

免疫学部門

Department of Immunology

61年4月現在、若手教官の2人、吉開泰信、古賀泰裕がカナダオンタリオがん研究所に留学している。吉開助手は3年の留学を終え、本年7月に帰国です。古賀助手は本年1月出発したところであり、2年余のカナダ滞在の予定である。両君の留学先であるTak Mak教授は、免疫学の先鋭的テーマの一つであるT細胞抗原特異的レセプターに関するトップランナーの1人であり、留学の成果は大いに上がっている。7月に吉開助手が帰国すると、滞カナダ中に得た動物細胞に関する分子遺伝学の知識や技法が、当部門の研究の発展に大いに貢献してくれるものと期待されている。

61年度に入る新しいメンバーは、大学院生6名、研究生3名であり、大学院生の1人は九大農学部修士課程終了者であり、1人は新潟大学医学部本年3月卒業生です。多彩な場から多くの若者が集まり、異なる背景をベースに1つの目標へと迫るという理想的な姿へと一步一步進みつつあります。人数が過剰気味であるが、大学院4年生のほとんどが今年の夏頃にはアメリカ、カナダへと留学が決まりかかっているのも、何とかバランスがとれそうである。

当部門は、免疫生物学いいかえると狭義の生体防御の研究に関与している若手研究者のセンター的役割もはたしている。九大医学部第2外科安元公正助教授(肺癌の免疫)、細菌学光山正雄助教授(細菌感染防御)もリーダーの1人としてオープンリサーチシステムに入っている。吉開助手の帰国後は、当部門姫野国祐助教授、谷口和人、吉開泰信の3教官に上記の2人のメンバーが加わり、5つのグループで研究が遂行されることになります。

当部門の運営の特徴の1つに、留学は教授以下部門として決めるのではなく、本人が希望先と直接接して決めることがあります。部門のサポートの基本は、大学院、研究生の3～4年に、国際誌に原著論文を3編以上出せるよう指導することです。若手の短期的目標ともなり、効果が上がっているようです。

独創性(originality)、優先性(priority)をこえて、新しい学問の流れを創る創造性(creation)を目指そうというのが当部門の標語です。科学の本質としての「日々(ヒビ)黎明」を貫ぬこうという理想にもえている。

研究では、狭義の「生体防御機構」を新しいバイオサイエンスの分野として確立するという大きな目標をかかげている。外来の異物、自己由来の異物的成分、老廃産物などを非自己抗原の有無にかかわらず、適切に処理して個体の恒常性、独立性を維持するしくみを狭義の生体防御機構としてとらえ、統合的な理論体系の確立を試みている。バーネット博士の提唱されたクローン選択説にそのまま従うタイプの免疫は、生体防御機構の構成要素のうちでもっとも進化したものとして位置づけされる。

狭義の生体防御機構に限定しても、単細胞動物から多細胞動物、無脊椎動物から脊椎動物、下等脊椎動物から高等脊椎動物へと進化する各段階で獲得した生体防御の因子や機序がヒトやモデル動物としてのマウスには積み重なっている。生体防御の側も多岐にわたっている。一方、処理すべき対象には、細菌、真菌、原虫、ウイルスのような微生物、杉花粉のような植物由来のもの、鉍物粒子など外来異物としても多様なものが含まれる。自己由来のものとしては、癌細胞、老廃赤血球、損傷細胞、不用体液成分など多様なものが含まれる。多様な防御因子や多様な対象を正確に把握するには、統合的に把握する理論体系が必要である。試みとして、次のような考え方が提出され、それに従って研究を進め、その考え方を concept として確立するよう努力している。

A. 生体防御の sequence と tempo の把握

異物侵入後の生体防御の動態を時間を追って解析してゆくと、各防御因子がカバーすべき時間帯が明らかになる。多くの防御因子で構成される連続的バリアーが次々と突破されてはじめて、従来から知られている典型的な免疫の出番となる。この把握の仕方からは、次のような考え方がまとめられている。

A. a. 異物処理マクロファージによる生体防御の流れの修飾

異物が組織内へと侵入した後の生体防御は、1) 体液中に普遍的に存在している活性物質群(リゾチーム、トランスフェリン、リジン、その他)、2) 異物侵入の場で選択的に機能を発揮する体液性防御因子(補体、インターフェロン)、3) 好中球の集合と異物処理、4) マクロファージの集合と異物処理、5) 免疫へと順序を追って展開するが、免疫以前のしめくりはマクロファージによる異物処理である。

マクロファージの異物処理活性は上下に大きく修飾されますから、免疫成立前の重要な“とりで”になる。マクロファージで完全消化されると、抗原刺激として免疫へ伝達される必然性がなくなる。いいかえるとマクロファージによる完全消化をまぬがれた異物がリンパ球へと伝達されることになる。マクロファージの異物処理活性を阻害しておくと、少量の異物を注射しても免疫が成立することになる。マクロファージには一方抗原提示細胞として免疫を助ける働きがあるが、この役割は異物処理能力の低いタイプのマクロファージ系に担われます。このマクロファージ本来の生体防御の流れにおける役割を明らかにしたのは、吉開助手を中心とするグループである。

A. b. primitive T cell response

生体防御の流れは異物処理マクロファージの役割から、免疫へと伝達される。免疫成立以前にマクロファージががんばるのはまず3日以内である。一方、生体防御に有効に働くタイプの典型的な免疫すなわち IgG 抗体産生、ツベルリクリン型遅延型反応、キラーT細胞が有効な

