

今村賞受賞記念講演

Mycobacterium intracellulare 感染マウスに誘導される
免疫抑制性マクロファージの性状

富岡 治 明

島根医科大学微生物・免疫学教室

〔主任：斎藤 肇教授〕

受付 平成5年7月14日

Commemorative Lecture of Receiving Imamura Memorial Prize

CHARACTERIZATION OF IMMUNOSUPPRESSIVE MACROPHAGES
INDUCED IN MICE INFECTED WITH *MYCOBACTERIUM*
INTRACELLULARE

Haruaki TOMIOKA *

[Professor and Chairman ; Dr. Hajime Saito]

(Received for publication July 14, 1993)

Functional changes in T lymphocytes and macrophages (Mφs) in host mice during the course of *Mycobacterium intracellulare* infection were studied. In both strains of mice, BALB/c or C57BL/6 (susceptible to *M. avium* complex) and CBA/JN or C3H/He (resistant to *M. avium* complex), the smooth, opaque and dome-shaped colonial (SmD) variants of *M. intracellulare* were easily eliminated from the sites after week 2 of infection. In contrast, the smooth, transparent and irregularly shaped colonial (SmT) variants showed steady growth in the former strains of mice and persisted for long time even in the latter strains of mice. No difference was found between persistence of the organisms in euthymic (+/+) and athymic (nu/nu) BALB/c mice during the first 4 weeks after infection. Thereafter, more rapid growth was seen in the spleens and lungs of nu/nu mice. Thus, matured T cells may be important for the prevention of the progression of *M. intracellulare* infection to the terminal state.

Next, the profiles of generation and characteristics of splenic Mφs which suppress the Con A mitogenic response of splenic T cells in host CBA/JN or BALB/c mice during the course of *M. intracellulare* infection were investigated. In *M. intracellulare*-infected mice, reduction in some cellular functions of host splenic T cells, such as the Con A mitogenic response and mixed leucocyte reaction, were seen around 2 weeks after infection, and this

* From the Department of Microbiology and Immunology, Shimane Medical University, Izumo, Shimane 693 Japan.

was accompanied by appearance of immunosuppressive Mφs in spleen cells (SPCs). In this phase of the infection, *M. intracellulare*-induced splenic Mφs showed a markedly increased ability to produce reactive oxygen radicals in response to phorbol myristate acetate. Thus, the expression of suppressor activity of *M. intracellulare*-induced Mφs seems to be closely linked to their activated state. Indeed, Mφs induced with various stimulants including thyoglycollate, zymosan A, OK-432, BCG, and live *M. intracellulare* possessed immunosuppressive activity as well as active oxygen producing ability. There was a significant correlation between them.

A large proportion of the immunosuppressive Mφs exhibited suppressor activity dependent on prostaglandins, long chain fatty acids and their acyl moieties, nitric oxide, and membrane functions related to microfilaments. It was also found that the generation of IL-2-reactive T cell populations in response to Con A and the expression of IL-2 receptors on them were markedly inhibited by *M. intracellulare*-induced splenic Mφs, whereas they caused no significant reduction in the IL-2-producing ability of normal SPCs. *M. tuberculosis* also induced similar types of immunosuppressive Mφs and their activity was considerably greater than those of *M. intracellulare*-induced Mφs.

Key words : Immunosuppressive macrophage, Con A mitogenesis, *M. intracellulare*, *M. tuberculosis*

キーワード : 免疫抑制性マクロファージ, Con A マイトジェネシス, *M. intracellulare*, *M. tuberculosis*

はじめに

重症抗酸菌感染宿主では、一般にT細胞やB細胞などの機能不全を中心とした免疫不応性がみられることが多く、このことがあるいは *M. avium* complex (MAC) 感染部位での菌の長期にわたる滞留性の一因をなすものとも考えられる^{1)~8)}。著者はMAC感染宿主での免疫不応性の成立メカニズムの一端を解明しようとして、特にその比較的早期に誘導される免疫抑制性マクロファージ(Mφ)の性状に関する一連の検討をおこなってきたので、以下にこれまでに得られた成績について述べたい。

