全身性エリテマトーデスの B 細胞刺激因子 および、反応 B 細胞の異常に関する研究

小 出 純・安倍 達・竹 内 勤
細 野 治・天 野 宏一・本 間 光 夫

**Abnormalities of B cell stimulatory factors (BSF) produced by
T cells and B cell response to BSF from patients with
systemic lupus erythematosus (SLE)**

Jun Koide, Tohru Abe, Tsutomu Takeuchi, Osamu Hosono,
Kouichi Amano and Mitsuo Homma

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University.

【Summary】

In the present study, we demonstrated that peripheral blood T lymphocytes from active patients with systemic lupus erythematosus (SLE) spontaneously produced B cell stimulatory factor (BSF) after 2 days' culture. The BSF contained B cell growth factor (BCGF) and B cell differentiation factor (BCDF) activities. These BCGF and BCDF activities spontaneously produced by T cells from active SLE patients were almost as potent as that of PHA-stimulated T cells from normal individuals and inactive SLE patients. Furthermore, B lymphocytes from active patients with SLE proliferated or secreted IgG antibody in response to BCGF or BCDF alone in the absence of anti-IgM or SAC-stimulation. Particularly, B cells from active SLE patients produced marked IgG in response to BCDF. The activity of BCGF or BCDF spontaneously secreted by T cells from active SLE patients correlated inversely with the magnitude of responsiveness of B cells in response to BCGF or BCDF.

Accordingly, the mechanism for B cell activation in patients with SLE seems to be heterogeneous. Such abnormal response to BSF and/or overproduction of BSF ultimately lead to polyclonal and even autoantigen-specific B cell expansion which result in the production of autoantibodies.

Key words : Systemic Lupus Erythematosus (SLE),
B cell stimulatory factor (BSF),
B cell growth factor (BCGF),
B cell differentiation factor (BCDF),
B cell response

【概 要】

活動期 SLE の末梢血T細胞から、無刺激で BCGF や BCDF 活性を有するB細胞刺激因子が産生されることを見いだした。一方、活動期 SLE の末梢血B細胞が、無刺激で BCGF や BCDF に反応性を有し、しかも、BCDF に対しては、有意に高反応を示すことも明らかにした。さらに活動期 SLE の個々の症例で、B 細胞刺激因子の活性値の強さと、B 細胞のそれに対する反応性の強さとの間には、有意な逆相関が認められた。

I. 緒 言

全身性エリテマトーデス（以下 SLE）は、多臓器障害性の全身性炎症性疾患で、その免疫学的特徴は、多クローン性B細胞機能亢進と、それによる各種自己抗体の産生である。かかるB細胞機能亢進の原因として、(1) B細胞固有の欠陥か、または、(2) T細胞の調節性機序の破綻がまずおこり、B細胞に対する補助効果の無秩序な増大を招来するののか、そのどちらか、あるいは両方が考えられる。

そこでわれわれは、この課題解決のアプローチとして、T細胞から産生されるB細胞刺激因子（B cell stimulatory factor : BSF）に注目し、BSFを使った新しい解析系を開発し、その系により、(1) SLE T細胞のBSF産生能と、(2) SLE B細胞のBSFに対する反応性を検討し、SLEの細胞性免疫の異常を解析することを目的とした。

II. 対象および方法

1. 対 象

患者は慶應病院に通院・入院中の SLE 40 症例で、全例 1982 年の ARA 改訂基準を満たした。活動性は、Schur の活動性指数を 2 個以上満たすものを活動性、それ以外のものを非活動性とした。対照として健康正常人 6 人を用いた。

2. 方 法

1) T・B 細胞の分離

ヘパリン加末梢血より Ficoll-Conray（比重：1.078）法より、単核球を分離し、Plastic dish (Falcon, Oxnard, CA) 付着法にて、付着細胞を除去後、AET (2-Aminoethylisothiuronium Bromide Hydrobromide) 処理 E-rosette 法により、T 細胞・非T細胞分画に分離した。さらに、非T細胞分画を OKT 3-monoclonal 抗体 (Ortho Diagnostic Systems, Raritan, NJ) と 4°C、30 分間反応させた後、家兎補体 (Pel-Freez Biological Inc., Rodgers, AR) と 37°C 30 分間反応させ、残った細胞をB細胞分画とした。Ortho. Spectrum III で、健康

