

免疫学部門

Department of Immunology

吉開泰信前助教授が名古屋大学医学部病態制御研究施設生体防御学部門の教授として昇任されたのをうけて、古賀泰裕前ウイルス学部門助手が助教授に昇任した。古賀助教授はウイルス学部門において木村教授の御指導のもと、分子遺伝学レベルでのウイルス学を身につけ多くの業績をあげているので、ウイルスに対する生体防御の研究に新しい分野を拓くと期待されている。また、ウイルス学部門との共同研究の効率はさらに上るものと期待されている。

免疫学部門の研究体制は、部門固有のもの、ウイルス学部門との協力によるもの、ウイルス学部門と共同して運用しているオープンリサーチシステムによるものに大別される。オープンリサーチのため、実験室を1部屋専用にもうけ、他大学、他学部との共同研究が進めやすいよう設営している。オープンリサーチの実験室では、主としてヒト由来の材料を対象とし、生体防御の基礎的研究の成果をヒトの健康維持や治療に応用するための実験研究が行われている。オープンリサーチ実験室では、九大医学部第2外科（杉町圭蔵教授）、九大大学院遺伝子資源専攻（村上浩紀教授）、東大農学部農芸化学（小野寺一清教授）との協力によって、遺伝子レベルから臨床応用への展開が癌を主な対象として進められている。オープンリサーチ実験室以外の実験室において行われているオープンリサーチシステムでの共同研究は、九大医学部産婦人科学、歯学部口腔外科学その他九大内他学部の他に、徳島大学医学部寄生虫学（姫野国祐教授）、新潟大学医学部細菌学（光山正雄教授）、名古屋大医学部生体防御学部門（吉開泰信教授）、福岡大医学部第二外科（神代龍之介助教授）など多くの研究者の協力によって遂行されている。

免疫学部門固有の研究の特徴は、生体防御論の確立さらに生体防御学への発展を目指すところにある。食細胞系からはじまる初期防御から、クローン増殖を前提とする進化したタイプの典型的な免疫への流れを、新しい防御因子を掘り起しつつより完成度の高いものに構築する試みが続けられている。外来性の異物や自己由来の異物的成分、不用成分、老廃産物を、非自己抗原の有無にかかわらず、生体防御の処理対象として含むため、宿主側の防御因子、処理対象ともに多様なものとなり、その掛け算であらわされる表現様式の多様性は莫大なものとなる。この多様性を伴う生体防御から、単純化した理論をひき出すことに重点がおかれ、複雑な全体像から新しい独自の断面を切り出す方式が次のように設定されている。1) 生体防御の連続的バリアーの構築、2) 生体防御因子の比重論的位置づけ（各防御因子の役割の定量的把握と相対関係）、3) 機能発現における場選択性（生体防御に関与する細胞やサイトカインの必要とされる場での選択的機能発現の機序）、4) 末梢からの要請の生産中枢、成熟中枢への情報伝達と増殖、動員であり、それぞれ、1) sequential barrier, 2) relative importance, 3) site-selective expression, 4) T cell trafficのワードが定着しつつある。