1. *M. intracellulare* 感染宿主におけるMφならびにT細胞機能

1) MAC感染抵抗性とMφ機能

M. intracellulare のSmT (virulent) およびSmD (avirulent) コロニー変異株をC57BL/6, BALB/c (MAC感受性系統)あるいはC3H/He, CBA/JN (MAC抵抗性系統)マウスに静脈内感染すると、SmT株の場合、感受性系統マウスでは菌の速やかな増殖が、また抵抗性系統マウスではその滞留がみられるのに対して、SmD株ではいずれの系統マウス内でも速やかに排除されていく⁹⁾。この場合、肝での感染菌の消長を詳しく追跡してみると、SmTおよびSmD株のいずれでも感染1週目までは、*Listeria* 感染マウスなどでの感染後24時間以内の早期における肝内生菌数の一時的な減少¹⁰⁾

にみられるような肝Mφによる感染菌の排除は全く認められず、両系統マウスにおいて*M. intracellulare*はそのコロニー形態の如何を問わず、肝の常在Mφあるいは感染後に集積する炎症性Mφの殺菌作用に対して強い抵抗性を有するものと思われる。さらに、CBA/JN, C3H/He および BALB/c, C57BL/6 マウスでの*M. intracellulare*に対する宿主抵抗性の程度の差は、感染2週以後のいわゆる immune phase になって初めて明確に認められるようになることが分かった。また、Fig. 1に示すように、感染4週以降のphaseではBALB/c athymic nude マウスには euthymic マウスにはみられない急激な感染菌の増加がおこりマウスは速やかに死亡する。また別途おこなった検討⁹⁾により、感染4週前後のマウスには*M. intracellulare* 抗原に対する遅延型過敏症反応がMAC感受性と抵抗性の系統の別なく強く発現することが明らかにされた。如上の成績は、このphaseでの宿主抵抗性の発現にはT細胞依存性に活性化されたMφの果たす役割が大きいことを示唆しているものと思われる。また、MAC感受性および抵抗性の系統マウスのMφに*in vitro*培養系で*M. intracellulare*を貪食させ、5日間にわたって培養したところ、感受性系統(C57BL/6, BALB/cなど)マウスのMφでは抵抗性系統(CBA/JN, C3H/He)マウスのそれに比べて極めて速やかな菌の増殖がみられ⁹⁾、この成績からも*M. intracellulare*に対する宿主

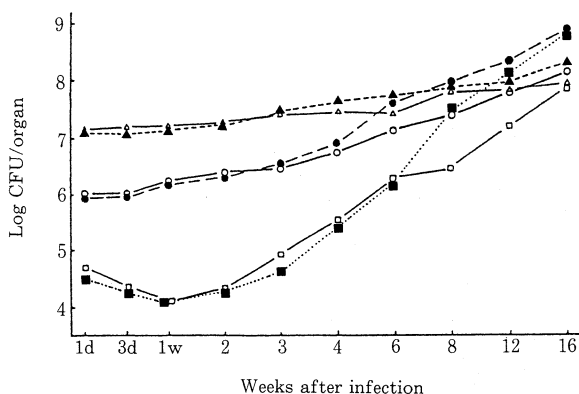


Fig. 1 Changes in viable units of SmT variants of *M. intracellulare* N-260 in visceral organs of +/+ (open symbols) and nu/nu (closed symbols) BALB/c mice. ○, ●, Spleen; △, ▲, liver; □, ■, Lungs.

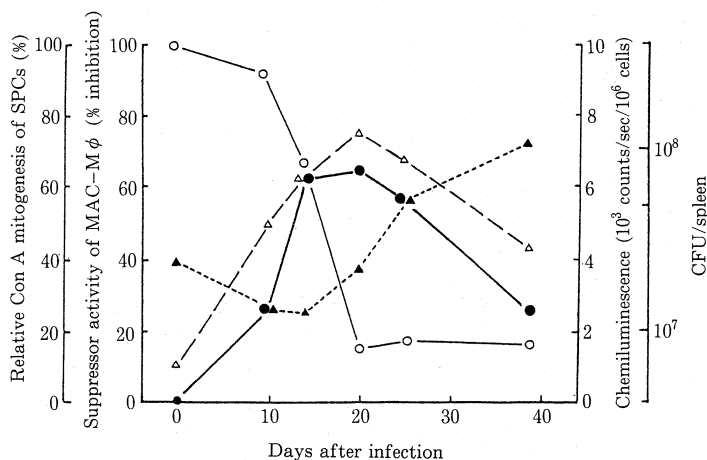


Fig. 2 Changes in Con A mitogenic response of splenic T cells (○), suppressor activity against spleen cell (SPC) mitogenesis (●) of splenic Mφs and their phorbol myristate acetate (PMA)-triggered chemiluminescence (CL) (△) during the course *M. intracellulare* infection. ▲, CFU/spleen.

