



Title	抗体産生機構に関する免疫病理学的研究：第7報：家兔虫垂と常在性腸内細菌(大腸菌)との関係について
Author(s)	浜田, 栄司; HAMADA, Eiji
Description	
Citation	結核の研究, 30, 15-22
Issue Date	1970
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26801
Type	departmental bulletin paper
File Information	30_P15-22.pdf



抗体産生機構に関する免疫病理学的研究

第7報：家兎虫垂と常在性腸内細菌（大腸菌）との関係について

浜 田 栄 司

（北海道大学結核研究所病理部 主任 森川和雄教授）

緒 言

家兎虫垂リンパ組織内に腸管系由来と考えられる細菌群が多数存在し、それが大食細胞に貪食されさらに細胞内消化過程を経て泡沫細胞の集塊として所々に残存することは前報¹⁾で報告したが、この細菌群と宿主との免疫学的関係を追求することは非常に興味のあるところである。すでに Friedenstein²⁾ はこれら細菌群に対し宿主側の免疫学的寛容の成立を示唆しているがいまだに実験的証明はなされていない。前報の電顕による虫垂の組織学的観察からこれら腸内細菌群の虫垂リンパ組織内への侵入は生後2週までは認められなかったこと、さらに末梢リンパ組織の成熟がその前後から発達の度合を増すことなどを考えると、これらの細菌による生体への侵襲が免疫機構にかなり重要な役割を持つことが推察される。それに加えて無菌動物においてはリンパ組織の成熟が遅れしかも未発達である³⁾ こともこの考えを推しすすめる根拠の一つであろう。

それ故本実験は宿主と腸内細菌との関係を追求する為に当研究所動物室の健康家兎糞便中より高頻度に検出される菌のうち大腸菌を分離し、それを抗原として皮内反応、及び Middlebrook-Dubos 血球凝集反応による大腸菌に対する抗体産生の推移を追求すること、さらに虫垂の中心性リンパ組織⁴⁾ としての役割を検索する為に大腸菌抗原を胸腺、虫垂内に直接注射することによって免疫学的反応態度に、いかなる差異、変化が両者の間にみられるかによって、虫垂を中心性リンパ組織として位置づけるか否かに対する裏づけを得ることを目的とした。

実験材料及び実験方法

動物：成熟家兎55羽、無作為的に交配して得た新生仔家兎63羽を使用した。

抗原：健康成熟家兎を無菌的に開腹し虫垂を切除し虫垂内の糞便を直接ハートインフュージョン培地に塗抹培養し20時間後最も多く検出された同形態を示す集落の一つから釣菌しその菌について生物学的性状をしらべた結果、E.coli と同定された。これをハートインフュージョ

ン培地又はブイヨンで大量増菌し集菌後3回以上滅菌生理食塩水で洗滌し、湿菌量で100mg/mlの濃度で滅菌生食水に再浮遊させた。次いで菌浮遊液を121°C 1時間オートクレーブで加熱し抗原物質を抽出した。これを4万回転30分遠心して、その上清を抗原原液として使用した。

又対照実験として腸パラワクチン（武田薬品）を抗原として0.3ml各リンパ組織に直接注射した。菌凝集反応は腸パラワクチン300mlを遠心して集菌し3回生食水で洗滌後、生食水30mlに再浮遊させ凝集反応の抗原液として使用した。

皮内反応及び Middlebrook-Dubos 反応：皮内反応は大腸菌加熱抽出抗原原液を10倍に生食水で希釈し生後3週までは0.05ml、それ以後は0.1ml皮内に注射し経時的に紅斑及び皮ふの厚さを測定した。皮内反応の計測値は、紅斑直径×反応部位の皮ふの厚さ/正常部位の皮ふの厚さで表わした。又反応部位の組織学的な検索も行なった。Middlebrook-Dubos 反応（以下 MD 反応と略す）は大腸菌感作家兎血清を用いて予備実験をした結果、血球感作抗原は10倍希釈液が最も高い値を示したため、以後の実験は全て10倍希釈液を使用した。