人、非活動期および活動期 SLE 患者のおおの細胞純度を検定すると、T 細胞分画中、OKT 3 陽性細胞がそれぞれ平均 95%、93% および、91% 以上、また、B 細胞分画中、OKB 7 陽性細胞が 85%、82%、および、81% 以上、OKM 1 陽性細胞が 10%、13%、および、11% 以下、および、OKT 3 陽性細胞が 3%、5%、および、2% 以下であった。

2) マイトーゲン

T 細胞マイトーゲンとして、PHA-P (Difco Lab., Detroit, MI) を最終至適濃度 0.1%、B 細胞マイトーゲンとして、抗ヒト・アフィニティ精製 IgM 抗体 F (ab')₂ 成分 (μ 鎖特異性) ヤギ抗体 (Cappel Lab., Cochranville, PA) を最終至適濃度 10 μ g/ml、および、*Staphylococcus aureus* Cowan I 株 (SAC; Calbiochem Behring Corp., La Jolla, CA) を最終至適濃度 0.001% として用いた。

3) BSF の作成

T 細胞 (1×10^6 /ml) を PHA 刺激 (c), または無刺激 (s) にて 48 時間培養し、その後、培養上清を Amicon YM-5 membrane で濃縮後、Sephadex G-100 (Pharmacia) でゲルろ過し、分子量 15,000~25,000 の分画を抽出した。この分画を、Phosphate-buffered saline (PBS; 0.01 M, pH 7.2) で十分透析後、IL-2 (Electro-Nucleonics, Inc., Silver spring, MA) 依存性T細胞 (1×10^8 個) と 4°C 一晚反応させ、IL-2 活性を吸収したのち、B 細胞増殖因子 (B cell growth factor : BCGF) 活性、およびB細胞分化因子 (B cell differentiation factor : BCDF) 活性を含む、B 細胞刺激因子 (B cell stimulatory factor : BSF) を作成した。

4) 培養系

T またはB細胞を各至適濃度で 10% fetal calf serum (FCS) 加 RPMI 1640 培地に浮遊し、Culture flask (Falcon 3013, Oxnard, CA), または Microwell plate (Nunc, Inter Med, Denmark) にて、37°C、5% CO₂ incubator で至適時間培養した。

5) BCGF assay

B 細胞 (1×10^6 /ml) を抗 IgM 抗体添加、または無添加にて、BSF (最終至適濃度 10% v/v) を加え 72 時間培

Fig. 1 Gel filtration of PHA-stimulated culture sup. on Sephadex G-100 column.

養し、その後 ^3H -thymidine (New England Nuclear, Boston, MA) を加え、16 時間後回収しその取り込みにより B 細胞の増殖反応、および BSF 中の BCGF 活性を定量化した。

6) BCDF assay

B 細胞 ($2 \times 10^6/\text{ml}$) を SAC 添加、または無添加にて、BSF (最終至適濃度 10% v/v) を加え、7 日間培養し、その培養上清中に産生された IgG 量を、固相 RIA (Radioimmunoassay) で測定し、B 細胞の IgG 産生能、および BSF 中の BCDF 活性を定量化した。

7) RIA

Flexible assay plate (Falcon 3911, Oxnard, CA) に抗ヒト IgG ヤギ抗体 (Cappel Lab., Cochranville, PA) を至適濃度で $100 \mu\text{l}$ 加え、 4°C 、一晩放置した後、0.2% Bovine serum albumin (BSA; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 加 Borate-buffered saline (BBS; 0.05 M, pH 8.1) で室温 1 時間 block し BBS で 3 回洗浄した後、各培養上清 $50 \mu\text{l}$ と、 ^{125}I -標識抗ヒト IgG $50 \mu\text{l}$ を加え、 4°C に一晩放置した。その後、BBS で 5 回洗浄後、各 well の ^{125}I 活性を γ -counter で測定し、あらかじめ作成しておいた標準曲線から、各培養上清中の産生 IgG 量を換算して求めた。

8) 統計学的解析

Student t-test を用いた。

III. 結 果

1. 健常人 T 細胞の PHA 刺激後の培養上清中に含有する、BCGF, BCDF, および、IL-2 活性 (図 1)

6 例の健常人 T 細胞 ($1 \times 10^6/\text{ml}$, 50 ml) の PHA 刺激後の、濃縮培養上清をゲルろ過すると、図 1 のように、分子量約 15~25 K の分画に、黒丸で示した抗 IgM 抗体添加健常人 B 細胞を増殖する BCGF 活性、白丸で示した SAC 添加健常人 B 細胞に IgG 産生をもたらす BCDF 活性、および、星印で示した IL-2 依存性 T 細胞を増殖する IL-2 活性が同時に認められた。

