— 綜 説 —

免疫系による生体の統御

肝再生の過程で活性化する免疫系とその生物学的意義

横室 公三*

日本医科大学微生物学免疫学教室

Immunological control of homeostasis

The activation of immune system during liver regeneration and its role in vivo

Kozo Yokomuro

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

はじめに

免疫 immunity という言葉は元来 munus (義務, 租税) を免除されるというほどの意味であり, ある病原体の感染から回復した個体が, その再度の感染に抵抗を示し, 感染から免れる状態に名付けられたものである。したがって 初期の免疫学は, その名が示すように, 感染から生体を守る免疫系組織のもつ機序を解明することがすべてであったといって過言でない。感染から身を守るためには, 生体は, 外界から侵入した病原体である細菌やウイルスを迅速に認識し排除することが必要であり, 抗体や感作リンパ球は, そのために働くものと考えられてきた。その後, 免疫系が認識し排除するもの, すなわち抗原は, 病原体とは限らず, それ自身では全く無害なウマ血清アルブミンや人工的に合成された化学物質にまで及ぶことが明らかとなって, 生体がこの膨大な種類の抗原に応答する機序に関心が集まった。しかし, この時点でも, 抗原を「外界から侵入する異物」とする点では, 感染免疫と何ら異なるものではなかった。免疫学の進歩は, 免疫系が, 自己の体内に発生した腫瘍を抗原として認識しうることを明らかにし, 腫瘍免疫学の隆盛を見たが, ここで重要なことは, 免疫系が認識しうる異物は, 外界から侵入したものとは限らないことを明確にした点である。腫瘍免疫学は, 自己生体内で抗原が発生しうることを明らかにしたが, 抗原を「正常な生体には存在

しない異物」とする考えは, 感染免疫学における異物と変わるものではない。

こういった免疫学的認識の中で, 自己免疫現象を, 変性した自己抗原や免疫系の異常がもたらす免疫現象と考え, 自己免疫病につながるものととらえてきたことは当然のように思われる。免疫系が自己の正常組織によって活性化し, これを攻撃する恐ろしさを, 余すところなく表現した Ehrlich の「horror autotoxicus」という概念¹⁾が, 自己抗体を人為的に産生させる困難さに支持されて, 自己抗体に対応するリンパ球クローンは除去されるか, 増殖を阻止されるとする Burnet の禁止クローン (forbidden clone) の概念²⁾を生み出したといつてよい。この理論は, 多くの免疫学者に, 免疫系が自己の生体内に存在しない物質を抗原 (not self) として認識し活性化することを確信させた。

しかしながら, 近年, 免疫学の技術の進歩に伴って, 正常動物の血清中に, 多様な自己抗原に反応する自己抗体が検出される^{3,4)}。一方, 通常の免疫操作の過程でも, 用いた抗原とは無関係に, 自己の Ia 抗原と反応するリンパ球クローンの活性化することが明らかにされた^{5,6)}。このような自己抗原に対応する抗体やリンパ球クローンの存在は, Burnet 的禁止クローンの概念のみでは理解されぬものであった。

この問題を解く一つの糸口として, Jerne のイデオタイプ-抗イデオタイプ作業網説⁷⁾ (idiotype-anti-idiotypic network theory) は示唆に富んでいる。この

* 教授

説は、外界から生体内に侵入した抗原の刺激によって増量した抗体が、その抗体の抗原決定基である idiotope に対応する抗 idiotype 抗体の産生を惹起し、次いで抗 idiotype 抗体の増量が、抗抗 idiotype 抗体の産生を引き起こすという一連の反応である。この network を活性化する最初の抗原決定基 epitope は、network 中のいずれかの idiotope に等しいものと考え、Jerne は、idiotope を epitope の internal image of epitope と名付けたのである。外来抗原に曝される前に、まず自然抗体があるとする自然淘汰説を提唱する Jerne にとって、epitope は external image of idiotope と名付くべきものであり、この説は、正常な自己抗原 self の認識こそ not self の認識の基盤となるという概念を包含している。すなわち、免疫系の認識の repertoire は、自己抗原により規定され発達してきたものであり、その認識の repertoire の範囲内にある外界の物質、すなわち自己と同一か類似する物質のみが、抗原として免疫系を活性化しようというのである。

