

潰瘍性大腸炎の免疫異常

新潟大学医学部第三内科学 朝倉 均

Immunological Abnormalities in Ulcerative Colitis

Hitoshi ASAKURA

*The Third Department of Internal Medicine, Niigata
University, Faculty of Medicine*

Ulcerative colitis is a nonspecific inflammatory colonic disease and an intractable disorder. Pathogenesis of this disorder is not fully clarified and there are many studies suggesting that abnormalities in humoral and cellular immunity might play some roles in disease chronicity and intractability of ulcerative colitis. More than 70% of the patients with ulcerative colitis had a certain disposition to have HLA-DR 2 antigen as an immunoresponse gene, and autoantibodies such as anti-colon antibody and lymphocytophilic antibody were detected in the serum of more than 70% of the patients. Anti-colon antibody played a role in antibody dependent cell-mediated cytotoxicity against the colonic mucosal epithelium.

Thymic abnormalitis in ulcerative colitis were demonstrated by pneumomediastinography and immunohistochemical study that there were present immature thymocytes and B cells in the ulcerative colitis thymus.

Immunohistochemical study on the ulcerative colitis mucosa revealed marked increases in CD4 positive lymphocytes and IgG-containing cells. EB virus-transformed B cells from the colonic mucosa and peripheral blood of the patients with ulcerative colitis produced anti-colon antibody, probably due to an impaired suppressor T cell activity.

Key words: 潰瘍性大腸炎, 免疫異常, 胸腺, HLA-DR 2, 抗大腸抗体, ADCC, suppressor T cell, interleukin 2 (IL 2).

Reprint requests to: Hitoshi ASAKURA,
The 3rd Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951 JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第三内科

朝倉 均

緒 言

潰瘍性大腸炎は、主として粘膜と粘膜下層をおかす、大腸とくに直腸の特異性、非特異性の炎症性疾患と WHO の医科学国際組織委員会では定義している。発症は30才以下の成人に多いが、小児や50才以上のものにもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。そこで、昭和48年から始まった厚生省特定疾患潰瘍性大腸炎調査研究班の定義としては「主として粘膜をおかし、しばしばびらんや潰瘍を形成する、大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症性疾患」ということで概念をまとめている。したがって、潰瘍性大腸炎の一部には病因の異なるものが紛れ込む可能性はある。

しかし、本症の病像に共通してみられるものとして

- 1) 直腸に必ず病変がある。
- 2) 全ての病変は連続している。

3) 大腸のみにみられる(稀に back-wash 回腸炎がある)。

4) 病像はびまん性。

5) 炎症は粘膜、粘膜下層である(劇症例では筋層に至る)。

が挙げられている。

本邦では潰瘍性大腸炎患者は厚生省班研究の調査では7545人が登録されているが、ほぼ1万人患者がいると推定されている。本症の好発年齢は膠原病と同様に20才代が好発年齢である。

1. 免疫異常症としての背景

本症は SLE、ルポイド肝炎、自己免疫性溶血性貧血、橋本病、重症筋無力症、脈なし病¹⁾、原発性硬化性胆管炎などの自己免疫疾患や口内炎、虹彩炎、腭炎、関節炎、強直性脊椎症、結節性紅斑、壊疽性膿皮症などの全身的な合併症²⁾がみられることより、大腸局所のみの疾患ではないと考えられる。そこで、本症患者末梢血中のT

表 1 HLA Phenotype Frequencies in Controls and in Patients with Ulcerative Colitis

