— 原 著 —

下垂体の摘出がラットの免疫応答に及ぼす影響

村山 享一

日本医科大学脳神経外科学教室 (主任: 中沢省三教授)
日本医科大学微生物学免疫学教室 (指導: 山地幸雄教授)

Effect of hypophysectomy to immune response of the rat

Kyoichi Murayama

Department of Neurosurgery (Chief: Prof. Shozo Nakazawa), Department
of Microbiology and Immunology (Director: Prof. Yukio Yamaji),
Nippon Medical School

For the purpose of studying on the influence of hypophysectomy to the immunological response of the rat, 21 days old female Wistar strain were divided into two groups, hypophysectomized and sham operated rats. The humoral antibody producing activity and the immune response of splenic and lymph node lymphocytes in both groups of rats were comparatively studied and the following results were obtained.

(1) The increasing curve of body weight in hypophysectomized rat was significantly suppressed and the growth was more retarded in comparison with that of sham operated rat. The body weight of the rat at the time of operation was about 40 g, and that at 9 week after hypophysectomy was less than 100 g.

(2) The hemagglutinin titers in the serum of the rat immunized with SRBC at 30~45 day after hypophysectomy were 8 times higher than that in the serum of sham operated rat.

(3) The number of plaque forming lymphocytes in the hypophysectomized rat immunized with SRBC at 20~45 day after operation was remarkably higher than that of lymphocytes in the sham operated rat.

(4) The γ -globulin levels in the serum of hypophysectomized rat seemed to be slightly higher than that in the serum of sham operated rat through this study for 45 days.

(5) The mitogenic (LPS, Con A) proliferation of the splenic and lymph node lymphocytes in both groups of rats was studied with ^3H -thymidine incorporation method. The mitogenic (LPS) proliferation of the lymphocytes of the hypophysectomized rat at 12~20 day after hypophysectomy was revealed to be significantly accelerated in comparison with that before operation or at 21~20 day after operation in sham operated rat.

(6) From the patho-histological point of view, pyronine-stained cells in lymph node in both groups were observed at 5~20 day after installation of hypophysectomy, however, the finding was observed in the cells of sham operated rats to a lesser extent.

Key words: hypophysectomy, humoral antibody, plaque forming cells, lymphocyte proliferation, immune response

緒言

内分泌ホルモンと生体細胞の間には、きわめて多岐多彩な応答様式があり、またその反応様式も複雑である。生体の応答様式の一つとしての免疫応答に内分泌

系ホルモンが関与していることについては、すでに古くから想定されているが、その機構に関しては必ずしも明らかではない。

このような見地からの報告としては、副腎皮質ホルモンがリンパ系組織に作用してその機能を抑制するということ²⁻⁵⁾や、卵巣の摘出により胸腺組織が肥大することについての報告がみられる⁶⁾。

一方、免疫学の進歩により免疫担当細胞ないし複雑

Present address: Department of Neurosurgery,
Nippon Medical School, 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku,
Tokyo, 113 Japan

な免疫機構が明らかにされつつある現在、内分泌ホルモンの免疫担当細胞ないし免疫反応に及ぼす影響について再検討することは意義があると考えられる。内分泌系ホルモンの中で、下垂体ホルモンが免疫機能に及ぼす影響を及ぼすかについては、研究者により異なった結果が報告⁷⁻¹⁰⁾されている。

著者は今回、下垂体ホルモンが生体の免疫応答に及ぼす影響を及ぼすかを検討する目的で、下垂体摘出ラットにおいて免疫応答がどのような影響を受けるかについて検討した。すなわち、下垂体摘出ラットにおける血清 γ -グロブリンの変動、液性抗体産生の変動をヒツジ血球に対する血球凝集価ならびにプラーク形成細胞数から検討した。また mitogen (LPS, Con A) による脾細胞、リンパ節細胞の反応性についても下垂体摘出後、経日的に追及するとともに、併せて臓器組織の病理組織学的変化についても検討したので、これらの結果について報告する。

