炎症とサイトカイン

笠倉新平*

Cytokines as inflammatory mediators The initial demonstration that soluble mediators could be liberated by antigen-activated lymphocytes came about as a result of research aimed at elucidating the mechanism of delayed hypersensitivity. Subsequently, various soluble factors were found to involve in the induction of inflammatory responses.

Inflammatory processes stimulate phagocytic cells to synthesize and release various cytokines including IL-1, TNF, IL-6 and IFN. IL-1 and TNF are known to have chemotactic properties for phagocytic cells. In addition to attracting phagocytic cells into inflamed tissues, these cytokines also potentiate the activation of phagocytic cells. *In vitro* these cytokines have been reported to induce synovial cell, chondrocyte and fibroblast PGE₂ and collagenase production and also induce the activation of osteoclast.

IL-1, TNF and IL-6 that are produced peripherally from activated phagocytic cells enter the circulation and affect distant organ systems. These cytokines act on the hypothalamic thermoregulatory center to induce fever. They also induce the release of hypothalamic and pituitary peptides including ACTH. They, particularly IL-6, act on the hepatocytes to induce acute phase proteins. Furthermore, IL-6 is known to activate hematopoietic stem cells to be responsive to IL-3. Although IL-1 has no direct effect on marrow precursors, it acts synergistically with bone marrow growth factors.

IL-1, TNF, IL-6 and IFN participate in a network of cytokine-induced cytokines. IL-1 induces production of itself, TNF, IL-6, IFN and IL-2. TNF induces production of IL-1, IL-6 and IFN, whereas IL-6 suppresses production of TNF. Such a network may be important for the augmentation or suppression of various biological properties during host responses to infection or inflammation.

Shinpei Kasakura*

* Kobe City General Hospital, Departments of Clinical Pathology and Medicine
key words: cytokine, interleukin 1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF), interleukin 6 (IL-6), inflammation

歴史的にみると、サイトカインは遅延型過敏症の機構を解析している過程ではじめて発見されたものであり、1960年代後半から70年代前半にかけて発見されたサイトカインの多くは炎症細胞に作用するものであった。その当時、マクロファージ走化因子(MCF)、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)、マクロファージ活性化因子(MAF)などを含んだ活性化リンパ球培養上清を皮内注射すると、血管周囲単核細胞浸潤を伴う紅斑や硬結が発現する炎症反応が惹き起こされること、さらに、これらのサイトカインとともにそれらに対する抗体を皮内注射すると炎症反応は起こらないことが動物実験で示された。こうした実験成績から、これらのサイトカインが生体内の炎症反応に実際に関与していることが推測されていた。

この5、6年でサイトカインの研究の進歩は目をみはるばかりであり、サイトカインの精製がつつぎとなされ、そのcDNAおよび塩基配列が完全に判明し、遺伝子工学的に純粋な形で大量に産生されるようになり、それらの生物活性もかなりよく解明されている。

生体が炎症刺激を受けると、その局所に血管透過の亢進、白血球やマクロファージの遊出、浸潤、増殖、さらには肉芽が形成されるが、これらの一連の反応には、IL-1, TNF, IFN, IL-6, IL-8などのサイトカインが重要な役割を果たしていることが明らかになっている。これらのサイトカインは、炎症局所ばかりでなく、全身性にも影響を及ぼし、発熱や肝細胞からの急性期反応物質の産生を誘導することも判明している。アナフィラキシー反応、アルサス反応や遅延型過敏症などの免疫反応もまた種々の炎症像を呈するが、これらの反応にも、IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IFNなどのサイトカインが直接的あるいは間接的に関与している。

本稿では、まず炎症反応に関与する主なサイトカインに関する基本的な解説を行い、ついでこれらのサイトカインの炎症反応機構における役割について考察し、最後に炎症反応におけるこれらのサイトカインの臨床的意義について述べる。

