

気管支喘息患児リンパ球のダニ抗原特異的 IL2反応性誘導に 与える Oxatomide の処理効果

埼玉医科大学小児科

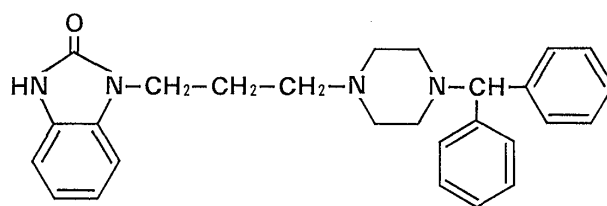
吉沢いづみ 中島 忠 川野 豊 野間 剛

oxatomide は抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー剤として広く臨床の場で用いられているが、気管支喘息患児における末梢血リンパ球のダニ抗原特異的 IL2反応性誘導に与える **oxatomide** の抑制作用を検討した。患者リンパ球を20~2000ng/ml濃度で24時間前処理するとダニ抗原, *Dermatophagoides farinae* (Df) 刺激で誘導される IL2反応性が濃度依存性に抑制された。これらの抑制作用を示す **oxatomide** の標的細胞は, T細胞よりはむしろ抗原提示細胞であると考えられた。同様に PPD で誘導される IL2反応性の誘導も **oxatomide** の前処理にて抑制されたが, Con A 刺激で誘導される IL2反応性の誘導においてはそのような抑制作用は認められなかった。以上から, **oxatomide** には, 肥満細胞などの炎症細胞に対する脱顆粒抑制作用の他に, 軽微な免疫抑制作用により, アレルギー反応のリンホカインカスケードを誘導するアレルギー活性化ヘルパーT細胞の IL2反応性を抑制する作用が存在すると考えられた。これらの作用は **oxatomide** のもつ抗アレルギー作用の別の側面を示唆していると考えられた。

Key words: antigen presenting cell — bronchial asthma — IL-2 responsiveness by Df-stimulated lymphocytes — oxatomide

緒 言

アレルギー性疾患の病因抗原で患者リンパ球を刺激すると, リンパ球は特異的に活性化され, autocrine, paracrine に産生される IL2に対する反応性を獲得することを報告した^{1)~3)}。これらの in vitro の反応系の測定は病因抗原の検索や, 病勢の把握に有用である。一方, **oxatomide** は抗ヒスタミン作用を有し, I型アレルギー反応の effector phase に作用し, アレルギー性疾患の予防や治療効果を示す抗アレルギー剤として広く臨床の場で用いられているが, (Fig. 1)⁴⁾⁵⁾、これらの **oxatomide** のアレルギー反応のリンホカインカスケード, 特にアレルギーで活性化されたリンパ球の IL2反応性誘導に与える影響について検討を加えたので報告する。

C₂₇H₃₀N₄O

MW : 426.56

Fig. 1. Chemical structure of oxatomide.

対 象

気管支喘息患児 (BA : bronchial asthma) あるいは他のアレルギー疾患を合併している気管支喘息患児の末梢血単核細胞を用いた。診断は臨床症状, 特異的 IgE RAST スコア, 皮膚試験, 抗原負荷テストの結果を用いて総合的に行った。対照として相当年齢の上記検査項目が陰性である, あるいは, アレルギー症状を示さずかつまたその既往のない健康小児及び健康成人を用いた。

Received: April 22, 1993

Accepted: January 21, 1994

Abbreviations: BA bronchial asthma; Con A concanavalin A; Df *Dermatophagoides farinae*; LSQ Medium lysing staining quenting medium; SI stimulation index; PPD pure protein derivatives

方 法

1) リンパ球の IL2反応性の測定

比重遠心法⁶⁾にて分離、採取した 1×10^6 /ml の単核細胞に $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ のダニ抗原 (Df: *Dermatophagoides farinae*) (鳥居), あるいは $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ の concanavalin A (Con A) (シグマ) を添加し 5ml 培養チューブ (Falcon) を用いて 10% 非働化ヒトプール血清加培養液 RPMI 1640 中にて 5 日間培養したのち、96穴平底マイクロプレート (ヌンク) に細胞数が $2 \times 10^5/150 \mu\text{l}$ /穴になるように調製して分注したのち、あるいは培養チューブ中で沈んでいる細胞を底にのこして培養液を捨て、さらに二次培養の為に培養液を一定量添加してよく攪拌後 4 等分し、その 2 等分ずつを 96穴平底マイクロプレート (ヌンク) に分配したのち、2 穴に 0.1 units recombinant IL2 を添加して IL2 非添加群と共にさらに 3 日間培養したのち、LSQ medium [lysing staining quenting medium: 2 倍希釈 PI stock 液 (1mg/ml propidium iodide in 4.9% EDTA; シグマ) 1.5ml, EDTA 液 (4.9% pH 7.0; 和光純薬) 7.5ml, Triton X-100 (8% v/v; 和光純薬) 1.5ml, 2^{10} 希釈 drawing ink (LEITZ) 0.1ml からなる] を $50 \mu\text{l}$ 添加後遠心し 37°C , 30 分間静置したのち蛍光顕微光度計 (ZEISS, MPM-03 あるいは Leica, Leitz PATIMED) を用いて各穴中の検体の蛍光を測定することにより生細胞数を定量し、IL2 非添加群と比較することにより以下のごとく IL2 反応性 (SI) を評価した⁷⁾。

