

## サルコイドーシスにおける肺胞マクロファージ IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ および肺胞リンパ球 IFN- $\gamma$ の産生

新潟大学医学部第二内科学教室 (主任: 荒川正昭教授)

平 原 克 己

Production of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  from  
Alveolar Cells in Patients with Sarcoidosis

Katsumi HIRAHARA

*Department of Medicine (II),  
Niigata University, School of Medicine  
(Director: Prof. Masaaki ARAKAWA)*

We studied the production of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  by alveolar cells obtained by bronchoalveolar lavage (BAL) in patients with sarcoidosis. The culture supernatant of alveolar macrophages (AMs) and peripheral blood monocytes (PB-Mo) of patients with sarcoidosis and control subjects were assayed for IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  using ELISA system. IFN- $\gamma$  was also measured in the culture supernatants of BAL-lymphocytes (BAL-Ly) and peripheral blood lymphocytes (PB-Ly) by RIA system.

In patients with sarcoidosis, the production of IL-1 $\beta$  was significantly higher in both LPS-stimulated AMs and PB-Mo than untreated AMs and PB-Mo.

The content of TNF- $\alpha$  was significantly higher in the supernatant from lipopolysaccharide (LPS) stimulated AMs than that from untreated AMs. However, there was no significant difference in TNF- $\alpha$  content of the supernatant between LPS-stimulated and untreated PB-Mo.

Concerning IFN- $\gamma$ , the culture supernatant from both phytohemagglutinin stimulated BAL-Ly and PB-Ly contained more IFN- $\gamma$  than in untreated BAL-Ly and PB-Ly.

This study demonstrated that AMs from patients with sarcoidosis increased the production of TNF- $\alpha$  and that this increase was compartmentalized to the lungs, since there was significant difference in TNF- $\alpha$  production between LPS-stimulated AMs and PB-Mo. It is suggested that accelerated TNF- $\alpha$  release by AMs play a role in immune effector cells

Reprint requests to: Katsumi HIRAHARA,  
Department of Medicine (II), Niigata  
University School of Medicine,  
Asahimachi-dori 1, Niigata  
City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番757  
新潟大学医学部第二内科学教室  
平 原 克 己

activation in the pulmonary sarcoidosis lesions.

Key words: sarcoidosis, bronchoalveolar lavage, interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ,  
interferon- $\gamma$

サルコイドーシス, 気管支肺胞洗浄, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$

## はじめに

サルコイドーシスは、気管支肺胞洗浄液 (BALF) の解析から, lymphocyte alveolitis として理解され, BAL リンパ球の活性化が示されている<sup>1)</sup>。一方, 単球や肺胞マクロファージ (AMs) も, 各種サイトカインや lipopolysaccharide (LPS) などにより活性化され<sup>2)</sup>, 種々の mediator を産生分泌し, リンパ球, 好中球, 線維芽細胞の増殖や, colony stimulating factor の誘導を起こす<sup>3)</sup>ことが知られている。なかでも, AMs の産生する TNF- $\alpha$  は, 腫瘍細胞の壊死という作用<sup>4)</sup>の他に, サルコイドーシスの胞隔炎の形成に関与することが考えられている。そこで著者は, サルコイドーシスの肺病変の解明を目的として, サルコイドーシスにおける AMs と末梢血単核球 (PB-Mo) の IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  の産生を, また BAL リンパ球 (BAL-Ly) と末梢血リ

ンパ球 (PB-Ly) の IFN- $\gamma$  産生を, 測定し, 若干の検討を行ったので報告する。

## 対象および方法

対象は, 1986 年から 1991 年 6 月までに新潟大学医学部付属病院第 2 内科において, 気管支肺胞洗浄 (BAL) を行ったサルコイドーシス患者 37 例と正常対照 9 例 (全例非喫煙者) である。BAL は気管支ファイバースコープを使用して, 原則として右中葉で行い, 生食 50 ml にて 4 回洗浄して有核細胞を得た。有核細胞数を算定したのち, May-Giemsa 染色, Esterase 染色, Acid phosphatase 染色にて有核細胞の分類を行い, モノクローナル抗体 (CD3, CD4, CD8) (Becton Dickinson 社) を用いて, flowcytometry により, T-cell subset を測定した。BALF は, 羊赤血球を用いた E-rosette 法で, BAL-Ly と AMs を分離しおのおの  $1 \times 10^6/\text{ml}$

