

# Lyt-2 陽性細胞による MHC クラス I 移植細胞対 宿主反応 (GVHR) は L3T4 陽性細胞による MHC クラス II GVHR を制御する

新潟大学医学部医動物学教室 (主任: 藤原道夫教授)

五十嵐 美 徳

Lyt-2<sup>+</sup> T cells Modify GVHR Induced by L3T4<sup>+</sup> T cells in MHC  
Class I Plus II-Disparate Hosts

Yoshinori IKARASHI

*Department of Immunology Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Michio FUJIWARA)*

When B6 T cells are injected into unirradiated (bm1×bm12)F1 hosts, graft-versus-host reactions (GVHR) are induced which are classified into two types. The one is MHC class II GVHR induced by L3T4<sup>+</sup> cells and the other is MHC class I GVHR by Lyt-2<sup>+</sup> cells. When both L3T4<sup>+</sup> and Lyt-2<sup>+</sup> cells were injected into (bm1×bm12)F1 mice, a strong immunodeficient state was induced. Responsiveness to mitogens was abrogated. Class II GVHR showing polyclonal B cell activation was markedly suppressed by inducing class I GVHR simultaneously. The spleen cells of hosts with class II plus class I GVHR showed a marked decrease in IgM<sup>+</sup> cells and an increase in Thy-1<sup>+</sup> Lyt-2<sup>+</sup> cells by flowcytometric analysis. The latter population might function as suppressor and/or cytotoxic cells against host MHC antigens. Significance of the phenomena in the development of autoimmune disease is discussed.

Key words: GVHR, MHC class I, MHC class II, Lyt-2<sup>+</sup> cells, L3T4<sup>+</sup> cells

## 緒 言

移入細胞対宿主反応 (GVHR) は F1 マウスに親系 T 細胞を移入することにより引き起こされる。この際、宿主と親系移入細胞との間に主要組織適合性 (MHC)

抗原のクラスの違い、あるいは移入する T 細胞サブセットの違いにより様々な様相が表れる<sup>1)2)</sup>。宿主と供与者との間に MHC class II 抗原のみの差がある場合<sup>3)4)</sup>、Lyt-2<sup>+</sup> 細胞を除いた脾細胞を移入した場合、L3T4<sup>+</sup> 細胞のみを移入した場合<sup>2)5)</sup>、あるいは移入する親系細胞と

Reprint requests to: Yoshinori IKARASHI,  
Department of Immunology, 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 番町  
新潟大学医学部医動物学教室

五十嵐美徳

F1 宿主との間に遺伝的なある特定の背景が存在する場合 (例えば DBA/2 脾細胞を (B6 or B10×DBA/2)F1 に移入した場合)<sup>6)7)</sup> においては、親系細胞を移入した宿主では GVHR により自己免疫性疾患に類似した変化が現れる。このときヒトの全身性ループスエリテマトーデスに類似した症状が現れることが知られている。即ちポリクローナルなB細胞の活性化が起こり、自己抗体の産生がみられ、それらに引続き糸球体腎炎が起こる<sup>8)9)</sup>。肝においては原発性胆汁性肝硬変に類似した変化が<sup>10)11)</sup>、脾や唾液腺などにおいても臓器特異的な自己免疫疾患に類似した変化が観察されている<sup>12)</sup>。一方 GVHR を起こしている宿主は細胞性あるいは液性免疫応答が著しく抑制されることが知られている。特に MHC class I 抗原の異なる宿主に Lyt-2<sup>+</sup> 細胞を移入した場合に免疫不全状態になる。また MHC class I 及び class II 抗原の異なる宿主に脾T細胞 (L3T4<sup>+</sup> 及び Lyt-2<sup>+</sup> 細胞を含む) を移入することにより強い免疫不全状態が誘導され<sup>13)</sup>、宿主はしばしば致死性的になる<sup>1)3)7)</sup>。Moser ら<sup>13)</sup> は移入細胞と宿主間の MHC 抗原のクラスの違いと免疫不全を誘導するのに必要な移入T細胞サブセットの関係を明らかにしている。彼らの結果は、*in vitro* あるいは *in vivo* (致死量の放射線を照射されたマウスにおいて) において MHC class I あるいは class II 抗原に対してはそれぞれ Lyt-2<sup>+</sup> 細胞あるいは L3T4<sup>+</sup> 細胞が反応するというこれまで知られていた事実<sup>14)~17)</sup> と一致した関係を示していた。

