

原 著

結核性胸膜炎におけるリンパ球遊走因子に関する研究

内 藤 隆 志

筑波メディカルセンター病院呼吸器内科

大 塚 盛 男 ・ 石 川 博 一

佐 藤 浩 昭 ・ 長谷川 鎮 雄

筑波大学臨床医学系呼吸器内科

LYMPHOCYTE CHEMOTACTIC FACTOR IN
TUBERCULOUS PLEURAL EFFUSIONTakashi NAITO*, Morio OHTSUKA, Hiroichi ISHIKAWA,
Hiroaki SATOH and Shizuo HASEGAWA

To evaluate whether lymphocyte chemotactic factor is involved in the accumulation of lymphocytes in tuberculous pleurisy, we measured lymphocyte chemotactic activity in tuberculous pleural effusions, and compared with that in malignant pleural effusions and transudate.

The lymphocyte chemotactic activity was measured *in vitro* with chemotactic chamber. The cells suspended in the culture medium was added to the upper well and the effusions, normal human serum (NHS), or culture medium were placed below nitrocellulose filter. The lymphocyte migration was quantified by counting the number of cells migrating beyond a distance of 70 μ m from top of the filter in 5 selected fields. The chemotactic activity of the effusions was expressed as a percentage of the control migration in the culture medium. When we used the freshly isolated peripheral blood lymphocytes as responding cells, the chemotactic activity was $176.0 \pm 41.3\%$ in tuberculous effusions, $115.1 \pm 53.8\%$ in malignant effusions, $87.1 \pm 16.1\%$ in transudate, and $113.3 \pm 24.2\%$ in NHS, respectively. The activity of tuberculous effusions was significantly higher than that of transudate and NHS. When we used PHA-activated lymphocytes, the activity was $284.4 \pm 159.3\%$ in tuberculous effusions, $123.1 \pm 77.6\%$ in malignant effusions, $75.8 \pm 10.3\%$ in transudate, and $52.6 \pm 10.1\%$ in NHS, respectively. The activity of tuberculous effusions was significantly higher than that of malignant effusions, transudate and NHS. The chemotactic activity of tuberculous effusions to PHA-activated lymphocytes was significantly higher than that to freshly isolated lymphocytes. The activity was specific for T lymphocytes, and showed both chemotaxis and chemokinesis by checkerboard analysis. Gel filtration performed with Sephacryl S-200 revealed that the chemotactic activities in a

別刷り請求先:

内藤 隆志

筑波メディカルセンター病院呼吸器内科
〒305-0005 茨城県つくば市天久保 1-3-1* From the Department of Respiratory Medicine,
Tsukuba Medical Center Hospital, Amakubo 1-3-1,
Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0005 Japan.

(Received 24 Oct. 1997 / Accepted 23 Dec. 1997)

tuberculous fluid had three peaks located in the regions between blue dextran and immunoglobulin G, near to human albumin and cytochrome c marker. The most potent activity was found at the region near human albumin.

Lymphocyte chemotactic factor in tuberculous effusion may stimulate the migration of T lymphocytes, especially the activated T lymphocytes to the pleural spaces.

Key words : Tuberculous pleural effusion, Lymphocyte chemotactic factor, Activated lymphocyte, Lymphocyte motility

キーワーズ：結核性胸水，リンパ球遊走因子，活性化リンパ球，リンパ球運動能

はじめに

細胞性免疫反応による炎症部位には抗原特異的あるいは非特異的なTリンパ球が多数集積しているが、その機序としてTリンパ球の循環系からの移行が考えられており、Tリンパ球と血管内皮細胞との接着に関与する細胞接着分子、血管透過性、リンパ球に対する遊走因子（以下LCF）、リンパ球自身の運動能などが重要な因子であると報告されている^{1)~3)}。

