

免疫 tolerance 誘導の target cell

京都大学結核胸部疾患研究所 細菌血清学部

桂 義 元

獲得免疫とは、脊椎動物において見られる現象で、自己物質以外の物質に対して、その物質に特異的な反応をすることである。したがってそこでは、必然的に自己物質に対しては反応しないことが要求される。この非反応性は、先天的に定まっているものではなく、個体発生の過程で獲得されるという多くの証拠があり、遺伝的に非反応性が定められることは論理的にも不可能である。どのような機構によってこの非反応性が形成されてゆくかは、獲得免疫成立にとって根本問題であり、免疫理論とはこの問題に説明を与えることであると言っても過言ではないであろう。Burnet の Clonal selection theory¹⁾ が、爆発的な免疫学研究の引き金となったのも、この問題を解明する糸口が与えられたからである。この問題に直接取り組むのが免疫 tolerance の研究であるが、tolerance (特異的非反応性) は、言わば負の反応であり、正の反応と切り離して解析することはできない。言いかえれば、tolerance の研究というのは、tolerance 誘導を利用して獲得免疫の成り立ちを解明してゆくことである。しかるに正の反応自体、たとえば細胞性免疫、IgM, IgG, IgA, ……、の抗体産生というように多様であり、しかもそれらは互いに影響しあっているので、負の反応の解析はより一層複雑になることが避けられない。色々な研究から得られた tolerance 誘導の機構に関する解釈のそれぞれは、一見非常にかき離れていて、一つの統一された機構の各部分として位置づけることは不可能かときえ思える。ここでは、tolerance 研究における問題点を整理することによって、多様な解釈が提

出された背景にあるものを考察すると共に、今後進むべき道を考えてゆきたい。

1. 自己と非自己

‘自己物質’とか‘異物’とかいう言葉は直感的な理解が先立って、免疫学で使われる詳しい内容はかえって理解しにくいのではないだろうか。そこでいくつかの言葉に次のような定義を与えてみよう。

(a) 抗原 (antigen): ある動物にとって、負の免疫反応をしているか、正のあるいは負の免疫反応を起しえる物質のすべて。これは、地球上に存在するあらゆる脊椎動物のうち少なくとも一つが正の、あるいは負の免疫反応を起しえる物質のすべてと同程度のものである。実際に反応が最終的に向けられるのは、そのうちの小部分すなわち抗原決定基であるが、それら両方を含む集団を次のように表わそう。

$$[A_i] = (A_1, A_2, \dots, A_n)$$

(b) 免疫原 (immunogen): ある成熟した動物にとって、正の反応をする可能性のある抗原の集団。

$$[I_i] = (I_1, I_2, \dots, I_m)$$

(c) 寛容原 (tolerogen): ある成熟した動物が、負の反応をしているかあるいはする可能性のある抗原の集団。

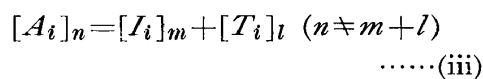
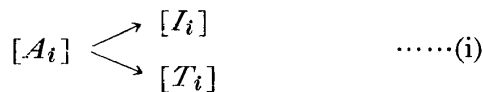
$$[T_i] = (T_1, T_2, \dots, T_l)$$

注意すべきは、 n, m, l は普通の意味で数えられる数ではない。その理由は、免疫原 $[I_i]$ というものは、元来それに反応する色々な意味で heterogeneous な免疫反応から受動的に定

義されたものであり、その意味では $[A_i]$, $[T_i]$ も同等なものだからである。

この中で特に $[T_i]$ は、いわゆる自己物質という概念を離れた定義の仕方がされており、そのことがこの小論を進めるにあたって重要な意味を持って来るので簡単に説明すると、tolerance は先天的に定まったものではないということである。すなわち、免疫機能を持たない fetal の時点では $[T_i]$ というものは存在しない。記号的に書けば、 $[T_i]_{\text{fetal}}=[0]$, $[T_i]_{\text{adult}}=[T_i]$ となる。

これらの記号を使って今少しいくつかのことを表現してみよう。



(i): 発生の過程で免疫機能が備わるに伴って、抗原がその動物にとっての自己物質と異物に分けられてゆくことを表わす。

(ii): 自己物質あるいは異物というものは、成体にとっても必ずしも一定したものではなく、動的平衡状態にあることを表わす。(→) は tolerance 誘導を、(←) は自己免疫を表わすと考えられることもできようが、もっと微視的な流動性を表わしている。