locus B	controls (51 cases)		ulcerative colitis (63 cases)				
	No.	PF(%)	No.	PF(%)	X ²	P	cP*
B7	7	15.7	5	7.9	7.5	NS	NS
B8	1	2.0	0	0		NS	NS
B13	0	0	3	4.8		NS	NS
B27	0	0	0	0		NS	NS
B35	6	11.8	8	12.8		NS	NS
B39(16)	3	5.9	5	7.9		NS	NS
B44(12)	11	21.6	8	12.8		NS	NS
B45(12)	2	3.9	0	0		NS	NS
Bw46	2	3.9	2	3.2		NS	NS
Bw48	1	2.0	3	4.8		NS	NS
B51(5)	5	9.8	9	14.2		NS	NS
Bw52(5)	16	31.4	36	57.1		0.01> p>0.001	NS
Bw54(22)	9	17.6	5	7.9		NS	NS
Bw55(22)	5	9.8	3	4.8		NS	NS
Bw56(22)	1	2.0	0	0		NS	NS
Bw59	1	2.0	2	3.2		NS	NS
Bw60(40)	5	9.8	4	6.4		NS	NS
Bw61(40)	10	19.6	13	20.6		NS	NS
Bw62(15)	8	15.7	9	14.2		NS	NS
Blank	6	11.8	11	17.4			

*cP……corrected P, NS……not significant

表 2 HLA Phenotype Frequencies in Controls and in Patients with Ulcerative Colitis

locus DR	controls (51 cases)		ulcerative colitis (63 cases)				
	No.	PF(%)	No.	PF(%)	X ²	P	cP*
DR 1	7	13.7	3	4.8	16.7	NS	NS
DR 2	16	31.4	44	70.0		p<0.001	p<0.01
DR 3	0	0	1	1.6		NS	NS
DR 4	25	49.0	18	28.5		NS	NS
DR 5 (^{w11})	4	7.8	5	7.9		NS	NS
DR 6 (^{w12})	4	7.8	7	11.1		NS	NS
DR 7 (^{w13})	0	0	0	0		NS	NS
DRw 8	4	7.8	8	12.7		NS	NS
DRw 9	10	19.6	19	30.1		NS	NS
DRw10	1	2.0	0	0		NS	NS
8wDRw6Y	14	27.5	10	15.8		NS	NS
8wDRw17	1	2.0	1	1.6		NS	NS
Blank	15	29.4	10	15.8			

*cP……corrected P, NS……not significant

リンパ球およびBリンパ球の組織適合抗原を検討した。HLA-A, B, C locus を検討すると日本人の本症ではHLA-B5 が有意に高値を示した³⁾。その後 HLA の研究が進歩し A, B, C locus も多数の split の存在が明らかにされ、かつ免疫応答遺伝子や抑制遺伝子が存在するといわれる class II 抗原 DR, DQ, DP などが明らかにされたので再検討を行った⁴⁾。日本人の本症患者の HLA では、class I 抗原では Bw 52 が、class II 抗原では DR2 が有意に多かった(表 1, 2)。これらのことより、本症患者は一定の素因を有しており、何らかの抗原が加わることによって多くの症例は発症すると考えられる。

2. 末梢血中免疫細胞

大腸粘膜上皮細胞が障害される本症では、大腸粘膜抗原に感作されたリンパ球の存在が示唆される。そこで、白血球遊走阻止試験やリンパ球幼若化試験で検討した。まず、胎児大腸粘膜上皮細胞を抗原とした場合、本症末梢血白血球の遊走は阻止され⁵⁾、Tリンパ球から遊走阻止因子が放出された。また、大腸粘膜上皮細胞抗原と共通抗原性のある腸内細菌 E coli O₁₄ の lipopolysaccharide を抗原として ³H-thymidine によるリンパ球幼若化試験を行うと、³H-thymidine の取りこみは亢進したが、共通抗原性のない E coli O₁₁₁ や Vibrio cholerae の LPS では取りこみの亢進はなかった⁶⁾。

末梢血中のTリンパ球の亜分画をTリンパ球の表面膜抗原に対するモノクローナル抗体で FACS を用いて検討したところ⁷⁾、活動期に Leu 2a 陽性細胞 (Suppressor/cytotoxic T細胞) の減少が著明にみられ、非活動期の Leu 2a 陽性細胞や Leu 3a 陽性細胞 (helper/inducer T細胞) には有意な増減がみられなかった。