レベルまでになるには、7～10日以上潜伏期が必要である。1つの非自己抗原決定基のみを識別するリンパ球が、この潜伏期の間に数百、数千に分裂するわけである。マクロファージの分担する時期とこれらの免疫の分担する時期をカバーする機序が必要であることが、多くの対象を用いた研究から浮かび上がってきた。

さまざまな生物学的性質から、免疫早期をカバーする新しいタイプの免疫を primitive T cell response と名づけ、その確立が精力的に進められている。

クローン増殖への要求性の低さ：免疫早期に出現することを反映して、抗原刺激後それ程強力なクローン増殖を示さないままで、有効なレベルの免疫状態となります。遅延型足蹠反応として観察すると、600ラドの全身照射マウスにも誘導される。勿論600ラド全身照射マウスでは、クローン増殖を前提とするタイプの典型的な免疫は出現しない。このクローン増殖の低さは、抗原刺激後分裂期に入ったクローンリンパ球を分裂阻害剤で選択的にたたくというタイプの免疫寛容性にはなり難いという形で反映される。臓器移植に免疫寛容性を導入することがうまく行っていないのは、この性格によると考えられる。

胸腺依存性の低さ：T細胞系列ですので、胸腺が遺伝的に欠損しているヌードマウスでは、primitive T cell response も出現しない。しかし、出生直後に胸腺を摘除されたマウスでは、他のT細胞集団の機能はいちじるしく低下するが、このタイプの反応のみは維持されている。胎生期のみに胸腺が存在すれば出現するというT細胞の独立した亜集団です。

表現様式：抗原の存在する場合への単球すなわち血中の未熟型マクロファージの集合促進が表現型のベースとなる。感作リンパ球が異物抗原と接触して産生、放出するリンホカインも、単球走化性因子が中心となる。マウスの遅延型足蹠反応の大部分、モルモットのジョーンズ・モート型反応のように一過性の遅延型過敏症反応の形をとる。

抗原識別の特殊性：典型的な免疫の成立には対象となる異物抗原に対応するクローンリンパ球の増殖が必須であり、それによって対応能力を増幅する (vertical expansion)。一方、primitive T cell response では、Tリンパ球表面の抗原識別レセプターが大量に分離され、他のTリンパ球の表面に付着することによって対応能力を増幅する (horizontal expansion)。

有効に働く対象：マクロファージの大量の集合と軽度の活性化によって処理されるような異物が対象となる。細菌ではリステリア、ウイルスではマウスエクトロメリアウイルス、一部の同系腫瘍などについて、防御の中心となることが示されている。

B. 生体防御の各因子の比重論的位置づけ

生体のなかに異物が侵入すると多くの防御因子が活動を開始するが、対象になる異物の性質によって、防御の主役は変わる。また、複数の防御因子が協力して働くときでも、相対的比重は変化する。細菌を例にとると比重を決める重要な要素は菌種、菌株のちがいでありますが、接種量、接種ルート、定着の場などによっても、比重は修飾される。この比重の決定は、生体防御機構を実際に活用するための前提となる。

C. 場選択性

狭義の生体防御の特徴の1つは、その構成要素の機能は特定の間でのみ発揮される点にある。どこでも生体防御が働けば、自己崩壊です。異物抗原を厳密に識別する典型的な免疫では、抗体の機能発揮は自動的に対応する異物抗原に限定される。しかし、異物抗原の識別というしくみを持たない細胞や物質が特定の異物や特定の場で機能を発揮するには、抗原識別とは別のコントロールが必要である。場選択性という考え方を提唱して、そのようなしくみの統合的把握を試みている。

D. 生体防御因子の動員と情報伝達

短期間で勝負がつくような対象に関しては、すでに末梢に放出されているリンパ球、好中球、マクロファージの活性化で対応できる。しかし、異物が生体内に長期間とどまり、生体防御が持続的に働くときには、それだけでは対応できない。生産中枢、成熟中枢へと要請が伝達され、大量の防御因子が戦いの場である末梢に動員されることが要求される。

大量の異物が侵入し、全マクロファージが防御に動員されるような emergency においては、胸腺から大量のTリンパ球が末梢へと放出されます。血中のプロスタグランジン E_2 の濃度変化を胸腺内Tリンパ球が読みとり、膜表面の構造を変化させて動員されることになる。

61年度の研究グループ

A. 姫野国祐助教授のグループ (姫野国祐, 山田 亮, 徳田倫章, 佐々木操, 河村伊久雄, 范紀芳, 富田幸裕, ビクトール・アセンシ, 川喜多卓也, 浅野泰司)

primitive T cell response を遅延型過敏症という表現型から攻め、抗原特異的レセプターの生物学的、生化学的な解析を行っています。応用課題としては、primitive T cell response の対象としての同種移植をとりあげ、免疫寛容性の実際的な応用への展開、骨髄移植の問題点の克服をめざしている。

B. 谷口和人教官のグループ (谷口和人, 田中和生, 横山幹文, 川野庸一, 利谷昭人, 友岡 卓, 内田裕之, アシラフ・フセイン)

標的となる異物的細胞に直接結合して細胞障害効果を発揮する細胞性防御因子群をキラー系列とよぶが、非免疫キラーT細胞, primitive なキラーT細胞, 典型的なキラーT細胞という進化の流れがあるかという問題にとりくんでいる。応用課題としては癌細胞に対する生体防御をとりあげているが、とくに転移抑制に力を入れている。場選択性の考え方を活用し、IL 2 が生体内で強力な効果を発揮する条件を確立しつつある。