IL2 反応性 (stimulation index: SI) =

$$\frac{\text{IL2 添加時色素量} - \text{細胞非添加時色素量}}{\text{IL2 非添加時色素量} - \text{細胞非添加時色素量}}$$

また、他の特異抗原あるいは、mitogen によって誘導される IL2 反応性に与えるこれらの oxatomide の処理効果について比較検討するため、喘息患児 (ツベルクリン反応陽性) の単核細胞を同様にして concanavalin A (Con A) 及び pure protein derivatives (PPD) で刺激し、IL2 反応性を誘導し評価した。

Df で誘導される患児リンパ球の初期分裂に対する oxatomide の影響を検討するため、同様に $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ Df を添加した単核細胞 $2 \times 10^5/200 \mu\text{l}$ を 6 日間培養したあと、 $0.5 \mu\text{Ci}$ の ^3H -TdR を添加し 24 時間のサイミジン取込みを型通り測定した。

2) oxatomide の処理法

pH 7.4 に調整した RPMI 1640 培養液で oxatomide を 0.2, 2, 20, 200, 2000 ng/ml の各濃度に希釈し、

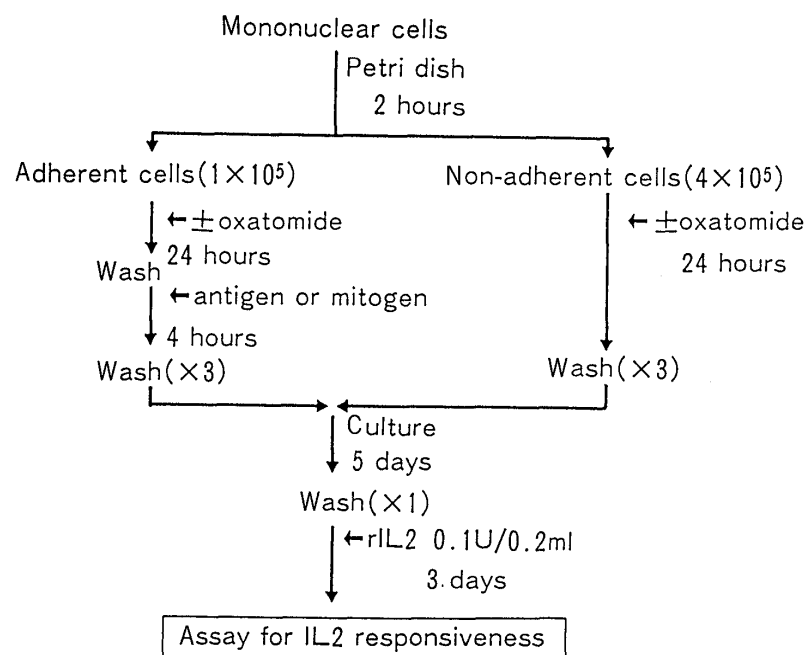
単核細胞 $1 \times 10^6/\text{ml}$ に添加し、各々 4, 24, 48 時間、 37°C で処理したのち洗浄し、抗原を添加し、前記のごとくリンパ芽球化反応及び IL2 反応性誘導に与える影響を検討した。また、IL2 反応性を誘導する抗原提示細胞に与える処理効果を検討するためプラスチック付着細胞を oxatomide で前処理したのち、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ Df で 24 時間培養したのちよく洗浄し、非付着細胞と細胞を IL2 反応性に及ぼす oxatomide の作用を評価した。一方、さらに IL2 反応性 T 細胞に与える oxatomide の処理効果を検討するため、あらかじめ Df で刺激された付着細胞を oxatomide で 24 時間前処理したプラスチック非付着細胞 (濃縮 T 細胞) と組合せて培養することにより、IL2 反応性を測定した (Fig. 2)。

