— 原 著 —

下垂体の摘出が胸腺ならびに細胞性免疫機能に及ぼす 影響についてのラットにおける実験的研究

松浦 浩

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免疫学教室 (指導: 山地幸雄教授)

Experimental studies on the effect of hypophysectomy on the thymus and the cellular immunological function in the rat

Hiroshi Matsuura

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

The effect of hypophysectomy on the cellular immunological function has been studied in the female rats of Wister strain. They were divided into two groups, that is, hypophysectomized and sham-operated rats. The sham-operated rats were used as the controls. The results obtained were as follows.

(1) The increase in body weight was much retarded in the hypophysectomized rat, being about a half or less than a half of that in the control at 4~5 weeks after the operation.

(2) The weight of the thymus in the hypophysectomized rat at 4~5 weeks after the operation was significantly lighter, as compared with that in the control.

(3) The mitogenic (Con A) proliferation of the thymus and lymphnode cells was studied by means of ³H-thymidine incorporation. No significant difference in the proliferation was observed between the hypophysectomized rat and the control at 4~5 weeks after the operation. But the proliferation was remarkably suppressed in the hypophysectomized rat at 10~17 weeks after the operation, as compared with that in the control.

(4) The delayed type allergic skin reaction was studied by means of immunizing the rats with the emulsion of BSA and complete Freund adjuvant. The reactions in the hypophysectomized rat immunized at 5 weeks after the operation were the same in severity as those in the control. But when immunized at 15 weeks after the operation, the hypophysectomized rat did not show the reactions whereas the control did exhibit them.

(5) The influence of the sera upon the mitogenic (Con A) proliferation was studied. The sera used were taken at 4~5, 10~12 and 15~17 weeks after the operation, respectively. No influence was observed in the case of the hypophysectomized rat, as well as in the case of the control.

Key words: hypophysectomized rat, thymus, cellular immunological function

緒言

生体の homeostasis を保つのに必要な内分泌系と生体の免疫機能ないし免疫機構の間に密接な関連があるのであることはすでに以前から想定されてき

た。特に内分泌系の中核的存在である下垂体ホルモンは、生体の免疫機能に重大な影響を及ぼすとされている¹⁻⁴⁾。たとえば、Snell-Bagg dwarf マウス (遺伝性下垂体性侏儒症を起こすマウス) では胸腺、脾臓およびリンパ節が著明に萎縮しており、ある種の抗原に対

する抗体産生能の低下や allogeneic skin graft に対する拒絶反応が遅延することが知られている。そしてこの dwarf マウスに growth hormone (以下 GH と略す), thyroid stimulating hormone (以下 TSH と略す), thyroxine を投与すると免疫機能やリンパ組織の回復がみられると報告されている⁵⁻⁷⁾。また下垂体摘出ラットではヒツジ赤血球に対する抗体産生能ならびに胸腺および脾臓の DNA 合成能が低下しているが、これにウシの GH を投与しておくことこれらの変化はみられないと報告されている⁸⁾。同じく下垂体摘出ラットでは allogeneic skin graft に対する拒絶反応が遅延するが、GH や adrenocorticotrophic hormone (以下 ACTH と略す) の投与によって正常に回復すると報告もある⁹⁾。これらの事実から、下垂体はその前葉ホルモンである GH, TSH および ACTHなどを介して、直接または間接的に生体の免疫機能の発現に大きな役割を果たしているものと考えられる。中でも T リンパ球の分化を担う胸腺と下垂体の間には特に密接な関係があるものと考えられる。Pierpaoli ら¹⁰⁾によるとウサギをマウスの下垂体で免疫して得た抗下垂体血清で下垂体を障害されたマウスは、新生児期に胸腺を摘出されたマウスに見られるような wasting syndrome を呈して死亡するという。この際、そのマウスの胸腺は完全に退縮、消失している。逆に出生直後のマウスの胸腺を摘出しておくと、下垂体前葉の好酸性細胞の脱顆粒が著明に認められるという。これらの事実から下垂体は少なくとも GH を介して胸腺に直接の作用を及ぼすことが示唆される。

一方、これらの知見に反して下垂体ホルモンは胎生期にのみ免疫機能の発達に影響を及ぼすが、それ以後の時期には生体の免疫応答に直接的な影響は与えないとの報告もある^{11,12)}。また Snell-Bagg dwarf マウスにおける免疫能の低下は少なくとも T cell, B cell などのリンパ球によるというより、顆粒球や単球の欠損によるとする報告もある¹³⁾。かように下垂体の摘出または機能不全が生体の免疫機能に及ぼす影響については必ずしも意見の一致をみていない。

