

遅延型過敏症のメカニズム

京都大学結核研究所 内科第二部門

辻 周 介

Delayed Hypersensitivity は、免疫学に於ける最も古くしかも最も新しい命題の一つであり、アレルギーの概念を導き出した Tuberculin Reaction をはじめ、近年注目を集めつつある自家免疫又は腫瘍免疫の根本的なメカニズムを支配している現象である。

我々もこの数年間 Delayed Hypersensitivity 特に Tuberculin Hypersensitivity のメカニズムに関して研究を行って来たが、得られた成果は未だ甚だ微々たるものであり、この様な大問題を解明するには程遠いと言わざるを得ない。併し、今日当研究所25週年記念の日に当って、いささか考察を加えることは、今後の研究の方途を定める上にも決して無益ではあるまいと考える。

I. 抗原について

Delayed Hypersensitivity は蛋白抗原に対する免疫現象であることは、今日常識となっていてところで余り問題はない。多糖体が抗原になり得るという研究^{1)~4)}もあるが、之は常に混在する微量の蛋白が問題となる。蛋白としては、殆どあらゆる異種蛋白は感作原性を有すると考えてよいであろう。最近では、この抗原性と化学構造^{5)~7)}の関係が、簡単な合成抗原を用いて研究される様になって来たが、抗原の Antigenic Determinants の面からも Delayed Hypers. と Antibody Production が解離し得ることが推定⁸⁾されている。

要するに、抗原に関しては現象論的には大きな混乱はないと言ってよかろう。問題は抗体の側にある。

II. Delayed Hypersensitivity の抗体とは?

Delayed Hypers. が抗原抗体反応に基づく免

疫現象であるということは、何の疑義もないと一般に考えられているが、果してそうであろうか? 今迄に、誰が、いかなる方法を以てこの Delayed Hypers. の抗体を証明し得たであろうか? 答えは否である。例えば、Karush and Eisen⁹⁾ は血清中に極めて微量に存在する抗体が Delayed Hypers. を支配するものと仮定し、Levine¹⁰⁾¹¹⁾ は最近モルモットの Delayed Hypers. は血清中の比較的抗原と結合能の高い抗体によって mediate されると提唱しているが、いずれも仮説の域を出ない。又 Boyden¹²⁾¹³⁾ 等は、いわゆる Cytophilic Antibody なるものを血清中に証明し、之は Macrophages と強い Affinity を有することから、Delayed Hypers. の抗体である可能性を提起したが、Berken and Benacerraf¹⁴⁾ の最近の研究によれば、之は所謂 Opsonin 抗体に概当するものであることが判った。これらの例の様に、Delayed Hypers. の抗体を血清中に証明せんとする努力は今のところ実を結んでいないので、抗体は所謂 Cell-fixed Antibody の形で細胞中にのみ存在するものと仮定されているに過ぎないのである。従って、Delayed Hypers. のメカニズムに関して最も重要な問題の一つは、抗体あるいは抗体に類する物質の直接的な証明である。

我々は、この点に関していささか研究を重ねて来たので、その概要を述べたい。

1. Transfer Factor の証明

抗体の証明に最も便利な方法は、所謂 Passive Transfer の方法である。1945年の Chase¹⁵⁾ の実験以来、Delayed Hypers. は血清を以てしては transfer 出来ないが、腹腔、淋巴腺、脾臓等から採集した単核細胞 (Lymphoid Cells) を用うれば高率に成功すること及び之等の細胞

も生きたままで用うる必要があり、細胞を破壊した抽出液では transfer が出来ないものと一般¹⁶⁾に考えられて来た。しかるに、Lawrence¹⁷⁾はヒトに於ては種々の Delayed Hypers. が末梢血白血球破碎液によって passive transfer し得ることを見出し、この活性因子を Transfer Factor と称した。このヒトの Transfer Factor (T.F.) の特性は表 1¹⁸⁾に示す如くで、化学的には可成り安定な物質の様であり、少量を移入することにより急速に全身性の感受性を伝達し

表 1 移入因子 (T. F.) の特性

生物学的	生化学的(TFは以下の処理で影響を受けない)	免疫学的
受け手を受動感作する	25°C あるいは37°C 6時間	抗原と反応するが抗原によって中和されない
過敏性は全身性	蒸溜水融解	白血球は抗原によって脱感作される
急速に出現する	凍結融解10回	感作されていない白血球はTFを含まない
少量の白血球で有効	凍結状態で5ヶ月間の貯蔵	白血球抽出物は検出可能な体液性抗体を含まない
効果は与え手の過敏性に比例する	DNA _{se}	受動感作された受け手の過敏性ピークにおいても体液性抗体の検出不能
感作されていない与え手細胞は無効	RNA _{se}	感作は急速：それゆえに能動感作ではない
感作白血球の抽出物は全白血球と同様に有効	DNA _{se} +トリプシン	長期持続：それゆえ厳密には受動感作ではない
異種動物間の移入はできない	ザイツ濾過	受動感作された個体は頻回施行の皮膚反応に対し2次的反応を示さるう

