

免疫学部門

Department of Immunology

当部門の研究目標は、狭義の生体防御機構（biodefense）を生物科学の新しい分野として確立することにある。外来の異物であれ、自己由来の異物的成分、不要成分、老廃産物を、非自己抗原決定基の有無にかかわらず適切に処理しつづけるという立場からの恒常性維持機構を、生体防御（biodefense）として統合的に把握し、ひろがりを持つ新しいしくみとして構築することを長期的目標においている。典型的な免疫系の出現していない無脊椎動物も生体防御という立場からは共通の場で考えられるので、理学部、農学部、水産学部との交流が活発に行われ、新しい方向の模索が行われている。

現在、吉開助手との入れ替わりの形で、古賀助手がカナダ、オンタリオ癌研究所へ留学し、Tak Mac 教授の指導で、H I V の分子レベルの研究、対応する T 細胞レセプターの研究に従事している。帰国後、レトロウイルスのウイルスー細胞間相互作用、ウイルスー宿主間相互作用を、生体防御の立場から研究を行うため、鋭意準備を進めているとのことである。

当部門の特徴は、オープンリサーチ体勢の実施にあり、現在では九大医学部、九大農学部、東大農学部との相互乗り入れ的協力体勢が組まれている。当部門固有のチームとしては、1) T 細胞の分化とくに生体防御における実際的な役割（姫野助教授）、2) キラー細胞系列の進化と生体防御における役割（谷口助手）、3) T 細胞レセプターの進化と生体防御における新しい意義（吉開助手）、4) 異物侵入に対応する生体防御因子への要請伝達とくに生産中枢、成熟中枢への情報伝達と動員（古賀助手）が中心である。オープンリサーチのチームとしては、1) 感染防御における生体防御機構の比重論的位置づけ（新潟大医、細菌学、光山正雄教授）、2) ヒト悪性腫瘍に対する生体防御の役割と医療への応用（九大医、2 外、安元公正助教授）、3) 生体防御関連物質の遺伝子レベルでの同定と医薬としての利用（東大農、農芸化学、小野寺一清助教授）、4) 細胞大量培養技術を利用したヒト型単クローン抗体の作成と医療への応用（九大農、食糧化学、村上浩紀助教授）、が中心である。

免疫学の応用分野の一つである移植については、昭63年9月の日本移植学会を主催することになり、鋭意準備を進めている。単に科学の応用のみにとどまらず、社会全般との関わりをもつテーマなので、正しい学会運営を目指し、努力している。

A. Primitive T cell(PT) レスポンスの位置づけ

異物侵入後の生体防御の連続的な流れのうち、食細胞を中心とする初期防御（3 日以内）とクローン増殖を前提とする後期防御（7 日以後）の中間期をカバーする新しいタイプの免疫として、P T レスポンスの提唱と確立に努めている。

A. a. T細胞分化のプロセスとPTレスポンスの出現（姫野国祐 他）

マウス遅延型足蹠反応、リステリア防御免疫、同種皮膚移植片拒絶反応、Meth A同系移植における抗腫瘍免疫などを担当するPTレスポンスは、ヌードマウスでは出現せず、新生時胸腺摘出マウスで正常レベルに出現するT細胞亜集団に担われている。すなわち、胎生期においてのみ胸腺が存在すれば分化、成熟し、長期にわたってその機能を維持しうる特殊なT亜集団に依存している。成熟マウスにX線全身照射を行い、細胞性防御因子を除いた後同系またはThy-1 congenic マウスの骨髄を移植すると、ドナー由来の骨髄幹細胞から細胞性防御因子群が再生産される。この再構成における出現順序は、1) 好中球、2) マクロファージ、3) NK細胞、4) PT response、5) ヘルパーT細胞（抗体生産、キラーT細胞生産）、サプレッサーT細胞、となり、初期防御に働く非特異的防御因子の出現と典型的な免疫を担当するTリンパ球の出現との中間的時期にPTレスポンスを担当するT亜集団が出現することが示された。この時期をとらえ、PTレスポンス担当細胞の基本的性状、各種レセプターの表現、遺伝子再構築の研究が行われている。