著者は今回、下垂体摘出ラットにおける主として細胞性免疫能 (T リンパ球の機能) の変動を検討する目的で、下垂体摘出群と対照群における胸腺ならびに T リンパ球の細胞性免疫反応を比較したので、その結果を一括して報告する。

実験材料および方法

(1) 供試動物

供試動物は大宮動物繁殖研究所から購入した雌性の Wistar ラットで、生後 5 週目 (体重 130 g 前後) の時点で下垂体を摘出し、術後 4 週以上において実験に使用した。下垂体は咽頭からトルコ鞍底にアプローチする方法で摘出し、骨窓を窄ったのみにとどめたものを対照群として使用した。これらのラットをおのおの 3 群に分けて、手術後 4~5 週目群, 10~12 週目群, そして 15~17 週目群とした。実験に際してはラットの体重と胸腺重量をおのおの測定した。また供試動物の下垂体が完全に摘出されていたかどうかについては、実験の際に開頭して肉眼的に判定した。

(2) リンパ球浮遊液の調整

ラットをエーテル麻酔下で心臓穿刺により脱血して殺し、直ちに開胸して無菌的に胸腺と下顎のリンパ節を摘出した。胸腺細胞とリンパ節細胞はおのおの heparin 加 Hank's balanced salt solution (HBSS, 日本製薬製) 中で細胞浮遊液とし、メッシュを通してから HBSS で 3 回洗浄後 (900 rpm で 10 分間遠心分離器にかけを 3 回繰り返した), 培養液中に各細胞が 5×10^6 個/ml になるよう調整した。培養液としてはペニシリン G 50 μ g/ml, ストレプトマイシン 50 μ g/ml を含むように調整した RPMI 1640 (日本製薬製) に非働化 (56°C, 30 分間) したウシ胎児血清 (FCS と略す) を 10% 濃度となるよう加え、さらに pH 7.4 になるように NaHCO_3 を加えて使用した。

(3) mitogen 刺激による胸腺およびリンパ節細胞の ^3H -thymidine up take

各細胞浮遊液の 1 ml と 10% FCS 加 RPMI 1640 1 ml を小試験管に入れ、これに T cell mitogen である Concanavalin A (Con A と略す, Miles 社製) を種々な濃度 (20 μ g/ml, 10 μ g/ml, 5 μ g/ml, 2.5 μ g/ml, 0 μ g/ml) に加えて 5% CO_2 存在下で 37°C で 48 時間培養した。実験は Con A の各濃度につき 3 回繰り返して行った。培養終了の 6 時間前に 0.5 μ Ci の ^3H -thymidine (日本アイソトープ協会製) を加え、培養終了後、HBSS で 3 回洗浄し、10% トリクロール酢酸を加えて 1 時間氷冷し、1,000 rpm で 10 分間遠心して上清を捨てて、Hyamine-OH (New England Nuclear 社製) を加えて一晩放置した。翌日、5 ml の Bray's solution (New England Nuclear 社製) を加えてバイアルビンに移し、液体シンチレーションカウ

ンター (Packard 社製) でその放射活性を測定し、次式により Stimulation Index (S.I. と略す) を求めた。

$$S.I. = \frac{\text{mitogen 添加時の CPM}}{\text{mitogen 非添加時の CPM}}$$

(4) skin tests

下垂体摘出ラットと対照群ラットをウシ血清アルブミン (bovine serum albumin, BSA と略す) で感作した。すなわち BSA 10 mg を生食 2.5 ml に溶解し、これを 2.5 ml の complete Freund's adjuvant (CFA と略す) と混ぜて emulsion となったものをラットに 0.2 ml ずつ皮内 2 カ所 (計 BSA 0.8 mg) に注射した (1 回目は両足の裏側, その 5 日後には両手, その 5 日後には両臀部)。

最初の感作から 2 週間後に、ラットの側背部を剪毛し、種々な濃度の BSA (240 μ g/0.1 ml, 120 μ g/0.1 ml, 60 μ g/0.1 ml, 30 μ g/0.1 ml) の各 0.1 ml を皮内注射し、24 時間後に出現した硬結の径を測定した。判定は長径と短径の平均が 15 mm 以上を (卅), 10~14 mm を (卅), 5~9 mm を (+), 4 mm 以下を (-) とした。