実験材料と方法

(1) 動物

動物繁殖研究所より購入した雌性、Wistar 系ラットを用い、生後 21 日目のものを実験に供した。

(2) 手術

1) 下垂体摘出法 (hypophysectomy) : 今道¹¹⁾の方法に準じ、周咽頭法 (parapharyngeal approach) により下垂体を摘出した。すなわちネンブータル麻酔後頸部を切開し、次いで気管に切開孔をつくる。気管に開けた呼吸孔が周囲の組織によっておおわれることを防ぐために、気管の左側に挿入した小綿球の上に頸動脈などを損傷しないように呼吸孔用鉤をあてる。骨穿孔位置は孔の中心が後頭骨 crista の延長上にあり、円の半径の $1/4 \sim 1/3$ を縫合線にかけ穿孔を行う。硬脳膜を傷つけないように穿孔してから、眼科用ピンセットで骨円板を挟み出す。硬脳膜は針で縦に切開しその後下垂体をピペットで吸引する。その後は一定の温度条件のもとで飼育したものを使用した。

なお、下垂体摘出ラットについては実験終了後、屠殺して下垂体が残存していないことを確かめた。

2) 偽手術法 (sham operation) : 下垂体摘出の場合と同様な手技で頭蓋骨に burr hole を開けたのみで縫合したものを使用した。

(3) 体重の測定

下垂体摘出群 (以下 Hypox 群と略) および偽手術群 (以下 Sham 群と略) の各ラットの体重を週 2 回測

定し、1 週間ごとの平均体重として記録した。

(4) 抗原

ヒツジ保存血 (SRBC : 日本バイオテスト研究所) を生理食塩水で 3 回洗浄後、 $2 \times 10^8/\text{ml}$ に調整し、これを抗原として使用した。

(5) 感作方法

Hypox 群および Sham 群に、術後 1, 8, 16, 26 日および 41 日目のラットの腹腔内に SRBC 1 ml を投与した。対照として生理食塩水 1 ml を腹腔内投与し、投与後 4 日目に実験に供した。

(6) 血清抗体価の測定

Hypox 群ならびに Sham 群のラットに SRBC を腹腔内投与し、その 4 日後に採血し血清を pH 7.2 の $1/15 \text{ M}$ phosphate buffer saline (PBS) で系列希釈し、1.5% SRBC を使用して血球凝集反応を行った。

(7) 血清 γ -グロブリンの測定

術後各時期に採血した血清中の γ -グロブリンを電気泳動法により測定した。

(8) プラーク形成細胞の測定

SRBC 感作後 4 日目に脾臓を摘出し、Heparin (ノボ社製) 加 Hank's balanced salt solution (HBSS, 日水製薬製) で細胞浮遊液を作製し、Jerne らの直接法に準じて、プラーク形成細胞を測定した。プラーク形成細胞は 10^6 viable cell 当りで算定した。

(9) リンパ球浮遊液の調整

腋窩、そ径ならびに腸間膜リンパ節、脾臓を摘出し HBSS 中で細胞を遊出させ、メッシュを通し HBSS で 2 回洗浄後、5% コウシ血清を含む RPMI 1640 培養液 (日水製薬製) に浮遊させた。なお、脾臓細胞は 0.83% NH_4Cl 溶液で赤血球を溶血除去後、HBSS で洗浄し、RPMI 培養液に浮遊させた。次いで glass wool (日本石英硝子製, fine grade (1-6)) column を通過させた後、 37°C 1 時間 CO_2 フラン器で保温し、ガラス面に膠着する細胞を除去後、 4×10^6 cells/ml (viable cell) に調整した。細胞の viability は trypan blue dye exclusion test で算定した。

(10) mitogen 刺激による脾およびリンパ節細胞の反応性の検討

Hypox 群および Sham 群のリンパ節細胞、脾臓細胞の各浮遊液 4×10^6 cells/ml に mitogen として、lipopolysaccharide B (LPS, E. coli, 0111 : B 4, Difco 製) $40 \mu\text{g}/\text{tube}$, concanavalin A (Con A, Miles-yeda 製) $10 \mu\text{g}/\text{tube}$ を添加し、 37°C 24 時間