すべてのリンパ球のクローンが、いずれかの自己抗原に対応するものとすれば、ある条件下における自己抗原の急激な増減は、免疫系を活性化する可能性がある。事実、自己抗原である idiotope の急激な増量は、対応するリンパ球を活性化して抗 idiotype 抗体の産生を誘導し、引き続いて起こる抗抗 idiotype 抗体の増量によってその産生が抑制された⁹⁾。自己抗原の量的変動が免疫系を活性化するのは、免疫系の組織に限つ

た現象であるのか、あるいは免疫系以外の広範な組織においても起こりうる現象であるのか、もし起こりうるとすれば、活性化した免疫系の役割は何であるのかは興味深い問題である。

肝臓は極めて再生力の大きい臓器で、2/3 を切除したマウスの肝臓は、10 日から2週間の間に、形態学的にも機能的にもほとんど元の状態に復するといわれている⁹⁾。したがって、短期間に起こる自己抗原の増減が、免疫系に及ぼす影響を検討するには恰好のモデルとなる。われわれの教室では、1979 年以来、マウスの肝部分切除と再生の過程で、①免疫系が活性化するか否か、②免疫系が活性化するとすれば、その際、免疫応答が惹起されるか否か、③異物の侵入する機会の少ないこの実験系で免疫応答が惹起されるとすれば、その免疫応答の生物学的意義は何か等について検索を続けてきた。ここでは、この6年の間に得られた教室のデータを中心に、異物の認識と排除以外の免疫系の役割について論じてみたい。

1. 肝再生の過程で起こるリンパ系組織の活性化

(1) 活性化する脾細胞¹⁰⁾

肝の部分切除をうけ、再生過程にあるマウスの肝細胞に、切除後1日目で、核分裂の増強を認めることはほとんどないが、2日後にはその増強は最大となり、3日後には back ground level にまで戻る¹¹⁾。肝再生に伴って脾細胞数も増加し、肝切除後8日目頃には、非切除群の3~4倍に達する。この時、Waithe

図1 脾臓、骨髄、胸腺のガラス膠着性細胞の chemiluminescence response は、肝の部分切除によって、一過性に亢進する¹⁰⁾。

肝を部分切除後、継的に脾臓、骨髄、胸腺のガラス膠着性細胞を採取し、それらの活性化酸素産生能を chemiluminescence response で測定すると、いずれの臓器のガラス膠着性細胞も、一過性に亢進するのが分かる。

の方法に従って脾細胞の DNA 合成を測定すると、DNA 合成も次第に増大し、6 日目頃には peak に到達した。この DNA 合成の増加は、脾臓の T 細胞面

図 2 肝の部分切除後、脾臓のガラス膠着性細胞 (SAC) は、リンパ細胞を活性化する能力 (accessory function) が亢進する¹⁰⁾。

肝を部分切除後、継続的に脾臓のガラス膠着性細胞を採取し、マイトマイシン C 処理して、コーチゾン抵抗性胸腺細胞 (CRT) と 3 日間培養すると、胸腺細胞の DNA 合成が、sham operation したマウスの SAC を添加した対照群に比べ、有意に増大する。

分にも認められ、肝切除の影響が、T 細胞面分にまで及ぶことが知られる。

(2) 活性化する脾臓、胸腺、骨髓のガラス膠着性細胞¹⁰⁾

肝再生の過程で、T 細胞が活性化する際、リンパ細胞の活性化に重大な影響を与えるガラス膠着性細胞も活性化する。肝切除後、継続的に脾臓、骨髓、胸腺のガラス膠着性細胞を採取し、その活性の程度を、chemiluminescence response による活性酸素産生能を示標として測定すると、いずれの臓器の膠着性細胞も、切除後一過性に chemiluminescence response が増量する (図 1)。このことは、肝再生の過程で、活性酸素産生能の増大のみがガラス膠着性細胞に起こったことを意味するものではなく、chemiluminescence response が最大となる肝切除後 5 日目の脾臓のガラス膠着性細胞を胸腺細胞とともに培養すると、胸腺細胞の DNA 合成は、非切除マウスの膠着性細胞を添加した対照群に比し有意に増大する (図 2)。これらの結果は、肝再生の過程で、まず全身のリンパ組織のガラス膠着性細胞 (主としてマクロファージ系細胞群) が活性化し、次いでリンパ細胞が活性化することを示唆している (図 3)。

