IFN (α , β , γ) によるヒト造血器腫瘍株 (Molt-4, Raji, Daudi, K562) の β_2 -microglobulin 産生に関する研究

若杉 和倫・山根 伸吾*・坂本 昌隆
中村 浩彰・鈴木 満**・金 兌貞

Jpn. J. Clin. Immun., 9(3): 165~173, 1986.

Expression of beta 2-microglobulin on hematologic tumor cell lines (Molt-4, Daji, Daudi, K562) by interferon- α , β and γ *in Vitro*

Kazunori Wakasugi, Shingo Yamane*, Masataka Sakamoto
Hiroaki Nakamura, Mitsuru Suzuki** and Taijun Kim*

Department of Internal Medicine, Immunohaematology, Tokyo Medical College at Hachioji

** Department of Microbiology, Tokyo Medical College and ** Toukatsu Clinic*

【Summary】

The effect of IFNs (α , β , γ) against β_2 -microglobulin (β_2 -m) of hematological tumor cell lines (Molt-4, Raji, Daudi, K562) was investigated. The cell lines were cultured with IFNs in different concentrations and culture times. The amount of cells' β_2 -m in Molt-4 culture increased intensely by IFN- α , γ and increased with time up to 96 hours. In the Raji cell culture, the increase rates of cells' β_2 -m by IFNs were less than 100%, however the increase rates of supernatants' β_2 -m by IFN- α , β were higher than that of cells' β_2 -m. In Molt-4, K562 culture, when compared with the Raji culture, and opposite conditions occurred. Cells' and supernatants' β_2 -m in Daudi culture were not detected by enzyme immunoassay. Maximal expression of cells' β_2 -m in K562 culture with IFNs were observed for one day, that rate with IFN- γ was about 2 times higher than IFN- α , β . Thus, expression of cells' β_2 -m was observed to be stronger when tumor cell was cultured adding IFN which was produced by a cell similar to the cell line. It is suggested that β_2 -m is an important marker against tumor active condition and IFN effects *in vitro* for tumor therapy.

Key words: hematologic tumor cell line,
 β_2 -microglobulin,
IFN- α , β , γ

【概 要】

IFN- α , β , γ による造血器腫瘍細胞株 Molt-4, Raji, Daudi, K562 への影響について, 培養上清および細胞 β_2 -m を定量し検討した. Molt-4 では IFN- α , γ によって細胞 β_2 -m の増量が認められ, 培養 96 時間後まで培養時間に依存して増加率が上昇した. Raji では IFN による細胞 β_2 -m 増加率は低値であったが, 上清 β_2 -m 増加率は細胞 β_2 -m 増加率より高く, Molt-4, K562 と異なった動態を示した. Daudi では上清, 細胞とも β_2 -m を検出することができなかった. K562 では IFN による細胞 β_2 -m 量は培養 1 日目に最大増加率が認められ, その増加率は $\gamma > \alpha, \beta$ で, 培養 1 日目にピークに達する一過性の増加であった. IFN と腫瘍細胞株との関与はその感受性によると考えられる結果を細胞 β_2 -m 動態が示し, 腫瘍細胞株に同系の細胞によって産生された IFN を添加培養するとくに強い β_2 -m 増強が認められた. 治療上 β_2 -m は重要な指標の一部となりえると思われた.

I. はじめに

interferon (IFN) によりヒト末梢血リンパ球および腫瘍細胞の HLA (human lymphocyte antigen)-ABC, 2-microglobulin (β_2 -m) が細胞表面に増強される¹⁻³⁾. melanoma 細胞を用いた Basham ら⁴⁾の実験では, IFN の抗ウィルス作用と HLA locus の増強がよく関連することから, IFN による HLA, β_2 -m の細胞膜上への増強はウィルス感染細胞の HLA, β_2 -m を増強し, ウィルス感染細胞に対する免疫応答を容易にしているのではないかと述べている. 一方, 造血器腫瘍患者で血清 β_2 -m が上昇し⁵⁾, 肺癌患者のリンパ球では健康成人に比較し, HLA-ABC, β_2 -m が多量に細胞表面に増強されている⁶⁾. また慢性関節リウマチ⁷⁾, systemic lupus erythematosus⁸⁾ 等の病態に関与する報告もある. これらの報告は免疫応答時における HLA, β_2 -m 挙動の重要性を示唆している.