* 神戸市立中央市民病院臨床病理科

図 1 TNF の生物学的作用

炎症反応に関与する主なサイトカイン

(1) インターロイキン 1 (IL-1)

IL-1 は、マクロファージをはじめとする多種多様の細胞から産生される分子量 17,500~18,000 の糖蛋白であり、等電点が 5.0 のもの (α) と 7.0 のもの (β) とがある¹⁾。IL-1 α と IL-1 β のレセプターは同じ分子であり、両者はまったく同じ生物活性を持つことが判明している。

IL-1 は、多様な生物活性を持っている²⁾。IL-1 のもっとも重要な働きの一つは、ヘルパー T 細胞からの IL-2 の産生を誘導し、この IL-2 を介して T 細胞の増殖を促進する点にある。IL-1 は B 細胞や NK 細胞の増殖にも影響を及ぼす。

IL-1 は、免疫担当細胞に対して作用を示すばかりでなく、種々の臓器や細胞にも働いて多様な活性を示す。IL-1 は脳に作用して発熱や徐波睡眠を誘導し、ACTH の分泌を促進する。

IL-1 は、さらに ACTH の分泌を介して血中コルチコステロン濃度を上昇させる。IL-1 は、また副腎にも直接働いて副腎でのステロイド合成を増強する。

IL-1 は肝細胞にも働いて急性期反応物質 (C-反応物質、フィブリノーゲン、アミロイド蛋白など) の産生を促す。IL-1 はまた線維芽細胞の増殖を促し、線維芽細胞や滑膜細胞を刺激してコラーゲナーゼやプロスタグランジンの産生を誘導する。IL-1 は血管内皮細胞に作用して、CSF の産生を誘導し、好中球の内皮細胞への付着を促す。IL-1 はさらに血管の透過性を亢進させることによって、白血球の血管外への遊出を助ける。IL-1 は破骨細胞にも作用して骨再吸収を促進する。

IL-1 は、造血機構においても重要な働きをしている。

IL-1 は IL-3 やその他の CSF の産生の誘導作用を持つことはよく知られているが、最近、未熟な造血前駆細胞に作用して、他の造血因子と相乗的に血液細胞の増殖、分化を促進する作用を持っていることが明らかにされている³⁾。IL-1 は好中球の骨髄からの動員を亢進し、好中球の機能を増強する。

IL-1 は、これらの作用を介して炎症や感染防御に関与し、また、炎症に伴う組織破壊の修復にも関与しているであろうと推測されている。

(2) 腫瘍壊死因子 (TNF または TNF α)

TNF は、マクロファージから産生されるサイトカインで、157 個のアミノ酸からなるペプチドが 3 量体を形成する分子量約 45,000 の糖成分を含まない単純蛋白である⁴⁾。

TNF は、最初腫瘍傷害作用を示すサイトカインとして発見されたが、その後、免疫系、中枢神経系、白血球、肝細胞、内皮細胞、線維芽細胞、骨などに作用して多様な活性を示すことが明らかになっている (図 1)。すなわち、TNF は、① 発熱活性⁵⁾、② 肝細胞からの急性期反応物質の産生誘導、③ 線維芽細胞の増殖促進、④ 線維芽細胞や滑膜細胞からのコラーゲナーゼやプロスタグランジンの産生誘導、⑤ 血管内皮細胞からの CSF、IL-1、IL-6 などの産生誘導、⑥ 好中球機能の増強⁶⁾、⑦ マクロファージからの IL-1、IL-6 や IFN などの産生誘導、⑧ NK 活性の増強、⑨ 骨再吸収の促進⁷⁾、⑩ ウイルスの増殖抑制⁸⁾、などの作用を発揮することが報告されている。

このように、TNF は IL-1 と多くの共通の生物学的活性を示す。また、TNF は IL-1 と同様に、これらの作用を介して炎症や感染防御に関与すると考えられてい