そこで、この分画から、IL-2 活性を IL-2 依存性 T 細胞株 (1×10^5 個) で吸収し、その活性を完全に除去したのち、BCGF, および BCDF 活性を含有する BSF を作成した。この BSF 中の BCGF および BCDF 活性は、培養系に添加する BSF 濃度依存性であった。また、T 細胞数をかえて、培養上清に産生される BCGF, および BCDF 活性を測定すると、それら活性は、T 細胞数と比例関係を示した。

したがって、この測定系により、SLE 患者の T 細胞が産生する BCGF, および BCDF 活性と SLE 患者の B 細胞の、BCGF, および BCDF に対する反応性が定量できることが明らかとなった。

2. 非活動期または活動期 SLE 患者の、BCGF および BCDF 活性 (図 2)

反応細胞として同一健常人 B 細胞を用いて 非活動期

Fig. 2 Comparison of BCGF and BCDF activity from PHA-stimulated (ε) and non-stimulated (s) normal T lymphocytes, inactive SLE T lymphocytes, and active SLE T lymphocytes.

25例, または活動期15例のSLE患者T細胞培養上清の, BCGF活性・BCDF活性を測定した(図2). PHA非刺激(s)T細胞培養上清中の, BCGF・BCDF活性は, 当然のことながら健常人ではみられなかったが, 非活動期SLEでも, 健常人と同様にみられなかった.

しかし, 活動期SLEのT細胞培養上清は, 無刺激でも, 健常人や非活動期SLEと異なり著明なBCGFおよびBCDF活性を示した.

他方, 健常人および非活動期SLE T細胞はPHA刺激(ε)により有意に高いBCGFおよびBCDFを産生したが, 両者に有意差はなく, 活動期SLE T細胞培養上清のBCGF・BCDF活性は, むしろ低かった.

3. 非活動期または活動期SLE患者の, BCGFおよびBCDFに対する, B細胞反応性(表1・2)

SLE B細胞のBCGF・BCDFに対する反応性を比較検討するために, 同一健常人T細胞をPHAで刺激し, その上清のBSFを用いて, 健常人6例, 非活動期SLE 20例, または, 活動期SLE 9例のB細胞を抗IgM抗体, またはSAC刺激の有無で, そのBSFに対する反応性をみた.

非活動期SLEのB細胞は, 抗IgM抗体とBSF刺激により, $5,685 \pm 1,089$ cpmと, 健常人B細胞の $4,750 \pm 250$ cpmと同様, 有意な増殖反応を認め(表1), また, SACとBSF刺激により $2,025 \pm 538$ ng/mlと, 健常人の $1,856 \pm 139$ ng/mlと同様, 有意なIgG産生を認めた(表2). しかし非活動期SLEのB細胞は, 抗IgM抗

体やSACを加えず, BSFの単独刺激だけでは, 健常人のB細胞と同様, 有意な増殖反応およびIgG産生を認めなかった.

一方, 活動期SLEのB細胞は, 抗IgM抗体(-), またはSAC(-)でも, BSF単独添加のみで, 増殖反応が, $2,785 \pm 958$ cpm(表1), および, IgG産生が, $2,958 \pm 1,128$ ng/ml(表2)と, 有意な反応を認め, 健常人や非活動期SLEのB細胞とは反応性が明らかに異なっていた.

4. 活動期SLE B細胞の, 各種細胞密度における反応性(図3)

さらに, 5例の活動期SLEの無刺激B細胞の, BCGFおよびBCDFに対する反応性が, B細胞数によって, 6例の健常人刺激後B細胞とどのように異なるかを比較検討した. 図3に示すように, BCGFに対するB細胞反応性は, 1×10^5 /well以上では, 健常人B細胞(●—●)と活動期SLE B細胞(▲—▲)において有意差をみないが, しかし, 5×10^4 /well以下の低密度では, SLE B細胞が有意に高反応を呈した.

一方, BCDFに対するB細胞反応性は, 活動期SLE B細胞(△……△)が健常人B細胞(○……○)に比し, 1×10^4 /well~ 2×10^5 /wellの各細胞密度において著明に高反応を示した. とくに, 健常人B細胞では有意のIgG産生がみられない, 5×10^4 /wellの低密度において, SLE B細胞は, 2,000 ng/ml以上の大量のIgG産生が可能であった.