(iii): 抗原 $[A_i]$ は、ある動物にとっての $[I_i]$ と $[T_i]$ という分け方はできるが、 $[I_i]$ と $[T_i]$ には重複しているものがあることを $(n \neq m + l)$ で表わすことにする。詳しい説明は割愛するが、要するに一つの抗原(決定基)が形をかえて $[I_i]$ にも $[T_i]$ にも含まれる場合があることを意味する。

このような記号化を行えば、もっと複雑な色々な現象も単純に表現することが可能であるが、ここでは自己と非自己の‘平均化’(良い言葉が見つからないので仮に用いる)の概念を導入するにとどめておこう。

2. 免疫反応に関与する細胞

免疫反応という言葉は、通常は異物に対する反応の意味に用いられる。すなわち、 $[T_i]$ に対する反応を除いて $[I_i]$ に対する反応をさす。以下の議論は、‘平均化’の概念から $[T_i]$ というものを‘差別’しないという意味で、特に断らない限り抗原 $[A_i]$ に対する反応として進める。

反応に関与しているのはリンパ系の細胞^{2,3)}で、それぞれの細胞は1つの抗原に対してのみ反応する⁴⁾ことが知られている。したがって、‘リンパ系の細胞’と言った場合、異なった反応性を持った細胞の集団をさす。ここでも記号を用いた方が分かりやすい。特異的反応性を持った細胞全体を、

$$[C_i] = (C_1, C_2, \dots, C_k)$$

で表わすと、たとえば C_1 は、ある抗原にのみ特異的に反応する細胞の集団(Clone)をさす。ここで重要なことは、たとえば成体の免疫反応を考える時、 $[C_i]$ 全体は $[I_i]$ 全体を‘被覆’するものであるが、 $[C_i]$ のそれぞれの clone が $[I_i]$ の1つ1つと対応するものではないということである。さらに、抗体産生においては、胸腺依存性細胞(T-cell)と胸腺非依存性細胞(B-cell)の2種類の clone の関与が証明されている場合もあり、それらはすべて $[C_i]$ の中に含まれているものとする。このような clone の存在は実験的にも示されていて^{5~7)}、ある1つの抗原に反応しえる細胞は $5 \times 10^4 \sim 10^5$ に1個程度であろうと推定されている^{8~12)}。各 clone は、細胞表面上に immunoglobulin 様の receptor を持っていて^{13,14)}、それと結合しえる抗原に対する反応性を持っている。そのような receptor は T-cell 上にも^{15~17)} B-cell 上にも^{18~20)} 存在することが知られている。

一般に免疫反応は、細胞性反応(cell mediated immunity)と体液性反応に大別されていて、後者では IgM, IgG, IgA 等色々な class の抗体が知られている。一方前者では、そのような分類は今のところなされていない。しかし、基

本的にはいずれの反応にも immunoglobulin 様 receptor を持った $[C_i]$ に属する clone が関与している点では同等であり、ここでは特に区別しないで論議する。成体においては、異物が体内に侵入するか、あるいは自己の細胞が何らかの事情で自己物質以外の物質を作るか、あるいはまた、本来自己である物質に対して反応性を持った clone が出現すると、それらの細胞は増殖し、反応が増強して巨視的な検出が可能となる場合がある。普通はこの最後の部分を指して免疫反応が起ったと言われる。

3. 免疫 tolerance

(a) tolerance の考え方の‘分化’

1953年, Billingham ら²¹⁾ は、マウスの胎児に別系統のマウスの脾細胞を注射することによって、tolerance を誘導することに成功した。すなわち、自然状態では表現式 (i) の意味することが起っている。このようにして誘導される tolerance が、成体の免疫機構成立の基幹をなすものであることは確かであろう。しかし、複雑な個体発生の過程において免疫現象を詳しく解析することは困難であり、この方面からの研究の進展はあまり望めなかった。一方、成体においても tolerance が誘導されることが知られ^{22~25,54,55)}、その方面から詳しい解析がされるようになった。

tolerance 誘導の機構に関しては、さまざまな説明が与えられていて、それらは一見全く別の現象の説明のように見える。しかし、いずれの考えも、ある clone が非反応性になるための機構を説明することが目的である点では共通している。多様な誘導論が見られるのは、一つには論ずる対象の次元（細胞レベル、個体レベル等）が色々であること、他の一つは正の免疫反応自体が多様であるために、tolerance の研究ではその一部が強調されて行くのが避けがたい面があることによる。以下に一応分類されたような並べ方をしてみるが、実際は分類の意味をなしていないと言える。というのは、中には実験的根拠の無いものもあり、根拠のあるもので

