ヒト歯肉組織におけるインターロイキン1 α , β およびインターロイキン6の局在

伊 東 博 司 高 田 隆 宮 内 睦 美
小 川 郁 子* 二 階 宏 昌

広島大学歯学部口腔病理学講座

(主任：二階宏昌教授)

*広島大学歯学部附属病院臨床検査室

(平成6年4月20日受付)

Immunohistochemical Localization of Interleukin-1 α , Interleukin-1 β and Interleukin-6 in Human Gingival Tissue

Hiroshi ITO, Takashi TAKATA, Mutsumi MIYAUCHI,
Ikuko OGAWA* and Hiromasa NIKAI

Department of Oral Pathology, Hiroshima University School of Dentistry

1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

(Chief : Prof. Hiromasa NIKAI)

*Clinical Laboratory, Hiroshima University Dental Hospital

To determine the localization of various inflammatory interleukins (ILs) in inflamed human gingival tissue, we performed an immunohistochemical study using antibodies against interleukin-1 α (IL 1 α), interleukin-1 β (IL 1 β) and interleukin-6 (IL 6). We observed IL 1 α -positive staining in junctional epithelium, oral sulcular or pocket epithelium and in neutrophils and macrophages infiltrating into the connective tissue just beneath these epithelia lining the inner margin of the gingiva. The positive staining pattern for IL 1 β was almost the same as for IL 1 α . The staining intensity of each IL 1 differed in the epithelia and infiltrating

cells in the connective tissue, that is, IL 1 α staining was more intense in the epithelia than in the infiltrating cells, whereas IL 1 β staining was more intense in the infiltrating cells. Immunoreactivity for IL 6 was detected in plasma cells and cells adjacent to them in addition to cells which were positive for all IL 1 staining. Since these three ILs were exclusively localized in the inner marginal portion of gingiva, where apparent histologic changes occur in periodontitis, they appear to play some role in the initiation and progression of inflammatory periodontal disease.

Key words : Interleukin-1, Interleukin-6, Immunohistochemistry, Periodontitis, Human gingiva

要旨：炎症に関与するインターロイキン (IL) である IL 1 α , IL 1 β および IL 6 のヒト炎症歯肉組織における局在状況を解明するために、ヒト炎症歯肉組織について抗ヒト IL 1 α ・IL 1 β ・IL 6 抗体を用いた免疫組織化学的検索を行った。その結果、IL 1 α の局在は、歯肉内縁側、すなわちポケット上皮または口腔歯肉溝上皮、および接合上皮と、それら上皮下の結合組織に浸潤する好中球・マクロファージに見いだされた。IL 1 β も IL 1 α とほ

は同様の局在を示した。なお、上皮と上皮下の炎症細胞では各 IL 1 の陽性反応強度にそれぞれ違いが認められ、IL 1 α は上皮に、IL 1 β は炎症細胞により強い反応を呈した。IL 6 染色では、IL 1 陽性部位に加え、形質細胞と形質細胞に隣接する細胞にも陽性所見が見られた。歯周炎の際に著明な組織変化が生じる歯肉内縁側に IL 1 α 、IL 1 β および IL 6 の主たる局在が見られたことから、これら IL を介した組織反応が歯周炎に関与する可能性が示唆された。

索引用語: インターロイキン 1, インターロイキン 6, 免疫組織化学, 歯周炎, ヒト歯肉

緒 言

インターロイキン (IL) は多彩な生理活性を有し、免疫調節、細胞の分化誘導、炎症反応の惹起など種々の生物学的作用を引き起こす。IL のなかでも IL 1 α 、IL 1 β および IL 6 は炎症反応に深く関与していると考えられており¹⁾、辺縁性歯周炎の発症・進展過程にこれら IL が関わっていることを示唆する報告が数多くなされている^{2~15)}。しかし、これまでの報告のほとんどは歯肉溝液あるいは歯肉組織の生化学的分析や歯周組織由来の培養細胞を用いた検討に基づくものであり、歯肉組織における IL 1 α 、IL 1 β および IL 6 の局在や、*in vitro* において解析された IL の多様な生理活性が *in vivo* の炎症性破壊過程でどのような役割を演じるかについては未だ十分明らかにされていない。そこで我々は、IL 1 α 、IL 1 β および IL 6 が *in vivo* ヒト歯肉組織においてどのような局在を示すかを明らかにするため以下の観察を行い、歯周炎の発症ならびに進展の過程におけるそれら IL の役割について若干の考察を加えたので報告する。

