

一 男性不妊における主要組織適合抗原 (HLA) および免疫 globulin にかんする研究 一

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 石神襄次教授)

真 弓 研 介

A STUDY OF HLA ANTIGEN AND IMMUNOGLOBULIN IN MALE INFERTILITY

Kensuke MAXUMI

*From the Department of Urology, The Kobe University School of Medicine
(Director: Prof. J. Ishigami, M. D.)*

For the purpose of immunological investigation of male infertility, lymphocytes of 50 patients with germ cell aplasia diagnosed by testicular biopsy and 50 normal controls were examined for HLA antigen by microcytotoxicity test.

The level of serum and seminal-plasma immunoglobulin of 216 patients with oligospermia, 91 with azoospermia and 50 normal controls were studied using the single radial immunodiffusion method.

1) HLA-BW35 was found in 38% of 50 patients with germ cell aplasia and 8% of 50 normal controls. HLA-BW35 was associated with male infertility at a significant level ($p < 0.005$).

2) In infertility patients, it was revealed that serum immunoglobulin level was much more increased than that in normal controls, and the level of patients with azoospermia was the highest among the patients.

3) In infertility patients, seminal-plasma immunoglobulin level was much more increased than that in normal controls, and the mean value in patients with azoospermia was the highest among the patients.

4) In patients who were found to have HLA-BW35, seminal-plasma immunoglobulin level was much more increased than that in patients not having HLA-BW35.

緒 言

男性不妊の原因は大別して、造精機転障害、精路通過障害、副性器障害および性功能不全の4つに分けられるが、なかでも造精機転障害によるものが大部分を占める。辜丸の造精機転障害のなかで、Klinefelter症候群、停留辜丸、および流行性耳下腺炎性辜丸炎などその病因が判明するものは比較的まれで、ほとんどのものは原因不明である。これら造精機転障害の発生機序については種々の説があり、その一つの考え方として、本症の発症過程に免疫学的な機序が想定されている。つまり辜丸の造精機転障害の成立に自己免疫あるいは異種抗原による免疫反応が関与すると考えられている。しかし、現在に至るも男性不妊発生の原因と

して免疫学的機序が考えられる傍証はあっても、それを断定しうるデータはきわめて貧弱である。この点より原因不明の男性不妊、いわゆる特発性男性不妊の原因究明の目的で、まずその背景を探索すべく本症の発生に関与する特殊な遺伝的あるいは免疫学的素因の存否について検討を試みた。すなわち今回、著者は造精機転障害に基づく無精子症とヒト主要組織適合抗原の一つである HLA 抗原との関連性を検索した。その結果、本症発生の一部が免疫応答遺伝子座のあるものに何らかの関係を有するとの成績を得たので報告する。また乏精子症を含む男性不妊の血漿免疫グロブリンおよび精漿免疫グロブリンを測定した。

無精子症においてはこれら免疫グロブリン値と HLA 抗原系および辜丸生検像との関係を検討し、少

数例ではあるが免疫グロブリン値を指標としたステロイド療法をおこなった。

研究対象および方法

研究対象は神戸大学医学部泌尿器科を受診した男性不妊患者のうち、明らかな基礎疾患および合併症を認めない、いわゆる特発性男性不妊 307 例である。そのうち乏精子症は 216 例で、Grade I および II と軽症・中等度のものが 123 例（以下 Oligo I, II 群とする）、Grade III と高度乏精子症例が 93 例（以下 Oligo III 群とする）であった。Grade I とは精子数が精液 1 ml あたり 4000 万～1500 万であり、Grade II とは同様に精液 1 ml あたり 1500 万～500 万、Grade III は精液 1 ml あたり 500 万以下とした。無精子症は 91 例で（以下 Azoo 群とする）全例に睾丸生検を施行した。対照は実子を持つ 23 歳から 37 歳の成人正常男子 50 名である（以下 Normo 群とする）。

これら対象について、① HLA 抗原系 (Locus A, Locus B)、② 血漿免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM)、および③精漿中免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM) を検索した。なお HLA 抗原系については睾丸生検にて germ cell aplasia の像を呈した無精子症 50 例および対照の男子 50 名についておこなった。最後に HLA 抗原系と免疫グロブリンの関係および免疫グロブリン異常高値例に対するステロイド療法の成績についても検索した。