結核性胸膜炎の病態には細胞性免疫反応が関与していることが知られており、胸水中にはTリンパ球が増加し、特に結核菌抗原に特異的なmemory Tリンパ球や活性化Tリンパ球が多数存在していることが明らかになっている⁴⁾⁵⁾。また、Tリンパ球に関連する種々のサイトカインの存在も明らかになってきている⁶⁾⁷⁾。結核性胸膜炎における胸水中Tリンパ球の集積の機序として、Tリンパ球の循環系から胸膜組織内、胸膜組織から胸腔内へ移行が推測されるが、この点に関する検討は現在までされていない。今回われわれは、結核性胸水中へのTリンパ球集積に関与すると推測される因子のうち、胸水中のLCFの存在の有無を*in vitro*で測定し、悪性胸水や漏出性胸・腹水と比較検討した。

対象および方法

1) 対象

結核群 (Tbc) 11例 (結核性胸膜炎11例, 男性5例, 女性6例, 平均年齢 48.7 ± 22.0 歳), 悪性群 (CA) 10例 (肺腺癌悪性胸水10例, 男性5例, 女性5例, 平均年齢 59.6 ± 14.6 歳), 漏出群 (Trans) 8例 (肝硬変腹水4例, 肝硬変胸水1例, 心不全胸水3例, 男性6例, 女性2例, 平均年齢 62.6 ± 14.6 歳) を対象とした。結核群は胸膜生検あるいは経気管支的肺生検により病理組織学的に診断された例が略痰, 胸水あるいは胃液塗抹培養検査で結核菌が証明された例で, 抗結核薬で改善した未治療の活動

期症例であり, 悪性群はいずれも悪性細胞が胸水細胞診より得られた肺腺癌症例である。また, 漏出群は体液中の蛋白が 2.5 g/dl 以下で, 臨床的に安静や利尿剤等に反応した症例である。

2) 末梢血リンパ球の作製

健常人末梢血からFicoll-Paque比重遠心法で単核球を分離し, リン酸緩衝生理食塩水 (PBS, pH 7.4) で3回洗浄後, 10% fetal calf serum (FCS, M. A. Bioproducts, Walkersville, MD) を加えたRPMI-1640 (M. A. Bioproducts, Walkersville, MD) 培地 (FCS-RPMI) に浮遊した。自己血漿を表面に塗布したプラスチックシャーレに浮遊液を入れ, 37°C 1時間 CO_2 incubator で静置して付着細胞を除去し, 非付着細胞をリンパ球分画として採取した⁸⁾。この分画をPBSで3回洗浄後, 0.4% bovine serum albumin (BSA) (Sigma, St. Louis, MO) を加えたRPM-1640培地 (BSA-RPMI) に浮遊し, 遊走活性の測定に用いた。なお, リンパ球分画中への好中球の混入はライト染色, 単球は非特異的エステラーゼ染色で判定し, それぞれ0.5%以下, 2.0%以下であった。

3) PHA 刺激培養リンパ球の作製

FCS-RPMIに浮遊したリンパ球 ($1 \times 10^6/\text{ml}$) を $1.5 \mu\text{g/ml}$ の phytohemagglutinin (PHA) (Difco, Detroit, MI) で刺激培養し, 3日後に新鮮培地に変更後, さらに4日間培養した⁹⁾。PBSで3回洗浄後, BSA-RPMIに浮遊し遊走活性の測定に用いた。

4) Tリンパ球, non-Tリンパ球の作製

FCS-RPMIに浮遊したリンパ球と2-aminoethylisothiuronium bromide (Sigma, St. Louis, MO) 処理羊赤血球とを1:50で混合後, 1500回転5分間遠心し細胞を沈殿させた。 37°C 5分間静置し, さらに 4°C 2時間静置後, 沈殿している細胞成分を軽く浮遊させ, Ficoll-Paque法で, 羊赤血球とロゼットを形成したTリンパ球分画とロゼットを形成しないnon-Tリン

パ球分画に分離した⁸⁾。Tリンパ球分画の羊赤血球は0.2%食塩水で溶血させ、両分画の細胞ともにPBSで3回洗浄し、BSA-RPMIに浮遊し、遊走活性の測定に用いた。