C. 吉開泰信教官のグループ (吉開泰信, 松崎吾朗, 岸原健二)

カナダ滞在中にすでに帰国後のための予備実験が始められ、新しく配属される大学院生には

トレーニング項目が出されています。分子遺伝学の知識や手段を活用し, primitive T cell response の遺伝子レベルでの確定を行う予定である。また, T細胞の抗原識別レセプターについて, 系統発生的研究を行い, この角度から primitive T cell response の位置づけを行う予定である。

D. 古賀泰裕教官のグループ (他のグループへ合流)

カナダから研究の指令がとどき, T cell traffic の完成を急いでいます。古賀助手のカナダ滞在中は, 主として現象面の完成に力を入れ, どの範囲の異物侵入において働くしくみかを決定する。

E. 光山正雄教授のグループ (光山正雄, 古賀哲也, 渡辺良嗣, 矢山利彦, セルシャゴ・アケ・バジール, 半田俊也, 村守克己, 大森俊弘)

医学部細菌学でも, 天児教授のサポートでメンバーをもっていますが, オープンリサーチシステムの参画者として, 当部門でもメンバーをもっています。生体防御因子の細菌感染における比重論的位置づけ, primitive T cell response の感染防御における役割がとりあげられている。

F. 安元公正助教授のグループ (安元公正, 宮崎一博, 久田友治, 矢野篤次郎)

医学部第2外科杉町教授のサポートで肺癌のグループをもち, 実験は生医研のオープンリサーチシステムでおこなっている。肺癌の免疫を中心とし, 当部門においてマウスの実験で見出された事象をヒトへと展開している。

業 績

1. Sanui, H. Yoshida, S., Himeno, K., and Nomoto, K. : Delayed hypersensitivity to syngeneic testicular cells induced by intratesticular bacterial infection in guinea-pigs. *Immunology*, 46 : 635-642, 1982.
2. Miyata, M. Mitsuyama, M., Ogata, N., Nomoto, K., and Takeya, K. : Two steps in the generation of acquired cellular resistance against *Listeria monocytogenes* : accumulation and activation of macrophages. *Immunology*, 47 : 247-253, 1982.
3. Koga, Y., Taniguchi, K., Kubo, C., and Nomoto, K. : Peritoneal adherent cells inhibit the generation of cytotoxic T lymphocytes with prostaglandin-mediated system. *Cell. Immunol.*, 66 : 195-201, 1982.
4. Kawauchi, H., Shimamoto, Y., Taniguchi, K., Kubo, C., and Nomoto, K. : Differences in thymus dependency among the alloreactive T-cell subpopulations in their development. *Cell. Immunol.*, 70 : 76-84, 1982.
5. Tsuru, S., Nomoto, K., Oguchi, M., Shinomiya, N., and Zinnaka Y. : Effects of cyclic AMP

- on in vivo cytotoxic T lymphocytes generation. *Cell. Immunol.*, 73 : 151–158, 1982.
6. Nagano, N., Yasumoto, K., Tanaka, K., Ichinose, Y., Yaita, H., and Nomoto, K. : Successful regional immunotherapy with cell-wall skeletons of BCG and *Nocardia rubra* against autochthonous rat tumors. *Gann*, 73 : 613–617, 1982.
 7. Tomita, Y., Himeno, K., Nomoto, K., Endo, H., and Hirohata, T. : Combined treatments with vitamin A and 5-fluorouracil and the growth of allotransplantable and syngeneic tumors in mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, 68 : 823–827, 1982.
 8. Okuda, S., Taniguchi, K., Kubo, C., and Nomoto, K. : Accessory cell function in tumor-bearing mice and effects of *Corynebacterium parvum*. *J. Natl. Cancer Inst.* 69 : 1293–1297, 1982.
 9. Gomi, K., Morimoto, M., and Nomoto, K. : Cytotoxic T-cell-mediated antitumor effect of levamisole against murine syngeneic fibrosarcoma. *Cancer Research*, 42 : 2197–2202, 1982.
 10. Yoshioka, Y., Tsuru, S., Yokoyama, M., and Nomoto, K. : Experimental study on immunological reactions against the articular cartilage. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.* 68 : 152–156, 1982.
 11. Nomoto, K., Yoshikai, Y., Yoshida, S., and Miake, S. : Relationship between phagocytic activity of macrophages and delayed footpad reaction against syngeneic testicular cells. *J. Clin. Lab. Immunol.* 7 : 141–146, 1982.
 12. Matsumoto, T., Miake, S., Mitsuyama, M., Takeya, K., and Nomoto, K. : Enhanced resistance to *Listeria monocytogenes* due to non-specifically activated macrophages in aged mice. *J. Clin. Lab. Immunol.* 8 : 51–54, 1982.
 13. Sanui, H., Yoshida, S., Nomoto, K., Ohhara R., and Adachi, Y. : Peritoneal macrophages which phagocytose autologous polymorphonuclear leucocytes in guinea-pigs. I : Induction by irritants and microorganisms and inhibition by colchicine. *Br. J. exp. Path.* 63 : 278–284, 1982.
 14. Mitsuyama, M., Nomoto, K., and Takeya, K. : Direct correlation between delayed footpad reaction and resistance to local bacterial infection. *Infection and immunity*, 36 : 72–79, 1982.
 15. Osada, Y., Mitsuyama, M., Une, T., Matsumoto, K., Otani, T., Satoh, M., Ogawa, H., and Nomoto, K. : Effect of L18-MDP (Ala), a synthetic derivative of muramyl dipeptide, on nonspecific resistance of mice to microbial infection. *Infection and Immunity*, 37 : 292–300, 1982.
 16. Osada, Y., Mitsuyama, M., Matsumoto, K., Une, T., Otani, T., Ogawa, H., and Nomoto, K. : Stimulation of resistance of immunocompromised mice by a muramyl dipeptide analog. *Infection and Immunity*, 37 : 1285–1288, 1982.
 17. Osada, Y., Ohtani, T., Une, T., Ogawa, H., and Nomoto, K. : Enhancement of non-specific resistance to *Pseudomonas aeruginosa* by a synthetic derivative of muramyl dipeptide in