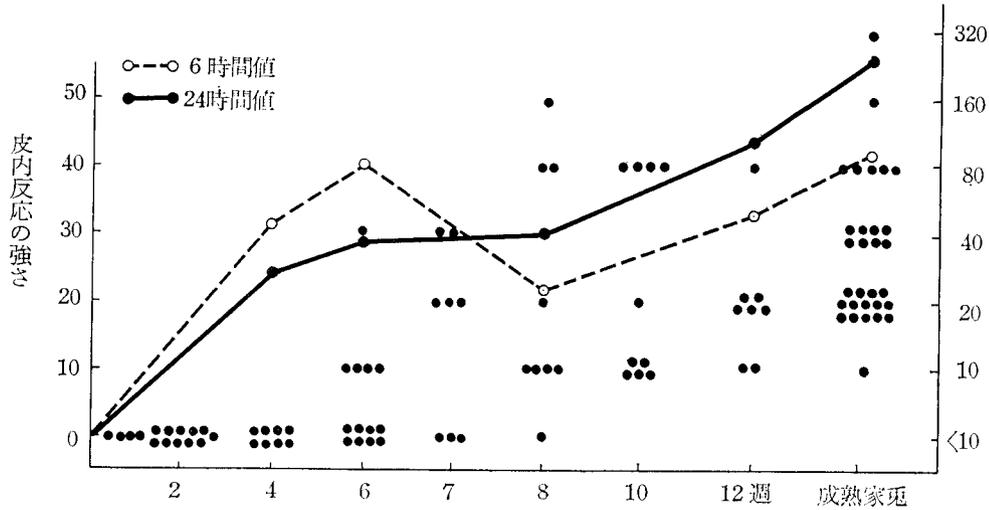
羊赤血球を M/15 磷酸緩衝生食水 (pH7.2) (以下 PBS と略す) で3回以上洗滌後 packed cell としこれを抗原液1mlに対し0.25ml加えて37°Cの孵卵器で2時間感作(30分毎に振盪)しその後PBSで3回洗滌後2.5%感作血球浮遊液を作製した。一方被検血清は56°C30分湯水槽で非働化し、その後羊赤血球で吸収したのちウイダール試験管に0.5mlづつPBSで倍数希釈したのち感作血球浮遊液を0.05ml滴下し、振盪後室温に放置、20時間後に管底の血球の状態をみて判定した。

実験 1.

新生仔から成熟家兎までの大腸菌に対する皮内反応及び MD 反応抗体価の推移：

生後4日目から4週まで22羽、6週から12週まで12羽、成熟家兎30羽から得られた血清について MD 反応を試みた結果が図1である。これによる4週までは陽性

図1 新生期から成熟期までの MD 抗体価及び皮内反応の推移



を示したものはなく6週から漸次抗体価の上昇がみられ成熟家兎では平均20倍から40倍の抗体価を示した。皮内反応については図1に示すごとく3週までは陽性を示さず4週目から陽性となるが、その反応は6時間に最高値を持つ即時型皮内反応を示すが、週を経て8週目になると24時間にピークを示すようになり成熟家兎では24又は48時間に反応が最強を示す遅延型皮内反応の像を呈した。

しかしこの皮内反応は抗原にふくまれる非特異的な刺激物質によって惹起される懸念がある。それ故 Schwarzman 反応を起こす因子がふくまれているかどうかを検索したが、その結果ブイオン大腸菌培養濾液を各段階に希釈し、原液、2倍、4倍希釈液及び抗原液を0.1ml皮内に準備注射し翌日10倍培養濾液5mlで惹起注射を行ない3時間後注射部位の変化を観察したが紅斑は勿論点状出血は認められなかったし抗原注射部の紅斑部に惹起注射による反応の増強はみとめられなかった。又生後3週目までは(生体反応そのものが低く表われると思われるが)皮内反応が陽性にならないし胸腺摘出群においては陽性度が低く陰性を示したのものがあることなどから一応非特異的の刺激物質の混在は除外出来るものと考えられる。

成熟家兎の皮内反応部位の組織学的変化は3時間目では真皮に多形核白血球の浸潤がみられるが6時間目になるとその細胞数が増加し毛細血管のうっ血も認められる。24時間では表皮直下の真皮に単核球の浸潤がかなり認められるが真皮深層及び皮下には単核球よりも多形核白血球が優位をしめている。しかし48時間では単核球と多形核白血球が混在し、その量的関係においては両者は

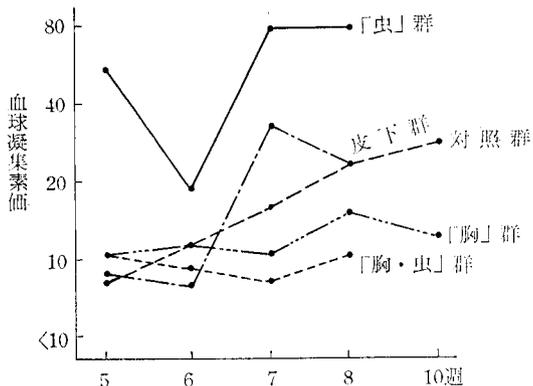
ほぼ同等であった。この組織像はツベルクリン皮内反応にみられる組織像と類似していると思われる。

実験 2.

大腸菌抗原を新生仔家兎の各リンパ組織内に直接注射したのちの皮内反応及び MD 反応抗体価の動態：

実験1の結果生後必然的に腸管内に入り、増殖し定着する腸内細菌群に対し生体は感作される。それ故健康な家兎においてその菌群に対し抗体の産生が認められた。(以後自然感作及び自然抗体と云う言葉はこの意味において使用する。“natural antibody”とは少し意味が異なるものとする)又この大腸菌抗原に対する皮内反応が生後週を経るとともに即時型皮内反応から遅延型皮内反応を示すようになることがわかった。このように腸内細菌と宿主との関係は新生期の生体の免疫機構が虫垂を主とする腸管系リンパ組織を門戸として最初に遭遇する重大な事象であると考えられる。このことから、新生期に胸腺、虫垂、皮下(足蹠)に直接抗原を注射することによって非生理的に抗原との接触を早めてみることから各群の反応態度がどのようにあらわれてくるかを検索した。胸腺内注射群(以下「胸」群)10羽、虫垂内注射群(「虫」群)11羽、皮下注射群(「皮」群)8羽、新生仔期胸腺摘出後虫垂内注射群(「胸虫」群)6羽、無処置群11羽にそれぞれ大腸菌抽出抗原原液を0.1ml注射した。ただし虫垂内には生後5日目に注射した。これは虫垂のリンパ濾胞が4~7日目に形成されるためである。抗原注射後5, 6, 7, 8, 10週目に採血し MD 法により抗体価の動きをみたのが図2である。これによると最も高い値を示したのが「虫」群であり、「胸」群は対照群よりも低