抵抗性発現における Mφ 機能の重要性がうかがわれた。

2) 感染宿主での T 細胞機能の変動

M. intracellulare 感染宿主における T 細胞機能の推移について検討し、以下の知見をえた。Fig. 2 に示すように、脾細胞 (SPC) の Con A 応答能は感染 2 週後より低下し始め、その後長期間にわたってこの状態が持続したが、この場合、脾 Mφ の機能の変化についてみると、Con A mitogenesis 抑制活性と Mφ 機能亢進の 1 つの指標である化学発光能とは、並行してともに感染 2~3 週後に最も亢進し、以後は減弱するという推移をたどることが明らかになった¹¹⁾¹²⁾。また、Fig. 3 に

示すように、MAC 感受性系統 (BALB/c) マウスでは、MAC 抵抗性系統 (CBA/JN) マウスに比べて脾 Mφ の抑制性活性がより長く持続する傾向が認められた。

興味深いことには、SmT あるいは SmD 集落変異株感染マウスでの抑制性 Mφ の誘導を経時的に追跡したところ、感染 2 週目での SmT 株感染脾 Mφ の免疫抑制活性は、SmD 株感染の場合に比べてやや弱い、感染 2 週目以降での SmT 株感染脾細胞にみられる Con A 応答能の低下は、SmD 感染マウスの場合に比べてより長期にわたって持続することが明らかになった¹³⁾。

以上のことから、*M. intracellulare* 感染の比較的早

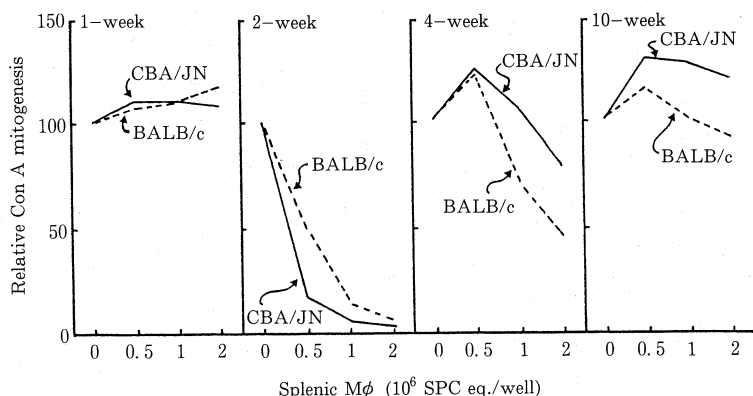


Fig. 3 Changes in immunosuppressive activity of *M. intracellulare*-induced splenic Mφs of BALB/c and CBA/JN mice during the course of infection.

期に一過性に誘導される抑制性 Mφ は、本菌感染によって惹き起こされる T 細胞の機能低下の直接の原因とはなり得ないが、感染後期にみられる抑制性 T 細胞主導型の免疫不応性の成立に何らかの役割を演じているものと考えられる。

上述したように、*M. intracellulare* 感染で誘導される脾 Mφ の免疫抑制活性とその化学発光能との間には正の相関がみられ、Fig. 4 に示すように、zymosan A, OK-432 または BCG などで誘導された腹腔 Mφ でも、一部の例外を除き、その免疫抑制活性と化学発光能との間には相関係数 0.83 の有意な正の相関がみられ¹⁴⁾、免疫抑制性 Mφ がいわゆる活性化 Mφ の裏返しの存在であるとする考えを支持するものと思われる。また、詳細は省略するが、BALB/c nude マウスでも活性の程度こそ euthymic マウスの場合の 1/4 とかなり低いながらも、euthymic マウスで誘導されるものと同様な性状を有する抑制性 Mφ が誘導されてくることから、これら抑制性 Mφ の誘導には成熟 T 細胞は必須ではないもののように思われる。

