E-ロゼット形成能、EAC-ロゼット形成能、IgG-Fc レセプター、Ia 様抗原を検索した。

E-および EAC-ロゼット形成細胞は、橘らの微量定

表 1 Characterization of T_{sen} ^{a)} cells

% Positive cells ^{b)}			
Peroxidase positive cells		0.38±0.13	
*E-RFC	91.8±0.8	C ₃	3.5 ±1.5
Ia-like Ag	31.8±5.5	Fc-IgG	72.0±7.1

* T_{sen} を分離後 medium に $1 \sim 2 \times 10^6$ /ml に suspension 後 12 時間経過後測定。（なお、分離直後の rosette 形成率は 0%，60 分後 28%，120 分後 92%，180 分後 90%，720 分後 90%）

a) T_{sen} /Theophylline sensitive T cells

b) Results are expressed as mean±SEM of 4 experiments

法⁶⁾により、また、IgG-Fc レセプター陽性細胞は、20% FCS を含む RPMI-1640 培養液中で 24 時間培養後、IgG 抗ウシ赤血球ウサギ抗体（rabbit IgG anti ox-RBC）で感作したウシ赤血球（EAOx）とのロゼット形成により検索した⁷⁾。Ia 様抗原は、アルファーガンマー社の抗ヒト B 細胞抗体を用いて間接蛍光抗体法により行なった⁷⁾。

4. 混合リンパ球培養反応（mixed lymphocyte culture reaction；MLR）

以前 われわれが報告した方法により行なった⁸⁾。すなわち、培養液は、20% 非働化ヒト AB 血清、25 mM・HEPES、2 mM-L-glutamine および抗生物質（PC 100 単位/ml）SM 100 μ g /ml）を含む RPMI-1640 培養液を完全培地とした。 5×10^5 個/ml の濃度に完全培地で調整した反応細胞と 3000 R X 線照射刺激細胞を 0.1 ml ずつ丸底 マイクロプレート（NUNC 社）の well に入れ、37°C 5% CO₂ 培養器内で 5 日間培養後、1 μ Ci の methyl-³H thymidine（Sp, act. 2.0 Ci/mM）を加えた。その後、さらに 18 時間培養ののち、セルハバースター（Skatron 社製）を用い、glass filter 上に培養細胞を吸着させ乾燥後、シンチレーション液を混じ、液体シンチレーションカウンター（Packard 2450）により、³H-thymidine の取り込みを測定した。なお、実験は全て triplicate で行なった。

III. 結 果

1. 細胞表面マーカーの検討

健康ヒト末梢単核細胞からの T_{sen} 細胞の回収率は、 $3.0 \pm 2.5\%$ （mean±SEM, n=9）であった。この T_{sen} 細胞の表面マーカーを検討した結果は、表 1 に示すように、若干の C₃ receptor 陽性細胞の混入が認められたが、90% 以上が SRBC とロゼットを形成した。Ia 様抗原陽

表 2 Stimulating ability of T_{sen} cells in allogeneic MLR

Responder cell	Stimulator cell ^{a)}	³ H thymidine incorporation (c.p.m. ± SEM)	
ex. 1	A ^{b)}	T _{res} x ^{c)}	668.0 ± 88.0
	A	T _{sen} ^{d)}	11510.5 ± 2970.5
	A	Non Tx ^{e)}	11930.5 ± 558.5
	A	Ax	445.7 ± 205.1
ex. 2	A	T _{res} x	626.0 ± 170.5
	A	T _{sen} x	14458.0 ± 2243.5
	A	Non Tx	13813.0 ± 2829.5
	A	Ax	128.0 ± 75.6

a) 3000R irradiated

b) Allogeneic mononuclear cells (A)

c) Theophylline resistant T cells (T_{res})d) Theophylline sensitive T cells (T_{sen})

e) Non T fraction's cells (Non T)