5) リンパ球遊走活性の測定

遊走活性は chemotaxis chamber (BioRad, Richmond, CA) を用いて測定した。上室に BSA-RPMI で 2×10^6 /ml に調整したリンパ球浮遊液 0.2 ml を、下室に 100% 濃度あるいは BSA-RPMI で 10% に希釈した体液あるいは対照液 (BSA-RPMI) を 0.2 ml 入れ、孔径 8 μ m のニトロセルロース膜 (Sartorius, Gottingen, Germany) で境し、37°C 3 時間 CO₂ incubator 内で静置した。膜を採取後、エタノール固定ヘマトキシリン染色を行い、光学顕微鏡 400 倍で、1 区画 0.14 mm² の領域内で膜上面から 70 μ m 以上の深さに進入した細胞数を任意に 5 区画計測し、総細胞数を求めた^{9)~11)}。結核性胸水、悪性胸水、漏出性胸・腹水および正常人血清 (NHS) における総細胞数を求め、各検体のリンパ球遊走活性は、対照液における総細胞数に対する比率として表した。

また、0, 12.5, 25, 50% 濃度の結核性胸水を、chamber の上室のみ、あるいは下室のみ、あるいは上下室同濃度になるように入れ、上室にリンパ球浮遊液を 2×10^6 /ml となるように調整して入れ、遊走したリンパ球数を測定する checkerboard assay を行った^{11) 12)}。

6) ゲル濾過法による結核性胸水の分析

ゲル濾過法により結核性胸水中のリンパ球遊走活性の分子量を検討した。1.6×70 cm の Sephacryl S-200 カラムで結核性胸水 1 ml を分画し、PBS (pH 7.4) で 12 ml/h の速度で流出させ、3 ml ずつ採取した¹³⁾。分子量マーカーは、blue dextran (分子量 200 万)、ovalbumin (45000)、cytochrome c (12500)、tryptophan (204) (Sigma, St. Louis, MO) を用いた。末梢血 T リンパ球に対する遊走活性の測定には、偶数番の分画の液を用いた。

7) 統計学的検討

各群の比較には Mann-Whitney 検定を用い、相関は Spearman の順位相関係数を用い検討し、 $p < 0.05$ を有意と判定した。測定値は平均±標準偏差で記載した。

結 果

1) 胸水・腹水の性状

結核群の性状は、蛋白量 5.2 ± 1.2 g/dl, アルブミン量 3.0 ± 0.3 g/dl, ADA 濃度 75.7 ± 28.7 U/ml, interferon- γ (IFN- γ) 濃度 879.3 ± 651.6 pg/ml, 細胞数 2412.5 ± 891.0 / μ l, 細胞分画中のリンパ球比率 $82.7 \pm 20.7\%$, 悪性群の性状は、蛋白量 4.6 ± 0.5 g/dl, アルブミン量 2.8 ± 0.4 g/dl, ADA 濃度 14.1 ± 10.6 U/ml, IFN- γ 濃度 5.5 ± 6.5 pg/ml, 細胞数 1150.0 ± 353.6 / μ l, リンパ球比率 $55.9 \pm 31.3\%$, 漏出群の性状は、蛋白量 1.8 ± 0.6 g/dl, アルブミン量 0.9 ± 0.4 g/dl, ADA 濃度 3.5 ± 2.8 U/ml, IFN- γ 濃度 1.7 ± 3.1 pg/ml,

