

細胞性免疫をめぐって

京都大学結核胸部疾患研究所 病理学部門

安 平 公 夫

(昭和57年3月10日受付)

1. 発 端

私が学窓を出て、京大結研に入局、内科の一隅に席を得た時代(1945)には、未だ細胞性免疫は、その姿を現してはいなかった。感作動物の血清中に、該当する抗体がみつからないというツベルクリン反応の異常さは、屢々免疫論の中に重大な懷疑をもちこんだ。そして免疫理論の構成に、不透明さを与えるものとなっていた。この不透明さを打ちくだく重要な観察が、ロックフェラー研究所の Chase (1945) によって行われた。彼らの論文は、ツ反の受身伝達が、感作動物の血清ではなくて、腹腔滲出細胞の移植によって可能であることを明瞭に示していた。この事実は、免疫研究者を貫いて馳けめぐった。しかしその後、細胞性免疫という entity が確立するまでには、なお10年の歳月を要したのである。

2. 二系性免疫論

当時組織の免疫反応を統一的に説明する理論として、二系性免疫論なるものが説得力をもっていた。抗体はその種類によって血清親和性 serotrope, 組織親和性 histiotrope の性格を有し、それぞれに、血清親和性及び組織親和性の抗原抗体反応を惹起する。京大病理の天野もこの二系性免疫論をとり、前者は形質細胞によって、後者は網内系細胞によって営まれる免疫反応であろうと推定した。この二系性免疫論は、

昭和21年12月1日の結核研究会第15回講演会の特別講演として発表され、その著書「肺の結核の諸形相とその構造(永井書店, 1947)」及び「血液学の基礎(上)血球の発生と機能(丸善, 1948)」の中に収録されている。

3. 細胞性免疫を担う細胞

二系性免疫論における組織親和性抗体を担う細胞としては、前述のように組織球、マクロファージ、時に単球が数えられ、抗原の処理機能をもつ単球系、網内系細胞に、抗体作用をもつ物質を局在させる方向で、免疫担当細胞を探していた。リンパ球が、細胞性免疫の免疫担当細胞として脚光をあびるのは、1950年代も終りに近づいてからである。私は当時、天野先生の指導下に、結核免疫の研究に没頭していたが、第2回日本アレルギー学会総会の特別講演の一端を担い、試験管内での、マクロファージの抗原抗体反応について報告した(安平, 1954)。これは結核感作ウサギにより得たマクロファージの抗原添加による収縮運動を、超生体下に観察したもので、遅延型反応の試験管内検出法ともなり得る鋭敏さをもっていた(小原, 1958)が、残念ながら手法に難点があって、その後研究は放棄された。

なお第23回日本血液学会総会シンポジウムで、リンパ球機能(1961)がとりあげられ、「結核アレルギーとの関連」という題が与えられたのを機会に、問題の発端である Chase の実験に

立ち帰って、ツベルクリン反応の細胞性移行に関して再検討を行った (Asada, 1959)。私は移植細胞の種類、移植細胞浮遊液への、抗原の混入の有無を注意深く検討し、ことに抗原混入の証明のためには、結核生菌感作の特性を生かし、移植液よりの菌培養を行った。これによって微量の菌汚染も、それが生菌である限り、数百万倍に拡大して検出できる筈である。このようにして調べた結果、移植細胞液は結核生菌を、したがって菌由来の種々の抗原を含有することが判明した (Yasuhira, 1961)。なお証明できた抗原は、移植材料中では微量である。宿主での免疫発現を、総てこの微量抗原に帰してよいかどうかは問題である。しかし抗原が微量である程、過敏性獲得の時間も短縮する点は注意を要するであろう。