A. b. PTレスポンス担当T細胞に関する抗原識別単位の検討（姫野国祐 他）

PTレスポンスの特徴の一つは、免疫成立後に反応惹起を行うと、血清中に抗原特異的結合活性を持つ蛋白分子が出現し、その蛋白分子を正常マウスへと移入すると、移入マウスの免疫後よりすみやかに、より強く反応が誘導される点にある。仮にこの分子をdelayed hypersensitivity augmenting factor(DAF)と呼び、その生産の機序、他のTリンパ球への結合の機序、反応誘導促進の機序の検討を行っている。この分子は免疫グロブリンには属さないものであるが、既知の α 鎖、 β 鎖によるT細胞レセプターとも異なるものである。他のTリンパ球に結合し、抗原特異的結合活性を与えることから、水平型増幅（horizontal expansion）とよび、典型的クローン増殖の垂直型増幅（vertical expansion）と対比し、その確立を急いでいる。

DAF生産細胞はヌードマウスには存在せず、新生児胸腺摘出マウスには存在する（プロデューサー細胞）がDAFをうけとめる細胞（アクセプター細胞）も同様の存在パターンを示す。全身X線照射後の回復においては、アクセプターT細胞の出現がプロデューサーT細胞の出現に先行することも示されている。DAFの生化学的性状、生産の機序、アクセプター分子の性状の決定が急がれている。

A. c. PTレスポンスの移植免疫における意義（姫野国祐 他）

PTレスポンスの特徴の一つは、抗原刺激後弱いクローン増殖あるいはクローン増殖停止の状態でも出現しうる点にある。異物侵入に対する生体防御としては、早期に対応しうるという利点となる。しかし、このクローン増殖への依存度の低さは、免疫寛容導入への抵抗性を意味し、同種移植片とくにマウスの系では皮膚移植片について問題となる。ヒトにおいて、ドナ

ー抗原特異的免疫寛容が臓器移植に活用されなかった背景と推定される。臓器移植のタイプ、ドナー：レシピエント間の抗原差によってP Tレスポンスの関与がどのように変化するか、P Tレスポンスの担当T亜集団の機能抑制にはどのような方法が有効かなどを細胞レベル、分子レベルで検討している。

A. d. P Tレスポンスの感染防御における役割（半田俊哉、光山正雄教授 他）

P Tレスポンスは異物侵入後すみやかに出現すること、微生物側の抗原変異にすみやかに対応しうること、個体発生の早期に出現することなどによって、感染防御の担い手としては多くの利点をもっている。細胞侵入の極く早期に働く好中球の殺菌からのはのがれ、一方増殖がはやい性質をもつリステリアのようなタイプの細菌に対しては、P Tレスポンスが防御免疫をほぼ100%カバーしている。リステリアを抗原とする系で、P Tレスポンス型の感作リンパ球の試験管内誘導がきわめてすみやかにかつ容易であることを見出し、新しい系として確立したので、P Tレスポンス担当感作リンパ球誘導のプロセスを、細胞間相互作用、I a分子への要求性、サイトカインの役割について検討を進めている。

B. T細胞レセプターの解析と生物学的意義（吉開泰信 他）

新生時、幼若期およびX線照射後の回復におけるT細胞レセプターの各構成要素の出現と遺伝子再構築の検討を行っている。

典型的なクローン増殖型の免疫に関与するT亜集団群、primitiveなグループに属するP Tレスポンスやキラー細胞、非特異的な防御を担うNK細胞および近縁細胞亜集団について、抗原特異的レセプターの構成分子（ α 、 β 、 γ 、 σ 鎖）および補助的構成分子の出現を物質レベル、遺伝子レベルで検討している。とくに、遺伝子再構築や遺伝子発現をコントロールする内因的環境（胸腺内細胞群やサイトカイン群）、外因的環境（微生物成分の刺激）について検討を行っている。このプロジェクトでは、人為的にT細胞レセプターの変化や遺伝子発現をコントロールするしくみの把握を目標としている。

C. キラー細胞系列の連続的バリアーの構築

標的細胞膜表面の何らかの異物マーカーを識別して結合し、直接的な障害効果を発揮するキラー細胞について、従来知られているNK細胞、典型的キラーT細胞の異物識別のしくみを検討するとともに、両者のギャップを埋めるprimitiveな性格のキラーT細胞（primitive killer T cell:PK細胞）の存在を模索する。

C. a. NK細胞の識別対象となる標的細胞膜上の変化（谷口和人 他）

典型的なキラーT細胞は、自己H-2抗原と非自己抗原決定基のペアーを識別するため、H-2抗原の消失している異物的（癌）細胞を排除することが困難である。一方、H-2抗原の

脱落または減少している癌細胞は、NK細胞による識別の対象となりやすいことをすでに谷口らが示している。生体内抗腫瘍抵抗性とくに転移抑制におけるこのH-2抗原減少の実際の役割の把握が行われている。また、H-2抗原を識別に要するしくみと、H-2抗原脱落を識別の対象とするしくみの相補的な役割分担の確定を進めている。