材料および方法

広島大学歯学部附属病院を受診した 19 名の患者から、歯周外科あるいは口腔外科手術時に採取した歯肉組織 (計 37 個; 切歯・犬歯部 18 個, 小白歯部 7 個, 大白歯部 12 個) を 4% パラホルムアルデヒド (4°C) で一晩固定後、OCT コンパウンド (Miles Inc.; Elkhart, IL, U.S.A.) に包埋し、厚さ 5 μ m の連続凍結切片を作製した。連続切片のうちの一枚には組織形態観察用に HE 染色を行い、他の切片には IL 1 α 、IL 1 β および IL 6 に対する免疫染色を施した。また、6 個の歯肉組織から作製した切片については IL 1 α 、IL 1 β あるいは IL 6 の局在と、IL 産生細胞として知られるマクロファージ¹⁶⁾との関係を明らかにするため、各 IL とマクロファージに対する抗体を用いた二重染色

を行った。

免疫染色法: 室温で一晩乾燥した切片をアセトンにより室温で 10 分間固定した後、アルカリホスファターゼ標識ストレプトアビジン・ビオチン法による染色を行った。ニチレイ社 (東京) 製キットによる内因性ビオチン反応の阻害と 10% 正常ブタ血清による非特異的反応の阻害ののちに、一次抗体 (抗 IL 1 α 抗体; 100 倍希釈, 抗 IL 1 β 抗体; 50 倍希釈, 抗 IL 6 抗体; 200 倍希釈: いずれも Gynzyme Corporation; Boston, MA, U.S.A.) と 4°C で一晩反応させた。次いで二次抗体 (300 倍希釈ビオチン化抗ウサギイムノグロブリン・ブタ抗体 F (ab')₂: DAKOPATTS a/s; Glostrup, Denmark) と 30 分間室温で反応させ、その後、150 倍希釈アルカリホスファターゼ標識ストレプトアビジン (DAKOPATTS a/s; Glostrup, Denmark) を室温で 30 分間反応させた。アルカリホスファターゼの局在部位を new fuchsin (Merck; Darmstadt, Germany) を用いた反応液¹⁷⁾にて赤色に発色させた後、ヘマトキシリン核染色をし、脱水封入した。

二重免疫染色に当たっては、各 IL 抗体による上記の免疫染色の後、0.1 M グリシン塩酸緩衝液 (pH = 7.2)¹⁸⁾ で 20 分間 4 回の洗浄を経て、抗マクロファージ抗体 (EMB 11: DAKOPATTS a/s; Glostrup, Denmark) を用いた免疫染色を行った。この染色の際には、非特異反応の阻害に 10% 正常ウサギ血清を、リンク抗体に 200 倍希釈ビオチン化抗マウスイムノグロブリン・ウサギ抗体 F (ab')₂: DAKOPATTS a/s; Glostrup, Denmark) をそれぞれ使用した。また、アルカリホスファターゼはファーストブルー (ニチレイ; 東京) で濃青色に発色させ、封入には水溶性封入剤 AQUATEX (Merck; Darmstadt, Germany) を用いた。なお、上記各反応前後の切片の洗浄および抗体、血清、ストレプトアビジンの希釈には 0.05 M トリス塩酸緩衝生理食塩水 (TBS; pH = 7.4) を用いた。また、対照試験とし、一次抗体を TBS で置き換えて免疫染色を施した標本を鏡検した。

結 果

1. HE 染色所見

すべての標本に口腔歯肉上皮, 口腔歯肉溝上皮あるいはポケット上皮, および接合上皮が含まれていた。また, いずれの標本においても歯肉内縁側の上皮, すなわち口腔歯肉溝上皮またはポケット上皮, および接合上皮それぞれに接する結合組織に種々の程度の炎症細胞浸潤が観察された。なお, 各標本における炎症細胞浸潤の程度を, Meikle¹⁹⁾による歯肉組織の領域区分を参考として, 4段階に分類したところ, 少数の炎症細胞が口腔歯肉溝上皮またはポケット上皮, および接合上皮それぞれに接する結合組織に見られたものが3標本, 多数の炎症細胞の浸潤が上記領域に見られ

たものが19標本, 炎症細胞浸潤が歯肉固有層中央部結合組織にも及んでいるものが9標本, 炎症細胞浸潤が口腔歯肉上皮下の結合組織にまで波及しているものが6標本であった。