部門固有の研究の現時点での中心は、連続的バリアーを構築する新しい防御因子である primitive T cell response (PTレスポンス) の生物学的役割の決定と分子遺伝学的確定におかれている。食細胞系を中心とする典型的な初期防御 (2~3日以内) とクローン増殖後に働く典型的な免疫 (7日以降) の時間的ギャップや機能的ギャップを埋める未発達型T細胞応答すなわちPTレスポンス (3~7日) については、生物学的表現様式の側から10年以上にわたって研究が続けられ、ほぼその立場からの位置づけは明らかにされたが、生物学的表現様式と分子遺伝学的確定とが結びつけられているのが1990年の研究の中心である。当部門で提唱され、一歩一歩確立へと進められてきたPTレスポンスが、細胞レベル、遺伝子レベルでその実態を明らかにしつつある。生物学的表現様式から把握されて来たPTレスポンスの代表的特徴は、1) 個体発生上胸腺依存性の低いT細胞系列に担われる (マードマウスでは機能として捉えられないが、新生時胸腺摘出マウスでは維持されている)、2) 抗原刺激後数日で有効なレベルに達し、クローン増殖への依存性が低い (X線抵抗性であり、IL-2依存性が低いなど)、3) クローン除去型の免疫寛容導入に抵抗性を示す (クローン増殖の低さの反映)、4) 抗原認識は明確に認められるが、交叉反応の幅が大きい (broad recognition)、5) リンホカインを産生し、マクロファージをエフェクター細胞として働かせる機能発現様式と細胞傷害性 (cytolysis) の様式が含まれるが、より解析が進んでいるリンホカイン型については、進化したタイプのツベルクリン型反応に特徴的なマクロファージ遊走阻止因子 (MIF) が産生されない、6) マウス遅延型足蹠反応、抗リステリア防御免疫、同種皮膚移植片拒絶反応として働く、などである。

A. $\gamma\delta$ 型T細胞の個体発生的立場からの位置づけ

T細胞の抗原特異的レセプター (TCR) として従来知られていた $\alpha\beta$ 型の他に、 $\gamma\delta$ 型が存在し、胎生期に $\alpha\beta$ 型T細胞に先行して $\gamma\delta$ 型T細胞が出現することが他の研究者によって、報告されている。当部門においては、PTレスポンスを担当するT亜集団であると推定し、成熟マウスのX線照射、骨髄細胞移植後のT細胞系の回復過程における $\gamma\delta$ 型、 $\alpha\beta$ 型T細胞の出現時期と、表現様式としての相関性を検討した。PTレスポンス型の回復と $\gamma\delta$ 型T細胞の出現が一致し、クローン増殖型の典型的免疫の回復と $\alpha\beta$ 型T細胞の出現が一致した。また、ヌードマウスに同系、同種、異種の胸腺を移植し、T細胞系列の回復を追跡する実験系でも、 $\gamma\delta$ 型T細胞の回復から、 $\alpha\beta$ 型T細胞の回復へと展開することが示された。

B. 細菌感染後の $\gamma\delta$ 型T細胞の動き

リステリア感染防御が、1) マクロファージに担われる時期 (1~2日)、2) PTレスポンスに担われる時期 (3~7日)、3) ツベルクリン反応を伴う典型的な細胞性免疫に担われる時期 (7~14日) にわけられることは、生物学的表現様式の解析で示してきた。マウス腹腔内にリステリアを接種すると、腹腔局所での菌の増殖は2~3日目ですでにある程度抑えられる

が、この時期に集合するT細胞の中心は $\gamma\delta$ 型である。8日目には $\alpha\beta$ 型T細胞の集合が優位となる。3日目の $\gamma\delta$ 型T細胞は、熱ショック蛋白質(hsp)をリガンドとして結合し、リステリア死菌に含まれるリステリア固有の抗原には結合しない。hspは幅広い動物種や細胞のタイプに保存されているストレスに対応する蛋白質であり、PTレスポンスの生物学的表現様式の研究において把握されたbroad recognitionの一部を反映するものと考えられる。8日目の $\alpha\beta$ 型T細胞が認識するリガンドは、リステリア固有の抗原である。マクロファージ、 $\gamma\delta$ 型T細胞、 $\alpha\beta$ 型T細胞という連続的バリアーがどのような微生物に対応して構築されるかを決定するため、まず細菌の種類をひろげて検討している。また、細菌の種類や連続的バリアーの時間帯によって、T細胞が利用するV遺伝子がどのように変化するかを、 $\gamma\delta$ 型、 $\alpha\beta$ 型について解析を進めている。