- immunosuppressed guinea pigs. *J. Gen. Microbiol.* 128 : 2361–2370, 1982.
18. Yoshikai, Y., Miake, S., Mitsuyama, M., and Nomoto, K.: Effects of *Corynebacterium parvum* on *Escherichia coli* infection in mice. *J. Gen. Microbiol.* 128 : 2857–2863, 1982.
 19. Koga, Y., Taniguchi, K., Kubo, C., and Nomoto, K. : Suppressive effect by cooperation of splenic and peritoneal adherent cells on generation of cytotoxic T lymphocytes. *Microbiol. Immunol.* 26 : 723–731, 1982.
 20. Yoshida, S., Ohhara, R., Sanui, H., and Nomoto, K. : Sex difference in delayed footpad reaction to syngeneic testicular cells in C3H/He mice. *Immunology*, 48 : 537–542, 1983.
 21. Koga, Y., Taniguchi, K., Kubo, C., and Nomoto, K. : Thymus dependent increases in splenic T-cell population by indomethacin. *Cell. Immunol.* 75 : 43–51, 1983.
 22. Nomoto, K., Shimamoto, Y., Taniguchi, K., Kubo, C., Kawauchi, H., Mitsuyama, M., and Takeya, K. : Development of immunity against *Listeria monocytogenes* in athymic nude versus neonatally thymectomized mice. *Cell. Immunol.* 75 : 134–143, 1983.
 23. Tsuru, S., Nomoto, K., Oka, M., and Zinnaka, Y. : Effects of cholera toxin on the lymphoid system. III. In vivo generation of cytotoxic lymphocytes. *J. Clin. Lab. Immunol.* 4 : 209–214, 1983.
 24. Tsuru, S., and Nomoto, K. : Effects of PSK on specific tumor immunity to syngeneic tumor cells. *J. Clin. Lab. Immunol.* 4 : 215–219, 1983.
 25. Tsuru, S., Nomoto, K., Oka, M., Kitani, H., Zinnaka, Y., and Takeya, K. : Augmented delayed footpad reaction in thymus cell-depleted mice induced by cholera toxoid. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 11 : 37–42, 1983.
 26. Tsuru, S., Oguchi, Y., Morita, I., Fujii, T., Matsunaga, K., Yoshikumi, C., Hotta, T., and Nomoto, K. : Involution of the thymus in tumor-bearing mice and its restoration by PSK. *J. Clin. Lab. Immunol.* 11 : 43–46, 1983.
 27. Ichinose, Y., Yasumoto, K., Tanaka, K., Yaita, H., and Nomoto, K. : Combined treatment of autochthonous 3-methylcholanthrene-induced murine tumors by immunotherapy and radiotherapy. *Gann*, 74 : 143–147, 1983.
 28. Miake, S., Nomoto, K., Matsumoto, T., Yoshikai, Y., and Takeya, K. : Peritoneal exudation of macrophages by irritants and its effect on immune responses against sheep erythrocytes and *Listeria monocytogenes*. *Japan J. Exp. Med.* 53 : 95–102, 1983.
 29. Yoshikai, Y., Miake, S., Sano, M., and Nomoto, K. : Increased susceptibility to *Escherichia coli* infection in mice pretreated with *Corynebacterium parvum*. *Microbiol. Immunol.* 27 : 273–282, 1983.
 30. Tsuru, S., Nomoto, K., Aiso, S., Ogata, T., and Zinnaka, Y. : Regulation of lymphocyte responses in cancer patients. 1. Study of cell-surface gangliosides by cholera toxin and their induction of impaired activation. *Int. Archs Allergy appl. Immun.* 71 : 88–92, 1983.
 31. Sham Lal, Mitsuyama, M., Ogata, N., Miyata, M., Miake, S., and Nomoto, K. : BCG-induced