4. 同種移植免疫

皮膚移植に関する実験は、Medawar (1944) その他によって、行われていたが、実験をウサギで行っていたため、その研究の進展は遅かった。その後 Billingham (1954) がマウスの純系を使用し、同種皮膚移植を試みて以来、研究は急速に進展した。この方法は Snell et al. (1953) が、純系マウスの移植抗原発現の gene として、H-2 を示すことによって、反応の基礎がきずかれた。この同種皮膚移植に係る免疫は、これに関与する抗体が血清中に見当たらず、感作リンパ性細胞で移行が可能である (Billingham et al., 1954; Mitchison, 1954)。また反応の出現に数日が必要である。これらの諸点は、ツベルクリン反応と規を一つにするもので、両反応の類似性が Lawrence (1957) によって強調された。関与する抗原の精製、感作細胞の実態、拒絶の機構等も明らかにされた。かくして1950年代の末頃には、細胞性免疫のイメージが、具体性をもって語られるようになった。そして radiation chimera に起ってくる secondary disease (Congdon et al., 1957; Uphoff, 1957; Trentin, 1957), 放射線照射なしに起ってくる hybrid disease (Trentin, 1959; Kaplan & Rosston, 1959), parabiosis intoxication (Eich-

wald et al., 1957) 等がいずれも homologous disease としてあげられていた。

私が2年間の滞在予定で、アメリカに旅立ったのは1961年の夏であった。当時の免疫学は、Pauling (1940) 以来懸案の抗体産生に関する説が花やかに展開され、Jerne (1955) の natural selection theory, Burnet (1957) の clonal selection theory, Lederberg (1959) の subcellular selection theory が発表され、その裏では免疫担当細胞としてのリンパ球が close-up されていた。それはまた、B cell, T cell という近代免疫学の胎動期でもあった。しかし私の居た Stanford 大学の Raffel 教授の研究室は、免疫学の主流からははずれていて、このような大地の地鳴りを聞きとることができなかった。そこで手近の雑誌から得た情報に基いて、マウスにおける皮膚移植という手段の習得を開始した。幸い純系マウスの供給は充分であり、必要なものは総て申出れば与えられていた。指導者もない、手探りのこの実験は、皮膚移植という手技を習い覚えたに留って、その上に成果を積みまてには到らなかった。

5. 腫瘍免疫

項を改めるまでもなく、腫瘍免疫は移植免疫の一つと考えてよい。従ってその免疫担当細胞はリンパ細胞と考えられ (Mitchison & Dube, 1955; Andreini et al., 1955; Kikuchi et al., 1968), その過敏性は感作リンパ細胞の移植で受身伝達が可能である (Bracic, et al., 1952; Mitchison, 1955)。

Raffel の研究室で、私はいくつかの実験を行ったが、その中の一つは、後に Cancer Research (Yasuhira, 1964) に登載された。発癌剤 methylcholanthrene を流パラに溶かし、これをマウスの新生仔の腹腔に注入すると、生后1, 2月に発現する wasting による死亡を免れた動物は、3月目に入って胸腺腫による死亡が始り、5ヶ月以後は肺癌で死亡する。この実験の着想は腫瘍免疫にある。当時移植腫瘍の拒絶には、細胞免疫が働きをもつことが知られていた。そこで私は、化学発癌にも細胞性免疫が関係す

ることの可能性をもとめて、これを acquired tolerance として検出しようとしたものであるが、薬剤の発癌活性が強過ぎて、新生児に対し tolerogen としてではなく、carcinogen として働いてしまった結果である。移植免疫の発生が、新生時の抗原（リンパ球）投与によって阻止できて、動物を tolerance にすることができるという報告が、世を賑わしていた時代のことであった (Woodruff, 1955; Billingham & Brent, 1957)。