Table 1 Cellular components of bronchoalveolar lavage fluid from patients with sarcoidosis

(n)	cell count ( $\times 10^5/\text{ml}$ )	Ly(%)	CD4+(%)	CD8+(%)	CD4+/CD8+
sarcoidosis (37)	2.27 $\pm$ 0.92	28.2 $\pm$ 20.7	71.5 $\pm$ 11.7*	21.5 $\pm$ 10.5	4.35 $\pm$ 2.64*
normal cont. (9)	1.59 $\pm$ 0.97	11.6 $\pm$ 6.64	52.3 $\pm$ 9.20	29.5 $\pm$ 6.47	1.92 $\pm$ 0.72

\*  $p < 0.05$

Table 2 Production of interleukin-1 $\beta$

(1) AMs

Subjects	(n)	LPS	
		(-)	(+)
SARCOIDOSIS	(23)	285.7 $\pm$ 388.1	2389.8 $\pm$ 2118.2
NORMAL CONTROL	(7)	122.4 $\pm$ 151.9	3896.2 $\pm$ 3105.3

(2) PB-Mo

Subjects	(n)	LPS	
		(-)	(+)
SARCOIDOSIS	(3)	153.2 $\pm$ 120.5	3980.0 $\pm$ 1766.7
NORMAL CONTROL	(5)	228.0 $\pm$ 220.2	3034.2 $\pm$ 1477.3

m $\pm$ SD(pg/ml)

に調整した。これを 100  $\mu$ l ずつ96穴マイクロプレートにまぎ、37℃で48時間培養した。また、末梢血をヘパリン加採血し、同様に PB-Ly と PB-Mo に分離して培養した。

BAL-Ly, PB-Ly は、phytohemagglutinin (PHA) 添加培養群（最終濃度 2  $\mu$ g/ml）と非添加培養群とを

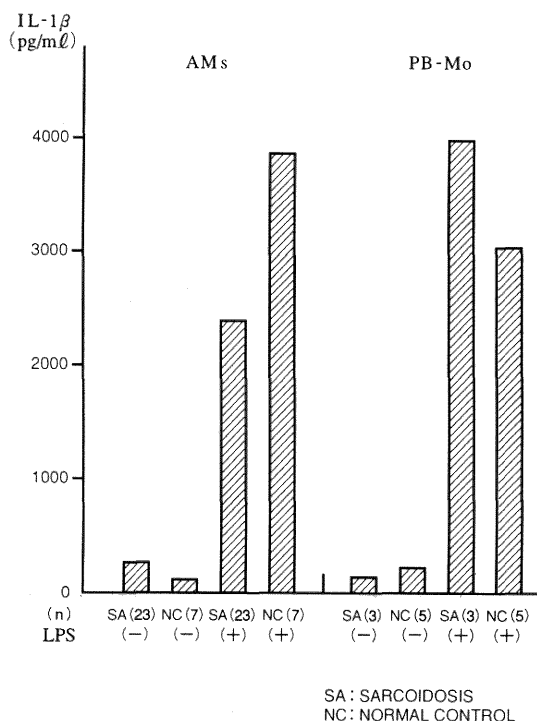


Fig. 1 Production of interleukin-1 $\beta$

比較し、AMs, PB-Mo は、LPS 添加培養群（最終濃度 5  $\mu$ g/ml）と非添加培養群とを比較した。48時間培養後、1,500 rpm で15分遠心し、それぞれの培養上清を、各サイトカインの測定に供した。

