

家兎虫樣突起細胞의 特異抗原 및 Mitogen에 對한 反應*

全北大學校 醫科大學 微生物學教室

河 大 有

=Abstract=

Response of Rabbit Appendix Cells to Specific Antigen and Mitogen

Tai-You Ha, M.D.

Dept. of Microbiology, Jeonbug University Medical School, Korea

Despite a number of recent studies on appendix its function appears to remain unknown. The present studies were undertaken in order to extend and confirm the previous studies concerning the role of appendix in immune response.

An early hemagglutinin response of mercaptoethanol sensitive antibody (IgM antibody) in rabbit injected intravenously (i.v.) with 200 mcg of bovine gamma globulin (BGG) was abolished by lethal whole body irradiation (900 r), but preserved in animals whose appendix and bone marrow were shielded during irradiation. Late formation of mercaptoethanol resistant antibody (IgG antibody) and the development of memory in bone marrow shielded animals were not affected by irradiation of the appendix.

Formation of either IgM or IgG antibody to sheep red blood cells (SRBC) injected i.v. as determined by direct plaque forming cell (DPFC) technique in spleen were effectively abolished by appendectomy, thymectomy, or both followed by irradiation. When bone marrow was shielded in combination with autologous appendix reconstitution, DPFC response was about 5 times greater than the sum of two. Lysed appendix cells failed to restore the response. Lethally irradiated rabbits restored with combination of autologous appendix and thymus cells showed DPFC responses which were essentially normal.

Three pools of appendix were obtained by manual separation technique and were stimulated with soluble concanavalin A (Con A), phytohemagglutinin-P (PHA) and pokeweed mitogen (PWM). Rabbit appendix cells responded to Con A, PHA and PWM. Cells of thymus dependent area (TDA) of the appendix were relatively enriched in their response to T cell mitogens compared to dome and follicle cells. The PHA/Con A responsive ratio of appendix TDA subpopulation was high, indicating that Con A responsive cells have a wider distribution among appendix. This finding showed that interfollicular area of the appendix is thymus-dependent.

The present studies confirmed other evidence that the rabbit appendix cells itself are unable to form antibody and T lymphocytes in appendix TDA may be heterogenous, and that the appendix cells are synergistic with either bone marrow or thymus cells in the early hemagglutinin on splenic antibody response to BGG or SRBC.

* 本 論文의 要旨은 1975年 4月 26日 第35次 大韓微生物學會
春季學術大會에서 發表하였음

緒 論

近來에 淋巴組織을 中樞淋巴系와 末梢淋巴系로 區分하고 있다. 哺乳動物에 있어서는 中樞淋巴組織은 胸腺이며 이 臟器는 自己自身은 體液性抗體를 直接產生치 않으나 體液性 및 細胞性免疫反應을 調節하며 末梢淋巴系는 淋巴球, 淋巴節, 脾臟 및 骨髓라고 한다¹⁾. 鳥類에 있어서는 胸腺以外에도 Fabricius 囊이 中樞淋巴組織으로서 體液性免疫反應을 調節하고 있음이 明確히 究明되었다.

最近 免疫學이 顯著히 發展하고 있고 또 哺乳動物에서 Fabricius 囊과 같은 機能을 가진 淋巴組織을 찾으려는 研究가 活發함에도 不拘하고 아직도 哺乳動物에서 鳥類에 있는 Fabricius 囊에 該當하는 確實한 臟器를 찾지 못하고 있으며 腸關連淋巴組織(GALT, gut-associated lymphoid tissue) 即 虫樣突起, Peyer's patch 및 正圓囊(sacculus rotundus) 등을 Fabricius 囊과 相應하는 臟器(bursa-equivalent organ)라고 推定할수 있는 諸報告²⁻⁸⁾가 있다. 特히 最近 Waksman 等⁹⁾은 家兔虫樣突起에 關한 一連의 研究業績을 基盤으로 機能解剖學的研究을 通하여 虫樣突起를 形態學的 및 機能的으로 dome, thymus-dependent area(TDA) 및 follicle 等 3部分으로 區分하고 있다. 그들은 dome 이 中樞淋巴組織이며 follicle 은 amplifying organ 이라고 報告하였다. Craig 等¹⁰⁾은 虫樣突起에 immunoglobulin G (IgG), IgM 와 IgA 形質細胞가 있다고 報告하였으며 Kamin 等¹¹⁾은 虫樣突起에도 胸腺과 脾臟에 存在하는 suppressor cell 이 있어 免疫調節을 한다고 報告하였다.