我々は MHC 変異マウスを用いて GVHR における MHC 抗原の違いとT細胞サブセットの関係について検討した。ここでは B6 マウスとは MHC class I 及び class II 抗原の異なる (bm1×bm12)F1 マウスを宿主として Lyt-2<sup>+</sup> 細胞を移入した場合を class I GVHR、L3T4<sup>+</sup> 細胞を移入した場合を class II GVHR と定義して、両者の相互作用を調べた。L3T4<sup>+</sup> 細胞を移入することによって起こる増殖性の class II GVHR は同時に Lyt-2<sup>+</sup> 細胞による class I GVHR を起こすことにより著明に抑えられることが明らかとなっている。このときの免疫学的パラメーターを解析した結果を以下に示す。

## 材料及び方法

マウス C57BL/6(B6) マウスと B6 マウスの変異マウスで MHC class I 抗原の異なる B6. C-H-2<sup>bm1</sup> (bm1) マウスと MHC class II 抗原の異なる B6. C-H-2<sup>bm12</sup> (bm12) マウスより作製した (bm1×bm12)F1 マウス

を用いた。

**脾細胞浮遊液及びT細胞サブセットの分離** 脾細胞浮遊液は2%の子ウシ血清を含み Hepes (5mM) で緩衝化したイーグル MEM 培地により調製した。細胞浮遊液中の赤血球は0.83%塩化アンモニウム溶液を用いて溶血させた。その後、細胞浮遊液はナイロンウールカラムを通過させ、通過する細胞をT細胞とし、抗 Lyt-2.2 抗体 (83.12.3) あるいは抗 L3T4 抗体 (GK1.5) とモルモット補体とで、二回ずつ処理した細胞をそれぞれ L3T4<sup>+</sup> 細胞あるいは Lyt-2<sup>+</sup> 細胞として用いた。

**GVHR の誘導** B6 マウス脾より調製した L3T4<sup>+</sup> 細胞 (1×10<sup>7</sup> 個) のみ、あるいは Lyt-2<sup>+</sup> 細胞 (0.1~1×10<sup>7</sup> 個) を同時に (bm1×bm12)F1 マウスの尾静脈より移入した。この時、H-Y 抗原の関与を避けるために宿主と移入細胞供与者は同性のマウスを用いた。移入後14日目に屠殺しその脾細胞の免疫学的パラメーターを解析した。

**IgG 及び IgM 産生細胞の算定** GVHR の結果として起こるB細胞の活性化の指標として脾中の抗体産生細胞数をカーニンガムチャンパーを用いた逆ブラーク法により算定した。IgG 及び IgM 産生細胞はそれぞれマウス  $\gamma$  鎖及び  $\mu$  鎖特異的なウサギ抗体を用いて検出した。

**マイトージェンに対する増殖応答** 脾細胞は10%ウシ胎児血清、L-グルタミン (2mM)、ピルビン酸ナトリウム (1mM)、非必須アミノ酸 (0.1mM)、2-メルカプトエタノール (5×10<sup>-5</sup>M)、カナマイシン (60mg/ml) を含んだ RPMI-1640 培地で調製した。2×10<sup>5</sup> 個の細胞に 2  $\mu$ g/ml の Concanavalin A (Con A) あるいは 10  $\mu$ g/ml Lipopolysaccharide (LPS) を加え三日間、平底96穴マイクロプレート中にて培養した。最後の20時間の <sup>3</sup>H-thymidine の取り込みにより増殖反応を測定した。