そこで、suppressor 活性をみるために、Con A-induced suppressor T cell activity assay を用いて、免疫グロブリン産生の抑制率で検討すると、非活動期では suppressor T細胞活性は低下していないが、活動期には著明に低下していた。しかし、Con A-activated T cell の interleukin 2 (IL2) activity を IL2 sensitive の cell line である CTLL-2 を用いて検討したが⁸⁾、有意に低下しているという成績はえられなかった。また、Con-A-activated T cell の外因性 IL2 に対する反応性を検討したところ、活動期に外因性 IL2 に対する Con A-activated T cell の反応性は低下していた。そこで、Con A-activated T cell が IL2 に対するレセプターの発芽がいかなる状態かを IL2 レセプターに対する抗体 anti-Tac を用いて検討すると、活動期に IL2 レセプターの発芽が低下しており、Leu 2a または Leu 3a の抗体と anti-Tac 抗体を用いた two colour analysis で検討すると、特に Leu 2a 陽性細胞に IL-2 レセプターの発芽が低下していた。以上より、

suppressor T細胞のIL-2産生能は正常であるが, suppressor T細胞のIL-2レセプター保有細胞の減少と suppressor T細胞のIL-2反応能の低下がみられた。

3. 自己抗体

潰瘍性大腸炎が自己免疫疾患であるなら, 自己の体成分に対する自己抗体の存在が考えられる。本症における抗大腸抗体の存在の証明⁹⁾は1959年 Broberger と Perlmann らが凝集反応に用いてなされたが, その後蛍光抗体法が用いられ, 抗大腸抗体は本症患者の30~91%に存在するといわれていた。そこで著者らはラット大腸上皮細胞を Shorter らの方法で単離して, これに患者血清または対照血清を反応させ, FITC 標識抗 Ig (Fab')₂ fragment でサンドウィッチにして FACS で検出する方法を考案し, 本法を用いることによって本症の73%の患者血清中に抗大腸抗体の存在が確認された¹⁰⁾。

この抗大腸抗体の多くは IgG 分画に属し, 一部 IgM 分画のものもみられた。

リンパ球親和性抗体は従来から種々の方法で検出されていたが⁹⁾, 抗大腸抗体検出と同様に FACS を用いて検討した。健康対照者末梢血中のリンパ球を分離し, これに患者血清または対照血清を反応させ FITC 標識抗 Ig (Fab')₂ fragment で反応させて FACS で検討した。潰瘍性大腸炎症例の71.0%に本抗体を検出し, 非活動期より活動期に検出率が高かった¹¹⁾。この抗体は SLE の lymphocytotoxic の抗体ではなく, 補体存在下でもリンパ球傷害作用は対照と変わらず6%程度であった。この抗体とTリンパ亜分画の抗体と double stain してみると, 主に Leu 2a 陽性リンパ球と結合するが, その他 Leu 3a 陽性リンパ球, 非Tリンパ球にも一部結合した。したがって, この抗体は immunoregulatory system に関与していることが示唆された。

4. cytotoxicity

大腸上皮細胞がいかなる機序で障害されるか, Perlmann ら, Watson ら以来多くの研究が報告されている⁹⁾。Perlmann ら, Watson らはヒト大腸細胞を用いて cytotoxicity を検討し, lymphocyte cytotoxicity による機序を示唆した。その後, Stobo や Shorter らにより抗大腸抗体を介して, T・B細胞ではないK細胞が antibody dependent cell-mediated cytotoxicity の機序でヒト大腸上皮細胞を障害することを報告した¹²⁾。その後, Kemler ら, 著者らにより, 大腸上皮細胞の傷害に ADCC の機序が重要な役割を担っていることが明らかにされた¹³⁾¹⁴⁾。すなわち, ヒト大腸粘膜抗原と共通抗原性のあるラット大腸粘膜上皮を単離してアイソトー