IL-1 $\beta$  の測定には、human IL-1 $\beta$  ELISA キット（大塚アッセイ研究所）を、TNF- $\alpha$  の測定には、human TNF- $\alpha$  ELISA キット（ENDOGEN 社）を、IFN- $\gamma$  の測定には、IFN- $\gamma$  RIA アッセイ・システム（Amersham 社）を用いた。

なお、本研究の統計学的処理は、unpaired t-test を用いて行った。

## 結 果

### 1. サルコイドーシス症例の BALF 中有核細胞成分 (Table 1)

37例の有核細胞数は  $2.27 \pm 0.92 \times 10^5$ /ml (mean  $\pm$  SD, 以下同様) と正常対照例 9 例 ( $1.59 \pm 0.97$ /ml) と比較して、有意ではないが増加傾向がみられた。細胞分画では、リンパ球百分率の高値傾向 ( $28.2 \pm 20.7\%$  VS  $11.6 \pm 6.64\%$ ) がみられ、surface marker では、CD4 陽性 T cell の増加 ( $71.5 \pm 11.7\%$  VS  $52.3 \pm 9.20\%$ ) がみられ ( $p < 0.05$ )、CD4/CD8 比の亢進 ( $4.35 \pm 2.64$  VS  $1.92 \pm 0.72$ ) ( $p < 0.05$ ) が認められた。

### 2. IL-1 $\beta$ の産生 (Table 2, Fig. 1)

LPS 無添加培養の AMs では、正常対照例の IL-1 $\beta$  の  $122.4 \pm 151.9$  pg/ml に比べて、サルコイドーシス症例では  $285.7 \pm 388.1$  pg/ml で、有意な差はみられなかった。LPS 添加培養では、正常対照例  $3896.2 \pm 3105.3$  pg/ml, サルコイドーシス症例  $2389.8 \pm 2118.2$  pg/ml で、有意差はないが、LPS 無添加培養と比較すると、

Table 3 Production of tumor necrosis factor- $\alpha$   
(1) AMs

Subjects	(n)	LPS	
		(-)	(+)
SARCOIDOSIS	(5)	$680.8 \pm 321.4$	$8060.0 \pm 5445.9$
NORMAL CONTROL	(2)	$40.5 \pm 6.9$	$9307.6 \pm 1382.8$

### (2) PB-Mo

Subjects	(n)	LPS	
		(-)	(+)
SARCOIDOSIS	(6)	$99.4 \pm 90.3$	$1180.2 \pm 1884.5$
NORMAL CONTROL	(3)	$13.6 \pm 6.7$	$329.4 \pm 111.8$

m  $\pm$  SD (pg/ml)

それぞれ有意の産生増加 ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.005$ ) がみられた。

PB-Mo では、正常対照例の IL-1 $\beta$  産生は  $288.0 \pm 220.2$  pg/ml であったが、サルコイドーシス症例は  $153.2 \pm 120.5$  pg/ml で、有意な差はみられなかった。LPS 添加培養では、正常対照例  $3034.2 \pm 1477.3$  pg/ml, サルコイドー

シス症例  $3980.0 \pm 1766.7$  pg/ml で、有意差はないが、LPS 無添加培養と比較すると、それぞれ有意な産生増加 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) がみられ、AMs と同様の結果であった。

### 3. TNF- $\alpha$ の産生 (Table 3, Fig. 2)

LPS 無添加培養の AMs では、正常対照で  $40.5 \pm 6.9$  pg/ml の TNF- $\alpha$  産生がみられたが、サルコイドーシス症例では  $680.8 \pm 321.4$  pg/ml で、有意に産生が増加していた ( $p < 0.02$ )。LPS 添加培養では、正常対照例  $9307.6 \pm 1382.8$  pg/ml, サルコイドーシス症例  $8060.0 \pm 5445.9$  pg/ml で、有意差はないが、LPS 無添加培養と比較するとそれぞれ有意な産生増加 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.02$ ) がみられた。

