

原 著

リファンピシンの免疫抑制作用

藤原 寛・根来 茂・露 口 泉 夫

大阪府立羽曳野病院

岸 本 進

熊本大学医学部第2内科

受付 昭和 50 年 12 月 4 日

IMMUNOSUPPRESSIVE EFFECTS OF RIFAMPICIN

Hiroshi FUJIWARA*, Shigeru NEGORO, Izuo TSUYUGUCHI
and Susumu KISHIMOTO

(Received for publication December 4, 1975)

It is well known that Rifampicin (RFP) is one of the effective antituberculous drugs. Although reports on the immunosuppressive activity of RFP have been accumulating, it has not been thoroughly analysed whether immunosuppressive effects of RFP are mediated by thymus-derived T or bone marrow-derived B lymphocytes. In this paper, immunosuppressive effects of RFP on the functions of T and B lymphocytes were investigated in mice.

Following responses were found to be suppressed by RFP :

- 1) Humoral immune response to sheep red blood cells (SRBC) both *in vivo* and *in vitro* (Fig. 1, Fig. 2 and Fig. 3).
- 2) Induction of cell-mediated cytotoxicity to the allogeneic cells, which is one of the cell-mediated immunity (Table).
- 3) Humoral immune response to a T-independent antigen, polyvinylpyrrolidone (PVP)(Fig. 4).
- 4) Mitogenic response and nonspecific anti-SRBC response elicited by lipopolysaccharide (LPS) from *E. coli* (Fig. 5, Fig. 6 and Fig. 7).
- 5) Mitogenic activity of concanavalin A (Con A) (Fig. 7).

Data described above suggest that RFP has the suppressive effect on functions of both T and B lymphocytes. It remains to be resolved whether or not the immunosuppressive effects of RFP as described are mediated through the suppressive effect of RFP on macrophages.

緒 言

リファンピシン (RFP) は強力な抗結核剤であることは周知の事実であるが^{1)~6)}, 最近, その免疫抑制作用についても注目されるようになってきた。Păunescu⁷⁾ の報告以来, ヒトおよび実験動物に対する RFP の免疫抑制効果はいくつか報告^{8)~14)} されているけれども, それ

が免疫反応のどの点に作用するのか, 特に胸腺由来のリンパ球 (Tリンパ球) や骨髄由来のリンパ球 (Bリンパ球) に対してどのような影響があるのかという点についての報告は少ない。われわれは, マウスを使用し, ヒツジ赤血球 (SRBC) や polyvinylpyrrolidone (PVP) を抗原とする実験系, allogeneic cell に対する cell-mediated cytotoxicity (CMC) の系, あるいは mitogen を使つ

* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, Habikino-shi, Osaka 583 Japan.

た系を用いることによつて、Tリンパ球、Bリンパ球に及ぼす RFP の影響を検討した。

材料と方法

① マウス

ICR/JCL (日本クレア株式会社), C57Bl/6 (株式会社船橋農場), (C57Bl/6×DBA/2)F₁ (大村実験動物研究所)を用いた。

② 免疫方法

1) SRBC: Asever 液に浮遊したものを購入し、生食水で洗浄後50%に調製して、その0.1 mlを尾静脈に注射した。

2) PVP: PVP K90 (平均分子量36万, No. 710610, 片山化学工業株式会社)を生食水に溶解し、マウス1匹当り0.1 μgを尾静脈から投与した。

③ RFP の投与方法

市販カプセル内の RFP 粉末を乳鉢でよくすりつぶした後、0.15 M リン酸緩衝化生食水 (PBS) pH 6.4 に溶解懸濁した。そして、各マウスの注射前に攪拌器でよく攪拌し、条件を一定に保ちながら腹腔内注射を行つた。なお *in vitro* における脾細胞培養時に使用した RFP 濃度は最高 100 μg/ml であり、この場合 RFP は完全に溶解した。

④ 血清凝集素価の測定 (抗 SRBC)