5% CO₂ 存在下で培養後, ³H-thymidine (³H-TdR, 日本アイソトープ協会製) を 1 μ Ci 加え, さらに 24 時間培養後 HBSS で 3 回洗浄し, 10% トリクロル酢酸溶液を加えて 1 時間氷冷し, さらに HBSS で数回洗浄して沈渣に Hyamine-OH (New England Nuclear 製) を加えて, Packard 社製 tri carb liquid scintillation counter で放射活性を測定し, mitogen を添加しなかった時との比率で測定した。

結果は下記の Stimulation index で表記した。

$$\text{Stimulation index} = \frac{\text{mitogen 添加時の cpm}}{\text{mitogen 無添加時の cpm}}$$

(11) 病理組織学的検索

組織像, 術後 5, 20 および 30 日目の脾臓, リンパ節を Carnoy 液で固定後パラフィン切片を作製し, hematoxylin-eosin (HE) 染色, methyl green-pyronine 染色を行った。

実験成績

1. 体重の変動

術後の Hypox 群および Sham 群ラットの体重の推移を 9 週間にわたり測定した。Fig. 1 は Hypox 群および Sham 群各 4 例についての各週ごとの体重の平均値を示している。Hypox 群において第 1 週における平均体重は 41 g, 第 9 週では 93 g であり,

Fig. 1 Growth curve (body weight) of rats after hypophysectomy and sham operation. Vertical bars indicate the range of standard error.

Sham 群のそれは第 1 週 54 g, 第 9 週では 262 g を示し, Sham 群の体重増加カーブに比べ Hypox 群の体重増加カーブは著しく緩徐であった。

2. 血清 γ -グロブリン値の推移

術後 5, 12, 20, 30 日および 45 日目に各群ラットを採血し, 血清を分離して電気泳動法によって γ -グロブリン値を測定した。Fig. 2 に示すように Hypox 群と Sham 群ラットの γ -グロブリン値に, 観察期間を通してほとんど差が認められなかったが, Hypox 群ラットの γ -グロブリン値のほうが Sham 群ラットのそれより軽度ながら高値を示した。

3. 血清抗体価 (血球凝集価) の検討

術後 1, 8, 16, 26 日および 41 日目に SRBC を投与 4 日後における免疫血清の血球凝集価を測定し

Fig. 2 γ -globulin level in serum of the rats after hypophysectomy and sham operation

Table 1 Effect of hypophysectomy on the antibody response of rats immunized with sheep red blood cell

Days after op.	Group	Hemagglutinin titer
5	Hypox	1 : 20
	Sham	1 : 20
12	Hypox	1 : 40
	Sham	1 : 40
20	Hypox	1 : 20
	Sham	1 : 20
30	Hypox	1 : 80
	Sham	1 : 10
45	Hypox	1 : 160
	Sham	1 : 20

た。実験結果は **Table 1** に示すように、術後 1, 8 日および 16 日目に、SRBC を投与した場合には両群ラット血清の凝集価は、20~40 倍を示したに過ぎなかったが、術後 26 日および 41 日目に抗原を投与した Hypox 群における凝集価は Sham 群の 10~20 倍に対し、80~160 倍を示し明らかに両群の間に相違が認められた。

4. プラーク形成細胞数の比較

術後、経目的に SRBC を投与し、4 日後における脾細胞のプラーク形成細胞数を測定した。**Fig. 3** に示すように、術後 5 日目では Sham 群のほうが高く、12 日目では相違がなくなったが、20 日目以後の感作群では Hypox 群のプラーク形成細胞数は Sham 群のそれを明らかに上回っていた。

5. mitogen (LPS, Con A) 刺激による脾臓およびリンパ節細胞の反応性の比較

Fig. 4 に示すように脾臓リンパ球細胞に LPS を添加した場合、術後早期 (5, 12 日および 20 日目) では Hypox 群のほうが明らかに LPS に対する反応性が亢進を示したが、30 日以後では逆に Sham 群のリンパ球反応のほうが Hypox 群よりも反応性が高まる傾向を示した。リンパ節細胞に対する LPS の反応性は、**Fig. 5** に示したようにほぼ同一傾向を示し、術後 20 日で Hypox 群の反応性がピークを示し、30 日以後では低下したのに対し Sham 群のそれは逆に 30 日目で亢進している。