6. 胸腺切除

アメリカ留学の2年のうち、最後の9ヶ月は Rosewell Park Memorial 研究所の, Biological Station と呼ぶ小さい研究所で厄介になり、Buffalo の冬の烈しさを経験した。この station は田舎にあり、研究員は5名という小さい世帯。それだけに互の交遊は深く、今でも手紙の往復が続いている。私を招いてくれたのは Bock というタバコ煙害の研究者で、medical は私一人であった。station の建物は美しかったが、研究資財は貧弱で、動物実験が主力であった。マウスの純系を開発した Strong 先生が尚健在で、奇形と老化を、遺伝学の観点から研究を進めていた。私は Bock と共に、皮膚の化学発癌と取り組んだが、先に California で始めていた腫瘍免疫の問題が、なおも心の隅を占めていた。生下時胸腺切除動物では、成育後の homograft rejection が消失し、また遅れることが知られて以来 (Miller, 1961; Martinez et al., 1962), 細胞性免疫確認の一つの手段として、この方法は注目を浴び始め、術式その他の紹介が相継いだ。季節は正に冬。私共の station は雪に埋もれていた関係上、私は手術の為に寒冷麻酔に、雪を使用することを思いついた。大きめのシャーレに雪を満たし、これに生れたばかりのマウスの仔を置くと、約1分で麻酔がかかり、手早く胸腺切除を行うと、接着材で皮膚創を閉めきるときには、ちょうど動物は麻酔より開放される。切除は吸引法で行うが、胸腺を吸引管の先端に吸いつけて、ゆっくりと一塊として、出血ないように切除する。この方法で1腹10匹前後の

新生仔を、約30分で処理することができる。だがこれらの仔マウスを、親の殺戮から守ることが大切で、出血を少なくしたり、メンソレータムを使用して嗅覚をごまかしたりと、施術者に従ってそれぞれ得意業がある。私の実験には、これらの胸腺切除動物が生長した後に、化学発癌が促進されるか否か、即ち immunosurveillance を発癌において検出し得るかどうかという問題がかかっていた。実験は、生下時胸腺切除動物の背部皮膚を剃毛し、initiator として methylcholanthrene の acetone 溶液を塗り、続いて croton oil による刺激を続け、胸腺を有する対照動物との間で、皮膚腫瘍の発生率を比較するものであった。この実験は1962年の暮から行われ、約6ヶ月で終わったが、このとき Miller et al. (1963) も同じ観点から実験（但し initiator としては 3,4-benzpyrene を使用）を行って、いち早く論文を発表した。我々の実験データの発表 (Yasuhira, 1969) はそのため大きく遅延したが、新生時胸腺切除は、皮膚パピローマの発生には影響を及ぼさず、それが癌化することを促進するというものであった。良性腫瘍と悪性腫瘍の、この免疫上の差異は、更に追求されてよい問題であろう。

7. 感染免疫の二系性

アメリカから帰った私は、その後数年に亘って動物飼育条件の改善を目指し、研究室を改造して恒温、強制換気のマウス小屋を作り、Jackson 研究所由来という木製の飼育箱をとりそろえた。マウスも C57BL/6, A/Strong, DBA, C3H, AKR, CF1 等を取りそろえ、当時では日本でも数少ない動物施設を作りあげたと思っていた。そして皮膚移植, parabiosis 等の実験を始めたのであるが、感染による除外例の頻発に悩まされることとなった。同じような実験環境を得たと思って、アメリカに比べて日本の環境は、はるかに感染率が高いのである。アメリカでは、消毒も充分しないでマウスの腹腔に注射しても、大方は大丈夫であるけれど、日本では多くの動物が感染によって斃死する。

そこで我々はマウスの実験を暫く措き、渡米

以前より行っていた「菌体成分と組織反応」に精を出すこととした。この方は、実験にウサギを使用し、ウサギは感染に抵抗が強いからである。折から我々は、第44回日本結核病学会総会の特別講演として、「結核菌菌体成分による組織反応」を担当する機会を得て、病巣形成という立場から、自分の仕事の一応の結着を目指すことができた（安平, 1969）。結核性空洞がアレルギーによって起ることは、山村ら（1956）の研究で明らかにされていた。しかし類上皮細胞を特徴とする結核性肉芽が、同じく結核アレルギーの一翼を担うこと、またこの肉芽形成が細胞性免疫に属するものであることが、我々の研究で明らかとなった。二系性の免疫である。壊死は抗体産生系、肉芽は細胞性免疫系の活動で起ってくる。