プ ⁵¹Cr で標識し, 患者血清と健康対照者のリンパ球を添加すると, 細胞傷害がおこった¹⁵⁾。

5. 胸腺

Tリンパ球は多分化能を有する造血幹細胞に由来するリンパ球系幹細胞が胸腺内に入り, この pre T細胞の大半は死滅するが, 一部は胸腺上皮との接触や胸腺液性因子の影響により細胞分裂し, 皮質から髄質細胞へと分化する。この間に, 主要組織適合性抗原性 MHC の拘束性の獲得や機能的分化がおこなわれ, helper/inducer T細胞系 (Leu 3a 陽性細胞) と suppressor/cytotoxic T細胞系 (Leu 2a 陽性細胞) へと分化し, 末梢リンパ組織に移行する。

胎児胸腺細胞 thymocyte は, Leu 2a および Leu 3a 抗体に90数%陽性化するのに対して, 本症の胸腺内 thymocyte は Leu 2a や Leu 3a に染まらない幼若な thymocyte が50%以上存在していた¹⁶⁾。

胸腺陰影は通常の胸部X線撮影で撮ってこないが, 充気縦隔洞撮影 pneumomediastinography を行うことによって前縦隔洞に描出される¹⁷⁾。プレドニソロンのような副腎皮質ホルモンを投与すると, 胸腺は萎縮してくる。潰瘍性大腸炎患者で充気縦隔洞撮影を行うと, 前縦隔に density の濃い胸腺が描出される。組織学的には, 胸腺内にリンパ濾胞の形成がみられ, 紡錘型胸腺細胞の増生がみられる。また, 酵素抗体法により胸腺内にB細胞の存在もみられる。重症筋無力症では, 胸腺内で胸腺細胞とBリンパ球の反応でアセチルコリンレセプター抗体の産生が起きることが証明されているが¹⁸⁾, 潰瘍性大腸炎でも胸腺内で抗大腸抗体産生が証明された。

共同研究者の渡辺守博士は, 潰瘍性大腸炎患者の血清中にマウスの胸腺を増生する胸腺増生因子を発見した¹⁹⁾。この血清をマウスの尾細脈から注入すると, 注入4~9日目にマウスの胸腺重量が増加し, 胸腺細胞数が増加する。これは直接的には胸腺内の胸腺上皮細胞に働いて上皮細胞の増生を促し, 次に胸腺細胞数が増加してくる²⁰⁾。

マウス胎児の胸腺を organ culture し, ここに患者血清を添加し培養すると, 胎児マウスの胸腺細胞は健康対照者血清や thymosin fraction 5 添加では L3T4 (CD4) 陽性かつ Lyt-2 (CD8) 陽性胸腺細胞に分化してゆくが, 本症患者血清添加の場合は, L3T4 陽性胸腺細胞の方に分化してゆくものが多く, 相対的に Lyt-2 陽性胸腺細胞は減少してゆく。このように患者血清中には胸腺の分化障害をおこす物質がある。

6. 大腸粘膜局所免疫

潰瘍性大腸炎の炎症は主に粘膜および粘膜下組織であるが、ここにリンパ球、形質細胞、好酸球、マクロファージ、好中球が浸潤してくる。炎症の著明な腸管粘膜では陰窩膿瘍がみられるが、陰窩膿瘍をよくみると陰窩上皮細胞の一部の破壊が始まっている。

大腸粘膜内の各種免疫グロブリン陽性細胞の分布を酵素抗体法を用いて各種免疫グロブリンの抗体で検討すると、IgA 陽性細胞の相対的比率は Matts の内視鏡分類で grade が増加するほど減少するが、IgG 陽性細胞は炎症の程度に相関して増加してゆく。また、IgE 陽性細胞も比率は少ないが、炎症の程度に比例して増加してゆく²¹⁾。

大腸粘膜内のTリンパ球の亜分画の分布を、Tリンパ球表面抗原に対するモノクローナル抗体で検討すると、粘膜固有層では Leu 2a 陽性細胞の分布には本症と健康対照群には差はないが、本症では Leu 3a 陽性細胞の増加がみられ、炎症の程度に相関していた²²⁾ (図 1)。一方、粘膜上皮間のTリンパ球の亜分画の分布では、Leu 2a 陽性細胞が炎症の程度に相関して著明に減少し、逆