Con A 添加の場合は、**Fig. 6, 7** に示すように Hypox 群の脾リンパ球は Sham 群脾リンパ球より術後 20 日目までは LPS に対すると同様により高い反応性を示したが、術後 30 日以後では Hypox 群の脾リンパ球の反応性は Sham 群のそれよりむしろ低下するという傾向を示した。ただし、リンパ節リンパ球では、術後より後期に至るまで終始、Hypox 群のほうが Sham 群のそれより下回っていた。

6. 病理組織学的検索

ラットの各臓器組織について、病理組織学的検索の結果、リンパ節細胞においてピロニン好

Fig. 3 Number of plaque forming cells in splenic lymphocytes of the rats after hypophysectomy and sham operation.

Fig. 4 Proliferation of spleen cells stimulated with LPS. Vertical bars indicate the range of standard deviation.

Fig. 5 Proliferation of lymph node cells stimulated with LPS. Vertical bars indicate the range of standard deviation.

Fig. 6 Proliferation of spleen cells stimulated with Con A. Vertical bars indicate the range of standard deviation.

Fig. 7 Proliferation of lymph node cells stimulated with Con A. Vertical bars indicate the range of standard deviation.

性細胞が、術後5日目および20日目の Hypox 群において著明に増加していたが、術後30日以後では、逆に Sham 群のほうにおいて増加している所見が認められた。

考察

下垂体は生体の免疫機構と特に関連の深い副腎皮質または胸腺の機能ときわめて密接な関係があると考えられている。このような意味から下垂体は抗体産生機構とも密接な関係があるものと想定されてきた。さらに、内分泌系の中でも中枢的存在とされている下垂体前葉ホルモンが抗体産生機構にとっても重要な意味を持つことがわかってきた^{1,12-14)}。

免疫機能発現の上に重要な役割を演じている胸腺と下垂体との関連については、Pierpaoli ら¹⁵⁻¹⁷⁾ は抗下垂体血清を成熟マウスに注射すると体重は減少、胸腺は退縮し、いわゆる胸腺を摘出した際に観察される wasting syndrome と同様の所見がみられることを報告した。

一方、下垂体と成長ホルモン (GH) との関係につ

いては、Pierpaoli ら¹⁷⁾ は抗下垂体血清を生後間もないマウスの腹腔内に注射しておく、発育遅延がみられ、これによる下垂体の変化は GH 分泌細胞にのみに特異的にみられるとした。

また遺伝的に胸腺やリンパ組織が異常に退縮している遺伝的下垂体侏儒症のマウスでは、抗体産生能の低下、抗体産生細胞の減少など免疫応答の低下がみられるのみでなく、GH やサイロキシンの血中レベルも低いと報告^{18,19)} されている。

下垂体の機能と副腎皮質ホルモンの分泌との間には、adrenocorticotrophic hormone (ACTH) を介して密接な関係が存在することは周知のとおりであるが、一方、副腎皮質ステロイドが体液性抗体の産生に抑制的に作用することもすでに明らかにされている^{19,20)}。

抗体産生細胞系に及ぼす副腎皮質ホルモンの影響としては、マクロファージの食食機能に対しては抑制的に働くことが報告^{21,22)} されており、骨髓由来細胞 (B cell) そのものは cortisone resistant であるのに対して、胸腺由来細胞 (T cell) は sensitive であるとされ、胸腺細胞および脾臓細胞に対する hydrocortisone の作用を調べ、免疫反応が低下するのは B cell の damage による²³⁾ としている。これらの研究から hydrocortisone は胸腺細胞の大多数を死滅させるが、それらは免疫反応に関与しない細胞で、抗体産生に必要な胸腺細胞は hydrocortisone resistant であること、また骨髓細胞それ自体は hydrocortisone resistant であるが、骨髓から末梢のリンパ組織に移行して B cell となったときは sensitive になるとしている。