8. 類上皮細胞肉芽

結核病巣の形態的特異性を担うものは類上皮細胞である。壊死の多い急性の病巣中にはこの細胞は少いが、慢性の病巣ではその出現が多くなり、終には肉芽の大部分がこの細胞で構成されるようになる。これを類上皮細胞肉芽と呼び、その典型的なものが sarcoidosis に現われる。結核感作をしておくと反応は大いに促進されるので、この肉芽形成に免疫が関与するであろうと考えられている。菌体中に含まれるその抗原物質は、ロウDであることが指摘された（安平, 1969）。ロウDは、化学組成からすると, peptidoglycolipid, glycolipid 等から成っている。その lipid 部分を切断して peptidoglycan 部分を調べると、ここには血清抗体と反応する強い抗原性があり、Arthus 反応を惹起する力がある。lipid 部分は長鎖脂肪酸 mycolic acid で、これにはさしたる生物活性はない。glycan と lipid とが結合すると、強い遅延型抗原性が現れ、感作動物の皮膚に注射すると、2日、3日目に頂点をもつ強い遅延反応を惹起する。実験はウサギを使用して行われ、Freund's complete adjuvant (FCA) の皮下注射で感作したウサギの肺に、気管切開によってビニール細管を気管支末梢部に挿入し、これを通じて少量の FCA, ま

たロウD液を注入する。2週間には、注入肺に単発性の病巣を惹起するが、FCA 注入のときには空洞をもつ壊死性病変が、ロウDのときには類上皮細胞巣がみられるのである。このようにして類上皮細胞肉芽の形成は、菌体成分ロウDを抗原として惹起される遅延型反応であることが確立された（Hamamoto et al., 1982）。

9. 若年性肉芽

以上の肉芽形成実験は、ウサギを材料に使用した関係上、関与する免疫細胞の解析には極めて不利な立場にあった。純系モルモットを使用すれば移植実験は可能となるが、モルモットでは病巣に壊死が強く、類上皮細胞は形態学上の特性が貧弱で、成績の判定が充分でない。ウサギを使用しての実験では、上述のように FCA 感作動物において、特異肉芽の発生がみられるのが普通であるが、幼若動物を使用した実験では、感作なしでも発生をみることに気付いていた。ロウDの肉芽発生は、その構成分 muramyl dipeptide の活性によってもたらされるもので、その発生は非免疫性であるとする Emiri et al. (1978) の見解も無視できないので、最近幼若動物での実験を行って、成熟動物で得た成績と比較した。その結果、感作を行わない動物でも、生後8週間頃から肉芽を発生し、その大きさを増して14週間頂点となり、以後急速に減少する。このときツベルクリン反応を調べると、肺注入後2週における成績は、ほぼ肉芽形成と同じ時間経過をとって昇降した。即ち感作処置なくして現れる肺肉芽も、ツベルクリン反応同様、気管支注入によって起ってきた遅延型の反応である。無処置幼若ウサギを解剖して調べると、胸腺、リンパ腺が上記反応と同様の発育経過をとり、14週以後 involution を起すが、spleen は体重の増加と軌を一にして増加する。このことは、T細胞の豊富な産出のもとに、若年性肉芽が形成されることを示している。豊富に産生されているTリンパ球が、反応の effector として働くものと考えてよいであろう（Homamoto et al., 1982）。

10. 肉芽形成型遅延反応の Suppressor

T-B cell interaction の一つとして、抗体産生を抑えるT細胞の存在が知られているが、細胞性免疫を抑制するT細胞の存在は、我々の研究室で行われた Morikawa et al. (1977) の実験によって先ず指摘された。Liew (1977) の発表も、ほぼ時を同じくして行われた。最近、若年性肉芽産生の抑制という現象が発見された。胎生時、または生下時のウサギを、FCA で感作する。この処置は challenge 後のツベルクリン反応を増強するが、若年性肺肉芽の発生を大きく阻害し、抑制する。それ故新生時の結核感作は、T細胞の増殖最盛期での challenge により、ツベルクリン型遅延反応のための T effector (T_D) の bound reaction を起すが、肉芽形成型遅延反応に対しては、肉芽形成を control する T suppressor (T_s) の過増殖を起すと考える。同じ遅延型とはいいながら、両反応は抗原も相違し、effector も異なるので、その control の様式にも、自づと差違がもたらされたものであろう。なお肉芽形成を control する suppressor については、その存在を直接に示す実験結果が望まれるところである。