マイクロタイターを用い、希釈液は0.1%ゼラチンを含む PBS を使用した。被検血清はすべて56°C, 30分間処理を行つた。

⑤ PVP 感作 SRBC の作成

Andersson ら¹⁵⁾の方法に準じた。0.05 mg/ml のタンニン酸で SRBC を室温、10分間処理し、洗浄後、最終濃度 0.1 mg/ml の PVP K15 (平均分子量1万, No. 721215, 片山化学工業株式会社)と10分間室温で混合した。その後、1%仔ウシ血清 (FCS) を含む Mg⁺・Ca⁺ 加 veronal 緩衝液 (VB⁺) で2回洗浄し、溶血斑形成細胞 (PFC) を測定する場合は50%に、血清溶血素価を測定する場合は2%になるよう同緩衝液で調製した。

⑥ 血清溶血素価の測定 (抗 PVP)

マイクロタイターを用いた。希釈液には、上記の1% FCS を含む VB⁺ を使用した。まず非働化した被検血清 0.025 ml を倍々希釈し、そこへ希釈液を 0.025 ml 加えた。次に、上記のとおり作成した PVP 感作 SRBC (2%) 0.025 ml を入れ、最後に正常モルモット血清 (8倍希釈) を 0.025 ml 加えた。37°C, 30分間インキュベイト後、完全溶血を示す最大希釈倍数から溶血素価を決定した。なお標的赤血球のコントロールとしては、ウシ血清アルブミン感作 SRBC を、PVP の時と同様にタンニン酸処理 SRBC を用いて作成したが、この場合はほとんど溶血を示さなかつた。

⑦ PFC 数の測定

1) Jerne 法¹⁶⁾: 基底層には1.4%アガロースを用いた。50°C に保つた 0.7% アガロース 2 ml に 50% SRBC を約 0.08 ml, 脾細胞浮遊液 0.1~0.2 ml を入れて、すばやく基底層の上一面に展開した後、37°C, 1時間インキュベイトを行つた。

④ 直接法: その後、10倍希釈正常モルモット血清を 37°C, 30分間作用させた後、溶血斑数を算定した。

⑤ 間接法: 1時間インキュベイト後、100倍希釈のウサギ抗マウス γ_2 グロブリン抗血清 (C3H マウスミエローマ X 5563 の血清および腹水から精製した γ_2 グロブリンによつてウサギを免疫して作成した抗血清で、これは直接 PFC を 85% 抑制する)を 37°C, 1時間半作用させた後、10倍希釈正常モルモット血清と共に37°C, 30分間インキュベイトして溶血斑数を測定した。

2) Cunningham 法¹⁷⁾: ここでは直接法のみを行つた。脾細胞浮遊液 0.5 ml に 50% 赤血球 (SRBC あるいは PVP 感作 SRBC) 0.05 ml, 正常モルモット血清 (1/20 量の SRBC で 3回吸収) 0.05 ml を加えて攪拌した後すぐにそのうちの 0.2 ml を chamber へ注入し、パラフィンで封入した。37°C, 45分間インキュベイト後、顕微鏡で確認しながら溶血斑数を算定した。

⑧ *in vitro* における脾細胞の培養

Marbrook の方法¹⁸⁾に準じた。培養液は RPMI1640 に10% FCS, ペニシリン G 100 u/ml, ストレプトマイシン100 μg/ml を添加して用い、培養外液には 10⁻⁴M2-メルカプトエタノールを更に加えた。37°C, 5% CO₂-95% 湿潤空気の条件下で4~5日間培養後、PFC の測定あるいは cytotoxicity の測定を行つた。RFP は培養内液・外液とも、各種の濃度になるように溶解させた。

⑨ Cytotoxicity の測定

Brunner らの方法¹⁹⁾²⁰⁾に従つた。⁵¹Cr でラベルした mastocytoma P-815-X2 (これは DBA 由来の腫瘍細胞である)を標的細胞として、感作脾細胞と共に37°C, 18時間インキュベイト後上清に遊離してくる ⁵¹Cr の放射能をガンマカウンターによつて測定した。% cytotoxicity は次式によつて算出した。

$$\frac{\text{実験群の遊離放射能} - \text{自然遊離放射能}}{\text{最大遊離放射能} - \text{自然遊離放射能}} \times 100$$

最大遊離放射能は、⁵¹Cr-mastocytoma を凍結融解処理した時に遊離する放射能を示す。自然遊離放射能は、非感作脾細胞と ⁵¹Cr-mastocytoma とをインキュベイトした時遊離する放射能を表わすものであり、それは最大遊離放射能の15~20%であつた。