(3) 肝再生の過程で起こる免疫応答^{12,13)}

外界から異物の侵入することが極めて少ない肝再生の過程で、免疫応答が惹起されるとすれば、異物を排

図 3 肝の部分切除とその再生という、生体の局所に起こった刺激の波は、全身のマクロファージ系細胞を活性化し、次いでリンパ細胞を活性化して行く¹⁰⁾。

肝の部分切除という homeostasis の破綻と、再生というその修復の過程で、脾臓、骨髓、胸腺のガラス膠着性細胞 (主としてマクロファージ系細胞) の chemiluminescence response が一過性に亢進する状態を、細胞の大きさで表した。SAC に見られるように、chemiluminescence response の亢進に平行して、リンパ細胞を活性化する能力 (accessory function) を増強する。

除する以外の免疫系の役割を検索する一つの手掛りとなるものと思われる。6日前、肝臓を部分切除したマウスから分離した再生肝細胞を、マイトマイシンCで

図4 再生肝細胞は、in vitro で同系リンパ節細胞のDNA合成を亢進する¹²⁾。

6日前に肝を部分切除したマウスの再生肝細胞を、マイトマイシンC処理して、同系のリンパ節細胞と培養すると (syngeneic mixed hepatectomized liver-lymphocyte reaction: sML^HLR), リンパ節細胞のDNA合成が増強し、培養6日目に peak となる。培養9日後、DNA合成が back ground level となったところで、リンパ節細胞をよく洗浄し、新鮮な再生肝細胞とともに再度培養すると (secondary sML^HLR), DNA合成の peak は3日目となり、応答の促進するのが観察される。

処理して同系の正常リンパ節細胞と培養 (syngeneic mixed hepatectomized liver-lymphocyte reaction: sML^HLR) すると、リンパ節細胞のDNA合成は、培養後次第に増量し、培養6日後に peak となり、以後漸減して培養9日後には back ground level となった。このリンパ節細胞をよく洗浄後、再び新鮮な再生肝細胞とともに培養すると、DNA合成の peak は培養3日後となり、その合成の促進するのが観察された (図4)。一方、10日前に肝切除されたマウスのリンパ節細胞 (primed lymph node cell: pLNC) を、同系再生肝細胞とともに培養すると、異系の再生肝細胞と培養した group に比し、培養2日後のDNA合成は著明に増加するが、培養4日後には逆転し、異系肝細胞とともに培養した group で、より大となった (表1)。培養2日後、pLNCのDNA合成が、同系の再生肝細胞によってより増大するのは、肝再生の過程で、in vivo で自己抗原によって活性化したリンパ節細胞が、in vitro において、同系の再生肝細胞で再度刺激された結果と考えることができる。一方、培養4日後の結果は、異系肝細胞との間に起こった mixed lymphocyte reaction (MLR) を反映したものと思われる。したがって、この pLNC の応答は、記憶と特異性をもつ二次免疫応答であり、in vivo においてリンパ節細胞に、自己抗原によって免疫応答が惹起されたことを示唆している。

in vivo で活性化したリンパ節細胞は、MLRや syngeneic mixed lymphocyte reaction (sMLR) を抑制する。このことは、肝再生の過程で、活性化する免疫応答の生体内における意義を知る上で、大変興味

表1 肝の部分切除後10日を経たマウスのリンパ節細胞 (pLNC) を再生肝細胞で刺激すると、二次免疫応答を示す¹²⁾。

HEP liver cells from	DNA synthesis (Δ cpm) on day 2 and 4 of lymphocytes from		
	BALB/c	C ₅₇ BL/6	C ₃ H/He
day 2			
BALB/c	25319 $\pm$ 4208	2025 $\pm$ 148	2395 $\pm$ 516
C ₅₇ BL/6	2814 $\pm$ 217	19679 $\pm$ 1410	3975 $\pm$ 404
C ₃ H/He	2452 $\pm$ 107	1744 $\pm$ 498	39898 $\pm$ 680
day 4			
BALB/c	1781 $\pm$ 301	11227 $\pm$ 698	12697 $\pm$ 650
C ₅₇ BL/6	6122 $\pm$ 212	884 $\pm$ 133	7398 $\pm$ 305
C ₃ H/He	9021 $\pm$ 190	11340 $\pm$ 291	2200 $\pm$ 252