今回、著者は下垂体の摘出が免疫機能、特に体液性抗体の産生ならびにその産生細胞系にどのような影響を及ぼすかを検討することを目的としてラットを用いて実験した。すなわち雌性 Wistar 系ラット (生後3週令) を、下垂体摘出群 (hypophysectomized group, 以下 Hypox 群と略す) と偽手術群 (sham operation group, 以下 Sham 群と略す) の2群に分けた。下垂体の摘出法は今道の方法¹¹⁾ に準じた周咽頭法 (parapharyngeal approach) によって行った。なお、対照群ラットについては、下垂体摘出のために骨穿孔を行ったと同一部位の骨を開くのみにとどめた偽手術 (sham operation) を行い、手術の管理条件はすべて同じように行った。手術直後より経日的に両群ラットの体重の推移を観察したが、Hypox 群ラットの体重増加曲線は、Sham 群ラットのそれに比べ明らかに低く、体重増加曲線も緩徐であった。Selye²⁴⁾ は下垂体摘出ラッ

トが 75 g を超えることはない と報告し、今道¹¹⁾は 50 g 前後で下垂体を摘出されたラットでは 80 g 以上にならないと報告しているが、著者の実験例では下垂体摘出の 9 週後の体重が 100 g 前後に達したものもある。この相違は Powley ら²⁵⁾の実験例からも推測されるように下垂体摘出時のラットの週令および術後の管理飼育環境の違いも考慮される。

次に下垂体摘出の液性抗体産生能に及ぼす影響について検討した。従来からの報告では下垂体摘出ラットでは、血中抗体価の上昇が抑制されたという知見^{26~28)}と、血中抗体価に変動が認められないとする報告^{29~31)}とがみられ、必ずしも意見の一致がみられていない。著者は今回、ヒツジ赤血球 (SRBC) を用いて、Hypox 群ならびに Sham 群ラットを免疫し、産生された抗体力価を血球凝集反応ならびにプラーク形成細胞数から測定した。著者の成績では血球凝集価からみて下垂体摘出後 20 日目までの感作群では Hypox 群、Sham 群の血清抗体価に相違は認められなかったが、下垂体摘出後 30 日目および 45 日目の感作群の場合には、Hypox 群において約 8 倍凝集価における上昇が認められた。このような傾向は、プラーク形成細胞数においても同様に認められ、下垂体摘出後 20, 30, 45 日目の免疫群におけるプラーク形成細胞数は、Sham 群のそれより明らかに高値を示した。Thrasher ら³⁰⁾は chicken egg albumin を complete Freund's adjuvant とともに免疫した Hypox 群、Sham 群ラットの血中抗体価を passive hemagglutination titer で比較し、免疫 2 週後の抗体価は下垂体摘出群ラットのほうが高いことを報告し、Kalden らの成績²⁹⁾では下垂体摘出後 12 日目までは Sham 群ラットのほうが血球凝集価で高い値を示し、15 日目の群では逆に Hypox 群の抗体価で高値を示している。これらの報告は、著者の実験系における供試抗原とは異なるが、抗体価の推移については同一傾向を示している。またプラーク形成細胞数についても Kalden らの成績²⁹⁾は著者のそれと類似した結果を示している。

次に下垂体の摘出が血清蛋白に及ぼす影響については、特に変動がみられないとする報告^{29, 31)}と、下垂体摘出後血清アルブミンは減少するが、グロブリン値の上昇がみられたとの報告²⁷⁾があるが、著者の成績では Hypox 群の血清 γ -グロブリン値は Sham 群のそれに比べ軽度ながら上昇を示す傾向がみられた。免疫機能が全般的に低下している低栄養児における血清 γ -グロブリン値が正常児より、むしろ高値を示したとす

る報告³²⁾や、先天性下垂体侏儒症マウスにおいて細胞性抗体産生能が著しく障害されていても、免疫グロブリン値には変動がないとする報告^{12, 13)}は、著者の成績を裏付けるものであろう。