2. 免疫染色所見

1) 免疫染色の対照試験

対照試験では陽性反応は認められなかった。

2) 抗 IL 1 α 抗体による免疫染色所見

IL 1 α 染色を行った全ての標本において, 口腔歯肉溝上皮またはポケット上皮, および接合上皮に陽性所見が観察された。陽性所見は口腔歯肉溝上皮またはポケット上皮においては歯肉溝あるいはポケットに近い部分, 接合上皮においては歯面に近い部分に見出されることが多かった。また, これらの上皮下の結合組織に浸潤する炎症細胞にも陽性所見が見られた (図 1

図 1 IL 1 染色

接合上皮 (JE), ポケット上皮 (PE) および両上皮下結合組織に浸潤する炎症細胞に IL 1 α (a), IL 1 β (b) の陽性反応が見られる。上皮と炎症細胞における各 IL の反応強度の違いに注目。好中球に IL 1 α 染色 (c), IL 1 β 染色 (d) の陽性所見が観察される。a, b : $\times 40$, c, d : $\times 500$

図2 IL6染色

接合上皮(JE)と接合上皮下結合組織の炎症細胞に陽性所見が見られる(a)。好中球(b)および形質細胞表面[矢頭印]や形質細胞に隣接する細胞(c)にも陽性反応が認められる。a:×100, b, c:×500

a)。上皮下結合組織に見られるIL1 α 陽性細胞はリンパ球よりも大型の類円形単核細胞と好中球(図1c)であった。なお、上皮下結合組織における陽性細胞の数には標本ごとにかかなりの違いがあり、陽性細胞がほとんど認められないものもあった。また、炎症細胞浸潤の程度とIL1 α 染色陽性細胞数との関連は見いだされなかった。

陽性反応強度を内縁側の上皮とそれら上皮下の炎症細胞とで比較すると、上皮細胞の陽性反応が上皮下炎症細胞のそれよりも強かった(図1a)。なお、一部の標本では、上皮下の毛細血管内皮細胞(2個の標本)や外縁側の口腔歯肉上皮(3個の標本)にもIL1 α の局在が見られた。

3) 抗IL1 β 抗体による免疫染色所見

IL1 α 染色とほぼ同様の局在パターンが見られた(図1b, d)。ただし、IL1 β 染色の陽性反応強度を内縁側の上皮とそれら上皮下の炎症細胞とで比べると、IL1 α 染色の場合とは逆に、炎症細胞が上皮細胞よりも強い反応を呈していた(図1b)。2個の標本においては、内縁側上皮下の線維芽細胞もIL1 β 弱陽性を示していた。

4) 抗IL6抗体による免疫染色所見

いずれの標本においても内縁側の各上皮が陽性を示した(図2a)。また、標本によっては外縁側の口腔

歯肉上皮にも陽性所見が観察されたが、内縁側上皮の反応は外縁側よりも常に強かった。また、内縁側・外縁側のいずれにおいても上皮細胞表面の陽性反応が細胞質内の反応よりも目立っていた。内縁側の各上皮に加え、すべての標本でそれら内縁上皮下の結合組織にもIL6の局在が観察された(図2a)。この部の陽性細胞は、リンパ球、形質細胞、好中球(図2b)、毛細血管内皮細胞およびリンパ球よりも大型の類円形単核細胞であり、さらに、結合組織の細胞間質にも陽性反応が観察された。また、炎症細胞の集簇集においては、形質細胞表面と形質細胞に近接する細胞にIL6の陽性所見が見られた(図2c)。IL1染色と同様に、IL6染色陽性細胞数と炎症細胞浸潤の程度との関連は見出されなかった。

5) 抗IL抗体と抗マクロファージ抗体による二重免疫染色所見

歯肉内縁側各上皮下の結合組織において、リンパ球よりも大型の類円形単核細胞がマクロファージ染色陽性であったと同時に、それらの一部がIL1 α 、IL1 β あるいはIL6のいずれかの染色にも陽性を呈していた(図3)。

図3 二重免疫染色

マクロファージ染色(青色)に陽性を示す細胞の一部がIL1 α 染色(a), IL1 β 染色(b)およびIL6(c)(いずれも赤色)にも陽性を示している。a, b, c: $\times 260$

