

## 正期産児・流早産児の抗体産生低下機序についての検討

奈良県立医科大学産婦人科

加藤由美子 斎藤 滋 丸山 雅代  
森山 郁子 一條 元彦

大阪府立羽曳野病院産婦人科

斎藤 真実

### A Study of Underlying Immunoglobulin Production by Neonates

Yumiko KATO, Shigeru SAITO, Masayo MARUYAMA,

Ikuko MORIYAMA and Motohiko ICHIJO

*Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University, Nara*

Mami SAITO

*Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Prefectural Habikino Hospital, Osaka*

**概要** 胎生期には児の抗体産生能が不良であるが、本機序を解析した。

1. 正期産児単核球を *Staphylococcus aureus Cowan I* 菌体成分 (SAC) 刺激した際、IgG, IgM 産生量とも極めて不良であったが、成人単核球 PWM 刺激上清を10%量添加することにより、抗体産生量は著明に増加した。

2. 正期産児抗体産生を誘導する因子は成人 T 細胞培養上清中に存在した。

3. B cell differentiation factor  $\gamma$  (BCDF  $\gamma$ ), BCDF  $\mu$  産生量はともに正期産児・早期産児で成人に比し有意に ( $p < 0.00005$ ) 低下していた。

4. 33週未満の早期産児単核球を SAC 刺激した際、成人単核球 PWM 刺激上清を加えても IgM, IgG 産生は不良であり、とくに IgG 産生亢進はほとんど認められなかつた。

以上より、33週以降の児においては抗体産生不良は T 細胞より産生される BCDF の低下に起因し、33週未満の児ではそれに加えて B 細胞側の未熟性もその成因であった。

**Synopsis** During the prenatal period the ability of the fetus mononuclear cells (MNC) to produce antibodies is impaired.

1. In term infants, IgG production with only *Staphylococcus aureus Cowan I strain* (SAC) stimulation was significantly decreased ( $p < 0.00005$ ) as compared with adults. However, when adult MNC supernatant stimulated with Pokeweed mitogen (PWM-sup) was given to full term infants, antibody production significantly increased.

2. The activity inducing antibody production in the full term infant MNC is present primarily in the adult T cell culture supernatant.

3. B cell differentiation factor  $\gamma$  (BCDF $\gamma$ ) and BCDF $\mu$ , which induce IgG and IgM production, respectively, were significantly reduced in premature and full term infants ( $p < 0.00005$ ) as compared with adult.

4. By giving adult PWM-sup to the under 33-week-old infants MNC with SAC stimulation, the induction of both IgG and IgM was reduced, and IgG production was especially inadequate. From the above, it is thought that in full term infants, the production of BCDF $\gamma$  and BCDF $\mu$  which are produced by T cells is reduced compared to that of adults, and that this is mainly responsible for the reduced antibody production. In addition, in the under 33-week-old infants, the immaturity of B cells and inadequate BCDF production induce underlying poor or inadequate immunoglobulin production.

**Key words:** Cord blood • Cytokines • BCDF • Immunoglobulin • Premature infant

### 緒 言

胎生期には児の抗体産生能が不良であることが従来報告されているが<sup>(6)(8)(10)(11)(13)(14)(21)</sup>, その要因に

ついてははまだ十分に解明されていない。抗体は抗体産生細胞へと分化した B 細胞が産生するが、そのためにはマクロファージ・T 細胞の関与が必

須である。これら免疫担当細胞の情報伝達には、マクロファージ・T細胞等から産生されるサイトカインと総称される液性因子が重要な働きをしていることが判明してきた<sup>1)4)5)9)18)</sup>。

これらサイトカインのうちIL-1は正期産児において若干の低下を認めるものの、IL-2, B cell growth factor (BCGF)等の増殖に関与するサイトカイン産生能が正期産児では成人に比してむしろ増強していることをわれわれは既に明らかにしている<sup>3)25)</sup>。以上は、抗体産生に関し、B細胞の活性化・増殖に関与するfactorは低下しておらず、immunoglobulinの産生を誘導する分化に関するサイトカインが低下していることを示唆する。そこで、まず正期産児において抗体産生能低下の要因を知るため、B細胞の分化誘導因子B cell differentiation factor (BCDF)につき検討を加え、さらに低下した新生児抗体産生を*in vitro*で増強できるか否かについて検討した。また、早期産児についてもその抗体産生低下の要因について同様に検討した。