次に下垂体の摘出が抗体産生系細胞に及ぼす影響について検討した。抗体産生細胞系としては、Hypox 群および Sham 群の術後経口的に脾臓およびリンパ節細胞をとり、型どおりに調整された細胞浮遊液に mitogen として、LPS および Con A を in vitro で添加し、細胞の proliferation を ³H-thymidine の取り込みから比較検討した。その結果、下垂体摘出後早期より 20 日目までは、Hypox 群の LPS および Con A に対する脾臓リンパ球反応は Sham 群に比べて明らかな高値を示したが、30 日以後の脾臓リンパ球では、LPS および Con A 刺激に対する反応性が逆に Hypox 群において低下し、Sham 群では上昇する傾向が明らかに示された。リンパ節細胞の LPS に対する反応性もほぼ同一傾向を示したが、Con A に対しては反応性の亢進がなく、両群の間にほとんど有意の差はみられなかった。斉藤ら³³⁾は大脳半球切除ラットのリンパ球の mitogen 添加による ³H-thymidine の取り込みを調べ、PHA, PWM の添加による成績は、正常ラットのそれに比べ低く、LPS に対しては有意な差が認められなかったとしている。また低栄養児のリンパ球は、種々の mitogen に対する反応性が低下しているとの報告³⁴⁾もみられるが、下垂体の摘出とラット免疫担当細胞の mitogen 刺激による反応性についての報告はない。今後なお検討を要する興味ある問題である。

なお Hypox 群および Sham 群ラットの臓器組織について病理組織学的検討が行われた。その結果、Hypox 群において 5 日 および 20 日目のリンパ節細胞において、ピロニン好性細胞が Sham 群のそれに比べ著明に増加していたが、30 日以後では逆に Sham 群のそれが増加していた。この事実は Hypox 群、Sham 群のリンパ球の mitogen に対する反応態度と同様な傾向を示すもので下垂体摘出後の免疫担当細胞系の変化を探る上からも興味がある事実である。

結論

下垂体を摘出した生体における免疫機能の変動を検討する目的で、下垂体摘出ラット群、偽手術ラット群に分けて液性抗体産生能ならびに免疫担当細胞の免疫応答について検討し、以下の結論をえた。

1) ラットを2群に分け, parapharyngeal approach 法によって下垂体を摘出したラットを下垂体摘出ラット群, 骨穿孔のみを行った対照ラット群を偽手術ラット群とした。

2) 術後経目的に両群ラットにおける体重の増加を比較したが, 下垂体摘出群では1週後より体重の増加度が偽手術群に比べて低値を示したが, 9週後においては100g前後に成長した。

3) ヒツジ赤血球投与後の血中抗体価について血球凝集価で比較検討したが, 術後30~45日目以後の感作群の場合に下垂体摘出ラット群における血球凝集価が, 偽手術群の凝集価の約8倍を示した。

4) ヒツジ赤血球投与後の2群ラットにおける抗体産生を Jerne のプラーク形成細胞数から比較検討したところ, 下垂体摘出後20日目以後に抗原を投与した場合に明らかにプラーク形成細胞数が偽手術群のそれを上回った。

5) 術後の血清中の γ -グロブリン値の変動について経目的に検討したが, 下垂体摘出群のほうが軽度ながら常に高値を示すことが認められた。

6) 術後経目的に脾臓細胞をとり, LPSおよびCon Aに対する反応性を ^3H -thymidineの取り込みから比較検討したが, 下垂体摘出群ラットでは比較的初期より20日目をピークとして, LPSおよびCon Aに対する反応性が偽手術群のそれより上昇しており, 30日以後では逆に下垂体摘出群で低下し, 偽手術群で上昇する傾向が明らかに認められた。リンパ節細胞のLPSに対する反応性においても, ほぼ同様な傾向がみられたが, Con Aに対する反応性は常に低く, 両群の間に差は認められなかった。

7) 病理組織学的検索の結果, 術後5日および20日目のリンパ節細胞においてピロニン好性細胞が下垂体摘出群において著明に増加しており, 30日以後では逆に偽手術群における増加が観察された。

稿を終るにあたり, 終始御指導をいただいた大國寿士助教授に深謝するとともに, 病理組織学的所見につき御教示下さった金子仁教授, 中村逸雄教授に感謝いたします。

本研究について, 深い御理解ならびに御校閲をいただきました木村義民教授に深謝いたします。

なお, 本研究に御協力いただきました留目優子博士を始め本教室員の各位に感謝いたします。

文献

1) Ahlqvist, J.: Endocrine influences on lymphatic organs, immune responses, inflammation and

autoimmunity. Ed. Almqvist & Wiksell, Stockholm, Sweden, 1976.