図2 大腸菌抗原感作後MD抗体価



い値を示したが「胸虫」群が最も低い値を示した。つまり胸腺摘出によって虫垂の抗体産生能が著明に抑制された。さらに胸腺内に直接抗原を注射することによっても抗体産生は抑制されることがわかった。次いで皮内反応をみると図3、4に示すごとく生后4週目の皮内反応に

図3 生后4週目の皮内反応

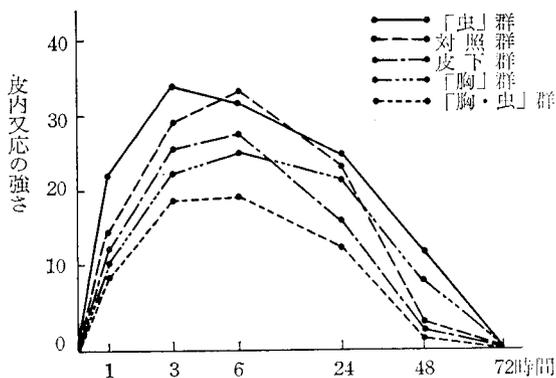
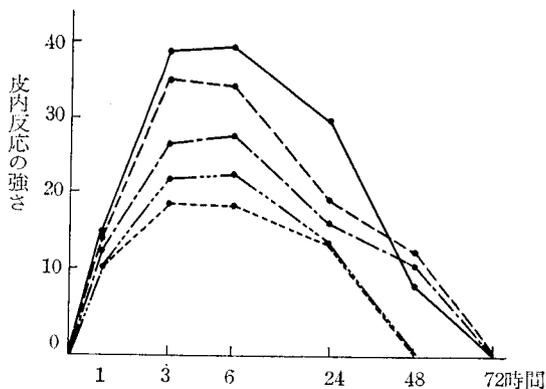


図4 生后6週目の皮内応

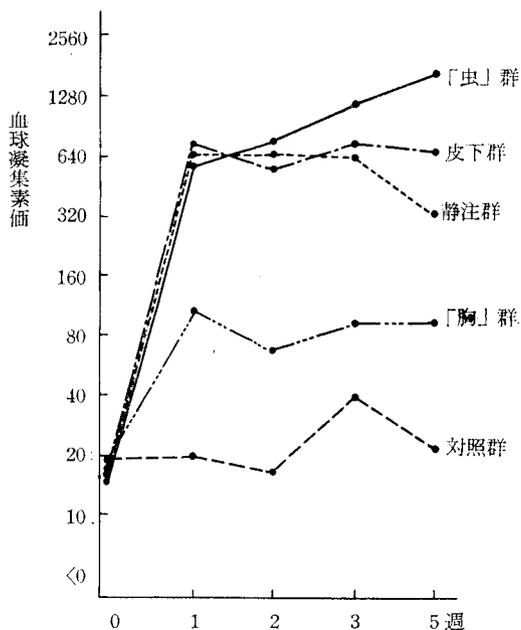


おいては、それぞれ3~6時間ピークの反応を呈し「虫」群が最も強い反応を示し反対に「胸虫」群が最も弱い反応を示した。さらに6週目になるとその差ははっきりとあらわれ「虫」群が最強の反応を示し「胸」、「胸虫」群は共に最低を示した。このことから胸腺摘出及び胸腺内直接抗原注射によって大腸菌に対する皮内反応が抑制されること、虫垂内注射が最も強い皮内反応を示すことがわかった。抗原注射後10週目の胸腺の組織学的観察の結果、注射部位において二次小節及び形質細胞が認められたものではなく正常胸腺と比べて殆んど変化が認められなかった。

実験 3.

大腸菌生菌を成熟家兎の胸腺、虫垂内に直接注射後皮内反応及びMD抗体価の動態：新生期に非生理的な方法で抗原を投与することによって抗体産生の量的な変化が招来された。成熟家兎においては自然感作の結果、MD反応も平均40倍の抗体価を示すし、皮内反応においても遅延型反応を呈していることが前実験で確認された。そこでこのような成熟家兎に再感作の意味で抗原を各リンパ臓器に直接注射した場合、いかなる反応態度が示されるかを検索した。成熟家兎25羽を5群に分け虫垂内、胸腺内、足蹠皮下、静脈内に湿菌量10mg/ml生食水の腸菌浮遊液を1ml注射した。注射後1, 2, 3, 5週と採血しMD反応を行ない、2, 4, 6週と反内反応