#### 研究対象ならびに方法

1. 対象：対象は正期産児26例，早期産児42例，流産児5例，対照として20代の健康成人20名の末梢血を各倫理規定に従い採取した。臍帯血は分娩時に採取した。

#### 2. 方法

##### 1) 単核球の分離

ヘパリン加にて採取した臍帯血および成人末梢血より、Ficoll-Conray 比重遠沈法にて単核球を分離し、これを phosphate buffered saline (PBS)にて3回洗浄後、10%FCS 含 RPMI 1640 medium に浮遊して用いた。

##### 2) IgG, IgM の定量

培養上清中のIgG, IgM産生量の測定にはELISA法を用いた。一次抗体はポリクローナル抗ヒトIgG (DAKO社)もしくはIgM抗体 (DAKO社)を carbonate-bicarbonate buffer (pH 9.6)でそれぞれ2,000倍, 4,000倍に希釈し、住友エリザ用プレートに37°C 1時間でコーティングした後、IgG, IgMスタンダードおよび上清を添加した。その後、IgGは peroxidase labelled anti

human IgG (Cappel社製), IgMは Vectastain ABCキットを用いた免疫ペルオキシダーゼ法で測定した。OD値は492nmで測定した。

#### 3) *in vitro*における新生児抗体産生誘導

(1) 成人単核球 PWM 刺激上清の新生児抗体産生に及ぼす影響

分離した成人単核球を $1 \times 10^6$ /mlに調整した後、96well microplateに添加し、これに Pokeweed mitogen Grade B (PWM; Pharmacia) 25 $\mu$ g/mlを添加して3日間培養した後、その上清を採取した(PWM-sup)。10%volumeの同一人から得られたPWM-supを臍帯血単核球に添加して *Staphylococcus aureus* Cowan I株の菌体成分 (SAC; Calbiochem) 0.002%存在下に培養し、培養後7日目の上清中のIgG, IgM量をELISA法で測定した。

(2) 成人T細胞・B細胞上清の新生児抗体産生に及ぼす影響

分離した成人単核球をペトリディッシュで37°C 1時間incubateして付着細胞を除き、neuraminidase処理した羊赤血球とEロゼットを形成させた後、Eロゼット形成細胞と非形成細胞とに比重遠沈法で分離した。Eロゼット形成細胞は塩化アンモニウム-Tris緩衝液で羊赤血球を溶血させた。同様の操作を2回繰り返し、Eロゼット非形成細胞より得た細胞をB細胞、Eロゼット形成細胞より得た細胞をT細胞とした。その後、これらのT細胞・B細胞を $1 \times 10^5$ /mlとなるように10%FCS 含 RPMI 1640mediumに浮遊し、25 $\mu$ g/ml PWM, 5%CO<sub>2</sub>存在下37°Cにおいて3日間培養し、この上清を採取した (T-cell sup, B-cell sup)。正期産児単核球を培養する際に、0.002% SACとともにT-cell sup, B-cell supを10%volume添加して7日間培養し、上清中のIgG, IgM産生量をELISA法で測定した。

4) B cell differentiation factor (BCDF) 活性の測定

$1 \times 10^6$ /mlに調整した流早産児・正期産児・成人単核球を、96well microplateに200 $\mu$ l添加し、これにPWMを25 $\mu$ g/mlとなるように加え5%CO<sub>2</sub>存在下37°Cにて3日間培養後、上清を採取した

(PWM-sup). なお, われわれはすでに培養後3日にBCDF活性が最高となり, 以後プラトーに達することを報告している<sup>6)</sup>. ついでIgG産生細胞であるCESS細胞をRPMI 1640mediumに $1 \times 10^5$ /mlとなるように浮遊し, 10%volumeのPWM-supとともに3日間培養した. (PWM-sup添加時のIgG産生量)/(PWM-sup非添加時のIgG産生量)を算出してBCDF $\gamma$ 活性とした. 同様にIgM産生細胞であるSKW6-4細胞を用いてBCDF $\mu$ 活性を測定した.