(5) 下垂体摘出ラット血清が正常ラットリンパ球の mitogenic proliferation に及ぼす影響

下垂体摘出後、4~5 週目、10~12 週目および 15~17 週目に採血して得たラットの血清を 5% 濃度となるよう RPMI 1640 に加え、これを培養液として正常ラット (体重 150~200 g, 雌性の Wistar) の胸腺細胞とリンパ節細胞を Con A 5 μ g/ml 存在下に培養し、その反応を検討した。また対照群ラットから同じ時期に採取した血清を使用して実験し比較した。なお血清は 56°C で 30 分間加熱して非働化したものを使用した。

実験成績

1. 下垂体摘出群および対照群ラットにおける体重と胸腺重量についての術後の経日的変動 (図 1, 2)

図 1 にみられるように対照群ラットは体重増加が明らかにみられたが、下垂体摘出群は体重増加がきわめてわずかであった。

一方、胸腺重量は図 2 に示すように術後 4~5 週目には対照群平均 857 mg に対して、下垂体摘出群は 266 mg で両者に著しい相違がみられた。しかし 10~12 週目および 15~17 週目には対照群ラットの胸腺も退縮し、両群ラットの間に差はみられなくなる。

図 1 術後ラットの体重の経日的変動

図 2 術後ラットの胸腺重量の経日的変動

図 3 術後、経日的に採取した胸腺細胞の Con A 刺激 ($2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$) による S.I. 値

図 5 術後経日的に採取したリンパ節細胞の Con A 刺激 ($2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$) による S.I. 値

図 4 術後経日的に採取した胸腺細胞の Con A 刺激 ($5 \mu\text{g}/\text{ml}$) による S.I. 値

図 6 術後、経日的に採取したリンパ節細胞の Con A 刺激 ($5 \mu\text{g}/\text{ml}$) による S.I. 値

2. 下垂体摘出群および対照群ラットの術後各時期における胸腺細胞とリンパ節細胞の Con A に対する反応性についての比較 (図 3~6)

添加 Con A の至適濃度について予備実験において検討し, Con A 濃度を $2.5 \mu\text{g/ml}$ と $5 \mu\text{g/ml}$ とした. 図 3, 4 に示したように下垂体摘出群の胸腺細胞は, 術後 4~5 週目の時点では対照群とほぼ同程度の反応を示すが, 10~12 週目には反応が見かけ上, 低下を示し, 15~17 週目には対照群の反応性も低下するが, 下垂体摘出群の反応性はより有意に低下する.

次にリンパ節細胞について検討してみると, 図 5, 6 に示したように, 下垂体摘出群のそれは対照群に比して術後 4~5 週目では変化がないが 10~12 週目以降では Con A に対する反応が軽度低下していた.

3. BSA 免疫ラットにおける遅延型アレルギー性皮膚反応についての経時的变化 (表 1, 2)

BSA を CFA と混合した emulsion を抗原として免疫されたラット (下垂体摘出群, 対照群) における BSA 皮内注射後の皮膚反応の結果は表 1, 2 に示すとおりであった. 術後 5 週目に BSA の皮内反応を行ったところ, 下垂体摘出群と対照群には差がみられな

表 1 術後 5 週目ラットにおける遅延型アレルギー性皮内反応の発現強度

惹起抗原 (BSA) の投与量	皮内反応の強さ	
	対照群	下垂体摘出群
240 μg	(++)	(++)
120 μg	(++)	(+)
60 μg	(+)	(+)
30 μg	(-)	(-)
0 (生食水)	(-)	(-)

(注): (++)…硬結の長径と短径の平均が 15 mm 以上
(++)… " 10~14 mm
(+)… " 5~9 mm
(-)… " 4 mm 以下

表 2 術後 15 週目ラットにおける遅延型アレルギー性皮内反応の発現強度

惹起抗原 (BSA) の投与量	皮内反応の強さ	
	対照群	下垂体摘出群
240 μg	(++)~(+++)	(-)
120 μg	(++)	(-)
60 μg	(+)	(-)
30 μg	(-)	(-)
0 (生食水)	(-)	(-)