著者는 虫樣突起의 免疫學的役割에 關하여 興味를 느끼고 이에 關한 몇가지 實驗을 實施하여 興味있는 結果를 얻었기에 報告하고자 한다.

實驗材料 및 方法

實驗動物: 外見上 健康한 體重 2~2.5 kg 의 成熟한 白色家兔를 雌雄區別없이 實驗에 使用하였다.

手術 및 X-線照射: 2.5% thiopental sodium 溶液 1~3 ml 를 靜脈에 注射하여 麻酔한 後 手術을 施行하거나 또는 X-線照射를 實施하였다. 照射는 Westinghouse 250 kv machine 을 使用하여 900 r 를 全身照射(X) 하였으며 照射量은 Victoreen 1,000 r chamber 와 Victoreen 2269 electrode 로 monitoring 하였다.

實驗動物은 兩側膝窩淋巴節을 摘出(Px)하였으며 照射하는 동안 兩側後肢를 4 mm 두께의 鉛板으로 shielding 하여 骨髓를 保護(Bs)하거나 8 mm 두께의 鉛板으로 虫樣突起를 保護(As)하였다. 또한 膝窩淋巴節을 摘出하고 骨髓와 虫樣突起를 함께 保護하여 照射(Px Bs AsX)하였다. 正常(N) 家兔, Px, PxX 및 PxBsX 動物을 對照群으로 使用하였다. 必要에 따라 虫樣突起나 胸腺을 切除하여 實施하였다.

抗原: Bovine γ -globulin (BGG, Cohn fraction II, Reheis Chemical Co., Chicago) 200 μ g 를 耳靜脈에 注射하였으며 第2次注射는 第1次注射後 28日에 200 μ g 를 다시 耳靜脈에 注射하였다. 對照抗原은 crystalline hen ovalbumin(Nutritional Biochemicals Corporation, Cleveland, Ohio)을 使用하였다.

抗體價測定: 家兔로부터 抗原注射 即前 그리고 注射後 4日間隔으로 24日 또는 28日까지 採血하고 血清을 分離하여 -20°C 에 保管하여 各動物의 抗體價를 測定하였다. 모든 血清은 抗體價를 測定하기 前 56°C 에 30分間 非働化하고 緋羊血球(SRBC)로 吸收하였다. 抗體價의 測定은 前報¹²⁾와 같이 實施하였다. 簡記하면, formalin 및 tannic acid 로 處理한 SRBC에 BGG 를 感作하여 microtitration 手技에 依해 測定하였으며 0.1 N 2-mercaptoethanol (2-ME, Eastman Kodak Co., Rochester, N.Y.)로 血清을 處理하여 2-ME 에 感受性(MES) 抗體를 測定하고 그 外에도 2-ME 耐性(MES) 抗體價를 測定하였다. MES 抗體를 IgM 抗體, MER 抗體를 IgG 抗體로 判讀하였다.

溶血斑形成細胞檢査: 家兔에 生理的 食鹽水로 3回 洗滌한 SRBC(2×10^9)를 靜脈注射하여 免疫하였으며 免疫後 5日에 脾臟을 摘出하여 細胞浮游液을 만들어 Jern 等¹³⁾이 發表한 檢査法을 多少 修正하여 前報¹⁴⁾와 같이 直接溶血斑形成細胞(direct plaque forming cell)을 檢査하였다.

