健康小児，小児白血病および若年性関節リウマチ 患児における Killer cell population の検討

阿 部 好 正

**Studies on K-cell Population in Normal Children and Patients
with Leukemia and Juvenile Rheumatoid Arthritis**

Yoshimasa Abe

Department of Pediatrics, Kyorin University, School of Medicine

【Summary】

K-cell population in normal healthy children was studied by means of a microplate method so as to make a comparison with that in normal adults, and K-cell population in patients with leukemia and juvenile rheumatoid arthritis (JRA) were investigated. Sixteen normal children showed values of $5.75 \pm 1.78\%$ ($M \pm SD$), there being no significant difference between these values and values of $6.42 \pm 1.56\%$ in 12 normal adults. Thirteen children with leukemia had a K-cell population of $2.55 \pm 1.36\%$, there being a significant difference ($P < 0.001$) between these values and those of the normal children. In case of intractable recurrent leukemia, the values were significantly lower. The values of $4.55 \pm 2.48\%$ in 13 JRA patients were not significantly different from the values of the normal children.

After the preincubation of lymphocytes in aggregated IgG or the sera of the patients with leukemia, the K-cell population significantly decreased in both media compared with the control groups.

Conclusion: There was lower K-cell population in leukemia. Further, the K-cell population significantly decreased in intractable cases. The sera of leukemic children showed a reduced K-cell population, suggesting that there is a factor which blocks the Fc-receptor of K-cell.

Key words: Killer cell (K-cell) population

Antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC)

Microplate method

Leukemia

Juvenile rheumatoid arthritis (JRA)

【概 要】

健康小児の K-cell population をマイクロプレート法にて測定し健康成人値と比較した。また小児白血病および JRA 患児の K-cell population の検討を行った。健康小児 16 例の値は $5.75 \pm 1.78\%$ ($M \pm SD$) であった。健康成人 12 例の値は $6.42 \pm 1.56\%$ で両者に有意差は認めなかった。白血病患児 13 例における値は $2.55 \pm 1.36\%$ で健康小児値と比べ有意差 ($P < 0.001$) を認め、また再発を繰り返している難治症例は更に有意な低値を示した。JRA 患児 13 例の値は $4.55 \pm 2.48\%$ で健康小児値と有意差を認めなかった。

つぎに白血病患児血清および aggregated IgG 中での正常リンパ球の preincubation 後に、K-cell population に与える影響を検討したところ、いずれも対照に比べ有意な低下を認めた。

結論：小児白血病の K-cell population は低値を示し、難治症例では更に有意な低値であった。また白血病患児血清は K-cell population を低下させ、K-cell の Fc-receptor をブロックする因子の存在が示唆された。

I. はじめに

生体がその免疫防衛として示す cytotoxicity の 1 つに antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (以下 ADCC と略す) がある。ADCC は特異抗体の存在下で標的細胞を破壊する細胞性免疫で、抗体が関与していることから体液性免疫と細胞性免疫の中間をなす現象とも考えられ、II 型アレルギーに該当する反応である¹⁾。ADCC の効果細胞であるリンパ球は Killer-cell (以下 K-cell と略す) とよばれ、Fc-receptor を有し、標的細胞表面抗原に付着した特異抗体 (主に IgG) の Fc と結合し、extracellular cytolysis をもたらす²⁾。この際必要とされる抗体量は補体依存性細胞障害に比べ $100 \sim 100,000$ 分の 1 で十分といわれている³⁾。このことから ADCC は感染症初期の細菌あるいはウィルス感染細胞に対し、さらには再感染防止に作用するものと考えられる。また補体系の活性化が生じにくい粘膜表面での防禦機能としても重要な役割をなしているとの報告もある⁴⁾。腫瘍免疫においても、生体の免疫監視機構としてや腫瘍の駆除機構として ADCC は注目されつつある。また自己免疫疾患における ADCC の自己傷害作用も無視できないものと思われる。K-cell はヒツジ赤血球との親和性が低く⁵⁾、表面に免疫グロブリンを有さないリンパ球であるが、他に T-cell, B-cell の一部や macrophage, monocyte, granulocyte の一部も Fc-receptor を有し ADCC 反応を示すことがわかっている²⁾。