10日前に肝の部分切除をうけた BALB/c, C₅₇BL/6, C₃H/He マウスのリンパ節細胞 (pLNC) を、肝の部分切除後6日目の、マイトマイシン処理した再生肝細胞とともに2日および4日間培養し、リンパ細胞の増殖を ³H-チミジンの取り込みで測定した。リンパ節細胞の増殖は、同系の再生肝細胞と培養された時 (□) にのみ促進、かつ増強することから、この応答が免疫応答であることが理解される。

表 2 肝の部分切除を受けたマウスのリンパ節細胞 (pLNC) の syngeneic Mixed Lymphocyte Culture (sMLR) に対する抑制は、遺伝的支配をうけている¹³⁾.

sMLR	Test cells added to sMLR				
	Donor strains	Regions of identity	DNA synthesis (cpm)		Reduction (%)
			n. LNC	p. LNC	
B10	B10	all	3493 ± 76	934 ± 64	92
B10A		—	1165 ± 151	997 ± 263	32
B10A(5R)		KAB	1284 ± 392	573 ± 103	90
ATL		—	3539 ± 381	3407 ± 626	5
B10	B10A	—	1375 ± 326	1196 ± 174	27
B10A		all	1068 ± 36	519 ± 71	100
B10A(5R)		JECSD	1387 ± 266	1608 ± 102	0
ATL		ABJED	6051 ± 784	1605 ± 130	85

B10, B10A, B10A(5R), および ATL のリンパ節T細胞を responder とし、同系の脾細胞を stimulator とした sMLR に、10 日前に肝の部分切除を行った B10 および B10A マウスのリンパ節細胞 (pLNC) をマイトマイシンC処理し加え、6 日間培養を行った。sMLR と pLNC との間で、I-A (I-B) 亜領域の一致している時のみ、強い抑制が見られた。

表 3 肝の部分切除を受けたリンパ節細胞(pLNC)の Mixed Lymphocyte Culture (MLR) に対する抑制は、MLR の responder との間に遺伝的支配があり、stimulator との間にはない¹³⁾.

MLR		Test cells added to MLR				
Stimulator cells	Responder cells from	Donor strains	Regions of identity	DNA synthesis (cpm)		Reduction (%)
				n. LNC	p. LNC	
SJL	B10	B10	all	20148 ± 773	11431 ± 927	50
	B10A		—	22677 ± 586	25640 ± 1835	0
	B10A(5R)		KAB	20287 ± 2855	9780 ± 90	55
	ATL		—	19980 ± 1730	29610 ± 2847	0
	B10	B10A	—	18001 ± 79	16234 ± 1175	12
	B10A		all	23666 ± 2946	13006 ± 215	48
	B10A(5R)		JECSD	18572 ± 2782	16643 ± 2521	11
	ATL		ABJED	22706 ± 2333	14802 ± 1931	37

B10, B10A, B10A (5R), および ATL のリンパ節T細胞を responder とし、SJL の脾細胞を stimulator とした MLR に、10 日前に肝の部分切除を行った B10 および B10A マウスのリンパ節細胞 (pLNC) をマイトマイシンC処理し加え、4 日間培養を行った。MLR の responder cell と pLNC の間で、I-A (I-B) 亜領域の一致している時のみ強い抑制が見られ、stimulator cell との間には、特に遺伝的拘束性はない。

深い。マイトマイシンC処理した脾細胞を、同系のリンパ節細胞とともに培養する (sMLR) ことによって起こる DNA 合成の増加は、自己抗原に対応するリンパ細胞の活性化のモデルといわれている¹⁴⁻¹⁶⁾。この sMLR に、pLNC をマイトマイシンC処理して加えると、添加する pLNC の数に応じて sMLR が抑制される。この抑制は、遺伝的に厳密な支配を受けており、pLNC が抑制活性を発揮するためには、sMLR との間に Major Histocompatibility Complex (MHC) の I-A, I-B 亜領域の一致を必要とした (表 2)。pLNC による MLR の抑制も遺伝支配を受けてい

るが、この際には、pLNC は MLR の responder cell と、I-A, I-B 亜領域が一致した時のみ抑制活性を示し、stimulator cell との間には特に遺伝的拘束性は認められなかった (表 3)。さらに興味あることには、BALB/c マウスの pLNC は、BALB/c および CB-20 マウスの sMLR を抑制するが、pLNC をマイトマイシンC処理した同系再生肝細胞とともに培養 (secondary sML^HLR) することにより得た primed pLNC (ppLNC) は、BALB/c マウスの sMLR は抑制するが CB-20 マウスの sMLR を抑制することはなかった (表 4)。CB-20 と BALB/c マ