る。しかし、TNF は cachectin の活性(悪液質の誘導)⁹⁾も持っているので、TNF が生体内で持続的に産生されつづけると、全身のカタボリズムが亢進し極度の消耗をもたらす、悪液質を誘発する。

なお、TNF の抗ウイルス作用は、TNF 自身によるウイルスに対する増殖抑制効果と IFN 産生の増強を介した間接効果の両方によって発揮されると考えられている。

(3) インターロイキン 6 (IL-6)(図2)

ヒト IL-6 は 212個のアミノ酸からなる分子量 26,000 の蛋白質であり、T細胞、B細胞、マクロファージ、血管内皮細胞、線維芽細胞、脳の星状膠細胞など、種々の細胞において産生される¹⁰⁾。

IL-6 は多彩な生物活性を持つサイトカインであり、現在知られている IL-6 の主な作用は、① 活性化B細胞の抗体産生細胞への最終分化の誘導¹¹⁾、② 多発性骨髄腫細胞の増殖誘導作用¹²⁾、③ 造血幹細胞に作用して多分化能コロニー形成の誘導 (multi-CSF 活性)¹³⁾、④ IL-2 の産生誘導¹⁴⁾、⑤ IL-2 の存在下でキラーT細胞の誘導、⑥ NK 活性の増強¹⁵⁾、⑦ 肝細胞からの急性期反応物質の産生誘導¹⁶⁾、⑧ 神経細胞の分化誘導、などである。

従来、IL-1 や TNF が肝細胞からの急性期反応物質の産生を誘導するサイトカインとして考えられていたが、これらのサイトカインは急性期反応物質の中の α_2 -マクログロブリン や cysteine proteinase inhibitor を誘導しない。これに対し、IL-6 は肝細胞を刺激して α_2 -マクログロブリン や cysteine proteinase inhibitor を含む種々の急性期反応物質をつくらせる活性を持つことが判明している。したがって、IL-6 が急性期反応物質を誘導する本体であると思われる。IL-6 は急性期反応物質を誘導することによって、炎症にも関与していると考えられる。

自己抗体の産生、関節炎などの膠原病様症状を示す心房粘液腫の患者の腫瘍細胞は IL-6 を産生していることが判明し¹⁷⁾、IL-6 の異常産生と自己免疫疾患の病因との関連が注目されつつある。慢性リウマチ(RA)患者の関節液中にも IL-6 活性が著明に上昇していることが判明している。ごく最近、膵島細胞(β 細胞)が IL-6 を産生し、IL-6 は膵島細胞からのインスリンの分泌を促進することが明らかにされている¹⁸⁾。

膵島細胞からの IL-6 産生は IFN_γ や TNF_α などによって増強される。IL-6 はB細胞が抗体産生細胞に分化する過程に必須の分子であるから、IL-6 は膵島に浸潤しているB細胞からの膵島細胞に対する自己抗体産生を通して、1型糖尿病の病因に関与している可能性は大きいといえる。

図2 IL-6 の産生細胞と生物学的作用

(4) インターロイキン 4 (IL-4)(図3)

ヒト IL-4 は、153個のアミノ酸からなる分子量 20,000 の蛋白質である¹⁹⁾。IL-4 は抗原刺激を受けたT細胞によって産生され、静止状態のB細胞に作用して、その細胞膜上の I a 抗原発現を増強させ、抗 Ig 抗体に対する反応性を高めるB細胞活性化因子として知られている。また、IL-4 は LPS で刺激されたB細胞から、IgG₁ 産生細胞や IgE 産生細胞を特異的に誘導する作用を有している²⁰⁾。IL-4 はまたT細胞や肥満細胞の増殖も誘導する²¹⁾。IL-4 は、これらの作用を介して抗体産生に関与し、また、アレルギー反応(炎症)にも関与している。また、IL-4 は炎症に関与するマクロファージや線維芽細胞にも多様な活性を示す。IL-4 はマクロファージに作用して、その細胞膜上の I a 抗原発現を増強させる。一方、IL-4 はマクロファージからの IL-1 や TNF の産生を抑制する作用を持っていることが知られているから、IL-4 は炎症反応のフィードバック制御に関与している可能性がある。

