

実験動物マウスにより惹起される職業アレルギーの解析

旭川医科大学耳鼻咽喉科

高橋光明 熊井恵美

日本医科大学耳鼻咽喉科

奥田 稔

北海道赤十字血液センター

池田久実 新保雅之 関口定美

旭川医科大学第二病理

片桐 一

実験動物マウスにより惹起された職業アレルギーの発症因子について検討した。本症はマウス毛垢による Coombs & Gell の I 型アレルギーであり、マウス取り扱い者 72 例中 12 例 (16.7%) に発症をみた。本症の発症因子を検討するために有症者 12 名 (患者群) と無症状者 60 名 (対照群) の 2 群にわけて問診、アンケート調査、アレルギー検査、HLA タイピングおよび末梢血リンパ球の抗原特異的増殖反応 (LPR) とクラス II 抗原との関連について検討した。

アンケートによるアレルギー疾患の有無および HLA タイピングの結果では両群間に有意の差はみられなかった。

一方、LPR については患者群に抗原特異的な LPR がみられ、その主体は T 細胞の増殖であり、また、クラス II 抗原がこの LPR に関与していることが明らかになった。

Key words: genetic factors — HLA typing — lymphocyte proliferative response (LPR) — mouse dander — occupational allergy

はじめに

対象および方法

実験動物によりひき起こされる職業アレルギーは外国では古くから知られている。

今日、実験動物を取り扱う機会が増加するに伴い、我国でも症例の報告がみられるようになり、今後、患者の増加が予想される。

職業アレルギーは職業に起因する抗原により惹起されるアレルギーで、その発症には職業環境とともにアトピー素因が重要であるとされている¹⁾。

今回、実験動物マウスの取り扱い者にみられた職業アレルギーをとりあげ、問診、アンケート調査、アレルギー学的検査、HLA タイピングおよびリンパ球を用いた *in vitro* の実験を行い本症の成立因子について検討したので報告する。

実験動物マウスを 1 年以上取り扱っている 72 名を対象とした。職種は動物管理施設従事者 9 名、実験助手 10 名、その他の 53 名は医師および大学院学生であった。

1) 問診およびアンケート調査

対象者全員に対し問診あるいはアンケート調査を行い、年齢、マウス取り扱い経験年数、日常生活および本人のアレルギー疾患 (喘息、鼻アレルギー、眼アレルギー、蕁麻疹、薬疹) の有無について調査した。

2) 皮内テストおよび特異的 IgE 抗体

皮内テストと RAST 法に用いたマウス毛垢抗原の作製と特異性についてはすでに報告した²⁾。RAST 法³⁾はマウス抗原凍結乾燥末 (1mg/ml) をペーパーディスクに coupling させた後、被検血清と反応させた。抗原特異的 IgE 抗体は¹²⁵I-抗ヒト IgE ウサギ血清 (Pharmacia, S-8534) を用いて測定した。

患者血清は血清分離後 -40℃ に保存し測定前に解凍して使用した。なお、皮内テスト陽性患者 2 名について Prausnitz-Küstner (P-K) 反応を施行した。さらに

Received: January 8, 1986

Accepted: February 21, 1986

Abbreviations: LPR lymphocyte proliferative response; P-K Prausnitz-Küstner

I型アレルギーの common antigen であるハウスダストについても鳥居製薬製の1000倍希釈液を用いて皮内テストを施行した。ハウスダストの RAST 法は H₁ 抗原 (Pharmacia 社製) のディスクを用いて測定した。

3) 総 IgE

対象者の血清を分離後-40℃に保存し、測定前に解凍して Pharmacia 社 RIST キットを使用した RIST 法により総 IgE を測定した。

4) HLA typing

HLA 抗原は microlymphocytotoxicity test により検出した。HLA-クラス I 抗原のタイピングは NIH 標準法により、また、HLA-クラス II 抗原のタイピングは第 8 回国際組織適合性ワークショップ標準法に準じて行った。HLA タイピングは Ficoll-Conray を用いた比重遠心法により分離した末梢リンパ球を用いたが、クラス II 抗原のタイピングにはさらにナイロンウール・トロピン法により末梢リンパ球から分離した B 細胞を用いた⁴⁾。