私どもは, IFN- α , β , γ が各種腫瘍細胞株に働きかける機構の一部を解明のために, T 細胞株 Molt-4 細胞, B 細胞株 Raji, Daudi 細胞, 慢性骨髄性白血病 (CML) 急性転化時細胞株 K 562 細胞の 4 つの造血器腫瘍株を用いて, IFN 添加培養による影響を, 腫瘍細胞培養上清および細胞 β_2 -m を定量し, IFN- α , β , γ と腫瘍細胞の β_2 -m との関与について IFN 濃度, 培養経過時間の観点から検討した.

II. 試料および方法

1. 腫瘍細胞株

リンパ系 T 細胞株 Molt-4 (Acute T cell lymphoblastic leukemia 由来)⁹⁾, B 細胞株 Raji (Burkitt lymphoma 由来)¹⁰⁾, Daudi (Burkitt lymphoma 由来)¹¹⁾, 赤芽球系細胞株 K 562 (CML 急性転化由来)¹²⁾ の 4 種細胞株を用

いた. Molt-4 は熱処理 Fetal Bovine Serum (FBS, Gibco) 10% 加 RPMI-1640 培養液 (Gibco)⁹⁾, また Raji, Daudi, K 562 は FBS 10% 加 RPMI-1640 にて, 3~4 日間隔で継代培養した.

2. IFN (interferon)

IFN- α (住友製薬, human lymphoblastoid interferon), IFN- β (東レ, human fibroblast interferon), IFN- γ (塩野義製薬, recombinant interferon- γ) の 3 種類の IFN を使用した. これら IFN は RPMI-1640 培養液にて, 最終濃度 IFN- α , β は 5, 50, 500, 5, 000 IU/ml, IFN- γ は 1, 10, 100, 1, 000 IU/ml に調整した.

3. 実験方法

腫瘍細胞を RPMI-1640 で 1 回洗浄後, Molt-4, Daudi は 5×10^5 cells/ml, Raji, K 562 は 3×10^5 cells/ml に細胞数を調整した. これら細胞浮遊液を 24 穴プレート (Falcon 3047) におおの 1 ml/well 入れ, IFN と細胞株をおおの組み合わせで同条件のプレートを 4 枚準備した. すなわち 1 プレートには IFN 無添加, 4 段階濃度の IFN を 10 μ l 添加した. つぎにそれぞれ上清, 細胞採取用と細胞数, 生存率算定用の 2 つの well に分けて, おおの duplicate で 4 プレート同時に 37°C 5% CO₂ incubator にて培養した. 培養 24, 48, 72, 96 時間後にプレートを 1 枚ずつ取り出し, 細胞浮遊液を採取, 1, 500 rpm, 10 分間遠心後, 細胞と上清に分離した. 上清は β_2 -m 測定まで -20°C に保存し, 細胞は 0.85% 生理食塩水にて 2 回洗浄後, 0.2% Triton X-100 含 10 mM Tris-HCl buffer pH 7.3 (武藤化学) を加え可溶化し, 測定まで 4°C 以下に保存した. β_2 -m 測定直前に細胞可溶化液を 3, 000 rpm, 10 分間遠心後, 上清を採取し, 細胞可溶化上清および培養上清を enzyme immunoassay (EIA,