① HLA 抗原系について

germ cell aplasia と診断された無精子症 50 名と対照の実子をもつ非血縁健康成人男子 50 名の HLA 表現型発現頻度を比較する目的で HLA 抗原分析をおこなった。抗原分析に使用した抗血清は、ベアリングベルケ社製および東海大学血液センターより提供された 113 種を用い検定抗原数は Locus A が Table 1 のごとく、

Table 1. HLA antisera

使用抗血清 (Locus A)	
A 1	AW 26
A 2	AW 30
A 3	AW 31
A 9	AW 32
A 10	
A 11	
A 28	

11, Locus B は Table 2 のごとく 17 であった。

実験方法は Ficoll-Conray 遠心分画で分離したリンパ球につき、Terasaki らの microcytotoxicity test に

Table 2. HLA antisera

使用抗血清 (Locus B)	
B 5	BW 35
B 7	BW 40
B 8	BW 15
B 12	BW 16
B 13	BW 17
B 14	BW 21
B 27	BW 22
	BW 37
	BW 38
	BW 39

準じて HLA タイピングをおこなった。リンパ球の分離は被検者の静脈よりヘパリン採血にて約 10 ml 採血し、等量の生理食塩水を加え、ついで Ficoll-Conray を加え 400 g にて 30 分間遠沈、その後リンパ球を含んだ層を取り出し、さらに等量の生理食塩水を加え、400 g で 5 分、ついで毎分 1000 回転で 10 分間の遠沈を 3 回くり返し Maccoy の試薬にて最終的に 2000～3000/mm³ のリンパ球浮遊液を作成した (Fig. 1.) Microcytotoxicity test は Falcon の micro test plate を使用し、1 μl 抗血清を加え、ついで調整した 1 μl のリンパ球を加え、振とう混和し室温で 30 分間静置し、ついで 5 μl 家兎補体を加え、振とう混和し、室温で 1 時間置き、5% cosin を 2 μl 加え、ホルマリン (pH 7.0) で固定した。できあがったトレイを位相差顕微鏡下で判読し、リンパ球の死を指標として、使用抗血清の過半数が 70% 以上反応する場合を陽性とした (Fig. 2)。②血漿免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM) 血漿免疫グロブリンは Oligo I, II 群, Oligo III 群および Azoo 群、それに対照の Normo 群について測定された。通常の血漿蛋白定量法に従って、tripartigen plate を使用し、被検者の血漿と標準血清を同一 plate に添加し、plate は水平に保ち室温で約 50～70 時間静置後、partigen 測定器で沈降輪を計測した。標準血清にて、検量線を作成し、各被検血漿から得られた沈降輪の直径より血漿免疫グロブリンを定量した。得られた血漿免疫グロブリン値を、Oligo I, II 群, Oligo III 群および Azoo 群別に分類し、かつ無精子症についてはその睾丸生検像と比較検討した。

③精漿中免疫グロブリン

plate は髄液、尿などの低濃度蛋白定量用の LC-partigen plate を使用した。用手法により採取された被検者精液を 1 時間静置後、3000 rpm にて 20 分間遠沈し精子と精漿を分離し、得られた精漿を用いた。標準と