⑩ Mitogen に対する脾細胞の反応 (DNA 合成) の測定

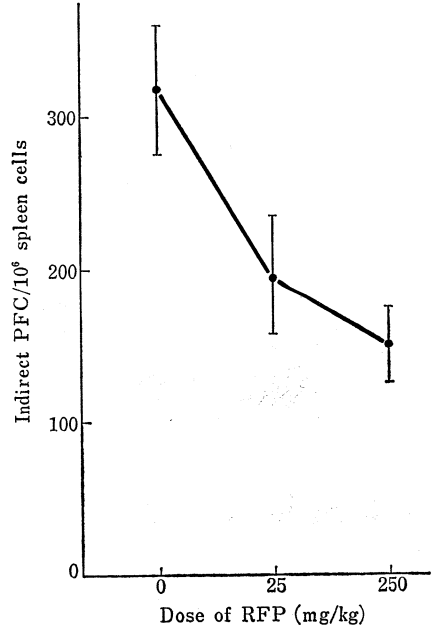
Falcon Plastic Culture Tube (No. 3033) の中に、C57Bl/6 マウス脾細胞 (10⁶/ml) 1 ml と適当な濃度の

mitogen (LPS あるいは Con A) を 0.1 ml 入れ, 更に, 各種濃度の RFP 溶液 0.1 ml または培養液のみ 0.1 ml を加えて, 37°C, 5% CO₂-95% 湿潤空気の条件下で48時間培養後, 1 μCi ³H-thymidine (5.0 Ci/mmole, Radiochemical Centre, Amersham) を加えて更に24時間培養した。培養液は RPMI1640 に10% FCS を加えて用いた。培養後, 細胞は glassfiber filter (Whatman GF/A) に集めて, 氷冷した生食水 15 ml, 氷冷した10% TCA (trichloroacetic acid) 7 ml, メタノール 3 ml の順に洗った後乾燥させた。この filter をシンチレーションバイアルに入れ, 各バイアルにシンチレーター (DPO 5g, POPOP 0.2g をトルエン 1,000 ml に溶解させた溶液) 6 ml を加えて, Packard-Tri-Carb 液体シンチレーションカウンターで測定した。

成 績

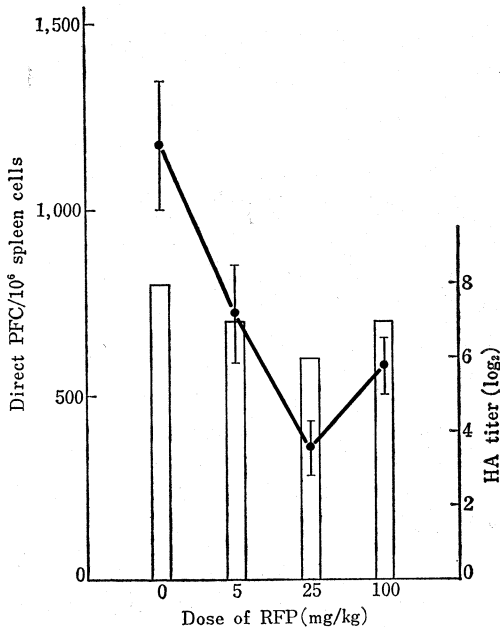
① SRBC に対する免疫反応に及ぼす RFP の影響
in vivo の実験では, ICR マウスに RFP を連日腹腔内投与して2日目に SRBC で抗原刺激を行つた。RFP 投与は続けながら, 抗原刺激後5日目に脾臓中の直接 PFC を, 12日目に間接 PFC を Jerne 法で測定した。同時に血清凝集素価も測定した (図 1, 図 2)。コントロール群には PBS のみを毎日腹腔内に注射した。RFP