- susceptibility of mice to challenge with *Pseudomonas aeruginosa*. J. Gen. Microbiol. 129 : 93–98, 1983.
32. Okuda, S., Onoyama, K., Fujimi, S., Oh, Y., Nomoto, K., and Omae, T. : Influence of hypertension on the progression of experimental autologous immune complex nephritis. J. Lab. Clin. Med. 101 : 461–471, 1983.
 33. Yoshikai, Y., Miake, S., Sano, M., and Nomoto, K. : The suppressive effect of peritoneal exudate macrophages on antibody production to SRBC in vitro. Cell. Immunol., 77 : 266–278, 1983.
 34. Sanui, H., Yoshida, S., Himeno, K., and Nomoto, K. : Experimental allergic orchitis induced by unilateral intratesticular bacterial infection in guinea pigs. Immunology, 49 : 45–51, 1983.
 35. Kawauchi, H., Taniguchi, K., Kubo, C., Shimamoto, Y., and Nomoto, K. : The mechanism of reduction of cell-mediated cytotoxicity in newborn-thymectomized mice. Immunology, 50 : 199–205, 1983.
 36. Kawauchi, H., Taniguchi, K., Kato, M., Shimamoto, Y., Kubo, C., and Nomoto, K. : Differences in thymus-dependency among the alloreactive T-cell subpopulations in their development. GVHR appears to be mediated by DTH of tuberculin type. Cell. Immunol., 81 : 403–412, 1983.
 37. Mashiba, H., Matsunaga, K., Hata, K., Hosoi, M., and Nomoto, K. : The role of macrophages in preventing metastasis of a homotransplantable hamster lymphoma. Gann, 74 : 548–553, 1983.
 38. Nanishi, F., Taniguchi, K., Kubo, C., Onoyama, K., Omae, T., and Nomoto, K. : Analysis of the mechanism of allograft rejection and cell-mediated immunity. II. Divergent effect of CY pretreatment on the generation of cytotoxic activity in the draining lymph nodes and spleen. J. Clin. Lab. Immunol., 12 : 41–46, 1983.
 39. Gondo, H., Taniguchi, K., Kubo, C., and Nomoto, K. : Differentiation and maturation of Thy-1 negative bone marrow cells. I. Effects of the thymus and radio resistant helper functions on the maturation of precursor cells specific for heterologous erythrocytes. J. Clin. Lab. Immunol., 12 : 41–45, 1983.
 40. Miyata, H., Himeno, K., and Nomoto, K. : Mechanisms of the potentiation of specific antitumor immunity by intratumor injection of *Corynebacterium parvum*. Cancer Research, 43 : 4670–4675, 1983.
 41. Gomi, K., Morimoto, M., and Nomoto, K. : Influence of surgical removal and levamisole on cytotoxic T-cell-mediated antitumor immunity. Cancer Research, 43 : 5720–5725, 1983.
 42. Miake, S., Zinnaka, Y., and Nomoto, K. : Relationship between bactericidal and phagocytic activities of peritoneal macrophages induced by irritants. J. Clin. Lab. Immunol., 13 : 81–84, 1984.

43. Kawaguchi, T., Suematsu, M., Koizumi, H., Mitsui, H., Suzuki, S., Matsuno, T., Ogawa, H., and Nomoto, K. : Activation of macrophage function by intraperitoneal administration of the streptococcal antitumor agent OK-432. *Immunopharmacol.*, 6 : 177–189, 1983.
44. Shiraishi, M., Himeno, K., and Nomoto, K. : Restoration by levamisole of immune responses suppressed in tumor-bearing mice. *Cancer Immunol. Immunother.*, 15 : 121–125, 1983.
45. Tsuru, S., Kitani, H., Seno, M., Abe, M., Zinnaka, Y., and Nomoto, K. : Mechanism of protection during the early phase of a generalized viral infection. I. Contribution of phagocytes to protection against ectromelia virus. *J. Gen. Virol.*, 64 : 2021–2026, 1983.
46. Izuchi, K., Taniguchi, K., Gondo, H., Kawauchi, H., Kubo, C., Shirakawa, K., and Nomoto, K. : Effects of immunization of mothers on the immune reaction of their offspring : Inhibition of immune responses of offspring caused by antibody imported through the milk. *Amer. J. Reprod. Immunol.*, 5 : 66–71, 1984.
47. Miyata, M., Mitsuyama, M., Ogata, N., and Nomoto, K. : Protective mechanisms against infection by Listeria monocytogenes : Accumulation and activation of macrophages. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 13 : 111–115, 1984.
48. Yasumoto, K., Manabe, H., Nomoto, K., and Inokuchi, K. : Antibody specific for lung cancer cells detected in sera of patients with bronchogenic carcinoma. *Gann*, 74 : 595–601, 1983.
49. Shin, T., Mayumi, H., Himeno, K., Sanui, H., and Nomoto, K. : Drug-induced tolerance against allografts in mice 1. Difference between tumor and skin allografts. *Transplantation*, 37 : 580–584, 1984.
50. Yamada, A., Himeno, K., Miyata, H., Kumazawa, Y., and Nomoto, K. : Antigen-specific augmentation factor involved in murine delayed-type footpad reaction. I. Nature of augmentation factor. *Cell. Immunol.*, 88 : 184–192, 1984.
51. Yamada, A., Himeno, K., Kumazawa, Y., and Nomoto, K. : Antigen-specific augmentation of delayed-type hypersensitivity by a humoral factor in the culture supernatant of immune spleen cells. *Cell. Immunol.*, 84 : 206–209, 1984.
52. Yoshikai, Y., Miake, S., and Nomoto, K. : Effects of Bacillus Calmette-Guérin infection on delayed footpad reaction to Listeria monocytogenes in mice. *Cell. Immunol.*, 84 : 404–413, 1984.
53. Sano, M., Miake, S., Yoshikai, Y., and Nomoto, K. : Existence of suppressor cells in primiparous mouse spleen not only of allogeneic but also of syngeneic combination. *J. Reproductive Immunol.*, 6 : 239–251, 1984.
54. Taniguchi, K., Koga, Y., Kato, M., and Nomoto, K. : In vivo regulation of splenic T cell population with prostaglandin mediated system. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 14 : 195–203, 1984.
55. Sakamoto, Y., Sanui, H., Yoshida, S., and Nomoto, K. : Local passive transfer of delayed-type hypersensitivity to syngeneic testicular cells in mice. *Clin. exp. Immunol.*, 56 : 353–360, 1984.