図 7 下垂体摘出ラット血清が正常ラット胸腺細胞の Con A 刺激 ($5 \mu\text{g/ml}$) に対する反応に及ぼす影響

図 8 下垂体摘出ラット血清が正常ラットリンパ節細胞の Con A 刺激 ($5 \mu\text{g/ml}$) に対する反応に及ぼす影響

かったが、術後 13 週目から免疫し、術後 15 週目に皮内反応を行った場合は下垂体摘出群では遅延型アレルギー反応が全く認められなかった。しかし対照群では術後 5 週目においてみられたのと同程度の反応が現れた。

4. 正常ラットのリンパ球の mitogenic proliferation に及ぼす下垂体摘出ラット血清の影響 (図 7, 8)

下垂体摘出群および対照群ラットの術後 4~5 週目、10~12 週目および 15~17 週目にそれぞれ採血した血清を正常ラットから採取した胸腺細胞およびリンパ節細胞の培養液中に添加し、Con A 刺激による ^3H -thymidine の up take に及ぼす影響を比較検討した。図 7, 8 に示すように両群血清の間にはどの時期にも相違は認められなかった。

考察

下垂体前葉ホルモンが抗体産生機構の上で重要な役割を果たしていること¹⁴⁾が指摘されてきたのみならず、生体の免疫機能に密接な関連を持つ胸腺または副腎皮質の機能とも重要な関係があることから、下垂体の摘出が生体の免疫機能になんらかの影響を及ぼすことが想定されてきた^{5, 6, 14)}。

著者は下垂体の摘出が細胞性免疫機能の発現に特に関連の深いとされる胸腺ならびに T リンパ球および T リンパ球依存性の細胞性免疫反応などに及ぼす影響を中心に検討した。

すなわち雌性 Wistar ラットの生後 5 週令のものを、下垂体摘出群と対照群（骨穿孔のみの手術にとどめた偽手術群）の 2 群に分け、術後の管理はすべて同一条件下とした。術後 4~5 週目における体重は対照群では平均 275 g に達したのに対し、下垂体摘出群では平均 137 g であり、術後 15~17 週目に至るまで 10 g 程度のきわめて緩徐な増加曲線を示すにとどまった。これに対し対照群ラットでは術後 10~12 週目では平均 362 g、15~17 週目で平均 351 g であり下垂体摘出群の体重の 2 倍以上を維持していた。下垂体摘出ラットは、かように体重増加が緩徐ではあったが、実験期間を通じて運動は活発であり、毛色も良く、食欲も正常で一般状態は良好であった。

次に下垂体の摘出が胸腺に及ぼす影響について検討する目的で、下垂体摘出ラットについて術後 4~5 週目、10~12 週目および 15~17 週に屠殺し、胸腺重量

を測定した。その結果、対照群ラットの胸腺重量は術後 4~5 週目で平均 857 mg であったが、下垂体摘出群では平均 266 mg にすぎず、下垂体摘出後 4 週以前に胸腺が急速に萎縮または退縮することを示唆していた。ただし、術後 10~12 週目では対照群ラットの胸腺も急速に萎縮し、下垂体摘出群の胸腺重量との間に差がなくなり、術後 15~17 週目においては、対照群、下垂体摘出群の胸腺重量はいずれもさらに減少している。このことは、胸腺細胞には下垂体前葉から分泌される GH のレセプターが存在すること、また胸腺が GH の効果器であること¹⁵⁾から考えて、下垂体の摘出による GH の欠如が胸腺の急激な退縮を招来したものと見える。

次に下垂体摘出群および対照群ラットの術後 4~5 週目、10~12 週目および 15~17 週目に摘出した胸腺ならびにリンパ節細胞について T cell mitogen である Con A 刺激による細胞の proliferation を ^3H -thymidine の up take から比較検討した。胸腺細胞は術後 4~5 週目においては対照群と下垂体摘出群の間に反応性の差は認められなかった。

しかし下垂体摘出群の反応性は 10~12 週目以降では著明な低下が認められた。一方、リンパ節細胞における Con A に対する反応性は術後 4~5 週目のそれに比べて、10~12 週以降の下垂体摘出群の反応性が軽度低下する傾向がみられた。これらの事実は下垂体摘出によって胸腺の場合は 10~12 週以降において著明な反応性の低下があり、リンパ節細胞を用いた場合も T cell 系細胞の反応が同じく低下する傾向にあることを示す。すなわち下垂体の摘出による胸腺ならびにリンパ節細胞の反応性の低下は、下垂体前葉ホルモンである GH, TSH, ACTH の分泌欠如と、それによる甲状腺、副腎における二次的な変化などに起因するものと思われる。