表 1 培養上清, 細胞中の β_2 -m 量 (ng/ 10^6 cell)

culture time (day)	Molt-4		Raji		Daudi		K562	
	S- β_2 -m	C- β_2 -m	S- β_2 -m	C- β_2 -m	S- β_2 -m	C- β_2 -m	S- β_2 -m	C- β_2 -m
1	28.3 $\pm$ 2.3	2.23 $\pm$ 0.26	128.4 $\pm$ 16.4	13.06 $\pm$ 2.36	N.D.	N.D.	38.5 $\pm$ 5.5	1.16 $\pm$ 0.16
2	35.2 $\pm$ 2.8	2.22 $\pm$ 0.13	193.3 $\pm$ 16.5	14.60 $\pm$ 2.50	N.D.	N.D.	55.7 $\pm$ 4.2	1.94 $\pm$ 0.35
3	43.8 $\pm$ 1.5	2.03 $\pm$ 0.16	237.6 $\pm$ 41.8	10.43 $\pm$ 2.08	N.D.	N.D.	62.5 $\pm$ 2.1	0.97 $\pm$ 0.12
4	46.6 $\pm$ 1.2	1.53 $\pm$ 0.16	255.8 $\pm$ 34.4	7.35 $\pm$ 0.58	N.D.	N.D.	73.4 $\pm$ 0.7	0.70 $\pm$ 0.11

S- β_2 -m; supernatant β_2 -m level

N.D.: Not Detectable

C- β_2 -m; cell β_2 -m level

富士レビオ) にて測定した。

4. 細胞数および生存率

細胞数は microcell counter CC 120 (sysmex) を用いて算定し, 細胞生存率は 0.4% trypan blue dye exclusion test によって測定した。

5. β_2 -m の増加率

IFN 無添加における培養 1, 2, 3, 4 日目の β_2 -m 量を 1×10^6 個当たりの量として算出し, この量を基準として, IFN 添加の各培養日ごとの β_2 -m 量と比較し, 次式によって β_2 -m 増加率を表示した。

 β_2 -m 増加率 (%)

$$= \frac{\text{IFN 添加各培養日数の } \beta_2\text{-m 量} - \text{IFN 無添加 } \beta_2\text{-m 量}}{\text{IFN 無添加 } \beta_2\text{-m 量}}$$

III. 結 果

1. 細胞増殖および生存率について (図 1)

初期細胞数 5×10^5 cells/ml で Molt-4, Daudi を 4 日間培養すると 4 日目では Molt-4 は 29×10^5 cells/ml (初期細胞数の 5.8 倍), Daudi は 13×10^5 cells/ml (2.6 倍) となった。また, Raji, K 562 は初期細胞数 3×10^5 cells/ml で 4 日間培養するとおのおの 14×10^5 cells/ml (2.8 倍), 17×10^5 cells/ml (3.4 倍) となった。生存率は Molt-4, Raji, K 562 とともに 92% 以上を 4 日間保持したが, Daudi は初日 86.0% の生存率, 4 日目には 77.0% となった。IFN- α , β , γ を添加すると 4 日目では生存率の低下が若干みられ, Molt-4-IFN- α 5,000 IU/ml で 80.0% となったが, Daudi を除き他の腫瘍細胞はすべて 85.3% 以上であった。

2. 腫瘍細胞 β_2 -m 量について

Molt-4, Raji, Daudi, K 562 の培養上清および細胞 β_2 -m 量を経時的に測定すると表 1 のようになった。Daudi

図 1 Cell growth

細胞の上清, 細胞 β_2 -m は EIA 法では検出不能であった。他の 3 種の細胞では, 上清 β_2 -m 量は培養 1 日後で Molt-4 28.3 $\pm$ 2.3, Raji 128.4 $\pm$ 16.4, K 562 38.5 $\pm$ 5.5 ng/ 10^6 cells であり, 培養 4 日後の上清 β_2 -m 量の半分量が培養 1 日目で検出された。このように β_2 -m 産生量は培養初期に最高に達した後培養日数経過とともに産生量の減少が認められた。一方, 細胞 β_2 -m 量は培養 2 日後に各細胞とも最大量となり, 以後培養時間経過とともに細胞 β_2 -m 量が低下した。

1) IFN の Molt-4- β_2 -m に与える影響 (図 2)

IFN- α によって細胞 β_2 -m 量は培養 1 日後, IFN- α 5, 50, 500, 5,000 IU/ml で 93.0, 91.0, 99.6, 106.3% の増加率を示し, 培養 4 日後ではおのおの 250.0, 307.0, 324.6,