5) マウス毛垢抗原によるリンパ球増殖反応 (lymphocyte proliferative response, LPR)

マイクロプレート (住友ベークライト, MS-3096U) に分注した 2×10^5 個/well の末梢血リンパ球にマウス毛垢抗原を加え 5 日間培養 (5%CO₂, 37℃) した。5 日目に ³H-thymidine (0.5mCi) を加えて一夜培養し、³H-thymidine の DNA 合成への取り込みの百分率 stimulation index (S.I.) を測定した。また、この反応系に 3 種類の単クローン抗体 (2A6, 7B6, D14) を抗原と同時に加え LPR への影響を検討した。2A6 は抗-T 細胞抗体⁵⁾、7B6 は抗-クラス II 抗体⁶⁾、D14 は抗 DR 抗体⁷⁾である。

結 果

1) 発症頻度および問診・アンケート結果 (Table 1)

マウス毛垢による I 型アレルギーの診断は、マウスを取り扱った際に、上、下気道症状が出現、あるいは目、皮膚のアレルギー症状を有し、マウス抗原による即時型皮膚反応が陽性を示したものとした。

対象者 72 人中 12 人 (16.7%) がマウス毛垢による I 型アレルギーと診断された。陽性者 12 名は全員、即時型皮膚反応を示し、マウスを取り扱うと数秒から数分後にくしゃみ、水性鼻汁、鼻閉の鼻症状が出現した。その他、目の掻痒感、流涙、あるいは喘鳴などの下気道症状の発作を伴う例もみられた。

この 12 名のアレルギー陽性者を患者群とし、その他の症例を対照群として 2 群にわけて検討を加えた (Table 1)。

① 平均年齢

両群とも 30 歳前半で両群間に差はなかった。

② 経験年数

患者群で最短 1 年、最長 25 年で平均 7.8 ± 7.7 年で対照群の平均 5.9 ± 5.7 年 (1 年-25 年) より長いが推計学上、両群間に差はみられなかった。また、患者群の症状出現までの期間は最短 6 か月から最長 7 年かかっていた。

③ 日常生活での鼻症状

アレルギー症状のなかで日頃の鼻アレルギー様症状の有無の検討では患者群が 58% と対照群に比較して高頻度にみられたが推計学的には有意差はなかった。

④ アレルギー疾患の有無

家族のアレルギー疾患の有無については患者群より対象群に高率にみられ、本人のアレルギー疾患の有無では患者群に多くみられた。また、本人および家族のいずれかのアレルギー疾患の有無については差がみら

Table 1 Questionnaire examination

	Patients group (12 cases)	Control group (60 cases)
1) Average age	33.7age	32.2age
2) Average length of experience	7.8 ± 7.7 years	5.9 ± 5.7 years
3) Positive nasal symptoms		
a) At daily	58%	36%
b) At work	100%	2%
4) Positive histories of allergic diseases		
a) Family history	42%	59%
b) Past history	66%) 75%	55%) 71%

Table 2 Allergic examination

	Patients group	Control group
1) Positive skin test		
a) HD	33%	30%
b) Mouse dander	100%	0%
2) Total serum IgE		
a) Average level	435±891U/ml	185±358U/ml
b) % of cases with high IgE (300U/ml ▲)	27%	12%
3) RAST score		
a) HD (score 2▲)	33%	22%
b) Mouse dander (score 1▲)	73%	0%

れず、アレルギー疾患の有無については推計学的に両群間に差はみられなかった。

2) アレルギー学的検査結果 (Table 2)

① 皮内テスト

ハウスダストによる皮内テストの陽性率は両群間に差はなかった。マウス毛垢抗原による皮内テストでは患者群は全例陽性で、対照群は全例陰性であった。

② 血清総 IgE

患者群は平均435±891U/mlで対照群(185±358U/ml)より高値を示したがt検定では有意の差はなかった。また300U/ml以上の高値症例も患者群に多くみられたが対照群とは推計学的に差はなかった。

③ 特異的 IgE 抗体

ハウスダスト(HD)に対する特異的 IgE 抗体の産生をみると RAST score 2以上の症例は患者群で33%と対照群(22%)より高率であった。しかし、推計学上は両群間に差はなかった。マウス毛垢抗原に対する IgE 抗体の産生をみると RAST score で 1 以上が患者群12例中9例(73%)であった。一方、対照群は測定した全例が score 0であった (Table 3)。