得、しかも興味深いことは、伝達された感受性は1~2年の長期に亘って存続し得るのである。この点に関して、かかる長期に存続する感受性は passive に伝達されたものではなく、混入抗原による Active Sensitization であるという異論¹⁹⁾が提起されたが、今日では passive であるとの支持者が多い。我々も、ヒトに於ては passive transfer されたツベルクリン感受性が年余に及んで存続し得ることを認めており、動物とヒトとの免疫学的な感受性の差を痛感している。この T.F. は Conventional Antibody ではなく、又 RNase に対して抵抗性があり所謂 m-

RNA の類でもないと言う。Lawrence はこの様にヒトでは T.F. を証明し得たが、動物ではいかにしてもその証明に成功しなかったことを強調している。又、其後²⁰⁾²¹⁾の研究によると、T.F. は可成り分子量の低い物質であってこの点からも抗体とは考えられない。この様に Lawrence の発見は Delayed Hypers. のメカニズムの解明に新しいヒントを与えたものであるが、遺憾せん動物に於て成功していないため、実験的な進歩をもたらすことが困難であった。

我々は、生物学の分野でヒトに見出された現象が、動物では絶対に見出し得ないということはある得ないと考え、動物における T.F. の追求を行つて来たのである。

まず、大城²²⁾は Myrvik²³⁾の方法に従って採集した「ツベルクリン」感作家兎の Alveolar Macrophages の水抽出液を電気泳動した一定分画を静脈内注射することにより、「ツベルクリン」感受性を正常家兎に passive transfer することに成功した。この Myrvik の方法は感作家兎に BCG 死菌を静注するいわゆる challenge を行い、結果として出来る Granulomatous Lung から多量の細胞を採集する方法であるが、この challenge を行ったこと及び細胞の水抽出液を分画して抽出液中の低分子の Inhibitor を除去したことが、偶然に動物に於ける T.F. の証明のカギとなったのである。

其後、泉²⁴⁾は検討を加えた結果、電気泳動を行わずとも単に水抽出液を蒸溜水に対して透析し、その内液を用うれば passive transfer に成功する事実を見出し、抽出液の低分子成分に伝達阻止因子の存在する可能性を立証した。更に泉は、驚いたことに、この様な動物の血清の透析内液を用いても passive transfer が可能であることを発見した。血清によって passive transfer が出来るとなると、Immediate Hypers. と Delayed Hypers. に関する従来からの基本概念、即ち前者は血清抗体の関与する現象であり後者は血清とは無関係で Cell-fixed Antibody の支配するものとの考えが根本的に動揺するわけである。併しこの点は Lawrence¹⁷⁾ の in vitro の実験成績から考えて、challenge によっ

て細胞から遊離した T.F. が血清中に一時的に混在しているもので、元來細胞由来性のものであり、常時血中を還流している血清抗体とは別のカテゴリーに入れる可きものであるから、大した問題ではないと思われた²⁵⁾。

以上の如く、challenge 及び Inhibitor の除去という二つの処置を加えることにより、従来長く不可能とされた動物における細胞成分又は血清成分による「ツベルクリン」感受性の passive transfer に成功したのであるが、伝達された感受性の存続期間、強さ、あるいは伝達するに要する T.F. の量的関係等にヒトの T.F. と可成りの差が見出された。これが、T.F. そのものの性状の差異に基づくのか又はヒトとウサギの体質的な感受性のちがいによるものかは、尚検討を要する点である。

しからば、このウサギの T.F. はいかなる化学性状をもつ物質であるのか。この点の追求こそ Delayed Hypers. のメカニズムの解明に直結する問題であり、主として岡田²⁶⁾が検討したところである。

細胞抽出液を、Sephadex G200 のカラムを用いて分画すると、図1の如き pattern を示す。之を分子量の大きい方から FC₁, FC₂, FC₃, FC₄ の四分画に分割採集して、夫々別々に正常ウサギに transfer した成績が、表2及び3である。FC₃ のみに典型的な Delayed Type の感受性が伝達されたことがわかる。この FC₃ は Albumin と Lysozyme の中間の分子量を有する分画で、之を Sephadex G25 によって PC₁ 及び PC₂ の二分画に再分画すると(図2)大分子量の分画 PC₁ に伝達能の存在することが判った。この FC₃ の PC₁ を Analytical Ultracentrifugation にかけた結果が、図3に示す如くでほぼ単一のピークを示し、その沈降係数は 3.2 S と計算された。すなわち、肺胞細胞中に含まれる T.F. は、分子量は70,000~15,000 の間で 3.2 S の沈降係数を有する比較的 low molecular weight の蛋白又は Polypeptide と思われる。

次に、血漿を同じく Sephadex G 200 によって分画したのが図4である。分子量の大きい方から FS₁, FS₂, FS₃, FS₄ 及び FS₅ と分けて夫々