11. 実験的 sarcoidosis

結核性病変には、空洞形成に向う壊死型病変と、類上皮細胞巣に向う肉芽形成という2つの polar type があり、多くの実験には両者が同時に、また混在して出現する。病巣を、肉芽形成のみに向わせるには、抗原側の、また宿主側の、そのための条件が充たされねばならない。例えば二次抗原として FCA を用いるときは、感作ウサギへの肺注入によって空洞を形成する。FCA の代りにロウDを使用すれば、壊死巣は僅かとなり、大部分が類上皮細胞肉芽となる。FCA に含まれる菌の表面をアセチル化し、即時型の抗原性を block しておくと、この acetyl-FCA による challenge では、巨大な類上皮細胞巣が出現し、壊死巣は全くみられない。ロウDをアセチル化しても同様の結果を得ることができる (Hamamoto et al., 1981)。一方宿主側

素因としては、若年性肉芽は壊死巣が少く、形態学的には、成熟した類上皮細胞巣である。多分T細胞優位のもとに作られる肉芽だからである。

以上の事実を背景に、Mycobacteria と Nocardia との交錯免疫による sarcoid 病変の実験発生を企てた。従来細菌細胞壁の多糖体は、特異性の強い抗体を誘導する抗原であると知られている。そこでウサギを結核菌またはノカルディアで感作し、菌の培養上清で皮膚反応を試みたところ、相互に交錯しながらも、特異性をも示す遅延反応が認められた。もし肉芽形成反応が、皮膚の遅延反応と平行するものであれば、肺でも反応の同様な組合せがみられる筈である。血清抗体は特異性が強く、異種菌間の交錯反応はみられないと考えられるので、交錯免疫における肺の病巣は、壊死のない類上皮細胞巣が惹起されるものと期待される。事実、結核感作ウサギの肺にノカルディア死菌を注入すると、見事な sarcoid 型病巣が誘導された (Yasuhira, K., 1974)。これは人の sarcoidosis の発病機序を暗示するものである。結核感染を経過した後、大量のノカルディア感染が起った場合等が、これに該当するであろう。残念ながらこのことを実証する臨床的な事実はまだ発見されていない。ただ sarcoidosis のリンパ腺より、比較的高頻度にノカルディアを検出し得たという、Uesaka et al. (1974) の報告がある。

12. マウス肺の遅延型肉芽

感作マウスに Schistosoma 卵を静注すると、肺毛細管に栓塞した卵をめぐる、肉芽を発生する (von Lichtenberg, 1962)。Warren & Domingo (1967, 1968) によると、この肉芽形成反応は、細胞性に移すことができ、胸腺切除や、抗リンパ球血清で抑制され、細胞性免疫の部に入れられるものであるという。また感作T細胞中に、この肉芽の発生を抑制する subpopulation のあることも知られている (Chensue & Boros, 1979)。

我々の実験はマウスの肺に FCA (またはロウD) を注入するもので、気管切開穴より挿入

したビニール細管を通して、抗原液を肺に注入したが、術後の生存率10%前後という惨憺とした成績であった。その後経口的に気管支に注入する方法が開発され（浜本他, 1980）、実験成績の判定が容易となった。この方法による肉芽の発生は、2週に始まり、10週頃最盛期を迎え、以後癒痕性に消退する。肉芽細胞は主として形質細胞とリンパ球で、これにマクロファージ、組織球が参加する。肉芽は気管支に添って出現し、3, 4週以後では見事な形質細胞増殖巣を示す。この肉芽は気管支周囲結合組織を走る細動脈を中心に成立し、細胞浸潤が烈しいときは、気管支を取りまく増殖の形をとる。広い、ピロニン好性の細胞質を持ち、酵素抗体法で染別すると、IgA 保有細胞が特に多く、IgG 細胞がこれに続き、IgM 細胞は少い。このように、肉芽はB細胞性であるが、IgA 細胞の多いことによって、肺もまた腸管等と同様に、粘膜組織として存在することを示している。なお肺形質細胞は、はじめ血行より肺に入る（経動脈性）のもので、その源流は所属リンパ腺にある。抗原の肺注入によって所属リンパ腺は刺激され、芽中心が反応して形質細胞を産出し、この細胞は髄索に下り、更に血行に入る。また肺注入の後期には、肺の気管支周囲にリンパ組織の増殖がおこり、芽中心もできて、ここでも形質細胞が産生される。以上の形質細胞肉芽は、マウスに特徴的（時にラッテにも認められる）で、Mervin (1963) らが、BALB/c マウスの腹腔に流パラを注入して作成した lymphoma の、Ig の発現率とよく似ており、両者の間に密接な関係のあることを想定させる成績であった（浜本他, 1980）。