3) プラスチック付着細胞からの IL1 産生能の検討

比重遠心法により採取した 1×10^7 の単核細胞を 10% 非働化ヒトプール血清加 RPMI 1640 4mml 中に浮遊したのち $\phi 100\text{mm}$ ペトリディッシュ (コーニング) にて 37°C , 2 時間静置した。非付着細胞を洗浄除去したのち底面に付着した細胞に $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の Df 抗原を添加してさらに 24 時間培養したのち、培養上清中に含有される IL1 活性を ELISA を用いて検討した。すなわち、96穴マイクロプレート (Flow Laboratories) に抗 IL1 α モノクローナル抗体 (ANOC243, 大塚製薬) を 1 次抗体として被覆後 PBS (phosphate buffered saline) で洗浄し、被検上清を添加し 16 時間静置したのち洗浄し、ウサギ抗ヒト IL1 α 抗体 (OCT323K, 大塚製薬) を 2 時間反応させたのち洗浄し、CNBr-activated sepharose 4B カラム (Pharmacia, Sweden) に結合させたヒト血清でよく吸収したビオチン化ヤギ抗ウサギ IgG 抗体 (Tago, USA) とさらに 2 時間反応させ、洗浄後 Strept avidin-horse radish peroxidase conjugate (BRL Life Technologies, Inc. USA) を結合させた。よく洗浄したのち、 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ OPD (BRL Life Technologies, Inc. USA) を基質として添加し、吸光度 (OD492) を測定した。IL1 の定量は被検上清添加時に recombinant IL1 α (大日本製薬) を用いて作成した標準曲線により行った。測定限界は IL1 α 0.020 ng/ml であった。oxatomide の与える IL1 産生に対する影響は Df 抗原添加時に各濃度の oxatomide を添加した上清中の IL1 活性を測定し非添加群と比較することにより検討した。

4) 細胞表面抗原の検討

Df 抗原で刺激し 48 時間培養した単核細胞を FITC を結合した HLA-DR, Leu10 (HLA-DQ), HLA-DP,



$$\text{IL2 responsiveness (stimulation index : S.I.)} = \frac{\text{absorbance with IL2} - \text{background}}{\text{absorbance without IL2} - \text{background}}$$

Background signifies the absorbance with LSQ medium alone.

Fig. 2. Evaluation of effect of oxatomide on Df-induced IL2 responsiveness.

Leu54 (ICAM-1) モノクローナル抗体 (いずれも Becton Dickinson 社) をそれぞれ反応させたのち, FACS440にて, マクロファージの集積部分に gate をかけて, 各々の抗原表出パターンと比率を測定した. oxatomide の与える影響は Df 抗原添加時に 20ng/ml 濃度の oxatomide を添加培養し, 非添加群と比較検討した.

5) 統計学的処理

得られた成績は対照と比較することにより two-tailed Student's t-test により検定した. IL2反応性 (SI) は抗原刺激をしない群と比較して統計学的に有意のものを陽性とした. また IL2反応性 (SI) の疾患 (抗原) 特異性は健康者群と比較して有意に高いものを陽性とした.

結 果

1) oxatomide のリンパ球に与える影響

oxatomide を添加して 5 日間培養したリンパ球の IL2 に対する反応性獲得について検討した結果, 軽度

の IL2 反応性の誘導を認めたが, 統計学的有意差を認めなかった (Fig. 3). よって, oxatomide にはリンパ球に対する幼若化作用はあっても軽度なものであると考えられた.

2) oxatomide の Df 特異的 IL2 反応性誘導に与える影響についての検討

患児リンパ球に各濃度の oxatomide を添加して各々 4, 24, 48 時間培養後, 10 μ g/ml の Df を添加して, 5 日間培養し, さらに rIL2 を添加して IL2 反応性の誘導を検討したところ, 20, 200, 2000ng/ml, 24 時間の前処理で反応の抑制が認められた (Fig. 4). 4 時間処理では, 反応の抑制が認められたが, その程度は軽度であった. 24 時間の oxatomide 処理では 20, 200, 2000 ng/ml 濃度でほぼ濃度依存性に抑制作用が認められた (Fig. 4). 48 時間処理でも抑制を認めたが Df 抗原で誘導される反応は 4, 24 時間培養と比較して軽微であった.

これらの Df 刺激 T 細胞に対する oxatomide の抑制作用は, Df で刺激し 6 日間培養した患児リンパ球の ³H-サイミジン取込みを同様に抑制した (20ng/ml で %suppression; 約 40%) ことから, Df で誘導される

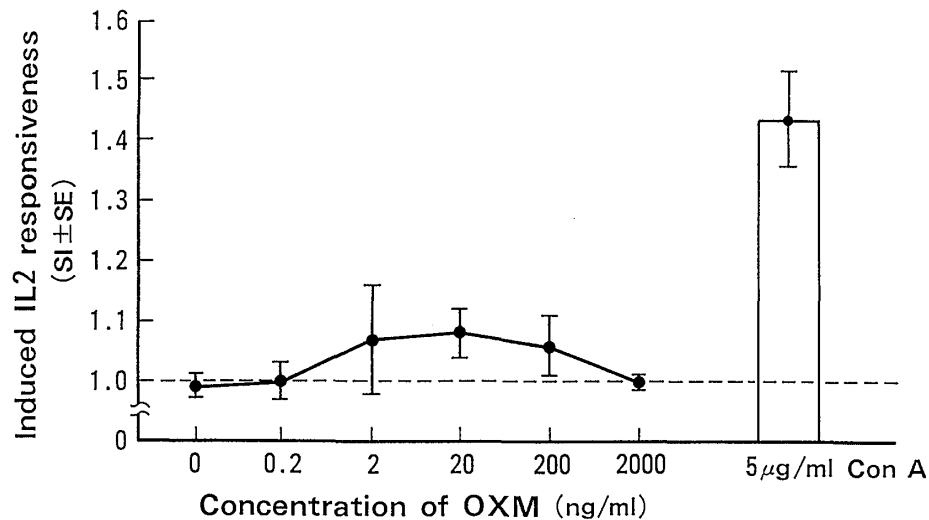


Fig. 3. Oxatomide has no mitogenic effect on lymphocytes. Data of 6 independent experiments were pooled.