第1群의 實驗動物은 虫樣突起切除(Ax)後 X-線照射하였으며 照射後 自家虫樣突起細胞(autologous appendix cell) $1 \sim 5 \times 10^9$ 를 注入(reconstitution)하고 3~4時間後에 SRBC 로 免疫하였다. 第2群의 實驗動物은 胸腺切除(Tx)만을 施行하거나 Tx 와 Ax 를 함께 施行하고 自家虫樣突起細胞나 또는 胸腺細胞를 注入하거나 虫樣突起細胞와 胸腺細胞를 함께 轉嫁하였다. 對照로는 正常動物을 使用하였으며 必要에 따라 陽性 對照로 脾臟細胞를 轉嫁한 때도 있었다.

虫樣突起細胞亞型(Subpopulation)의 分離: Waksman 等⁹⁾이 記述한 方法에 따라 實施하였다. 即 于失

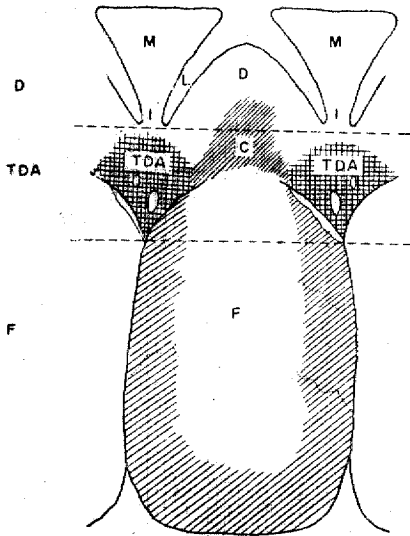


Fig. 1. Schematic cross-section of appendix.

內腔層과 漿膜層을 forceps 로 分離하고 3-inch Q-Tip (Chesebrough-Pond's, New York, N.Y.)으로 第1圖에서 보는 바와 같이 兩側面을 Medium 199에 scraping 하여 細胞浮遊液을 만들고 이를 TDA 細胞라 하였다. Dome 과 固有板의 "mushroom"을 包含한 內腔層으로부터 얻은 細胞를 D라고 하였으며 follicle 에 있는 漿膜層에서 얻은 細胞를 F라 하였다. 이렇게 하여 얻은 細胞의 數는 第1表와 같았다.

Table 1. Average cell yields

Organ	Yields of cells $\times 10^8$
Appendix	64.7 (59.6~75.0)*
Dome	3.5 (2.4~5.3)
TDA	6.9 (3.8~10.7)
Follicle	24.2 (14.6~34.2)