- 2) White, A.: Effect of steroids on aspects of the metabolism and functions of the lymphocyte; a hypothesis of the cellular mechanisms in antibody formation and related immune phenomena. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **73**, 79~104, 1958.
- 3) Stevens, W., Bedke, C., and Dougherty, T.F.: Effect of cortisol acetate on various aspects of cellular metabolism in mouse lymphatic tissue. *J. Reticuloendothel. Soc.*, **4**, 254~283, 1967.
- 4) Weissman, G., and Thomas, L.: The effect of cortico steroids upon connective tissue and lysosome. *Recent. Prog. Horm. Res.*, **20**, 215~245, 1964.
- 5) Makman, M.H., Dvorkin, B., and White, A.: Influence of cortisol on the utilization of precursors of nucleic acids and protein by lymphoid cells in vitro. *J. Biol. Chem.*, **243**, 1485~1497, 1968.
- 6) Dougherty, T.F.: Effect of hormones on lymphatic tissue. *Physiol. Rev.*, **32**, 379~401, 1952.
- 7) Pierpaoli, W., Bianchi, E., and Sorkin, E.: Hormones and the immunological capacity. V. Modification of growth hormone-producing cells in the adenohipophysis of neonatally thymectomized germfree mice: an electron microscopical study. *Clin. Exp. Immunol.*, **9**, 889~901, 1971.
- 8) Fabris, N.: Immunodepression in thyroid-deprived animals. *Clin. Exp. Immunol.*, **15**, 601~611, 1973.
- 9) Duquesnoy, R.J., Marinai, T., and Good, R.A.: Effect of hypophysectomy on immunological recovery after sublethal irradiation of adult rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.)*, **131**, 1176~1178, 1969.
- 10) Morel, G., Deschaux, P., and Fontanges, R.: Caryometric study of thymic reticular cells in the rat: Action of GH and ACTH. *Experientia*, **33**, 544~545, 1977.
- 11) 今道友則: 2, 3 小実験哺乳動物の下垂脳下垂体. 体刷手術(モルモット, ラット, マウス)168~188, 医歯薬出版, 東京 1958.
- 12) Fabris, N., Pierpaoli, W., and Sorkin, E.: Hormones and the immunological capacity. III. The immunodeficiency disease of the hypopituitary Snell-Bagg dwarf mouse. *Clin. Exp. Immunol.*, **9**, 209~225, 1971.
- 13) Fabris, N., Pierpaoli, W., and Sorkin, E.: Hormones and the immunological capacity. IV. Restorative effects of developmental hormones on lymphocytes on the immunodeficiency syndrome of the dwarf mouse. *Clin. Exp. Immunol.*, **9**, 227~240, 1971.
- 14) 熊谷朗, 板倉喬起, 高田優: 下垂体, 副腎皮質と免疫. 臨床免疫, **5**, 231~240, 1973.
- 15) Pierpaoli, W., and Sorkin, E.: Hormone and immunological capacity. I. Effect of heterologous anti-growth hormone antiserum on thymus and peripheral lymphatic tissue in mice. Induction of a Wasting syndrome. *J. Immunol.*, **101**, 1036~1043, 1968.
- 16) Pierpaoli, W., Baroni, C., Fabris, N., and Sorkin,

村山論文付図

写真1 術後5日目、腸間膜リンパ節 Sham群; 胚中心は比較の明らかでピロニン好性細胞が中等度に認められる。
(メチルグリーン・ピロニン染色, $\times 63$)

写真2 術後5日目、腸間膜リンパ節 Hypox群; 胚中心は明らかでピロニン好性細胞がSham群に比べて多数認められる。
(メチルグリーン・ピロニン染色, $\times 63$)

写真3 術後20日目、腸間膜リンパ節 Sham群; 胚中心は比較の明らかでピロニン好性細胞が中等度に認められる。
(メチルグリーン・ピロニン染色, $\times 63$)

写真4 術後20日目、腸間膜リンパ節 Hypox群; 胚中心は明らかでピロニン好性細胞がSham群に比べて明らかに多数認められる。
(メチルグリーン・ピロニン染色, $\times 63$)