#### 5) 測定結果および統計処理

測定結果はmean $\pm$ SDで表示し, 統計処理はt検定で行った.

### 研究結果

#### 1. 新生児単核球の *in vitro* における抗体産生誘導

正期産児単核球をSACのみで刺激した際のIgG産生量は $44.7 \pm 15.5$ ng/mlと成人の $229.3 \pm 55.0$ ng/mlに対して有意に( $p < 0.00005$ )低下していたが, 成人単核球のPWM刺激上清を添加した際にはそのIgG産生能は著明に亢進し, 成人レベルの約3/4にあたる $151.3 \pm 26.3$ ng/mlに達した(図1). 成人PWM-sup中には47.0ng/ml程度のIgGが含まれるのみで, これを10%volume添加しても4.7ng/mlのIgGを添加したことにならず, 測定結果に影響を及ぼすものではない. なお, PWMのみを添加した場合も, 正期産児単核球のPWM-supを添加した場合も, IgG産生能の亢進はみられなかつた(図1).

IgM産生についても同様に, 正期産児においてはSAC刺激のみでは $11.3 \pm 4.9$ ng/mlの産生能であつたが, 成人PWM上清を添加することで, 成人レベルの約4/5にあたる $56.0 \pm 16.9$ ng/mlの産生能を示した(図2). 成人PWM-sup中には28.0ng/ml程度のIgMが含まれるのみで10%volumeの添加では2.8ng/mlのIgMを添加したことにならず測定結果にほとんど影響を及ぼさない. また, IgG産生と同様にPWMのみを添加した場合も, 正期産児単核球のPWM-supを添加した場合もIgM産生の亢進はみられなかつた. すなわち, 成人由来の液性因子を10%添加する

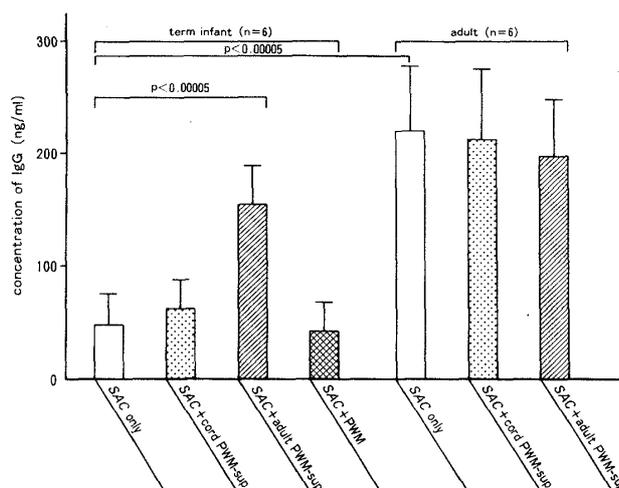


図1 SAC刺激単核球のIgG産生能に及ぼす成人単核球PWM刺激上清の影響

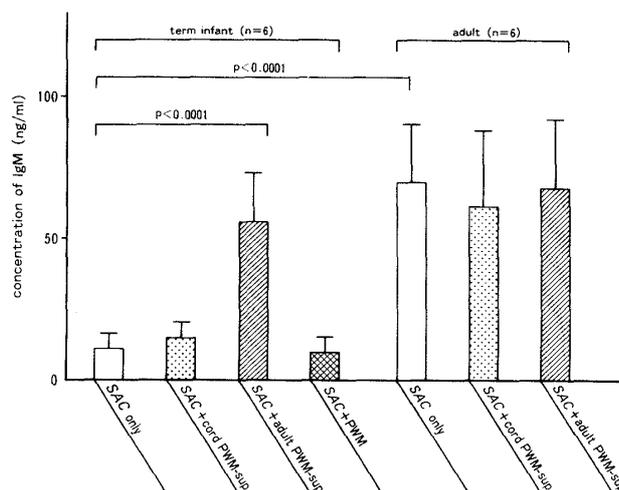


図2 SAC刺激単核球のIgM産生能に及ぼす成人単核球PWM刺激上清の影響

のみで正期産児の抗体産生能は亢進し, 成人レベルの少なくとも2/3の抗体産生を示すことが明らかとなつた. また, 添加する成人単核球のPWM-supを10%volumeから20%, 30%と増加させても正期産児の抗体産生能がさらに増加することはなく, 10%volumeという微量の添加で既にその反応性はmaximumに達していた(図省略).