なお、患者群の2例で P-K 反応を施行したが2例とも陽性で、1例は希釈血清64倍まで反応し、1例は16倍まで反応した。

Table 3 Specific IgE antibody against mouse dander antigen (RAST)

Score	Patients group	Control group
4	4	0
3	3	0
2	0	0
1	2	0
0	3	42

3) HLA タイピング

患者群11名と対照群48名について HLA-A, -B, -C, -DR および-DQ 抗原特異性を検討した。患者と対照群の群間の有意差検定はカイ 2 乗法で行い Yates の補正式を用いた。

HLA-A 抗原については A-24が患者群に高率にみられたが両群間に有意の差はみられなかった (Table 4)。HLA-B 抗原20種の検討でも両群間に差はなかった (Table 5)。HLA-C 抗原は Cw1, Cw3, Cw4, Cw7 の4種の抗原の検討で両群間に差はみられなかった。

HLA-DR 抗原は DRw52, DRw53を含めた14種について検討したが、両群間に差はみられなかった (Table 6)。

HLA-DQ 抗原は DQw1と DQw3について検討し、DQw3が患者群に高率(82%)に認めたが対照群(69%)と推計学的に有意差はなかった。

4) リンパ球増殖反応 (LPR) と単クローン抗体による増殖反応抑制

マウス毛垢抗原に対する LPR の代表例を Fig. 1に示した。患者リンパ球はマウス毛垢抗原 1 倍から100倍希釈液で dose-dependent な LPR がみられたが、対照

Table 4 HLA antigen frequencies (1)

Antigen	Patients (11)		Control (48)	
	Number	Percentage	Number	Percentage
A 1	0	0	0	0
2	5	45.5	23	47.9
3	0	0	1	2.1
10	0	0	1	2.1
11	2	18.0	8	16.7
24	8	72.7	23	47.9
26	2	18.0	10	20.8
31	2	18.0	5	10.4
w33	1	9.1	7	14.6

Table 5 HLA antigen frequencies (2)

Antigen	Patients (11)		Control (48)	
	Number	Percentage	Number	Percentage
B 7	1	9.1	7	14.6
13	1	9.1	1	2.3
15	0	0	2	4.6
17	0	0	1	2.3
35	3	27.3	9	18.8
38	1	9.1	0	0
39	0	0	5	10.4
44	1	9.1	13	27.1
w46	1	9.1	1	2.3
w48	0	0	5	10.4
51	2	18.2	5	10.4
w52	1	9.1	8	16.7
w54	2	18.2	4	8.3
w55	0	0	1	2.3
w60	2	18.2	6	12.5
61	1	9.1	9	18.8
62	3	27.3	6	12.5
w67	1	9.1	1	2.3
w70	1	9.1	0	0
w71	0	0	1	2.3

Table 6 HLA antigen frequencies (3)

Antigen	Patients (11)		Control (48)	
	Number	Percentage	Number	Percentage
DR 1	2	18.0	7	15.9
2	4	36.4	11	25.0
3	0	0	0	0
4	5	45.5	15	34.1
5	1	9.1	2	4.2
w 6	0	0	4	8.3
7	0	0	0	0
w 8	3	27.3	6	13.6
w 9	3	27.3	14	31.8
w10	0	0	0	0
w12	1	9.1	3	6.8
w13	2	18.2	6	13.6
w52	6	54.5	29	60.4
w53	7	63.6	26	54.2
DQ w 1	8	72.8	28	58.3
w 3	9	81.8	33	68.8