Table 1 Induction of B cell proliferation by costimulation with anti-IgM antibody and normal BSF

Responding B cells (1×10^5 /well)	anti-IgM ($10 \mu\text{g}/\text{ml}$)	Normal BSF (10%v/v)	Proliferative response (cpm $\pm$ S. D.)	
Normal	—	—	286 $\pm$ 35	}
	+	—	665 $\pm$ 64	
	—	+	894 $\pm$ 157	
	+	+	4750 $\pm$ 250	
Inactive SLE	—	—	165 $\pm$ 52	} n.s.
	+	—	327 $\pm$ 88	
	—	+	985 $\pm$ 211	
	+	+	5685 $\pm$ 1089	
Active SLE	—	—	205 $\pm$ 16	} P<0.01
	+	—	285 $\pm$ 13	
	—	+	2785 $\pm$ 958	
	+	+	3016 $\pm$ 1125	

Table 2 Induction of IgG production of B cells by costimulation with SAC and normal BSF

Responding B cells	SAC (0.001%v/v)	normal BSF (10%v/v)	IgG synthesis (ng/ml $\pm$ S. D.)	
Normal	—	—	192 $\pm$ 103	}
	+	—	297 $\pm$ 68	
	—	+	354 $\pm$ 112	
	+	+	1856 $\pm$ 139	
Inactive SLE	—	—	258 $\pm$ 183	} n.s.
	+	—	396 $\pm$ 153	
	—	+	582 $\pm$ 176	
	+	+	2025 $\pm$ 538	
Active SLE	—	—	368 $\pm$ 207	} P<0.005
	+	—	489 $\pm$ 226	
	—	+	2958 $\pm$ 1128	
	+	+	3157 $\pm$ 1235	

5. 活動期 SLE の B 細胞反応性と, BCGF・BCDF 活性との相関関係 (図 4)

これまで, 活動期 SLE の PHA 非刺激 T 細胞から産生される BSF 中の BCGF・BCDF 活性, および, 活動期 SLE B 細胞の BCGF・BCDF に対する反応性を別々

に比較検討してきたが, それらを症例ごとに 9 例プロットし, 相関関係をみた。6 例の健常人では, BCGF・BCDF 活性値と, B 細胞の BCGF・BCDF に対する反応性は, 正の相関を示した (図 4 左)。

それとは逆に, 活動期 SLE では, 図 4 右に示したよ

Fig. 3 The relationship between B cell density in microwell cultures and the magnitude of proliferative responses and IgG synthesis of B cells.

Fig. 4 The relationship between BCGF or BCDF activity of BSF from normal T cells or active SLE T cells to normal B cell response, and normal B cell or active SLE B cell response to normal BCGF or BCDF activity.

うに統計学的に有意の逆相関関係 [(A): $r = -0.52$, $p < 0.05$; (B): $r = -0.79$, $p < 0.001$] が得られた。

しかし、各症例ごとに、BCGF・BCDF 活性、および、それらに対するB細胞反応性と、臨床症状・免疫学的検査・臨床血清学的所見および HLA・ステロイド投与量などに、とくに有意な差は認められなかった。

IV. 考 案

SLE の末梢血リンパ球は、*in vitro* において無刺激で培養することにより、IgG を産生することが知られており、とくに活動期に著明である¹⁾。しかし、B細胞単独では、IgG 産生は認められず、B細胞のIg産生にはT細胞の補助を必要としており、SLE のIgG産生を指標としたB細胞機能亢進の原因として、B・T両細胞の異常が関与していると考えられた。そこで、われわれは、B細胞の増殖・分化を補助するT細胞の機能を代用できるBCGF・BCDFに注目し、両活性を有するBSFを用い

て、BSFの異常と、それを受けとる側のB細胞の異常を解析した。

その結果、活動期SLEのみに、無刺激のT細胞が有意のBCGFおよびBCDF活性を有するBSFを産生し、また、無刺激のB細胞が、BCGFおよびBCDFに対して反応することが明らかとなった。このことは、活動期SLEの少なくとも一部は、T細胞、あるいはまた、B細胞が*in vivo*ですでに何らかの抗原または非特異的刺激を受けて活性化されていることが示唆された²⁻⁴⁾。

さらに、活動期SLEのB細胞が、無刺激でBCDFに対して著明に高反応であり、また、BCGFに対しても、低濃度のB細胞数においては健康人に比し高反応であったことから、SLEのB細胞に内在性の異常として、B細胞刺激因子に対する過反応性が存在し、これが、無刺激での著明なIg産生亢進の直接原因である可能性も強く示唆された。