#### 2. 成人T細胞PWM刺激上清の正期産児単核球に及ぼす作用

IgG産生については, 正期産児単核球の培養5日目の上清では, T-cell sup添加時には $40.0 \pm 21.0$ ng/ml, B-cell sup添加時に $16.0 \pm 12.0$ ng/ml

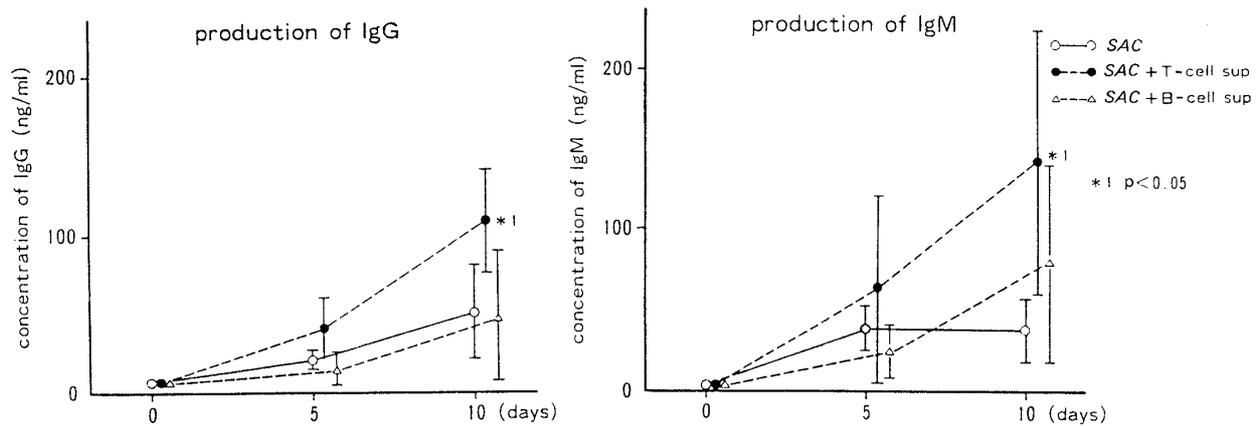


図3 SAC刺激単核球の抗体産生に及ぼす成人T細胞・B細胞上清の影響(正期産児)

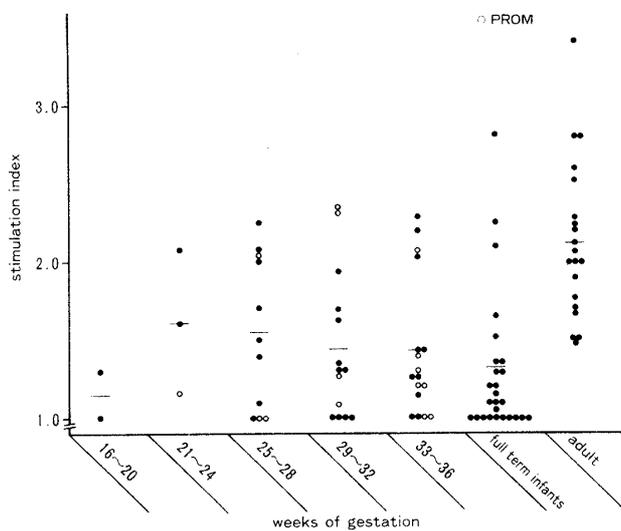


図4 流早産児・正期産児におけるBCDF $\gamma$ 産生能

と有意差を認めなかつたが、10日目にはT-cell sup添加時に $122.0 \pm 30.0 \text{ ng/ml}$ 、B-cell sup添加時に $47.0 \pm 39.0 \text{ ng/ml}$ とT-cell sup添加時に有意に( $p < 0.05$ )IgG産生能の増強を認めた(図3)。