56. Kamikaseda, K., Taniguchi, K., and Nomoto, K. : In vivo differentiation of cytotoxic T lymphocyte.1. Serum factor in immunized athymic (nu/nu) mice could differentiate CTL precursor. *Immunobiology*, 166 : 212–218, 1984.
57. Kumazawa, Y., Itagaki, A., Fukumoto, M., Fujisawa, H., Nishimura, C., and Nomoto, K. : Activation of peritoneal macrophages by berberine-type alkaloid in terms of induction of cytostatic activity. *Int. J. Immunopharmacol.*, 6 : 587–592, 1984.
58. Koga, Y., Taniguchi, K., and Nomoto, K. : T-cell recruitment regulated by prostaglandin-mediated system and its role in immune response. *Immunobiology*, 166 : 382–396, 1984.
59. Taniguchi, K., Gondo, H., and Nomoto, K. : Role of the thymus in control of autoreactivity or allo-tolerance in syngeneic and allogeneic bone marrow chimeras treated with bacterial adjuvants. *J. Immunol.*, 133 : 1735–1739, 1984.
60. Tanaka, K., Konishi, F., Himeno, K., Taniguchi, K., and Nomoto, K. : Augmentation of antitumor resistance by a strain of unicellular green-algae. *Chlorella vulgaris*. *Cancer Immunol. Immunother.*, 17 : 90–94, 1984.
61. Tsuru, S., Nomoto, K., Kitani, H., Watanabe, M., and Zinnaka, Y. : Depression of macrophage functions and T cell-mediated immunity in tumor-bearing mice and its prevention by PSK. *Cancer Immunol. Immunother.*, 18 : 160–163, 1984.
62. Nakahashi, H., Yasumoto, K., Nagashima, A., Yaita, H., Takeo, S., Motohiro, A., Furukawa, T., Inokuchi, K., and Nomoto, K. : Anti-tumor activity of macrophages in lung cancer patients with special reference to location of macrophages. *Cancer Research*, 44 : 5906–5909, 1984.
63. Koga, Y., Taniguchi, K., and Nomoto, K. : Thymus-recruited peritoneal exudate T lymphocytes. *Immunobiology*, 167 : 495–505, 1984.
64. Suzuki, T., Suzuki, Y., Kawamura, E., Kubota, T., Katagiri, S., Ghoda, A., Nakajima, K., and Nomoto, K. : Basic and clinical studies on a new method of quantitative measurement of acid-soluble glycoprotein in blood for the in vivo susceptibility test of anticancer agents against transferable human gastrointestinal cancers. *Immune-Deficient Animals*, pp. 321–326, 1984.
65. Mayumi, H., Himeno, K., Shin, T., and Nomoto, K. : Drug-induced tolerance to allografts in mice. IV. Mechanisms and kinetics of cyclophosphamide-induced tolerance. *Transplantation*, 39 : 209–215, 1985.
66. Konishi, F., Tanaka, K., Himeno, K., Taniguchi, K., and Nomoto, K. : Antitumor effect induced by a hot water extract of *Chlorella vulgaris* (CE) : Resistance to Meth A tumor growth mediated by CE-induced polymorphonuclear leucocytes. *Cancer Immunol. Immunother.*, 19 : 73–78, 1985.
67. Kato, M., Kawauchi, H., Taniguchi, K., Katsuki, T., and Nomoto, K. : Natural cytostatic cells have a broader range of antitumor activity than natural killer cells, *J. Clin. Lab. Immunol.*, 16 : 47–51, 1985.

68. Tomita, Y., Himeno, K., Nomoto, K., Endo, H., and Hirohata, T. : Vitamin A and tumor immunity *Experimentia*, 41 : 93, 1985.
69. Mayumi, K., Shin, T., Himeno, K., and Nomoto, K. : Drug-induced tolerance to allografts in mice. II. Tolerance to tumor allografts of large doses associated with rejection of skin allografts and tumor allografts of small doses. *Immunobiology*, 169 : 147–161, 1985.
70. Shin, T., Himeno, K., Mayumi, H., and Nomoto, K. : Drug-induced tolerance to allografts in mice. III. Prolongation of skin graft survival by tolerance induction in congenic mice disparate in the major H-2 antigens. *Transplantation*, 39 : 333–335, 1985.
71. Yasumoto, K., Yaita, H., Ohta, M., Azuma, I., Nomoto, K., Inokuchi, K., and Yamamura, Y. : Randomly controlled study of chemotherapy versus chemo-immunotherapy in postoperative lung cancer patients. *Cancer Research.*, 45 : 1413–1417, 1985.
72. Kumazawa, Y., Nakatsuru-Watanabe, Y., Yamada, A., Yadomae, T., Otsuka, Y., and Nomoto, K. : Immunopotentiator separated from hot water extract of the seed of *Benincasa cerifera* Savi (Tohghashi), *Cancer Immunol. Immunother.*, 19 : 79–84, 1985.
73. Izuchi, K., Gondo, H., Kawauchi, H., Taniguchi, K., Kubo, C., Shirakawa, K., and Nomoto, K. : Effects of Immunization of mothers on the immune reaction of their offspring. II. Significance of enhanced antigen elimination by maternal antibodies on the suppression of the offspring. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 16 : 41–46, 1985.
74. Yamada, A., Himeno, K., Kumazawa, Y., and Nomoto, K. : Antigen-specific augmentation of murine immediate hypersensitivity-like footpad reaction by a T cell factor in the culture supernatant of immune spleen cells. *Cell. Immunol.*, 92 : 350–358, 1985.
75. Mayumi, H., Himeno, K., Shin, T., and Nomoto, K. : Drug-induced tolerance to allografts in mice. VI. Tolerance induction in H-2 haplotype-identical strain combinations in mice. *Transplantation*, 40 : 188–194, 1985.
76. Mitani, M., Mori, K., Himeno, K., Matsumoto, T., Taniguchi, K., and Nomoto, K. : The role of cytostasis in anti-tumor immunity : comparison between syngeneic and allogeneic systems. *Cell. Immunol.*, 92 : 22–30, 1985.
77. Nomoto, K., Miake, S., Hashimoto, S., Yokokura, T., Mutai, M., Yoshikai, Y., and Nomoto, K. : Augmentation of host resistance to *Listeria monocytogenes* infection by *Lactobacillus casei*. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 17 : 91–97, 1985.
78. Koga, Y., Tanaka, K., Yokoyama, M., and Nomoto, K. : Thymus cell migration with prostaglandin-mediated system. *Immunobiology*, 169 : 486–502, 1985.
79. Gondo, H., Tokuda, N., Taniguchi, K., and Nomoto, K. : Allogeneic cell mediated lympholysis (CML) and major histocompatibility complex (MHC)-restricted CML : Re-evaluation of the role of the thymus in CML. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 17 : 131–136, 1985.
80. Matsuo, S., Nakagawara, A., Ikeda, K., Mitsuyama, M., and Nomoto, K. : Enhanced release of reactive oxygen intermediates by immunologically activated rat Kupffer cells. *Clin. exp.*