Fig. 2. The Effect of RFP on the Immune Response to SRBC *In Vivo*



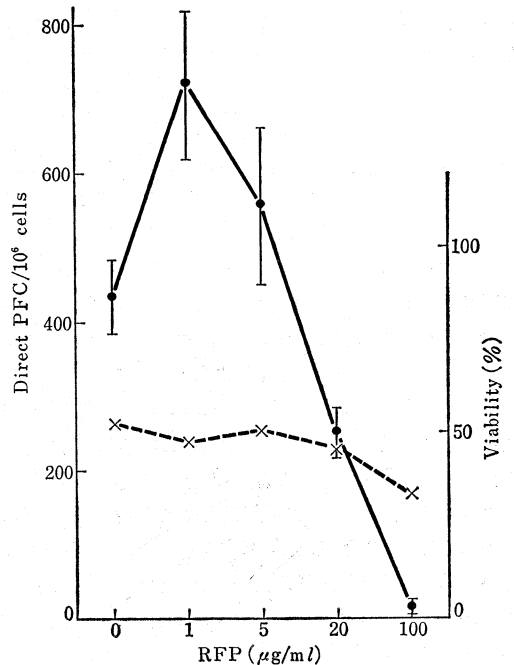
ICR mice were immunized i.v. with SRBC and treated i.p. with RFP for 14 days beginning on day -2. Number of indirect PFC in the spleen was determined on day +12. Five mice were employed for each experimental group. Vertical bars represent 1 S.E. from the mean.

Fig. 1. The Effect of RFP on the Immune Response to SRBC *In Vivo*



ICR mice were immunized i.v. with SRBC and treated i.p. with RFP for 7 days beginning on day -2. Number of direct PFC in the spleen (●—●) and serum hemagglutinin titer (histogram) were determined on day +5. Five mice were employed for each experimental group. Vertical bars represent 1 S.E. from the mean.

Fig. 3. The Effect of RFP on the Immune Response to SRBC *In Vitro*



Spleen cells from normal C57B1/6 mice were cultured with SRBC. Number of direct PFC (●—●) in cultures and the viability (×—×) of cultured cells were measured after 4 days of incubation. RFP was added to cultures at day 0. Each point indicates arithmetic mean of triplicate cultures. Vertical bars represent 1 S.E. from the mean.

Table. The Effect of RFP on Cell-mediated Cytotoxicity *In Vitro*

Dose of RFP $\mu\text{g/ml}$ of culture fluid	% cytotoxicity	% inhibition by RFP
0	38.5	
1	42.8	-11.2
5	35.1	8.8
25	24.5	36.9
100	3.0	92.2

Spleen cells from normal C57Bl/6 mice were sensitized *in vitro* with mitomycin C-treated spleen cells from (C57Bl/6 \times DBA/2) F₁ mice. RFP was added to cultures at the beginning of the incubation period. Sensitized cells were harvested after 5 days of incubation and followed by addition of ⁵¹Cr labeled mastocytoma cells (P-815-X2) that carry alloantigens of DBA/2 strain. After further 18 hours of incubation, the radioactivity of free ⁵¹Cr in the supernatant medium was assayed by counting in a well-type gamma counter.

25 mg/kg 以上を毎日投与した群では明らかに直接PFC, 間接 PFC の減少がみられ, 凝集素価も低下が認められた。しかし RFP 投与群のマウスにおいて死亡や体重減少は認められなかった。

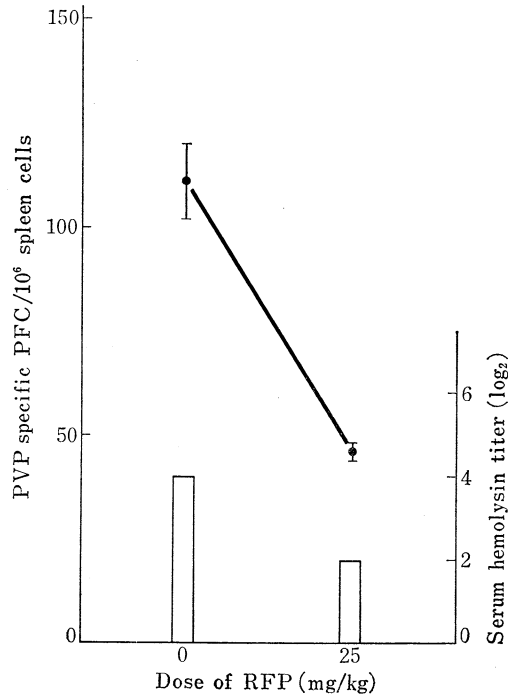
次に *in vitro* の実験では, C57Bl/6 マウス脾細胞 1×10^7 を同数の SRBC と共に Marbrook 法で, 各種濃度の RFP を加えて培養後 4 日目に, Jerne 法で直接 PFC を測定した。細胞の viability はエオジン色素排除テストによつて測定した。結果は図3のように, RFP 20 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度では明らかな PFC 減少がみられたけれども, 脾細胞の viability には著明な変化がなかった。図3では比較的低濃度の RFP を入れた時 PFC の増加傾向がみられたが, 異なったロットの FCS を用いるとこの傾向はなくなった。しかし RFP が高濃度の場合の PFC 減少傾向に変化はみられなかった。