最近のわれわれの検討によれば、BALB/c マウスでの *M. intracellulare* 感染に起因した免疫抑制性 Mφ の誘導は抗 tumor necrosis factor α , β 抗体あるいは抗 interferon δ 抗体の投与 (25 または 50 μ g, 2 回) により有意にブロックされること、また、その効果は後者において前者におけるよりも大きいことが明らかにされ (未発表), これは上述の成績とよく一致するものである。

2. *M. intracellulare* 感染で誘導される免疫抑制性 Mφ の性状

Fig. 5 に示した成績より、*M. intracellulare* 感染脾細胞中の免疫抑制性細胞は主としてプラスチック附着性の Thy-1⁺ 細胞群に属するものと思われる。詳細は

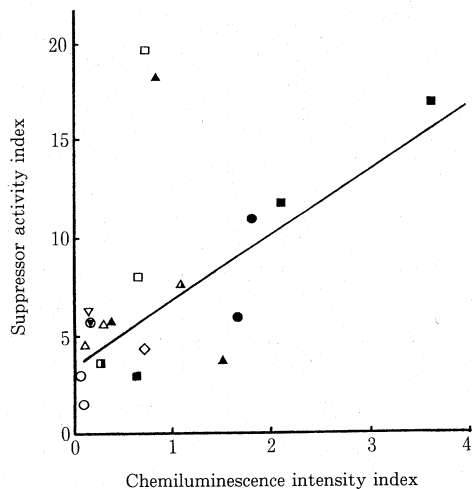


Fig. 4 Correlation between suppressor activity and active oxygen producing ability, in terms of PMA-induced chemiluminescence, of various Mφs: (○) resident Mφs; (△) thioglycollate-induced Mφs (-4d); (▽) thioglycollate-induced Mφs (-2w); (□) zymosan A-induced Mφs (-4d); (◇) zymosan A-induced Mφs (-2w); (●) OK-432-induced Mφs (-4d); (▼) OK-432-induced Mφs (-2w); (△) BCG-induced Mφs (-4d); (▲) BCG-induced Mφs (-2w); (□) *M. intracellulare*-induced Mφs (-4d); *M. intracellulare*-induced Mφs (-2w). Suppressor activity index, reciprocal of number of cells needed for 50% inhibition of T cell Con A mitogenesis $\times 10^5$. Chemiluminescence intensity index, peak value of photoemission (10^4 counts/ 10^6 cells).

省略するが、抗 Ia 抗体 + 補体処理、中性紅貪飲試験、SephadexG-10 付着試験などにより、*M. intracellulare* 感染脾 Mφ 画分中の抑制性細胞は主として、Thy-1, 2⁻, I-A⁻, I-E⁻, I-J⁻ の Mφ の population に属することが明らかになった¹¹⁾¹⁵⁾。

Table 1 は、*M. intracellulare* 並びに *M. tuberculosis* 感染マウスにおいて誘導される抑制性 Mφ の若干の性状を比較したものである。いずれの感染マウスにおいても同様な性状を有する抑制性 Mφ が脾細胞中に誘導されるが、*M. tuberculosis* 感染で誘導される Mφ の細胞当たりの抑制活性は *M. intracellulare* 感染で誘導されるものに比べると強く、しかも感染宿主に

おける肺病変の程度や肺内生菌数とよく相関することが分かった¹⁵⁾。したがって、*M. tuberculosis* あるいは *M. intracellulare* 感染により誘導される抑制性 Mφ には本質的な相違はないものである。

次に、MAC 感染脾 Mφ の Con A 刺激 T 細胞の IL-2 産生能並びに IL-2 応答性 T 細胞誘導に及ぼす作用についてみたところ、Fig. 6 に示すように、前者への阻害作用はみられず後者のみが強く抑制され、さらに MAC 感染脾 Mφ は Con A 刺激 T 細胞での IL-2 receptor の発現をも抑制することが明らかになった¹⁵⁾。同様な傾向は *M. tuberculosis* 感染マウスの脾 Mφ、さらには zymosan A, OK-432 あるいは BCG などの種々の刺激剤の投与により誘導された腹腔 Mφ にも認められた。したがって、このような性状はいわゆる活性化（あるいは刺激）Mφ に共通したものと考えられ、これらの点においても *M. intracellulare* 感染と *M. tuberculosis* 感染とは本質的に同様な性状の抑制性 Mφ が誘導されるものと考えられる。