従来 ADCC の機能を検討するにあたって標的細胞に取り込まれた ^{51}Cr が、細胞の破壊により放出される量をカウントする方法が主体をなしていた。つまり一定数の標的細胞にある割合でリンパ球を混合培養しリンパ球中の K-cell の活性をみる方法であった。

今回、著者は Biberfeld ら⁶⁾ のブランク法を銭谷らが

改変したマイクロプレート法を用いて ADCC を K-cell population の見地より測定し、健康小児および健康成人の値を求め、その値を基準にして小児白血病および若年性関節リウマチ (以下 JRA と略す) 患児の K-cell population を検討した。また aggregated IgG や白血病患児血清を用いて正常リンパ球の preincubation を行い、これらの K-cell population に与える影響につき検討した。

II. 方 法

K-cell population の測定 (図 1)

標的細胞はヒツジ赤血球 (以下 SRBC と略す) を用い phosphate buffered saline (以下 PBS と略す) 中に 1×10^9 個/ml に調整してマイクロプレート (Falcon 3034) の各孔に $10 \mu\text{l}$ ずつ滴下し、プレートを 350 G にて 10 分間遠心後、PBS 内で反転させ約 1 時間静置し過剰の SRBC を除去し、プレート底面に SRBC の単層をつくった。

リンパ球は、被検者より採血したヘパリン加末梢血 3 ml に貪食細胞除去のため 0.5% シリカ懸濁液 0.3 ml を混ぜ 37°C 1 時間保温の後、Ficoll-Conray 比重遠心法にて分離した。分離したリンパ球は PBS にて 3 回洗浄し 20 mM HEPES 加 RPMI 1640・10% FCS 液にて 2×10^6 個/ml に調整した。

次に各孔にこのリンパ球浮遊液 $1 \mu\text{l}$ と至適濃度 ($0.5 \mu\text{g/ml}$) の抗 SRBC 家兔血清 IgG・RPMI 液 $1 \mu\text{l}$ を加え、 37°C 3 時間保温後 0.25% glutaraldehyde と 0.015% brilliant cresyl blue を加えた 1.0% agarose で固定染色を行い検鏡した。対照として抗 SRBC 抗体を加えない系をつくった。

算定はリンパ球を約 1,000 個数え、その中に含まれるブランク形成リンパ球数との比率をパーセントで求め、

図 1 Microplate method

対照を差し引き K-cell population とした。

heat aggregated human IgG (以下 HAHG と略す) : リンパ球の前処置に用いる HAHG は, MILES Lab., INC. の human IgG, LYO. を用い, PBS にて $1,000 \mu\text{g}/\text{ml}$ に溶解し 63°C 15 分加熱し, この一部は PBS で 100 倍に希釈し $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ と $1,000 \mu\text{g}/\text{ml}$ の HAHG をつくった。

なお, $1,000 \mu\text{g}/\text{ml}$ HAHG は C_{1q} solid phase EIA で測定したところ $62 \mu\text{g}/\text{ml}$ を呈していた。

リンパ球の前処置: HAHG および白血病患児血清と対照として前者には PBS, 後者には健康成人血清を用いて, これら各々 1 ml と健康成人末梢血 3 ml から得られたリンパ球とを混和し 30 分間 37°C で保温後, PBS にて 3 回洗浄しブラック形成の系に供した。

白血病患児血清を用いた系での判定は, 同供血者のリンパ球を PBS 中で 37°C 30 分間保温した場合の K-cell population を 100% として比率で求め, 対照も健康成人血清を用いて同様に判定し両者を比較した。

III. 対 象

(1) 5 ヶ月から 2 歳までの健康小児 16 例, うち男児 8 例, 女児 8 例. 25 歳から 29 歳までの健康成人 12 例,

うち男児 8 例, 女児 4 例.