図1 V.C. ウサギ Alveolar Macrophage 抽出液の Sephadex G-200 Gel Filtration による分劃

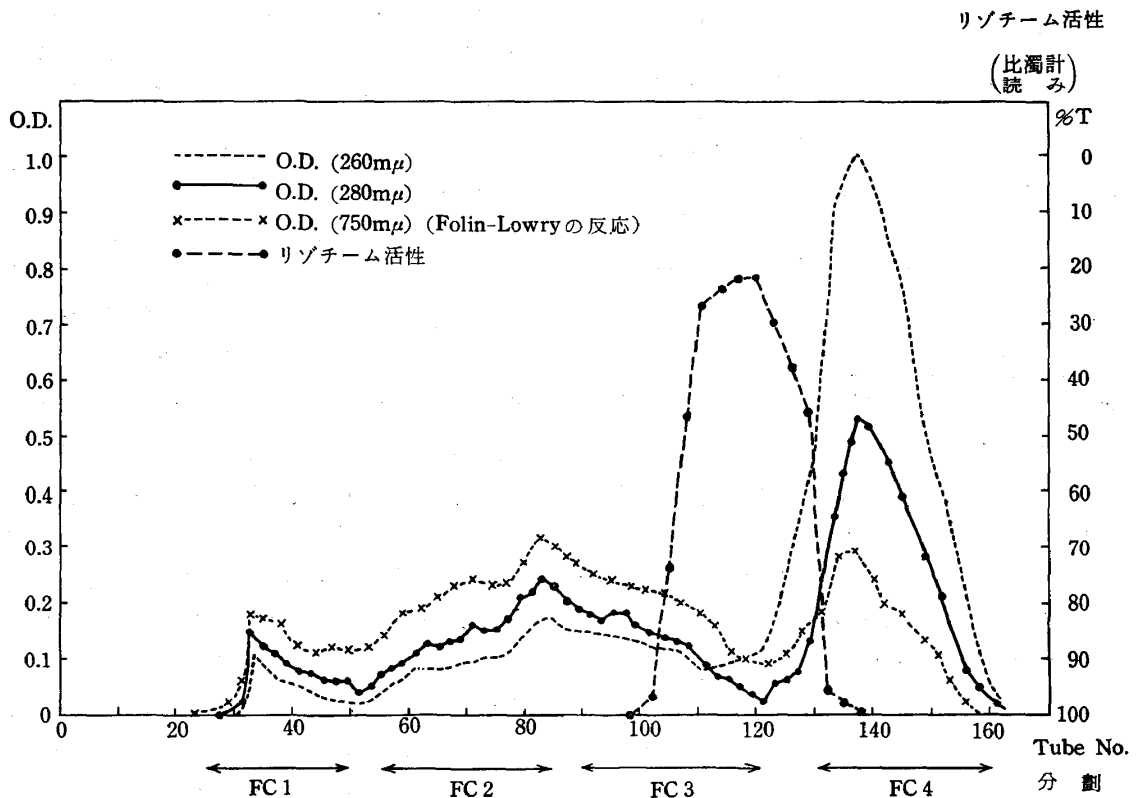
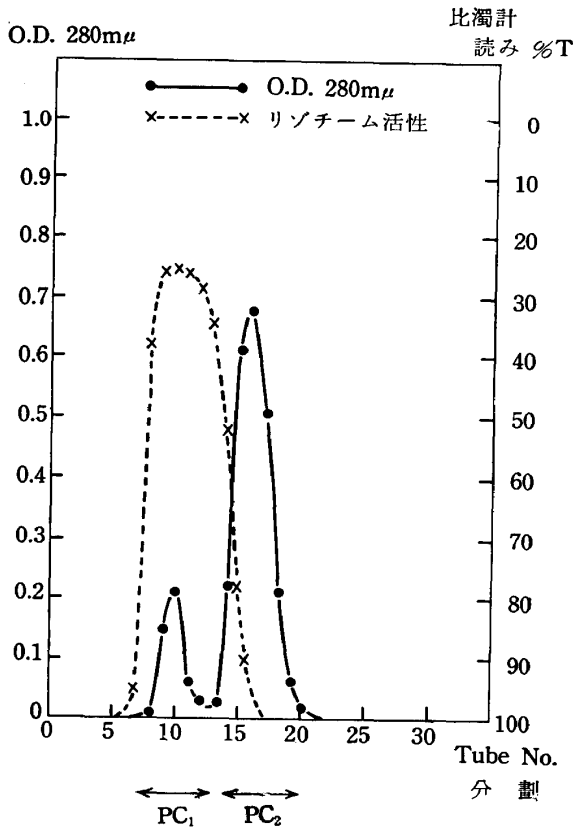


図2 FC₃ の Sephadex G-25 による細分割



transfer 実験を行った結果が表 4, 5 である。FS₄ 殊に之を Sephadex G25 によって再分画した大きい方の分画 PS₁ に明かな伝達能を認めた。更に細胞の場合とは異って、FS₁ に殊にその蒸留水透析内液又は FS₁ を DEAE Cellulose Column によって分画 (図 5) した P₄ の分画に著明な伝達能が認められた。このうち FS₄ はカラム上の性質から考えて、細胞より分離した Factor FC₃ と恐らく同一のものと考えられる。FS₁ は超遠心の成績 (図 6) から 17S の他に 7S

の contamination を有する蛋白である。蛋白であることは、FS₁ をトリプシンによって消化した後に伝達能が消失することからも明かである。又この FS₁ 分画は、図7及び表6に示す如く著明な抗体作用を具有しているのである。Immunoelectrophoresis では、α₂-Macroglobulin の他に γ₁M (又は γ₁A) を含んでいる。

この FS₁ により伝達された感受性は、ツベルクリン感受性と全く区別つかない Delayed Type のものであるが、血清抗体と分離が出来ていない現在之を直ちに真の T.F. によるものと断じるわけにはゆかない。