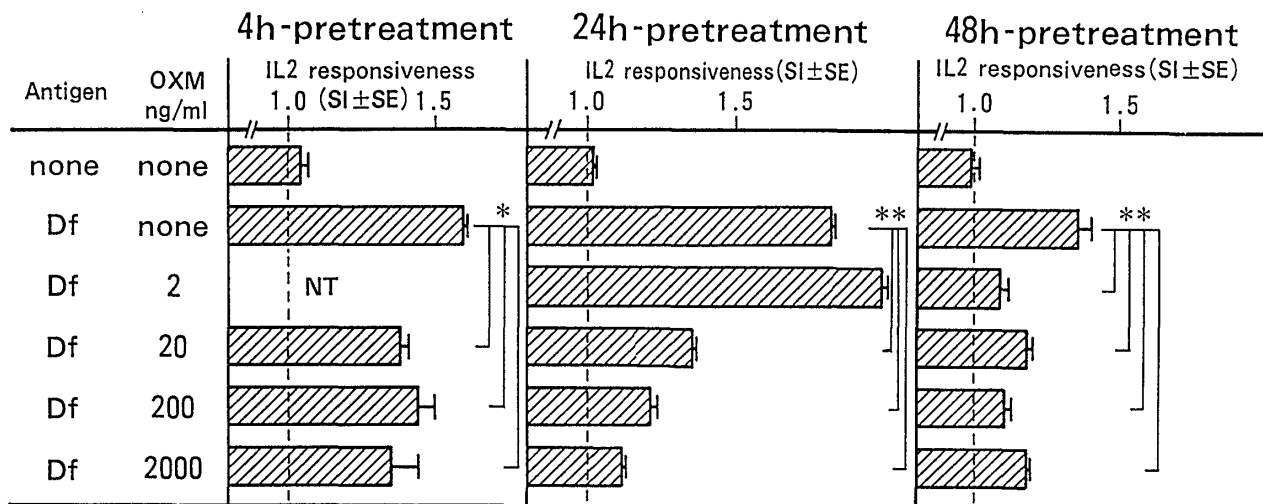


Fig. 4. A kinetic study of suppressive effect of oxatomide on Df-induced IL2 responsiveness in lymphocyte from patients with bronchial asthma.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, Df: *Dermatophagoides farinae*, OXM: oxatomide, NT: not tested

リンパ球の初期分裂に対する抑制作用として確認され、と考えられた。

次に、抗原提示付着細胞あるいはT細胞をこれらの抑制が認められる条件で同様に前処理したのち、抗原提示細胞をDf抗原で2時間パルスしたのち、それぞれを再構築してIL2反応性を検討したところ (Fig. 2), 抗原提示細胞を前処理した場合にIL2反応性の抑制が認められた。抑制を認めるoxatomideの濃度は、20, 200, 2000ng/mlで濃度依存性であった (Fig. 5)。一方、T細胞を前処理した場合にはほとんど抑制作用は認められなかった (Fig. 5)。今回の検討では、統計

学的に有意差は認めなかったが、T細胞処理によりIL2反応性はむしろ増強する傾向がみとめられた。以上から、oxatomideには抗原提示細胞に作用してDf特異的IL2反応性を抑制する作用が存在すると考えられた。