**蛍光抗体法及びフローサイトメトリーによる解析** 赤血球を取り除き 1×10<sup>7</sup> 個/ml に調製した脾細胞浮遊液 1×10<sup>6</sup> 個は適切な濃度に希釈した Fluorescein isothiocyanate (FITC) あるいはビオチンを標識したモノクローナル抗体を加え、氷上にて30分間反応させた。3回洗浄した後、ビオチン標識抗体についてはさらに、FITC 標識したストレプトアビジンを加え30分間氷上にて反応させた。蛍光染色した細胞浮遊液は3回洗浄した後、1%パラホルムアルデヒドを含む磷酸緩衝液に再浮遊させ固定した。固定した細胞 1×10<sup>4</sup> 個をフローサイトメトリー (FACScan, Becton Dickinson Mountain Views,

**Table 1** B6 Lyt-2<sup>+</sup> cells suppress polyclonal B cell activation in (bm1 × bm12) F1 hosts

Inoculated cells (×10 <sup>-6</sup> )		Number of cells per spleen (×10 <sup>-4</sup> )	
L3T4 <sup>+</sup>	Lyt-2 <sup>+</sup>	IgGPC	IgMPC
10	none	299.5±130.2 <sup>a)</sup>	44.6±16.5
10	1	34.3± 26.8	7.9± 4.1
10	3	23.6± 6.2	5.6± 1.4
B6 spleen <sup>b)</sup>		2.9	4.9

a) Mean ± SD

b) Three B6 mice were pooled.

CA) にて解析した。蛍光染色に用いたモノクローナル抗体はそれぞれを適切な濃度に希釈したビオチン標識抗 Thy-1.2 抗体 (30-H12), FITC 標識抗 L3T4 抗体 (GK1.5), FITC 標識抗 Lyt-2 抗体 (53-6.7) 及び FITC 標識抗マウス IgM 抗体 (LOM-9) を用いた。

## 結 果

**Lyt-2<sup>+</sup> 細胞の移入によるポリクローナル B 細胞の活性化の抑制** L3T4<sup>+</sup> 細胞 (1×10<sup>7</sup>) のみあるいは同時に Lyt-2<sup>+</sup> 細胞 (1~3×10<sup>6</sup>) を (bm1×bm12)F1 マウスに移入し 2 週目の脾中の IgG 及び IgM 産生細胞数を調べた結果を **Table 1** に示す。L3T4<sup>+</sup> 細胞のみ移入した場合に著明な IgG 及び IgM 産生細胞数の増加がみられ、B 細胞の活性化が起きていることが明瞭に示された。しかしこれに対して Lyt-2<sup>+</sup> 細胞を同時に加えることにより IgG 及び IgM 産生細胞数はいずれも約 1/10 に減少した。class II GVHR によって引

き起こされたポリクローナルな B 細胞の活性化は class I GVHR を同時に起こすことにより抑えられることが示されたことになる。

**Lyt-2<sup>+</sup> 細胞の移入によるマイトーゲンに対する増殖応答の抑制** T 及び B 細胞の応答性が GVHR によってどのように変わるか検討した。この目的で Con A 及び LPS に対する GVHR マウスの脾細胞の増殖応答性を調べた結果を **Table 2** に示す。L3T4<sup>+</sup> 細胞のみを移入した (bm1×bm12)F1 マウスの脾細胞は Con A 及び LPS に対する増殖応答性は正常に比べ若干、減少していたがなお保存されていた。これに対して L3T4<sup>+</sup> 細胞と同時に Lyt-2<sup>+</sup> 細胞を加えることにより両者に対する増殖応答が著しく抑えられた。Lyt-2<sup>+</sup> 細胞の移入により class I GVHR を起こさせることにより class II GVHR でみられたポリクローナルな B 細胞の活性化が抑えられただけでなく宿主の正常なマイトーゲンに対する T 及び B 細胞の増殖応答をも著しく抑制されることが明らかとなった。