に Leu 3a 陽性細胞が増加していた。

大腸粘膜内の免疫グロブリン陽性細胞とTリンパ球亜分画の関係では、IgA 陽性細胞とTリンパ球亜分画の間には何らの相関がみられなかったが、IgG 陽性細胞と Leu 3a 陽性細胞との間には正の相関があった²¹⁾。

免疫グロブリン IgG にはいろいろな抗原に対する抗体が含まれていると考えられる。そこで、大腸粘膜からリンパ球を分離し、EB virus 産生株 (B95-8) の培養上清を添加し、リンパ球を transform すると、EB virus transformed cell から培養液中に抗体が産生されてくる²³⁾。この培養液中の産生抗体をラット大腸上皮細胞に反応させて間接法の酵素抗体法で検討すると、大腸上皮細胞の膜面と大腸粘膜の杯細胞の粘液に染まる2種類の抗体がえられた。

この抗大腸抗体産生リンパ球の大腸粘膜中リンパ球や末梢血中のリンパ球に対する割合を immunodilution method で算出すると、大腸粘膜リンパ球 10^6 個中 1.5~12.5ヶ、末梢血中リンパ球 10^6 個中 0.5~1.7個であり、その産生された抗体は多くは IgG 分画、一部に IgM 分画のものもみられた。

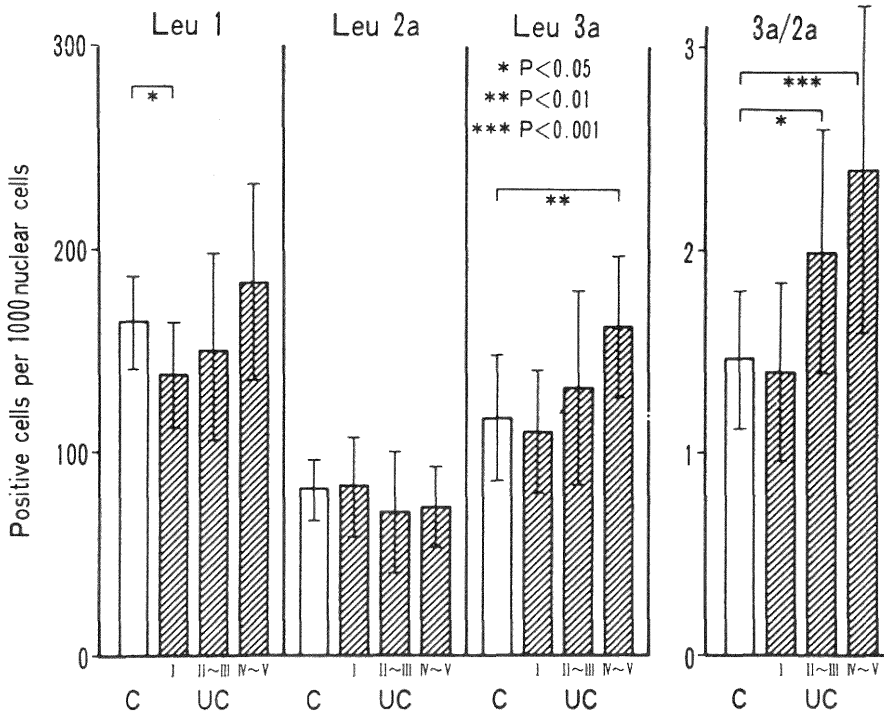


図 1 潰瘍性大腸炎大腸粘膜固有層中の T リンパ球亜分画の分布。病変の程度は Matts の分類による。

7. 活性酸素産生能

好中球や単球は貧食時に呼吸系の代謝が盛んになり活性酸素を発生させ、発光する。これを chemiluminescence と呼び、この発光した光を luminol で光らせて chemiluminescence photometer で測定する。Phorbol myristate acetate (PMA) やオプソニン化した zymosan で刺激すると、クローン病では単球が著明に化学発光を生ずる²⁴⁾。一方、潰瘍性大腸炎では単球は活動期に、多核白血球では非活動期よりも活動期に著明に化学発光が生じた²⁵⁾。このことは、本症の病態に単球マクロファージ系や多核白血球の関与が示唆され、活動期の陰窩膿瘍における多核白血球の役割が注目される。