考 察

本研究によって、ヒト歯肉におけるIL1 α , IL1 β およびIL6の局在が免疫組織化学的に明らかにされた。すなわち、これらのILは歯肉内縁を覆う口腔歯肉溝上皮またはポケット上皮、および接合上皮と、これら上皮下の結合組織のいずれにも局在していた。また、二重免疫染色により、上皮下結合組織でIL1 α あるいはIL1 β またはIL6陽性を示す細胞の一部がマクロファージであることが示された。

IL1の局在を*in vivo* ヒト歯肉組織において観察した報告は極めて少ない^{5,6)}。それらの報告では、歯肉組織におけるIL1 α の局在⁶⁾や、歯肉上皮⁶⁾と歯肉固有層^{5,6)}におけるIL1 β の局在が記載され、歯肉固有層におけるIL1 β 陽性細胞がマクロファージである可能性の-highことが考察されている⁵⁾。今回、我々は、ヒト歯肉のマクロファージの一部がIL1 α あるいはIL1 β 陽性細胞であることを二重免疫染色で確認した。また、本研究ではマクロファージのほか、歯肉内縁側の上皮細胞および好中球にもIL1 α あるいはIL1 β の陽性所見が見られた。粘膜上皮細胞や

lipopolysaccharide (LPS) で刺激された好中球におけるIL1 α ・IL1 β の免疫組織化学的局在は、木村ら²⁰⁾およびLoadら²¹⁾により報告されている。

ところで本研究では、IL1 α 染色、IL1 β 染色のいずれにおいても、歯肉内縁側の上皮細胞と上皮下のマクロファージ・好中球との間で陽性反応強度に差が見られた。この染色強度の差異は、IL1 α , IL1 β それぞれの産生量あるいはmRNA発現量が細胞により異なるという、これまでの報告を、*in vivo*において反映するものかもしれない。これまでの報告では、*in vitro*の環境下で、ヒトのケラチノサイトはIL1 α をIL1 β よりも多く産生すること²²⁾、ヒト末梢血マクロファージはIL1 β のmRNAをIL1 α のそれよりも多く発現すること²³⁾、およびLPS刺激により、ヒト多形核白血球は*in vitro*でIL1 β をIL1 α よりも多く産生すること²¹⁾が述べられている。なお、粘膜上皮においてIL1 α の免疫染色強度がIL1 β のそれよりも高いという所見は、咽頭および扁桃でも観察されている²⁰⁾。

IL6のヒト歯肉組織内局在に関する報告も少数しかなく^{8,12)}、それらでは炎症巣の単核細胞⁸⁾、マクロファージ¹²⁾、線維芽細胞^{8,12)}、血管内皮細胞¹²⁾および歯肉上皮の細胞間隙⁸⁾における局在が述べられている。今回我々は、上記と同様のIL6の局在所見を観察するとともに、好中球や形質細胞および形質細胞に近接する細胞にもその局在反応を観察した。培養ヒト好中球がIL6を産生することはすでに報告され²⁴⁾、免疫組織化学的にもIL6の局在がマウス好中球に観察されている²⁵⁾。IL6は活性化されたBリンパ球を形質細胞に分化させると言われている²⁶⁾が、歯周炎病巣の形質細胞や、それらの周囲の細胞にIL6の局在を免疫組織化学的に示したという報告は、我々の知る限り見当たらない。本研究で炎症歯肉内の形質細胞やそれらに隣接する細胞にIL6陽性所見が観察されたことは、歯周炎病巣におけるBリンパ球の形質細胞への分化にIL6が関与することを*in situ*で確認できたという点で意義深いものと思われる。

本研究ではもっぱら歯肉の内縁側にIL1およびIL6の陽性所見が観察された。歯肉内縁側は歯周炎の際に著明な組織変化が見られる部位であること、また、IL1とIL6はともに炎症反応に関連するILとされていることから¹⁾、これら両ILが歯周炎時の組織変化、すなわち歯周組織破壊に関与していることが強く推察される。

IL 1にはIL 6の発現誘導作用があり^{27,28)}、従来、IL 1が炎症病巣に及ぼすと考えられていた作用は、実はIL 6を介する間接作用であって²⁷⁾、IL 6が炎症反応で中枢の役割を果たしていると考えられるようになってきた¹⁾。一方、IL 6が歯槽骨吸収に関わることも指摘されている²⁸⁾。これらのことから、歯周炎病巣においてはブラーク細菌由来のLPSが、歯肉内縁側の上皮細胞や好中球・マクロファージにIL 1の産生を促し、そのIL 1によって発現されたIL 6が歯周炎病巣における炎症反応により密接に関連する可能性が考えられる。