C. 同種皮膚移植片に対する免疫寛容の誘導とPTレスポンスのかかわり

組織適合抗原のうち、主要なもの(H-2)、副次的なもの(minor H)の両者が異なるマウス系統間においては、ドナー抗原注射2日目(ドナー抗原特異的クローンリンパ球が分裂に入った時期)にシクロホスファミド(CP)を投与すると、クローン増殖型のTリンパ球亜集団、Bリンパ球亜集団は除去され、クローン除去型の免疫寛容が導入される。しかし、クローン増殖への依存性の低いPTレスポンス(主としてリンホカイン産生型、 $\alpha\beta$ 型のうち未発達型亜集団と推定)が残存し、皮膚移植片は拒絶される。このPTレスポンスによる同種移植片免疫寛容に対する障壁をのりこえるため、2つの方向で研究が進められている。1つはH-2抗原、minor H抗原ともに異なる組合せ(HLA不一致のドナー・レシピエントの組合せに相当する)において、障壁となるPTレスポンスを除去しあるいは免疫寛容に導入する方向である。この方向は、PTレスポンスの本態の確立に並行して進展するものであり、現在着手されつつある。他の方向は組織適合抗原のくいちがいを小さくし、H-2抗原の一致している系統間(HLA一致のドナー・レシピエントの組合せに相当する)において、PTレスポンスの免疫寛容抵抗性がのりこえられるかという点である。この方向については多くの進展がみられ、minor H抗原に対しては、CPを用いた免疫寛容導入によって、PTレスポンスを除き得ることが示された。この免疫寛容導入の組合せについて、Mls抗原やI-E抗原に対応するV β 遺伝子の発現を指標として解析すると時間をおいて、1)ドナー抗原の刺激をうけて分裂に入ったクローンT細胞のCPによる破壊(clonal destruction)、2)レシピエント胸腺内へのドナー由来細胞の定着によるドナー特異的なクローンT細胞の胸腺内除去(clonal deletion)、3)胸腺外の末梢におけるクローンT細胞の不活化(clonal anergy)、4)サブレッサーT細胞の誘導と、異なる機序による免疫寛容の維持が浮び上がってきた。

D. 癌に対する免疫抵抗性とPTレスポンス

腫瘍細胞表面に固定された蛋白抗原としての腫瘍特異抗原は、腫瘍によって有無がわかれ、また腫瘍によって抗原性が異なるという性格のため、ヒトの癌治療への応用において大きな障壁にぶつかっている。主病巣から転移した腫瘍細胞の本格的な定着、増殖のステップの前に攻撃し得る可能性を持つものとしてPTレスポンスの位置づけを行っている。BALB/c系マウス由来のMeth A腫瘍に対する免疫抵抗性は、胸腺依存性が低く、リンホカインによるマクロファジー活性化によって腫瘍細胞を攻撃する (cytostasis) PTレスポンスタイプのもので、胸腺依存性が高く、標的細胞に結合して直接的に傷害を与える (cytolysis) 典型的免疫のタイプを含むことを、生物学的表現様式の研究によって把握している。このリンホカイン産生型感作リンパ球は、抗原刺激後すみやかに成立する、hspを認識の対象として、broad recognitionの性格を示すなどの点からも、PTレスポンスタイプに入れられるが、TCRとしては $\alpha\beta$ 鎖を用い、 $CD4^+DC8^-$ の膜表面分化抗原を示す。生物学的表現様式で把握されて来たPTレスポンスタイプの生物学的事象の約40%は $\gamma\delta$ 型T細胞に担われると推定されるが、残りの大部分は未発達型の $\alpha\beta$ 型T細胞に担われることが示唆されている。同系腫瘍に対する免疫抵抗性の一部を担うこのhsp反応性であり、同時に自己反応性を持つ $\alpha\beta$ 型T細胞は、PTレスポンスを担うT細胞亜集団群のなかでは進化したものとし位置づけされよう。細菌、ウイルス、同種移植片、同系腫瘍を対象として、 $CD4^-CD8^-$ の $\alpha\beta$ 型T細胞、 $CD4^+CD8^+$ の $\alpha\beta$ 型T細胞のPTレスポンス担当細胞としての可能性の検討に着手している。