3. *M. intracellulare* 感染で誘導される抑制性 Mφ の mediator

Table 2 は *M. intracellulare* 誘導脾 Mφ の suppressor 活性に及ぼす prostaglandin (PG) 合成阻害剤である indomethacin およびマイクロフィラメント阻害剤である cytochalasin B の影響をみたものであるが、何れにおいても部分的ながら有意な解除が認められた¹¹⁾。したがって、本抑制性 Mφ は PG を mediator としており、その活性発現には細胞膜の何らかの機能が重要な役割を演じているものと思われる。

次に遊離脂肪酸の脾 T 細胞の Con A mitogenesis,

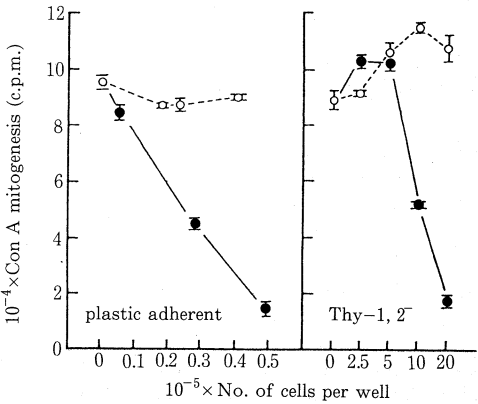


Fig. 5 Effects of plastic adherent and Thy-1, 2⁻ cell populations of normal (○) and *M. intracellulare*-induced (●) SPCs on the Con A mitogenesis of normal SPCs.

Table 1 Summary of *M. intracellulare* and *M. tuberculosis* Infections 2 Weeks after Bacterial Challenge and Immunosuppressive Activity of Splenic Mφs

Organisms 〔infection〕 dose	Body weight (g)	Spleen weight (mg)	No. of SPCs per mouse	No. of organisms per spleen	Incidence of lung lesions	Suppressor activity of Mφs ^{a)} (mean±SEM)	Suppressive Mφ units per spleen ^{b)} (mean±SEM)
None	19.7 ^{c)}	59 ^{c)}	5.8×10 ^{7 c)}	0 ^{c)}	0/5 ^{d)}	0±4	≤0.16±0.01
<i>M. intracell-</i> <i>ulare</i> 31F093 (2.5×10 ⁸)	23.0	370	2.4×10 ⁸	2.5×10 ⁶	0/5	66±4	41.2±2.6
<i>M. tuberculo-</i> <i>sis</i> H ₃₇ Rv (1.7×10 ⁷)	14.8	269	1.2×10 ⁸	1.8×10 ⁷	4/5	82±5	27.6±3.4

a) Percent reduction in Con A mitogenesis of normal SPCs (2.5×10⁵ cells/well) in the presence of 4×10⁴ of splenic Mφs from mice with or without *M. intracellulare* or *M. tuberculosis* infection is indicated. Con A (2 μg/ml)-induced SPC mitogenesis without splenic Mφs was 77±2×10³ cpm.
b) Suppressive Mφ units =(number of SPCs per spleen)÷(number of SPCs to prepare the Mφ monolayer which caused 50% inhibition of Con A blastogenesis of target splenic T cells).
c) The mean of 3 to 6 mice.
d) Mice with lung lesions/total mice.