図5 大腸菌感作後MD抗体価



を観察した。さらに6週後全群を屠殺し、主な臓器、リンパ組織を取り出し95%アルコール、又はホルマリンで固定し型の如く組織標本を作製しヘマトキシリン・エオジン染色、メチルグリーン・ピロニン染色を施し組織学的変化を観察した。

図5はMD抗体価の各群の動態を示したものであるが、「虫」群、皮下群、静注群では1週目ですでに640倍の抗体価を示し、3週以後は「虫」群がもつとも高い値を持続した。これに反し「胸」群では対照群よりも高い値を示したが前3群と比較するとかなり低い値を示した。この結果から大腸菌に対するMD抗体価を高めるには虫垂内感作がもつとも、効果的であること、胸腺内直接感作では対照群に比し軽度ではあるがMD抗体価は上昇を示した。このことは胸腺内に注射された抗原物質が他のリンパ組織に流出した結果に帰するものかもしれない。

組織学的な検索の結果では、5例中4例が胸腺内に肉芽腫を形成した。肉芽腫の中心部は壊死におちいりエオジンに濃染する壊死部には菌塊が多数存在し、その周囲を結合織及び線維芽細胞が取りまき、単核球も混在しており時としてラングハンス型巨細胞も散見された。多形核白血球の浸潤はみられなかった。(写真1)肉芽腫を形成した4例中1例はかなり広範囲に病変が形成され、正常の胸腺組織はほとんど消失していたが、他の4例では正常な胸腺組織がかなり認められ、肉芽腫に接した組織でも多少リンパ球の減少(皮質)は認められたが二次小節、形質細胞は認められなかった。虫垂内注射群では抗原投与後1週以内で死亡したものではリンパ濾胞中心

部の大食細胞の著明な増加と絨毛上皮の剥脱、濾胞構造の崩壊、壊死が認められたが(写真2)6週以上生存した例では以上の変化は認められず、正常虫垂に比して大食細胞の増加がみられたが胚中心の形成はなかった。

静注群においては、脾の赤髄、肺、肝、腎に菌塊が散在しているが、(写真3)その周辺部の細胞反応は少く、この菌の抗原性の特殊性を物語るものとする。

皮内反応の経時的な変化を図6、7、8に示したが、2週目では各群共に6時間に反応のピークが移動し、6週目になると24時間に最強の反応を示す遅延型反応にもどった。この皮内反応のピークが移動することについては抗原感作による血清抗体の上昇が遅延型反応を修飾したものと考えられる。

対照実験として腸パララクチンを抗原として0.3mlを同様にして投与した結果を図9に示したが、これによる

図6 大腸菌感作後2週目内反応

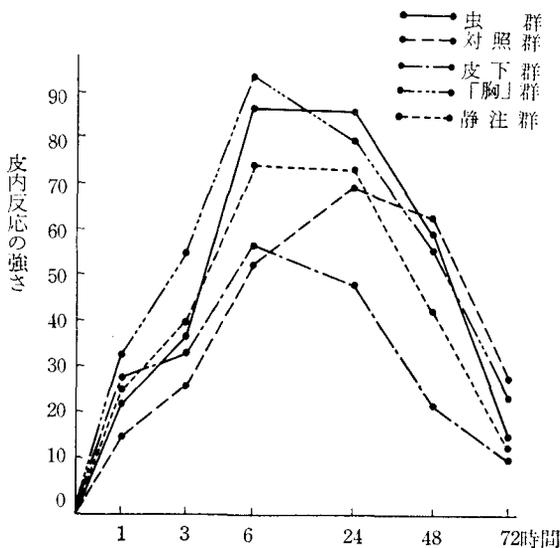


図7 大腸菌感作後4週目皮内反応

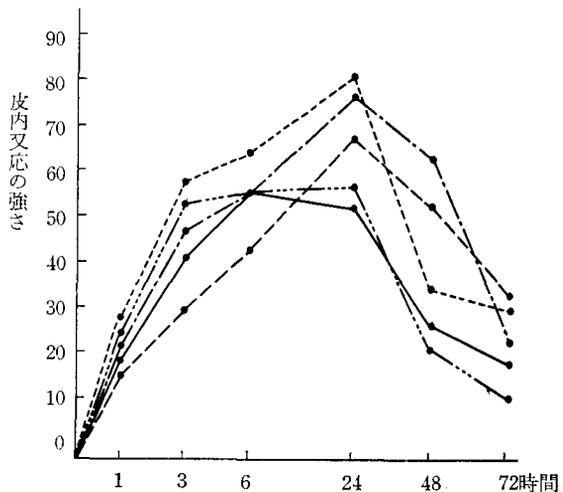
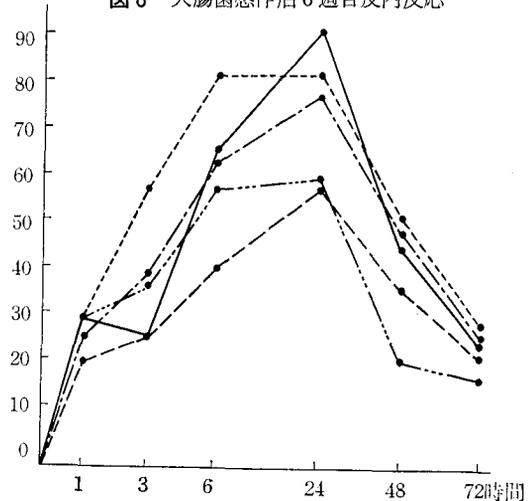
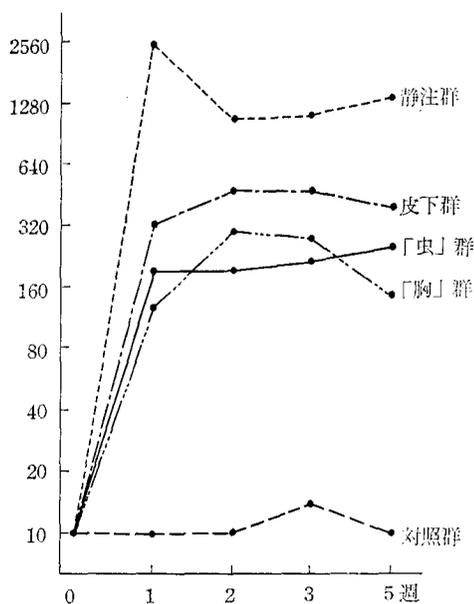