* Figures in parenthesis indicate range of value

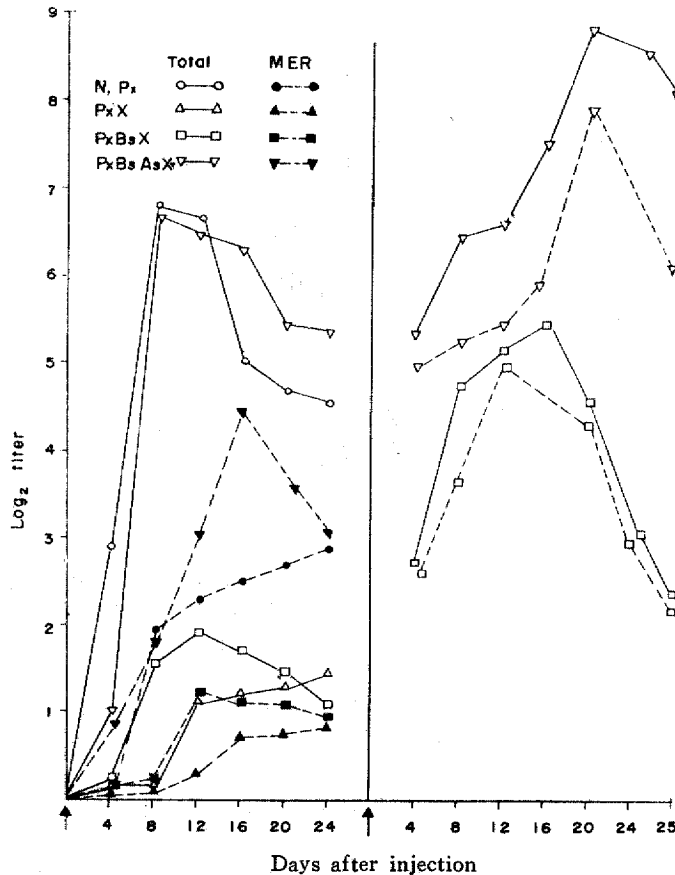


Fig. 2. Hemagglutinin responses in normal and different treatment rabbits. (Abbreviations and others; See Text)

Table 2. Comparison of early primary and secondary hemagglutinin response in rabbits of different treatment groups

Treatment	HA titers (log 2)±S.E.*			
	Primary		Secondary	
	Total**	MER	Total	MER
N, Px	6.8±0.6	1.9±0.4	5.2±0.8	4.8±0.4
PxX	0	0	ND	ND
PxBsX	1.5±0.4	0.2±0.1	4.8±0.7	3.7±0.6
PxBsAsX	6.6±0.5	1.8±0.2	6.6±0.4	5.4±0.9

* Primary and secondary titers at 8 days after primary and secondary injections of 200mcg of alum-precipitated BGG, i.v., at 0 and 28 days.

** Total and MER: Titers before and after treatment of each serum with 2-mercaptoethanol.

*** ND; Not done.

Mitogen 및 세포배양: Mitogen 으로는 concanavalin A (Con A, Calbiochem., San Diego, Calif.), phytohemagglutinin-P (PHA, Dibco Laboratories, Detroit, Michigan)와 pokeweed mitogen (PWM, Grand Island Biological Co., Grand Island, N.Y.)을 사용하였다.

림프구 배양은 각 세포를 Medium 199 1ml에 2×10^6 세포가 포함되어도록 조절하여 이를 시험관에 1ml씩 분注하고 mitogen 을 注加하여 37°C의 CO₂ 부나기에 72 시간 배양하였다. 48시간 배양後 tritiated thymidine (³HT, specific activity 6.7 Ci/mM, New England Nuclear, Boston, Mass.) 1 μCi 를 배양 시험관에 加하여 前報^{15,16}와 같이 harvest 하고 process 하여 liquid scintillation counter 로 ³HT의 DNA 에로의 incorporation 을 測定하였다.

實驗成績

X-線照射動物 및 虫様突起保護動物의 抗體形成: 各實驗動物은 第2圖에서 보는 바와 같았다. 200 μg의 BGG를 正常 및 Px動物에 注射했을때 主로 IgM 抗體가 產生되었다. 即 MES 抗體는 BGG 注射後 4日에 出現하고 8日에는 最高에 達하였으며 12日부터는 漸次 消失되었다. 그러나 MER 抗體는 MES 抗體價에 比해서 그 抗體價는 낮으나 8日에 出現하여 漸次 上昇하였다. PxX 家兎에 있어서는 MES 및 MER 抗體가 第1次 抗原注射後 8日에도 第2圖 및 第2表에서 보는 바와 같이 거의 出現하지 않았으며 그 以後에도 抗體形成은 大端히 微弱하였다. PxBsX動物의 抗體價도 第1次 免疫後는 PxX動物의 그것과 大差가 없었으나

第2次 免疫後의 抗體價는 大端히 增加하였다(第2圖參照). 그러나 이때 虫様突起를 保護하면 即 PxBsAsX 家兎는 第1 및 2次注射後 MES 및 MER 抗體價 特히 MES 抗體價는 매우 높았다. 따라서 虫様突起細胞가 抗體 特히 IgM 抗體形成에 密接한 關係가 있음을 알 수 있었다.