群では明らかな反応はみられなかった。Fig. 2はマウス毛垢抗原1倍液におけるLPRを示した。患者群のなかには1倍液でLPRが低い症例も観察された。

マウス毛垢抗原と末梢リンパ球のin vitro反応系に単クローン抗体を添加してLPRに対する影響をみた。ヒトT細胞に特異的な2A6、ヒトクラスIIフレー

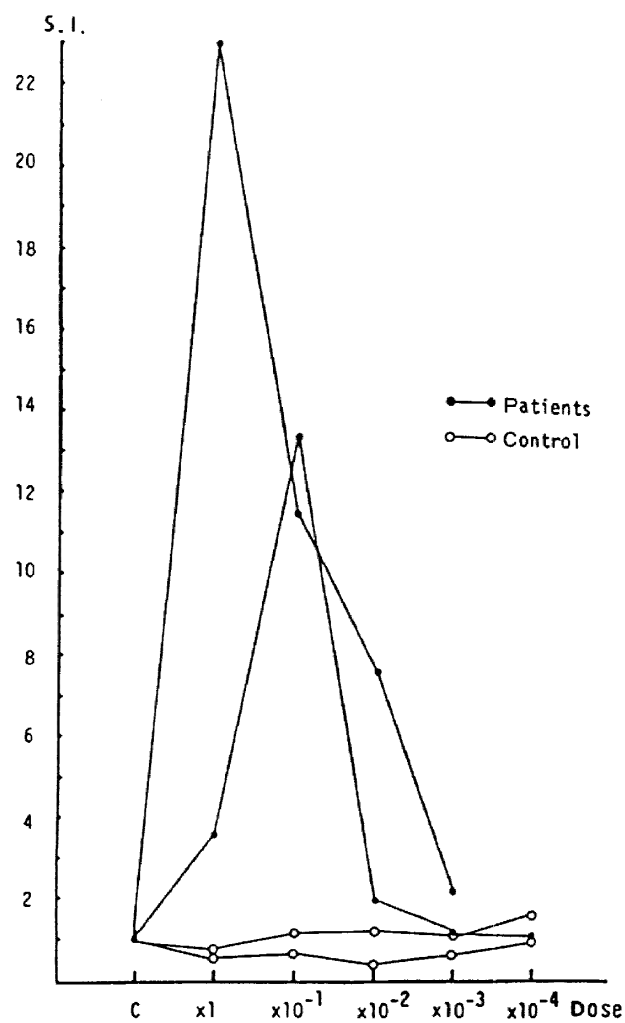


Fig. 1. Lymphocyte proliferative response (1).

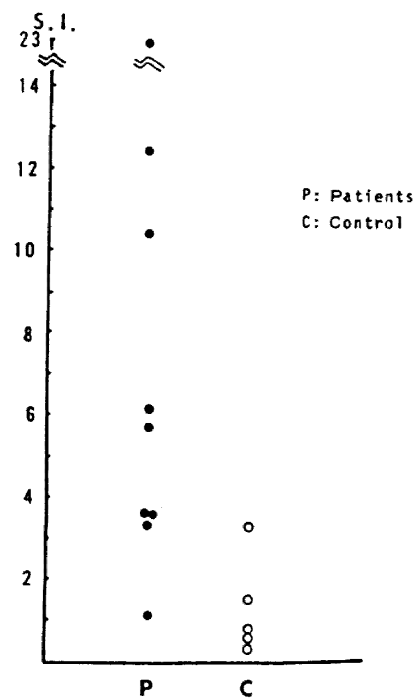


Fig. 2. Lymphocyte proliferative response (2).

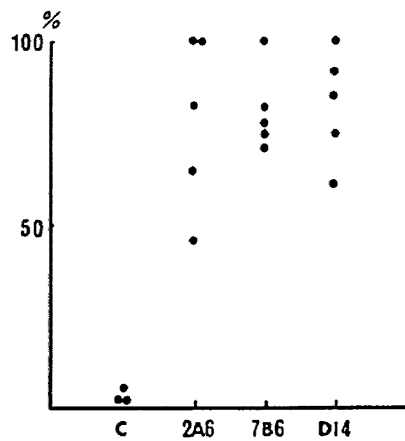


Fig. 3. % Inhibition of monoclonal antibodies on LPR.

ムワークに特異的な7B6, および, ヒト DR に特異的な D14によってマウス毛垢抗原に対するリンパ球の増殖反応が抑制された (Fig. 3).