E. 自己免疫病発症におけるPTレスポンスの位置づけ

生後時間を追って0, 3, 7日に胸腺を摘出し、生物学的な機能を測定するという実験から、0または3日胸腺摘出マウスにおいてはPTレスポンスタイプの機能は維持されるが、典型的なヘルパーT細胞やサプレッサーT細胞は除かれることを示してきた。本年度の研究として、3日目胸腺摘出マウスに多臓器性の自己免疫病が発症し、自己反応性T細胞が機能をたかめ、傷害をひき起こすことが示された。TCRとしては $\alpha\beta$ 鎖を用いるPTレスポンス担当T亜集団によるものと推定され、この決定を行っている。

F. PTレスポンスの確定につづく実際の応用価値

生体防御の連続的バリアーの基本は、1) 食細胞を中心とする典型的初期防御、2) PTレスポンス ($\gamma\delta$ 型T細胞と未発達型 $\alpha\beta$ 型T細胞) による中間期防御、3) クローン増殖後に働く典型的な免疫、であることを示してきた。PTレスポンスタイプの特徴としては、1) 個体発生の早期に出現し、胸腺依存性が低い、2) 抗原刺激後すみやかに成立し、クローン増殖への依存性が低い、3) クローン除去型の免疫寛容に抵抗性を示す、4) X線や制癌化学療法剤に抵抗性を示す、5) 骨髄移植後典型的免疫の機能に先立って回復する、6) broad recognitionを示すことなどがあげられ、多くの点で典型的な免疫と異なっている。クローン増殖を前

提とする典型的な免疫の観点からは解決し得なかった多くの実際的问题の解決につながると推定され、臨床医学領域やバイオ産業研究陣と協力して、検討に着手している。

1) 微生物の抗原変異にも対応出来る broad recognition 型のワクチンの可能性, 2) 新生時期におけるPTレスポンスの強化による母体由来微生物に対する免疫寛容 (キャリア状態) の防止, 3) PTレスポンスの免疫寛容導入のための新しい方法の開発に伴う、臓器移植への免疫寛容の実際的应用, 4) 担癌患者のX線治療法や制癌化学療法に伴う生体防御不全のPTレスポンスによる代償, 5) 骨髄移植後2~3週間の生体防御系のPTレスポンスによる維持, 6) 腸管粘膜に多く存在することから、機能性食品などによるPTレスポンスの機能上昇, などが検討課題となっている。すでに、バイオ産業研究陣との共同研究が進行している課題もあり、研究生が派遣され、基礎理論から実際的应用の橋渡しのための研究が行われている。

原著論文

1. Eto, M., Mayumi, H., Tomita, Y., Yoshikai, Y., and Nomoto, K., 1990.
Intrathymic clonal deletion of V β 6⁺ T cells in cyclophosphamide-induced tolerance to H-2-compatible, Mls-disparate antigens.
J.Exp.Med., 171, 97-113.
2. Koga, Y., Sasaki, M., Yoshida, H., Wigzell, H., Kimura, G. and Nomoto, K., 1990.
Cytopathic effect determined by the amount of CD4 molecules in human cell lines expressing envelope glycoprotein of human immunodeficiency virus.
J.Immunol., 144, 94-102.
3. Tomita, Y., Mayumi, H., Eto, M., and Nomoto, K., 1990.
Importance of suppressor T cells in cyclophosphamide-induced tolerance to the non-H-2-encoded alloantigens: Is mixed chimerism really required in maintaining a skin allograft tolerance? J.Immunol., 144 : 463-473.
4. Yuuki, H., Yoshikai, Y., Kishihara, K., Matsuzaki, H., Ogimoto, M., and Nomoto, K., 1990.
Deletion of self-reactive T cells in nude mice grafted with neonatal allogeneic thymus.
J.Immunol., 144, 474-479.
5. Tomita, Y., Mayumi, H., Eto, M., and Nomoto, K., 1990.
Tumor allograft rejection is mediated by CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes stimulated with CD4⁺ helper T cells recognizing class II alloantigens.
J.Immunol., 144, 2425-2435.
6. Iwasaki, A., Yoshikai, Y., Yuuki, H., Sakumoto, M., Kumamoto, M., Sueishi, K., and Nomoto, K., 1990.
Sequential appearance of host-derived T cell subsets during differentiation in nude