表 4 pLNC を再生肝細胞で再刺激して得られたリンパ節細胞 (ppLNC) の sMLR に対する抑制は, Ig region の制御をうける¹⁹⁾.

sMLR	Donor Strain	Test cells added to sMLR				
		DNA synthesis(cpm)				
		n. LNC	p. LNC	Reduction(%)	ppLNC	Reduction(%)
BALB/c	BALB/c	7475 ± 49	2825 ± 132	62	3408 ± 23	88
CB-20	BALB/c	4493 ± 113	2151 ± 408	52	4822 ± 157	0
BALB/c	CB-20	11410 ± 801	2356 ± 116	79	9865 ± 103	22
CB-20	CB-20	15673 ± 585	4269 ± 559	73	3475 ± 716	82

BALB/c あるいは CB-20 マウス (BALB/c と Ig region をことにする congenic line) の pLNC を, 同系の再生肝細胞とともに培養し ppLNC を調整した. この ppLNC をマイトマイシン C で処理し, BALB/c あるいは CB-20 の sMLR に加え培養すると, ppLNC と sMLR の間で Ig region が一致する時のみ sMLR は抑制される. この際にも, pLNC は両 sMLR を抑制している.

ウスとは, Ig region の異なる congenic line であり, ppLNC が抑制活性を発揮するためには, sMLR との間に Ig region の一致を必要とすることが理解される.

肝再生の過程で, 活性化したマクロファージ系細胞を介してリンパ細胞が活性化し, 自己抗原に対応する免疫応答が惹起される可能性が高い. この一次応答を惹起する自己抗原の性状は明らかではないが, 自己抗原に対応するリンパ細胞は, Ia⁺ 細胞を介して活性化する¹²⁾. したがって, 肝再生の初期に出現する抑制性細胞は, 免疫応答遺伝子 (immune response genes, Ir genes) で制御されることになる. このようなリンパ細胞の増殖は, リンパ細胞上に発現している Ig gene products を増量させる. この products の増量が, これを認識する抑制性細胞を増量させると仮定すれば, 肝の部分切除により起こった homeostasis の破綻と, 再生というその修復の過程で, 抑制性細胞の regulatory circuit (恐らく idiotype-antiidiotype network) が展開することになる.

2. 肝再生の過程で起こる免疫学的自己認識の変化

ある組織と一緒に, 肝臓を移植された動物では, その組織のみ移植された動物に比べ, 移植された臓器の拒絶が著明に遅延するという報告がある¹⁷⁻¹⁹⁾. このことは, 肝臓が免疫系細胞の異物認識に関係の深い臓器であることを示唆している. さらに, 肝細胞, 殊に胎児肝細胞が, 強い免疫抑制活性を示すところから²⁰⁻²²⁾, 肝臓は個体発生の過程で, 免疫学的自己認識に重大な影響を与える臓器であろうと考えられている. したがって, α -fetoprotein を初めとし, 多くの胎児抗原が一過性に出現する再生肝細胞²³⁻²⁵⁾ もまた自己認識に影響を与えることが想像される. 事

図 5 F1 マウスに, 親マウスの脾細胞を静注すると, F1 anti-parental autoreactive CTL の誘導が抑制される¹¹⁾.

肝を部分切除した (BALB/c × C₅₇BL/6) F1-CB 6 F1-マウスに, 肝切除後 4 日目に, 親の C₅₇BL/6 マウスの脾細胞を静注すると, F1 anti-parental autoreactive CTL の誘導が強く抑制される. 用いたマウスとは異なる系のマウスに対する CTL の誘導には変化がなく, F1 マウスは, 肝の部分切除後 4 日目頃に遭遇した抗原に, 寛容となることが分かる.