一方、PB-Mo では、LPS 無添加培養で、正常対照例  $13.6 \pm 6.7$  pg/ml, サルコイドーシス症例  $99.4 \pm 90.3$  pg/ml で、有意な差はみられなかった。LPS 添加培養では、正常対照例  $329.4 \pm 111.8$  pg/ml, サルコイドーシス症例  $1180.2 \pm 1884.5$  pg/ml で、やはり有意差はみられなかった。LPS 無添加培養と比較すると、AMs とは異なり、それぞれ有意な産生増加はみられなかった。

### 4. IFN- $\gamma$ の産生 (Table 4, Fig. 3)

PHA 無添加培養の BAL-Ly では、正常対照例では産生がみられず、サルコイドーシス症例では  $0.155 \pm 0.572$  pg/ml で、正常対照例と比較して有意な差はみられなかった。PHA 添加培養では、正常対照例  $1.53$  pg/ml, サルコイドーシス症例  $132.5 \pm 76.3$  pg/ml で、サルコイドーシス症例で有意な産生増加 ( $p < 0.05$ ) がみられた。PHA 無添加培養と比較すると、サルコイドーシス症例で有意な産生増加 ( $p < 0.05$ ) がみられた。

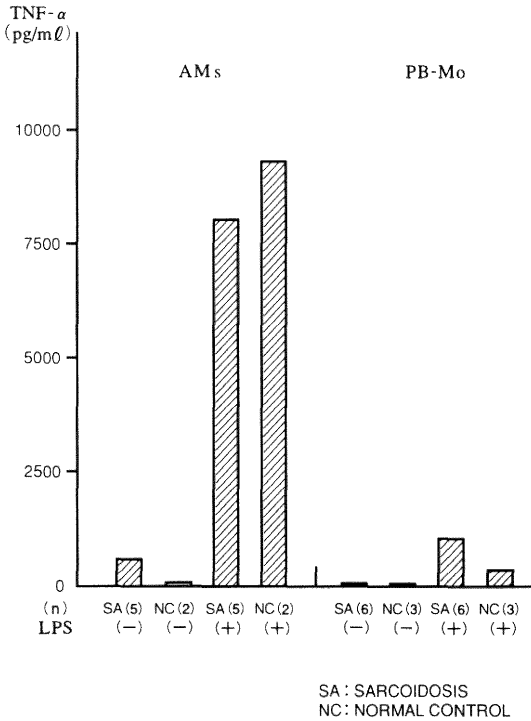


Fig. 2 Production of tumor necrosis factor- $\alpha$

Table 4 Production of interferon- $\gamma$

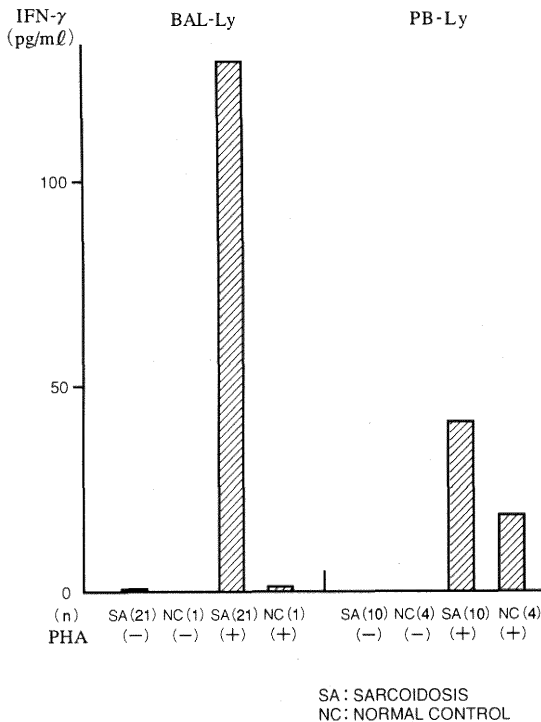
#### (1) BAL-Ly

Subjects	(n)	PHA	
		(-)	(+)
SARCOIDOSIS	(21)	$0.16 \pm 0.57$	$132.5 \pm 76.3$
NORMAL CONTROL	(1)	0	153