8. まとめ

潰瘍性大腸炎の免疫異常をまとめると、図2の如くなる。素因として、HLA-DR2 が免疫応答に関与し、胸腺の分化に障害がおきて胸腺上皮増生と suppressor T細胞の成熟障害がみられ、これには胸腺増生因子も関与している。末梢血には suppressor T細胞の IL-2 レセプター減少と IL2 に対する反応性低下がみられ、かつ suppressor T細胞の減少と suppressor 活性の低

下が活動期にみられる。大腸粘膜には抗大腸抗体産生リンパ球も存在し、ADCC の機序で大腸粘膜傷害がおきると考えられる。また、多核白血球や単球の関与も示唆される。この抗大腸抗体産生に腸内細菌の関与は今後の検討の課題である。

本研究は慶応義塾大学医学部消化器内科で土屋雅春教授の指導のもとに、共同研究者である先生方、日比紀文（慶応大内科）、田中義（現開業）、相磯貞和（現スタンフォード大）、渡辺守（現ハーバード大）、吉田武史（現トロント大）、小林研介（現コロラド大）、渡辺憲明（現北里研究所病院）、岩男泰（現都立大塚病院）、浜田慶城（現コロラド大）、大原信（慶応大内科）、北洞哲治（現国立大蔵病院）、鈴木雅之（現アラバマ大）、末松誠（慶応大内科）、三浦総一郎（慶応大内科）、水野嘉夫（東京歯科大）、鶴純明（防衛医大細菌）などの共同研究の成果の一部をまとめたものであり、諸先生方に感謝する。