も、それぞれは研究の進展の方向や程度が異なっていて、解析が不十分であるがゆえに分けられていたり、同様の理由で同じ所に入れられていたりするからである。そこで、ある抗原に対して部分的にしる、何らかのかたちで tolerance になる場合の細胞レベルの現象は、その機構に関係なく clone damage と呼ぶことにして考えを分けてみよう。

- (1) clone 消失。
- (2) tolerant cell の存在²⁶⁾。
- (3) ある種の抗体の存在が tolerance 誘導に主役を演じる。
 - (3-1) 主に細胞性免疫が関与する移植免疫における研究^{27~32)}。
 - (3-2) tolerance maintaining 抗体による抗体産生の抑制^{33,34)}。
 - (3-3) T-cell の産生する IgY による抗体産生の抑制^{35,36)}。
- (4) 抗原が clone を直接 attack する。

以下に、それぞれを簡単に説明することによって clone damage のあり方を考えてみよう。(1)は仮説であり、歴史的には指導理念的な役割りを果たしてきたが、誘導機構に言及するというよりは全体に関連することであるから、最後の節で(4)について述べることでこの解説の代用とする。(2)は仮説である。tolerance clone が増殖した場合 immune clone の増殖する場所を塞ぐために、immune clone が増殖できないというものであるが、実験的根拠はなくあまり信じられていない。強いて言えば、tolerance 誘導された動物で、antigen reactive cell (T-cell という意味ではなく文字通りの意味) が normal の動物と同程度であるかむしろ増えているという観察^{37~40)} がこの考えに間接的な支持を与えているかも知れない。(3-1)は細胞性免疫に限った現象で、いわゆる enhancing antibody のことである。したがって、feedback suppression とも別の現象で、細胞レベルにおける負の反応というものを拒否した考えであり、すべての場合にあてはめることは困難であると考えられる。(3-2)はある重要性を持つ可能性を含ん

ではいる。しかし、ここにあげた実験では抗体の heterogeneity が考慮されていないので、ある特殊な抗体が存在するのか、単に IgM 抗体が IgG 抗体産生を抑制するのか見分けがつかない。ここで言う抗体は、Feldmann ら⁴¹⁾のものとは明らかに別のものであると言えよう。Feldmann らの *in vitro* の実験で用いられたものは、普通の抗体であり、単に抗原を結び合わすだけの役割りをはたすと見られ、抗体による以外の分子結合で置きかえられるものである。(3-3)は実験データが曖昧で考慮に値いしないかも知れない。しかしながら、ある場合には T-cell が抗原を吸着した B-cell に障害を与える可能性があるのではないかと考えて、あえてここに加えた。(4)は一部の研究を除いて細胞レベルでの機構に言及されることが少なく、その意味では‘clone 消失’からの‘分化’が最も小さい。そのかわり、あるいはそれゆえに多方面の研究を含んでいる。これに関しては(c)で述べることにして、次節(b)では、複雑な免疫反応機構の解析において、色々な tolerance 誘導論が出て来る背景をさぐってみよう。

(b) clone damage

将来、上述の考えの一つ一つが clone damage の多様な機構の各部分として、未知の機構をも含めて統合されてゆく方向を見失なわないためには、それらを統合するための枠組みを試作しておくことは意味のあることであろう。それはすなわち、免疫反応自体を単純なかたちで整理することから初めなくてはならないと考えられる。

clone が失なわれれば tolerance になる^{42,43)}、しかしそれは、いわゆる‘逆’のことで、tolerance 状態において clone が消失していることを実証することは不可能である。これが研究を困難にする第一の理由であるが、実際にはもっと複雑な事情がある。一例をあげよう。抗リンパ球血清(ALS)処理が抗体産生を高める場合があるが^{44,45)}、Kerbel ら⁴⁶⁾の実験が示すところによると、これは、ALS が T-cell の作用を抑制するために IgG 抗体産生が低下する、