(5) インターフェロン(IFN)

ヒトインターフェロンは、抗原性の違いにより、 α 、 β 、 γ 型の3種類に分類されている。現在では、これら各型の遺伝子構造とアミノ酸配列が判明している。 IFN_α と IFN_β は遺伝子の構造に相同性がみられるが、 IFN_γ の遺伝子は α 型や β 型との相同性はほとんどない。また、 IFN_α と IFN_β のレセプターとの結合は互いに競合するが、 IFN_γ とは競合しないので、 IFN_γ のレセプターは IFN_α や IFN_β に対するレセプターとは異なる分子であると考えられる。このように、 IFN_γ は α 型や β 型とは、遺伝子構造をまったく異にする蛋白質であり、そのレセプターも独自のものである。さらに、 IFN_α と IFN_β は pH 2 以下の処理に対して耐性であるが、 IFN_γ は pH 2 以下の処理に対して不安定である。

図3 IL-4の生物学的作用

IFN_{α} は、白血球から産生され、 IFN_{β} は線維芽細胞や上皮細胞から産生される。 IFN_{γ} はTリンパ球やNK細胞から産生される。

IFN は最初ウイルスの増殖抑制因子として発見されたが、その後、免疫系に対して種々の作用を示すことが判明し、 IFN は抗腫瘍免疫機構や感染防御機構において重要な役割を果たしていると考えられている。現在知られている IFN の作用は、①ウイルスの増殖抑制、②腫瘍細胞の増殖抑制、③NK活性の増強、④キラーT細胞活性増強、⑤マクロファージ食作用促進、⑥MHCクラスI抗原の発現増強、⑦抗体産生抑制あるいは増強などである。これらの作用はすべての型の IFN において多かれ少なかれ認められる。さらに、 IFN_{γ} はMHCクラスII抗原の発現を特異的に増強する作用を持ち、また、キラーT細胞の分化誘導でも重要な役割を果たしている。

(6) インターロイキン8 (IL-8)

IL-8は、塩基性の低分子(〜8 kDa)蛋白であり²²⁾、72個のアミノ酸より成り立っている²³⁾。IL-8は単球/マクロファージ、線維芽細胞、血管内皮細胞などから産生され、その産生はIL-1やTNFによって増強される。IL-8の遺伝子クローニングが可能になっており、遺伝子工学的に大腸菌でのリコンビナントIL-8の産生に成功している。

精製天然型ならびにリコンビナントIL-8は好中球に対して走化性活性を有する。IL-8はまた好中球の機能をも高めることも判明している。IL-8はTリンパ球に対しては走化性活性を示さない。IL-8は、炎症部位への好中球の遊走に重要な役割を果たしていると思われる。

図4 炎症局所にて好中球に作用するサイトカイン

炎症反応機構におけるサイトカインの役割

炎症は起炎刺激に対する生体の応答であり、起炎因子の除去、傷害組織の再生などを含めた一連の防御反応である。生体が炎症刺激を受けると、その局所の細胞、組織の傷害、それにつづく微小循環系の血管透過性の亢進が起こる。血管透過性の亢進に引きつづいてまず好中球の炎症局所への動員がみられる。好中球が炎症局所へ動員される過程においては、IL-1、TNFやIL-8などのサイトカインが重要な役割を果たしている(図4)。好中球の血管内皮への付着は、IL-1やTNFによって促進され、これらのサイトカインは、また血管の透過性をも高める。血管外へ遊出した好中球の炎症巣への遊走においては、好中球に対する走化性活性を有するIL-8、IL-1やTNFが重要な役割を果たしている。炎症巣に集積した好中球は、IL-8、IL-1やTNFによって活性化され、異物を貪食し、さらに消化、殺菌して生体内から排除する。