ただし、B細胞が抗体産生細胞に最終的に分化するに

は、三つのステップがあるといわれている^{5,6)}。まず、休止B細胞が抗 Ig 抗体または抗原により、活性化B細胞となり、次に、BCGF、さらに、BCDF により、増殖・分化が誘導される。そこで、活動期 SLE のB細胞の増殖・分化の機構も、正常と同様のステップであると仮定して、B細胞の活性化を論じているが、ある種の異常なバイパスが存在し、抗体産生細胞にすみやかに増殖・分化することも、現在のところ、否定はできない。

しかし、興味深いことは、同じ活動期 SLE でありながら、個々のバラツキが比較的大きく、1例1例をみると、高活性のBCGF・BCDFを産生する症例は、それらに対するB細胞反応性が低く、逆に、B細胞反応性が高反応である症例は、BCGF・BCDFの産生が低値であるという、逆相関関係が得られた。これより、ヒトSLEの集団、および病因の多様性が改めて明らかとなるとともに、B細胞機能亢進の原因が、B細胞またはT細胞それぞれ別々の異常から成り立っている可能性も推測された。

SLEのモデルマウスにおいては、かかる異常が異なった strain で認められている。Theofilopoulos A. らは、MRL/l pr マウスの $\text{Lyt-1}^+2^-3^-$ T細胞が、*in vitro* でマイトゲンや抗原刺激なしにBCDFを産生することを報告している⁷⁾。この因子を彼らは、L-BCDFと命名した。これは、正常マウスのB細胞を無刺激の状態でもIg産生細胞に分化させることが可能であり、さらに、抗IgM抗体の刺激下ではその作用が増幅しうる。しかも、IL-2やBCGF活性は含まれていないと言う。

ヒトにおいても、われわれが、活動期SLEの少なくとも一部の症例において、T細胞が無刺激で高活性のBCGFおよびBCDFを有するBSFを産生したことを明らかにしたが、かかるBSFと、L-BCDFとは、BCGF活性を含む点や、健康人無刺激B細胞に対しては有意な分化を誘導しえない点などが異なっていた。

さらに、かかる、活動期SLE無刺激T細胞が産生するBCGF・BCDFは、治療後、非活動期になると、その高活性が著減すること (data not shown) や、しかも、Howard らのBCGF⁸⁾や、Hirano らのBCDF⁹⁾など健康人T細胞が刺激後産生する因子と、分子量の点で一致していたことから、健康人のそれと性状の異なるものとは考えにくい。しかし、これらSLE無刺激T細胞が産生する因子を、自己のB細胞に反応させると、健康人あるいはHLA-DRの異なるSLEB細胞に反応させたときに比し、明らかに高反応を呈することから、健康人のPHA刺激後の因子と異なり、組織適合性抗原拘束性の抗原特異的な因子も含有している可能性があり抗原特

異的抗体産生系で検討する必要がある。

ところで、ヒトIL-2も、分子量15Kと報告され¹⁰⁾、われわれが作成したPHA培養上清中の分子量15~25K分画にも含有していたので、BSF作成にあたっては、IL-2依存性T細胞株により、その活性を吸収した。しかし、最近、Swain¹¹⁾らにより、IL-2がB細胞の増殖に補助するように働くといわれ、BCGFとの異同が問題となっている。他方、Leibson¹²⁾らは、IL-2は、B細胞分画中にわずかに混入しているT細胞やMφに働くのであって、直接T細胞には作用しないとする成績を発表しており、いまだ結論は得られていない。

SLEのモデルマウスにおけるB細胞異常に関し、Prud'homme, G.¹³⁾らは、BXSb, NZB/W F₁マウスのB細胞が、正常マウス脾細胞をCon A刺激で得た上清を抗IgM抗体刺激とともに加えて培養すると、正常マウスB細胞の反応に比し非常に強い抗体産生の増強を認めたと、報告している。

われわれの系でも、ヒト活動期SLEのB細胞のなかには、BCDFに対して非常に過反応を呈したことはモデルマウスと共通であるが、B細胞に刺激を与えなくても、BCGFやBCDFに反応できる点が異なっており、活動期SLEのB細胞中には、*in vivo*ですでに何らかの抗原あるいはまた polyclonal B cell activator の刺激を受けて活性化されている population が存在することが推察される。その他の可能性としては、B細胞に内在性の異常が存在し、とくにBCDFに対する受容体の affinity が非常に強いことも考えられる。