表 3 Responding ability of T_{sen} cells in allogeneic MLR

Responder cell		Stimulator cell ^{a)}	³ H thymidine incorporation (c.p.m. ± SEM)
ex. 1	T _{res} ^{b)}	Ax ^{c)}	36789.5 ± 4323.5
	T _{sen} ^{d)}	Ax	18924.3 ± 5944.4
	T _{total} ^{e)}	Ax	34516.4 ± 2893.1
ex. 2	T _{res}	Ax	19612.4 ± 3721.6
	T _{sen}	Ax	13367.5 ± 69.5
	T _{total}	Ax	20301.3 ± 1618.4

a) 3000R irradiated

b) Theophylline resistant T cells (T_{res})

c) Allogeneic mononuclear cells (A)

d) Theophylline sensitive T cells (T_{sen})e) Unseparated T cells (T_{total})

性細胞は $31.8 \pm 5.5\%$ (mean $\pm$ SEM, $n=6$), IgG-Fc レセプター陽性細胞は $72.0 \pm 7.1\%$ (mean $\pm$ SEM, $n=4$) であり, 未分画T細胞 (T_{total}) の Ia 様抗原および IgG-Fc レセプター陽性率 (それぞれ $7.6 \pm 3.1\%$, $n=4$, $19.3 \pm 4.8\%$, $n=5$)⁹⁾ に比較して有意に高い値を示した (Ia 様抗原; $P<0.001$, IgG-Fc レセプター; $P<0.001$). なお, T_{res} 細胞の Ia 様抗原および IgG-Fc レセプター陽性率は, それぞれ $2.5 \pm 0.6\%$, $4.9 \pm 3.0\%$ であった.

2. 混合リンバ球培養反応

1) 同種混合リンバ球培養反応 (allogeneic MLR)

健全ヒト末梢単核細胞を反応細胞とし, 第3者の T_{sen} , T_{res} , および non T細胞を刺激細胞にした時の allogeneic MLR の結果を表2に示した. 通常の MLR に おいてT細胞には刺激能が存在しないと言われている

が¹⁰⁾, テオフィリンにより, T_{sen} と T_{res} 細胞分画に分離すると, T_{res} 細胞には, 刺激能は存在しないが, T_{sen} 細胞には, non T細胞と同じくらいの強い刺激能が存在することが明らかになった. 一方, T_{res} および T_{sen} 細胞とも, アロ抗原刺激に対する反応性は保持しているが, T_{res} 細胞の方が強く反応した (表3).

2) 自己混合リンバ球培養反応 (autologous MLR)

テオフィリン処理により分離した T_{res} と T_{sen} 細胞および未分画T細胞 (T_{total}), non T細胞間で, autologous MLR を施行した. allogeneic MLR において, non T細胞と同じくらいの刺激能を有した T_{sen} 細胞には, 自己未分画 T, T_{sen} および T_{res} 細胞に対して刺激能は有していないことが判明した (表4). また, non T細胞を刺激細胞にした場合, 未分画T細胞は, 自己 non T細胞に対して増殖反応を起こす. しかし, T細胞を T_{res}

表 4 Autologous MLR of T cell subsets

Responder cells	Stimulator cells ^{a)}	³ H thymidine incorporation (c.p.m $\pm$ SEM)			
		ex. 1	ex. 2	ex. 3	ex. 4
T _{res} ^{b)}	T _{res} X	218.0 $\pm$ 162.9	438.7 $\pm$ 248.0	N.D	N.D
T _{res}	T _{sen} X ^{c)}	245.0 $\pm$ 158.4	362.6 $\pm$ 250.6	N.D	N.D
T _{res}	Non T _x ^{d)}	3347.0 $\pm$ 282.0	4286.3 $\pm$ 274.3	11683.4 $\pm$ 918.6	22992.3 $\pm$ 1312.3
T _{sen}	T _{res} X	469.0 $\pm$ 229.9	246.3 $\pm$ 76.3	N.D	N.D
T _{sen}	T _{sen} X	217.0 $\pm$ 58.8	334.7 $\pm$ 79.5	N.D	N.D
T _{sen}	Non T _x	828.5 $\pm$ 75.5	442.3 $\pm$ 226.9	956.3 $\pm$ 110.5	1100.4 $\pm$ 386.2
T _{total} ^{e)}	T _{res} X	462.4 $\pm$ 62.4	823.5 $\pm$ 63.5	N.D	N.D
T _{total}	T _{sen}	615.5 $\pm$ 112.5	470.3 $\pm$ 82.4	N.D	N.D
T _{total}	Non T _x	N.D	6618.4 $\pm$ 982.5	32218.5 $\pm$ 7762.4	36447.1 $\pm$ 8618.4