- mice grafted with rat fetal thymus.
J.Immunol., 145, 28-35.
7. Matsuzaki,G.,Yoshikai.,Y, Ogimoto,M.,Yuuki,Y., Kishihara,K., Ohga,S., and Nomoto, K., 1990.
T cell receptor V β repertoire at early stage of T cell development in adult thymus.
J.Immunol., 145, 46-51.
8. Yoshikai,Y., Ogimoto,M., Matsuzaki,G., and Nomoto,K., 1990.
Bone marrow-derived cells are essential for intrathymic deletion of self-reactive T cells in both the host and donor-derived thymocytes of fully allogeneic bone marrow chimeras.
J.Immunol., 145, 505-509.
9. Eto,M., Mayumi,H., Tomita,Y., Yoshikai,Y., Nishimura,Y., and Nomoto,K., 1990.
Sequential mechanisms of cyclophosphamide-induced skin allograft tolerance including the intrathymic clonal deletion followed by late breakdown of the clonal deletion.
J.Immunol., 145, 1303-1310.
10. Tomita,Y., Nishimura,Y., Eto,M., Mayumi,H., Ayukawa,K., Yoshikai.Y., and Nomoto, K., 1990.
Evidence for involvement of clonal anergy in MHC class I and class II disparate skin allograft tolerance after the termination of intrathymic clonal deletion.
J.Immunol., 145, 4026-4036.
11. Ohga,S., Yoshikai,Y., Takeda,Y., Hiromatsu,K., and Nomoto,K., 1990.
Sequential appearance of γ / δ -and α / β -bearing T cells in the peritoneal cavity during an intraperitoneal infection with *Listeria monocytogenes*.
Eur. J.Immunol., 20, 533-538.
12. Takimoto,H.,Yoshikai,Y.,Kishihara,K., Matsuzaki,G., Kuga,H., Ohtani,T., and Nomoto, K., 1990.
Stimulation of all T cells bearing V β 1, V β 3, V β 11, and V β 12, by staphylococcal enterotoxin A.
Eur.J.Immunol., 20, 617-622.
13. Yuuki,H., Yoshikai,H., Kishihara,K., Iwasaki,A., Matsuzaki,G., Takimoto,H., and Nomoto,K., 1990.
Clonal anergy in self-reactive α / β T cells is abrogated by heatshok protein-reactive γ / δ T cells in aged athymic nude mice.
Eur.J.Immunol., 20, 1475-482.

14. Ogimoto,M., Yoshikai,Y., Matsuzaki,G., Matsumoto,K., Kishihara,K., and Nomoto,K., 1990.
Expression of T cell receptor V δ 5 in the adult thymus of irradiated mice after transplantation with fetal liver cells.
Eur.J.Immunol., 20, 1965-1970.
15. Eto,M., Mayumi,H., Tomita,Y., Yoshikai,Y., Nishimura,Y., and Nomoto,K., 1990.
The requirement of intrathymic mixed chimerism and clonal deletion for a long lasting skin allograft tolerance in cyclophosphamide-induced tolerance.
Eur.J.Immunol., 20, 2005-2013.
16. Koga,Y., Sasaki,M., Nakamura,K., Kimura,G. and Nomoto,K. 1990.
Intracellular distribution of the envelope glycoprotein of human immunodeficiency virus and its role in the production of cytopathic effect in CD4⁺ and CD4⁻ human cell lines.
J.Virol., 64, 4661-4671, 1990.
17. Ogimoto.M., Yoshikai,Y., Matsuzaki,G., Ohga,S., and Nomoto,K., 1990.
Clonal deletion of self-Mls-reactive thymocytes at the early stage in H-2 compatible but Mls-disparate radiation chimeras.
Immunology, 69, 482-486.
18. Yoshikai,Y., Matsuzaki,G., Inoue,T. and Nomoto,K., 1990.
An increase in number of T cell receptor γ / δ -bearing T cells in athymic nude mice treated with complete Freund's adjuvant.
Immunology, 70, 61-65.
19. Ohga,S., Yoshikai,Y., Kishihara,K., Matsuzaki,G., Ogimoto,M., and Nomoto,K., 1990.
Different expression of T-cell receptor β -chain variable region genes in lymphnodes of lpr mice with different alleles of major histocompatibility complex.
Immunology, 70, 216-222.
20. Mitsuyama.M., Igarashi,K., Kawamura.I., Ohmori,T., and Nomoto.K., 1990.
Difference in the induction of macrophage IL-1 production between viable and killed cells of *Listeria monocytogenes*.
Infect. Immun., 58, 1254-1260.
21. Igarashi.K., Mitsuyama,M., Muramori K., Tsukada,H., and Nomoto,K., 1990.
IL-1-induced promotion of T cell differentiation in mice immunized with killed *Listeria monocytogenes*.
Infect. Immun., 58, 3973-3979.