実、4日前に、2/3 肝部分切除された (BALB/c × C₅₇BL/6) F1 (CB 6 F1) マウスに、一方の親である C₅₇BL/6 マウスの脾細胞を静注すると、静注された C3CF1 マウスは、数週に渡って、C₅₇BL/6 マウスに対する自己反応性細胞障害性T細胞の誘導が抑制される。この C3CF1 マウスは、異系のマウスに対しては、通常と変わらぬ免疫応答を示すところから、免疫学的寛容状態が誘導されたものと思われる。このような寛容状態の誘導には、肝切除後4日前後という極めて限られた時期に、脾細胞を注入する必要がある(図5)。このことは、生体が、肝再生のある限られた時期に遭遇した抗原を寛容原として認識することを示唆したもので、その機序は極めて興味深い。

終わりに

肝の部分切除と再生の過程で、免疫系は活性化し、免疫応答が惹起される。この活性化した免疫系が、肝再生にいかなる影響を及ぼすかは明らかではないが、想像されるその作用を次の二つにまとめることができる。第一は、肝再生に伴って起こる免疫系の活性化が、肝再生に障害的に働くと考ええるものである。生体の homeostasis の破綻は、免疫系を制御する network のある局所を刺激し免疫系を活性化するが、その結果、自己の blast cell や再生肝細胞を障害する自己反応性細胞障害性細胞が出現し、肝再生を障害する。したがって、肝再生が円滑に進むためには、活性化した免疫系に dominant に出現する抑制性マクロファージ²⁸⁾や抑制性T細胞¹³⁾によって、免疫系を沈静化する必要があるとするものである。第二は、活性化した免疫系細胞が、肝再生を積極的に助けると考えるもので、活性化した免疫系細胞は、直接あるいは分泌する活性物質を介して、肝再生を促進あるいは停止させるとするものである。事実、in vitro において、poly IC で活性化した脾臓のガラス膠着性細胞を肝切除したマウスに静注すると、肝再生は著明に抑制される²⁷⁾。肝再生の過程で、同様の活性化が、肝実質細胞を取り巻く非肝実質細胞に起こる可能性を否定することはできない。第一の仮説は、免疫系が自己の homeostasis の破綻によって活性化することを認めながらも、その活性化は、無目的で偶然のものとするのに対し、第二の仮説は、免疫系が肝再生に積極的に参加することを予想している。いずれの仮説が正しいのか、あるいは、全く異なる第三の仮説に真実があるのかは今後の研究を待たねばならない。いずれにしても、免疫系

と名付けられた故に、その役割を、侵入する異物の認識と排除にのみあるとする考えを、再考せねばならぬ時期にあるように思われる。

文 献

- 1) Ehrlich, P. : Collected Studies on Immunity (translated by Bolduan, C.), New York, Wiley, 1906.
- 2) Burnet, M. : 免疫理論 : クローン選択説. 山本正, 石橋幸雄, 大谷杉士訳, 岩波書店, 東京, 1958.
- 3) Daar, A.S. and Fabre, J.W. : Organ-specific IgM autoantibodies to liver, heart and brain in man ; Generalized occurrence and possible functional significance in normal individuals, and studies in patients with multiple sclerosis. Clin. Exp. Immunol., **45**, 37~47, 1981.
- 4) Avrameas, S., Guilbert, B. and Dighiero, G. : Natural antibodies, against tubulin, actin, myoglobin, thyroglobulin, fetuin, albumin and transferrin are present in normal human sera and monoclonal immunoglobulins from multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia may express similar antibody specificities. Ann. Immunol. (Paris), **132 C**, 231~236, 1981.
- 5) Dos Reis, G.A. and Shevach, E.M. : The syngeneic mixed leucocyte reaction represents polyclonal activation of antigen-specific T lymphocytes with receptors for self-Ia antigens. J. Immunol., **127**, 2456~2460, 1981.
- 6) Glimcher, L.H. and Shevach, E.M. : Production of autoreactive I-region restricted T cell hybridomas. J. Exp. Med., **156**, 640~645, 1982.
- 7) Jerne, N.K. : Towards a network theory of the immune system. Ann. Immunol. (Inst. Pasteur), **125 C**, 373~389, 1974.
- 8) Kelsoe, G. and Cerny, J. : Reciprocal expansions of idiotypic and anti-idiotypic clones following antigen stimulation. Nature, **279**, 333~334, 1979.
- 9) Meister, V.V. : Rekreation des Lebergewebes nach Abtragung ganzer Leberlappen. "Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie" (Ziegler, E. ed.), Gustav Fisher Verlag, Stuttgart, 1894.
- 10) 本間博 : 免疫系による生体の統御 ; 肝再生の過程で活性化するマクロファージ系細胞の解析. アレルギー, **34**, 460~468, 1985.
- 11) 高橋秀実 : 肝再生の過程でおこる免疫系の変動 ; 所謂 F1 anti-parental autoreactive CTL 活性の検索. 肝臓, **26**, 708~716, 1985.
- 12) Miyahara, S., Yokomuro, K., Takahashi, H. and Kimura, Y. : Regeneration and the immune system. I. In vitro and in vivo activation of lymphocytes by liver regeneration and the role of Kupffer cells in stimulation. Eur. J. Immunol., **13**, 878~883, 1983.
- 13) Yokomuro, K., Miyahara, S., Takahashi, H. and Kimura, Y. : Regeneration and the immune system. II. Suppressor activities of lymphocytes activated in vivo by liver regeneration and their genetic control.