② 細胞性免疫反応に及ぼす RFP の影響

細胞性免疫反応の一つであるところの allogeneic cell に対する CMC に及ぼす RFP の影響を検討した。C57Bl/6 マウス脾細胞 2.5×10^6 を, マイトマイシン C 40 $\mu\text{g/ml}$ で 37°C・45分間処理した (C57Bl/6 \times DBA/2)F₁ マウス脾細胞 2×10^6 と共に Marbrook の方法で 5 日間培養することによつて感作した。この培養液中に種々の濃度の RFP を添加した。培養後, ⁵¹Cr でラベルされた mastocytoma を標的細胞として測定した % cytotoxicity は表に示した。RFP 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上では cytotoxicity が著明に抑制された。なお表には示さなかったが, 培養後の細胞の viability は各群において著しい差がなかった。

③ PVP に対する免疫反応に及ぼす RFP の影響

C57Bl/6 マウスを T 細胞非依存性抗原といわれている PVP で免疫し, 免疫後 5 日目に脾臓中の直接 PFC を Cunningham 法で測定した。同時に血清溶血素価も測定

Fig. 4. The Effect of RFP on the *In Vivo* Immune Response to PVP

C57Bl/6 mice were immunized *i.v.* with PVP and treated *i.p.* with RFP for 6 days beginning on day -1. Number of PVP-specific direct PFC (●—●) and serum hemolysin titer (histogram) were determined on day +5. Five mice were employed for each experimental group. Vertical bars represent 1 S.E. from the mean.

した。RFP (25 mg/kg) は, 免疫の前日から PFC 測定日まで連日腹腔内に投与した。background PFC の測定には, ウン血清アルブミン感作 SRBC あるいは非感作 SRBC を用い, PVP 感作 SRBC による PFC 数から background PFC 数を差し引いて PVP specific PFC とした (図 4)。PFC, 溶血素価ともに, RFP 投与群では低下が認められた。

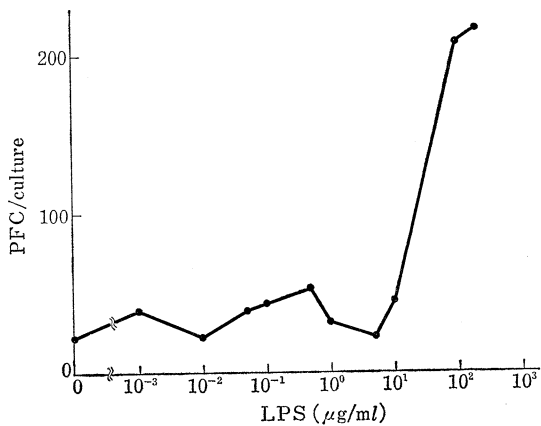
④ LPS の非特異的な抗体産生細胞増加作用に対する RFP の影響

C57Bl/6 マウス脾細胞 1×10^7 を, *E. coli* から抽出された LPS (0111:B4, Difco) と共に Marbrook 法で 4 日間培養後, SRBC に対する直接 PFC を Cunningham の方法で測定した。LPS は培養直前に PBS (pH 8.0) で 1 mg/ml に希釈し, 100°C, 1 時間処理したものを種々の濃度に調製して使用した。図5はそのdose-response 曲線である。図6は LPS 150 $\mu\text{g/ml}$ の時の PFC 増加作用に対する RFP の抑制を示したものである。

⑤ LPS および Con A の mitogenic activity に対する RFP の影響

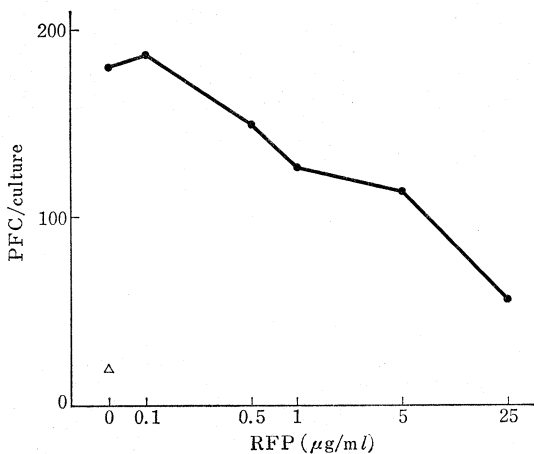
LPS または Con A (lot No. 79, Miles-Yeda Ltd.) を加えた時の脾細胞の DNA 合成増加に対する RFP の作用を検討した。予備実験において, LPS, Con A の至