以上我々の実験に現れた、形質細胞肉芽とも呼ぶべき病巣を、Schistosoma 卵による肺肉芽同様、細胞性免疫の表現と理解してよいか否か。病巣は感作群に確かに促進されて現われるが、成績判定に到る数週の間、無感作の対照動物でも、challenge された抗原に対し感作が成立するのであって、その後は感作、非感作の区別が不明瞭となる。このような不便もあるが、この病巣は、免疫による形質細胞の増殖と、化学

発癌刺激による形質細胞増殖とを結ぶ契でもある。重要な問題を孕んでいる。

13. む す び

炎症の chemical mediator というテーマを与えられて30年。私はそのテーマを守り通すことができなかった。そして結核という特殊な領域に身を沈めたが、有難いことに病理学教室で身につけた、現象を基本的な眼で眺めなおすという習慣は、私の細々とした研究の支えとなってきた。そして研究のテーマは、ツベルクリン反応に始まり、病巣形成に関する菌体成分の研究、殊に類上皮細胞肉芽の研究へと進んだが、その総てに亘って、免疫学的な分析と積み立てが行われた。この点だけが、僅かに自分を慰めるものともなっている。

(1982. 3. 10)

参 考 文 献

- 天野重安：肺の結核の諸形相とその構造，永井書店（1947）。
- 天野重安：血液学の基礎（上）血球の発生と機能，丸善（1948）。
- Andreini, P., Drasher, M. L. & Mitchison, N. A.: J. exp. Med., 102: 199 (1955).
- Asada, T.: Acta Tuberc. Jap., 9: 6 & 21 (1959).
- Billingham, R. E.: Proc. Roy. Soc., 143: 43 & 58 (1954).
- Billingham, R. E. & Brent, L.: Transplant. Bull., 4: 67 (1957).
- Bracic, D., Hoecker, G. & Gasic, G.: Acta Unio Intern. Contra Canc., 7: 761 (1952).
- Burnet, F. M.: Aust. J. Sci., 20: 67 (1957).
- Chase, M. W.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 59: 134 (1945).
- Chensue, S. W. & Boros, D. L.: J. Immunol., 123: 1409 (1979).
- Congdon, C. C. & Urso, I. S.: Amer. J. Path., 33: 749 (1957).
- Domingo, E. D. & Warren, K. S.: Amer. J. Path., 51: 757 (1967).
- Domingo, E. D. & Warren, K. S.: Amer. J. Path., 52: 613 (1968).
- Eichwald, E. J. et al.: J. Natl. Cancer Inst., 23: 1193 (1959).