図 2 IFN (α , β , γ) による β_2 -m (上清中, 細胞) 産生能 Molt-4 cell

371.1% の増加率が認められ, 培養時間経過とともに細胞 β_2 -m 量の増量が認められた. 上清 β_2 -m 量も細胞 β_2 -m と同様の動態を示し, IFN- α 5 IU/ml より β_2 -m 量の増量が認められ, 培養 4 日後の上清 β_2 -m 量は 5, 50, 500, 5,000 IU/ml での 114.0, 141.2, 143.0, 162.5 ng/ 10^6 cells であった.

IFN- β では IFN- β 5, 50 IU/ml では細胞, 上清ともに β_2 -m の増加率に変化はなかった. 細胞, 上清ともに IFN- β 500, 5,000 IU/ml では β_2 -m 量の増加が認められ, 培

養 1 日後の細胞 β_2 -m 増加率はおおの 58.0, 137.2% で培養 4 日後では 26.6, 155.6% と培養 3 日間ほぼ同等の細胞 β_2 -m 増加率が認められた.

IFN- γ では IFN 濃度 1, 10, 100, 1,000 JRU/ml に依存して細胞, 上清 β_2 -m 量が増量し, 培養 4 日後の細胞 β_2 -m 増加率 (上清 β_2 -m 量) はおおの 9.0 (43.4), 59.0 (60.4), 185.2 (87.4), 227.0% (116.4 ng/ 10^6 cells) であった. 細胞 β_2 -m 量について経時的にみると, IFN- γ 100, 1,000 JRU/ml では培養時間経過とともに細胞 β_2 -m 増加

図 3 IFN (α , β , γ) による Raji cell β_2 -m (上清中, 細胞) 産生能

率が上昇する傾向にあった。

2) IFN の Raji- β_2 -m に与える影響 (図 3)

IFN- α 50, 500, 5,000 IU/ml では細胞 β_2 -m 増加率は培養 1 日後, 78.3, 90.4, 84.0% とほぼ最大増加率を示し,

培養 4 日後では 78.8, 114.6, 96.6% と培養 1 日から 4 日後まで同率の値を保持していた。上清 β_2 -m 量は IFN 濃度依存性が認められ, また上清 β_2 -m 量の増加率は細胞 β_2 -m 増加率に比し高く, 培養 4 日後の上清 β_2 -m 量

図 4 K562 における, IFN (α , β , γ) による β_2 -m (上清中, 細胞) 産生能

は 5, 50, 500, 5,000 IU/ml で 424.7, 517.0, 749.6, 789.5 ng/ 10^6 cells であった。

IFN- β では 5, 50 IU/ml で上清, 細胞 β_2 -m 量の増加は認められなかった。細胞 β_2 -m 増加率は 500, 5,000 IU/ml で培養 1 日後 76.8, 80.1% で培養 4 日後 41.7, 89.1% と IFN- α と同様, ほぼ同率の β_2 -m 増加率が 3 日間保持されていた。上清 β_2 -m 量も IFN- β 50, 5,000 IU/ml で IFN- α と同様に, 細胞 β_2 -m 量に比較して強い増量が認められ, 培養 4 日後の上清 β_2 -m 量は 470.4, 702.3 ng/

10^6 cells であった。このように IFN- α , β では上清と細胞 β_2 -m 量間で上清 β_2 -m 量増加が細胞 β_2 -m 増加より増大していた。

IFN- γ では細胞 β_2 -m 増加率は培養 3 日後まで 1,000 JRU/ml で 40% 以下の増加率となり低値であった。上清 β_2 -m 量も IFN- γ による増加は IFN- α , β に比較し低値で, 培養 4 日後の上清 β_2 -m 量は 100, 1,000 JRU/ml で 319.6, 344.5 ng/ 10^6 cells であった。

3) IFN の K 562- β_2 -m に与える影響 (図 4)