Aoki ら¹⁶⁾は thyroxine をマウスに投与すると末梢血中の T cell 数が増大すること、また移植腫瘍に対する拒絶反応が亢進することを報告している。そして下垂体からの TSH は甲状腺からの thyroxine を介して免疫反応を促進するのであろうとしている。また ACTH については下垂体から分泌される ACTH が副腎に作用してグルココルチコイドを分泌させるが、一定の生理的濃度のグルココルチコイドが血中に存在することは生体の免疫機能の保持に必須であるとされており¹⁷⁾、下垂体の摘出によるグルココルチコイドの低下は胸腺細胞やリンパ節細胞の反応性の低下を招来

することになるのであろう。

要するに下垂体摘出による下垂体ホルモンの欠如の影響がリンパ節細胞や胸腺細胞において現れるのには15～17 週くらい要するものといえる。

一方、BSA と CFA の emulsion をもってラットを免疫し、BSA を惹起抗原として皮内反応を行うと遅延型アレルギー性反応が発来することはすでに実証されていることである。術後5週目に行った皮内反応では、対照群と下垂体摘出群ラットにおける反応の現れ方にさほどの差はみられなかったが、術後15週目における皮内反応では対照群は5週目の反応と同程度の強さをもって陽性反応が観察されたが、下垂体摘出群では全例陰性であった。このことから下垂体摘出後15週目においてはT cell系に由来する細胞性免疫反応が全く抑制されてしまうことを示している。Nagyら¹⁸⁾の実験では下垂体摘出ラットを用いて種々の抗原感作や皮膚移植を行い、術後2～4週目の間においてその免疫応答が正常ラットに比べて有意な低下が認められたと報告しているが、下垂体摘出後に免疫能が低下するには術後ある程度の時間がかかると考えられる。

ところで、悪性腫瘍患者のリンパ球はmitogenや抗原刺激に対して反応が低下し、かつ血清中にリンパ球の反応を抑制する因子の存在が確認されている¹⁹⁾。そこで下垂体摘出ラット血清中にもある種の抑制因子が出現するか否かを検討するために、正常ラットの胸腺細胞およびリンパ節細胞を下垂体摘出ラット血清含有液中で培養した後、それら細胞のmitogen(Con A)に対する反応性を検討した。しかし下垂体摘出ラット血清には対照群血清と比較して、正常ラットのリンパ球反応を抑制する効果はないことが明らかにされた。

以上、今回の実験から、生後5週目に下垂体を摘出したラットでは術後4～5週目ではなお胸腺細胞ないしリンパ節細胞の反応に低下が認められないが、10～12週目ころより胸腺細胞が低下し、15～17週目では胸腺細胞およびリンパ節細胞の反応がいずれも対照群と比べて有意に低下し、抗原に対する細胞性免疫反応も著明に低下することが明らかにされた。

結論

下垂体の摘出が生体の免疫担当細胞、特に細胞性免疫機能に与える影響を検討する目的でラットを用いて実験を行い、次の結論を得た。

1) 雌性Wistar系ラットを2群に分け、生後5週目に下垂体を摘出した群と骨窄孔のみにとどめた対照群に分けた。

2) 術後、経日的(4～5週目、10～12週目、15～17週目)に両群ラットの体重および胸腺重量を測定し比較したところ、体重においては術後4～5週目に対照群ラットは下垂体摘出群の2倍を示し、それ以降も増加の傾向を示したが、下垂体摘出群ラットの体重は術後17週に至るまでほとんど増加がみられなかった。

3) 胸腺重量は術後4～5週目では対照群のそれは下垂体摘出群の3倍の重量を示し、下垂体摘出群の胸腺が早期に退縮していることを示したが、術後10週以降では対照群の胸腺も自然に退縮し、両群ラットの間に差はみられなくなった。

4) 両群ラットの胸腺およびリンパ節細胞を術後経口的に採取し、Con A 刺激によるproliferationを³H-thymidineのuptakeから比較したところ、下垂体摘出群の胸腺細胞の反応性は術後4～5週目では対照群と同程度の反応を示したが、10～12週目以降では明らかに低下した。リンパ節細胞の場合は4～5週目の反応性に比較し、10～12週以降では軽度の反応性の低下を認めた。