Fig. 5. Nonspecific Activation of the Anti-SRBC Response by LPS *In Vitro*



Spleen cells from normal C57Bl/6 mice were cultured with various doses of LPS. Number of direct PFC to SRBC in cultures was measured after 4 days of incubation. Each point indicates arithmetic mean of triplicate cultures.

Fig. 6. The Effect of RFP on the LPS-induced Anti-SRBC Response *In Vitro*

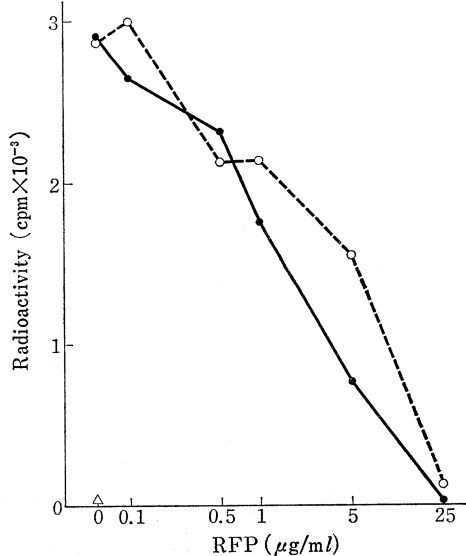


Spleen cells from normal C57Bl/6 mice were cultured with 150 µg/ml of LPS. Number of direct PFC to SRBC in cultures was measured after 4 days of incubation. RFP was added to cultures at the beginning of the incubation period. Each point indicates arithmetic mean of triplicate cultures.

●—●: Number of PFC in cultures with LPS.
 △: Number of PFC in cultures without LPS.

適濃度はそれぞれ 100 µg/ml, 0.45 µg/ml であつたので、各濃度の時の RFP の効果を図7に示した。図のたて軸は細胞内にとり込まれた ³H-thymidine のカウント数を表わしている。両者とも RFP 25 µg/ml ではほとんど完全に抑制された。

Fig. 7. The Effect of RFP on the Mitogenic Activity of LPS or Con A *In Vitro*



Spleen cells from normal C57Bl/6 mice were cultured with LPS (●—●) or with Con A (○---○). RFP was added to cultures at the beginning of the incubation period. After 48 hours, each culture tube received 1.0 µCi of ³H-thymidine. 24 hours later, ³H-thymidine incorporated into the cultured cells was measured. Each point indicates arithmetic mean of triplicate cultures.

△: ³H-thymidine incorporated into the cells cultured without mitogen.

考 察

RFP の免疫抑制作用に関する報告は前述のごとく多くみられるが、T・B リンパ球に対する作用を詳しく考察したものはほとんどない。われわれは、免疫反応に及ぼす RFP の影響、特に T・B リンパ球に対する影響をみるため、免疫反応について最もよく研究されているマウスを用いることによつて基礎的な研究を行った。

SRBC に対する抗体産生に T・B 両リンパ球の協同作用が必要なことはよく知られている^{21)~25)}ので、抗 SRBC 抗体産生が RFP によつて抑制されても、T・B リンパ球おのおのに対する影響は明らかでない。allogeneic cell に対する CMC は、Tリンパ球によるものであるといわれており²⁰⁾²⁶⁾、その誘導も胸腺細胞のみで可能なことが *in vivo* および *in vitro* において示されている²⁷⁾²⁸⁾。すなわち、この反応は Tリンパ球の機能を表わしているものであるといえるので、RFP がその誘導を抑えることから、RFP は Tリンパ球の機能に抑制的な作用をもつと思われる。このことは、Tリンパ球に特異的な mitogen である Con A^{29)~31)} の作用が抑制されることから示唆される。