IFN- α によって細胞 β_2 -m 量は培養 1~2 日後最高増加率を示し, IFN- α 5, 50, 500, 5,000 IU/ml における培養 1 日後の増加率は 114.8, 119.5, 192.3, 171.6% であった. その後培養時間経過とともに増加率は若干低下し, 培養 4 日後では 74.6, 113.6, 93.2, 147.5% となった. IFN- α では 5 IU/ml より細胞, 上清ともに β_2 -m 量の増加が認められ, 上清 β_2 -m 量では培養 4 日後 5, 50, 500, 5,000 IU/ml で 137.4, 150.0, 163.9, 184.0 ng/10⁶ cells と IFN 濃度依存関係がみられた.

IFN- β では 5, 50 IU/ml では細胞, 上清 β_2 -m 量の増加は認められなかったが, 500, 5,000 IU/ml で細胞 β_2 -m は培養 1 日後 145.7, 227.2% と最高増加率を示し, 以後培養時間経過とともに徐々に低下し, 培養 4 日後の増加率は 15.8, 80.2% となった. 上清 β_2 -m 量も細胞 β_2 -m 量に依存した増量を示していた.

IFN- γ では細胞 β_2 -m 増加率は培養 1 日後, 1, 10, 100, 1,000 JRU/ml でおおの 24.6, 179.6, 386.1, 451.8% と IFN- α , β より強い最大増加率を示したが, 培養時間経過によって増加率は急速に低下し, 培養 4 日後 IFN- γ 1, 10, 100, 1,000 JRU/ml では 0, 19.0, 95.7, 188.8% となった. また細胞, 上清ともに IFN- γ 濃度依存性が認められ, 培養 4 日後の上清 β_2 -m 量は 1, 10, 100, 1,000 JRU/ml でおおの 63.2, 98.3, 191.9, 248.7 ng/10⁶ cells であった.

IV. 考 察

腫瘍細胞株の細胞 β_2 -m 量は細胞株によって差があり, 用いた 4 種細胞株では Raji の細胞 β_2 -m 量が多かった. Nilsson ら¹³⁾ は ¹²⁵I protein 法により, Molt-4 の細胞 β_2 -m 量を 100% とした場合, Raji 241%, Daudi 0% と相対的量を報告している. 私どもの結果を同じく Molt-4 を 100% として相対量で表示すると Raji 586%, Daudi 0%, また K 562 52% であり, Raji 細胞の β_2 -m 量は Nilsson らの約 2 倍の値となった. この量における差は, β_2 -m 測定法による差, すなわち私どもは細胞可溶化後 EIA 法によって測定したのに対し, Nilsson らは細胞と anti- β_2 -m を反応後 ¹²⁵I protein A 標識 radio activity を測定したことによる差か, もしくは Raji の細胞 β_2 -m 量は新鮮培養液により培養を開始した日からの培養日数で 1 日後 13.06, 2 日目 14.60, 3 日目 10.43, 4 日目 7.35 ng/10⁶ cells と変化し, 何日目の細胞を使用したのかによって細胞 β_2 -m 量が異なるためによる差が考えられる. 上清 β_2 -m 量についても Nilsson ら¹³⁾ は radio immunoassay 法

により検討し, 初期細胞数 5×10^5 cells/ml で 65 時間後の Molt-4 上清 β_2 -m 量は 65 ng/ml と報告し, 私どもの結果を ng/ml に換算した値とほぼ一致する. 健康成人末梢血リンパ球培養上清 β_2 -m 量は培養 96 時間後まで一定の割合で増量するのに対し¹⁴⁾, 腫瘍細胞株 Molt-4, Raji, K 562 では, 上清 β_2 -m 量が直線的に増加せず, β_2 -m 産生速度が低下する傾向を示した. この原因は, 細胞そのものに起因する産生速度の低下, もしくは培養液中の細胞必須物質消費による産生速度の低下が考えられる.