5) 両群ラットをBSAで感作し、2週間後にBSAを惹起抗原として皮内反応を行ったところ、術後5週目に感作した場合は両群ラットとも同じ程度の遅延型アレルギー反応が観察された。しかし術後15週目感作群では対照群が5週目群と同程度の遅延型皮膚反応を示したのに対し、下垂体摘出群では皮膚反応が全く発現しなかった。

6) 正常ラットの胸腺細胞とリンパ節細胞のCon A 刺激によるproliferationに及ぼす下垂体摘出ラット血清(術後4～5週目、10～12週目、15～17週目)の影響について検討したが、血清中に特別な作用を示す因子は見出せなかった。

稿を終わるにあたり、本研究について直接の御指導を賜った日本医科大学微生物免疫学教室の大国寿士助教授、木村義民教授ならびに多大の協力をいただいた教室員の皆様に深謝いたします。

文献

- 1) Pierpaoli, W., Bianchi, E., and Sorkin, E.: Hormones and the immunological capacity. V. Modification of growth hormoneproducing cells in the adenohypophysis of neonatally thymectomized germ-

- free mice; An electron microscopical study. *Clin. Exp. Immunol.*, **9**, 889~901, 1971.
- 2) Fabris, N. : Immunodepression in thyroid-deprived animals. *Clin. Exp. Immunol.*, **15**, 601~611, 1973.
- 3) 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.*, **132**, 1176~1178, 1969.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Fabris, N., Pierpaoli, W., and Sorkin, E. : Hormones and the immunological capacity. IV. The immunodeficiency disease of the hypopituitary Snell-Bagg dwarf mouse. *Clin. Exp. Immunol.*, **9**, 227~240, 1971.
- 7) Pierpaoli, W., Baroni, C., Fabris, N., and Sorkin, E. : Hormones and immunological capacity. II. Reconstitution of antibody production in hormonally deficient mice by somatotrophic hormone, thyrotrophic hormone and thyroxin. *Immunology*, **15**, 217~230, 1969.
- 8) Pandian, M.R., and Talwar, G.P. : Effect of growth hormone on the metabolism of thymus and on the immune response against sheep erythrocytes. *J. Exp. Med.*, **134**, 1095~1113, 1971.
- 9) Cosma, J., Leonhardt, H., and Schwarz, J.A. : Influence of the thymus-corticotropin-growth hormone interaction on the rejection of skin allografts in the rat. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **249**, 387~401, 1975.
- 10) Pierpaoli, W., and Sorkin, E. : Relationship between thymus and hypophysis. *Nature*, **215**, 834~837, 1967.
- 11) Kalden, J.R., Margaret, M.E., Irvine, W.J. : The effect of hypophysectomy on the immune response. *Immunology*, **18**, 671~679, 1970.
- 12) Thrasher, S.G., Bernardis, L.L., and Cohen, S. : The immune response in hypothalamic-lesioned and hypophysectomized rats. *Int. Arch. Allergy, Appl. Immunol.*, **41**, 813~820, 1971.
- 13) Dumont, F., Robert, F., Bischoff, P. : T and B lymphocytes in pituitary dwarf Snell-Bagg mice. *Immunology*, **38**, 23~31, 1979.
- 14) Alqvist, J. : Endocrine influences on lymphatic organs, immune responses, inflammation and autoimmunity. Ed. Almqvist & Wiksell, Stockholm, Sweden, 1976.
- 15) Pandian, M.R., Gupta, P.D., and Talwar, G.P. : Presence of receptors for growth hormone on membranes of rat thymocytes. *Acta. Endocrinol.*, **78**, 781~790, 1975.
- 16) Aoki, N., Wakisaka, G., and Nagata, I. : Effects of thyroxine on T-cell counts and tumor cell rejection in mice. *Acta. Endocrinol.*, **81**, 104, 1976.
- 17) Ambrose, C.T. : The requirement for hydrocortisone in antibodyforming tissue cultivated in serum-free medium. *J. Exp. Med.*, **119**, 1027~1049, 1964.
- 18) Nagy, E., and Barcz, I. : Immunodeficiency in hypophysectomized rats. *Acta. Endocrinol.*, **89**, 530~537, 1978.
- 19) Glasgow, A.H., Nimberg, R.B., Menzoian, J.O., Saporoschetz, I., Cooperband, S.R., Schmid, K., and Mannick, J.A. : Association of anergy with an immunosuppressive peptide fraction in the serum of patients with cancer. *N. Engl. J. Med.*, **291**, 1263~1267, 1974.

(受付: 1980 年 4 月 12 日)