3) oxatomideのDf抗原刺激プラスチック付着細胞のIL1産生能及び接着分子並びにHLAクラスII抗原表出に与える影響についての検討

Dfを添加し24時間培養したプラスチック付着細胞からのIL1の産生は、培養開始時に各濃度のoxatomideを添加した場合20ng/mlの濃度で5例中

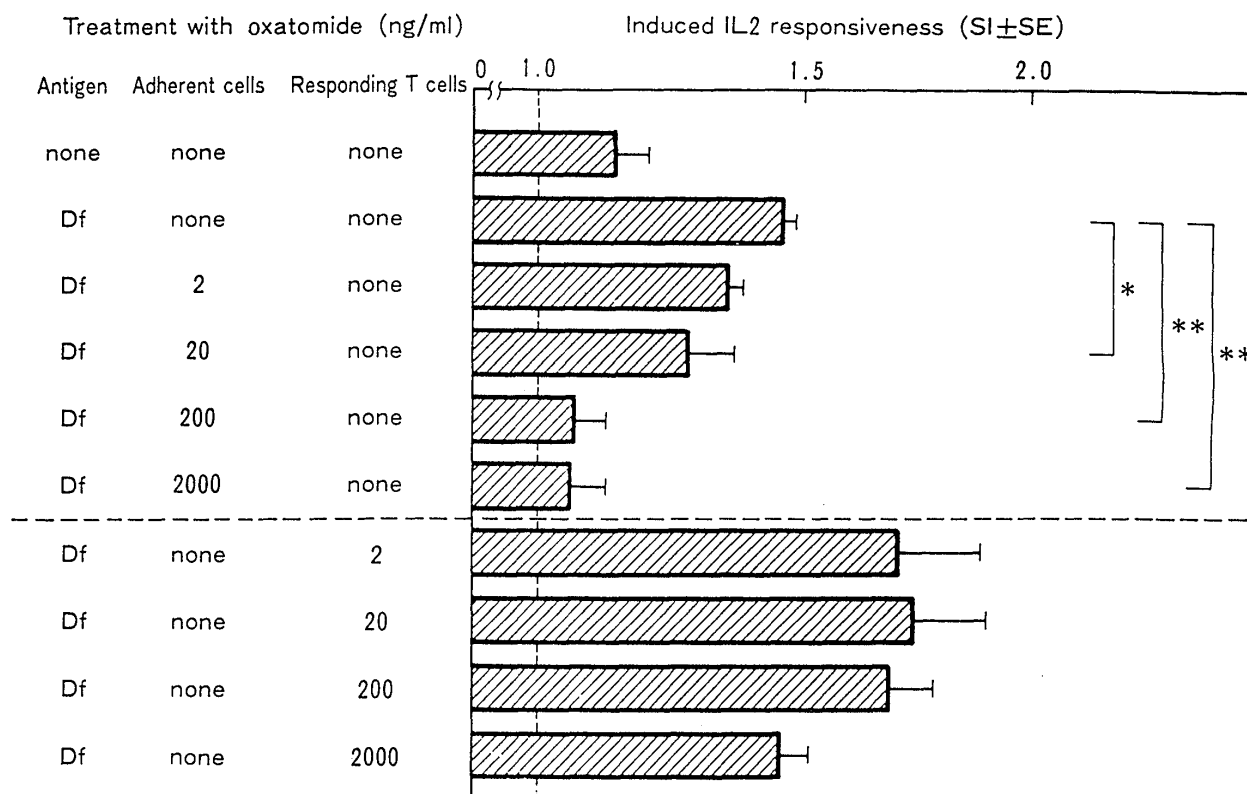


Fig. 5. Oxatomide is capable of suppressing adherent cells to present antigen to responding T cells.

Data of three independent experiments were pooled. * p <0.05, ** p <0.01

3例で抑制を認めた。200, 2000ng/mlの濃度では全例抑制を認めた (Fig. 6)。一方、同様にして48時間培養した単核細胞 (マクロファージ: プラスチック付着細胞の75%以上を占める) 上の接着分子 ICAMI 及びクラス II 抗原 (DR, DQ, DP) の比率は, oxatomide を添加培養しても影響を認めなかった。よって24時間の培養によっては oxatomide はマクロファージ上の接着分子やクラス II 抗原表出には影響を与えないが Df で誘導されるプラスチック付着細胞の IL1 の産生に対し抑制作用を示すと考えられた。

4) PPD 及び Con A 刺激で誘導される IL2 反応性に与える oxatomide の影響についての検討

患者リンパ球を Df 特異的 IL2 反応性の誘導が抑制されるのと同条件で oxatomide で前処理したのち PPD あるいは Con A を添加してその IL2 反応性誘導を検討した。PPD で誘導される IL2 反応性は oxatomide の前処理にて濃度依存性に抑制されたが, Con A 刺激の場合は抑制されなかった (Fig. 7)。よって, oxatomide は特異抗原刺激で誘導される IL2 反応性に対する抑制作用を示すが, Con A などの mitogen

刺激による反応には影響を与えないと考えられた。

5) oxatomide の Df 特異的 IL2 反応性誘導抑制作用の頻度についての検討

oxatomide の単回投与での血清中の最高濃度は 20 ng/ml であることを考え合わせ, 検査した 6 症例が 20 ng/ml で抑制される頻度を検討したところ 4 症例 (Table 1) で抑制が認められた。全例において, それ以上の処理濃度では抑制作用が認められた。以上から, 患者の oxatomide の服用により, Df 抗原で誘導されるリンパ球の IL2 反応性が軽度ながら抑制されることが考えられた。

考 察

oxatomide は抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー剤として知られ, 気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の治療薬として臨床の場で広く用いられている。その作用機作は抗ヒスタミン作用の他に, 肥満細胞などの炎症細胞の脱顆粒の抑制など