好中球に引きつづき、単球/マクロファージの遊出、炎症局所への集積が認められ、その結果として局所に炎症反応が誘導される。

炎症巣において活性化されたマクロファージから放出

図5 急性炎症反応に關するサイトカイン

される IL-1 や TNF は炎症局所で好中球やマクロファージに働いて、これらの細胞の遊走や活性化を増強する。これらのサイトカインは、炎症局所で作用するばかりでなく、全身性にも種々の影響を及ぼすことが知られている(図5)。すなわち、炎症の急性期にみられる発熱、赤沈の亢進、CRPなどの急性期蛋白の合成促進、多核白血球増多症、血清鉄の低下、血清銅の上昇などの全身反応は IL-1、TNF や IL-6 によって惹き起こされるのである。

なお、白血球増多症には G-CSF をはじめとする種々のサイトカインが関与している(図6)。IL-1 や TNF は骨髓微小環境で血管内皮細胞や線維芽細胞を刺激して、これらの細胞からの GM-CSF や G-CSF の産生を誘導することが知られているから、これらのサイトカインも間接的に多核白血球増多に関与していると考えられる。IL-1 は、また、未熟な造血前駆細胞に作用して、他の造血因子と相乗的に血液細胞の増殖・分化を促進する作用をも有している。IL-6 もまた multi-CSF 活性を持つことが判明しているから、このサイトカインも白血球増多に関与していると思われる。

これらのサイトカインによって惹き起こされる全身反応は生体の感染に対する抵抗性の増強に働くが、同時に生体のホメオスタシスをさまざまな意味で障害する。

IL-1 や TNF は線維芽細胞の増殖を促進し、この細胞や滑膜細胞を刺激してコラーゲナーゼやプロスタグランジンを誘導することが知られている。炎症によって組織破壊が生じた場合、これらの作用を通して、IL-1 や TNF は破壊された組織の修復に関与するものと考えられる。

免疫反応もまた種々の炎症像を呈することが知られている。免疫反応が関与する代表的な炎症としてはアナフィラキシー反応、アルサス反応および遅延型過敏反応があるが、これらの反応にも直接的あるいは間接的に種々

図6 白血球増多症機構に關するサイトカイン

のサイトカインが関与している(図7)。アルサス反応は可溶性の抗原抗体複合物が組織に沈着し、引きつづいて起こる補体の付着と活性化によって炎症をもたらす反応であり、したがって、IL-4、IL-5、IL-6などのインターロキンは抗体産生を通して間接的にアルサス反応に関与しているといえる。アナフィラキシー反応は、組織の肥満細胞の表面に付着した IgE 抗体に抗原が反応することによって発生する反応であり、したがって、この反応には、IgE 産生を誘導する作用と肥満細胞の増殖を誘導する作用とを併せ持つ IL-4 がきわめて重要な役割を担っていると考えられる。

遅延型過敏症では、感作Tリンパ球と特異的抗原が反応することにより、マクロファージに対して走化因子、遊走阻止因子、活性化因子などが放出される。マクロファージに対する遊走阻止性活性を有するサイトカインとしては、IFN γ や MIF などが知られている。また、マ

図7 免疫反応によって引き起こされる炎症反応に関するサイトカイン

図8 遅延型過敏反応機構に関するサイトカイン

マクロファージを活性化作用を持つサイトカインとしては、IL-1, TNF, IFN γ などがある。これらのサイトカインは、マクロファージを反応の場に引き寄せ、動きを止め、その機能を亢進させるという役割を果たす(図8)。このように、遅延型過敏反応の発現にも IL-1, TNF, IFN γ などのサイトカインが重要な役割を担っている。