a) 3000R irradiated

b) Theophylline resistant T cells (T_{res})c) Theophylline sensitive T cells (T_{sen})

d) Non T fraction's cells (Non T)

e) Unseparated T cells (T_{total})

細胞および T_{sen} 細胞に分離すると, T_{sen} 細胞には自己 nonT 細胞に対する反応性は全く認められなくなった. 一方, T_{res} 細胞の方には, 反応性が残っているが, 未分画 T 細胞の反応の大きさに比べ, ³H-TdR の取り込みは有意に低下していた (% reduction 45.2 $\pm$ 13.1%, mean $\pm$ SEM, n=3).

IV. 考 案

ヒト末梢 T 細胞をテオフィリンで処理すると, SR BC とのロゼット形成能を失う細胞分画 (T_{sen} 細胞) と失わない分画 (T_{res} 細胞) の 2 分画に分離することが可能である^{5,11)}. この T_{sen} 細胞には, 矢田らの報告と同様⁹⁾, Ig-G Fc レセプター陽性細胞 (T_Y 細胞) が 72.0 $\pm$ 7.1% と非常に高率に含まれていた. Ia 様抗原陽性細胞も 31.8 $\pm$ 5.5% と高く, 用いた抗 Ia 様抗体の種類および T_{sen} 細胞の分離法に差違はあるが, Schuurman らとほぼ同様の結果であった¹²⁾. T_{sen} 細胞中のペルオキシダーゼ染色陽性細胞および C₃ レセプター陽性細胞は, 0.4 $\pm$ 0.1% および 3.5 $\pm$ 1.5% であり (表 1 参照). Ia⁺ 細胞の比率の増加が, 末梢 B 細胞や単球などの Ia⁺ 細胞の T_{sen} 細胞分画への混入のためであるとは考えられない. 一般に, Ia 様抗原は, B 細胞・単球・上皮細胞・顆粒球系および赤血球系前駆細胞やある種の白血病細胞表面に存在するといわれている¹³⁻¹⁵⁾. また, in vitro において, phytohemagglutinine (PHA) や pokeweed mitogen

(PWM) などの mitogen や, アロ抗原, PPD, tetanus toxoid のような特異抗原で刺激され活性化された T 細胞¹⁶⁻¹⁸⁾ および骨髓移植後 graft versus host disease を起こしている患者の末梢 T 細胞などにも表現されている¹⁹⁾. さらに, 正常ヒト末梢 T 細胞にもわずかではあるが Ia 様抗原陽性 T 細胞 (Ia⁺ T 細胞) の存在すること²⁰⁾, かつ, Ia⁺ T 細胞は IgG-Fc receptor 陽性の T 細胞分画にのみ存在するとの報告があり²¹⁾, T_{sen} 細胞分画には, IgG-Fc レセプター陽性 T 細胞が 70% 以上含まれていることからみても, Ia⁺ T 細胞が濃縮されてきているものと考えられる.