**Lyt-2<sup>+</sup> 細胞の移入による脾中の T, B 細胞及び T 細胞サブセットの変化** L3T4<sup>+</sup> 細胞と同時に Lyt-2<sup>+</sup> 細胞を移入することにより免疫不全的な変化が起きることが示されたが、この時のマウスの脾中でのリンパ球サブセットがどのように変化しているかをフローサイトメトリーを用いて調べた結果を **Table 3** に示す。L3T4<sup>+</sup> 細胞のみ移入した (bm1×bm12)F1 マウスでは正常 B6 マウスと比較して Thy-1<sup>+</sup>, L3T4<sup>+</sup> 及び Lyt-2<sup>+</sup> 細胞の比率は若干の減少が見られたものの、L3T4<sup>+</sup> と Lyt-2<sup>+</sup> 細胞の比率は正常 B6 と比して大きく変わらなかった。一方、Lyt-2<sup>+</sup> 細胞を L3T4<sup>+</sup> 細胞と同時に移入した (bm1×bm12)F1 マウス脾細胞では Thy-1<sup>+</sup> 及び Lyt-2<sup>+</sup> 細胞の著明な増加がみられた。またこの時 L3T4<sup>+</sup>

**Table 2** B6 Lyt-2<sup>+</sup> cells suppress mitogen response in (bm1 × bm12) E hosts

Inoculated cells (×10 <sup>6</sup> )		n	<sup>3</sup> H-TdR incorporation (cpm × 10 <sup>-3</sup> ) (cpm × 10 <sup>-3</sup> )		
L3T4 <sup>+</sup>	Lyt-2 <sup>+</sup>		Con A	LPS	none
10	none	2	26.3 ± 12.7 <sup>a)</sup>	71.1 ± 11.9	3.6 ± 1.0
10	1	1	2.1	1.9	0.9
10	3	2	1.7 ± 0.3	2.5 ± 0.8	1.1 ± 0.4
10	10	1	4.0	2.7	1.4
none	10	2	0.9 ± 0.0	1.0 ± 0.2	0.4 ± 0.1
B6 spleen <sup>b)</sup>			102.8	86.2	1.7

a) Mean ± SD, b) Three B6 mice were pooled.

Table 3 B6 Lyt-2<sup>+</sup> cells proliferate in (bm1×bm12) F1 hosts and delete their B cells

Inoculated cells (×10 <sup>6</sup> )		n	Percentage of cells in spleen			
L3T4 <sup>+</sup>	Lyt-2 <sup>+</sup>		Thy-1.2 <sup>+</sup>	L3T4 <sup>+</sup>	Lyt-2 <sup>+</sup>	sIgM <sup>+</sup>
10	none	4	25.0± 0.6 <sup>a)</sup>	14.7±0.7	7.9± 0.4	52.4± 1.4
10	1	4	48.3±13.2	19.5±5.7	23.1± 4.1	26.0±10.3
10	3	4	44.0± 5.1	15.8±1.3	25.2± 1.3	5.7± 0.9
			34.9	18.3	9.1	53.2

Inoculated cells (×10 <sup>6</sup> )		n	Number of cells per spleen (×10 <sup>6</sup> )			
L3T4 <sup>+</sup>	Lyt-2 <sup>+</sup>		Thy-1.2 <sup>+</sup>	L3T4 <sup>+</sup>	Lyt-2 <sup>+</sup>	sIgM <sup>+</sup>
10	none	4	66.3± 6.3	38.3±3.7	21.0± 3.1	52.4± 1.4
10	1	4	92.2± 7.3	37.5±7.4	44.7± 4.6	26.0±10.3
10	3	4	68.0±20.2	24.4±6.9	39.8±14.7	5.7± 0.9
			31.4	16.5	8.2	53.2

a) Mean ±SD, b) Three B6 mice were pooled.