- Immunol. 59 : 203–209, 1985.
81. Ohara, R., Mitsuyama, M., Yoshida, S., and Nomoto, K. : Differential development of host defense against bacterial infections mediated by polymorphonuclear cells and that of macrophages. *Infection and Immunity*, 48 : 763–768, 1985.
 82. Mitani, M., Matsumoto, T., Mori, K., Miake, S., Himeno, K., and Nomoto, K. : Rejection of syngeneic tumor cells by the interaction of Lyt-1⁺ T lymphocytes and macrophages. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 18 : 97–101, 1985.
 83. Himeno, K., Yamada, A., Miyata, H., Nanishi, F., and Nomoto, K. : Antigen-specific augmentation of delayed-type hypersensitivity by immune serum factor in mice. *Cell. Immunol.*, 95 : 35–45, 1985.
 84. Kumazawa, Y., Nakatsuru, H., Fujisawa, H., Nishimura, C., Mizunoe, K., Otsuka, Y., and Nomoto, K. : Lymphocyte activation by a polysaccharide fraction separated from hot water extracts of angelica acutiloba KITAGAWA. *J. Pharmacobio-Dyn.* 8 : 417–424, 1985.
 85. Kamikaseda, K., Ohmori, T., Yamada, A., Tsuru, S., Taniguchi, K., and Nomoto, K. : Allogeneic cytotoxic T lymphocytes are augmented by a fraction of SRBC-immune mouse serum containing little protein. *J. Clin. Lab. Immunol.* 18 : 37–41, 1985.
 86. Nihashi, Y., Koga, Y., Gondo, H., Taniguchi, K., and Nomoto, K. : Thymus-dependent increase of T cells in parathymic lymph nodes by biscoclaurine alkaloid, Cepharanthine. *Immunobiology.*, 170 : 351–364, 1985.
 87. Tsuru, S., Aiso, S., Taniguchi, M., Zinnaka, Y., and Nomoto, K. : Mechanisms of in vivo generation of cytotoxic activity against syngeneic tumors I. Local differentiation of mature cytotoxic T lymphocytes in the rejection of tumors. *Immunology*, 54 : 281–288, 1985.
 88. Mayumi, H., Kayashima, K., Shin, T., and Nomoto, K. : Drug-induced tolerance to allografts in mice. V. Prolongation of skin graft survivals in tolerant mice with combined treatments. *Transplantation*, 39 : 335–337, 1985.
 89. Suzuki, T., Suzuki, Y., Maruo, N., Yamadk, T., Katagiri, S., Kawamura, E., Okano, T., Kubota, Y., Ghoda, A., Yamashita, R., Shimizu, M., and Nomoto, K. : Immunoresponses and natural killer activity of nude and normal mice under conventional and germfree conditions. *Germfree Research : Microflora Control and Its Application to the Biomedical Sciences*, pp. 325–328, 1985.
 90. Nomoto, K., Miake, S., Yokokura, T., Shimizu, T., Mutai, M., and Nomoto, K. : Systemic augmentation of host defense mechanism by subcutaneous administration of *Lactobacillus casei* in mice. *J. Clin. Lab. Immunol.* 18 : 43–48, 1985.
 91. Sakamoto, Y., Himeno, K., Sanui, H., Yoshida, S., and Nomoto, K. : Experimental allergic orchitis in mice. I. A new model induced by immunization without adjuvants. *Clin. Immunol. Immunopath.* 37 : 360–368, 1985.
 92. Nomoto, K., Mayumi, H., Himeno, K., Watanabe, Y., Mitani, M., and Tokuda, N. : Allograft