炎症反応機構におけるサイトカインのネットワーク

サイトカイン全般に共通する重要な性状の一つは、各サイトカインの作用はおおの独立した作用であると同時に、互いに関連しあった連鎖作用を示すことである。前述したように、IL-1, TNF, IL-6 や IFN は、炎症

反応機構において重要な役割を持っているが、これらのサイトカイン同士は互いにそれぞれの産生を増強したり、あるいは抑制したりしている(図9)。すなわち、マクロファージから産生される IL-1 や TNF は、マクロファージからの IL-1, TNF, IL-6 や IFN の産生を増強する。IL-1 や TNF は、また Tリンパ球からの IFN γ や GM-CSF の産生を増強する。これらの IFN γ や GM-CSF は、マクロファージからの IL-1 や TNF の産生を増強する。一方、マクロファージから産生される IL-6 は、マクロファージからの TNF 産生を抑制する。また、IL-6 や IL-1 は脳の下垂体を刺激することにより、ACTH を分泌させ、この ACTH 分泌を通して副腎皮質でのステロイドホルモンの産生を誘導し、そしてステロイドホルモンの抑制作用を介してマクロファージからの IL-1 や TNF の産生を間接的に抑制する。なお、Tリンパ球から産生される IL-4 もマクロファージからの IL-1 や TNF の産生を抑制することが判明している。

抗炎症薬とサイトカイン

前述したように、IL-1 や TNF などのサイトカインは炎症反応に関与しているから、炎症の抑制には、これらのサイトカインの産生を抑える薬剤が、あるいはこれらのサイトカインの活性の発現を抑える薬剤などが有効であると考えられる。現在、インドメタシン製剤などの非ステロイド系消炎剤やコルチコステロイドなどが抗炎症薬として広く用いられているが、コルチコステロイドは薬効の濃度で、IL-1 の産生を抑制することが判明している²⁴⁾。このホルモンの炎症抑制作用の少なくとも一

図9 サイトカイン産生におけるサイトカインの相互依存性

部は IL-1 産生の抑制に基づくと思われる。

一方、非ステロイド系消炎剤は、IL-1 の産生を抑制しない²⁵⁾。これらの薬剤の抗炎症作用は、脳、関節、筋肉などでの IL-1 や TNF を介するプロスタグランジン E_2 の産生を抑制することに基づくと考えられている。なお、IL-1 や TNF によって誘導される肝での急性期蛋白合成、好中球の活性化、線維芽細胞の増殖などは、非ステロイド系消炎剤によって抑制されない。

このように、現在広く使用されている抗炎症薬の炎症抑制作用は、IL-1 や TNF の産生あるいは活性発現を抑制することに基づく。これらの抗炎症剤の使用に際して留意してほしい点は、IL-1 や TNF は生体の感染防御機構や抗腫瘍免疫機構において重要な役割を担っている分子であり、IL-1 や TNF の産生や活性発現を抑制することにより、これらの防御機構の低下をきたす恐れもあるということである。

おわりに

これまでに述べたように、種々のサイトカインが、直接的あるいは間接的に炎症反応機構に関与していることが明らかになっている。したがって、これらのサイトカインの産生や活性を抑制する新しい薬剤の開発は炎症の治療法の改善に貢献すると思われる。

文 献

- 1) March, C., Mosley, B., Alf, L. et al.: Cloning sequence and expression of two distinct human interleukin 1 complementary DNAs. *Nature* 315: 641-645, 1985.
- 2) Oppenheim, J.J., Kovacs, E.J., Matsushima, K. et al.: There is more than one interleukin 1. *Immunol. Today* 7: 45-56, 1986.
- 3) Neta, R., Sztein, M.B., Oppenheim, J.J. et al.: The *in vivo* effects of interleukin 1 I. Bone marrow cells are induced to cycle after administration