その結果 IgM 抗体産生が IgG 抗体による feedback suppression をまめがれることによるものである。このように色々な反応が互いに影響しあって複雑に絡み合っているので、ここでも記号化を行う方が理解しやすい。

前述の理由で、反応原は $[I_i]$ と $[T_i]$ に分けずに $[A_i]$ を用いて記述する。免疫反応においては、ある抗原 A に対してある clone C が対応するのではなく、clone の集団 $[C_j]_A$ が対応する。それを、

$$[C_j]_A = (C_M \uparrow, C_G \uparrow, \dots, C_T \uparrow, C_C \uparrow) \dots \dots (iv)$$

で表わす。M は IgM, G は IgG (実際には IgG₁, IgG_{2a} … 等 subclass の clone に分かれる), T は helper T-cell (抗原 A が T-cell 依存性であることを示す), C は細胞性免疫^{註)}を表わす。この中に affinity の問題を入れると、それぞれの clone がさらに clone の集団を表わすことになるが、ここでは話を簡単にするために一応除外しておく。(↑)は正の反応を示し、その場合他の clone の反応にも影響を与えると考えてよい。(0)は無反応を示す。(↓)は負の反応を示し、その場合の細胞の生死については分らないが、他の clone へ直接的な影響は与えないと考える。いま、 A がある様式 (A) で $[C_i]$ と係わり合いを持った場合を例に示せば、

$$\begin{aligned} (A) \rightarrow [C_i] &= [C_j]_A \\ &= (C_M \uparrow, C_G \downarrow, 0, 0, \dots, 0, C_T \uparrow, C_C 0) \\ &= (C_M \uparrow, C_G \downarrow, C_T \uparrow) \end{aligned}$$

のように書ける。しかし、この状態で我々に測定できるのは $(C_M \uparrow)$ のみであり、 $(C_G \downarrow)$ は challenge 後の反応を見なくては分らない。 $(C_T \uparrow)$ に関しては特殊な cell transfer system においてのみ測定可能である。

このように、tolerance は challenge 後の反応によって初めて知ることができるのであるが、もし tolerance 誘導法 (A^t) を思いのままに変えることができ、しかも望む clone のみ

注) この反応の独立性に関しては議論のあるところであるが、一応別の clone を仮定する。

(↑)にする challenge 法 (A^c) が得られれば、研究の進展は無限に可能であろう。しかし、(A^c)を知る前に (A^t)を知ることはできないのであるから、それは空論である。したがって、研究を進める基本原則として、(A^c)を検討し、目的に合うものを選ぶことが重要である。(A^c) → [C_j] $_A$ に係わりを持つ主な factor をあげれば、抗原の側では、抗原分子自体の性質による生体内での分布、貯留度、細胞の側では生体内での clone の分布、発生学上の時期等があり、実験においては、抗原投与経路や量が関係して、それらが複雑に絡み合ってくる⁴⁷⁾。(A^c)を選ぶということは、これらの factor の影響を逃れるかあるいは一定に保つようにすることであると言える。それができない factor に関する場合は、それらの影響がどのようなものであるかを知っておくことが重要である。

実際に行なわれている研究は、そのほとんどが (A^c) の検討が不十分であるように見える。特に、 [C_j] $_A$ に属するほとんどすべての clone を強く (↑)にするような (A^c) 法を行って1種類の反応を検出した実験がよく見られる。もちろんそのような実験からも我々は多くの知見を得たが、clone 間の相互作用を見落しているためにまちがった結論を得ている場合も多いのではないだろうか。一方 (A^t) に関しても、(↓)に混じって(↑)をも強く引き起こす抗原 form が使われている場合が少くない。さまざまな(ある意味では粗削りの) tolerance 誘導論は、このあたりの検討が進めば何らかの修正を受けるのではないだろうか。

(c) tolerance 研究の2つの方向

次元(あるいは階層)の異なった2つの現象を、たとえそれらが統合されて1つの大系が作られるものであっても、同時に解析することはできない。これは言わば不確定性原理のようなもので、たとえ話をすれば、「鹿を追う猟師は山を見ない」ように、山を見ている絵描きが狸の罠のありかまで知ることはできない。いつの日か、二人が話し合っ山全体の全体像を想像することができるだけである。