本研究の経費の一部は、厚生省特定疾患班研究や文部省科学研究費によった。

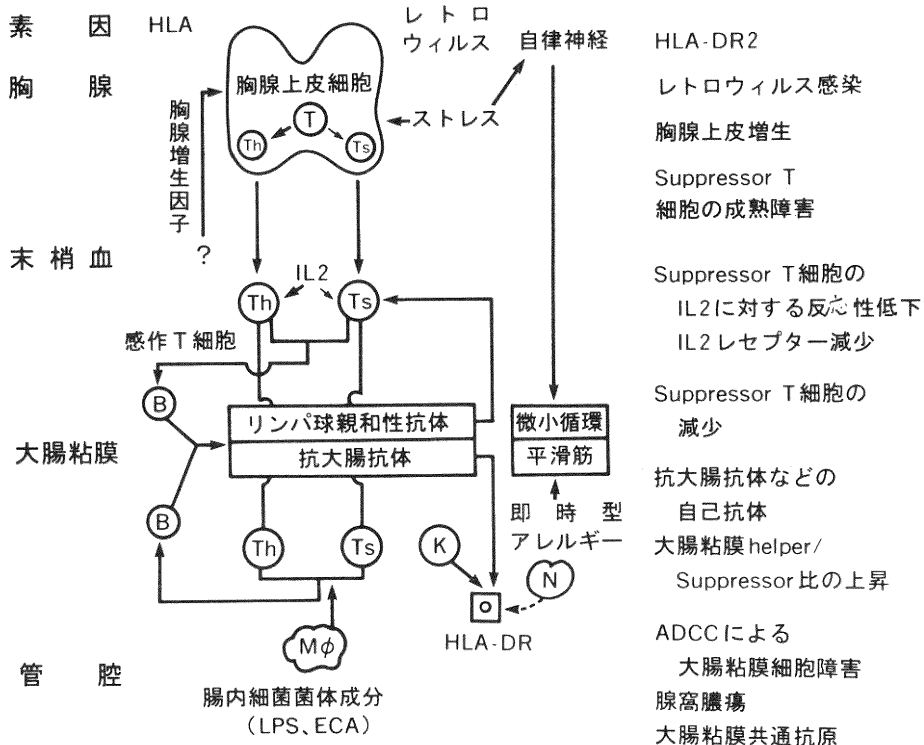


図2 潰瘍性大腸炎の免疫異常

本稿は第 445 回新潟医学会における特別講演の内容をまとめたものである。

参 考 文 献

- 1) Tsuchiya, M., Okazaki, I., Mizuno, O., Asakura, H. and Hiramatsu, K.: Aortitis syndrome associated with ulcerative colitis. *Vascular Surgery* 10: 176~181, 1976.
- 2) 村岡松生, 三浦総一郎, 相磯貞和, 田中 義, 北洞哲治, 水野嘉夫, 朝倉 均, 土屋雅春, 日比紀文, 鈴木絃一, 横田 嘩, 宇都宮利善: 潰瘍性大腸炎の腸管外合併症の検討. *日本消化器病学会雑誌*, 75: 1727~1734, 1978.
- 3) Tsuchiya, M., Yoshida, T., Asakura, H., Hibi, T., Ono, A., Mizuno, Y. and Tsuji, K.: HLA antigens and ulcerative colitis in Japan. *Digestion* 15: 286~294, 1977.
- 4) Asakura, H., Tsuchiya, M., Aiso, S., Watanabe, M., Kobayashi, K., Hibi, T., Ando, K., Takata, H. and Sekiguchi, S.: Association of the human lymphocyte-DR2 antigen with Japanese ulcerative colitis. *Gastroenterology* 82: 413~418, 1982.
- 5) 土屋雅春, 島袋嘉修, 朝倉 均, 水野嘉夫, 小田義英, 小野 明, 森実敏夫, 山中郁夫, 辻 公美: 潰瘍性大腸炎における胸腺 T-cell 系異常と HLA の検討, *日本消化器病学会雑誌*, 71: 989~997, 1974.
- 6) 田中 義: 特発性炎症性腸疾患における細胞性免疫能の検討. —Enterobacterial common antigen の関与について—, *日本消化器病学会雑誌*, 77: 722~731, 1980.
- 7) 渡辺 守, 相磯貞和, 日比紀文, 吉田武史, 小林研介, 朝倉 均, 鶴 純明, 土屋雅春: Monoclonal antibody を用いた潰瘍性大腸炎における末梢血リンパ球 subset および lymphocytophilic antibody の解析. *日本消化器病学会誌*, 79: 1418~1423, 1982.
- 8) 吉田武史: 潰瘍性大腸炎患者における suppressor T 細胞の異常と interleukin 2 の関与. *日本消化器病学会誌*, 83: 2520~2528, 1986.
- 9) 朝倉 均, 吉田武史, 日比紀文, 渡辺 守, 相磯貞和, 土屋雅春: 潰瘍性大腸炎における ADCC と自己抗体. *最新医学*, 38: 1519~1523, 1983.
- 10) Hibi, T., Aiso, S., Ishikawa, M., Watanabe, M., Yoshida, T., Kobayashi, K., Asakura, H., Tsuru, S. and Tsuchiya, M.: Circulating antibodies to the surface antigens on colon epithelial cells in ulcerative colitis. *Clinical experimental Immunology* 54: 163~168, 1983.
- 11) 渡辺 守: 潰瘍性大腸炎における抗大腸抗体および lymphocytophilic antibody の解析. *日本消化器病学会誌*, 82: 413~423, 1985.
- 12) Stobo, J.D., Tomasi, T.B., Huizenga, K.A., Spencer, R.J. and Shorter, R.G.: In vitro studies of inflammatory bowel disease. Surface receptors of the mononuclear cell required to lyse allogeneic colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 70: 171~176, 1976.
- 13) Aiso, S., Asakura, H., Tanaka, T. and Tsuchiya, M.: Lymphocyte response to colonic antigen. its role in the pathogenesis of ulcerative colitis, *Biochemistry and experimental Biology* XVI: 287~294, 1980.
- 14) Hibi, T., Aiso, S., Yoshida, T., Watanabe, M., Asakura, H., Tsuru, S. and Tsuchiya, M.: Anticolon antibody and lymphocytophilic antibody in ulcerative colitis. *Clinical experimental Immunology* 49: 75~80, 1982.
- 15) 相磯貞和: 潰瘍性大腸炎の大腸粘膜破壊に関する免疫学的検討—ADCC 機序の関与について. *日本消化器病学会誌*, 78: 2330~2336, 1981.
- 16) Aiso, S., Yoshida, T., Watanabe, M., Hibi, T., Asakura, H., Tsuchiya, M. and Tsuru, S.: Characterization of thymus cells in hyperplastic thymuses in patients with myasthenia gravis and ulcerative colitis with monoclonal antibodies. *Journal of Clinical and Laboratory Immunology* 13: 137~139, 1984.
- 17) 土屋雅春: 胸腺と自己免疫疾患—自己免疫疾患時胸腺異常と治療法としての胸腺摘出法—内科シリーズ, No.10 「自己免疫病のすべて」, p28~43, 南江堂, 東京, 1973.
- 18) Newsom-Davis, J., Willcox, N. and Calder, L.: Thymus cells in myasthenia gravis selectively enhance production of antiacetylcholine-receptor antibody by autologus