Isolation of Lymphocyte

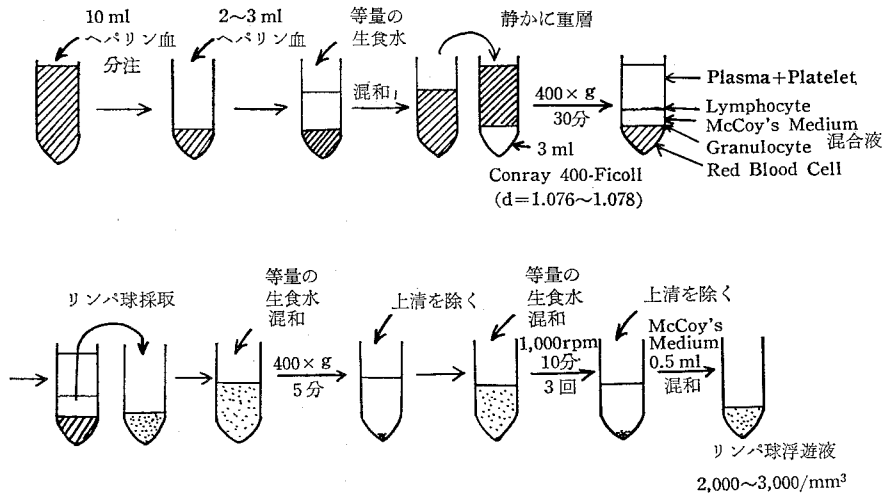


Fig. 1. Isolation of lymphocytes

Micro Lymphocyte Cytotoxicity Test according to Terasaki

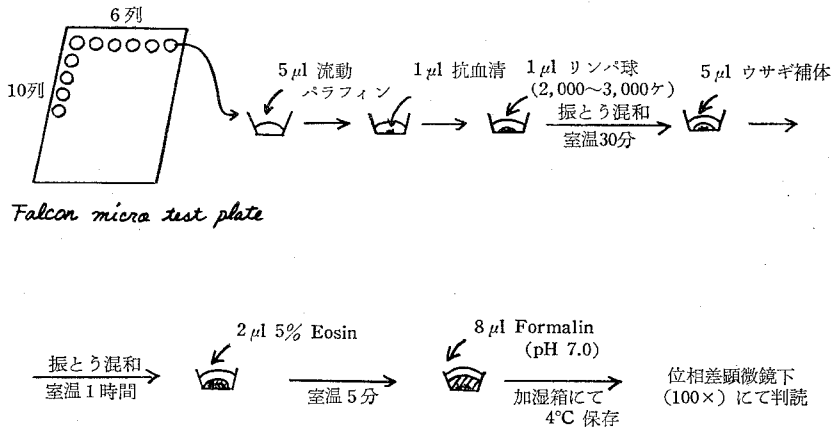


Fig. 2. Testing of lymphocytes

ト血清を25倍、50倍、200倍に希釈し、同一 plate に標準ヒト血清と被検者精漿を添加し、室温で水平にし、約50時間静置し、partigen 測定器で沈降輪を計測し、前述のごとく標準ヒト血清の沈降輪より検量線を作成し、各被検精漿より得られた沈降輪の直径より精漿中の IgG、IgA および IgM を測定した。これらを各群別に分類し、Azoo 群についてはその睾丸生検像との関係を検討した。

研究成績

- ① HLA 抗原系
- i) Locus A

対照とした正常者の HLA typing の結果は Table 3 のとおりで、A2: 36%, A9: 60%, A10: 20%, A11: 32%といずれも諸家の報告にみるごとく日本人の正常のパターンを示していた。無精子症のパターンも Table 4 のごとく A2: 40%, A9: 56%, A10: 16%, A11: 24%といずれも日本人正常者の Locus A の発現頻度と明らかな差は認めなかった。Table 5 は正常者と無精子症との Locus A の発現頻度に差がないかを χ^2 検定により求めたもので、すべての Locus において両者には有意差を認めなかった。

- ii) Locus B

対照の正常者の Locus B は Table 6 のごとく、B5:

Table 3. Locus A (normal)

HLA antigen	N	percent
A 1	0	0 %
A 2	18	36
A 3	0	0
A 9	30	60
A 10	10	20
A 11	16	32
A 28	1	2
AW 26	4	8
AW 30	1	2
AW 31	0	0
AW 32	1	2

Table 4. Locus A (azoospermia)

HLA antigen	N	percent
A 1	0	0 %
A 2	20	40
A 3	0	0
A 9	28	56
A 10	8	16
A 11	12	24
A 28	1	2
AW 26	3	6
AW 30	0	0
AW 31	1	2
AW 32	1	2

Table 5. χ^2 test of Locus A

HLA antigen	normal	azoospermia	χ^2
A 1	0	0	—
A 2	18	20	0.07629
A 3	0	0	—
A 9	30	28	0.04366
A 10	10	8	0.18838
A 11	16	12	0.44686
A 28	1	1	—
AW 26	4	3	0.13352
AW 30	0	0	—
AW 31	1	1	—
AW 32	1	1	—

48%, B 7: 12%, BW 35: 8%, BW 40: 36%, BW 15: 10% および BW 22: 20% の発現頻度であった。この成績も諸家による日本人の正常者のパターンと一致する結果であった。無精子症のパターンは Table 7 のごとく、B 5: 44%, B 7: 10%, B 12: 16%, BW 40: 30%, BW 22: 18% といずれも正常者と比べてその発

Table 6. Locus B (normal)

HLA antigen	N	percent
B 5	24	48 %
B 7	6	12
B 8	0	0
B 12	6	12
B 13	1	2
B 14	0	0
B 27	0	0
BW 35	4	8
BW 40	18	36
BW 15	5	10
BW 16	4	8
BW 17	1	2
BW 21	0	0
BW 22	10	20
BW 37	1	2
BW 38	0	0
BW 39	0	0