(1) Cellular Mechanism

これは、反応系を単純化してミクロの方向へ向うものである。そのためには、① 分子構造のはっきりした抗原を用い、② 反応する clone を単純化して最終的には [C_j] $_A$ のうちの単一の clone の反応を見ることが出来る実験系を選ぶことが重要である。紙面の都合もあり、ここでは、最も徹底してこの方向へ進んだ Feldmann らの仕事^{48~51)} の重要な結論を記すにとどめる。① T-cell dependency は抗原決定基に関係なく、carrier の性質によって決まる⁴⁹⁾。② 反応性細胞の(↑)あるいは(↓)を決めるのは、carrier 上に並んでいる抗原決定基の密度であり、抗原決定基の種類によって決めるのではない^{48,50,52)}。(この方面のことは、村松氏の総説⁵³⁾を参照。)

(↑)、あるいは(↓)の起る細胞内での現象に関しては、ある程度の研究が始められているが、なお今後の課題である。

(2) Target cell

これは、個体が自己物質に対する tolerance を獲得してゆく全過程を追う方向へ向うものである。抗原としては、単純な物質というよりは、自己物質の analogue として意味を持つことが重要で、異種動物の血清タンパクがよく用いられる。この場合、3, (b) に述べた抗原と clone の相互作用に関連する多くの factor を検討しながら進まなくてはならない。方法論的に見て、(↑)をほとんど起こさず(↓)を起こす抗原の tolerogenic form を発見した Dresser の研究^{25,54,55)}がこの目的に向う大きな前進をもたらした。

この問題はある程度歴史を追った書き方をせざるをえない。1960年代の初期に、胸腺が免疫反応において重要な役割をになっていることが認識され、その方面の広汎な研究から、すべての免疫反応は何らかのかたちで胸腺と関係した細胞が関与しているという考えが持たれるようになった。胸腺の中へ抗原を直接に投与して tolerance を誘導した実験もあって、clone 形成と自己 clone の排除は胸腺中で行われてい

るという考えが支配的となった⁵⁶⁾。生体内物質の大部分が T-cell dependent 抗原である以上、この考えは現在でも主流をなすものである⁵⁷⁾。その後、抗体産生における T-B interaction^{58,59)}が知られるに及んで、tolerance 誘導の標的となる細胞群 (target cell) は T-cell か B-cell かという問題がクローズアップされてきた。実験により異なった種々の報告がなされたが、それらの結論だけを並べると、thymus cell⁶⁰⁾, bone marrow cell⁶¹⁾, T-cell⁶²⁾, T-cell あるいは T-cell と B-cell⁶³⁾, thymus cell と bone marrow cell^{64,65)}, がそれぞれ target cell とされた。Chiller らの仕事は、bone marrow cell よりも thymus cell の方が tolerance になりやすく、長期間持続するというもので、自己 clone の排除が thymus 内で起るといふ主流の考えを支持するものであった。Katsura ら^{66,67)} は tolerance 誘導の方法により target cell は異なり、抗原の low dose では peripheral lymphoid organ (spleen) の細胞 (主に T-cell) が、high dose では peripheral lymphoid organ の細胞も central lymphoid organ (thymus 及び bone marrow) の細胞も tolerance になることを示した。表現式 (iv) には、抗体産生に参与する clone は B-cell の各 clone と T-cell clone が並んでいるが、Katsura らの実験では、これらの clone を central lymphoid organ におけるものと peripheral lymphoid organ におけるものとに、分化の段階で2つに分けて論じられている。そのことは、target 論をもう一度‘振り出し’にもどす道を開いた。言いかえれば、tolerance 誘導という、すでに‘確立された’clone への‘外からの’実験と、先に抗原が存在する所へ clone が出現して来る、‘内側からの’現象は「細胞分化の段階」という道を通して継がっていることが理解され、自己 clone の排除にも tolerance の誘導と同様に色々な段階があることを示唆している。

今後は、この道筋をよりはっきりさせると共に、これまでに述べた色々な tolerance 誘導論の、この方面への‘繰り込み’の可能性を追求することが重要な課題となるであろう。