#### (2) PB-Ly

Subjects	(n)	PHA	
		(-)	(+)
SARCOIDOSIS	(10)	0	$40.2 \pm 27.5$
NORMAL CONTROL	(4)	0	$18.7 \pm 26.5$

m  $\pm$  SD (pg/ml)

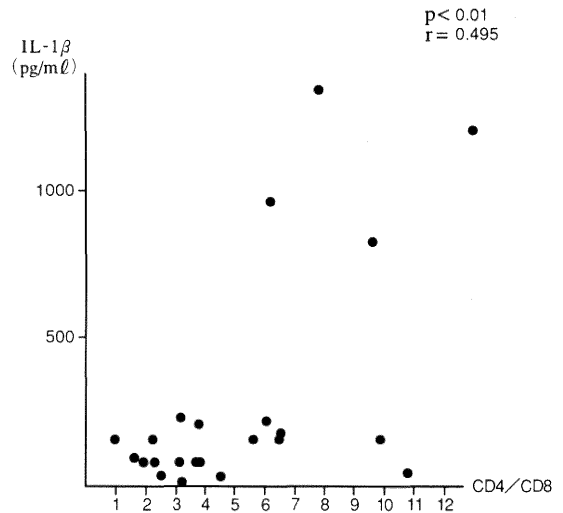
Fig. 3 Production of interferon- $\gamma$ 

#### 5. サルコイドーシス症例における BAL-Ly の CD4/CD8 と AMs の LPS 無添加培養 IL-1 $\beta$ 産生 (Fig. 4)

サルコイドーシス症例では、BAL-Ly の CD4/CD8 と AMs の LPS 無添加培養 IL-1 $\beta$  産生量との間には、有意な相関 ( $p < 0.01$ ,  $r = 0.495$ ) がみられたが (Fig. 4), TNF- $\alpha$  産生および、IFN- $\gamma$  産生との間には有意な相関がみられなかった。また血清 ACE, BAL リンパ球百分率, % Dico と, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  産生との間にも, それぞれ有意な相関はみられなかった。

### 考 察

サルコイドーシスは、類上皮細胞肉芽腫病変の形成を主徴とし、活性化したマクロファージやリンパ球などの相互作用により、肉芽腫病変が形成されるといわれている<sup>1)</sup>。また活性化したマクロファージやリンパ球からは、各種のサイトカインが分泌され、これら肉芽腫の形成に関与しているとされている。BALF 細胞成分の培養上清中の各種サイトカインをみると、IL-1 については、本邦例では、いずれも spontaneous な IL-1 の産生は

Fig. 4 Correlation between BAL CD4/CD8 and interleukin-1 $\beta$  in the supernatants from patients with sarcoidosis without LPS stimulation