Table 7. Locus B (azoospermia)

HLA antigen	N	percent
B 5	22	44 %
B 7	5	10
B 8	0	0
B 12	8	16
B 13	0	0
B 14	0	0
B 27	0	0
BW 35	19	38
BW 40	15	30
BW 15	4	8
BW 16	4	8
BW 17	1	2
BW 21	0	0
BW 22	9	18
BW 37	0	0
BW 38	0	0
BW 39	0	0

現頻度に差異は認めないが、BW 35 が 38% と正常者に比べて高頻度であった。Table 8 は両群についての Locus B 発現頻度を χ^2 検定したもので、BW 35 は $P < 0.005$ と無精子症群で有意に発現することが判明した。なお、BW 35 陽性の無精子症は陰性例率丸組織所見にくらべ全般的に Fig. 3 に示すごとく高度の造精機転障害を呈し peritubular fibrosis も高度であ

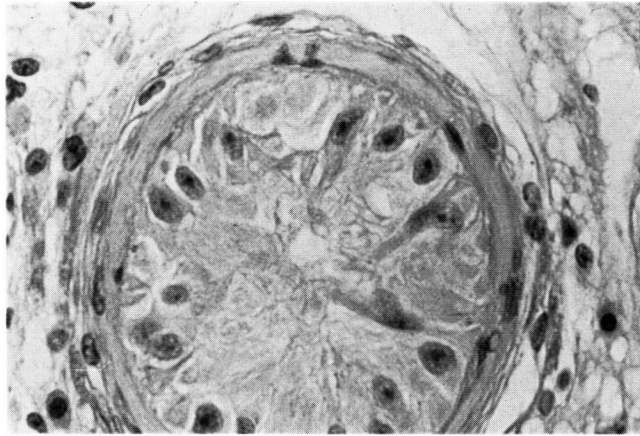


Fig. 3. Testicular biopsy; patient with HLA-BW35

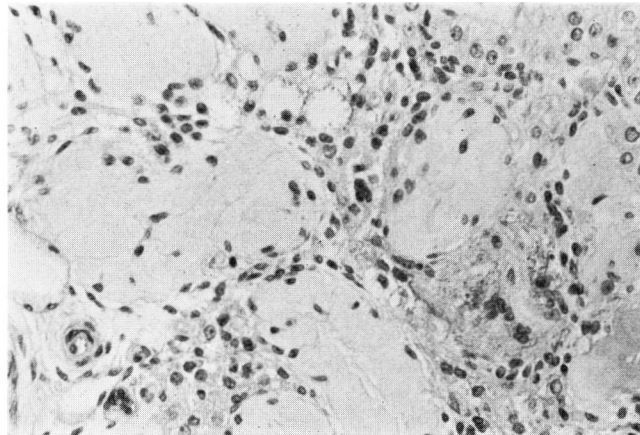


Fig. 4. Testicular biopsy; patient with the high level of serum Ig-G, Ig-A and Ig-M

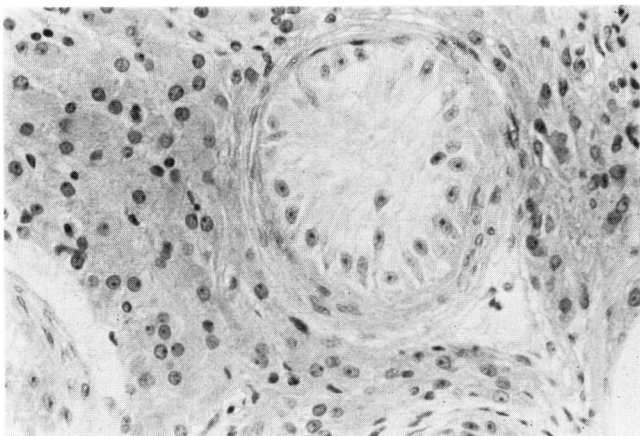


Fig. 5. Testicular biopsy; patient with the high level seminal plasma Ig-G, Ig-A and Ig-M

Table 8. χ^2 test of Locus B

HLA antigen	normal	azoospermia	χ^2
B5	24	22	0.05957
B7	6	5	0.08191
B8	0	0	—
B12	6	8	0.25070
B13	1	0	0.99019
B14	0	0	—
B27	0	0	—
BW35	4	19	8.07341*
BW40	18	15	0.20516
BW15	5	4	0.10195
BW16	4	4	—
BW17	1	1	—
BW21	0	0	—
BW22	10	9	0.04423
BW37	1	0	0.99019
BW38	0	0	—
BW39	0	0	—