従来, allogenic MLR において刺激能をもつ細胞は B 細胞や単球であり T 細胞には刺激能は存在しないといわれていたが¹⁰⁾, 近年, PHA やアロ抗原で活性化された T 細胞には強い刺激能が存在するとの報告がみられる^{22, 23)}. この活性化 T 細胞を抗 Ia 様抗体で処理すると MLC 反応が阻止されること²²⁾, あるいは活性化 T 細胞を cell sorter により HLA-DR 抗原陽性 T 細胞と陰性 T 細胞に分離すると DR 抗原 陽性 T 細胞の方に強い刺激作用が存在すること²³⁾, などより, T 細胞表面上の Ia 様抗原が MLC における刺激能に関係していると考えられている. テオフィリン処理により分画した T_{res}, T_{sen} 細胞の allogeneic MLR における刺激能をみると T_{res} 細胞には, 刺激能は認められなかったが, T_{sen} 細胞には non T 細胞と同じくらいの刺激能が存在した (表 2 参照). T_{sen}

細胞の刺激能は、この分画や混入しているごくわずかのB細胞や単球のためとは考えにくい。それでは、その T_{sen} 細胞に高率に認められるIa様抗原陽性T細胞がallogeneic MLRの刺激能に関与しているのであろうか。われわれの実験では、 T_{sen} 細胞の中の Ia^+ 細胞は30数%であり、non T細胞には70数%と2倍以上の Ia^+ 細胞が含まれているにもかかわらず、allogeneic MLRにおける刺激能は同程度であった(表2参照)。この事実から、われわれの用いた抗B細胞抗体で検出されるIa様抗原のみで、 T_{sen} 細胞のallogeneic MLRの刺激能を説明することはできないであろう。1次MLRにおける刺激能は、HLA-D領域遺伝子群で支配される抗原特にHLA-D抗原に存在するといわれていること、また、HLA-DとDR抗原(Ia様抗原)は密接に連鎖した抗原であるということから考えると、 T_{sen} 細胞にはIa様抗原以上にHLA-D抗原陽性細胞が含まれている可能性が示唆される。また、 T_{res} 、 T_{sen} 細胞ともに、アロ抗原刺激に対しては反応性を保持しているにもかかわらず、 T_{res} 細胞の方が強く反応しているのは、 T_{sen} 細胞が高率にIgG-Fcレセプターをもち、 T_{sen} 細胞中のこの細胞群がアロ抗原刺激に対する反応性が低い²⁴⁾と推測させる。

allogeneic MLRにおいて、刺激能を有するこの T_{sen} 細胞は、自己未分画T細胞あるいは、自己 T_{sen} および T_{res} 細胞に対しては、何ら刺激作用を示さなかった(表4参照)。自己のB細胞や単球に反応し増殖するT細胞(自己反応性T細胞)は、自己のHLA-DR抗原(Ia様抗原)または、これと密接に関連した抗原を認識して反応する²⁵⁾。PHAで活性化されたT細胞やアロ抗原で活性化されたDR⁺T細胞にも、自己のT細胞に対する刺激能が存在すると言われている^{23,26)}。前者の活性化

T細胞はその60数%がIa様抗原陽性であり、後者はcell sorterによりDR⁺T細胞のみを選択して得ており、われわれの分離した T_{sen} 細胞のIa様抗原陽性率は両者よりもかなり低い。そのため、 T_{sen} 細胞には、自己T細胞に対する刺激能が発現されていないのかもしれない。また、興味あることは、T細胞をテオフィリンにより T_{sen} と T_{res} 細胞の2分画に分離すると、自己のnon T細胞に対する反応性が低下することである。 T_{res} 細胞には、反応性が残っているが、未分画T細胞(T_{total})の反応に比較して有意に低下していた(表4参照)。

Palacios^{27,28)}らは、autologous MLRの反応細胞は自己赤血球とロゼット形成能を有するT細胞分画に属し、ナイロンウール付着性、テオフィリン抵抗性であり、Ig-GおよびIg-M Fcレセプターを有しないと報告している。われわれの得た T_{res} 細胞は、自己non T細胞に対する反応性を残しているが、これのみでは未分画T細胞の自己non T細胞に対する反応より低い。われわれはこの T_{res} 細胞に10~20%の濃度の T_{sen} 細胞を添加することにより、autologous MLRの反応の大きさが、未分画T細胞のそれと同程度に回復するという結果を得ている(未発表データ)。このことは、自己のnon T細胞に反応するためにはT細胞間の協同作用が必要である可能性を示唆している。