(2) 4 歳から 12 歳までの白血病患児 13 例, うち急性リンパ性白血病 (以下 ALL と略す) 11 例, 急性骨髄性白血病 (以下 AML と略す) 1 例, 慢性骨髄性白血病 (以下 CML と略す) 1 例で, CML を除く急性白血病の検体はすべて末梢血液像に白血病細胞を認めない時期のもので治療は 6-mercaptopurine (以下 6-MP と略す) のみ服用中のものを選んだ。

ALL 4 例と AML 1 例は再発を繰り返している症例で ALL の 1 例を除き他は検体採血日より 1 年以内に死亡しており, この 5 例は悪性度の高い群 (以下難治症例という) とした. 他の ALL 7 例は悪性度の低い群 (以下寛解症例という) で, このうち 5 例は初回寛解導入後再発がなく 2 年以上経過しているもの 4 例, 半年たったもの 1 例. 残り 2 例のうち 1 例は 2 回再発しているが再々導入後 8 ヶ月間完全寛解中の症例, もう 1 例は中枢神経白血病の再発をみているものの骨髄の再発がなく発症より 4 年以上経過している症例. ALL と AML の診断は白血病細胞の形態と peroxidase 染色所見から行った. また CML は血液像・骨髄像より明確であった。

リンパ球の前処置に用いた白血病患児血清は, ALL 5 例からのもので -80°C にて保存し実験に供した。

(3) 4 歳から 16 歳までの JRA 13 例, うち 5 例は CRP 2+ 以上で関節症状中等度以上, 2 例は CRP + で関節症状軽度かほとんど認められないもの, 6 例は寛解中で CRP は $\pm$ のもの. 他に 12 歳の女児 1 例については関節症状の変動に従って経過を追って検索を行った。

IV. 結 果

健康小児 16 例における K-cell population (図 2) は最高 10.43%, 最低 3.05% で, 平均は $5.75 \pm 1.78\%$ ($M \pm SD$) であった. 男女別では男児 8 例の平均は $5.94 \pm 2.17\%$, 女児 8 例の平均は $5.56 \pm 1.40\%$ で, 男女間に有意差を認めなかった。

健康成人 12 例における K-cell population (図 2) は最高 7.88%, 最低 2.79% で, 平均は $6.42 \pm 1.56\%$ であった. 男女別では男性 8 例の平均は $6.15 \pm 1.74\%$, 女性 4 例の平均は $6.97 \pm 1.11\%$ で, 男女間に有意差を認めなかった. また小児と成人との比較においても有意差は認めなかった。

白血病患児 13 例における K-cell population (図 3) は最高 6.15%, 最低 0.64% で, 平均は $2.55 \pm 1.36\%$, 健康小児の K-cell population との間には危険率 0.001 以下の有意差を認めた. 難治症例と寛解症例との比較

図 2 K-cell populations in normal children and adults.

では，前者 5 例の平均は $1.56 \pm 0.59\%$ ，後者 7 例の平均は $3.19 \pm 1.46\%$ であり，この両者の間には危険率 0.05 以下の有意差が認められた。

なお，CML の K-cell population を判定する際，末梢血液中の白血病細胞を除去しきれず，検鏡時リンパ球と病的細胞を形態的に区別して算定した。

JRA 患児 13 例の K-cell population (図 3) は最高 10.25%，最低 1.06% で，平均は $4.55 \pm 2.48\%$ ，健康小児の K-cell population との間に有意差は認めなかった。また CRP 2+ 以上で中等度以上の関節症状を示す群と CRP 1+ 以下で関節症状が軽度もしくは無い群との比較では，前者 5 例の平均は $6.02 \pm 2.82\%$ ，後者 8 例の平均は $3.62 \pm 1.85\%$ で，前者に高い傾向があった ($P=0.1$)。経過を追って測定した 1 例では，関節症状の増悪前 9.79%，急激な増悪時 2.14%，回復後 11.25% と関節症状に関連した変動を示したが，この間 CRP は 4+ ~ 5+ であった。

HAHG の健康成人リンパ球の K-cell population に与える影響の検討では (図 4)，HAHG 10 $\mu\text{g/ml}$ の平均は $5.1 \pm 2.6\%$ ，HAHG 1,000 $\mu\text{g/ml}$ の平均は $3.6 \pm 1.7\%$ ，これに対し PBS を用いた対照の平均は $7.3 \pm 1.8\%$ であった。前者と対照の間には危険率 0.02 以下，後者と対照の間には危険率 0.01 以下で有意差を認めた。

次に白血病患児血清 5 検体の健康成人リンパ球の K-

図 3 K-cell populations in leukemia and JRA

図 4 The influence on K-cell population of preincubation of normal human lymphocyte in heat aggregated human IgG

cell population に及ぼす影響をみた結果は下記に示すように評価し，健康成人血清による対照と比較した (図 5)。

患児もしくは健康成人血清の処置 (37°C 30 分) 後のリンパ球の K-cell population
同時に採血した同供血者のリンパ球を PBS 中で 37°C 30 分おいてからの K-cell population $\times 100\%$

図5 The influence on K-cell population of preincubation of normal lymphocyte in leukemia sera.