C. b. primitive なキラーT細胞（PK細胞）の確立（谷口和人 他）

同種細胞あるいは腫瘍細胞の抗原刺激によって出現するが、典型的なキラーT細胞とは異なり、抗原認識がbroadまたはmultipleなキラーT細胞亜集団をすでに報告している。この亜集団をPK細胞として確立し、リンホカイン型のprimitiveな応答すなわちPTレスポンスに対応するものか否かを決定することを目標としている。現在一般的にactivated killer(AK)cellとして報告されるようになったものと共通点が認められる。われわれの提唱してきたPK細胞あるいはAK細胞が、免疫早期をカバーする防御因子として確定されれば、NK細胞（初期）、PK細胞（中期）、典型的なキラーT細胞（後期）へと展開する連続的バリアーが構築される。

C. c. キラー細胞系列の癌治療への応用（谷口和人 他）

生体内LAK誘導、試験管内LAK誘導のモデル研究を行い、ヒトへの応用の橋渡しを試みている。

D. 感染防御の比重論的位置づけ（半田俊哉、光山正雄教授 他）

細菌感染防御に限定しても、補体、好中球、マクロファージ、体液性免疫（抗体・補体・好中球の組合わせ）、細胞性免疫（リンホカイン生産型感作リンパ球・マクロファージの組合わせ）などが同時に働くが、防御における役割や比重は局面毎に異なってくる。この比重の変化の原則を把握することは、生体防御不全を背景とする難治性感染症への対応の前提となる

D. a. 各微生物種、侵入ルートによる生体防御の連続的バリアーのちがいを

すでに細菌の腸管粘膜を経由しての侵入については、1) 腸管腔内の常在細菌叢による生物学的バリアー、2) 体液中に普遍的に存在する殺菌因子、3) 異物粒子の表面で選択的に機能を発揮する補体、4) 好中球の集合と食菌、殺菌、5) マクロファージの集合と食菌、殺菌、6) 体液性免疫、細胞性免疫の発現へと順をおって各ステップをカバーすることを示している。微生物種の変化や侵入ルートによって、この基本的な連続的バリアーがどのように修飾されるかを把握する。

D. b. 新しい防御因子の掘り起こし

各種微生物に対する連続的バリアーの再構築から、PTレスポンスの他にも、新しい体液性因子、細胞性因子の存在が示唆されている。これらの因子の確定から、生体防御の連続的バリアー

アーをさらに完成する。

E. 異物侵入のエマージェンシーに対応する防御因子の増産、動員への情報伝達

(古賀泰裕、横山幹文 他)

短期間の生体防御の働きで異物排除が完了する場合にはすでに末梢に供給されている防御因子の機能増強で対応できるが、長期間の働きが要求される条件下では生産中枢、成熟中枢への情報伝達が要求される。

異物侵襲に対応してマクロファージが刺激されるとプロスタグランジン E₂ の生産、放出が促進されるが、その後、一過性の不応答期がつづき、血中の PGE₂ 値は低下する。この PGE₂ 値の低下に胸腺内未熟型 T リンパ球が対応してシアル酸濃度を変化させ、胸腺から遊離し、末梢に出現する。この T 細胞の動員は、担癌状態、一部の感染症、大量の異物粒子の刺激において認められる。

F. 生体防御の基本的理論体系の実際応用

1) 生体防御の連続的バリアーの構築 (P T レスポンスの提唱など)、2) 各防御因子の比重論的位置づけ、3) 場選択性 (生体防御機構のさまざまな局面において、各種の細胞や活性物質が要求される場でのみ選択的に機能を発揮するしくみ)、4) 防御因子の増産、動員への情報伝達という 4 つの切り出し方で、理論構築を行うとともに、実際応用を進めている。

業 績 目 録

原著論文

1. 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.
2. Nomoto,K.,Mayumi,H.,Himeno,K.,Watanaba,Y.,Mitani,M.,and Tokuda,N.:Allograft rejection and immune responses against allogeneic antigens in neonatally thymectomized mice.Transplantation.41:209-213,1986.
3. 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. 22 :114 - 118 ,1986 .
4. 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 .