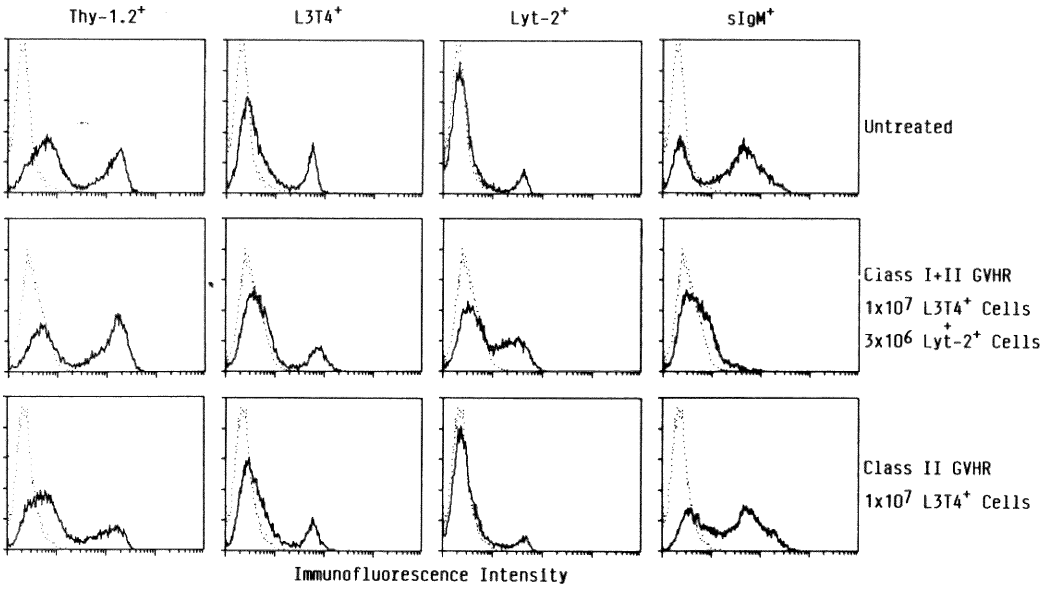


Fig. 1 Flowcytometric profile of spleen cells of mice with or without GVHR.

と Lyt-2<sup>+</sup> 細胞の比率が正常のあるいは L3T4<sup>+</sup> 細胞のみ移入した (bm1×bm12)F1 マウス脾細胞のそれらとは逆転していた。また、sIgM<sup>+</sup> 細胞が著明に枯渇していた。典型的なフローサイトメトリーのパターンを Fig. 1 に示す。(bm1×bm12)F1 マウスに Lyt-2<sup>+</sup> 細胞を加えた時にみられるB細胞の枯渇は LPS に対する増殖応答性の低下、及び Ig 産生細胞数の減少を説明することができると考えられる。

## 考 察

親系T細胞を MHC class I 及び II 抗原の異なる未照射 F1 マウスに移入することにより、F1 マウスは免疫抑制状態になり、さらに致死になる場合もある。一方、移入細胞より Lyt-2<sup>+</sup> 細胞を除くことにより宿主には免疫増殖的な自己免疫に似た変化が現れることが明らかとされている。GVHR による自己免疫様の変化には L3T4<sup>+</sup> 細胞が必要であり、同時に Lyt-2<sup>+</sup> 細胞を移入することにより L3T4<sup>+</sup> 細胞による免疫増殖的な変化とは対照的に免疫抑制的な変化が現れることが明かされた。二つの対照的な GVHR を共に宿主に起こさせた場合には Lyt-2<sup>+</sup> 細胞による class I GVHR が L3T4<sup>+</sup> 細胞による class II GVHR を著明に抑制する。

Lyt-2<sup>+</sup> 細胞を移入することにより正常なT及びB細胞の増殖応答の著明な抑制などの免疫不全を誘導することができる。その発生機序としては二つの考え方がある。即ち宿主の正常な免疫担当細胞が抗宿主活性をもつ細胞傷害性 T(Tc) 細胞により傷害を受ける<sup>6)18)</sup>、あるいは宿主免疫系が GVHR により誘導された抑制性 T(Ts) 細胞により抑制を受ける<sup>7)19)</sup>。Kubota ら<sup>18)</sup> は GVHR を起こしたマウスの脾細胞中に宿主に対する細胞傷害活性を検出している。また最近、Rozendaal ら<sup>20)</sup> は *in vitro* で SRBC に対する抗体産生を GVHR を起こしているマウスの脾細胞が抑制する現象は Ts 細胞であるよりもむしろアロ class I 抗原に対する Tc 細胞であることをダブルチャンバーを用いた実験系で示している。また移入する親系の B6 T 細胞中に抗 bm1 細胞傷害活性を持った Tc 細胞が *in vitro* の解析で検出される<sup>21)–23)</sup>。また我々の実験系においても著明なB細胞の枯渇あるいは宿主由来T細胞の減少がある (未発表データ)。以上のことより class I GVHR による免疫不全は抗宿主細胞傷害活性をもつ Tc 細胞によって引き起こされると考える方がより適切である。しかし我々は GVHR を誘導したマウスの脾中に抗宿主細胞活性をもった Tc 細胞を検出することはできなかった (未