文 献

- 1) Burnet, F. M.: The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity. Cambridge Univ. Press, London, 1959.
- 2) Gowans, J. L. and McGregor, D. D.: The origin of antibody-forming cell. *In* Immunopathology, ed. by P. Graber and P. A. Miescher Schwabe Basel, 1963.
- 3) Gowans, J. L. and McGregor, D. D. and Cowen, D. M.: The role of small lymphocytes in the rejection of homografts of skin. *In* the Immunologically Competent Cells. ed. by G. E. W. Wolstenholme and J. Knight (Ciba Found. Study Group No. 16) Churchill, London, 1963.
- 4) Mäkelä, O. and Nossal, G. J. V.: Study of antibody-producing capacity of single cells by bacterial adherence and immobilization. *J. Immunol.*, 87: 457-463, 1961.
- 5) Naor, D. and Sulitzeanu, D.: Binding of radioiodinated bovine serum albumin to mouse spleen cells. *Nature*, 214: 687-688, 1967.
- 6) Sulitzeanu, D. and Naor, D.: The affinity of radioiodinated BSA for lymphoid cells. II. Binding of ¹²⁵I-BSA to lymphocyte of normal mice. *Int. Arch. Allergy*, 35: 564-578, 1969.
- 7) Ada, G. L. and Byrt, P.: Specific inactivation of antigen-reactive cells with ¹²⁵I-labelled antigen. *Nature*, 222: 1291-1292, 1969.
- 8) Playfair, J. H. L., Papermaster, B. W. and Cole, L. J.: Focal antibody production by transferred spleen cells in irradiated mice. *Science*, 149: 998-1000, 1965.
- 9) Kennedy, J. C., Till, J. E., Simonovitch, L. and McCulloch, E. A.: The proliferative capacity of antigen-sensitive precursors of hemolytic plaque-forming cells. *J. Immunol.*, 96: 973-980, 1966.
- 10) Miller, J. F. A. P., Mitchell, G. and Weiss, N. S.: Cellular basis of the immunological defects in thymectomized mice. *Nature*, 214: 992-997, 1967.
- 11) Armstrong, W. D. and Diener, E.: A new method for the enumeration of antigen-reactive cells responsive to a purified protein antigen. *J. Exp. Med.*, 129: 371-391, 1969.

- 12) Pernis, B.: Relationships between the heterogeneity of immunoglobulins and the differentiation of plasma cells. *Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol.*, 32: 333-341, 1967.
- 13) Mitchison, N. A.: Recognition of antigen. *In Differentiation and Immunology*. ed. by K. P. Warren, Acad. Press, New York.
- 14) Warner, N. L., Byrt, P. and Ada, G. L.: Blocking of the lymphocyte receptor site with anti-immunoglobulin sera in vitro. *Nature*, 226: 942-943, 1970.
- 15) Feldmann, M.: Cell interactions in the immune response in vitro. V. Specific collaboration via complexes of antigen and thymus-derived cell immunoglobulin. *J. Exp. Med.*, 136: 737-760, 1972.
- 16) Marchalonis, J. J., Cone, J. L. and Atwell, J. L.: Isolation and partial characterization of lymphocyte surface immunoglobulins. *J. Exp. Med.*, 135: 956-971, 1972.
- 17) Basten, A., Miller, J. F. A. P., Warner, N. L. and Pye, J.: Specific inactivation of thymus-derived (T) and non-thymus-derived (B) lymphocytes by ¹²⁵I-labelled antigen. *Nature New Biol.*, 231: 104-106, 1971.
- 18) Raff, M. D., Sternberg, M. and Taylor, R. B.: Immunoglobulin determinants on the surface of mouse lymphoid cells. *Nature*, 225: 553-554, 1970.
- 19) Pernis, B., Forni, L. and Amante, L.: Immunoglobulin spots on the surface of rabbit lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 132: 1001-1018, 1970.
- 20) Rabellino, E., Colon, S., Grey, H. M. and Unanue, E. R.: Immunoglobulins on the surface of lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 133: 156-167, 1970.
- 21) Billingham, R. E., Brent, L. and Medawar, P. B.: Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature*, 172: 603-606, 1953.
- 22) Felton, L. D., Kaufmann, G., Prescott, B. and Ottinger, B.: Studies on the mechanism of the immunological paralysis induced in mice by pneumococcal polysaccharides. *J. Immunol.*, 74: 17-26, 1955.
- 23) Chase, M. W.: Inhibition of experimental drug allergy by prior feeding of the sensitizing agent. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 61: 257-259, 1946.
- 24) Dixon, F. J. and Maurer, P. H.: Specificity of the secondary response to protein antigens. *J. Immunol.*, 74: 418-431, 1955.
- 25) Dresser, D. W.: Specific inhibition of antibody production. I. Protein-overloading paralysis. *Immunology*, 5: 161-168, 1962.
- 26) Gorman, J. G. and Chandler, J. G.: Is there an immunologically incompetent lymphocyte? *Blood*, 23: 117-128, 1964.
- 27) Snell, G. D.: Immunologic enhancement. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 130: 1109-1119, 1970.
- 28) Hellström, I., Hellström, K. E. and Allison, A. C.: Neonatally induced allograft tolerance may be mediated by serum-borne factors. *Nature*, 230: 49-50, 1971.
- 29) Wegmann, T. G., Hellström, I. and Hellström, K. E.: Immunological tolerance: "Forbidden clones" allowed in tetraparental mice. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 68: 1644-1647, 1971.
- 30) Uhr, J. W. and Möller, G.: Regulatory effect of antibody on the immune response. *Advances in Immunol.*, 8: 81-127, 1968.
- 31) Voisin, G. A.: Immunity and tolerance: A unified concept. *Cellular Immunol.*, 2: 670-689, 1971.
- 32) Voisin, G. A., Kinsky, R. G. and Duc, H. T.: Immune status of mice tolerant of living cells. II. Continuous presence and nature of facilitation-enhancing antibodies in tolerant animals. *J. Exp. Med.*, 135: 1185-1203, 1972.
- 33) Terman, D. S., Minden, P. and Crowle, A. J.: Adoptive transfer of neonatally induced tolerance into normal mice. *Cellular Immunol.*, 6: 284-291, 1973.
- 34) Terman, D. S., Minden, P. and Crowle, A. J.: Adoptive transfer of low zone tolerance into normal adult mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 141: 527-531, 1972.
- 35) Gershon, R. K. and Kondo, K.: Cell interactions in the induction of tolerance.: The role of thymic lymphocytes. *Immunology*, 18: 723-737, 1970.