IgM産生については、正期産児単核球の培養10日目の上清中でB-cell sup添加時のIgM産生量 $82.0 \pm 58.0 \text{ ng/ml}$ に対してT-cell sup添加時には $145.0 \pm 70.0 \text{ ng/ml}$ と有意に( $p < 0.05$ )IgM産生能の増強を認めた(図3)。

### 3. BCDF $\gamma$ 産生能

成人ではそのBCDF $\gamma$ 活性は $2.12 \pm 0.49$ であるのに対して正期産児では $1.33 \pm 0.47$ と有意に( $p < 0.00005$ )低下しており、抗体産生低下の要因としてBCDF $\gamma$ の産生低下が示された。流早産児

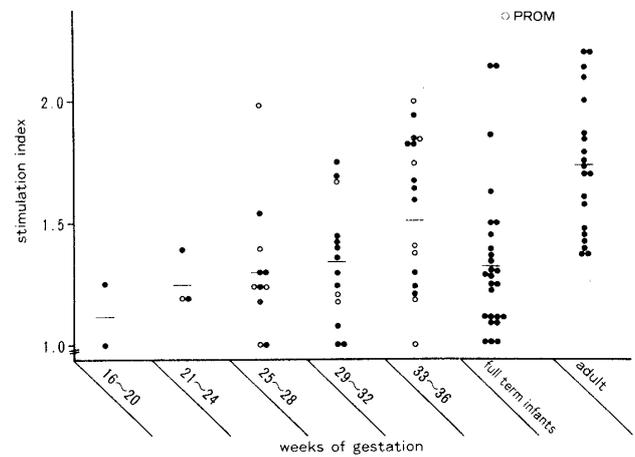


図5 流早産児・正期産児におけるBCDF $\mu$ 産生能

においても $1.46 \pm 0.44$ とやはり有意の( $p < 0.00005$ )低下を認めた。しかし、正期産児と流早産児の間には有意差を認めなかつた(図4)。また、オープンサークルで示した前期破水(PROM)症例とクローズドサークルで示した非破水症例の間には有意差は認めなかつた。

### 4. BCDF $\mu$ 産生能

成人ではそのBCDF $\mu$ 活性は $1.74 \pm 0.28$ であるのに対し、正期産児では $1.36 \pm 0.33$ と有意に( $p < 0.00005$ )低下していた。また、流早産児におけるBCDF $\mu$ 活性は $1.41 \pm 0.30$ とやはり成人に比して有意に( $p < 0.001$ )低下していたが、正期産児とは有意差を認めなかつた(図5)。また、オープンサークルで示したPROM症例におけるBCDF $\mu$ 値は非破水症例に比し、有意の高値を示

表1 流早産児単核球の抗体産生に及ぼす成人単核球 PWM 刺激上清の影響

(1) IgM 産生			(2) IgG 産生		
	SAC only (ng/ml)	成人 PWM-sup 添加 (ng/ml)		SAC only (ng/ml)	成人 PWM-sup 添加 (ng/ml)
22W	5.0	9.0	22W	5.0未満	5.0未満
23W	1.0未満	6.5	23W	5.0未満	1.0
23W	1.0	48.0	23W	5.0未満	4.0
26W	1.0未満	8.6	26W	5.0未満	7.3
27W	177.0	228.0	27W	10.0	22.5
28W	464.7	500.0	28W	32.0	44.0
29W	64.6	112.4	29W	24.0	17.0
30W	16.9	20.7	30W	5.0	7.5
30W	15.0	22.5	30W	22.5	15.0
30W	149.0	261.0	30W	155.5	291.5
31W	9.2	11.9	31W	5.0未満	0.7
32W	36.0	184.0	32W	15.0	31.0
32W	1.0未満	1.0未満	32W	5.0未満	11.0
33W	167.0	266.0	33W	169.0	228.0
33W	26.7	62.8	33W	14.0	26.0
34W	132.0	269.0	34W	98.0	187.0
34W	40.0	244.0	34W	42.0	144.0
34W	43.0	200.0	34W	42.0	162.0
35W	11.0	23.0	35W	19.0	60.0
36W	254.0	312.0	36W	209.0	453.0
33W未満 (M±SD) n=13	72.4±126.3	108.7±143.2	33W未満 (M±SD) n=13	22.6±39.4	32.9±72.7
33~37W (M±SD) n=7	96.2±83.9	196.7±102.6	33~37W (M±SD) n=7	84.7±71.4	180.0±129.1
term (M±SD) n=26	11.3±4.9	56.0±16.9	term (M±SD) n=26	44.7±15.5	151.3±26.3
adult (M±SD) n=20	70.2±19.7	68.1±24.1	adult (M±SD) n=20	229.3±55.0	192.0±46.0