みられていない<sup>5)-7)</sup>。しかし欧米の報告では、非刺激状態で AMs 培養上清中に IL-1 産生が有意に亢進している<sup>18)</sup>。また、IL-1 $\beta$  の mRNA の発現に関しては、非刺激状態では正常対照例と有意差がない<sup>9)</sup>。IL-2 については、BAL-Ly, おもに CD4<sup>+</sup> DR<sup>+</sup> subset から産生されており<sup>10)</sup>、血清 IL-2 レセプターは、活動期サルコイドーシスで高値をとっている<sup>11)</sup>。IFN- $\gamma$  については、特発性間質性肺炎、膠原病にともなう間質性肺炎においては、BALF 単核球の培養上清で、産生亢進がみられる<sup>12)</sup>が、サルコイドーシスでも、AMs, BAL-Ly の培養上清中には、末梢血単核培養上清と比較して、非刺激状態<sup>13)</sup>あるいは、Con A刺激状態で<sup>14)</sup>、有意な産生亢進がみられており、それが線維化と関連していると考えられている<sup>15)</sup>。この IFN- $\gamma$  は、マクロファージの IL-1 産生を誘導し<sup>16)</sup>、またエンドトキシンによるマクロファージの TNF- $\alpha$  の産生刺激を亢進させる<sup>17)18)</sup>。TNF- $\alpha$  は、IL-1 の産生を誘導し<sup>19)20)</sup>、単球と多形核白血球の遊走を促し<sup>21)</sup>、線維芽細胞の増殖を促進する<sup>22)</sup>。その TNF- $\alpha$  のマクロファージによる産生亢進は、IL-2 によっても増強される<sup>23)</sup>。しかも、IL-2 による単球の TNF- $\alpha$  の産生誘導は、PB-Mo に比べ、AMs において顕著である<sup>24)</sup>。この AMs と PB-Mo の TNF- $\alpha$  産生の態度の違いは、LPS 刺激でも同様で、やはり、AMs において著明である<sup>25)26)</sup>。一方、実験的ブレオマイシン肺臓炎では、TNF- $\alpha$  の mRNA の発現レベルは増

強しているが、IL-1 や GM-CSF の mRNA レベルの発現増強はみられていない<sup>27)</sup>。また慢性関節リウマチ患者の AMs 培養上清では、胞隔炎の合併の有無にかかわらず、TNF- $\alpha$  の産生亢進が示されている<sup>28)</sup>。

今回サルコイドーシス症例について検討した結果では、LPS 刺激において TNF- $\alpha$  産生の亢進が、AMs へのみ顕著で、PB-Mo ではみられなかった点は、IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  においては観察されず、サルコイドーシス症例では TNF- $\alpha$  の産生については、肺病変局所に限られることが認められた (lung compartmentalization)<sup>29)</sup>。ただしこの現象がサルコイドーシスに特異的であるかどうかは、今後の検討を待たなければならない。また、サルコイドーシスを臨床的に活動群、非活動群に分類して検討した成績では、活動群においてのみ、有意に肺胞マクロファージの TNF- $\alpha$  産生の亢進がみられたという報告もあり<sup>30)</sup>、サルコイドーシスの胞隔炎における TNF- $\alpha$  の重要性が示唆される。すなわち、TNF- $\alpha$  産生の lung compartmentalization で示されたように、胞隔局所における持続的な TNF- $\alpha$  の産生が、肉芽腫病変の形成の一端を、単独あるいは他のサイトカインと協同して担っている可能性がある。しかし、今回の成績では、BAL-Ly の CD4/CD8 と TNF- $\alpha$  産生との間には、有意な相関はみられなかった。これら、臨床的な活動性との関連については、今後の検討を要すると思われる。

## 結 語

1. サルコイドーシス37例、正常対照9例を対象に気管支肺胞洗浄で得られた肺胞マクロファージ、リンパ球および、末梢血単核球、リンパ球の培養上清中の IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  を、ELISA と RIA 法で測定し検討した。