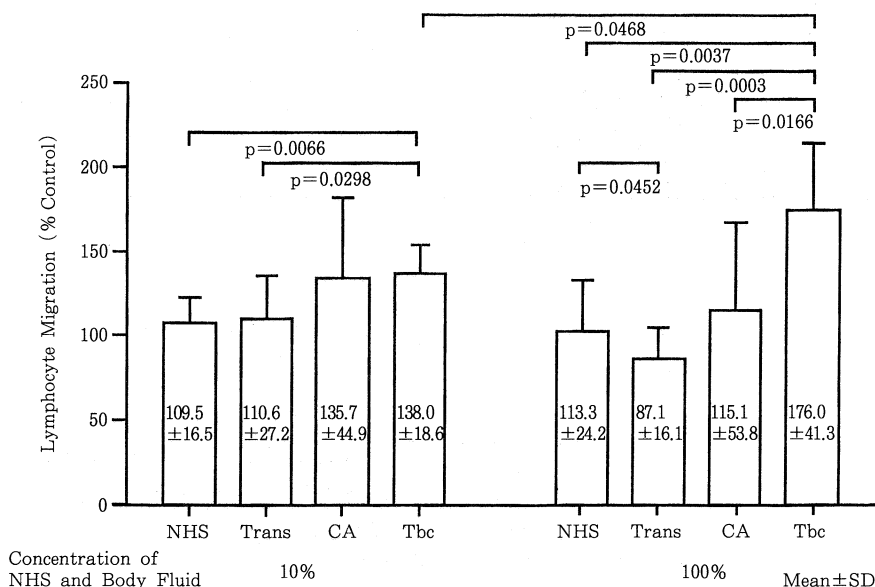


Fig. 1 Response of Lymphocytes to Body Fluid

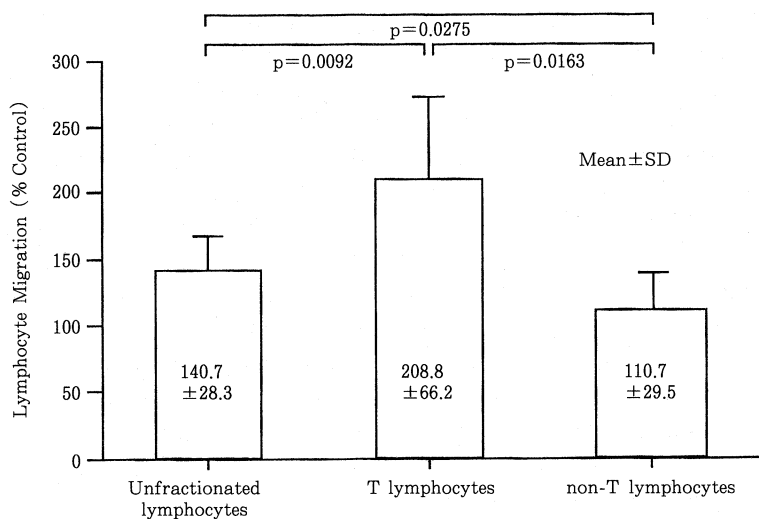


Fig. 2 Response of Lymphocytes Subpopulations to Tuberculous Pleural Fluid

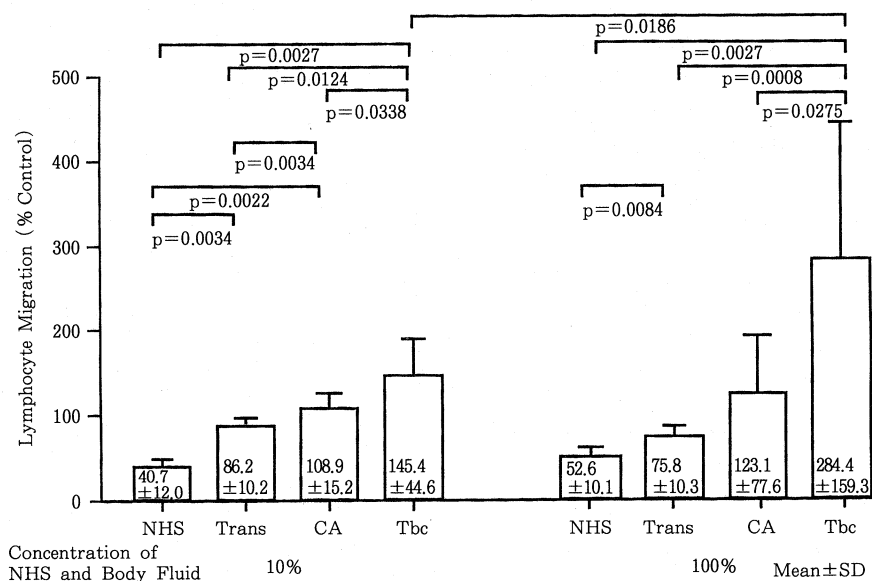


Fig. 3 Response of PHA-activated Lymphocytes to Body Fluid

細胞数 $483.3 \pm 388.4/\mu l$ であった。なお、漏出群では、胸水と腹水の値に差はないので一緒に扱った。また、細胞分画中のリンパ球比率は算定していなかった。結核群や悪性群は、蛋白やアルブミン量が漏出群より高値であった。結核群は、ADAやIFN- γ 濃度、細胞数、リンパ球比率が悪性群より高値であった。