- of interleukin 1. *J. Immunol.* 139: 1861-1866, 1987.
- 4) Pennica, D., Nedwin, G.E., Hayflick, J.S. et al.: Human tumor necrosis factor: precursor structure expression and homology to lymphotoxin. *Nature* 312: 724-729, 1984.
- 5) Dinarello, C.A., Cannon, J.G., Wolff, S.M. et al.: Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J. Exp. Med.* 163: 1433-1450, 1986.
- 6) Figari, I.S., Mori, N.A., Palladino, M.A.: Regulation of neutrophil migration and superoxide production by recombinant tumor necrosis factors α and β : Comparison to recombinant interferon- γ and interleukin-1. *Blood* 70: 979-984, 1987.
- 7) Thomson, B.M., Mundy, G.R., Chambers, T.J.: Tumor necrosis factors α and β induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. *J. Immunol.* 138: 775-779, 1987.
- 8) Mestan, J., Digel, W., Mittnacht, S. et al.: Antiviral effects of recombinant tumor necrosis factor *in vitro*. *Nature* 323: 216-219, 1986.
- 9) Beutler, B., Greenwald, D., Hulmes, J.D. et al.: Identity of tumor necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* 316: 552-553, 1985.
- 10) Hirano, T., Yasukawa, K., Harada, H. et al.: Complementary DNA for a novel interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 324: 73-76, 1986.
- 11) Muraguchi, A., Hirano, T., Tang, B. et al.: The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *J. Exp. Med.* 167: 332-344, 1988.
- 12) Kawano, M., Hirano, T., Matsuda, T. et al.: Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature* 332: 83-85, 1988.
- 13) Ikebuchi, K., Wong, G.G., Clark, S.C. et al.: Interleukin-6 enhancement of interleukin-3-dependent proliferation of multipotential hemopoietic progenitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 9035-9040, 1987.
- 14) Garman, R.D., Jacobs, K.A., Clark, S.C. et al.: B-cell-stimulatory factor 2 (β_2 interferon) functions as a second signal for interleukin 2 production by mature murine T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 7629-7633, 1987.
- 15) Luger, T.A., Krutmann, J., Kirnbauer, R. et al.: IFN- β_2 /IL-6 augments the activity of human natural killer cells. *J. Immunol.* 143: 1206-1209, 1989.
- 16) Gauldie, J., Richards, C., Harnish, D. et al.: Interferon- β_2 /B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 7251-7255, 1987.

- 17) Dinarello, C.A.: Interleukin-1. *Rev. Infect. Dis.* 6: 51-95, 1984.
- 18) Campbell, I.L., Cutri, A., Wilson, A. et al.: Evidence for IL-6 production by and effects on the pancreatic β -cell. *J. Immunol.* 143: 1188-1191, 1989.
- 19) Noma, Y., Sideras, T., Naito, S. et al.: Cloning of cDNA encoding the murine IgG₁ induction factor by a novel strategy using SP6 promoter. *Nature* 319: 640-646, 1986.
- 20) Snapper, C.M., Finkelman, F.D., Paul, W.E.: Differential regulation of IgG₁ and IgE synthesis by interleukin 4. *J. Exp. Med.* 167: 183-196, 1988.
- 21) Lee, F., Yokota, T., Otsuka, T. et al.: Isolation and characterization of a mouse interleukin cDNA clone that expresses B-cell stimulatory factor 1 activities and T-cell and mast cell stimulating activities. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 2061-2065, 1986.
- 22) Yoshimura, T., Matsushima, K., Tanaka, S. et al.: Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 9233-9237, 1987.
- 23) Matsushima, K., Morishita, K., Yoshimura, T. et al.: Molecular cloning of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF) and the induction of MDNCF mRNA by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J. Exp. Med.* 167: 1883-1893, 1988.
- 24) Snyder, P.S., Unanue, E.R.: Corticosteroids inhibit murine macrophage Ia expression and interleukin 1 production. *J. Immunol.* 129: 1803-1807, 1982.