患児血清処置のものは最高94.0%，最低43.9%で，平均は65.0±19.4%であった．これに對し対照は最高139.5%，最低102.1%で，平均は117.6±19.5%，両者の間には危険率0.01以下で有意差を認めた．

V. 考 案

(1) 小児の K-cell population の正常値に関する報告は少なく，著者が1981年5月に1～2歳の健康小児8例の平均は4.9±1.7%，4～5歳の8例の平均は5.0±2.0%であったと発表した後^{8,9)}，鈴木ら(1981年11月)¹⁰⁾は1～13歳の10例における平均は6.03±1.25%と述べているにすぎない．成人における正常値は錢谷ら¹¹⁾は7.04±1.71% (n=36)，松本ら¹²⁾は7.3±2.5% (n=15)，直江ら¹³⁾は6.6±2.4% (n=16)，小松ら¹⁴⁾は6.6±2.1% (n=34)，八木ら¹⁵⁾は7.30±1.93% (n=31)と報告している．

K-cell population における年齢別の検討で，小松ら¹⁴⁾は60歳未満 (n=20)の平均は6.8±1.9%，60～80歳 (n=14)の平均は6.5±2.4%で有意差を認めなかったとしている．

小児および成人を対象とした著者の検討では，小児の平均値は成人のものに比して低値を示したが，両者の間に有意差は認めず，また男女間における有意差も小児・成人ともに認めなかった．

⁵¹Cr release 法による ADCC 活性の報告によれば，Penshow ら¹⁶⁾は女性26例，男性17例の間に有意差は無く，また20～40歳の女性17例と40～60歳の女性9例の間にも有意差が認められなかったと報告している．Edwards ら¹⁷⁾は成人110例における検討で ADCC 活性に年齢や性別による差を認めず，各個人の値は一定しているが，他人との間には有意差があったとしている．Koren ら¹⁸⁾によれば出生前3～5日の piglet の ADCC 活性を測定したところ adult と同様の活性があったという．

K-cell population はリンパ球全体における K-cell の比率であり，⁵¹Cr release 法による ADCC 活性の測定は一定数のリンパ球が示す活性を表わしたもので，個々の K-cell の平均的活性が各個人によって異なっていれば当然両者の相関性は無いものと考えられるが，佐藤ら¹⁹⁾の発表ではこの両者はよく相関するとしている．本研究において年齢や性が異なっても K-cell population に有意差が認められず，⁵¹Cr release 法の結果と同様であり，個々の K-cell の平均的活性には大きな差がないものと思われる．

2) 悪性新生物の排除に ADCC が生体にとって重要な免疫機能である可能性は，Aya²⁰⁾らが Epstein-Barr virus transformed cell に対する ADCC 機能を報告して以来注目されてきている．著者は本研究で白血病患児血清が健康成人リンパ球の K-cell population を有意に低下せしめることを示したが，このことは白血病患児血清中に K-cell の活性を抑制する因子が存在することを示唆している．Harris²¹⁾は白血病患者血清には抗白血病細胞抗体が存在するという諸家の報告をあげ，その免疫反応が有効に働かない理由の1つとして ADCC を抑制する因子の存在を示した Hersey ら²²⁾の文献を紹介している．石谷は²³⁾白血病患者7例中2例に，その血清中に正常リンパ球の ADCC 活性を抑える作用があったと報告し“blocking factor”の存在が示唆されると記しており，著者の結果と合致している．

高屋ら²⁴⁾は成人 T-cell 白血病における非白血病リンパ球の ADCC 活性に異常があったことを指摘している．岩波ら(1982年6月)も²⁵⁾寛解維持療法中の小児白血病の ADCC 活性は健康人と比べ有意に低下 (P<0.01) していたと発表している．また Hersey ら²²⁾は AML 患者で骨髄の再発が確認される2週間前に急速な ADCC 活性の低下を呈した症例を報告している．本研究においても小児白血病の K-cell population は正常値と比べ有意に低下しており，難治症例にさらに低い傾向が認められ，上記諸家の ADCC 活性の結果と同じ傾向を示して