2) 新鮮末梢血リンパ球に対する遊走活性

10%濃度の体液の対照液に対する遊走活性は、結核群が $138.0 \pm 18.6\%$ 、漏出群が $110.6 \pm 27.2\%$ で、NHSの $109.5 \pm 16.5\%$ より有意に高値であった。100%濃度での遊走活性は、結核群が $176.0 \pm 41.3\%$ で、漏出群の $87.1 \pm 16.1\%$ 、NHSの $113.3 \pm 24.2\%$ に比べ有意に高値であっ

Table Checkerboard Analysis of Lymphocyte Chemotactic Activity in Tuberculous Pleural Fluid

Concentration of Pleural Fluid below Filter	Concentration of Pleural Fluid above Filter			
	0%	12.5%	25%	50%
	0%	100%	104.9 $\pm$ 4.0 %	107.2 $\pm$ 6.5 %
	12.5%	140.7 $\pm$ 20.0 %	118.0 $\pm$ 14.4 %	86.8 $\pm$ 6.1 %
	25%	159.9 $\pm$ 42.9 %	127.3 $\pm$ 21.4 %	
	50%	191.5 $\pm$ 68.9 %		137.1 $\pm$ 21.4 %

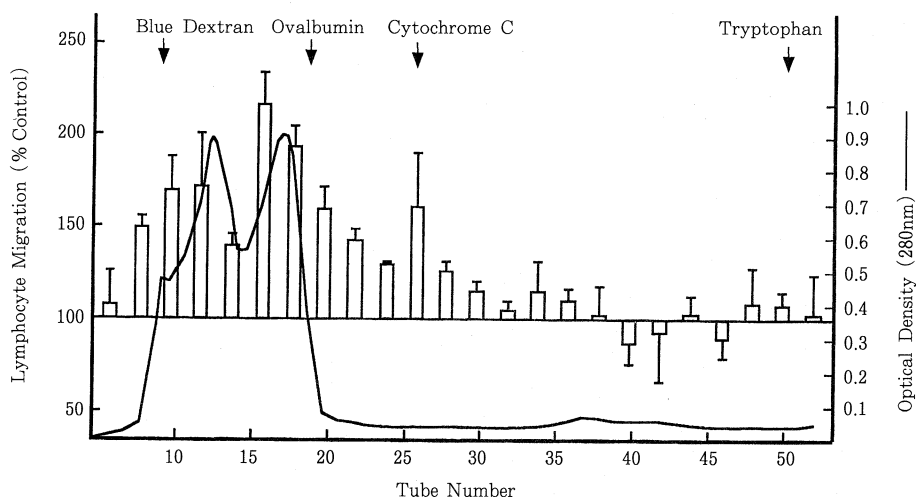


Fig. 4 Sephacryl S-200 Column Chromatography of Tuberculous Fluid

た (Fig. 1)。また、結核群では100%濃度の方が10%濃度より高値であった。なお、漏出群では、胸水と腹水の値に差はないので一緒に扱った。対照液および100%濃度の結核性胸水における遊走リンパ球の実数は、39.5 $\pm$ 18.2個と61.5 $\pm$ 21.5個であった。

3) 結核性胸水のリンパ球サブセットに対する遊走活性
10%濃度の結核性胸水中の遊走活性は、リンパ球全体で140.7 $\pm$ 28.3%, Tリンパ球208.8 $\pm$ 66.2%, non-Tリンパ球110.7 $\pm$ 29.5%で、Tリンパ球に対する活性は、リンパ球全体や non-Tリンパ球より高値であった (Fig. 2)。また、リンパ球全体に対する活性は、non-T