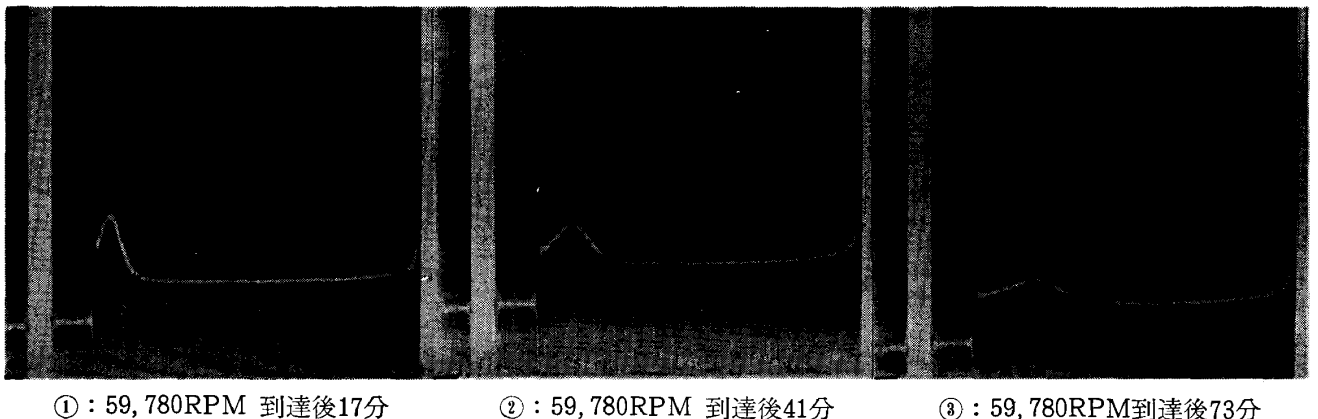
以上の如く、ウサギのツベルクリン感受性の T.F. として、少くとも一種類の比較的 low molecular weight の Antibody ではないが Antibody Fragment に一致する沈降係数を有する物質を分離し得たのである。

2. Delayed Hypersensitivity の特異性

上述の如く T.F. は比較的 low molecular weight の蛋白又はペプチドと考えられるが、抗体に比較して遙に小さな分子構造のうちに、いかにして抗原に対する特異性が保持されるのか甚だ興味深い問題であると考えられるが、勿論之に対する解答は将来の問題である。ただ 3.2 S という分子の大きさから、Papain Digested Antibody Fragment を想定した場合、その Specificity の研究が Delayed Type と Immediate Type の二つの Hypersensitivity の間の橋がかりに役立つことと想像せられる。

いわゆる Delayed Hypers. の脱感作という現

図 3 V.C. ウサギ Alveolar Macrophage 抽出液分劃 FC₃ のシュリーレン沈降図形



① : 59,780RPM 到達後17分

② : 59,780RPM 到達後41分

③ : 59,780RPM到達後73分

図 4 V.C. ウサギ血漿の Sephadex G-200 による分割と感作赤血球凝集抗体の分布

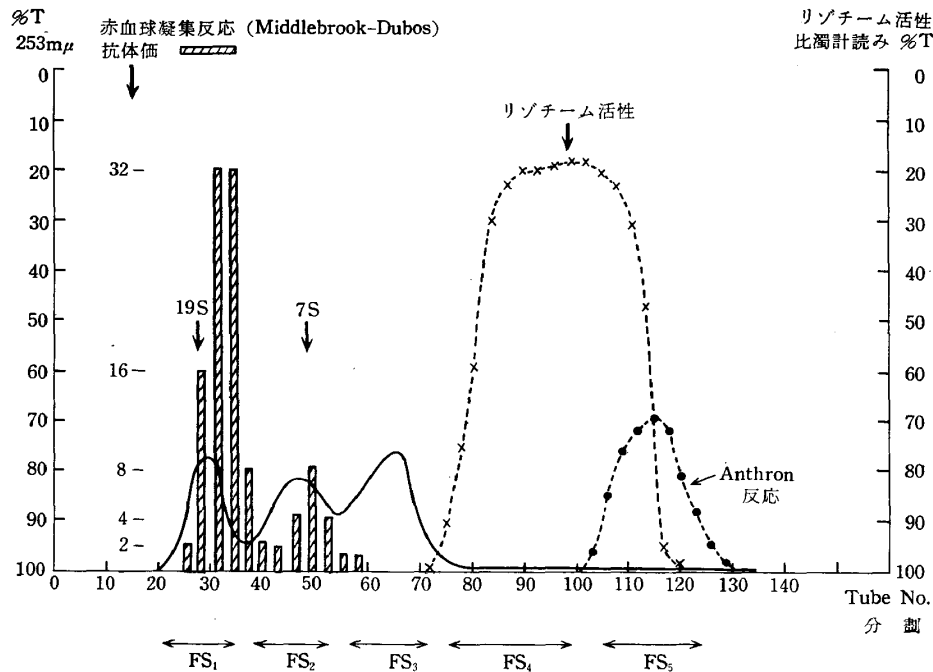


表 4 V.C. ウサギ血漿の Sephadex G-200 分割によるツベルクリン感受性伝達実験

分 割	処 理 法	血 清 相 当 量 ml	蛋 白 量 mg	Recipient のツベルクリン反応 (1:10 O.T. 発赤径 mm)													
				静 脈 内 投 与 後 の 日 数													
				0			1			3			7				
				時間 5	24	48	5	24	48	5	24	48	5	24	48		
FS ₁	PBS-EDTA に対して48時間透析内液上清	40	341	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FS ₁	同上 36時間透析	40	356	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FS ₁	同上 36時間透析	30	247	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FS ₂	同上 48時間透析	40	216	—	—	—	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FS ₂	同上 36時間透析	40	244	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FS ₂	同上 36時間透析	30	165	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FS ₃	同上 48時間透析	40	450	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FS ₃	同上 36時間透析	40	436	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FS ₃	同上 36時間透析	30	360	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FS ₅	Sephadex G-25 により脱塩	30		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FS ₅	同 上	30		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FS ₅	同 上	30		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