2. IL-1 $\beta$  の産生は、肺胞マクロファージと末梢血単核球で産生の差はみられなかった。

3. TNF- $\alpha$  の産生は、肺胞マクロファージで、lipopolysaccharide 添加培養により著しく亢進し、末梢血単核球では、この亢進はみられなかった。

4. IFN- $\gamma$  の産生は、肺胞リンパ球と末梢血リンパ球との差はなかった。

5. サルコイドーシス症例では、TNF- $\alpha$  の lung compartmentalization が認められた。

御指導いただいた荒川正昭教授ならびに、御協力いただいた新潟大学医学部第二内科教室呼吸器班の諸先生に深謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) Thomas, P.D. and Hunninghake, G.W.: Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*, **135**: 747~760, 1987.
- 2) Kornbluth, R.S. and Edgington, T.S.: Tumor necrosis factor production by human monocytes is a regulated event: Induction of TNF- $\alpha$ -mediated cellular cytotoxicity by endotoxin. *J. Immunol.*, **137**: 2585~2591, 1986.
- 3) Groopman, J.E., Molina, J.M. and Scadden, D.T.: Hematopoietic growth factors. *Biology and clinical applications*. *New Engl J Med*, **321**: 1449~1459, 1989.
- 4) Beutler, B. and Cerami, A.: Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature*, **320**: 584~588, 1986.
- 5) 室田直樹, 宮坂信之, 中村裕子, 赤川志のぶ, 橋本憲一, 青木延雄, 秋山 修, 折津 愈, 松井泰夫: サルコイドーシスにおける肺胞リンパ球の IL-2 産生能および肺胞マクロファージの IL-1 産生能の検討. *日胸疾会誌*, **24**: 49~55, 1986.
- 6) 佐藤寿伸, 工藤宏一郎, 青塚新一, 阿部順三郎: ELISA 法によるサルコイドーシス BALF 細胞非刺激下培養上清中 IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  の分泌状況に関する検討. *日胸疾会誌*, **28**: 1149~1154, 1990.
- 7) Nagai, S., Aung, H., Takeuchi, M., Kusume, K. and Izumi, T.: IL-1 and IL-1 Inhibitory activity in the culture supernatants of alveolar macrophages from patients from interstitial lung diseases. *Chest*, **99**: 674~680, 1991.
- 8) Hunninghake, G.W.: Release of Interleukin 1 by alveolar macrophages of patients with active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*, **129**: 569~572, 1984.
- 9) Wewers, M.D., Saltini, C., Sellers, S., Tocci, M.J., Bayne, E.K., Schmidt, J.A. and Crystal, R.G.: Evaluation of alveolar macrophages in normal and individuals with active pulmonary sarcoidosis for the spontaneous expression of the Interleukin-1 $\beta$  gene. *Cell Immun*, **107**: 479~488, 1987.
- 10) Saltini, C., Spurzem, J.R., Lee, J.J., Pinkston, P. and Crystal, R.G.: Spontaneous release of