* $P < 0.005$

った。

②血漿免疫グロブリン

Table 9 に示すとおり Oligo I, II 群, Oligo III 群, および Azoo 群の IgG, IgA, IgM の平均値はともに正常範囲であった。しかし各群の IgG, IgA および IgM の平均値はいずれの群においても Normo 群, Oligo I, II 群, Oligo III 群, および Azoo 群の順に高値を示し, 無精子症群でその IgG は 1600mg/dl, IgA は 440 mg/dl, および IgM は 240 mg/dl であった。これは造精機転障害の程度に応じて各免疫グロブリン値が上昇することを示す結果である。なかでも IgG, IgA, IgM の 3 者ともに異常高値を示したものが 3 例ありそのうち 2 例が無精子症, 1 例が高度乏精子症であった。Fig. 4 はこれら無精子症例の睾丸生検像で精細管に精祖細胞を認めずセルトリー細胞のみで

Table 9. Serum immunoglobulin.

Immunoglobulin of Serum	Ig G mg/dl	Ig A mg/dl	Ig M mg/dl
Normal n=50	1380	310	140
Oligospermia (G:I,II) n=123	1420	320	160
Oligospermia (G:III) n=93	1470	380	190
Azoospermia n=91	1600	440	240

高度の睾丸障害像を呈している。

③精漿中免疫グロブリン

i) IgG

正常群に比べて男性不妊患者の IgG は Table 10 のごとく高値を示し, それは造精機転障害の程度に相關し, とくに無精子症群では正常群の 6.3 mg/dl に比べその平均値は 9.7 mg/dl と高値を示している。

Table 10. Seminal plasma Ig-G

	Ig G of Seminal plasma		
	max	min	mean
Normal	10.3	4.2	6.3
Oligospermia G: I, II	11.1	5.4	7.1
Oligospermia G: III	12.3	5.1	8.4
Azoospermia	14.5	6.1	9.7

mg/dl

ii) IgA

IgA 値は正常群をふくめ各群ともに IgG および IgM 値に比べ低値であった。しかし IgG と同じく正常群に比べて男性不妊患者の IgA 平均値は高値を示し (Table 11), その傾向は IgG と同じく無精子症群が最も高かった。

Table 11. Seminal plasma Ig-A

	Ig A of Seminal plasma		
	max	min	mean
Normal	4.7	2.2	3.0
Oligospermia G: I, II	5.2	2.4	3.2
Oligospermia G: III	6.0	2.5	3.8
Azoospermia	6.7	2.6	4.6

mg/dl

iii) IgM

IgM の測定結果は Table 12 のとおりで, IgG と同様に造精機転障害の程度に応じて増加する傾向にあり, 無精子症群ではやはり高値を示すものが増えている。精漿中 IgG, IgA および IgM の 3 者がすべて高値を示すものは無精子症が多く, その睾丸生検像は血漿免疫グロブリンの所見と同様に強い造精機転障害を示していた (Fig. 5)。

④ HLA 抗原系と免疫グロブリン値について

無精子症で有意に出現頻度が高かった HLA BW-35 と免疫グロブリン値の関係を検討したところ, BW 35

Table 12. Seminal plasma Ig-M
Ig M of Seminal plasma

	max	min	mean
Normal	8.1	3.2	5.2
Oligospermia G:I,II	8.7	3.5	5.7
Oligospermia G:III	10.1	3.3	6.4
Azoospermia	12.3	5.0	8.1

mg/dl

と血漿免疫グロブリンとの間には特徴的な関係は見いだせなかった。しかしながら精漿中免疫グロブリンとの関係では BW 35 をもつ Azoo 群での精漿中免疫グロブリンはそれをもたない無精子症の平均値より一般的に高値であった。とくに Fig. 6 に示すとおり IgG, IgM ともに高値を示す傾向にあった。

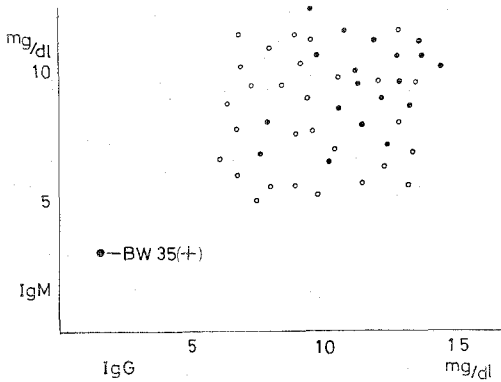


Fig. 6. Correlation between seminal plasma Ig and HLA-BW35.