リンパ球より高値であった。

4) PHA 刺激培養リンパ球に対する遊走活性

10%濃度の体液の対照液に対する遊走活性は、結核群が145.4 $\pm$ 44.6%で、悪性群の108.9 $\pm$ 15.2%, 漏出群の86.2 $\pm$ 10.2%, NHSの40.7 $\pm$ 12.0%より有意に高値であった。また、悪性群は漏出群や NHSより有意に高値であった。100%濃度での遊走活性は、結核群が284.4 $\pm$ 159.3%で、悪性群の123.1 $\pm$ 77.6%, 漏出群の75.8 $\pm$ 10.3%, NHSの52.6 $\pm$ 10.1%より有意に高値であった (Fig. 3)。結核群では、100%濃度の方が10%濃度より高値であり、NHSでは両濃度ともに抑制が認められた。

なお、漏出群では、胸水と腹水の値に差はないので一緒に扱った。対照液および100%濃度の結核性胸水における遊走リンパ球の実数は、 90.0 ± 47.5 個と 251.7 ± 220.8 個であった。

結核群において、新鮮末梢血リンパ球とPHA刺激培養リンパ球に対する遊走活性を比較すると、100%濃度でPHA刺激培養リンパ球の方が有意な高値を示した($p=0.004$)。また、新鮮末梢血リンパ球とPHA刺激培養リンパ球における遊走リンパ球の実数を比較すると、対照液で $p=0.0152$ 、100%濃度の結核性胸水で $p=0.0109$ と、ともにPHA刺激培養リンパ球の方が有意に高値であった。

5) Checkerboard assay

結核性胸水の遊走活性を checkerboard assay により検討した。上室にリンパ球浮遊液、下室に結核性胸水を入れた場合、濃度依存性に活性が増加したが、上室にリンパ球浮遊液とともに結核性胸水を加え、下室にBSA-RPMIのみを入れた場合には濃度を増加させても活性は認められず、リンパ球の遊走に方向性(chemotaxis)が認められた。また、上・下室共に同濃度の結核性胸水を入れた場合、下室のみに入れた場合よりも程度は低いが高濃度依存性に活性が増加し、濃度勾配に無関係な運動の亢進(chemokinesis)も認められた(Table)。

6) 結核性胸水中の遊走活性の分子量解析

結核性胸水中のTリンパ球遊走活性について、ゲル濾過法による分子量解析を行い、blue dextranと胸水中のIgGと思われる分画の間の部分の分子量数十万、胸水中のヒトアルブミンと思われる分画付近の分子量8-9万、cytochrome c 付近の分子量12500の分画に、遊走活性が比較的強く認められた(Fig. 4)。最も強い活性はヒトアルブミン付近の分画であった。なお、用いた胸水の性状は、蛋白量5.3 g/dl、アルブミン量2.7 g/dl、ADA濃度56.5 U/ml、IFN- γ 濃度134.6 pg/ml、細胞数1250/ μ L、リンパ球比率82%であり、結核性胸水に典型的な値を示した。

考 察

近年、細胞性免疫反応などによる炎症部位へのTリンパ球集積の機序として、循環系からの移行についての研究が精力的に行われ、Tリンパ球と血管内皮細胞の接着とそこに関与する種々の因子の重要性が明らかになってきている²⁾³⁾。すなわち、血管内を循環中のTリンパ球、特にCD45RO陽性のmemory Tリンパ球が炎症部位に到達した時、血管内皮細胞上の接着分子であるセレクトリン(L-セレクトリン、E-セレクトリン、P-セレクトリン)とTリンパ球上のシアロムチンとの接触で

rolling現象が起こる。さらに、interleukin (IL)-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α , IFN- γ などの炎症性サイトカインにより発現が誘導あるいは増強された血管内皮細胞上の免疫グロブリンファミリーに属するICAM-1などの接着分子に後述するLCFなどに刺激されたTリンパ球上のインテグリン分子が結合し、Tリンパ球が血管内皮細胞に接着する。しかし、この接着は一時的であり(セレクトリンが細胞表面から遊離したりインテグリンの活性化が一時的なため)、大部分のTリンパ球は血管内皮細胞から離れ、組織中に存在する種々のLCFの関与により内皮細胞の間隙を通り基底膜を擦り抜けて組織内へ移行すると考えられている。