22. Asensi,V., Himeno,K., Kawamura,I., Sakumoto,M., and Nomoto,K., 1990.
In vitro treatment with B-220 monoclonal antibody affects T and B cell differentiation.
Clin. Exp. Immunol., 80, 268-273.
23. Tomita,Y., Mayumi,H., and Nomoto,K., 1990.
Synergy between injection of F1 spleen cells and thymectomy on maintenance of skin
allograft tolerance in adult recipient mice treated with supralethal irradiation
followed by syngeneic bone marrow cell transplantation.
Transplant. Proc., 22, 251-256.
24. Ayukawa,K., Tomooka,S., Asano,T., Taniguchi,K., Yoshikai,Y., and Nomoto,K., 1990.
"Radioresistant" CD4⁻CD8⁻ intrathymic T cell precursors differentiate into mature
CD4 or CD8 single positive T cells.
Thymus, 15, 65-70, 1990.
25. Yoshikai,Y., Ohga,S., Takeda,Y., and Nomoto,K., 1990.
The effects of stimulated, activated and immunologically activated macrophages on
the induction of immune responses against *Listeria monocytogenes*.
Immunobiol., 180, 124-137.
26. Hara,T., Mizuno,Y., Nagata,L., Okabe,Y., Taniguchi,S., Harada,M., Niho,Y., Oshimi.
K., Ohga,S., Yoshikai,Y., Nomoto,K., and Ueda,K., 1990.
Human T cell receptor γ / δ -positive cells-mediated inhibition of erythropoiesis in
vitro in a patient with type I autoimmune polyglandular syndrome and pure red cell
aplasia.
Blood, 75, 941-950.
27. Oh-hori,N., Koga,Y., Yoshida,H., Morita,M., Kimura.G., and Nomoto,K., 1990.
Human T cell leukemia virus type 1-infected T-cell lines scarcely produce p56 lck,
whether or not they express lck mRNA.
Int.J.Cancer,46, 315-319.
28. Murata,M., Yano,Y., Togami,M., Yasumoto.K., Sugimachi,K., Kimura,G., and
Nomoto., 1990.
Development of a new culture system for human lymphokine-activated killer cells.
J.Immunol. Methods, 129-89-95.
29. Uchida,H., Taniguchi,K., and Nomoto,K., 1990.
Combinaton treatment with irritant and γ IL-2 in the murine peritoneal cavity evoked
effective anti-tumor activity : generation of LAK cells and tumor-specific killer cells.
Jap.J.Cancer Res., 81, 416-424.