- 36) Gershon, R. K. and Kondo, K.: Infectious immunological tolerance. *Immunology*, 21: 903-914, 1971.
- 37) Naor, D. and Sulitzeanu, D.: Binding of ^{125}I -BSA to lymphoid cells of tolerant mice. *Int. Arch. Allergy*, 36: 112-113, 1969.
- 38) Humphrey, J. H. and Keller, H. U.: Some evidence for specific interaction between immunologically competent cells and antigens. *In Developmental Aspects of Antibody Formation and Structure*. ed. by J. Sterzl and M. Riha, Acad. Press, 1970.
- 39) Ada, G.L., Byrt, P., Mandel, P. and Werner, N.: A specific reaction between antigen labelled with radioactive iodine and lymphocyte like cells from normal, tolerant and immunized mice or rats. *ibid*, 1970.
- 40) Sjöberg, O.: Antigen-binding cells in mice immune or tolerant to *Escherichia coli* polysaccharide. *J. Exp. Med.*, 133: 1015-1025, 1971.
- 41) Feldmann, M. and Diener, E.: Antibody-mediated suppression of the immune response *in vitro*. I. Evidence for a central effect. *J. Exp. Med.*, 131: 247-274, 1970.
- 42) Ada, G. L. and Byrt, P.: Specific inactivation of antigen-reactive cells with ^{125}I -labelled antigen. *Nature*, 222: 1291-1292, 1969.
- 43) Wigzell, H. and Andersson, B.: Cell separation on antigen-coated columns. Elimination of high rate antibody-forming cells and immunological memory cells. *J. Exp. Med.*, 129: 23-36, 1969.
- 44) Baum, J., Lieberman, G. and Frenkel, E. P.: The effect of immunologically induced lymphopenia on antibody formation. *J. Immunol.*, 102: 187-193, 1969.
- 45) Baker, P. J., Barth, R. F., Stashak, P. W. and Amsbaugh, D.F.: Enhancement of the antibody response to type III pneumococcal polysaccharide in mice treated with antilymphocyte serum. *J. Immunol.*, 104: 1313-1315, 1970.
- 46) Kerbel, R. S. and Eidinger, D.: Variable effects of anti-lymphocyte serum on humoral antibody formation: Role of thymus dependency of antigen. *J. Immunol.*, 106: 917-926, 1971.
- 47) Katsura, Y.: Studies on γM and γG antibody response of mice to bovine serum albumin. I. A systematic survey of immunising conditions. *Japan, J. Microbiol.*, 16: 223-232, 1972.
- 48) Feldmann, M.: Induction of immunity and tolerance *in vitro* by hapten protein conjugates. *J. Exp. Med.*, 135: 735-753, 1972.
- 49) Feldmann, M. and Basten, A.: The relationship between antigenic structure and the requirement for thymus-derived cells in the immune response. *J. Exp. Med.*, 134: 103-119, 1971.
- 50) Feldmann, M.: Induction of immunity and tolerance *in vitro* by hapten protein conjugates. II. Carrier independence of the response to dinitrophenylated polymerized flagellin. *Eur. J. Immunol.*, 2: 130-137, 1972.
- 51) Feldmann, M. and Diener, E.: Antibody-mediated suppression of the immune response *in vitro*. III. Low zone tolerance *in vitro*. *Immunology*, 21: 387-404, 1971.
- 52) Feldmann, M.: Induction of immunity and tolerance *in vitro* by hapten protein conjugates. III. Hapten inhibition studies of antigen binding to B cells in immunity and tolerance. *J. Exp. Med.*, 136: 532-545, 1972.
- 53) 村松 繁: 免疫トレランス. 蛋白質核酸酵素, 18: 199-209, 1973.
- 54) Dresser, D. W.: Specific inhibition of antibody production. II. Paralysis induced in adult mice by small quantities of protein antigen. *Immunology*, 5: 378-388, 1962.
- 55) Dresser, D. W.: Specific inhibition of antibody production. III. Apparent changes in the half-life of bovine gamma globulin in paralysed mice. *Immunology*, 6: 345-355, 1963.
- 56) Isakvic, K., Smith, S. B. and Waksman, B. H.: Role of the thymus in tolerance. I. Tolerance to bovine gamma globulin in thymectomized, irradiated rats grafted with thymus from tolerant donors. *J. Exp. Med.*, 122: 1103-1123, 1965.
- 57) Burnet, F. M.: *Autoimmunity and Autoimmune Disease*. p. 69 Med. Tech. Pub. Co., Lancaster, 1972.
- 58) Claman, H. N., Chaperon, E. A. and Triplett,