結核の病態には細胞性免疫が関与し、結核性胸膜炎では胸水や胸膜組織中に多数のTリンパ球、特にCD45RO陽性のmemory Tリンパ球が集積⁴⁾⁵⁾し、胸水中のIFN- γ , TNF- α , IL-1 β などのサイトカイン濃度も上昇⁶⁾⁷⁾している。今回、このTリンパ球集積にLCFが関与するか否かを明らかにするために、結核性胸水のリンパ球遊走活性を*in vitro*で測定し、癌性胸水、漏出性胸・腹水、正常人血清と比較し、結核性胸水中にはTリンパ球に作用するLCFが存在することが明らかとなった。

さらに、このLCFの作用はPHA刺激培養リンパ球に対しても認められた。また、PHA刺激培養リンパ球の方が新鮮リンパ球より作用が強くみられ、PHA刺激培養によりLCFに反応する細胞が増加したためと考えられた。PHA刺激培養リンパ球は、新鮮リンパ球よりTリンパ球比率やCD25陽性、HLA-DR陽性の活性化Tリンパ球、CD45RO陽性Tリンパ球の比率が増加しているが⁹⁾、このLCFが活性化Tリンパ球、CD45RO陽性Tリンパ球により強く作用するのかが今後の検討課題である。

また、PHA刺激培養リンパ球ではリンパ球自身の運動能が亢進しており、新鮮リンパ球に比べ対照液、結核性胸水ともに膜内に進入する細胞数が増加していた。われわれはすでに、過敏性肺炎やサルコイドーシスにおける肺局所の炎症部位から得られたリンパ球の運動能が亢進していることを報告⁹⁾しているが、結核性胸膜炎でも胸膜組織や胸水中のリンパ球の運動能が亢進している可能性が推測され、結核性胸水中へのTリンパ球の集積には、局所のLCFやリンパ球自身の亢進した運動能が関与しているものと推測される。

Checkerboard assay¹¹⁾¹²⁾による検討では、結核性胸水の遊走活性にはchemotaxisとchemokinesisの両方が認められ、chemotaxisの作用がより強いと考えられた。また、Sephacryl S-200カラムによる分子量解析で、活性には3つのピークが認められ、結核性胸水

中のLCFには複数の因子が存在する可能性が考えられた。近年、LCFに関する研究は急速に進んでおり、IL-1, IL-2, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , transforming growth factor- β , hepatocyte growth factor (HGF), monocyte chemotactic protein (MCP)-1, RANTES, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , MIP-1 β などのサイトカインにLCFの作用が報告されている^{1)~3) 11) 12) 14)~23)}。特に、HGF, MCP-1, RANTESなどはCD45RO陽性Tリンパ球に遊走活性が強いことが報告されており^{20)~22)}、細胞性免疫反応部位へのTリンパ球集積との関係で注目されている。

一方、生体由来の物質についてLCFを検討した報告は少なく、慢性関節リウマチ(RA)の関節液¹³⁾やPPD皮膚反応部位からの抽出液^{10) 17)}などがあるのみで、胸水中のLCFを検討した報告はない。Zachariaeら¹⁷⁾は、ヒトのPPD皮膚反応部位からの抽出液中のLCFが、主にCD4陽性、CD45RO陽性Tリンパ球に作用することを報告しているが、前述のサイトカインとの関係については不明である。結核性胸水ではTNF- α 濃度が漏出性、癌性胸水より増加しており^{6) 7)}、今回の遊走活性に関与している可能性はあるが、これまでに報告された他の因子との関係も含め今後の検討課題である。

以上から、結核性胸膜炎にはLCFが存在しており、このLCFによるTリンパ球、特に活性化Tリンパ球の胸膜腔への遊走刺激が、結核性胸膜炎におけるリンパ球集積の一因になっていると推測される。