臨床的には、自己免疫疾患の1つであるSLE^{29,30)}、Sjögren症候群³¹⁾、原発性胆汁性肝硬変等³²⁾では、autologous MLRが欠如ないしは低下しているとの報告がみられる。これらの疾患において、 T_{res} 、 T_{sen} 細胞の量的および質的異常が存在するかどうか検討を加えることは興味あることであり、autologous MLRの機序を解明していく上での1つの手段となると考えられる。

文 献

- 1) Woody, J.N., Sell, K.W.: Characteristics of the "active rosette test". I. Technical considerations of the test and comments. *J. Immunol. Methods* 8: 331~338, 1975.
- 2) Moretta, L., Ferrarini, M., Mingari, M.C., Moretta, A., Webb, S.R.: Subpopulations of human T cells identified by receptors for immunoglobulins and mitogen responsiveness. *J. Immunol.*, 117: 2171~2174, 1976.
- 3) Reisner, Y., Pahwa, S., Chiao, J.W., Sharon N., Evans, R.L., Good, R.A.: Separation of antibody helper and antibody suppressor human T cells by using soybean agglutinin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 77: 6778~6782, 1980.
- 4) Reinherz, E.L., Kung, P.C., Goldstein, G., Schlossman, S.F.: A monoclonal antibody with selective reactivity with functionally mature human thymocytes and all peripheral human T cells. *J. Immunol.*, 123: 1312~1317, 1979.
- 5) 矢田純一, 田中順子: Fcレセプターに修飾を加えないヒトT γ 細胞の単離法. 日本臨床免疫学会会誌, 3: 50~52, 1980.
- 6) 橘武彦, 吉田明子: ヒトのT細胞, B細胞の微量測定法, 免疫実験操作法 A, 445~462, 1975.