さなかつた。

#### 5. 流早産児単核球の液性因子添加による抗体産生の増強

正期産児では抗体産生能の低下は主に T 細胞由来の液性因子ことに BCDF の産生不良がその要因で、外因性に添加することで抗体産生が誘導された。そこで、流早産児においても成人単核球由来の液性因子を添加することで抗体産生の誘導が可能かどうかを検討し、B 細胞側の機能も含めてその抗体産生能の低下要因を明らかにしようとした。

それぞれの症例での検討結果を表1に列記したが、成人 PWM 上清を添加することにより、IgG では33週以降その産生が有意に ( $p < 0.01$ ) 亢進し、ほぼ成人と同等の IgG 産生を誘導できた。一

方、IgM 産生は IgG と同様に33週以降児に成人 PWM 上清を添加することによりその産生が有意に ( $p < 0.05$ ) 亢進した。33週未満の症例では成人 PWM 上清を添加しても IgG, IgM 産生の有意な亢進はみられなかつたが、一部の症例に IgG 産生が不良でありながら、IgM 産生が成人とほぼ同等もしくは成人以上に増加することが認められた(表1, 23W, 27W, 28W 児)。

#### 考 察

抗体産生は B 細胞が活性化、増殖、分化してはじめて引き起こされる現象である。B 細胞の活性化にはマクロファージが、増殖、分化には T 細胞が関与することが知られている。正期産児には抗体産生低下は以前より知られているが、その機序として抗原刺激の際、マクロファージの DR 抗原

発現増強を新生児ではほとんど認めないこと<sup>27)</sup>, すなわち, B細胞の活性化障害が報告されている。われわれは正期産児においてB細胞の増殖を促すBCGFおよびIL-2は成人よりむしろ亢進しており, これに反してB細胞の分化誘導因子が低下していることを示唆する報告を行ってきたが<sup>6)</sup>, 今回得られた結果より, それがB細胞の分化誘導因子であるBCDF  $\gamma$ , BCDF  $\mu$ の産生低下に基づくことを示すことができた。またこれらBCDFは主としてT細胞より分泌されることを明らかにした。T細胞にはヘルパー/インデューサー機能を示すCD4<sup>+</sup>細胞とサプレッサー/キラー機能を示すCD8<sup>+</sup>細胞が存在する。抗体産生を誘導するT細胞はヘルパーT細胞であるが, 正期産児単核球にはCD4<sup>+</sup>細胞が成人とほぼ同数存在するもの<sup>2)15)17)19)20)</sup>, ヘルパーT細胞が極めて少数しか存在せず<sup>6)</sup>, CD4<sup>+</sup>細胞の約90%はサプレッサー・インデューサー細胞であることがCD4, CD45RA抗体を用いたtwo color FACSにより証明されている<sup>7)17)</sup>。また, サプレッサー/キラーT細胞数は成人に比し, 少数しか存在しないことも報告されている<sup>7)</sup>。

新生児単核球をPWM刺激した際, suppressor factorが認められるとする報告があるが<sup>16)</sup>, 今回のわれわれの成績では, 正期産児単核球のPWM-supを成人SAC刺激単核球に加えても, 抗体産生抑制は認めなかつた(図1)。つまり, 新生児抗体産生低下はsuppressor factorによるものではなく, ヘルパーT細胞が極めて少数しか存在しないためのBCDF  $\gamma$ ,  $\mu$ 産生量低下に起因することが今回判明した。一方, 正期産児B細胞をSACにて刺激した後, 低下したBCDFを補うため成人単核球のPWM-supを添加したところ, IgGの産生は成人の約2/3, IgMの産生は成人の約3/4にまで増加した。以上より正期産児B細胞機能は少なくとも成人の2/3程度は保有しており, 正期産児抗体産生の低下の主要因はT細胞側にあることが明らかとなつた。早期産児においてはBCDF  $\gamma$ ,  $\mu$ 活性は成人に比し低下していたが, 正期産児との間に有意差を認めなかつた。33週以降の児においては, 成人のPWM-supを加えること