いた。

悪性固形腫瘍における K-cell population の報告では、八木ら¹⁵⁾は悪性甲状腺腫瘍と良性甲状腺腫を比較し、前者は有意に低値であったと記している。また小松ら¹⁴⁾によれば胃癌患者の術後に K-cell population の上昇を認めた症例は経過が良好で、進行癌では低値を示す傾向があったという。Milgom ら²⁶⁾は悪性腫瘍の増大は effector cell を活性化し ADCC 活性が高められたと報告している。また Stratton ら²⁷⁾は固形腫瘍で ADCC 活性の低下している場合について、その原因は腫瘍細胞に K-cell が反応し、K-cell が消費されるためであり、治療により ADCC 活性が増加するのは腫瘍細胞が減少することで K-cell の消費が減ることによるとしている。しかし寛解維持療法中の小児白血病において ADCC 活性の低下²⁵⁾や K-cell population の低値が認められ、その理由として患者の K-cell が生来減少していたか、維持療法の影響か、あるいは前述したような ADCC 抑制因子の存在が示唆される。

Hersh ら²⁸⁾は doxorubicin や cyclophosphamide などの抗癌剤は in vitro では ADCC 活性に影響しないが、in vivo、つまり化学療法を受けている患者では、ADCC 活性は抗癌剤投与後 4～5 日間著しく抑制され、その後間もなく回復することから、effector cell は short lived rapid turning over population であると記している。

本研究の症例は寛解維持療法に 6-MP の内服を行っており、その影響は対照をおいて検討できないので不明であるが、本研究では難治症例の検討も 6-MP のみの治療中におけるもので、難治症例は寛解症例より有意に低い K-cell population を呈していたことから、少なくとも難治症例における低値の原因には 6-MP 以外のものもあると思われる。

Carpentier ら²⁹⁾は成人白血病における immune complex (以下 I.C. と略す) を C_{1q} binding assay や Raji cell assay により測定し、I.C. は増悪時高く、寛解時正常化することや、初診時 I.C. が陽性のものは予後が悪い傾向があったと報告している。本邦においても小谷ら³⁰⁾は ALL 33 例に I.C. を認め、再発 3 ヶ月以内のものに I.C. を認める頻度が高かったと報告している。I.C. や I.C. に免疫学的に類似した性質を有している aggregated IgG³¹⁾は K-cell の Fc-receptor を塞ぎ ADCC 活性を抑制する因子として知られている³²⁾。著者も本研究でごく微量の HAAG により正常リンパ球の K-cell population は有意に低下することを認めた。白血病難治症例における K-cell population の低値が I.C. によるものなのか、また白血病患児血清に認められた K-cell 抑制

因子は I.C. なのか、今後検討すべきことと思われる。

3) JRA における ADCC の報告は少なく、慢性関節リウマチ (以下 RA と略す) における報告をみると、小松らは RA の K-cell population は正常者と有意差を示さなかったと記している。また RA の ADCC 活性の検討では Isturig ら³³⁾や McGill ら³⁴⁾は病状が増悪するほど ADCC 活性は低下したと報告しているが、逆に Diaz-Jouanen ら³⁵⁾や Panayi ら³⁶⁾は RA の ADCC 活性と対照の間に有意差は認められなかったとしており一定した傾向は示されていない。Diaz-Jouanen ら³⁵⁾は RA の滑液中のリンパ球は ADCC 活性が非常に減少しており、12～18 時間 37°C の preincubation の後でも ADCC 活性の増加が認められなかったことから、滑液中のリンパ球の K-cell は枯渇しており、K-cell の Fc-receptor が I.C. 等により塞がれているのではなく、damaging tissue への K-cell の consumption や sequestration を示唆すると記している。しかし Abrahamsen ら³⁷⁾によれば RA や JRA の滑膜組織より elution したリンパ球の ADCC 活性は、患者末梢血リンパ球の ADCC 活性より有意に低値を示していたとしており、K-cell の sequestration を否定している。本研究における JRA の K-cell population は正常値と比べ有意差を認めなかったが、症状の重い群に K-cell population は高値を示す傾向があった。しかし著者の経験した 1 症例は、関節症状の急な増悪に伴い K-cell population の一時的な減少を認めた。このことから K-cell は関節病変の悪化に関連しており、慢性的に関節症状がある場合には過剰に代償されているのではないかと考えられた。