⑤ 無精子症に対するステロイド療法

以上の対象群のうち無精子症でかつ血漿免疫グロブリンおよび精漿免疫グロブリンの両者が高値であった5症例に対して、著者は一つの試みとしてステロイド投与を試みた。投与法はベータメサゾン 3mg 1カ月間で、この間、経時的に血漿免疫グロブリン、精漿中免疫グロブリンを測定し、治療終了後、これらの症例について再度睪丸生検を施行した。これら数少ない症例であるが、1カ月の治療期間では精子の出現を認めた症例はなく、生検像にも変化は認めなかった。

考 察

睪丸、精子、精液が抗原となって、抗体を産生することは古くから認められ、諸家により多くの研究がなされてきたが(Farunum¹¹, Henle²², Lewis²³, 大谷ら⁶)、

免疫学的研究手段の発展につれ、その研究の成果は近年めざましいものがある。Freundら⁶は adjuvant 併用による免疫強化等により、同種ないし自己の体組織成分による感作に成功し、これより1940年以降実験的無精子症を同種ないしは自己抗原によって作成する試みが相次いでおこなわれた(Weil¹⁴, Freundら⁶, 伊藤ら⁷)。

このことから造精機転障害の原因ないし症状修飾因子として自己アレルギーの関与が想定されるにいたった(Boughton⁸, Baum⁹)。個体発生の過程において、生体の構成成分は抗体産生組織と一度は遭遇し、このような組織によって“self”として認識されるのを原則とし、これによって免疫学的寛容性が成立するため生後これらの成分に対する免疫の発生が起らないといわれている(Burnet¹⁰, Carnegie¹¹)。ところが生体の構成成分のなかでも、精子のような組織成分は、その解剖学的構成上、血管、リンパ管などから隔絶された状態にあるため、胎生期に抗体産生組織に遭遇する機会がない。このような組織が生後、なんらかの機転で障害をうけ、その成分が血中に放出されると抗体産生組織により“not self”とみなされ自己抗体が作られるものと考えられている(Rumke¹²)。つまり胎生期に免疫寛容をうける時期ではまだ発達しておらず、またあるいは発達していても血中に容易に流出しない精子のような抗原—いわゆる隔絶自己抗原(sequestered antigen)—はそもそも免疫担当細胞と接触しないので“not self”であって免疫学的寛容の状態になっていない。これらの精子抗原は生後炎症その他の原因で精路を逸脱して血中に出た場合、寛容がないので免疫反応が起こるといわれている(Brown¹³, Asherson¹⁴)。

一方、自己免疫疾患なるものは一般的に親子、同胞間において高率に発生することから、遺伝性が従来から考えられていた(Fundenberg²¹, McDevitt²²)。ヒトの主要組織適合抗原である HLA 抗原の研究の進歩に伴い近年 HLA と疾患感受性の関係が注目されている。(Lillyら²³, Morris²⁴, Dausset²⁵)。Table 13は日

Table 13.

HLA と疾患感受性 (日本人)		
Basedow's disease	BW 35	
Behcet's disease	B 5	
Ankylosing spondylitis	B27	
Diabetes mellitus	B12 BW 22	
Hashimoto's disease	BW 35	
Myasthenia gravis	B 5 BW 35 B12	

本人についての疾病と HLA 抗原との関係を示すもので、なかでも強直性脊椎炎と HLA-B 27 の相関性は確実なものとして評価されている。この関係の機序については、多くの仮説が提出されているが、現在有力視されているのは生体の第 6 染色体上の免疫応答遺伝子座 (Ir-gene) と組織適合遺伝子座とが密接に連鎖しており (Fig. 7), 組織適合抗原は疾患感受性に関与する免疫応答遺伝子座 (Ir-gene) のマーカーという考え方である。これに加え、この免疫応答遺伝子座と HLA