- 7) Billing, R., Rafizadeh, B., Drew, I., Hartman, G., Gale, R., Terasaki, P. : Human B lymphocyte antigens expressed by lymphocytic and myelocytic leukemia cells. *J. Exp. Med.*, 144 : 197~178, 1976.
- 8) Kai, S., Hamano, T., Fujita, S., Nakamuta, K., Hara, H., Nagai, K. : Suppression of mitogen and alloantigen induced proliferation by chronic lymphocytic leukemic cells of T cell origin. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 17 : 427~438, 1980.
- 9) 甲斐俊朗, 伊福秀貴, 原宏, 永井清保 : 同種混合リンパ球培養により誘導されるT細胞コロニーに関する研究. *日本血液学会雑誌*, 44 : 1117~1123, 1981.
- 10) Opels, G., Kiuchi, M., Takasugi, M., Terasaki, P. : Autologous stimulation of human lymphocyte subpopulations. *J. Exp. Med.* 142 : 1327~1333, 1975.
- 11) Limatibul, S., Shore, A., Dosch, H.M., Gelfand, E.W. : Thophylline modulation of E-rossette formation. *Clin. Exp. Immunol.* 33 : 503~513, 1978.
- 12) Schuurman, R.K.B., Gelfand, E.W., Matheson, D., Zimmerman, B., Dosch, H.M. : Identification of Ia on a subpopulation of human T lymphocytes that stimulate in a mixed lymphocytic reaction. *J. Immunol.* 124 : 1924~1928, 1980.
- 13) Winchester, R.J., Ross, G.D., Jarowski, C.I., Wang, C.Y., Halper, J., Broxmeyer, H.E : Expression of Ia-like antigen molecules on human granulocytes during early phases of differentiation. *proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 74 : 4012~4016, 1977.
- 14) Cline, M.J., Billing, R. : Antigens expressed by human B lymphocytes and myeloid stem cells. *J. Exp. Med.* 146 : 1143~1145, 1977.
- 15) Schlossman, S.F., Chess, L., Humphreys, R.E., Strominger, J.L. : Distribution of Ia-like molecules on the surface of normal and leukemic human cells. *proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 73 : 1288~1292, 1976.
- 16) Ko, H.S., Fu, S.M., Winchester, R.J., Yu, D. A. Y., kunkel, H.G. : Ia determinants on stimulated human T lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 150: 246~255, 1979.
- 17) De Wolf, W.C., Schlossman, S.F., Yunis, E.J. : DRW antisera react with activated T cells. *J. Immunol.* 122 : 1780~1784, 1979.
- 18) Evans, R.L., Faldetta, T.J., Humphreys, R.E., Pratt, D.M., Yunis, H.J., Schlossman, S.F. : Peripheral human T cells sensitized in mixed leukocyte culture synthesize and express Ia-like antigens. *J. Exp. Med.* 148 : 1440~1445, 1978.
- 19) Reinherz, E.L., Perkman, L.R., Rapoport, J., Resen, F.C., Schlossman, S.F. : Aberrations of suppressor T cells in human graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.* 300 : 1061~1068, 1979.
- 20) Fu, S.M., Chiorazzi, N., Wang, C.Y., Montazeri, G., Kunkel, H.G., Ko, H.S., Gottlieb, A. B. : Ia-bearing T lymphocytes in man. *J. Exp. Med.* 148 : 1423~1428, 1978.
- 21) Kaszubowski, P.A., Goodwin, J.S., Williams Jr. K.C. : Ia antigen on the surface of a subfraction of cells that bear Fc receptors for IgG. *J. Immunol.* 124 : 1075~1078, 1980.
- 22) Indiveri, F., Wilson, B.S., Russo, C., Quaranta, V., Pellegrino, M.A., Ferrone, S. : Ia-like antigens on human T lymphocytes : Relationship to other surface markers, role in mixed lymphocyte reactions, and structural profile. *J. Immunol.* 125 : 2673~2678, 1980.
- 23) Engleman, E.G., Benike, C.J., Charron, D.J. : Ia antigen on peripheral blood mononuclear leukocytes in man. *J. Exp. Med.* 152 : 114s~126s, 1980.
- 24) Gebel, H.M., Radaj, P.A., Holmes, D., Schwartz, B.D., Rodey, G.E. : Functional characteristics of T_G and T_{nonG} cells in a three party MLR. *J. Immunol.* 126 : 118~121, 1981.
- 25) Hausman, P.B., Stobo, J.D. : Specificities and functions of a human autologous reactive cell. *J. Exp. Med.* 149 : 1537~1542, 1979.
- 26) Russo, C., Indiveri, F., Quaranta, V., Molinaro, G.A., Pellegrino, M.A., Ferrone, S. : Stimulation of human T lymphocytes by PHA-activated autologous T lymphocytes : Analysis of the role of Ia-like antigens with monoclonal antibodies, *Immunogenetics*, 12 : 267~274, 1981.

- 27) Palacios, R., Llorente, L., Alarcón-Segovia, D., Rufz-Arguelles, A., Díaz-Jouanen, E. : Autologous rosette-forming T cells as the responding cells in human autologous mixed-lymphocyte reaction. *J. Clin. Invest.* 65 : 1527~1530, 1980.
- 28) Palacios, R., Alarcón-Segovia, D., Llorente, L., Rufz-Arguelles, A., Díaz-Jouanen, E. : Human post-thymic precursor cells in health and disease. *Immunol.* 42 : 127~135, 1981.
- 29) Sakane, T., Steinberg, A.D., Green, I. : Failure of autologous mixed lymphocyte reactions between T and nonT cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 75 : 3464~3468, 1978.
- 30) 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.
- 31) Miyasaka, N., Sanvezie, B., Pierce, D.A., Daniels, T.E., Talel, N. : Decreased autologous mixed lymphocyte reaction in Sjögren's syndrome. *J. Clin. Invest.*, 66 : 928~933, 1980.
- 32) James, S.P., Elson, C.O., Waggoner, J. G., Jones, E.A. : Deficiency of the autologous mixed lymphocyte reaction in patients with primary biliary cirrhosis. *J. Clin. Invest.*, 66 : 1305~1310, 1980.
-