なお、活動期の JRA 患者血清の正常リンパ球の K-cell population に与える影響についての検索では、4 検体につき測定し、対照 4.03% に対し 3.73～2.49% (平均 3.01%) で抑制傾向がみられたが、それにもかかわらず JRA の K-cell population は活動期のものに高い傾向が認められ、その機序に関しては検討中である。

VI. 結 語

1) 健康小児 5 ヶ月から 2 歳までの 16 人の K-cell population は $5.75 \pm 1.78\%$ で、男女間に有意差を認めなかった。また成人値とも有意差はなかった。

2) 小児白血病の K-cell population は健康小児に比し有意に低下しており、難治なものに低い傾向がみられた。

3) 白血病患者血清は正常リンパ球の K-cell population を減少させる作用を有することがわかった。

4) JRA の K-cell population は健康小児に比べ有意

差は認めなかったが、関節症状の増悪に伴って K-cell population が減少する症例を経験した。

本論文の一部は昭和 56 年 5 月 15 日、第 84 回 日本小児科学会総会において発表した。

(本論文の御校閲を賜りました市橋治雄主任教授ならびに本研究の御指導を賜りました渡辺言夫教授に深謝いたします。

また一部検体を提供して下さった都立駒込病院小児科部長の工藤久雄先生に感謝いたします。)

文 献

- 1) 京極方久：自己免疫病の疾患モデル：自己免疫と免疫不全。織田・阿部・中川・他 7 名編集，永井書店，東京，1980，pp. 68～69.
- 2) 矢田純一：免疫反応の細胞生物学。新小児医学大系 19A，小児感染免疫学 I，中山書店，東京，1979，pp. 59～73.
- 3) Shore, S.L., Nahmias, A.J., Starr, S.E., et al.: Detection of cell-dependent cytotoxic antibody to cells infected with herpes simplex virus. *Nature*, 251: 350～352, 1974.
- 4) Lowell, G.H., Macdermott, R.P., Summers, P.L., et al.: Antibody dependent cell mediated antibacterial activity: K-lymphocytes, monocytes and granulocytes are effective against shigella. *J. Immunol.*, 125: 2778～2784, 1980.
- 5) West, W.H., Boozer, R.B., and Herberman, R.B.: Low affinity E-rosette formation by human K-cell. *J. Immunol.*, 120: 90～95, 1978.
- 6) Biberfeld, P., Wählin, B., Perlmann, P., et al.: A plaque technique for assay and characterization of antibody dependent cytotoxic effector (K) cells. *Scand. J. Immunol.*, 4: 859～864, 1975.
- 7) 銭谷幹男・高橋 弘・出浦正倫：マイクロプレート法による末梢血中 K cell の同定。医学のあゆみ，109: 682～684，1979.
- 8) 阿部好正・渡辺言夫：膠原病および白血病における K-cell, NK-cell の検討。日児誌，85: 1390，1981.
- 9) Abe, Y., Watanabe, N.: Immunological studies in juvenile rheumatoid arthritis. *The Ryumachi*, 21: 91～97, 1981.
- 10) 鈴木正之・山本照彦・津田正晴・他：小児気管支喘息およびアトピー性皮膚炎における K-cell population について。第 13 回日本小児感染免疫研究会発表，広島，1981.
- 11) 銭谷幹男・高橋 弘・出浦正倫・他 7 名：Anti-body dependent cell-mediated cytotoxicity. クリニカ，6: 654～661，1979.
- 12) 松本美富士・山本正彦：サルコイドーシス患者の ADCC の検討。医学のあゆみ，112: 252～254，1980.
- 13) 直江知樹・本田 仁・内藤和行・他 3 名：各疾患における K-cell population—マイクロプレート法での検討—。日臨誌，4: 136～142，1981.
- 14) 小松文夫・武内重五郎：悪性腫瘍，自己免疫疾患におけるブラーク形成法による ADCC の測定。臨床検査，24: 337～340，1980.
- 15) 八木幸夫・佐藤栄一・八木俊一：各種甲状腺疾患における末梢リンパ球中 K-cell population について。臨床免疫，12: 319～326，1980.
- 16) Penschow, J. and Mackay, I.R.: NK and K cell activity of human blood: differences according to sex, age and disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 39: 82～86, 1980.
- 17) Edwards, D.L. and Avis, F.P.: Antibody dependent cellular cytotoxicity effector cell capacity among normal individuals. *J. Immunol.* 123: 1887～1893, 1979.
- 18) Koren, H.S., Amos, D.B. and Kim, Y.B.: Natural killing and antibody dependent cellular cytotoxicity are independent immune function in the Minnesota miniature swine. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 75: 5127～5132, 1978.
- 19) 佐藤 譲・鈴木 昇：K細胞の同定と定量。第 8 回日本臨床免疫学会総会発表，東京，1980.
- 20) Aya, T., Matsuo, T., Takada, K. and Osato, T.: Antibody dependent autologous lymphocyte cytotoxicity against cells freshly transformed by Epstein-Barr virus. *Oncogenesis and herpes virus III/Part 2* pp. 711～719, de The, G., et al.: ed. Lyon (IARC scientific publication No. 24 Part 2) 1978.
- 21) Harris, R.: Leukemia antigens and immunity