結 論

ヒト歯肉におけるIL 1 α 、IL 1 β およびIL 6の局在を免疫組織化学的に検討した結果、以下の知見を得た。

1. IL 1 α およびIL 1 β の局在は歯肉内縁側の上皮と上皮下に浸潤する好中球・マクロファージに観察された。
2. IL 1 α は内縁側の上皮に、IL 1 β は上皮下の好中球・マクロファージに、より強い陽性反応を示した。
3. IL 6の局在は歯肉内縁側の各上皮と上皮下の細胞に見られ、形質細胞やそれらに近接する細胞におけるIL 6の局在が注目された。
4. 歯周炎の際に著明な組織変化が生じる歯肉内縁側にIL 1 α 、IL 1 β およびIL 6の主たる局在が見られたことから、それらILを介した組織反応が歯周炎の発症・進展に関与することが推察された。

謝 辞

ヒト歯肉の採取にご協力下さいました本学歯科保存学第二講座、口腔外科学第一および第二講座の諸先生に深謝致します。

なお、本研究の一部は平成元年度、2年度文部省科学研究費一般研究(C) (課題番号01571123) および平成2年度文部省科学研究費奨励研究(A) (課題番号02771341) の援助で行われた。

文 献

- 1) 大澤仲昭：サイトカインと炎症，今西二郎，淀井淳司，別冊・医学のあゆみ サイトカイン—基礎から臨床応用まで，医歯薬出版，東京，1992，96-99.
- 2) 鎌形有祐，宮坂信之，井上裕子，橋本純子，飯田正人：ヒト歯周炎歯肉組織から産生されるサイトカインの検討．一特にインターロイキン-1 (IL-1 α , β) と腫瘍壊死因子 (TNF α) について．日歯周誌，31：843-848，1989.
- 3) 鎌形有祐，宮坂信之，井上裕子，橋本純子，飯田正人：ヒト炎症歯肉組織から産生されるサイトカインに関する検討．一特にインターロイキン6について．日歯周誌，31：1081-1087，1989.
- 4) Masada, M.P., Persson, R., Kenney, J.S., Lee, S. W., Page, R.C. and Allison, A.C. : Measurement of interleukin-1 α and -1 β in gingival crevicular fluid : Implications for the pathogenesis of periodontal disease. J. Periodont. Res., 25 : 156-163, 1990.
- 5) Jandinski, J.J., Stashenko, P., Feder, L.S., Leung, C.C., Peros, W.J., Rynar, J.E. and Deasy, M.J. : Localization of interleukin-1 β in human periodontal tissue. J. Periodontol., 62 : 36-43, 1991.
- 6) Stashenko, P., Jandinski, J.J., Fujiyoshi, P., Rynar, J. and Socransky, S.S. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. J. Periodontol., 62 : 504-509, 1991.
- 7) Stashenko, P., Fujiyoshi, P., Obernesser, M.S., Prostak, L., Haffajee, A.D. and Socransky, S.S. : Levels of interleukin 1 β in tissue from sites of active periodontal disease. J. Clin. Periodontol., 18 : 548-554, 1991.
- 8) Bartold, P.M. and Haynes, D.R. : Interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. J. Periodont. Res., 26 : 339-345, 1991.
- 9) Wilton, J.M.A., Bampton, J.L.M., Griffiths, G.S., Curtis, M.A., Life, J.S., Johnson, N.W., Powell, J. R., Harrap, G.J. and Critchley, P. : Interleukin-1 beta (IL-1 β) levels in gingival crevicular fluid from adults with previous evidence of destructive periodontitis. A cross sectional study. J. Clin. Periodontol., 19 : 53-57, 1992.
- 10) Kinane, D.F., Winstanley, F.P., Adonogianaki, E. and Moughal, N.A. : Bioassay of interleukin 1 (IL-1) in human gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. Archs oral biol., 37 : 153-156, 1992.
- 11) 高橋慶壮：歯周病の進行におけるインターロイキン6の様態に関する研究．日歯周誌，34：286-300，1992.
- 12) 滝川雅之：ヒト歯肉線維芽細胞が産生するインターロイキン6に関する研究．日歯周誌，34：301-314，1992.
- 13) Matsuki, Y., Yamamoto, T. and Hara, K. : Detection of inflammatory cytokine messenger RNA (m-RNA)-expressing cells in human inflamed gingiva by combined *in situ* hybridization and immunohistochemistry. Immunology, 76 : 42-47, 1992.