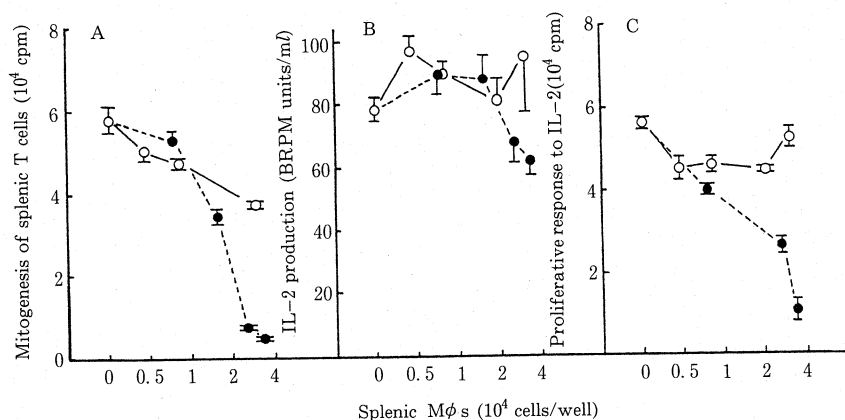


Fig. 6 Effects of *M. intracellulare*-induced splenic Mφs on mitogenic response (A), IL-2 production (B), and activation to IL-2-reactive state (C) of Con A-stimulated splenic T cells. ○, Normal Mφs ; ●, *M. intracellulare*-induced Mφs.

Table 2 Effects of Indomethacin (Indo.) and Cytochalasin B (Cyt B) on the Activity of *M. intracellulare* (*M. int.*)-induced Splenic Mφs^{a)}

<i>M. int.</i> -Mφ	treatment	No. of Mφs added	Con A mitogenesis of SPCs cocultured with <i>M. int.</i> -Mφs (10 ³ cpm±SEM ; n=3)	Residual activity of suppressive Mφs (%)
Agent	Conc'n			
—	—	—	45.6±0.6	—
—	—	6×10 ³	21.3±0.6	100
Indo.	3.2 μg/ml	6×10 ³	27.7±3.2	74
Indo.	12.5 μg/ml	6×10 ³	37.6±1.5	33
Indo.	50 μg/ml	6×10 ³	44.5±1.4	0.2
—	—	1.5×10 ⁴	1.6±0.8	100
Indo.	3.2 μg/ml	1.5×10 ⁴	1.9±0.6	99
Indo.	12.5 μg/ml	1.5×10 ⁴	3.0±0.7	97
Indo.	50 μg/ml	1.5×10 ⁴	29.6±2.5	36
—	—	—	47.6±1.2	—
—	—	6×10 ³	28.0±3.5	100
Cyt B	1.25 μM	6×10 ³	19.0±1.9	146
Cyt B	5 μM	6×10 ³	31.2±2.5	84
Cyt B	20 μM	6×10 ³	43.5±1.0	21
—	—	1.5×10 ⁴	0.6±0.1	100
Cyt B	1.25 μM	1.5×10 ⁴	0.4±0.1	100
Cyt B	5 μM	1.5×10 ⁴	1.0±0.5	99
Cyt B	20 μM	1.5×10 ⁴	28.5±2.8	41

a) *M. int.*-induced Mφs were treated with indicated agent at 37°C for 2h, thoroughly rinsed, and measured for their suppressor activity against Con A mitogenesis of normal SPCs (1.25×10⁵ cells/well).

Con A 活性化T細胞のIL-2 産生能および IL-2 反応性T細胞 subset への活性化に及ぼす影響について検討した。その結果, Table 3 に示すようにリノール酸, リノレン酸, オレイン酸, アラキドン酸などの遊離脂肪酸に, これらに対する強い抑制活性がみられ¹⁴⁾, また, これらの遊離脂肪酸と PGE との間に若干の synergism が認められた。また, 最近われわれは, phosphatidylserine や phosphatidylinositol などの phospholipid にも同様な脾細胞の Con A mitogenesis に対する抑制活性を見いだしている。これらの成績は免疫抑制性 Mφ の機能発現における mediator としての脂質成分の重要性を示唆しているもののように思われる。

詳細は省略したが, 活性酸素の scavenger (SOD および catalase) は, *M. intracellulare* 感染脾 Mφ の免疫抑制活性に対しては有意な作用を及ぼさない¹⁵⁾ こ

とから, 活性酸素分子種が mediator として働いている可能性は少ないようである。また, L-arginine 代謝阻害剤である N^G-monomethyl-L-arginine (0.5 mM) を培養系に加えたところ, *M. intracellulare* 誘導抑制性 Mφ の活性発現が有意に抑えられることが分かった。次に諸種サイトカイン (IL-1, IL-6, TNF-α および IFN-γ) の脾T細胞の Con A mitogenesis に及ぼす影響について検討したところ, Table 4 に示すように, 供試サイトカインのいずれにも有意な抑制活性は認められなかった¹²⁾。