図8 大腸菌感作後6週目皮内反応



と各群共に感作后1週目で160倍から1280倍の凝集素価が認められ、それが5週まで持続して認められた。最高の抗体価を示したのが静注群であり「胸」群、「虫」群は共に低い値を示したが、「虫」群は3週から上昇を示しているが「胸」群は反対に下降を示す傾向が認められた。

図9 腸パラワクチン感作后凝集素価



総括並に考按

常在腸内細菌としての大腸菌に対する宿主側の動態を新生仔家兎を用いて経時的に観察したが、その結果、生后4週まではMD抗体は検出できず、その後漸次上昇して12週で成熟家兎の平均抗体価と同等に達した。それにもなって皮内反応が即時型反応から遅延型反応に移行することもわかった。MD反応によって検出される大腸菌に対する自然抗体は健康成熟家兎で平均40倍であり最高320倍を示すものもあり自然抗体価としてはかなり高い値を示している。中村ら⁷⁸⁾は同様に *E. coli* O13を用い、菌凝集反応で観察しているが、それによると健康成熟家兎の凝集素価は40—160倍を示したと報告している。又松島ら⁹⁾¹⁰⁾はヒトにおいて観察した結果、新生児で平均40倍、乳児期で45倍の陽性率を示している。このことからMD反応と菌凝集反応との抗体検出感度が異っているために比較することはできないが、健康家兎において腸内細菌群に対する自然抗体の産生がかなり高い値で認められることは異論のないところである。生后まもなく腸管系に入り込んでくる非病原性細菌群の腸管内での増殖及び定着に対して、宿主側は母体から移行し

た抗体及びリンパ組織の成熟をまって抗体の産生をもって対処すると考えられる。大腸菌に対するMD抗体が生后4週まで認められなかったが、このMD抗体が菌に対する防禦反応にあずかるという証明はなされていない。しかし皮内反応はかなり強く紅斑の中心部は硬結を示した。このことは細胞性抗体の関与を示すものであるし、最近研究されている分泌型抗体も防禦作用に重要な役割を演じているとも考えられる。近年 Broberger & Perlmann¹¹⁾は潰瘍性大腸炎が腸内細菌群による生体感作にその成因を求めているし、Asherson¹²⁾らは家兎を *E. coli* 064で感作し下痢を主症状として死亡した感作家兎の大腸、回腸の表在性粘膜上皮及び深部の分泌腺が螢光抗体法によって特異的に染色されたことを報告している。これらの実験から考えて、生体は常在する腸内細菌群の各々に対して抗体を産生し防禦していると思われる。

新生期に抗原の侵襲を受けることにより、しかも長期間感作状態が続いている場合、抗原量が微量であるとしても免疫学的寛容を惹起することなく、その逆に抗体産生への行程をたどるということは、非常に興味のかれる問題と思われる。最近まで免疫学的非感応性 (immunological Paralysis) は大量の抗原を投与することによって引き起こされると考えられていたが、Dresser¹³⁾や Mitchison¹⁴⁾らは抗原としてBSA, BGGを用いてマウスにその微量(μg のオーダー)を投与することによって免疫学的非感応性を惹起せしめた。これらの実験から免疫学的寛容をおこさせるのに2つのzoneつまりlow dose zoneとhigh dose zoneがあるとする考えが生れてきた。さらに他の抗原(OA, ジフテリヤトキソイド)においてもこの関係が認められlow-zone toleranceをおこすには抗原の種類に関係なく量的な閾値が存在すると推測した。又 Nossal¹⁵⁾らは *Salmonella adelaide* flagellinを用いて“two dose zone” toleranceをおこし得たことを報告している。このことから Mitchisonは免疫適格細胞に対し M^{-8} (モル)の抗原が作用した場合免疫学的非感応性になり、大食細胞を介して M^{-7} の抗原が作用するとprimed cellとなりそれにさらに M^{-5} の抗原が作用すると非感応性へ、 M^{10-} の抗原で形質細胞へ移行すると考えている。新生時期に腸内細菌が生体内に侵入した場合どの程度の抗原量になるのか不明であるし、又直接抗原を注射した場合の抗原量も測定していないため、推測の域を脱しないが、おそらくlow dose zoneとhigh dose zoneの中間に抗原刺激が属していたと考えられるが、又逆に腸内細菌(大腸菌抗原)は上記の現象が認められないものかもしれないがこの点については今