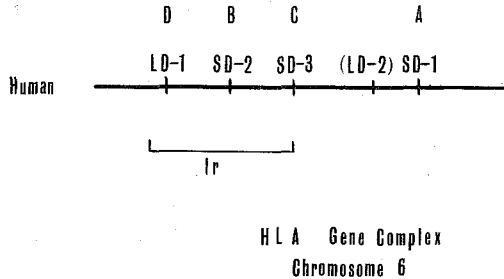


Fig. 7. Correlation between HLA and Ir-genes

の間に強い連鎖不平衡が存在するならば、ある対象群の HLA 抗原を検索することによって HLA 抗原と対象疾病との相関関係が想定されうることになる。そこで著者は無精子患者のうち、診断が確実な点、対象群として適当なものとして、睾丸生検にて germ cell aplasia の症例について HLA 抗原分析をおこない HLA-B において BW 35 が有意に発現する成績を得た。このことより germ cell aplasia の無精子症患者では HLA-BW 35 に近接して本症の発症に関与する免疫応答遺伝子座が存在することが強く推測される。免疫グロブリンは自己免疫性疾患や膠原病において量的に増加することが報告されている。原ら²⁰⁾は無精子症と乏精子症の血漿免疫グロブリンを測定し、血漿 IgG, IgA および IgM はほぼ正常範囲内に分布すると述べている。著者も同様の成績であったがこれら免疫グロブリンの平均値の比較では、IgG, IgA, IgM ともに無精子症群で高い結果で造精機転障害の強いものほど Ig は高値の傾向を示した。これは興味ある成績と考えるが、これら Ig の増加がどのような意義を有するかは今後の課題と考える。精漿中免疫グロブリンと造精機転障害との関連についての報告は種々あるが、その相関についての定説はないとされている。原らは精漿中の IgG, IgA は少数例であるが高値を示すものが認められたと報告している (David¹⁷⁾, Hermann¹⁸⁾, Franklin¹⁹⁾, 原ら²⁰⁾)。著者も今回、男子不妊患者の精漿中免疫グロブリンを定量し、いずれもが正常者に比べてその平均値が高値を示すという結果を

得た。Mackay らは一般的に自己免疫疾患には共通に認められる特徴があるとし、これを“標識マーカー”と呼び、①血漿免疫グロブリンが高値であること、②免疫グロブリンに由来する物質が病変の場に認められること、③ corticosteroid が効果を与えること、などあげている (Witebsky¹⁵⁾, Mackay¹⁶⁾)。著者の無精子症についての精漿中および血漿免疫グロブリン値の報告に一致する結果である。睾丸生検にて germ cell aplasia と診断された無精子症は通常絶対不妊とされ、有効な治療法はないとされている。著者は本研究の諸成績を指標として本症例群のうち 5 症例にコルチコステロイド療法を試みたが、いずれも効果は認めなかった。このことは Mackay の指標に一致しないが、使用開始時期、使用期間については今後の課題と考える。血漿免疫グロブリンと HLA-BW 35 をもつ無精子症群との間には特徴ある所見は認めなかった。しかし精漿中免疫グロブリンと無精子症群との間には、HLA-BW35 をもつ無精子症例の精漿中免疫グロブリンは、もたない例に比較して高値を示した。これは本症の発症機転として免疫遺伝学的要因が関与することを示唆するものではないかと考えられる。移植抗原として研究されたヒト主要組織適合抗原 (HLA) は、ある種の原因不明の疾患、とくに自己免疫疾患と関連があることがわかり、現在その原因論まで発展してきた。男性不妊、とくに無精子症の一部にその発症機転として自己免疫機序があることが強く推測され、これは免疫遺伝の面からも興味ある知見と思われる。

結 語

原因不明の男性不妊、いわゆる特発性不妊の発症過程に自己免疫が関与するとの考え方から、男子不妊症のうち無精子症で睾丸生検にて germ cell aplasia と診断された症例について HLA 抗原分析をおこない、あわせて乏精子症を含めた男子不妊症の血漿免疫グロブリンおよび精漿中免疫グロブリンを定量し正常者と比較検討した。

① HLA 抗原分析では Locus A は日本人の正常者パターンを示していた。Locus B において HLA-BW35 が有意の差で高く、これは自己免疫との関与を強く示唆するものである。HLA-BW35 が出現した症例の睾丸生検像は出現しない症例に比較しその障害は高度であった。

② 血漿免疫グロブリンはほとんどが正常範囲内であったが、IgG, IgA および IgM の平均値は無精子症が最も高く造精機転障害の程度に比例した。

③ 精漿中免疫グロブリンは IgG, IgA および IgM ともに造精機転障害の程度に比例しており、無精子症

が最も高く、ついで強度乏精子症、軽度乏精子症、正常者の順であった。

④ 睪丸生検にて germ cell aplasia と診断された無精子症で HLA-BW35 をもつ症例は一般的に精液中 IgG および IgM が高値であった。