つぎに B リンパ球についてみるため、まず PVP に対する免疫反応に及ぼす RFP の影響を *in vivo* におい

て検討した。PVP は、いわゆる T 細胞非依存性抗原であり¹⁵⁾³²⁾³³⁾, helper T の関与なく直接 B リンパ球に作用すると考えられているので、この反応が抑制される点から、RFP は B リンパ球の機能にも抑制的であると考えられる。しかし最近 PVP に対する反応には suppressor T が大きな影響をもっていると報告されており³⁴⁾³⁵⁾, この反応が B リンパ球のみの機能を表わしているとはいえない。そこで B リンパ球のみを非特異的に活性化させる LPS の作用に及ぼす RFP の影響を *in vitro* で検討した。LPS は、抗原の存在しない条件下で直接 B リンパ球に作用して、分裂を促進させたり、異種の赤血球に対する PFC を非特異的に増加させる^{36)~38)}。RFP はこれらの作用をも低下させることから、B リンパ球の機能に抑制的であると思われる。RFP に対する T・B 両リンパ球間の感受性の差は、DNA 合成をみる限り認められなかつたが、なお残された問題である。

Rook³⁹⁾ は RFP の免疫抑制効果として、マクロファージの抗原処理に対する抑制作用を強調し、T リンパ球や B リンパ球に対する直接作用を否定している。SRBC に対する免疫反応にマクロファージが必要であることは数多くの報告により明らかである^{40)~47)}。われわれが用いた実験系からの結果では、RFP のマクロファージに対する抑制作用は否定できない。しかしマクロファージは LPS の非特異的な B リンパ球刺激作用に対して抑制的に働くといわれている⁴⁸⁾ので、RFP がマクロファージだけを抑制するとするならば、われわれの成績を説明することは困難である。さらに Rook³⁹⁾は、ヒトのリンパ球の PHA に対する反応性に RFP が抑制効果を示さなかつたことに関して、RFP が精製されたものであることと調製後すぐに使用したことを強調している。われわれは精製された RFP (日本チバガイギー社より提供された)を使用して、*in vitro* での SRBC に対する反応に及ぼす影響を検討したが、市販カプセル内の RFP と同様な抑制パターンを得た。

結 語

RFP の免疫抑制作用、特に T・B リンパ球に及ぼす作用を、マウスを用いて検討した。SRBC に対する免疫反応は *in vivo*, *in vitro* とともに抑制された。allogeneic cell に対する CMC の誘導の抑制、Con A による細胞分裂増殖促進作用の抑制から、RFP は T リンパ球の機能に抑制的であることが示された。また T 細胞非依存性抗原 PVP に対する反応を抑制し、LPS の B リンパ球刺激作用をも抑制するので、RFP は B リンパ球の機能にも抑制的であるといえる。しかしマクロファージに対する抑制作用は否定できない。この点および T・B リンパ球間の RFP に対する感受性の違いに関しては今後の検討が必要である。