5. 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. Invest. 19 :127 - 133 , 1986 .
6. 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 .
7. 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 .
8. 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. 42 :417 - 42 ,1986 .
9. 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.
10. Tanaka,K.,Koga,T.,Konishi,F.,Nakamura,M.,Mitsuyama,M.,Himeno,K.,and Nomoto,K.: Augmentation of host-defense to *Escherichia coli* infection by an unicellular green-algae,*Chlorella vulgaris*.Infection and Immunity. 53 :267 - 271 ,1986 .
11. 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. 42 :281 - 287 ,1986 .
12. 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 .
13. 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. 20 :29 - 35 ,1986 .
14. 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. 58 :397 - 403 ,1986 .
15. Kawano,Y.,Taniguchi,K.,Toshitani,A.,and Nomoto,K.:Synergic defense system by cooperative natural effectors against metastasis of B 16 melanoma cells in H-2 associated

- control: different behavior of H-2+ and H-2- cells in metastatic processes. *J. Immunol.* 136 : 4929 - 4734 , 1986 .
16. Takeo, S., Yasumoto, K., Nagashima, A., Nakahashi, H., Sugimachi, K., and Nomoto, K.: The role of tumor-associated macrophages in lung cancer. *Cancer Res.*, 46 : 3179 - 3182 , 1986 .
 17. Shinomiya, N., Tsuru, S., Taniguchi, M., Fujisawa, H., Ikeda, M., Zinnaka, Y., and Nomoto, K.: Immune protective mechanisms during pregnancy. I. Cell-mediated immunity against *Listeria monocytogenes* in pregnant mice. *Immunology.* 59 : 373 - 378 , 1986 .
 18. 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.* 52 : 730 - 735 , 1986 .
 19. Tomooka, S., Serushago, B. A., Koga, Y., Taniguchi, K., and Nomoto, K.: Indomethacin-induced sialic acid-mediated changes in surface markers from "cortical type" to "medullary type" in murine thymoma line EL-4. *Immunobiology.* 171 : 345 - 356 , 1986 .
 20. Tanaka, K., Koga, Y., Taniguchi, K., Kamikaseda, K., Nihashi, Y., and Nomoto, K.: T cell recruitment from the thymus to the spleen in tumor bearing mice. II. Functional characteristics of recruited T cells. *J. Natl. Cancer Inst.* 77 : 733 - 738 , 1986 .
 21. Nagashima, A., Yasumoto, K., Takeo, S., Nakahashi, H., Yaita, H., Furukawa, T., Inokuchi, K., and Nomoto, K.: Establishment and characterization of high- and low-metastatic clones derived from a methylcholanthrene-induced rat fibrosarcoma. *Cancer Res.* 46 : 4420 - 4424 , 1986 .
 22. Sakamoto, Y., and Nomoto, K.: Suppression of delayed-type hypersensitivity to syngeneic testicular cells in mice: Involvement of suppressor T cells which act at the induction stage. *Cell. Immunol.* 102 : 168 - 176 , 1986 .
 23. Kawakita, T., Yamada, A., Kumazawa, Y., and Nomoto, K.: Accumulation of immature B and null lymphocytes in the periphery after intraperitoneal administration of traditional Chinese medicine, Xian-Chai-Hu-Tang (Japanese name; Shosaiko-to) . *J. Immunopharmacol.* 8 : 561 - 58 , 1986 .
 24. Nakamura, S., Yamada, A., Himeno, K., Mitani, M., and Nomoto, K.: Antigen-specific augmentation of delayed-type hypersensitivity by immune serum factor in mice: Augmentation of anti-tumor cytostatic activity. *Cell. Immunol.* 103 : 311 - 325 , 1986 .
 25. Yokokura, T., Nomoto, K., Shimizu, T., and Nomoto, K.: Enhancement of hematopoietic response of mice by subcutaneous administration of *Lactobacillus casei*. *Infection and Immunity.* 52 : 156 - 160 , 1986 .