発表データ)。検出できなかった理由として、我々の用いた標的細胞の細胞傷害に対する感受性の問題、あるいは GVHR マウス中に存在する宿主細胞の混入により、<sup>51</sup>Cr を標識した標的細胞が cold target inhibition を受けるなどの理由が考えられる。

免疫不全患者あるいは免疫学的に未熟な小児に対する多量新鮮血輸血に際して GVHR が認められる<sup>24)</sup>。我々の未照射 F1 マウスを用いた結果から、MHC class I 抗原を宿主と供与者との間で一致させること、あるいは MHC class I 抗原が宿主と供与者との間で一致しない場合には血液中より Lyt-2<sup>+</sup>(CD8<sup>+</sup>) 細胞を除去することにより、多量輸血した宿主を極度の免疫不全あるいは急性 GVH 症による致死を防ぐことができる可能性が示唆された。

最近、我々は自己免疫を自然誘発する F1 マウスに親系の Lyt-2<sup>+</sup> 細胞を移入することにより自己免疫が抑えられることを明らかにした<sup>25)</sup>。この事実は自己免疫が class I GVHR によって抑制されることを示すデータとして興味深い。また class I GVHR を引き起こす Lyt-2<sup>+</sup> 細胞はその機能により Tc 細胞あるいは Ts 細胞の二つの亜集団に分類される。我々はB細胞の枯渇現象あるいはT及びB細胞の増殖応答性の著明な抑制を担っている Lyt-2<sup>+</sup> 細胞は Tc 細胞によると考えている。これに対して自己免疫あるいはそれに類似した class II GVHR を抑える機構として、我々は Tc 細胞の他に Ts 細胞の関与を示す結果を得ている。それは供与者由来脾細胞のB細胞に対する増殖応答を class I GVHR を起こしている脾細胞が選択的に抑制していた (未発表データ)。この場合、class I GVHR により誘導される宿主細胞傷害活性を持つ細胞は供与者由来である<sup>18)20)</sup> ことより供与者脾細胞に対しては細胞傷害活性を示さない。このため、Tc 細胞であるよりもむしろ Ts 細胞により抑制されると考えている。自己免疫に特徴的なB細胞の活性化のみを class I GVHR が選択的に抑制している現象、あるいは自己免疫を自然誘発する (NZW×NZB)F1 マウスにおいて Ts 細胞の機能の欠失がみられる<sup>26)27)</sup> ことを考え合わせると、Ts 細胞の宿主免疫系における調節の機構が自己免疫の成立機序とその治療とを考える上で興味深い問題を提出していると思われる。

尚、本論文の一部は、第19回日本免疫学会学術集会 (札幌 1989) において発表した。

本論文を終えるにあたり、御指導及び御校閲を

頂いた新潟大学医学部医動物学教室、藤原道夫教授に深謝致します。また御助言、御協力を頂いた医動物学教室、松本陽講師、渡部久実助手をはじめとする医動物学教室の皆様にご感謝の意を表します。