後の研究をまたねばならない。

新生期に大腸菌抗原を直接胸腺及び虫垂に注射した場合の免疫学的反応態度にかなりの差が認められたが、Waksman¹⁶⁻¹⁹⁾らはBSA, EAを胸腺内に直接注射した結果、遅延型、即時型皮内反応及び血球凝集素産生能も共に低下することをみている。しかしMarshall & White²⁰⁾は胸腺が抗原刺激に何ら反応を示さないのは胸腺血液関門があるからであり、胸腺内に直接抗原を注射すると形質細胞及び二次小節²¹⁾が形成され蛍光抗体法によって抗体産生細胞を検出したといっている。今回の実験では胸腺内に直接抗原を注射した部位には二次小節は認められず典型的な形質細胞もみられなかった。しかし注射後10週を経過したのちの組織学的観察であるからそれらの変化が修復された可能性がある。しかしBlau²²⁾らは胸腺内に adjuvant と共に 抗原を注射した場合、その adjuvant の油滴周辺部には形質細胞が認められなかったことを報告している。いずれにしても胸腺内に直接抗原を注射することによって局所的（胸腺内）抗体産生があったとしても微量なものであり、全体の抗体価はむしろ他の部位に感作した場合に比べて低下すると考えてよいと思われる。

しかるに虫垂内に直接抗原を注射した場合は胸腺とは反対に最高の抗体価の上昇をみた。

このことは虫垂内に存在する大量の大食細胞がこれに関与していると想像される。何となれば抗体産生への過程で大食胞による抗原処理が重要なステップ²²⁾²³⁾として現在はっきりと確定されているからである。普通健康家兔の虫垂内には大食細胞が豊富に存在し被覆上皮を通して侵入してくる大量の菌を貪食している。リンパ濾胞のリンパ球様細胞にも貪食顆粒を有するものもみられ、濾胞で産生されるリンパ球のほとんどが大食細胞に移行するように思われる。しかも虫垂においては粘膜上皮下及び濾胞接合部には形質細胞が認められるがその他の部にはほとんど存在しないために、細菌を貪食した大食細胞がその抗原に対する抗体産生への指令を周囲のリンパ球に直接与えることにより免疫適格細胞になり他の免疫臓器で抗体を産生するようになるのか、又は大食細胞自身が他の免疫臓器へ転移してその部の免疫担当細胞に作用するかは別として、とも角虫垂その場での抗体産生は行なわれなると考えられる。このことは胸腺と形態学的にやや類似性を持つものである。しかし腸パラワクチンを抗原として用いた場合、胸腺内注射群は共にかなり低い凝集価を示したが3、5週になると虫垂内注射群の抗体価は除々に上昇を示したが、胸腺内注射群は2週をピークにして下降を示している。Blau²⁴⁾²⁵⁾によると抗原は

(ある種の抗原を除いて)容易に胸腺内に入り込み関門の存在を否定しているが、この点も考慮すると、大腸菌抗原の場合は再感作であり、腸パラワクチンの場合は初感作であると考えらるならば胸腺は一次反応に対しては多少効果が弱くにしても反応するが、二次反応においては他のリンパ組織とかなり趣きを異にすると推測することが出来るがこの点についてはさらに検討されなければならない。

今回の実験成績にみられた胸腺と虫垂の反応態度の差は、大量の大食細胞の存在の有無に帰すると考えざるを得ない。さらに胸腺摘出後に虫垂内抗原直接注射群では胸腺内注射群よりも低い値を示したことは、虫垂の機能が胸腺によってかなり影響をうけることを示唆している。これらを総括して考えるに虫垂は中心性リンパ組織としての criteria を充分満足するものではなく、むしろ末梢性リンパ組織しかも腸管系由来の外來抗原の侵襲に対処する防禦機構のうえで重要な部分と考えたい。今回の実験系から虫垂の中心性リンパ組織としての役割を肯定又は否定するにはかなりの議論の余地が残されており、今後の直接的な証明が期待される。

結 語

健康家兔の常在性腸内細菌群から大腸菌を分離、増菌し加熱抽出法により抗原を作製した。

1) その抗原を用いて新生仔期から成熟期までの健康家兔の MD 抗体価と皮内反応を検べた。

MD 抗体価は生後5週目から検出され漸次上昇し12週目で平均40倍の抗体価を示した。皮内反応は生後4週目から陽性を示し、即時型皮内反応を示すが、8週をすぎると遅延型皮内反応を示した。成熟家兔の皮内反応の組織像はツベルクリン皮内反応のそれと類似していた。