SLEB細胞のかかる過反応性は、活動期B細胞が必ずしも全例著明な過反応を示すとは限らないことや、治療後非活動期になると、ほとんどの症例が過反応を示さなくなることから、それらをSLEB細胞の固有の異常と結論するには、他の多クローン性B細胞機能亢進を示す疾患、たとえば、MCTDやRA患者、およびEBウイルス感染症などのB細胞との比較対照実験や、SLEのクローン性B細胞について検討することが必要である。

V. 結 論

1. 活動期SLE患者の末梢血T細胞を無刺激で2日間培養すると、健康人や非活動期SLEと異なり、その培養上清中に有意のBCGFおよびBCDF活性が見いだされた。

2. 活動期SLE患者の末梢血B細胞は、無刺激でもBCGFまたはBCDFに対して反応可能であり、とくにBCDFに対して著明な高反応を呈した。かかる高反応性は、健康人や非活動期SLEB細胞にはみられなかった。

3. それら異常反応は、活動期 SLE 全例に認められるわけではなく、活動期 SLE 患者において、T 細胞由来の BCGF および BCDF 活性の強さと、B 細胞の BCGF および BCDF に対する反応性の強さが、逆相関していたことより、活動期 SLE の多クローン性B細胞機能亢

進をもたらす病因の多様性が示唆された。

本論文の要旨は、第12回日本臨床免疫学会総会(1984年、東京)において発表した。

実験に御協力頂いた松井圭子さんに深謝致します。

文 献

- 1) 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.
- 2) Fauci, A.S., Steinberg, A.D., Haynes, B.F. and Whalen, G. : Immunoregulatory aberrations in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 121 : 1473~1479, 1978.
- 3) Jasin, H.E. and Ziff, M. : Immunoglobulin synthesis by peripheral blood cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 18 : 219~228, 1975.
- 4) Ginsburg, W.W., Finkelman, F.D. and Lipsky, P.E. : Circulating and pokeweed mitogen-induced immunoglobulin secreting cells in systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.*, 35 : 76~88, 1979.
- 5) Kishimoto, T., Miyake, T., Nishizawa, Y., Watanabe, T. and Yamamura, Y. : Triggering mechanism of B lymphocytes. I. Effect of anti-immunoglobulin and enhancing soluble factor on differentiation and proliferation of B cells. *J. Immunol.*, 115 : 1179~1184, 1975.
- 6) Falkoff, R.J.M., Zhu, L.P. and Fauci, A.S. : Separate signals for human B cell proliferation and differentiation in response to *staphylococcus aureus*. Evidence for a two-signal model of B cell activation. *J. Immunol.*, 129 : 97~102, 1982.
- 7) Prud'homme, G.J., Park, C.L., Fieser, T.M. et al. : Identification of a B cell differentiation factor (s) spontaneously produced by proliferating T cells in murine lupus strains of the lpr/lpr genotype. *J. Exp. Med.*, 157 : 730~742, 1983.
- 8) Howard, M., Farrar, J., Hilfiker, M. et al. : Identification of a T cell-derived B cell growth factor distinct from interleukin 2. *J. Exp. Med.*, 155 : 914~923, 1982.
- 9) Hirano, T., Teranishi, T. and Onoue, K. : Human helper T cell factor (s). III. Characterization of B cell differentiation factor I (BCDF I). *J. Immunol.*, 132 : 229~234, 1984.
- 10) Welte, K., Wang, C.Y., Mertelsmann, R. et al. : Purification of human interleukin 2 to apparent homogeneity and its molecular heterogeneity. *J. Exp. Med.*, 156 : 454~464, 1982.
- 11) Swain, S.L., Dennert, G., Warner, J.F. et al. : Culture supernatants of a stimulated T-cell line have helper activity that acts synergistically with interleukin 2 in the response of B cells to antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 78 : 2517~2521, 1981.
- 12) Leibson, H.J., Marrak, P. and Kappler, J.W. : B cell helper factors I. Requirement for both interleukin 2 and another 40,000 mol Wt factor. *J. Exp. Med.*, 154 : 1681~1693, 1981.
- 13) Prud'homme, G.J., Balderas, R.S., Dixon, F.J. and Theofilopoulos, A.N. : B cell dependence on and response to accessory signals in murine lupus strains. *J. Exp. Med.*, 157 : 1815~1827, 1983.