考察

近年、職種が多様化に伴い、今まで接触することのない抗原物質を短期間に多量に取り扱う機会が多くなり、職業に起因する職業アレルギーも増加する傾向にある。

実験動物を飼育、あるいはそれを取り扱う人にみられるアレルギー疾患は欧米では古くより知られていたが、近年、実験に動物を用いる機会が増え、実験動物によるアレルギー疾患も増えてきている。アレルギーを惹起する動物種としてはラット、マウス、モルモットなどのゲッ歯類の他⁸⁾⁻¹¹⁾、イヌ¹²⁾、ネコ¹⁴⁾、ウマ¹²⁾、カエル¹⁵⁾などが報告されている。マウス毛垢によるアレルギーは Sorrell ら¹⁶⁾が1957年に報告して以来、実験でマウスが繁用されることもあり、ラットとならんでアレルギーをひきおこす主な動物種となっている¹⁰⁾¹¹⁾。我々はすでにマウスによるアレルギーを報告¹³⁾しているが、今回の調査で明らかになったように、72人の対象者のうち12名(16.7%)がアレルギーと診断され、予想以上の頻度での発症が認められた。一方、アメリカではマウス、ラットなどのゲッ歯動物は年間4000万匹も研究などに使われており、その取り扱い従事者は35,000人以上で、Lincolon ら¹⁰⁾は動物取り扱い者238人のうち27人(11.2%)が動物によるアレルギーであると診断した。また Lutsky ら¹¹⁾も1,299人の動物取り扱い者の検査で191人(14.7%)の患者を見い出し、

その主な動物種はゲッ歯動物と報告している。

我国でも今後、研究分野でゲッ歯動物を使用する機会が増すにつれて患者数が増えるものと予想される。

今回、72名のマウス取り扱い者を対象に有症患者群と無症対照群の2群において職業アレルギーの発症因子について検討したところ、問診、アンケート調査では両群間に有意の差はみられたのは就業中のアレルギー症状のみであった。

従来、職業アレルギーはアレルギー素因を有する症例に発症しやすいとの報告が多く、職場環境とアレルギー素因が重視されてきた。Lutsky ら¹¹⁾は動物アレルギー患者でアレルギー疾患の既往や家族歴を有する例は若年発症者が多く、就業後短期間で発症し、重篤な症状をひきおこしやすいと報告している。

しかしながら、今回の我々の問診、アンケート調査ではアレルギー疾患の有無について患者群と対照群の間に有意の差はみいだせなかった。また、対照群にアレルギー疾患の家族歴をもつ症例が多くみられたことについては対象者に医療従事者が多く、従来の一一般の対象者と比較して医学知識があり、本人および家族の疾患に対する関心の深さの反映とみることができ、従来の報告より正確なアンケート結果が出たものと考えられた。

Cooke¹⁷⁾以来、アレルギー素因とは本人または家族のアレルギー疾患の頻度の多寡としてとらえられていたが、1960年代のIgEの発見以来、アレルギー素因をIgEの産生のしやすさの素因として理解されるようになってきた¹⁸⁾。今回のアレルギー学的な検討では、患者群でマウス毛垢抗原による皮内反応やマウス毛垢抗原に対する特異的IgE抗体が証明されたことより、本症はI型アレルギーと診断された。アレルギー検査において両群間の比較検討では、マウス抗原の皮内テストと特異的IgE抗体以外は両群間に推計学的に有意の差はみられなかった。しかし、ハウスダストに対する特異的IgE抗体の頻度、あるいは血清の総IgE値の高値症例の頻度では、いずれも患者群に高い傾向を示した。抗原に対する易反応性とIgEの産生能をアレルギー素因を形成する因子と考えれば、今回のアレルギー学的な検査結果は、アレルギー素因が本症の発症に何らかの影響を及ぼしている可能性がある。

また、近年、Vaz ら¹⁹⁾がマウスを用いて特異的 IgE 抗体産生がマウスの MHC の H-2 ハプロタイプと相関することを報告して以来、ヒトのアレルギー疾患の素因の遺伝的解析は HLA 抗原との関連で報告されるよ

うになった。しかしながら、多くの報告は、クラス I 抗原の HLA-A, -B, -C 抗原についての研究であり HLA 抗原とアレルギー疾患の相関は明らかな結論は出されていなかった。