象は、我々の観点からすれば、細胞表面に拘着している T.F. を流血中に遊離せしめることによって、細胞の反応性を減弱せしめることと解釈出来るのであるが、之が必ずしも非常に

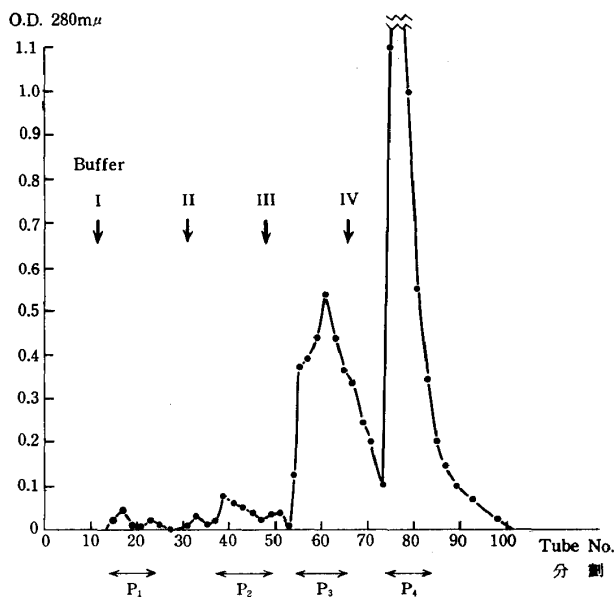
specific に行われるものでもない様な実験データが得られた。

即ち、泉²⁷⁾ は、モルモットを Bovine Serum Albumin (BSA) + Freund's Complete Adjuvant

表 5 V.C. ウサギ及び N. ウサギ血漿の Sephadex G-200 による分割 FS₄ のツベルクリン感受性伝達実験

Donor	分 割	細 分 割	原 血 漿 量	蛋 白 量	Recipient のツベルクリン反応 (1:10 O.T. 発赤径 mm)											
					静 脈 内 投 与 後 の 日 数											
					0			1			3			7		
					時間 5	24	48	5	24	48	5	24	48	5	24	48
V.C.	FS ₄	PS ₁	10	0.8	—	—	—	—	—	—	—	++	++	±	++	+
		PS ₂			—	—	—	—	—	—	—	+	—	±	+	±
	FS ₄	PS ₁	20	1.6	—	—	—	—	+	+	—	+	+	—	+	+
		PS ₂			—	—	—	—	—	—	—	±	±	—	±	—
	FS ₄	PS ₁	20	1.2	—	—	—	—	±	±	—	++	+	—	±	—
		PS ₂			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	FS ₄	PS ₁	20	1.8	—	—	—	—	—	—	—	++	+	—	±	±
		PS ₁	30	4.8	—	—	—	—	—	—	—	++	+	—	±	±
—					—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
PS ₂		35	4.8	—	—	—	±	+	±	—	±	±	±	±	±	
	—			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
N.	FS ₄	PS ₁	20	1.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	FS ₄	PS ₁	20	1.0	—	—	—	—	—	—	±	—	—	—	—	—
	FS ₄	PS ₁	20	2.0	—	—	—	±	—	—	±	—	—	—	—	—
	FS ₄	PS ₁	20	2.0	—	—	—	±	—	—	—	—	—	—	—	—