文 献

- 1) Berman JS, Beer DJ, Theodore AC, et al.: Lymphocyte recruitment to the lung. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 238-57.
- 2) Springer TA: Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu Rev Physiol.* 1995; 57: 827-72.
- 3) Imhof BA, Dunon D: Leukocyte migration and adhesion. *Adv Immunol.* 1995; 58: 345-416.
- 4) Fujiwara H, Tsuyuguchi I: Frequency of tuberculin-reactive T lymphocytes in pleural fluid and blood from patients with tuberculous pleurisy. *Chest.* 1986; 89: 530-2.
- 5) Barnes PF, Mistry SD, Cooper CL, et al.: Compartmentalization of a CD4+ T lymphocyte subpopulation in tuberculous pleuritis. *J Immunol.* 1989; 142: 1114-9.
- 6) Barnes PF, Shuzhuang L, Abrams JS, et al.: Cytokine production at the site of disease in human tuberculosis. *Infect Immun.* 1993; 61: 3482-9.
- 7) 内藤隆志, 大塚盛男, 石川博一, 他: 胸膜炎における胸水中サイトカイン測定 of 臨床的意義. *結核.* 1997; 72: 565-72.
- 8) Ohtsuka M, Yoshizawa Y, Sato T, et al.: Accessory cell function of human alveolar macrophages in antigen-induced T lymphocyte proliferation. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1989; 90: 97-103.
- 9) Ohtsuka M, Yoshizawa Y, Naitou T, et al.: The motility of lung lymphocytes in hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Am J Respir Crit Med.* 1994; 149: 455-9.
- 10) Shimokawa Y, Harita S, Hayashi H: Lymphocyte chemotaxis in inflammation. VII. Isolation and purification of chemotactic factors for T lymphocytes from PPD-induced delayed hypersensitivity skin reaction site in the guinea pig. *Immunology.* 1984; 51: 275-85.
- 11) Kornfeld H, Berman JS, Beer DJ, et al.: Induction of human T lymphocyte motility by interleukin 2. *J Immunol.* 1985; 134: 3887-90.
- 12) Miossec P, Dinarello CA, Ziff M: Interleukin-1 lymphocyte chemotactic activity in rheumatoid arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 1986; 29: 461-70.
- 13) Yoshizawa Y, Ohdama S, Tanoue M, et al.: Analysis of bronchoalveolar lavage cells and fluids in patients with hypersensitivity pneumonitis: Possible role of chemotactic factors in the pathogenesis of disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1986; 80: 376-82.
- 14) Maghazachi AA: Tumor necrosis factor- α is chemokinetic for lymphokine-activated killer cells: regulation by cyclic adenosine monophosphate. *J Leuk Biol.* 1991; 49: 302-8.
- 15) Hunninghake GW, Glazier AJ, Monick MM, et al.: Interleukin-1 is a chemotactic factor for human T-lymphocytes. *Am Rev Respir*

- Dis. 1987; 135: 66-71.
- 16) Lasen CG, Anderson AO, Appella E, et al.: The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science*. 1989; 243: 1464-6.
- 17) Zachariae COC, Jinquan T, Nielsen V, et al.: Phenotypic determination of T-lymphocytes responding to chemotactic stimulation from fMLP, IL-8, human IL-10, and epidermal lymphocyte chemotactic factor. *Arch Dermatol Res*. 1992; 284: 333-8.
- 18) Cruikshank WW, Center DM, Nisar N, et al.: Molecular and functional analysis of a chemoattractant factor. Association of biologic function with CD4 expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 5109-13.
- 19) Adams DH, Hathaway M, Shaw J, et al.: Transforming growth factor- β induces human T lymphocyte migration in vitro. *J Immunol*. 1991; 147: 609-12.
- 20) Adams DH, Harvath L, Bottaro DP, et al.: Hepatocyte growth factor and macrophage inflammatory protein 1 β . Structurally distinct cytokines that induce rapid cytoskeletal changes and subset-preferential migration in T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 7144-8.
- 21) Carr MW, Roth SJ, Luther E, et al.: Monocyte chemoattractant protein 1 acts as a T-lymphocyte chemoattractant. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 3652-6.
- 22) Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, et al.: Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature*. 1990; 347: 669-71.
- 23) Taub DD, Conlon K, Lloyd AR, et al.: Preferential migration of activated CD4+ and CD8+ T cells in response to MIP-1 α and MIP-1 β . *Science*. 1993; 260: 355-8.