1982年になりマウス I 領域に相当するヒト HLA-D 領域遺伝子とアレルギー疾患との相関について笹月ら²⁰⁾²¹⁾は、スギ花粉症で IgE クラスの免疫応答性と HLA-DQw3 との相関を認めた。さらにスギ抗原特異的 LPR の実験などよりスギ花粉症患者に HLA に連鎖した免疫抑制遺伝子の関与を示唆した。また Nakai ら²²⁾もダニ喘息アレルギー患者に HLA-DQw3 が 100% 相関することを報告し I 型アレルギーと HLA-D 領域とが密接に相関することを明らかにした。

今回、我々が行った HLA タイピングはクラス II 抗原を含めて検討したが、患者群と対照群との間に推計学的に有意差はみいだせなかった。

本研究の population study で、職業性マウスアレルギーと HLA との相関がみられなかった理由として、① HLA 抗原と弱い相関があるが、患者数が 12 名と少数であるために推計学上差がみられない可能性があること、② 抗原暴露から症状発症までの期間に個人差があり、未だ発症に至ってない症例が対照群に含まれている可能性があること、③ 使用した抗原に多数の epitope があり、アレルギーの発症に特異的な epitope が証明されないかぎり、特定の抗原との相関が得られない可能性があること、④ 現在、HLA-DQ, -DR 抗原の解析が未だ不十分で、将来、さらに解析がすすむに従ってマウスアレルギーの免疫応答遺伝子の関与が明らかになる可能性があること、⑤ 本疾患には複数の免疫応答遺伝子の関与があり、その相互作用により反応している可能性があること、⑥ 本疾患の発症に免疫応答遺伝子以外の要因が強く働いていることなどが考えられる。

一方、in vitro の抗原特異的 LPR に対する単クローン抗体の抑制効果で示されたことは、本アレルギー患者末梢リンパ球のうち抗原特異的に増殖するのは主に T 細胞であり、この LPR にはクラス II 抗原が関与していることである。しかし、この LPR が本症の発症にどのように関与しているかは明らかでなく、今後、症例を増やしてアレルギー発症機序とクラス II 抗原との関係を検討していく必要がある。

まとめ

実験動物マウスによる職業アレルギーについて報告した。本症は、Coombs & Gell の I 型アレルギーであり、マウス取り扱い者 72 例中 12 例 (16.7%) に発症をみた。本症の発症因子を検討するため有症者 12 名 (患者群) と無症者 60 名 (対照群) の 2 群にわけて、問診、アンケート調査、アレルギー検査、HLA タイピングおよび末梢血リンパ球の抗原特異的増殖反応 (LPR) とクラス II 抗原との関連について検討した。

アンケートによるアレルギー疾患の有無および HLA タイピングの結果では両群間に差はみられなかった。一方、LPR については患者群に抗原特異的な LPR がみられ、その主体は T 細胞の増殖であり、また、クラス II 抗原がこの LPR に関与していることが明らかとなった。

文 献

- 1) 石崎 達: “職業アレルギーの疫学: 職業性喘息”. 朝倉書店, 東京, pp. 3-16, 1973.
- 2) 高橋光明, 熊井恵美, 海野徳二: 実験動物マウスによる気道アレルギーの 2 症例. 耳鼻咽喉科 54, 219-223, 1982.
- 3) Ceska, M., Eriksson, R. and Varga, J.M.: Radioimmunosorbent assay of allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 49, 1-9, 1972.
- 4) 比嘉敏夫, 高橋光明, 片桐 一: HLA-A, -B, -C 抗原および HLA-DR 抗原のタイピング. 臨床免疫 13(Suppl. 3), 415-420, 1981.
- 5) 古井秀典, 比嘉敏夫, 池田久実: ヒト末梢リンパ球幼惹化反応に関与する T 細胞表面抗原の解析. 移植 19, 85-89, 1981.
- 6) 東 寛, 池田久実, 片桐 一: Con A によるヒト末梢リンパ球増殖反応に及ぼす抗ヒト様抗原クローン抗体の影響に関する研究. 移植 18, 351-356, 1983.
- 7) 熊井恵美, 池田久実, 片桐 一: cytotoxic T lymphocyte (CTL) クローンをを用いた HLA-DQ 抗原機能の解析. 移植 20, 124-132, 1985.
- 8) 小林節雄, 豊田武久, 中沢次夫: 実験動物飼育者にみられた気管支喘息. アレルギー 21, 244-248, 1972.
- 9) 石山 紘, 加藤一彦, 降矢和夫, 信太隆夫: 研究所内に高率にみられた実験小動物毛アレルギー. アレルギー 23, 7-12, 1974.
- 10) Lincolon, T.A., Bolton, N.E. and Gairrett, A.S.: Occupational allergy to animal dander and sera. *J. Occup. Med.* 16, 465-469, 1974.
- 11) Lutsky, I.I. and Neuman, I.: Laboratory animal dander allergy: I. An occupational disease.