- rejection and immune responses against allogeneic antigens in neonatally thymectomized mice. *Transplantation*, 41 : 209–213, 1986.
93. Sham Lal, Mitsuyama, M., Miyata, M., Ogata, N., Amako, K., and Nomoto, K. : Pulmonary defense mechanisms in mice. A comparative role of alveolar macrophages and polymorphonuclear cells against infection with *Candida albicans*. *J. Clin. Lab. Immunol*, 19 : 127–133, 1986.
 94. Sano, M., Mitsuyama, M., Watanabe, Y., and Nomoto, K. : Impairment of T cell-mediated immunity against *Listeria monocytogenes* in pregnant mice. *Microbiol. Immunol.*, 30 : 165–176, 1986.
 95. Koga, T., Mitsuyama, M., Watanabe, Y., Yamada, A., Yoshikai, Y., and Nomoto, K. : Effect of increase in macrophage Ia expression on subsequent immune response in vivo. *J. Clin. Lab. Immunol.*, accepted.
 96. Tsuru, S., Nomoto, K., Taniguchi, M., Fujisawa, H., and Zinnaka, Y. : Depression of protective mechanism during the early phase of a viral infection in tumor-bearing mice and prevention by PSK. *Cancer Immunol. Immunother.* accepted.
 97. Koga, T., Mitsuyama, M., Watanabe, Y., Yoshikai, Y., and Nomoto, K. : Macrophage Ia expression in athymic nude versus neonatally thymectomized mice. *Immunobiology*, 171 : 67–76, 1986.
 98. Tanaka, K., Koga, Y., Taniguchi, K., Kamikaseda, K., and Nomoto, K. : T cell recruitment from the thymus to the spleen in tumor bearing mice. I. Analysis of recruited cells by surface markers. *Cancer Immunol. Immunother.*, 22 : 37–42, 1986.
 99. Mitsuyama, M., Ohara, R., Amako K., Nomoto, K., Yokokura, T., and Nomoto, K. : Ontogeny of macrophage function to release superoxide anion in conventional and germfree mice. *Infection and immunity*, 52 : 236–239, 1986.
 100. Mayumi, H., Himeno, K., Tanaka, K., Tokuda, N., Fan, J., and Nomoto, K. : Drug-induced tolerance to allografts in mice. IX. Establishment of complete chimerism by allogeneic spleen cell transplantation from donors made tolerant to H-2 identical recipients. *Transplantation*, accepted.
 101. Yokoyama, M., Koga, Y., Taniguchi, K., Nakano, H., and Nomoto, K. : Thymus-dependent increase in splenic T cell population in postpartum mice. *Amer. J. Reproduct. Immunol.*, 10 : 143–150, 1986.
 102. Tanaka, K., Koga, T., Konishi, F., Nakamura, M., Mitsuyama, M., Himeno, K., and Nomoto, K. : Augmentation of host defense to *Escherichia coli* infection by a unicellular green-algae, *Chlorella vulgaris*. *Infection and Immunity*, accepted.
 103. Tokuda, N., Gondo, H., Mayumi, H., Taniguchi, K., Himeno, K. and Nomoto, K. : Drug-induced in vitro tolerance to allogeneic antigens. I. Establishment of tolerance induction system in a fully allogeneic murine combination. *Transplantation*, accepted.

104. Mayumi, H., Himeno, K., Tokuda, N., Gondo, H., and Nomoto, K. : Drug-induced tolerance to allografts in mice. VII. Optimal protocol and mechanism of cyclophosphamide-induced tolerance in an H-2 haplotype-identical strain combination. *Transplant. Proc.*, 18 : 363–369, 1986.
105. Miake, S., Nomoto, K., Yokokura, T., Yoshikai, Y., Mutai, M., and Nomoto, K. : Protective effect of *Lactobacillus casei* on *Pseudomonas aeruginosa* infection in mice., *Infection and Immunity*, 48 : 480–485, 1986.
106. Mayumi, H., Himeno, K., Tokuda, N., and Nomoto, K. : Drug-induced tolerance to allografts in mice. VIII. Effects of thymectomy and/or splenectomy on tolerance induction in an H-2 haplotype-identical strain combination. *Transplantation*, accepted.
107. Watanabe, Y., Mitsuyama, M., Sano, M., Nakano, H., and Nomoto, K. : Enhanced resistance against *Listeria monocytogenes* at an early phase of primary infection in pregnant mice : Activation of macrophages during pregnancy. *Infection and Immunity*, accepted.
108. Nakamura, S., Sanui, H., Himeno, K., and Nomoto, K. : Relationship between the tuberculin type and Jones-Mote type hypersensitivities-suppression of basophil infiltration by mycobacterial adjuvant. *Immunology*, accepted.
109. Takeo, S., Yasumoto, K., Nagashima, A., Nakahashi, H., Sugimachi K., and Nomoto, K. : The role of tumor-associated macrophages in lung cancer. *Cancer Research.*, 46 : 3179–3182, 1986.
110. Gondo, H., Tokuda, N., Tanaka K., and Nomoto, K : Different characteristics of allogeneic and trinitrophenyl (TNP)-modified H-2 restricted cell-mediated lympholysis (CML) : Analysis of differences in interleukin-2 (IL-2) dependency using an ontogenical approach. *Cell. Immunol.* accepted.
111. Kawano, Y., Taniguchi K., Toshitani, A., and Nomoto, K : Synergic defense system by cooperative natural effectors against metastasis of B16 melanoma cells in H-2 associated control : Different behavior of H-2 and H-2 cells in metastatic processes. *J. Immunol.*, 136 : 3179–3182, 1986.