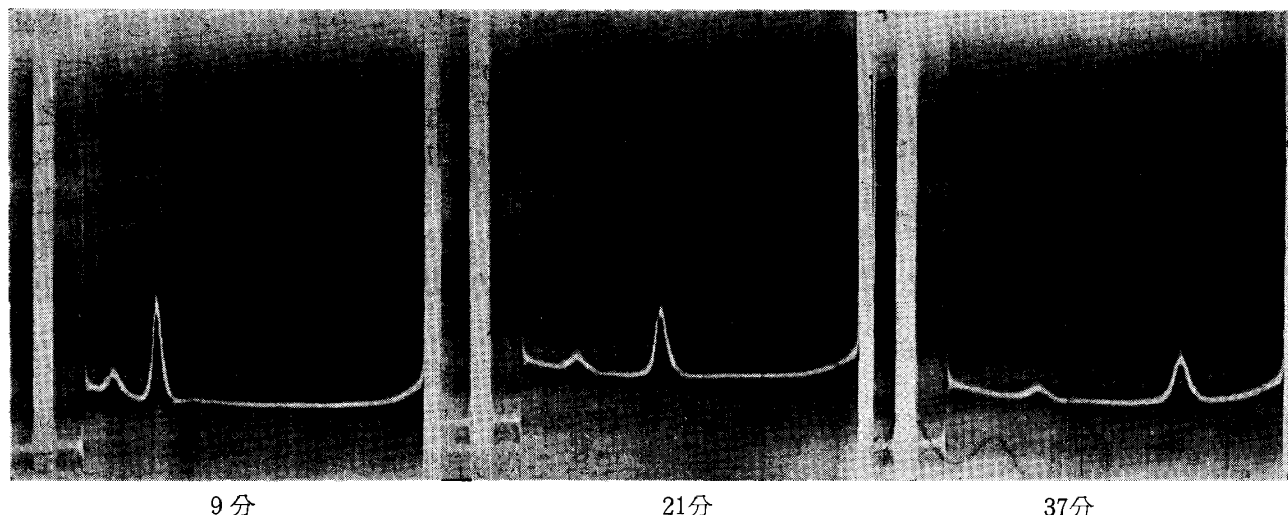
図 5 FS₁ の DEAE-Cellulose カラム クロマトグラフィー



で感作し、表 7 に示す如く、ツベルクリン及び BSA に対し delayed の Hypers. (Skin 及び Cor-

nea Reaction)をも Humoral Sensitivity (PCA) をも呈する様になった動物を、BCG 死菌の静注によって脱感作したのである。表 8 に示す如く、静注後 3 日目位までは、ツベルクリンに対してのみならず、BSA に対しても Skin 及び Cornea の Delayed Hypers. が消失するのに対し、此間血清抗体の方は何の影響も受けないことを知った。即ち、結核死菌の静注によって、撰択的に Delayed Hypers. のみが脱感作されるが、この際ツベルクリンとは無関係の BSA に対する Delayed Hypers. も非特異的に脱感作されるのである。Uhr and Pappenheimer²⁸⁾ は、2 種の蛋白で Delayed Hypers. をおこさせたモルモットに Soluble な抗原を以て脱感作すると、極めて抗原特異的な脱感作をおこすが、脱感作後 24 時間迄は両者共に反応が減弱しており、之は脱感作による一時的な淋巴球の減少 (24 時間まで) に基くものであると言っている。

図 6 V.C. ウサギ血漿 FS₁-P₄ のシュリーレン沈降図形



9分 21分 37分

表 6 N., V., V.C. ウサギ血清及びその Sephadex G-200 分割による Middlebrook-Dubos 感作赤血球凝集反応, 溶血反応成績

		稀 釈 倍 数	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048	対照 1
凝 集 反 応	N.	血 清	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	V.	血 清	+	+	+	+	+	±	-	-	-	-	-
	V.FS ₁	(1mg/ml)	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	V.FS ₂	(1mg/ml)	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	V.FS ₃	(1mg/ml)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	V.C.	血 清	+	+	+	+	+	+	+	±	-	-	-
	V.C.FS ₁	(1mg/ml)	+	+	+	+	+	±	-	-	-	-	-
	V.C.FS ₂	(1mg/ml)	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-
	V.C.FS ₃	(1mg/ml)	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	溶 血 反 応	N.	血 清	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V.		血 清	+	+	+	+	+	+	+	+	±	-	-
V.FS ₁		(1mg/ml)	+	+	+	+	+	+	±	-	-	-	-
V.FS ₂		(1mg/ml)	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V.FS ₃		(1mg/ml)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V.C.		血 清	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	-
V.C.FS ₁		(1mg/ml)	+	+	+	+	+	+	+	±	-	-	-
V.C.FS ₂		(1mg/ml)	+	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-
V.C.FS ₃		(1mg/ml)	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-

対照 1 : 4 倍稀釈試料と非感作血球 ; 対照 2 : 生理的食塩水と非感作血球(-)

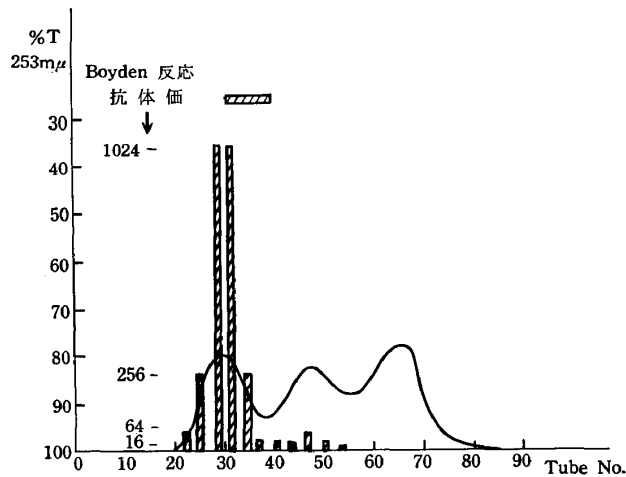
()内は蛋白質濃度を示す。

泉の実験では、白血球減少は3日以上もつづいているにも拘らず Hypers. が回復して来ていること、及び同様な実験をウサギで行った場合、白血球殊に単核球の減少は極めて軽微であるにも拘らず脱感作は著明である等の理由によって、今の所現象が淋巴球の減少にのみよるもの

ではあるまいと考えている。但し、この点は更に充分な吟味を要することであろう。

更に、Asherson and Stone²⁹⁾の提唱する Immune Deviation の現象即ち、Particulate Antigen の静脈内注射の前処置によって Delayed Hypers. のみを selective に specific に inhibit