2) 新生仔期に大腸菌抽出抗原を直接胸腺内、虫垂内、胸腺摘出後虫垂内に注射し MD 抗体価と皮内反応を観察した結果、胸腺内、胸腺摘出後虫垂内注射群は MD 抗体価、皮内反応共に最も低くあらわれ、虫垂内注射群が最高値を示した。

3) 成熟家兔に大腸菌生菌を直接胸腺、虫垂内に注射し同様に観察した結果、虫垂内注射群が最も高い MD 抗体価を示し、胸腺内注射群はかなりの抑制がみられた。皮内反応は感作後2週目に全群共即時型反応を示したが、6週后にはもとの遅延型反応にもどった。

4) 腸パラワクチンを成熟家兔に同様の方法で投与した結果、虫垂内、胸腺内注射群共に対照群に比し低い菌凝集素産生能を示したが、虫垂内注射群では除々に抗体価の上昇をみたが、胸腺内注射群では2週をピークに抗体

価の低下がみられた。

5) 胸腺内に直接抗原を投与した場合、二次小節の形成及び形質細胞の出現は認められなかった。

6) 以上の実験成績からウサギ虫垂が中心性リンパ組織としての機能を有する可能性は低く、むしろ末梢性リンパ組織しかも腸管系由来の外来抗原の侵襲に対処す

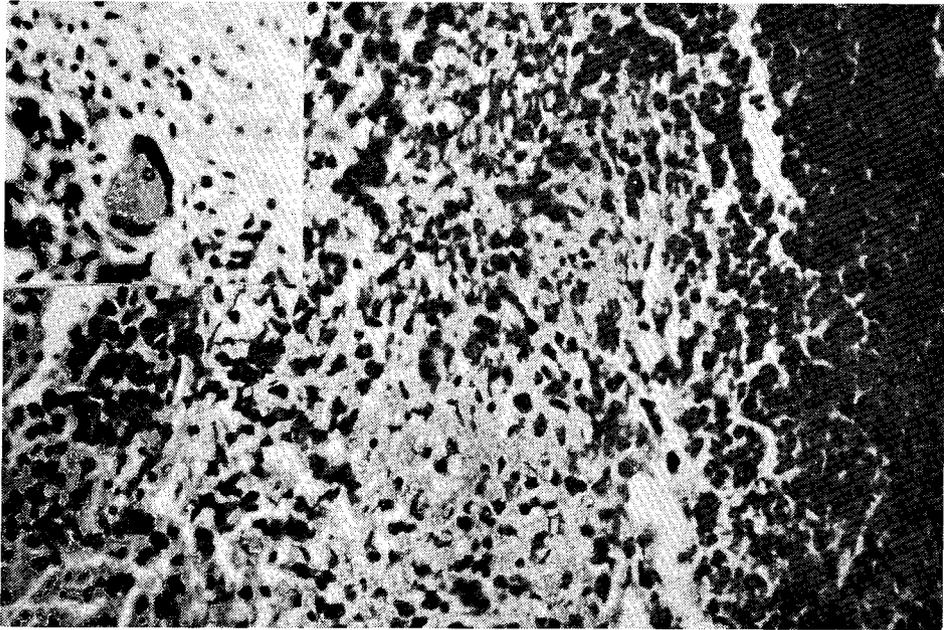


写真1 胸腺にみられた肉芽腫の組織像(生菌直接胸腺内投与群)(N)壊死部で、それを結合組織、線維芽細胞、単核球、リンパ球が取り囲み、時として巨細胞(R)を認める。