- blood lymphocytes. *New England Journal Medicine*, **305**: 1313~1318, 1981.
- 19) Watanabe, M., Aiso, S., Hibi, T., Watanabe, N., Iwao, Y., Yoshida, T., Asakura, H., Tsuru, S. and Tsuchiya, M.: Alteration of T cell maturation and proliferation in the mouse thymus induced by serum factors from patients with ulcerative colitis. *Clinical experimental Immunology* **68**: 596~604, 1987.
- 20) 緒方晴彦, 渡辺憲明, 渡辺 守, 大原 信, 丹羽博美, 藤沢敏子, 岩男 泰, 相磯貞和, 日比紀文, 朝倉 均, 鶴 純明, 垣生園子, 土屋雅春: 潰瘍性大腸炎患者血清中の胸腺増生因子の in vitro における検討, *消化器と免疫* **21**巻, p59~62, 日本医学館, 東京, 1988.
- 21) Kobayashi, K., Asakura, H., Hamada, Y., Hibi, T., Watanabe, M., Yoshida, T., Watanabe, N., Miura, S., Aiso, S. and Tsuchiya, M.: T lymphocyte subpopulations and immunoglobulin-containing cells in the colonic mucosa of ulcerative colitis; a morphometric and immunohistochemical study. *Journal of Clinical and Laboratory Immunology* **25**: 63~68, 1988.
- 22) 小林研介: 非特異性炎症性腸疾患の腸管局所におけるリンパ球 subset の免疫組織学的研究, *慶応医学*, **62**: 453~467, 1985.
- 23) 大原 信, 日比紀文, 藤沢敏子, 緒方晴彦, 岩男 泰, 渡辺憲明, 渡辺 守, 相磯貞和, 戸田京子, 朝倉 均, 鶴 純明, 土屋雅春: 潰瘍性大腸炎患者における抗大腸抗体産生細胞. *消化器と免疫*, **20**巻 p166~169, 東京医学館, 東京, 1988.
- 24) Kitahora, T., Suzuki, K., Asakura, H., Yoshida, T., Suematsu, M., Watanabe, M., Aiso, S. and Tsuchiya, M.: Active oxygen species generated by monocytes and polymorphonuclear cells in Crohn's disease. *Digestive Diseases and Sciences*. **33**: 951~955, 1988.
- 25) Suematsu, M., Sazuki, M., Kitahora, T., Miura, S., Suzuki, K., Hibi, T., Watanabe, M., Nagata, H., Asakura, H. and Tsuchiya, M.: Increased respiratory burst of leukocytes in inflammatory bowel diseases-the analysis of free radical generation by using chemiluminesce probe. *Journal of Clinical and Laboratory Immunology* **24**: 125~128, 1987.
-