- in man. *Nature*, 241 : 95~100, 1973.
- 22) Hersey, P., MacIennen, I.C.M., Campbell, A.C., et al. : Cytotoxicity against human leukemic cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 14 : 159~166, 1973.
- 23) 石谷邦男 : 白血病の免疫抑制機構とその臨床的意義. *臨床血液*, 21 : 1311~1316, 1980.
- 24) 高屋正敏・市川幸延・遠藤正之・他1名 : 成人T細胞白血病における ADCC 活性. *臨床血液*, 21 : 17~23, 1980.
- 25) 岩波 昇・川合 博・宮川幸昭・他2名 : 小児急性白血病及び悪性腫瘍患児の ADCC 活性の検討. 第10回日本臨床免疫学会総会発表, 大阪, 1982.
- 26) Milgrom, H. and Shore, S.L. : Lysis of antibody coated human red cells by peripheral blood mononuclear cells. : Alter effector profile after treatment of target cells with enzymes. *Cell Immunol.*, 39 : 178~193, 1978.
- 27) Stratton, M.L., Herz, J., Loeffler, R.A., et al. : Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in treated and nontreated cancer patients. *Cancer*, 40 : 1045~1051, 1977.
- 28) Hersh, E.M., Murphy, S.G., Gutterman, J.U., et al. : Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in human cancer. : Characterization of patient leukocyte activity and treatment effects. *Cancer*, 49 : 251~260, 1982.
- 29) Carpentier, N.A., Lange, G.T., Fiere, D.M., et al. : Clinical relevance of circulating immune complexes in human leukemia. : Association in acute leukemia of the presence of immune complexes with unfavorable prognosis. *J. Clin. Invest.* 60 : 874~884, 1977.
- 30) 水谷修紀・太神和広・他 : 小児急性リンパ性白血病における血中免疫複合体の検討. *臨床血液*, 22 : 補冊 : 111, 1982.
- 31) 広瀬俊一 : 抗体が抗原と結合して起る活性発現の機序. 免疫複合体と病変, 広瀬著, 第1版, 中外医学社, 東京, 1978, pp. 55~76.
- 32) 熊谷俊一 : ADCC 阻止による SLE 患者血清中の Immune complex の検索. *アレルギー*, 28 : 7~14, 1979.
- 33) Isturiz, M.A., De-Bracco, M.M.E., Pizzi, A.M., et al. : Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 19 : 725~730, 1976.
- 34) McGill, P.E. and Twinn, I. : Antibody-mediated cytotoxicity in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 36 : 268~270, 1977.
- 35) Diaz-Jouanen, E., Bankhurst, A.D., Williams, R.C. : Antibody-mediated lymphocytotoxicity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 19 : 133~141, 1976.
- 36) Panayi, G.S. and Corrigan, V. : Functional assay of cytotoxic lymphocyte in normal and rheumatoid subjects. *Ann. Rheum. Dis.*, 36 : 257~260, 1977.
- 37) Abrahamsen, T.G., Froland, S.S., Natvig, J.B., et al. : Antibody-dependent cytotoxicity mediated by cell eluted from synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Scand. J. Immunol.*, 6 : 1251~1261, 1977.