### 参 考 文 献

- 1) Gleichmann, E., Pals, S.T., Rolink, A.G., Radaszkiewicz, T. and Gleichmann, H.: Graft-versus-host reactions: clues to the etiopathology of a spectrum of immunological diseases, *Immunol. Today*, **5**: 324~332, 1984.
- 2) Via, C.S. and Shearer, G.M.: T-cell interactions in autoimmunity: insights from a murine model of graft-versus-host disease, *Immunol. Today*, **9**: 207~213, 1988.
- 3) Rolink, A.G., Pals, S.T. and Gleichmann, E.: Allosuppressor and allohelper T cells in acute and chronic graft-vs.-host disease. II. F1 recipients carrying mutations at H-2K and/or I-A, *J. Exp. Med.*, **157**: 755~771, 1983.
- 4) van Rappard-van der Veen, F.M., Rolink, A.G. and Gleichmann, E.: Disease caused by reactions of T lymphocytes towards incompatible structures of the major histocompatibility complex. VI. Autoantibodies characteristic of systemic lupus erythematosus induced by abnormal T-B cell cooperation across I-E, *J. Exp. Med.*, **155**: 1555~1560, 1982.
- 5) Rolink, A.G. and Gleichmann, E.: Allosuppressor- and allohelper-T cells in acute and chronic graft-vs.-host (GVH) disease. III. Different Lyt subsets of donor T cells induce different pathological syndromes, *J. Exp. Med.*, **158**: 546~558, 1983.
- 6) Via, C.S., Sharrow, S.O. and Shearer, G.M.: Role of cytotoxic T lymphocytes in the prevention of lupus-like disease occurring in a murine model of graft-vs-host disease, *J. Immunol.*, **139**: 1840~1849, 1987.
- 7) van Elven, E.H., Rolink, A.G., van der Veen, F. and Gleichmann, E.: Capacity of genetically different T lymphocytes to induce lethal graft-versus-host disease correlates with their capacity to generate suppression but not with their capacity to generate anti-F1 killer cells. A non-H-2 locus determines the inability to induce lethal graft-versus-host disease, *J. Exp. Med.*, **153**: 1474~1488, 1981.
- 8) Gleichmann, E., van Elven, E.H. and van der Veen, J.P.W.: A systemic lupus erythematosus (SLE)-like disease in mice induced by abnormal T-B cell cooperation. Preferential formation of autoantibodies characteristic of SLE, *Eur. J. Immunol.*, **12**: 152~159, 1982.
- 9) Rolink, A.G., Gleichmann, H. and Gleichmann, E.: Disease caused by reaction of T lymphocytes to incompatible structures of the major histocompatibility complex. VII. Immune-complex glomerulonephritis, *J. Immunol.*, **130**: 209~215, 1983.
- 10) Saitoh, T., Fujiwara, M., Nomoto, M., Makino, M., Watanabe, H., Ishihara, K., Kamimura, T. and Ichida, F.: Hepatic lesions induced by graft-versus-host reaction across MHC class II antigens: an implication for animal model of primary biliary cirrhosis, *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **49**: 166~172, 1988.
- 11) Saitoh, T., Fujiwara, M., Nomoto, M., Kamimura, T., Ishihara, K. and Asakura, H.: Histologic studies on the hepatic lesions induced by graft-versus-host reaction in MHC class II disparate hosts compared with primary biliary cirrhosis, *Am. J. Pathol.*, **135**: 301~307, 1989.
- 12) Pals, S.T., Radaszkiewicz, T., Roozendaal, L. and Gleichmann, E.: Chronic progressive polyarthritis and other symptoms of collagen vascular disease induced by graft-vs-host reaction, *J. Immunol.*, **134**: 1475~1482, 1985.
- 13) Moser, M., Sharrow, S.O. and Shearer, G.M.: Role of L3T4<sup>+</sup> and Lyt-2<sup>+</sup> donor cells in graft-versus-host immune deficiency induced across a class I, class II, or whole H-2 difference, *J. Immunol.*, **140**: 2600~2608, 1988.
- 14) Swain, S.L.: T cell subsets and the recognition of MHC class, *Immunol. Rev.*, **74**: 129~142, 1983.
- 15) Sprent, J., Schaefer, M., Lo, D. and Korngold, R.: Functions of purified L3T4<sup>+</sup> and Lyt-2<sup>+</sup> cells *in vitro* and *in vivo*, *Immunol. Rev.*, **91**: 195~218, 1986.