以上の成績より, *M. intracellulare* 感染により誘導される抑制性 Mφ では, PG, 遊離脂肪酸や phospholipid などの脂質成分並びに nitricoxide などが mediator として協同作用を演じている可能性が示唆された¹⁶⁾。

Table 3 Effects of Unsaturated Long-chain Fatty Acids on IL-2 Production and IL-2 Reactive T cell Generation during SPC Con A Mitogenesis

Addition	Conc'n (μg/ml)	Relative Con A mitogenesis ^{a)} (%±SEM)	Relative IL-2 production ^{b)} (%±SEM)	IL-2-reactive T cell generation ^{c)} (%±SEM)
None		100±2	100±7	100±3
Solubilizing buffer	6.25 eq.	113±2	NT	NT
	12.5 eq.	112±4	NT	NT
	25 eq.	116±2	63±4	106±1
	50 eq.	130±2	52±8	113±4
Oleic acid	6.25	120±2	NT	NT
	12.5	111±2	NT	NT
	25	0.3±0.1	8.4±4.8	25±10
	50	0.1±0.0	1.1±0.1	0.4±0.2
Linoleic acid	6.25	129±5	NT	NT
	12.5	124±2	NT	NT
	25	13±5	3.7±1.3	11±5
	50	0.1±0.0	0.7±0.1	0.4±0.1
Linolenic acid	6.25	125±2	NT	NT
	12.5	126±0.3	NT	NT
	25	73±6	22±4	50±9
	50	0.1±0.0	6.3±0.1	0.1±0.0
Arachidonic acid	6.25	88±2	NT	NT
	12.5	59±2	NT	NT
	25	34±2	11±1	25±0.1
	50	0.1±0.0	0.7±0.0	0.3±2.7

a) SPC Con A mitogenesis in the absence of fatty acid was $68.5 \pm 1.2 \times 10^3$ cpm.

b) IL-2 activity in the 24-h culture fluid of Con A-stimulated SPCs was measured in terms of IL-2-induced proliferative response of CTLL-2 cells. Control culture gave $8.49 \pm 0.62 \times 10^3$ cpm.

c) IL-2 induced proliferation of nonadherent cells harvested from the 48-h culture of Con A-stimulated SPCs was measured. Control culture gave $67.6 \pm 2.0 \times 10^3$ cpm.

Table 4 Effect of Some Monokines and Interferon- γ on Con A Mitogenesis of SPCs^{a)}

Addition (units/ml)	SPC Con A mitogenesis (10^3 cpm $\pm$ SEM ; n=3)
None	79.1 $\pm$ 1.2
TNF- α (156)	84.2 $\pm$ 3.7
TNF- α (625)	78.0 $\pm$ 2.2
TNF- α (2,500)	75.6 $\pm$ 1.0
IFN- γ (156)	77.1 $\pm$ 1.2
IFN- γ (625)	73.0 $\pm$ 0.4
IFN- γ (2,500)	67.8 $\pm$ 0.5
IFN- γ (500)	75.5 $\pm$ 0.7
IFN- γ (500) + TNF- α (20)	72.6 $\pm$ 2.9
IFN- γ (500) + TNF- α (320)	76.3 $\pm$ 0.8
IFN- γ (500) + TNF- α (5,000)	73.1 $\pm$ 1.7
None	40.3 $\pm$ 1.3
IL-1 (6.25)	39.3 $\pm$ 0.4
IL-1 (12.5)	40.4 $\pm$ 2.1
IL-1 (100)	40.6 $\pm$ 1.1
None	31.2 $\pm$ 0.2
IL-6 (156)	32.7 $\pm$ 0.8
IL-6 (625)	31.1 $\pm$ 1.1
IL-6 (2,500)	25.9 $\pm$ 0.2

a) SPCs (2×10^5) were cultured in the medium containing 2 μ g/ml of Con A with or without addition of indicated cytokines. TNF- α , tumor necrosis factor- α ; IFN- γ , interferon- γ ; IL-1, interleukin 1; IL-6, interleukin 6.