図7 Sephadex G-200 カラムによる V.C. ウサギ血漿の分割と Boyden 反応抗体の分布



する現象の面からも Particulate Antigen を以てする脱感作実験は, Delayed Hypers. のメカニズムの解明に新しい一面を開くのではないかと予想される。

この場合必然的に, Particles を喰喰する細胞即ち Macrophages の役割が頭に浮んで来るのである。

III Delayed Hypersensitivity における Macrophages の意義

図8は上述の我々の知見を基として, Delayed Hypers. 成立に対する Macrophages の役

割を, Humoral Antibody Hypers. における場合と比較してシエマ化したものである。Delayed Hypers. 成立の一要件と考えられている Freund's Complete Adjuvant の役目は, 之によって Reticuloendothelial System 即ち Macrophages を刺戟し, Transfer Factor 製造の準備状態を作ることにあると考える。この場合結核菌体又はその成分が用いられているから, 必然的に結核抗原に対する T.F. が製造され蓄積されるのであるが, その同じ細胞が感作抗原(この場合は BSA)と反応して特異的な BSA-T.F. を作り蓄積するであろう。この状態が Delayed Hypers. の状態である。

之に対して, BCG 死菌静注による脱感作を行うと, Macrophages は死菌を喰喰すると共に結核の T.F. を放出するが, 抗原による Cytotoxicity のために (Favour の Lympholysis に類する?) 共存する BSA-T.F. をも放出するに至るのではあるまいか。即ち, Delayed Hypers. の成立には T.F. の蓄積即ち細胞の感作という意味で Macrophages の段階が必要であり, この Macrophages 活性化ということが Complete Adjuvant の役目であると考える。

一方 Humoral Antibody は, Imcomplete Adjuvant の作用により Macrophages にやはり何

図 8

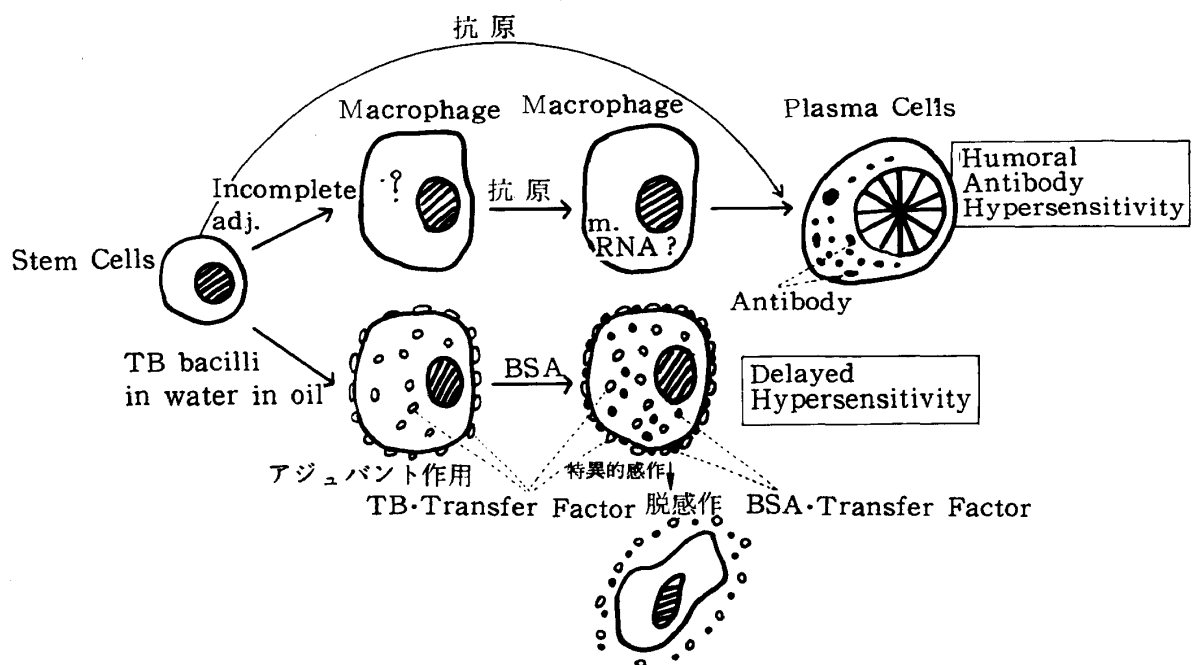


表 7 BSA 感作モルモット (Freund の Complete Adjuvant 使用) の免疫反応

感作量 (mg)	反応の種類	感 作 後 日 数(週)				
		1	2	3	5	10
10	皮膚反応		I	I	I	I
		D		+	+	+
			D	D	D	D
	角膜反応	—	—	+	+	+
	PCA	—	+	+	+	+
5	皮膚反応		I	I	I	I
		D		+	+	+
			D	D	D	D
	角膜反応	—	—	+	+	+
	PCA	+?	+	+	+	+
1	皮膚反応	—	I	I	I	I
			+	+	+	+
			D	D	D	D
	角膜反応	—	+	+	+	+
	PCA	—	+	+	+	+
0.1	皮膚反応	I	I	I	I	I
			+	+	+	+
			D	D	D	D
	角膜反応	—	+	+	+	+
	PCA	+	+	+	+	+
0.01	皮膚反応	I	I	I	I	I
				+	+	+
				D	D	D
	角膜反応	—	—	+	+	+
	PCA	+	+	+	+	+