T 細胞系株 Molt-4, B 細胞系株 Raji, 赤芽球系細胞株 K 562 の細胞 β_2 -m に対する IFN- α , β , γ の影響を比較すると, Molt-4 の細胞 β_2 -m 量はリンパ系細胞由来の IFN- α に対して 5 IU/ml より, 線維芽細胞由来の IFN- β では 500 IU/ml, recombinant IFN- γ では 10 JRU/ml より増量が認められた. その増加率は $\alpha > \gamma > \beta$ の順に高く, T 細胞系 Molt-4 の細胞 β_2 -m は IFN- α によって著しい増強が認められた. また IFN- α , γ では培養時間経過とともに細胞 β_2 -m 増加率の上昇が培養 96 時間後まで認められるのに対し, IFN- β では培養 2 日目最大となる一過性の上昇であった. これらの事実から, Molt-4 では IFN- α , γ に対して β_2 -m の反応性が高いと思われた. IFN- α の主な産生細胞はリンパ系細胞, IFN- γ はリンパ球 T 細胞と言われていることから¹⁵⁾, IFN による β_2 -m の反応性の相違は IFN 産生細胞と関連があると考えられる. B 細胞系 Raji では IFN- α , β , γ による細胞 β_2 -m 量の増加率は Molt-4 に比較し低値であり, とくに IFN- γ では培養 3 日間 40% 以下であった. しかしながら, 上清 β_2 -m 量は IFN- α , β ともに濃度依存的に増加し, IFN- α , β 5,000 IU/ml で培養 4 日後のおおの 789.5, 702.3 ng/10⁶ cells と IFN 無添加に比較し約 350~400% の増加率を示し, 細胞 β_2 -m 増加率より高い増加率となった. Raji では細胞表面当たりの β_2 -m 密度が 0.55 と Molt-4 0.26 に比較し高い¹³⁾ ことなどから, 上清 β_2 -m 増加率が細胞 β_2 -m 増加率より高値である原因の 1 つとして, β_2 -m の細胞貯留時間が短いことが考えられた. 赤芽球系細胞株 K 562 では, IFN- α , β , γ ともに細胞 β_2 -m 量は培養 1 日後に最大となり, またその増加率は IFN- γ 1,000 JRU/ml で 451.8%, α , β 5,000 IU/ml でおおの 171.6, 220.2% となり, IFN- γ により著しく増強されていた. しかし, T 細胞系 Molt-4 への作用と異なり, 培養 4 日後では IFN- γ 1,000 JRU/ml で 188.6% と急速な低下を示し, 一時的な β_2 -m 産生増強であった. このように IFN の腫瘍細胞株 β_2 -m への影響をみると, 培養系に添加した IFN を産生する細胞と同細胞系の腫瘍細胞株が高い反応

を示し、培養 96 時間後まで持続的に細胞 β_2 -m の増強を引き起こすものと考えられた。よって、IFN の種類と腫瘍細胞株の種の組み合わせによって細胞 β_2 -m 産生機構に差異が生ずることを示している。これら細胞 β_2 -m 産生の差異は IFN レセプターの関与が考えられる。 β_2 -m は新しい HLA-ABC 抗原合成の細胞内伝達に重要な働きがある¹⁰⁾ことも報告され、生体防御機構の一端になっている可能性があり、細胞 β_2 -m は今後多くの知見を与えてくれるものと思われる。

V. 結 語

- (1) Molt-4, Raji, Daudi, K 562 の細胞 β_2 -m 量は細胞種によって異なり、Raji > Molt-4 > K 562 の順に多い。しかし、Daudi では EIA 法にて検出不能であった。
- (2) Molt-4 の細胞 β_2 -m 量は IFN- α 5 IU/ml, γ 10

JRU/ml で増強され、その反応は濃度依存的であり、その細胞 β_2 -m 量は培養 96 時間後まで培養時間経過とともに増量した。

(3) IFN- α , β , γ による Raji の細胞 β_2 -m 量増加率は 100% 以下と Molt-4, K 562 に比較して低値であった。しかし、IFN- α , β による上清 β_2 -m 量の増量は IFN 濃度依存的であり、また細胞 β_2 -m 増加率より高値であった。