- 16) Sprent, J., Schaefer, M., Gao, E. and Korngold, R.: Role of T cell subsets in lethal graft-versus host disease (GVHD) directed to class I versus class II H-2 differences. I. L3T4<sup>+</sup> cells can either augment or retard GVHD elicited by Lyt-2<sup>+</sup> cells in class I-different hosts, J. Exp. Med., **167**: 556~569, 1988.
- 17) Singer, A., Munitz, T.I., Golding, H., Rosenberg, A.S. and Mizuochi, T.: Recognition requirements for the activation, differentiation and function of T-helper cells specific for class I MHC alloantigens, Immunol. Rev., **98**: 143~170, 1987.
- 18) Kubota, E., Ishikawa, H. and Saito, K.: Modulation of F1 cytotoxic potentials by GvHR. Host-and donor-derived cytotoxic lymphocytes arise in the unirradiated F1 host spleens under the condition of GvHR-associated immunosuppression, J. Immunol., **131**: 1142~1148, 1983.
- 19) Rolink, A.G., Radaszkiewicz, T., Pals, S.T., van der Meer, W.G.J. and Gleichmann, E.: Allosuppressor and allohelper T cells in acute and chronic graft-vs.-host disease. I. Alloreactive suppressor cells rather than killer T cells appear to be the decisive effector cells in lethal graft-vs.-host disease, J. Exp. Med., **155**: 1501~1522, 1982.
- 20) Rozendaal, L., Pals, S.T., Schilham, M., Melief, C.J.M. and Gleichmann, E.: Allosuppression of B cells *in vitro* by graft-vs.-host reaction-derived T cells is caused by cytotoxic T lymphocytes, Eur. J. Immunol., **19**: 1669~1675, 1989.
- 21) Mizuochi, T., Munitz, T.I., McCarthy, S.A., Andrysiak, P.M., Kung, J., Gress, R.E. and Singer, A.: Differential helper and effector responses of Lyt-2<sup>+</sup> T cells to H-2K<sup>b</sup> mutant (K<sup>bm</sup>) determinants and the appearance of thymic influence on anti-K<sup>bm</sup> CTL responsiveness, J. Immunol., **137**: 2740~2747, 1986.
- 22) Heeg, K., Steeg, C., Hardt, C. and Wagner, H.: Identification of interleukin 2-producing T helper cells within murine Lyt-2<sup>+</sup> T lymphocytes: frequency, specificity and clonal segregation from Lyt-2<sup>+</sup> precursors of cytotoxic T lymphocytes, Eur. J. Immunol., **17**: 229~236, 1987.
- 23) Heeg, K., Steeg, C., Schmitt, J. and Wagner, H.: Frequency analysis of class I MHC-reactive Lyt-2<sup>+</sup> and class II MHC-reactive L3T4<sup>+</sup> IL 2-secreting T lymphocytes, J. Immunol., **138**: 4121~4127, 1987.
- 24) Hathaway, W.E., Githens, J.H., Blackburn, W.R., Fulginiti, V. and Kempe, C.H.: Aplastic anemia, histiocytosis and erythrodermia in immunologically deficient children: probable human runt disease, N. Engl. J. Med., **273**: 953~958, 1965.
- 25) 伊藤 聡, 斉藤忠雄, 渡部久実, 藤原道夫, 荒川正昭: MHC class I 移植細胞対宿主反応による Lupus nephritis の制御, 日本免疫学会記録, **19**: 146, 1989.
- 26) Krakauer, R.S., Waldmann, T.A. and Strober, W.: Loss of suppressor T cells in adult NZB/NZW mice, J. Exp. Med., **144**: 662~673, 1976.
- 27) Klassen, L.W., Krakauer, R.S. and Steinberg, A.D.: Selective loss of suppressor cell function in New Zealand mice induced by NTA., J. Immunol., **119**: 830~837, 1977.

(平成2年3月8日受付)