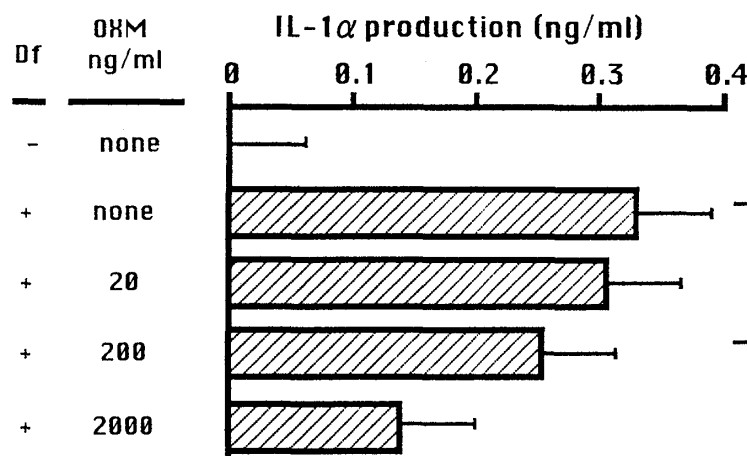


Fig. 6. Effect of oxatomide on Df-induced IL-1 production in lymphocytes from patients with bronchial asthma.

Results show pooled data of 5 independent experiments.

Cells were stimulated with 10 μ g/ml Df.

Data show mean $\pm$ SD.

*: $p < 0.05$, OXM: oxatomide

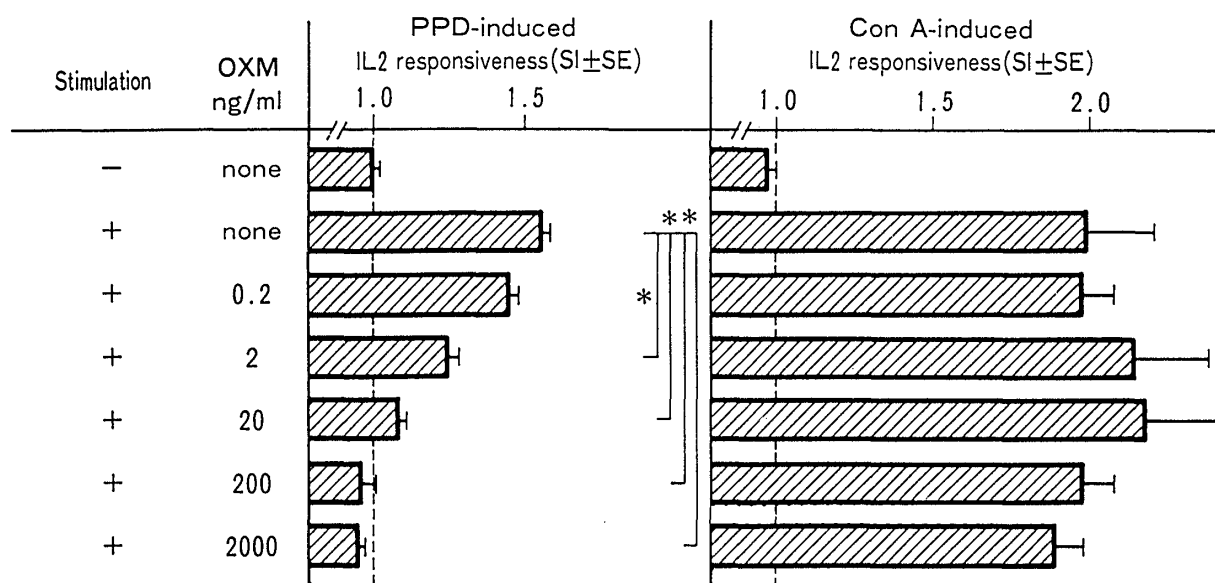


Fig. 7. Effect of oxatomide on PPD - and Con A-induced IL2 responsiveness in lymphocyte from patients with bronchial asthma.

Results show a representative datum of 3 independent experiments (PPD) and pooled data of 4 independent experiments (Con A).

Cells were stimulated with 5 μ g/ml PPD or 5 μ g/ml Con A.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, PPD: pure protein derivatives, OXM: oxatomide

が報告され、主に I 型アレルギーの effector phase で作用する⁴⁾⁵⁾。生体内に病因抗原が侵入すると、局所の炎症細胞は即時型のアレルギー反応を惹起すると同時に抗原提示細胞は T 細胞を活性化する。活性化されたヘルパー T 細胞は、IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IFN- γ な

ど種々のリンホカインを分泌し、IgE 産生系のヘルパー細胞として、あるいは遅延型過敏反応の effector T 細胞として作用する他に、肥満細胞や好酸球の分化誘導を促進することが考えられている⁸⁾⁻¹⁰⁾。このようにアレルギー反応は抗原提示細胞からはじまる一連の

Table 1 24-pretreatment of patients' mononuclear cells with oxatomide failed to induce IL2 responsiveness on stimulation with Df antigen