- Interleukin-2 by lung T lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis is primarily from the Leu3<sup>+</sup> DR<sup>+</sup> T cell subset. *J Clin Invest*, **77**: 1962~1970, 1986.
- 11) **Keicho, N., Kitamura, K., Takaku, F. and Yotsumoto, H.**: Serum concentration of soluble Interleukin-2 Receptor as a sensitive parameter of disease activity in sarcoidosis. *Chest*, **98**: 1125~1129, 1990.
  - 12) **Robinson, B.W. and Rose, A.H.**: Pulmonary  $\gamma$  interferon production in patients with fibrosing alveolitis. *Thorax*, **45**: 105~108, 1990.
  - 13) **Robinson, B.W., McLemore, T.L. and Crystal, R.G.**: Gamma Interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest.*, **75**: 1488~1495, 1985.
  - 14) **Flint, K.C., Pozniak, A.L., Hudspeth, B.N., Biol, M.I., Brostoff, J., Geraint-James, D. and Johnson, N.M.**: Production of Immune (Gamma) interferon by bronchoalveolar cells and peripheral blood mononuclear cells of subjects with sarcoidosis. *Chest*, **89**: 181s~182s, 1986.
  - 15) **Moseley, P.L., Hemken, C., Monick, M., Nugent, K. and Hunninghake, G.W.**: Interferon and growth factor activity for human lung fibroblasts. Release from bronchoalveolar cells from patients with active sarcoidosis. *Chest*, **89**: 657~662, 1986.
  - 16) **Haq, A.U., Rinehart, J.J. and Maca, R.D.**: The effect of gamma Interferon on IL-1 secretion of in vitro differentiated human macrophages. *J Leuko Biol*, **38**: 735~746, 1985.
  - 17) **Beutler, B., Tkachenko, V., Milsark, I., Krochin, N. and Cerami, A.**: Effect of  $\gamma$  Interferon on cachectin expression by mononuclear phagocytes. *J. Exp. Med.*, **164**: 1791~1796, 1986.
  - 18) **Koerner, T.J., Adams, D.O. and Hamilton, T.A.**: Regulation of tumor necrosis factor (TNF) expression: Interferon- $\gamma$  enhances the accumulation of mRNA for TNF induced by lipopolysaccharide in murine peritoneal macrophages. *Cell Immunol*, **109**: 437~443, 1987.
  - 19) **Nawroth, P.P., Bank, I., Handley, D., Casimeris, J., Chess, L. and Stern, D.**: Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin 1. *J Exp Med*, **163**: 1363~1375, 1986.
  - 20) **Dinarello, C.H., Cannon, J.G. Wolff, S.M., Bernheim, H.A., Beutler, B., Cerami, A., Figari, I.S., Palladino, M.A. and O'Connor, J.V.**: Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med*, **163**: 1433~1450, 1986.
  - 21) **Ming, W.G., Bersani, L. and Mantovani, A.**: Tumor necrosis factor is chemotactic for monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol*, **138**: 1469~1474, 1987.
  - 22) **Vilcek, J., Palombella, V.J., Henriksen-DeStefano, D., Swenson, C. Feinman, R., Hirai, M. and Tsujimoto, M.**: Fibroblast growth enhancing activity of tumor necrosis factor and its relationship to other polypeptide growth factors. *J Exp Med*, **163**: 632~643, 1986.
  - 23) **Nedwin, G.E., Svedersky, L.P., Bringman, T.S., Paladino, M.A. and Goeddel, D.V.**: Effect of interleukin 2, interferon- $\gamma$ , and mitogens on the production of tumor necrosis factors  $\alpha$  and  $\beta$ . *J Immunol*, **135**: 2492~2497, 1985.
  - 24) **Strieter, R.M., Remick, D.G., Lynch, J.P. Splengler, R.N. and Kunkel, S.L.**: interleukin 2-induced tumor necrosis factors  $\alpha$  gene expression in human alveolar macrophages and blood monocytes. *Am Rev Respir Dis*, **139**: 335~342, 1989.
  - 25) **Martinet, Y., Yamauchi, K. and Crystal, R.G.**: differential expression of tumor necrosis factor/cachectin gene by blood and lung mononuclear phagocytes. *Am Rev Respir Dis*, **138**: 659~665, 1988.
  - 26) **Rich, E.A., Panuska, J.R., Wallis, R.S., Wolf, C.B., Leonard, M.L. and Ellner, J.J.**: Dyscoordinate expression of tumor necrosis factor-alpha by human blood monocytes and alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis*, **139**: 1010~1016, 1989.
  - 27) **Piguet, P.F. Collart, M.A., Grau, G.E., Kapanci, Y. and Vassalli, P.**: Tumor necrosis

factor/cachectin plays a key role in bleomycin-induced pneumopathy and fibrosis. *J Exp Med*, **170**: 655~663, 1989.

- 28) **Gosset, P., Perez, T., Lassalle, P., Duquesnoy, B., Farre, J.M., Tonnel, A.B. and Capron, A.**: Increased tumor necrosis factor-alpha secretion by alveolar macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis*, **143**: 593~597, 1991.

- 29) **Spatafora, M., Merendino, A., Chiappara, G.,**

**Gjomarkaj, M., Melis, M., Bellia, V. and Bonsignore, G.**: Lung compartmentalization of increased TNF releasing ability by mononuclear phagocytes in pulmonary sarcoidosis. *Chest.*, **96**: 542~549, 1989.

- 30) **Bachwich, P.R., Lynch, J.P., Larrick, J., Spengler, M. and Kunkel, S.**: Tumor necrosis factor production by human sarcoid alveolar macrophages. *Am J Pathol*, **125**: 421~425, 1986.

(平成5年10月6日受付)