- Emori, K. & Tanaka, A.: *Infect. Immunol.*, 19: 613 (1978).
- Gorer, P. A. & Boyse, E. A.: *Immunology*, 2: 182 (1959).
- Hamamoto, Y., Kobara, Y., Kojima, A., Kumazawa, Y. & Yasuhira, K.: *Brit. J. Exp. Path.*, 62: 239 (1981).
- Hamamoto, Y., Kinoshita, K., Hashimoto, K., Matsushita, T. & Yasuhira, K.: *Brit. J. Exp. Path.* 63 (1982). (in press)
- 浜本康平, 馬場満男, 竹下修史, 橋本研二, 安平公夫: *日本病理学会々誌* 69, 185 (1980).
- Jerne, N. E.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 41: 849 (1955).
- Kaplan, H. S. & Rosston, B. H.: *Stanford Med. Bull.*, 17: 77 (1959).
- Kikuchi, K., Levin, A. G., Reiner, J. & Southam, C. M.: *Cancer Res.*, 9: 142 (1968).
- 小原幸信: *アレルギー* 17: 153 (1968).
- Lawrence, H. S.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 64: 862 (1957).
- Lederberg, J.: *Science*, 129: 1649 (1959).
- von Lichtenberg, E.: *Amer. J. Path.*, 41: 711 (1962).
- Liew, F. Y.: *Eur. J. Immunol.*, 7: 714 (1977).
- Martinez, C., Kersey, J., Papermaster, B. W. & Good, R. A.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 109: 193 (1962).
- Medawar, P. B.: *J. Anat.*, 78: 176 (1944).
- Mervin, R. M. & Redman, L. W.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 31: 998 (1963).
- Miller, J. F. A. P.: *Lancet*, 2: 748 (1961).
- Miller, J. F. A. P., Grant, G. A. & Roe, F. J. C.: *Nature*, 199: 920 (1963).
- Mitchison, N. A.: *J. exp. Med.*, 102: 157 (1955).
- Michison, N. A. & Dube, D. L.: *J. exp. Med.*, 102: 179 (1955).
- Morikawa, S., Baba, M., Harada, T. & Mitsuoka, A.: *J. exp. Med.*, 145: 237 (1977).
- Pauling, L.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 62: 2643 (1940).
- Snell, G. D. Smith, P. G. D. & Gabrielson, F.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 14: 57 (1953).
- Trentin, J. J.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 96: 139 (1957).
- Trentin, J. J.: *Bull. Soc. Internl. Chir.*, 18: 231 (1959).
- Uesaka, I., Izumi, T. & Tsuji, S.: in "Proc. Vith Internl. Conf. sarcoid.", University of Tokyo Press (1974).
- Uphoff, D. E.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 19: 123 (1957).
- Warren, K. S., Domingo, E. D. & Cowan, R. R.: *Amer. J. Path.* 51: 735 (1967).
- Woodruff, M. F. A. & Simpson, L. O.: *Brit. J. exp. Path.*, 36: 494 (1955).
- 山村雄一, 中村滋, 矢坂茂: *結核のアレルギー*, 医学書院 (1956).
- 安平公夫: *アレルギー* 2: 204 (1954).
- Yasuhira, K.: *Acta Haematol. Jap.*, 24: 100 (1961).
- Yasuhira, K.: *Cancer Res.* 24: 558 (1964).
- Yasuhira, K.: *Gann*, 60: 57 (1969).
- 安平公夫: *結核* 44, 273 (1969).
- Yasuhira, K.: in "Proc. VIth Internl. Conf. Sarcoid." University of Tokyo Press. (1974).

PROCEEDINGS OF OUR STUDIES ON CELLULAR IMMUNITY

K. Yasuhira

Department of Pathology, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Kyoto 606, Japan

Studies in our laboratory on cellular immunity have been derived from Amano's two-systemic immune hypothesis, serotrope and histiotrope, in which tuberculin type delayed hypersensitivity is considered to be mediated by immune macrophages. Passive transfer by immune peritoneal cells of tuberculin hypersensitivity was reported by Chase (1945) and this led us to analysis of immune competent cells in tuberculin reaction. Careful observations on the passive transfer, we found that the immunizing antigens, native or processed, could be transferred from the donors to

recipients. This was confirmed by cultivating tubercle bacilli contaminating the transferring materials (1961).

Transplantation immunity is one of cellular immunity and acts important roles in transplantation of tumors. Whether the immunity plays a role in carcinogenesis or not were examined. In conclusion, neonatal thymectomy did not affect the incidence of skin papillomas due to croton oil painting after urethan initiation. However, progression from papillomas to skin carcinomas seemed to be stimulated by the thymectomy (1969).

Production in rabbits of epithelioid cell granulomas was studied on the basis of cellular immunity.