により, 早期産児B細胞は正期産児と同様に本液性因子に反応してIgG, IgM産生能が著明に増加した。ただし, 33週未満の児においてはIgG産生亢進は極めて不良であつた。IgM産生に関しては33週未満の児においても成人PWM-supに良好に反応する症例を認めたことより, 個体発生的にIgM産生がIgG産生に先んずることも示された。

33週以降の児においてはBCDFを投与することにより生体で抗体産生誘導が可能であり, これらBCDFの新生児感染症に対する臨床応用の可能性が示唆された。ただし, 33週未満の児では, 母体より移行するIgGも極めて低値であるうえ<sup>11)14)</sup>, B細胞の未熟性も示されたことより, 児の能動免疫に期待するよりは, IgG製剤投与のごとく受動免疫を積極的に行うべきではないかということが示唆された。

BCDF活性を持つサイトカインとしてIL-2, IL-4, IL-5, IL-6が現在まで知られている。流早産児・正期産児におけるBCDFの低下は, どのサイトカインの低下によるものかは興味あるところである。50~100UのIL-2を正期産児単核球(SAC刺激)に加えてIgMの産生が亢進したとの報告がある<sup>12)23)24)</sup>。しかし, 今回われわれが用いたPWM-sup中には0.1UのIL-2しか認めず, 0.1Uのrecombinant IL-2を加えても新生児の抗体産生は全く亢進しないことより, BCDF活性はIL-2によるものではないと考えられる。また, BCDFとしてIL-6が重要であることが最近判明した<sup>22)23)</sup>, われわれは正期産児単核球をSAC刺激した際に産生されるIL-6は成人とほぼ同等であることを見出しており<sup>26)</sup>, 成人PWM刺激上清中にも正期産児PWM刺激上清中とほぼ同等のIL-6しか含まれない。さらにヒトにおいてはマウスと異なりIL-4, IL-5のBCDF活性はまだ明確にされていない。以上より, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6以外のBCDF活性を持つ因子の低下が新生児抗体産生の主要因であろうということが今回示されたこととなる。今後, これら新生児抗体産生を誘導するBCDF因子の同定が望まれる。