(4) K 562 では IFN- α , β , γ によって細胞 β_2 -m は培養 1 日目に最大増加率が認められ、その増加率は $\gamma > \alpha$, β であった。しかし、細胞 β_2 -m 量の増強は培養 1 日目に頂点となる一過性効果であった。

(5) IFN による β_2 -m への影響はヒトリンパ球における動態と腫瘍細胞株 Molt-4, Raji, Daudi, K 562 では差がみられた。

文 献

- 1) Fellous, M., Kamoun, M., Gresser, I., et al : Enhanced expression of HLA antigens and β_2 -microglobulin on interferon-treated human lymphoid cells. Eur. J. Immunol., 9 : 446~449, 1979.
- 2) Hokland, M., Heron, I., Berg, K. : Increased expression of β_2 -microglobulin and histocompatibility antigens on human lymphoid cells induced by interferon. J. Interferon Res., 1 : 483~494, 1981.
- 3) Basham, T.Y., Merigan, T.C. : Recombinant interferon- γ increases HLA-DR synthesis and expression. J. Immunol., 130 : 1492~1494, 1983.
- 4) Basham, T.Y., Bourgeade, M.F., Creasey, A.A., et al. : Interferon increases HLA synthesis in melanoma cell : Interferon-resistant and -sensitive lines. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 79 : 3265~3269, 1982.
- 5) Nakao, Y., Matsumoto, H., Miyazaki, T., et al. : Genetic and clinical studies of serum β_2 -microglobulin levels in haematological malignancies. Clin. Exp. Immunol., 46 : 134~141, 1981.
- 6) Nissen, M.H., Plesner, T., Larsen, J.K., et al. : Enhanced expression *in vivo* of HLA-ABC antigens and β_2 -microglobulin on human lymphoid cells induced by human interferon- α in patients with lung cancer. Enhanced expression of class I major histocompatibility antigens prior to treatment. Clin. Exp. Immunol., 59 : 327~335, 1985.
- 7) Manicourt, D., Brauman, H., Orloff, S. : Plasma and urinary levels of β_2 -microglobulin in rheumatoid arthritis. Ann. Rheumatic Disease., 37 : 328~332, 1978.
- 8) Revillard, J-P., Vincent, C., Rivera, S. : Anti- β_2 -microglobulin lymphocytotoxic autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Immunology, 122 : 614~618, 1979.
- 9) Minowada, J., Ohnuma, T., Moore, G.E., et al. : Rosette-forming human lymphoid cell line. 1. Establishment and evidence for origin of thymus-derived lymphocytes. J. Natl. Cancer Inst., 49 : 891~895, 1972.
- 10) Pulvertaft, R.J.V. : Cytology for burkitt's tumour. Lancet, 1 : 238~240, 1964.
- 11) Klein, E., Klein, G., Nadkarni, J.S., et al. : Surface IgM-kappa specificity on a Burkitt lymphoma cell *in vivo* and in derived culture lines. Cancer Res., 28 : 1300~1310, 1968.
- 12) Andersson, L.C., Nilsson, K., Gahmberg, G. : K 562 a human erthylleukemic cell line. Int. J. Cancer, 23 : 143~147, 1979.
- 13) Nilsson, K., Evrin, P-E., Welsh, K.I. : Produc-

- tion of β_2 -microglobulin by normal and malignant human cell lines and peripheral lymphocytes. Transplant. Rev., 21 : 53~84, 1974.
- 14) 山根伸吾・若杉和倫・坂本昌隆・他 : IFN (α , β , γ) によるヒト培養リンパ球細胞の β_2 -microglobulin 産生に関する研究. (投稿中) 日臨免誌.
- 15) 安藤影・小林茂保 : インターフェロンの生化学的性状とインデューサー. 免疫薬理, 1 : 45~54, 1983.
- 16) Sege, K., Rask, L., Peterson, P.A. : Role of β_2 -microglobulin in the intracellular processing of HLA antigens. Biochemistry, 20 : 4523~4530, 1981.
-