26. Matsumoto, T., Himeno, K., Mitani, M., Mori, K., Miake, S., and Nomoto, K.: Differing contribution of various effector cells in the elimination of syngeneic or allogeneic cells. *J. Clin. Lab. Immunol.* 19 : 83 - 89 , 1986 .
27. Onodera, K., Okuda, A., Yasumoto, K., Suzuki, T., Kimura, G., and Nomoto, K.: ^3P -NMR analysis of lung cancer: The perchloric acid extract spectrum. *Jpn. J. Cancer Res.* 77 : 1201 - 1206 , 1986 .
28. Nakamura, S., Himeno, K., Yamada, A., Kawamura, I., and Nomoto, K.: Antigen-specific augmentation factor involved in murine delayed-type footpad reaction: IV. Effect of delayed type hypersensitivity augmentation factor on in vitro induction of DTH. *Cell. Immunol.* 105 : 54 - 64 , 1986 .
29. Tomita, Y., Himeno, K., Nomoto, K., Endo, H., and Hirohata, T.: Augmentation of tumor immunity by oral administration of β -carotene. *J. Natl. Cancer Inst.* 78 : 679 - 681 , 1987 .
30. Tsuru, S., Taniguchi, M., Shinomiya, N., Fujisawa, H., Zinnaka, Y., and Nomoto, K.: Cholera toxin-induced tolerance to allografts in mice. *Immunology.* 61 : 77 - 83 , 1987 .
31. Fujisawa, H., Tsuru, S., Taniguchi, M., Zinnaka, T., and Nomoto, K.: Protective mechanisms against pulmonary infection with influenza virus. I. Relative contribution of polymorphonuclear leucocytes and of alveolar macrophages to the early phase protection against intranasal infection with influenza virus. *J. gen. Virol.* 68 : 425 - 432 , 1987 .
32. Himeno, K., Yamada, A., Kawakita, T., Nakamura, S., Mitsuyama, M., and Nomoto, K.: Antigen-specific augmentation factor involved in murine delayed-type footpad reaction. II. Augmentation of delayed-type footpad reaction and acquired resistance to *Listeria monocytogenes* by *Listeria*-immune serum. *Med. Microbiol. Immunol.* 176 : 229 - 239 , 1987 .
33. Mayumi, H., Himeno, K., Tanaka, K., Tokuda, N., Fan, J.-L., and Nomoto, K.: Drug-induced tolerance to allografts in mice. XII. The relationships between tolerance, chimerism and graft versus host disease. *Transplantation.* 44 : 286 - 290 , 1987 .
34. Fan, J.-L., Mayumi, H., Tokuda, N., Himeno, K., and Nomoto, K.: Drug-induced tolerance to allografts in mice. XI. Studies using Fl(donor x recipient) spleen cells as tolerogens. *Transpl. Proc.* 19 : 358 - 367 , 1987 .
35. Mayumi, H., Tokuda, N., Fan, J.-L., Himeno, K., and Nomoto, K.: Drug-induced tolerance to allografts in mice. XIII. Tolerance to the H-Y antigen. *Transplant Proc.* 19 : 2975 - 2977 , 1987 .
36. Kuda, T., Yasumoto, K., Yano, T., Nakahashi, H., Sugimachi, K., and Nomoto, K.: Role of anti-tumor activity of alveolar macrophages in lung cancer patients. *Cancer Res.* 47 : 2199 - 2202 , 1987 .
37. Yasumoto, K., Miyazaki, K., Nagashima, A., Ishida, T., Kuda, T., Yano, T., Sugimachi, K., and

- Nomoto,K.:Intrapleural recombinant interleukin-2 induces lymphokine-activated killer cells in patients with malignant pleurisy due to lung cancer.Cancer Res. 47 :2184 - 2187 ,1987 .
38. Tanaka,K.,Koga,Y.,Taniguchi,K.,and Nomoto,K.:T cell recruitment from the thymus to the spleen in tumor-bearing mice.Phenotypical alteration and recruitment of thymocytes raised in a tumor bearing state.Cancer Res. 47 :2136 - 2141 ,1987 .
 39. Handa,T.,Mitsuyama,M.,Watanabe,Y.,Koga,T.,and Nomoto,K.:A significant role of the macrophage accumulation induced by MCF in the protection of mice against *Listeria monocytogenes* in vivo.Cell.Immunol. 106 :330 - 342 ,1987 .
 40. Kawakita,T.,Yamada,A.,Kumazawa,Y.,and Nomoto,K.:Functional maturation of immature B cells accumulated in the periphery by an intraperitoneal administration of a traditional chinese medicine, Xiao-Chai-Hu-Tang (Japanese name;Shosaiko-to) . Immunopharmacol.Immunotoxicol.9: 299 - 317 ,1987 .
 41. Kishihara,K.,Yoshikai,Y.,Matsuzaki,G.,Tak W. Mak,and Nomoto,K.:Expression and sequences of the T cell antigen receptor α and β chain genes in athymic mice. Eur. J. Immunol. 17 :477 - 482 ,1987 .
 42. Mayumi,H.,Himeno,K.,Tokuda,N.,Fan,J.-L.,and Nomoto,K.:Drug-induced tolerance to allografts in mice.X.Augmentation of split tolerance in murine combinations disparate at both H-2 and non-H-2 antigens by the use of spleen cells from donors preimmunized with recipient antigens.Immunobiology. 174 :274 - 291 ,1987 .