I : 即時型反応 D : 遅延型反応

らかの刺戟を与え、その結果として Macrophages が抗原に対する Messenger RNA を作製し、之が抗体産生細胞に Information を与えて Antibody が作製されるという過程が、Fishman and Adler³⁰⁾ の実験からも推定されるが、前述の泉の実験又は Immune Deviation の現象からすると、Humoral Antibody Production は必ずしも Macrophages の段階を通過する必要がなく、直接抗原と抗体産生細胞との間の関係が主であるため、Particulate Antigen による

脱感作が起らないのではないかと想像する。

兎に角、Delayed Hypers. のメカニズムが我々の乏しい実験結果によって直ちに解明する筈もないが、従来習慣的に用いられて来た Cell-fixed Antibody なる語を、遠からず Transfer Factor (あるいは Delayed Hypersensitivity Factor) と言いかえることが出来るのではないかと考える。又 Macrophages の役割を重視することは、結核症の Histopathology 又はツベルクリン反応の Histology に於て、古くから知

表 8 BSA 1mg (Freund の Complete Adjuvant 使用) 感作モルモット
における BCG 死菌 1mg 静注 Challenge の影響

抗 原	反 応 の 種 類	Challenge 前	Challenge 後 日 数				
			1	3	5	7	10
BSA	皮 膚 反 応	I	I	I	I	I	I
		+			+	+	+
	D			D?	D	D	
	角 膜 反 応	+	-	-	±	+	+
	PCA	+	+	+	+	+	+
ツベルクリン	皮 膚 反 応	D	-	-	D	D	D
	角 膜 反 応	+	-	-	+	+	+
	血 清 反 応	+	+	+	+	+	+

I : 即時型反応 D : 遅延型反応

られた所見と一致することでもある。

我々の研究が, Delayed Hypers. の今後の研究の進歩に幾分でも役立てば幸せと考え, 臆説をも省みずここに披露した次第である。

文 献

- 1) Baer, H. and Chaparas, S.D., Science, **146**, 245, 1964
- 2) Baer, H. and Chaparas, S.D., Amer. Rev. Resp. Dis, **88**, 28, 1963
- 3) Chaparas, S.D. and Baer, H., Amer. Rev. Resp. Dis. **89**, 41, 1964
- 4) Baer, H. and Chaparas, S.D., J. Immunol, **96**, 353, 1966
- 5) Leskowitz, S., J. Immunol, **89**, 434, 1962
- 6) Kanter, F.S., Ojeda, A. and Benacerraf, B., J. Exp. Med. **117**, 55, 1963
- 7) Benacerraf, B., Ojeda, A., and Maurer, P.H., J. Exp. Med. **118**, 945, 1963
- 8) Leskowitz, S., Jones, V.E., and Zak, S., J. Exp. Med. **123**, 229, 1966
- 9) Karush, F., and Eisen, H.N., Science, **136**, 1032, 1962
- 10) Levine, B.B., J. Exp. Med. **121**, 873, 1965
- 11) Levine, B.B., Science, **149**, 205, 1965
- 12) Boyden, S.V. and Sorkin, E., Immunology, **4**, 244, 1961
- 13) Boyden, S.V., Immunology, **7**, 474, 1964
- 14) Berken, A. and Benacerraf, B., J. Exp. Med. **123**, 119, 1966
- 15) Chase, M.W., Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **59**, 134, 1945
- 16) Waksman, B.H., Cellular and Humoral Aspects of Hypersensitive States, Edited by H.S. Lawrence, p. 174, Paul B. Hoeber, Inc., New York, 1959
- 17) Lawrence, H.S., Cellular and Humoral Aspects of Hypersensitive States, Edited by H.S. Lawrence, p. 279, Paul B. Hoeber, Inc., New York., 1959
- 18) A.J. Crowle 著, 辻周介, 寺村文男共訳 遅延型過敏症, 31頁, 医学書院より引用
- 19) Metaxas, M.N. and Metaxas-Buehler, M., J. Immunol, **75**, 333, 1955
- 20) Lawrence, H.S., Al-Askari, S., David, J., Franklin, E.C., and Zweiman, B., Trans. Assoc. Amer., Physicians, **76**, 84, 1963
- 21) Baram, P. and Mosko, M.M., Immunology, **8**, 461, 1965
- 22) 大城盛夫, 京大結研紀要第12巻, 165頁, 1964
- 23) Myrvik, Q.N., Leak, E.S. and Fariss, B., J. Immunol. **86**, 128, 1961
- 24) 泉孝英, アレルギー第13巻, 583頁, 1964
- 25) Tsuji, S., Oshima, S., Oshiro, M., and Izumi, T., J. Immunol, **93**, 838, 1964
- 26) 岡田長保, 京大結研紀要第14巻, 130頁, 1966
- 27) 泉孝英, 第15回日本アレルギー学会総会, 昭和40年10月. 第41回日本結核病学会総会, 昭和41年6月
- 28) Uhr, J.W. and Pappenheimer, A.M., Jr., J. Exp. Med. **108**, 891, 1958
- 29) Asherson, G.L. and Stone, S.H., Immunology, **9**, 205, 1965
- 30) Fishman, M. and Adler, A.L., J. Exp. Med, **117**, 595, 1963.