30. Torisu, M., Hayashi, Y., Ishimitsu, T., Fujimura, T., Iwasaki, K., Katano, M., Yamamoto, H., Kimura, Y., Takesue, M., Kondo, M., and Nomoto, K., 1990.
Significant prolongation of disease-free period gained by oral PSK administration after curative surgical operation of colorectal cancer.
Cancer Immunol. Immunother., 31, 261-268.
31. Konishi, F., Tanaka, K., Kumamoto, S., Hasegawa, T., Okuda, M., Yoshikai, Y., and Nomoto, K., 1990.
Enhanced resistance against *Escherichia coli* infection by subcutaneous administration of the hot water extract of *Chlorella vulgaris* in cyclophosphamide treated mice.
Cancer Immunol. Immunother., 32, 1-7.
32. Yano, T., Murata, M., Yoshino, I., Ishida, T., Kimura, G., Sugimachi, K., and Nomoto, K., 1990.
Effect of an anti-CD3 antibody on the culture of lymphokine-activated killer cells from human lymph node lymphocytes.
The Cancer Journal, 3, 154-158.
33. Takeda, Y., Yoshikai, Y., Ohga, S., and Nomoto, K., 1990.
Augmentation of host defense against *Listeria monocytogenes* infection by oral administration with polysaccharide RBS (RON).
Int. J. Immunopharmacol., 12, 373-383.
34. Kawakita, T., Nakai, S., Kumazawa, Y., Miura, O., Yumioka, E., and Nomoto, K., 1990.
Induction of interferon after administration of a traditional Chinese medicine, Xiao-chai-hu-tang (shosaiko-to).
Int. J. Immunopharmacol., 12, 515-521.
35. Kumazawa, Y., Kawakita, T., Takimoto, H., and Nomoto, K., 1990.
Protective effect of saikoasponin A, saikosaponin Dx and saikogenin D against *Pseudomonas aeruginosa*.
Int. J. Immunopharmacol., 12, 531-537, 1990.
36. Kumazawa, Y., Kaneko, M., Inagaki, K., Matsumoto, N., and Nomoto, K., 1990.
Accelerated restoration from γ -irradiation-induced leukopenia in mice by the biscochlorine alkaloid, cepharanthin-comparison with human recombinant granulocyte colony-stimulating factor.
Int. J. Immunopharmacol., 12, 523-530.
37. Kawamura, I., Mitsuyama, M., and Nomoto, K., 1990.
Enhanced protection of cyclophosphamide-treated mice against infection with

- Pseudomonas aeruginosa* after treatment with Z-100, a polysaccharide-rich extract from *Mycobacterium tuberculosis* Aoyama B.
Immunopharmacol. Immunotoxicol., 12, 331-343.
38. Hasegawa, T., Yoshikai, Y., Okuda, M., and Nomoto, K., 1990.
Accelerated restoration of the leukocyte number and augmented resistance against *Escherichia coli* in cyclophosphamide-treated rats orally administered a hot water extract of *Chlorella vulgaris*.
Int. J. Immunopharmacol., 12, 883-891.
39. Tanaka, K., Tomita, Y., Tsuruta, M., Konishi, F., Okuda, M., Himeno, K., and Nomoto, K., 1990.
Oral administration of *Chlorella vulgaris* augments concomitant antitumor immunity.
Immunopharmacol. Immunotoxicol., 12, 277-291.
40. Hussain, A., Mayumi, H., Taniguchi, K., Tanaka, K. and Nomoto, K., 1990.
Long term effects of adult-thymectomy on natural killer activity and spontaneous tumor incidence.
Jap. J. Exp. Med., 60, 273-278.
41. Yonekura, K., Kawakita, T., Mitsuyama, M., Miura, O., Yumioka, E., Suzuki, A., and Nomoto, K., 1990.
Induction of colony-stimulating factor (s) after administration of a traditional chinese medicine, Xiao-chai-hu-tang (Japanese name : Shosaiko-to).
Immunopharmacol. Immunotoxicol., 12, 647-667.
42. Tomita, Y., and Nomoto, K., 1990.
Induction of tolerance to non-H-2 alloantigens is not restricted by the MHC molecules expressed on the donor cells in cyclophosphamide-induced tolerance.
Immunobiol., 181, 430-337.