写真5 術後30日目、腸間膜リンパ節 Sham群; 胚中心はきわめて明らかでピロニン好性細胞が非常に多い。
(メチルグリーン・ピロニン染色, $\times 63$)

写真6 術後30日目、腸間膜リンパ節 Hypox群; 胚中心はSham群に比較すると明らかではなくピロニン好性細胞も少ない。
(メチルグリーン・ピロニン染色, $\times 63$)

- E. : Hormone and immunological capacity. II. Reconstitution of antibody production in hormonally deficient mice by somatotrophic hormone, thyrotrophic hormone and thyroxin. *Immunology*, **16**, 217~230, 1969.
- 17) Pierpaoli, W., and Sorkin, E. : Alteration of adrenal cortex and thyroid in mice with congenital absence of the thymus. *Nature*, (New Biol.), **238**, 282~285, 1972.
  - 18) Baroni, C. : Thymus, peripheral lymphoid tissues and immunological responsiveness of the pituitary dwarf mouse. *Experientia*, **23**, 282~283, 1967.
  - 19) Berglund, K., and Fagreus, A. : Studies on factors which condition the effect of cortisone on antibody production. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **38**, 311~338, 1956.
  - 20) Ducker, P., and Dietrich, F.M. : Characteristic features of immunosuppression by steroids and cytotoxic drugs. *Int. Arch. Allergy*, **34**, 32~48, 1968.
  - 21) Nicol, T., Quantock, D.C., and Vernon, R.B. : The effect of steroid hormones on local and general reticuloendothelial activity : relation of steroid structure to function. The reticuloendothelial system and atherosclerosis (Diluzio, N.R., and Paoletti, R.) Plenum Press, New York, p, 221, 1967.
  - 22) Wiener, J., Cottrell, T.S., Margaretten, W., and Spiro, D. : An electron microscopic study of steroid induced reticuloendothelial blockade. *Am. J. Pathol.*, **50**, 187~201, 1967.
  - 23) Wigzell, H. : Antibody synthesis at the cellular level, antibody induced suppression of 7S antibody synthesis. *J. Exp. Med.*, **124**, 953~969, 1966.
  - 24) Selye, H. : Textbook of endocrinology 2nd ed. *Acta Endocrinol. Inc.*, 232~233 and 239, 1949.
  - 25) Powley, T.L., and Morton, S.A. : Hypophysectomy and regulation of body weight in the genetically obese Zucker rat. *Am. J. Physiol.*, **230**, 982~987, 1976.
  - 26) Nagy, E., and Berczi, L. : Immunodeficiency in hypophysectomized rats. *Acta Endocrinol.*, **89**, 530~537, 1978.
  - 27) Enerbäck, L., Lundin, P.M., and Mellgren, J. : Pituitary hormones elaborated during stress. Action on lymphoid tissues, serum proteins, and antibody titers. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **144**, 141~144, 1961.
  - 28) Lundin, P.M. : Action of hypophysectomy on antibody formation in the rat. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **48**, 351~357, 1960.
  - 29) Kalden, J.R., Evans, M.M., and Irvine, W.J. : The effect of hypophysectomy on the immune response. *Immunology*, **18**, 671~679, 1970.
  - 30) Thrasher, S.G., Bernardis, L.L., and Cohen, S. : The immune response in hypothalamic-lesioned and hypophysectomized rats. *Int. Arch. Allergy*, **41**, 813~820, 1971.
  - 31) Nagareda, C.S. : Antibody formation and the effect of X-irradiation on circulating antibody levels in the hypophysectomized rat. *J. Immunol.*, **73**, 88~94, 1954.
  - 32) Cohen, S., and Hansen, J.D. : Metabolism of albumin and γ -globulin in Kwashiorkor. *Clin. Sci.*, **23**, 351~359, 1962.
  - 33) 齊藤裕 : 脳損傷と免疫応答能 (基礎実験と臨床例の成績から). *東医大誌*, **36**, 619~630, 1978.
  - 34) 山本正生 : 低栄養状態小児における免疫能. *医学のあゆみ*, **106**, 57~63, 1978.

(受付: 1979年12月27日)