- Eur. J. Immunol., **13**, 883~889, 1983.
- 14) Weksler, M.E. and Kozak, R. : Lymphocyte transformation induced by autologous cells. V. Generation of immunologic memory and specificity during the autologous mixed lymphocyte reaction. J. Exp. Med., **146**, 1833~1838, 1977.
- 15) Yamashita, U., Ono, S. and Nakamura, H. : The syngeneic mixed leucocyte reaction in mice. I. The cellular and genetic mechanism of the syngeneic mixed leucocyte reaction. J. Immunol., **128**, 1003~1009, 1982.
- 16) Yamashita, U., Ono, S. and Nakamura, H. : The syngeneic mixed leucocyte reaction in mice II. The I region control of suppressor T cell activity induced in the syngeneic mixed leucocyte reaction. J. Immunol., **128**, 1010~1017, 1982.
- 17) Houssin, D., Gigou, M., Franco, D. and Bismuth, H. : Specific transplantation tolerance induced by spontaneously tolerated liver allograft in inbred strains of rats. Transplantation, **29**, 418~419, 1980.
- 18) Kamada, N., Pavies, H.F.S. and Roser, B.J. : Fully allogeneic liver grafting and the induction of donor-specific unreactivity. Transpl. Proc., **13**, 837~841, 1981.
- 19) Kamada, N. and Wight, D.G.D. : Antigen-specific immunosuppression induced by liver transplantation in the rat. Transplantation, **38**, 217~221, 1984.
- 20) Bortin, M.M., Rimm, A.A. and Saltzstein, E.C. : Graft-vs-Host Inhibition. IV. Production of allogeneic radiation chimeras using incubated spleen and liver cell mixtures. J. Immunol., **107**, 1063~1070, 1971.
- 21) Globerson, A., Zinkernagel, R.M. and Umiel, T. : Immunosuppression by embryonic liver cells. Transplantation, **20**, 480~484, 1975.
- 22) Globerson, A. and Umiel, T. : Ontogeny of suppressor cells. II. Suppression of graft-host and mixed leucocyte culture responses by embryonic cells. Transplantation, **26**, 438~442, 1978.
- 23) Church, R.B. and McCarthy, B.J. : Ribonucleic acid synthesis in regenerating and embryonic liver. I. The synthesis of new species of RNA during regeneration of mouse liver after partial hepatectomy. J. Mol. Biol., **23**, 459~475, 1967.
- 24) Bonney, R.J., Hopkins, H.A., Walker, P.R. and Potter, V.R. : Glycolytic isoenzymes and glycogen metabolism in regenerating liver from rat on controlled feeding schedules. Biochem. J., **136**, 115~124, 1973.
- 25) Sell, S., Nichols, M., Becker, F.F. and Leffert, H.L. : Hepatocyte proliferation and α_1 -fetoprotein in pregnant, neonatal, and partial hepatectomized rats. Cancer Res., **34**, 867~871, 1974.
- 26) 野田泰嗣, 宮原成子, 高橋秀実, 横室公三, 代田明郎, 木村義民 : 免疫系による生体の統御. V. 肝再生と免疫応答—活性化する抑制性マクロファージの解析—. 日本免疫学会総会記録, **13**, 730~731, 1983.
- 27) 竹下俊行, 高橋秀実, 横室公三, 木村義民, 室岡一 : 免疫系による生体の統御. XI. Poly IC により活性化したガラス膠着性脾細胞の静注によって起こる肝再生の抑制. 日本免疫学会総会記録, **14**, 173, 1984.

(受付 : 1985 年 9 月 5 日)