- 14) Gemmell, E. and Seymour, G.J. : Interleukin 1, interleukin 6 and transforming growth factor- β production by human gingival mononuclear cells following stimulation with *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. J. Periodont. Res., 28 : 122-129, 1993.
- 15) Reinhardt, R.A., Masada, M.P., Kaldahl, W.B., DuBois, L.M., Kornman, K.S., Choi, J-I., Kalkwarf, K.L. and Allison, A.C. : Gingival fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis. J. Clin. Periodontol., 20 : 225-231, 1993.
- 16) 小林芳郎 : インターロイキン 1, 大沢利昭, 現代科学, 増刊 18 サイトカイン—免疫応答および細胞の増殖・分化因子—, 東京化学同人, 東京, 1990, 1-12.
- 17) 難波紘二, 青木 潤, 佐々木なおみ : アルカリフォスファターゼ標識抗体法における発色法の検討—New fuchsin 発色による高精度, 高カラーコントラスト永久標本の作製. 病理と臨床, 5 : 333-339, 1987.
- 18) 堤 寛 : 酵素抗体法の二重染色 Double staining および三重染色 Triple staining, 渡辺慶一, 中根一穂, 改訂版酵素抗体法, 学際企画, 東京, 1985, 91-95.
- 19) Meikele, M.C., Hembry, R.M., Holley, J., Horton, C., McFarlane, C.G. and Reynolds, J.J. : Immunolocalization of matrix metalloproteinases and TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases) in human gingival tissues from periodontitis patients. J. Periodont. Res., 29 : 118-126, 1994.
- 20) 木村貴昭, 岩崎美穂子, 赤城ゆかり, 国本 優, 田村真司, 垣内 弘, 田端敏秀 : 咽頭粘膜上皮における interleukin-1 の局在とその産生について. 日耳鼻, 94 : 963-969, 1991.
- 21) Load, P.C.W., Wilmoth, L.M.G., Mizel, S.B. and McCall, C.E. : Expression of interleukin-1 α and β genes by human blood polymorphonuclear leukocytes. J. Clin. Invest., 87 : 1312-1321, 1991.
- 22) Kupper, T.S., Ballard, D.W., Chua, A.O., McGuire, J.S., Flood, P.M., Horowitz, M.C., Landon, R., Lightfoot, L. and Gubler, U. : Human keratinocytes contain mRNA indistinguishable from monocyte interleukin 1 α and β mRNA. Keratinocyte epidermal cell-derived thymocyte-activating factor is identical to interleukin 1. J. Exp. Med., 164 : 2095-2100, 1986.
- 23) March, C.J., Mosley, B., Larsen, A., Cerretti, D.P., Braedt, G., Price, V., Gillis, S., Henney, C.S., Kronheim, S.R., Garbstein, K., Conlon, P.J., Hopp, T.P. and Cosman, D. : Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. Nature, 315 : 641-647, 1985.
- 24) Cicco, N.A., Lindeman, A., Content, J., Vandenbussche, P., Lübbert, M., Gauss, J., Mertelsmann, R. and Herrmann, F. : Inducible production of interleukin-6 by human polymorphonuclear neutrophils : Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor- α . Blood, 75 : 2049-2052, 1990.
- 25) Terebuh, P.D., Otterness, I.G., Strieter, R.M., Lincoln, P.M., Danforth, J.M., Kunkel, S.L. and Chensue, S.W. : Biologic and immunohistochemical analysis of interleukin-6 expression *in vivo*. Constitutive and induced expression in murine polymorphonuclear and mononuclear phagocytes. Am. J. Pathol., 140 : 649-657, 1992.
- 26) 中原一彦 : B リンパ球の免疫における役割. medicina, 29 : 1972-1975, 1992.
- 27) 田賀哲也, 岸本忠三 : インターロイキン 6, 大沢利昭, 現代科学, 増刊 18 サイトカイン—免疫応答および細胞の増殖・分化因子—, 東京化学同人, 東京, 1990, 71-85.
- 28) Shimizu, N., Ogura, N., Yamaguchi, M., Goseki, T., Shibata, Y., Abiko, Y., Iwasawa, T. and Takiguchi, H. : Stimulation by interleukin-1 of interleukin-6 production by Human periodontal ligament cells. Archs oral Biol., 37 : 743-748, 1992.

連絡先 :

広島大学歯学部口腔病理学講座

〒 734 広島市南区霞 1 丁目 2-3