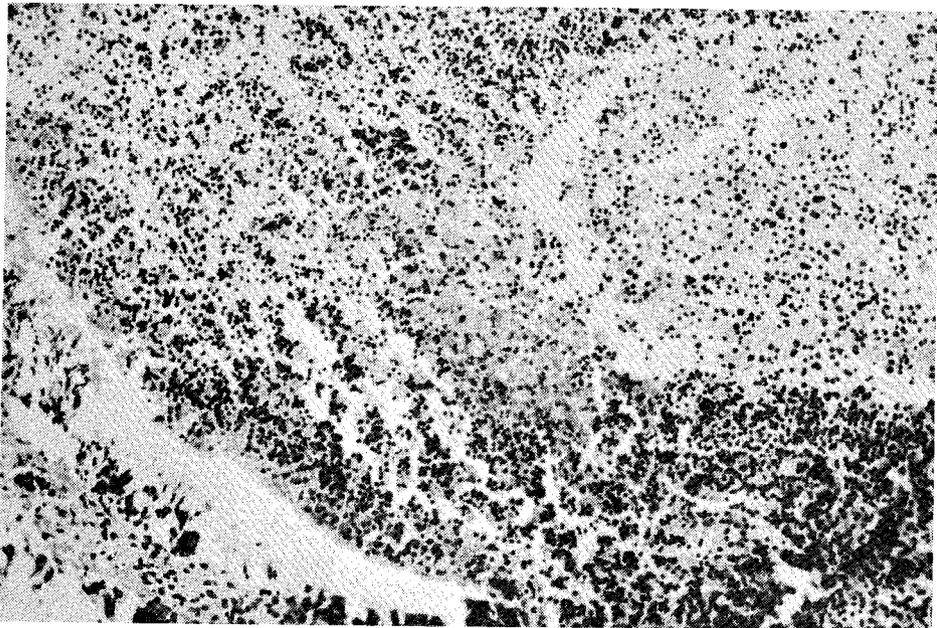


写真2 生菌直接虫垂投与群の虫垂の組織像で、粘膜上皮の離脱、濾胞中心部の大食細胞の増加と壊死と被覆上皮のみだれが認められる。

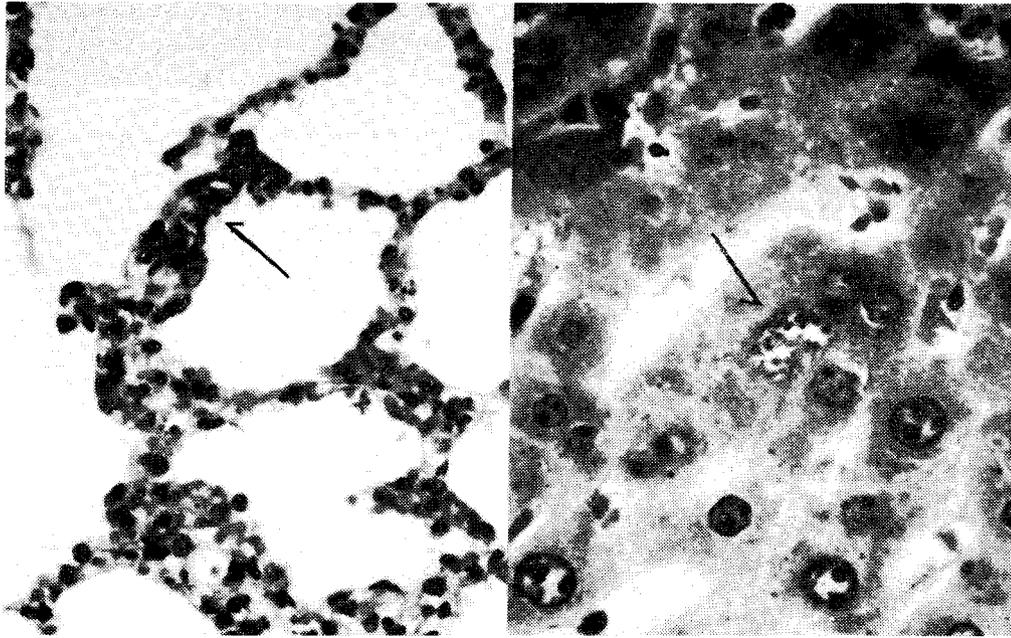


写真3 生菌静脈注射群で左は肺、右は肝であるが、菌塊が処々に認められるが(矢印)それに対する細胞反応が認められていない。

る防禦機構のうえで重要な部分と考える。

参 考 文 献

- 1) 浜田栄司：結核の研究，27-28，41，1966-67.
- 2) Friedenstein, A., & Goncharenko, I. : Nature, 205, 1113, 1965.
- 3) Gordon, H. A. : Ann.N. Y. Acad. Sc., 78, 208, 1959.
- 4) Archer, O. K., Sutherland, D. E. R., & Good, R. A. : Nature, 200, 337, 1963.
- 5) Middlebrook, G., & Dubos, R. : J. Exp. Med., 88, 521, 1948.
- 6) 小野勝男, 高橋義夫：結核の研究，9, 1, 1958.
- 7) 中村 実：日本小児科学会雑誌，63, 2864, 1959.
- 8) 松村竜雄： " , 65, 971, 1961.
- 9) 松島 敏： " , 63, 958, 1959.
- 10) 松本泰男： " , 63, 1999, 1595.
- 11) Broberger, O., & Perlmann, P., : J. Exp. Med., 110, 657, 1959.
- 12) Asherson, G. L., & Holborow, E. J. : Immunol. 10, 161, 1966.
- 13) Dresser, D. W. : Immunol., 5, 378, 1962.
- 14) Mitchison, N. A. : Regulation of the Antibody Response, p54 (1968) Bernhard Cindner, Charles C Thomas Publisher.
- 15) Shellam, G. R., & Nossal, G. J. V. : Immunol., 14, 273, 1968.
- 16) Scott, D. W., & Waksman, B. H. : J. Immunol., 102, 101, 1969.
- 17) Blau, J. N., & Waksman, B. H. : Immunol., 7, 332, 1964.
- 18) Horiuchi, A., & Waksman, B. H. : J. Immunol., 100, 974, 1968.
- 19) Horiuchi, A., & Waksman, B. H. : J. Immunol., 101, 1322, 1968.
- 20) Marshall, A. H. E., & White, R. G. : Brit. J. Exp. Path., 42, 379, 1961.
- 21) 栗屋和彦：日血会誌，26, 164, 1963.
- 22) Fishman, M. : J. Exp. Med., 144, 837, 1961.
- 23) Unanue, E., & Askonas, B., : J. Exp. Med., 127, 915, 1968.
- 24) Blau, J. N. : Immunol., 13, 231, 1967.
- 25) Blau, J. N. : Nature, 215, 1073, 1967.