結 語

著者らのこれまでの検討により得られた成績からすると、体内滞留性の長い抗酸菌による慢性感染宿主には、比較的感染早期に起こる M ϕ の T 細胞依存性あるいは非依存性の活性化に連動して、T 細胞機能を阻害する免疫抑制性 M ϕ が誘導され、この細胞群は T 細胞の mitogenesis に対する抑制作用などを介した何らかのメカニズムでいわゆる免疫デビエーションを招来し、抗原特異的あるいは非特異的抑制性 T 細胞を誘導し、ひいては T 細胞自身の抗原応答不全を惹き起こすものと思われる。

謝 辞

本研究の遂行に当たり終始ご指導をいただいた主任教授斎藤 肇先生、また本研究を今村賞に推薦頂いた徳永徹先生並びに露口泉夫先生、また発表の機会をお与え頂いた総会長青木正和先生並びに今村賞選考委員会の先生方に深謝致します。

文 献

- 1) 富岡治明, 斎藤 肇 : 非結核性抗酸菌症の発症要因に関する基礎的研究, 日本細菌学雑誌, 1991 ; 46 : 827-837.
- 2) 富岡治明, 斎藤 肇 : 非定型抗酸菌感染症にみられる免疫抑制—特に抑制性マクロファージの果たす役割, 化学療法の領域, 1988 ; 4 : 214-219.
- 3) Edwards D and Kirkpatrick CH : The immunology of mycobacterial diseases. Am Rev Respir Dis. 1986 ; 134 : 1062-1071.
- 4) Ellner JJ : Suppressor adherent cells in human tuberculosis. J Immunol. 1978 ; 121 : 2573-2579.
- 5) Wadee AA and Rabson AR : Production of a suppressor factor by adherent cells from *Mycobacterium tuberculosis* infected guinea pigs. Clin Exp Immunol. 1981 ; 45 : 427-432.
- 6) Watson SR, Collins FM : The specificity of

- suppressor T cells induced by chronic *Mycobacterium avium* infection in mice. Clin Exp Immunol. 1981 ; 43 : 10-19.
- 7) Turocotte R and Lemieux S : Mechanisms of action of *Mycobacterium bovis* BCG-induced suppressor cells in mitogen-induced blastogenesis. Infect Immun. 1982 ; 36 : 263-270.
 - 8) Orme I and Collins FM : Immune response to atypical mycobacteria : immunocompetence of heavily infected mice measured in vivo fails to substantiate immunosuppression data obtained in vivo. Infect Immun. 1984 ; 43 : 32-37.
 - 9) Saito H and Tomioka H : The role of macrophages in host defence mechanisms against *Mycobacterium avium* complex infection induced in mice. Res Microbiol. 1990 ; 141 : 206-212.
 - 10) Mitsuyama M, Takeya K, Nomoto K, et al. : Three phases of phagocyte contribution to resistance against *Listeria monocytogenes*. J Gen Microbiol. 1978 ; 106 : 165-171.
 - 11) Tomioka H, Saito H and Yamada Y : Characteristics of immunosuppressive macrophages induced in spleen cells by *Mycobacterium avium* complex infections in mice. J Gen Microbiol. 1990 ; 136 : 965-973.
 - 12) 富岡治明, 斎藤 肇 : *Mycobacterium avium* complex 感染マウスに誘導される免疫抑制性マクロファージの性状, 結核. 1992 ; 67 : 47-54.
 - 13) Tomioka H and Saito H : Suppressive activity of splenic macrophages induced by transparent and opaque colonial variants of *Mycobacterium avium* complex against lymphoproliferative response. Microbiol Immunol. 1993 ; 37 : 477-483.
 - 14) Tomioka H and Saito H : Characterization of immunosuppressive functions of murine peritoneal macrophages induced with various agents. J Leukocyte Biol. 1992 ; 51 : 24-31.
 - 15) Tomioka H, Saito H and Sato K : Characterization of immunosuppressive macrophages induced in host spleen cells by *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium tuberculosis* infections in mice. Microbiol Immunol. 1990 ; 34 : 283-297.
 - 16) 富岡治明, 斎藤 肇 : 細菌感染宿主に誘導される免疫抑制細胞とそのメディエーター : 感染で誘導されたマクロファージが免疫抑制メディエーターを産生, 化学と生物. 1988 ; 5 : 281-282.