- R. F.: Thymus-marrow cell combinations. synergism in antibody production. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 122: 1167-1171, 1966.
- 59) Mitchell, G. F. and Miller, J. F. A. P.: Immunological activity of thymus and thoracic-duct lymphocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 59: 296-303, 1968.
- 60) Taylor, R. B.: Cellular cooperation in the antibody response of mice to two serum albumins: Specific function of thymus cells. *Transplant. Rev.*, 1: 114-149, 1969.
- 61) Playfair, J. H. L.: Specific tolerance to sheep erythrocytes in mouse bone marrow cells. *Nature*, 222: 882-883, 1969.
- 62) Miller, J. F. A. P. and Mitchell, G. F.: Cell to cell interaction in the immune response. *J. Exp. Med.*, 131: 675-699, 1970.
- 63) Mitchison, N. A.: The relative ability of T and B lymphocytes to see protein antigen. *In* Cell Interactions and Receptor Antibodies in Immune Responses. ed. by O. Mäkelä, A. Cross and T.U. Cosunen, p. 249, Acad. Press, London and New York, 1971.
- 64) Chiller, J. M., Habicht, G. S. and Weigle, W. O.: Cellular sites of immunologic unresponsiveness. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 65: 551-556, 1970.
- 65) Chiller, J. M., Habicht, G. S. and Weigle, W. O.: Kinetic differences in unresponsiveness of thymus and bone marrow cells. *Science*, 171: 813-815, 1971.
- 66) Katsura, Y.: Studies on γ M and γ G antibody response of mice to bovine serum albumin. II. Induction of tolerance. *Japan. J. Microbiol.*, 16: 269-274, 1972.
- 67) Katsura, Y., Kawaguchi, S. and Muramatsu, S.: Difference in the target cells for tolerance induction in relation to the dose of tolerogen. *Immunology*, 23: 537-544, 1972.