Antigen	OXM(ng/ml)	Df-induced IL2 responsiveness (SI±SE)					
		Pt1	Pt2	Pt3	Pt4	Pt5	Pt6
None	None	1.09±0.07	1.10±0.04	1.02±0.02	0.98±0.06	1.02±0.01	1.00±0.03
Df	None	1.76±0.04	1.57±0.11	1.79±0.05	2.14±0.00	1.81±0.01	1.48±0.04
Df	0.2	NT	NT	NT	NT	NT	1.86±0.14
Df	2	1.80±0.05	1.52±0.06	NT	NT	1.89±0.06	2.38±0.33
Df	20	1.03±0.04*	1.16±0.01*	1.29±0.00*	1.34±0.01*	1.78±0.04	1.52±0.05
Df	200	0.99±0.01*	0.91±0.02*	0.97±0.02*	1.35±0.05*	1.38±0.01*	1.82±0.05
Df	2000	1.06±0.03*	1.18±0.11*	1.12±0.05*	0.98±0.02*	1.37±0.05*	1.14±0.03*

□ : maximum levels of OXM concentration in serum.

* : Significant suppression of IL2-responsiveness compared with Df-induced response ($p < 0.05$).

Effective suppression by OXM was observed in 4 out of 6 patients at a maximum serum level of OXM concentration (20 ng/ml).

アレルギーカスケードを構成している。

oxatomide は IgE を主体とする I 型アレルギー反応の effector phase を抑制するのが一般的作用として知られているが、我々はアレルギー反応のカスケードにおける免疫担当細胞に与える oxatomide の作用について検討を加えた。

oxatomide には、それ自体がリンパ球の IL2 反応性を誘導する有意な作用を認めなかったことから芽球化反応をおこすような強い mitogen の作用は存在しないと考えられた。Df で活性化され、芽球化したリンパ球の IL2 反応性の獲得に対する oxatomide の影響を検討するため、各濃度の oxatomide でリンパ球を前処理したのち Df を添加して IL2 反応性の誘導を検討したところ、20, 200, 2000 ng/ml の濃度で、24 時間の前処理をした場合、IL2 反応性の抑制が認められた。

これらの T 細胞に対する反応の抑制作用は、Df で刺激し 6 日間培養した患児リンパ球の³H サイミジン取込みに対しても同様に認められたことから、Df で刺激されたリンパ球の活性化の指標としての IL2 反応性に与える oxatomide の抑制作用は Df で誘導されるリンパ球の初期分裂の抑制作用としても確認された。oxatomide の血清中の最高濃度は単回投与では 20 ng/ml、連続投与では 30~40 ng/ml である¹¹⁾ことを考え合わせると、oxatomide の服用により、Df 抗原で誘導されるリンパ球の活性化及び IL2 反応性は軽度ながら抑制されると考えられた。しかしながら、この反応は Con A などの mitogen による芽球化反応を抑制しなかったことから、強い免疫抑制作用を示すものではないと考えられる。PPD など他の特異抗原で刺激した場

合にも oxatomide は抑制作用を示したことから、oxatomide の抑制作用は抗原に特異的ではなかったが、oxatomide にはアレルギー患者に特異的にみられるアレルギーなどの刺激で誘導されるリンパ球の過剰反応を抑制する作用が存在すると考えられた。

これらの抑制作用を示す oxatomide の標的細胞の検討では、oxatomide は反応細胞である T 細胞よりもむしろ抗原提示細胞に作用することが示唆された。今回の研究では oxatomide の抗原提示細胞に対する作用機序は十分に解析することはできなかったが、ダニ抗原刺激プラスチック付着細胞から産生される IL1 α の産生が軽度抑制されたことから抗原提示細胞の活性は oxatomide により抑制されると考えられた。一方抗原提示細胞の細胞表面上の接着因子 ICAMI, HLA class II 抗原 (DR, DQ, DP) 表出に与える oxatomide の影響を検討した結果これらの抗原の表出は検討した範囲内では大きな変化は認められなかった。即ち oxatomide には接着分子や HLA クラス II 抗原表出に与える影響は存在しないが、ダニ抗原による IL1 の産生を軽度抑制する作用が存在し、これらの軽微な免疫抑制作用によりマクロファージなどの抗原提示機能に影響を与えていると考えられた。ケトチフェン¹²⁾やアゼラスチン¹³⁾が抗原提示細胞に作用することを考え合わせると、oxatomide の抑制効果を示す標的細胞はこれらの抗アレルギー剤と同等であると考えられた。しかしながら抑制作用を示すには 24~48 時間という比較的長い培養時間が必要であることと、またその抑制率が小さいことは、他の抗アレルギー剤と抑制パターンが少々異なると考えられた。

いずれにせよ, Con A などの mitogen により誘導される IL2反応性は抑制されなかったことから, 元来強い免疫抑制作用を有する薬剤ではなくその長期連用は生体にとって比較的安定なものであると推測された。

oxatomide には I 型アレルギーの effector phase に作用する抑制の他に, 抗原により活性化されたリンパ球の分化増殖を抑制し, 引続いて誘導されるアレルギー反応のリンホカインカスケードを構成する種々のリンホカインの産生を抑制する作用が存在すると推測される。これらの作用が I 型のみならず T 細胞を介する一連のアレルギー反応の誘導及び発現を阻止している可能性が示唆された。