⑤ コルチコステロイド療法に対する効果は認められなく投与前後の免疫グロブリンに変化は認めなかった。

稿を終るにあたり、本研究のご指導、ご校閲を賜りました恩師石神襄次教授に深く感謝いたします。また終始、ご指導とご助言をいただいた教室の守殿貞夫講師、東海大学の辻教授に感謝いたします。また本研究にご協力いただいた教室の諸先生および研究室の皆様にも感謝いたします。

なお本論文の要旨は第21回不妊学会総会、および第5回臨床免疫学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Farunum, C.G.: JAMA, 27: 1721, 1901.
- 2) Henle, W.: J. Immunol., 17: 39, 1929.
- 3) Lewis, J.H.: Amer. J. Path., 17: 725, 1941.
- 4) Weil, A.J.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 109: 567, 1967.
- 5) Freund, J. et al.: J. Exp. Med., 97: 711, 1953.
- 6) 大谷善彦・ほか: 日不妊会誌, 9: 239, 1964.
- 7) 伊藤一元・ほか: 日泌尿会誌, 50: 838, 1959.
- 8) Boughton, B.: Immunol., 5: 522, 1962.
- 9) Baum, J.: Lancet, 1, : W I: 810, 1959.
- 10) Burnet, F.M.: Brit. Med. J., 2: 645, 1959.
- 11) Carnegie, P.R.: Immunol., 12: 133, 1967.
- 12) Rumke, P.H.: Ann. J. Clin. Path., 32: 357, 1959.
- 13) Brown, D.C.: Immunol., 13: 307, 1967.
- 14) Asherson, G.L.: Immunol., 11: 277, 1966.
- 15) Witebsky, E.: J. Immunol., 75: 269, 1955.
- 16) Mackay et al.: Autoimmune Disease, 1963.
- 17) David, T.: Fertil. and Steril., 22: 769, 1971.
- 18) Hermann, W.P.: Fertil and Steril., 20: 521, 1969.
- 19) Franklin, R.R.: JAMA, 190: 682, 1964.
- 20) 原・ほか: 日不妊会誌, 14: 138, 1969.
- 21) Fundenberg, H. H.: Amer. J. Med., 51: 295, 1971.
- 22) McDevitt, H.O.: Amer. J. Med., 52: 1, 1972.
- 23) Lilly, F. et al.: Lancet, II: 1207, 1964.
- 24) Morris, P.J.: Immunobiol., 3: 41, 1974.
- 25) Dausset, J.: Clin. Immunol. and Immunopath., 3: 127, 1974.
- 26) McDevitt, H.O.: Adv. Immunol., 11: 31, 1969.
- 27) Levine, B.B.: Science, 178: 1201, 1972.
- 28) 我妻・ほか: 感染・炎症・免疫, 5: 21, 1975.
- 29) Ohno, S. et al.: Lancet, II: 1383, 1973.
- 30) Mickay M.R.: Tissue Antigen, 1: 57, 1971.
- 31) Dacosta, J.A.: J. Clin. Path., 27: 353, 1974.
- 32) McDevitt, H.O.: Adv. Immunol., 11: 31, 1969.
- 33) Terasaki, P.I.: Transplant. Rev., 22: 105, 1975.
- 34) Thomsen, M.: Transplant. Rev., 22: 125, 1975.
- 35) Schrefflen, D.C.: Adv. Immunol., 20: 125, 1975.
- 36) Aizawa, M.: International Histocompatibility Workshop, 1975.
- 37) Blumenthal, M.M.: Science, 184: 3101, 1974.
- 38) Bias, W.B.: Science, 188: 375, 1975.
- 39) VanRood, J.J.: Tissue Antigen, 5: 73, 1975.
- 40) Kovithavongs, T.: Tissue Antigen, 5: 165, 1975.
- 41) Winchester, R. J.: J. Exp. Med., 141: 924, 1975.
- 42) Sachs, J.A.: Tissue Antigen, 5: 120, 1975.
- 43) Treisberg, P.: Tissue Antigen, 5: 257, 1975.
- 44) Svejgaard, A.: Transplant. Rev., 22: 3, 1975.
- 45) Mittal, K.K.: Transplantation, 6: 913, 1968.
- 46) Brewerton, D.A.: Lancet., II: 996, 1973.
- 47) Galbraith, R.M.: Lancet, I: 930, 1976.

(1977年11月25日受付)