本研究の要旨は、第 49 回および第 50 回日本結核病学会総会において発表した。

稿を終るにあたりご校閲を頂いた山本和男羽曳野病院長に心から感謝いたします。

文 献

- 1) Verbist, L. and Gyselen, A. : Amer. Rev. Resp. Dis., 98 : 923, 1968.
- 2) Pines, A., Raafat, H. and Bundi, R. : Tubercle, 48 : 281, 1967.
- 3) 山本和男・桜井宏・相沢春海・井上幾之進・笹岡明一・山口亘 : 臨床と研究, 48 : 2342, 1971.
- 4) Nitti, V., Catena, E., Delli Veneri, F., De Michele, G. and Marra, A. : Amer. Rev. Resp. Dis., 103 : 329, 1971.
- 5) Newman, R., Doster, B., Murray, F. J. and Ferebee, S. : Amer. Rev. Resp. Dis., 103 : 461, 1971.
- 6) Symposium "Rifampicin in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis", Chest, 61 : 517, 1972.
- 7) Păunescu, E. : Nature, 228 : 1188, 1970.
- 8) Nilsson, B. S. : Lancet, 2 : 374, 1971.
- 9) Dajani, B. M., Canady, M. S., Thompson, J. S. and Kasik, J. E. : Lancet, 2 : 1094, 1972.
- 10) Serrou, B., Salassol, C., Joyeux, H. and Romieu, C. : Transplantation, 14 : 654, 1972.
- 11) Adler, L. T., Curley, D. M. and Fishman, M. : J. Immunol., 110 : 811, 1973.
- 12) Arioli, V., Bassi, L., Di Berardino, L. and Silvestri, L. G. : Scand. J. Resp. Dis., Suppl., 84 : 20, 1973.
- 13) Doria, G. and Agarossi, G. : Scand. J. Resp. Dis., Suppl., 84 : 23, 1973.
- 14) Osoba, D. : J. Immunol., 112 : 844, 1974.
- 15) Andersson, B. and Blomgren, H. : Cell. Immunol., 2 : 411, 1971.
- 16) Jerne, N. K. and Nordin, A. A. : Science, 140 : 405, 1963.
- 17) Cunningham, A. J. and Szenberg, A. : Immunology, 14 : 599, 1968.
- 18) Marbrook, J. : Lancet, 2 : 1279, 1967.
- 19) Brunner, K. T., Mauel, J., Cerottini, J. C. and Chapuis, B. : Immunology, 14 : 181, 1968.
- 20) Cerottini, J. C., Nordin, A. A. and Brunner, K. T. : J. Exp. Med., 134 : 553, 1971.
- 21) Claman, H. N., Chaperon, E. A. and Triplett, R. F. : J. Immunol., 97 : 828, 1966.
- 22) Claman, H. N., Chaperon, E. A. and Triplett, R. F. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 122 : 1167, 1966.
- 23) Miller, J. F. A. P. and Mitchell, G. F. : Transpl. Rev., 1 : 3, 1969.
- 24) Playfair, J. H. : Clin. Exp. Immunol., 8 : 839, 1971.
- 25) Katz, D. H. and Benacerraf, B. : Adv. Immunol., 15 : 1, 1972.
- 26) Cerottini, J. C., Nordin, A. A. and Brunner, K. T. : Nature, 228 : 1308, 1970.
- 27) Cerottini, J. C., Nordin, A. A. and Brunner, K. T. : Nature, 227 : 72, 1970.
- 28) 岸本進・重本昌三・山村雄一 : 第 2 回日本免疫学会

- 総会, 1972.
- 29) Andersson, J., Möller, G. and Sjöberg, O. : Cell. Immunol., 4 : 381, 1972.
- 30) Van den Berg, K. J. and Betel, I. : Cell. Immunol., 10 : 319, 1974.
- 31) Jacobsson, H. and Blomgren, H. : Cell. Immunol., 11 : 427, 1974.
- 32) Kerbel, R. S. and Eidinger, D. : J. Immunol., 106 : 917, 1971.
- 33) Kerbel, R. S. and Eidinger, D. : Eur. J. Immunol., 2 : 114, 1972.
- 34) Rotter, V. and Trainin, N. : Cell. Immunol., 13 : 76, 1974.
- 35) Andersson, B. and Blomgren, H. : Nature, 253 : 476, 1975.
- 36) Sjöberg, O., Andersson, J. and Möller, G. : Eur. J. Immunol., 2 : 326, 1972.
- 37) Andersson, J., Sjöberg, O. and Möller, G. : Eur. J. Immunol., 2 : 349, 1972.
- 38) Armerding, D. and Katz, D. H. : J. Exp. Med., 139 : 24, 1974.
- 39) Rook, G. A. W. : Tubercle, 54 : 291, 1973.
- 40) Mosier, D. E. : J. Exp. Med., 129 : 351, 1969.
- 41) Pierce, C. W. and Benacerraf, B. : Science, 166 : 1002, 1969.
- 42) Talmage, D. W., Radovich, J. and Hemmingsen, H. : J. Allergy, 43 : 323, 1969.
- 43) Hartmann, K., Dutton, R. W., McCarthy, M. M. and Mishell, R. I. : Cell. Immunol., 1 : 182, 1970.
- 44) Dutton, R. W., McCarthy, M. M., Mishell, R. I. and Raidt, D. J. : Cell. Immunol., 1 : 196, 1970.
- 45) Haskill, J. S., Byrt, P. and Marbrook, J. : J. Exp. Med., 131 : 57, 1970.
- 46) Shortman, K., Diener, E., Russell, P. and Armstrong, W. D. : J. Exp. Med., 131 : 461, 1970.
- 47) Unanue, E. R. : Adv. Immunol., 15 : 95, 1972.
- 48) Yoshinaga, M., Yoshinaga, A. and Waksman, B. H. : J. Exp. Med., 136 : 956, 1972.