文 献

- 1) 野間 剛, 吉沢いづみ, 川野 豊, 伊藤雅彦, 馬場 実, 矢田純一: アレルゲンに対するアトピー患者リンパ球の応答性一年齢による変動, 健康児との比較および診断的意義. アレルギー 36, 1075-1085, 1987.
- 2) Noma, T., Kawano, Y., Yoshizawa, I., Mukouyama, T., Baba, M. and Yata, J.: Ovalbumin antigen specific induction of IL2 responsiveness in lymphocytes from patients with hen-egg allergy and its regulation by the culture supernatant of normal lymphocytes. *Ann. Allergy* 64, 33-41, 1990.
- 3) Yoshizawa, I., Noma, T., Kawano, Y. and Yata, J.: Allergen specific induction of IL2 responsiveness in lymphocytes from asthmatic children. I. Antigen specificity and initial events of the induction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 84, 246-255, 1989.
- 4) 大森健守, 石井秀衛, 平山滝幸, 周藤勝一, 中溝 喜博: oxatomide (KW-4354) の薬理作用 第2報 抗アレルギー作用. 日薬理誌 80, 261-270, 1982.
- 5) Tasaka, K., Akagi, M., Mio, M., Miyoshi, K. and Nakaya, N.: Inhibitory effects of oxatomide on intracellular Ca mobilization, Ca uptake and histamine release, using rat peritoneal mast cells. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 83, 348-353, 1987.
- 6) Boyum, A.: Separation of lymphocytes from blood and bone marrow. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 21, 31-50, 1968.
- 7) 野間 剛, 吉沢いづみ, 中村 靖, 川野 豊, 中島 忠, 他: PI 蛍光色素を用いたヒト末梢血リンパ球の抗原特異的 IL2 反応性の迅速測定とアレルギー疾患における病因抗原の検索. アレルギー 41, 1354-1366, 1992.
- 8) Yokota, T., Arai, N., de Vries, J., Spits, H., Banchereau, J., et al.: Molecular biology of interleukin 4 and interleukin 5 genes and biology of their products that stimulate B cells, T cells and hemopoietic cells. *Immunol. Rev.* 102, 137-145, 1988.
- 9) Mosmann, T.R. and Coffman, R.L.: TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann. Rev. Immunol.* 7, 145-173, 1989.
- 10) Finkelman, F.D., Holmen, J., Katona, I.M., Urban, J.F. Jr., Beckmann, M.P., et al.: Lymphokine control of in vivo immunoglobulin isotype selection. *Ann. Rev. Immunol.* 8, 303-330, 1990.
- 11) 大屋尚之, 宮内 恵, 宮野径彰, 大久保雄一, 丸山 茂樹: アレルギー性皮膚疾患に対するオキサトミドの臨床薬理学的検討. 西日本皮膚 55, 123-132, 1993.
- 12) Noma, T., Yoshizawa, I., Baba, M., Yata, J., Akasaka, T. and Maeda, K.: Effect of ketotifen on antigen-induced interleukin 2 (IL-2) responsiveness in lymphocytes from patients with atopic dermatitis and/or bronchial asthma. *Int. J. Immunopharmacol.* 12, 269-277, 1990.
- 13) 轟伊佐雄, 吉沢いづみ, 川野 豊, 野間 剛: ヒト末梢血リンパ球の抗原特異的 interleukin 2 (IL2) 反応性に与える azelastine の処理効果. アレルギー 39, 1509-1514, 1990.

SUPPRESSIVE EFFECT OF OXATOMIDE ON THE INDUCTION OF IL2 RESPONSIVENESS BY
DF-STIMULATED LYMPHOCYTES FROM PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Izumi Yoshizawa, Tadashi Nakajima, Yutaka Kawano and Takeshi Noma

Department of Pediatrics, Saitama Medical School

Oxatomide is an anti-allergic agent having an anti-histamine effect, and has been widely used for clinical purposes. The effect of oxatomide-treatment on the induction of IL2 responsiveness by Df-stimulated lymphocytes was studied in patients with bronchial asthma. Oxatomide alone has almost no effect on lymphocyte activation. Patient's lymphocytes pretreated with 2 to 2000 ng/ml doses of oxatomides for 24 to 48 hours failed to produce Df-induced IL2 responsiveness in a dose-dependent manner. The target cells for oxatomide's suppressive effect were antigen-presenting cells such as macrophages and dendritic cells rather than responder T cells. PPD-induced IL2 responsiveness was also suppressed by the treatment, but the Con A-induced response was not. The results suggest that oxatomide has a slight immunosuppressive capability to block the induction of IL2 responsiveness by Df-stimulated patient's lymphocytes, resulting in the decreased production of such lymphokines as IL2, IL3, IL4, IL5, in a lymphokine cascade of allergic responses, in addition to inhibition of the degranulation and activation of inflammatory cells such as mast cells/basophils and eosinophils.