## 文 献

1. 檜垣 恵, 宮坂信之: B細胞の分化—概説. 臨床免疫, 21: 707, 1989.
2. 石淵敏明, 出浦喜文, 山田貞一, 堀 俊彦, 大山碩也: フローサイトメトリーによる未熟児および成熟児臍帯血のリンパ球サブポピュレーションの研究. 日新生児誌, 22: 594, 1986.
3. 加藤由美子, 斎藤 滋, 森山郁子, 一條元彦, 斎藤 真実: 胎生期単核球における interleukin 2(IL-2), IL-2 receptor (IL-2R) 系に関する検討. 日新生児誌, 25: 590, 1989.
4. 岸本忠三, 松田 正, 田賀哲也: B細胞の増殖・分化因子とその異常. 癌・免疫・栄養, 2: 1, 1988.
5. 松田 正, 平野俊夫: B細胞刺激因子とB細胞の分化. Medical Immunology, 14: 645, 1987.
6. 斎藤 真実: 正期産児および早期産児の免疫機能—特に, 好中球機能, NK 活性, LAK 活性, T-cell 機能および抗体産生能について—. 産婦の進歩, 40: 1, 1988.
7. 斎藤 真実, 斎藤 滋, 森山郁子, 茨木 保, 一條元彦: 正期産児, 早産児の抗体産生能についての検討—Tリンパ球サブセットおよびサイトカイン産生能について—. 日産婦誌, 39: 1973, 1987.
8. 谷口 昂: 新生児リンパ球の機能的特異性とその成熟過程. 産婦血液, 9: 11, 1985.
9. 寺西 強: B細胞の分化・増強に関するサイトカイン. 臨床免疫, 20: 1, 1988.
10. Andersson, U.: Regulation of antibody synthesis in the neonate. Immunol. Neonate, 37: 50, 1987.
11. Ballow, M., Cates, K.L., Rowe, J.C., Goefz, C. and Desbonnet, C.: Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500g) premature infants: Concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. Pediatr. Res., 20: 899, 1986.
12. Ceuppens, J.L. and Stevens, E.A.M.: Immunoglobulin production in cultures of poke-weed mitogen stimulated human peripheral blood mononuclear cells requires interaction of interleukin 2 with the B cells. Cellular Immunol., 98: 1, 1986.
13. Cheng, H., Schon, A.H. and Delepese, G.: Immunoregulatory function of human cord blood lymphocytes on immunoglobulin production. Am. J. Reprod. Immunol., 5: 171, 1984.
14. Conway, S.P., Dear, P.R. and Smith, I.: Immunoglobulin profile of the preterm baby. Arch. Dis. Childhood, 60: 208, 1985.
15. Gerli, R., Bertotto, A., Spinozzi, F., Cernetti, C., Griggnani, F. and Rambotti, P.: Phenotypic dissection of cord blood immunoregulatory T-cell subsets by using two-color immunofluorescence study. Clin. Immunol. Immunopathol., 40: 429, 1986.
16. Jacoby, D.R. and Oldstone, M.B.A.: Delineation of suppressor and helper activity within the OKT4-defined T lymphocyte subset in human newborns. J. Immunol., 131: 1765, 1983.
17. Kingsley, G., Pitalis, C., Waugh, A.P. and Panayi, G.S.: Correlation of immunoregulatory function with cell phenotype in cord blood lymphocytes. Clin. Exp. Immunol., 73: 40, 1988.
18. Kishimoto, T. and Hirano, T.: Molecular regulation of B lymphocyte response. Ann. Rev. Immunol., 6: 485, 1988.
19. Lilja, G., Winbladh, B., Vedin, I. and Petrini, B.: Cord blood T lymphocyte subpopulation in premature and full-term infants. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 75: 273, 1984.
20. Lucivero, G., Dell'Osso, A., Iannone, A., Selvaghi, L., Antonaci, S., Bettocchi, S. and Bonomo, L.: Phenotypic immaturity of T and B lymphocytes in cord blood of full-term normal neonates. Biol. Neonate, 44: 303, 1983.
21. Miller, K., Pittard, W.B. and Sorensen, R.U.: Cord blood B cell differentiation. Clin. Exp. Immunol., 56: 415, 1984.
22. Muraguchi, A., Hirano, T., Tang, B., Matsuda, T., Horii, Y., Nakajima, K. and Kishimoto, T.: The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. J. Exp. Med., 167: 332, 1988.
23. Punnonen, J.: The role of interleukin 2 in the regulation of proliferation and IgM synthesis of human newborn mononuclear cells. Clin. Exp. Immunol., 75: 421, 1989.
24. Punnonen, J. and Eskola, J.: Recombinant interleukin 2 induces proliferation and differentiation of human B lymphocytes. Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. C, 95: 167, 1987.
25. Saito, S., Saito, M., Kato, Y., Moriyama, I. and Ichijo, M.: Interleukin-2 production by human fetal lymphocytes. J. Reprod. Immunol., 14: 247, 1988.
26. Saito, S., Saito, M., Kato, Y., Maruyama, M., Moriyama, I. and Ichijo, M.: Production of IL-6 (BSF-2/IFN $\beta$ 2) by mononuclear cells in premature and term infants. J. Reprod. Immunol., 17: 17, 1990.
27. Stiehm, E.R., Szein, M.B., Steeg, P.S., Mann, D., Newland, C., Blaese, M. and Oppenheim, J. J.: Deficient DR antigen expression on human cord blood monocytes: Reversal with lymphokines. Clin. Immunol. Immunopath., 30: 430, 1984.

(No. 6943 平3・2・4 受付)