- Ann. Allergy* 15, 662-663, 1957.
- 12) Simon, F.A.: Human allergy to mammalian sera. *J. Exp. Med.* 75, 315-322, 1942.
 - 13) Ohman, J.L., Lowell, F.C. and Bloch, K.J.: Allergy of mammalian origin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 55, 16-24, 1975.
 - 14) 大石光雄, 高木 洋, 津谷泰夫, 藤原義剛, 中島重徳: 猫の実験が原因と考えられる気管支喘息の1例. *最新医学* 35, 1092-1093, 1980.
 - 15) 中沢次夫, 稲沢正士, 小林節雄: 実験動物取り扱い者にみられたカエル (bull frog) アレルギーの1例. *アレルギー* 28, 491-494, 1979.
 - 16) Sorrell, A.E. and Gottesman, J.: Mouse allergy. *Ann. Allergy* 15, 662-663, 1957.
 - 17) Cooke, R.A. and Vander, V.A.J.: Human sensitization. *J. Immunol.* 1, 201-305, 1916.
 - 18) 中山睿一, 板倉克明: アレルギーと遺伝. *臨床科学* 12, 1379-1384, 1976.
 - 19) Vaz, N.M. and Levine, B.B.: Immune responses of inbred mice to repeated low doses of antigen: Relationship to histocompatibility (H-2) type. *Science* 168, 852-854, 1970.
 - 20) 武藤正彦, 笹月健彦: スギ花粉アレルギーと免疫応答遺伝子. *代謝* 19, 193-197, 1983.
 - 21) 笹月健彦: ヒトの免疫抑制遺伝子. *代謝* 21, 3-12, 1984.
 - 22) Nakai, Y., Kano, T., Moriuchi, J., Wakisaka, A., Aizawa, Y., Tsuneta, H., Togashi, K., Sakiyama, Y. and Matsumoto, S.: Association between the MB system and asthma in Japan. *Hum. Immunol.* 4, 265-270, 1980.

ANALYSIS OF OCCUPATIONAL ALLERGY INDUCED BY MOUSE DANDER

Mitsuaki Takahashi and Megumi Kumai

Department of Otolaryngology, Asahikawa Medical College

Minoru Okuda

Department of Otolaryngology, Nippon Medical College

Hisami Ikeda, Masayuki Shinbo and Sadayoshi Sekiguchi

Hokkaido Red Cross Blood Center

Makoto Katagiri

Department of Pathology, Asahikawa Medical College

Occupational allergy induced by experimental mice was investigated in seventy-two individuals who had contact with experimental mice for more than one year.

The seventy-two individuals were divided into two groups. Group A included twelve persons who were diagnosed as having type I allergy to mouse dander. They showed allergic symptoms including rhinitis, asthma, itching and strong skin reaction to mouse dander. Nine of the twelve showed positive scores on a radioallergosorbent test (RAST) to mouse dander antigens.

Group B included sixty persons who showed neither allergic symptoms nor skin reaction and who had negative score on RAST.

There was no difference in frequency of personal or family history of atopy between the two groups.

No significant difference in the frequencies of HLA class I and class II antigens were observed between the two groups.

The result indicate that genetic factors may not contribute significantly to occupational mouse allergy.

Specific lymphocyte proliferative response (LPR) to mouse dander antigen in vitro was frequently observed in groupe A, whereas none of the subjects in group B showed specific LPR. Specific LPR was regarded as class II antigen dependent T cell reaction, since the reaction was inhibited by monoclonal antibodies specific to class II and human T-cell antigens.