Table 3. Synergism of appendix and bone marrow in splenic plaque-forming cell response to sheep erythrocytes

Experimental group	Cell type injected	Average DPFC/10 ⁶ * spleen cells
Normal, unimmunized	None	0.6
Normal, immunized	None	357
Ax+900 r	BM**	8.8
Autologous	A	11.0
	A+BM	97
	A-K+BM	4.8
	SPL	148

* DPFC; Direct plaque-forming cells

** Ax, Appendectomy; A, 1 to 5×10^6 appendix cells; A-K, Lysed appendix cells; SPL, Spleen cells ($1 \sim 5 \times 10^6$); BM, Bone marrow shielding

림프細胞의 溶血斑形成細胞: Ax와 Tx를 實施하고 全身照射를 하면 溶血斑形成反應(PFC反應)은 正常群의 PFC反應에 比해 거의 完全히 消失되었으나 骨髓를 照射時 保護하거나 또는 照射後 自家虫様突起細胞나 또는 胸腺細胞를 轉嫁하면 多少 回復되었다. 照射時 骨髓 保護와 自家虫様突起細胞 注入을 併行하면 PFC反應은 第3表에서 보는 바와 같이 骨髓保護나

Table 4. Synergism of appendix and thymus cells in splenic plaque-forming cell response to sheep erythrocytes

Experimental group	Cell type injected	Average DPFC/10 ⁶ spleen cells
Normal, unimmunized	None	0.6
Normal, immunized	None	357
Tx+900 r autologous	T*	5
TxAx+900 r autologous	A+T	410

* T, Thymus cells; Tx, Thymectomy; A, Appendix cells
Ax, Appendectomy

또는 虫樣突起細胞注入을 單獨 施行할 때 나타난 反應보다 約 10倍增加하였으며 骨髓保護단을 實施하여 얻은 PFC 反應과 自家虫樣突起細胞만을 轉嫁해서 얻은 反應의 和보다 約 5倍 增加하였다. 虫樣突起細胞를 數回 freezing-thawing 해서 死滅시켜 注入했을 때는 PFC 反應은 回復되지 아니 하였다.

또한 虫樣突起細胞와 胸腺細胞를 함께 TxAxX 動物에 注射했을 때는 第4表와 같이 PFC 反應은 正常으로 完全히 回復되었다.

虫樣突起細胞의 mitogen에 對한 反應: 第3圖 및 第5表에서 보는 바와 같이 TDA 細胞의 PHA, ConA 및 PWM에 對한 反應이 全虫樣突起細胞, D 그리고 F의 그것들에 對한 反應보다 높았으며 D의 PHA 및 ConA에 對한 反應은 F의 그것들에 對한 反應보다 높았으나 PWM에 對한 反應은 F보다 낮았다(ConA 및 PWM에 對한 反應曲線圖省略).

T細胞에는 여러가지 subpopulation이 있음이 알려졌는데¹⁷⁾ 虫樣突起細胞는 如何한가를 알아보고자 PHA/ConA 反應率을 觀察하였는 바 第6表에서 보는 바와 같이 PHA 反應細胞보다 ConA 反應細胞가 더 많았다.

Table 5. Response of appendix subpopulation to mitogens

Mitogen (Optimal conc)	% of whole appendix response by subpopulation ± S.E.		
	Dome	TDA	Follicle
PHA	84 ± 8.2	139 ± 25.4	43.5 ± 8.6
ConA	89.2 ± 10.1	132.1 ± 10.7	60.4 ± 9.5
PWM	60.3 ± 13.5	238.4 ± 48.6	128.2 ± 44.6

* Average value for a total of five animals

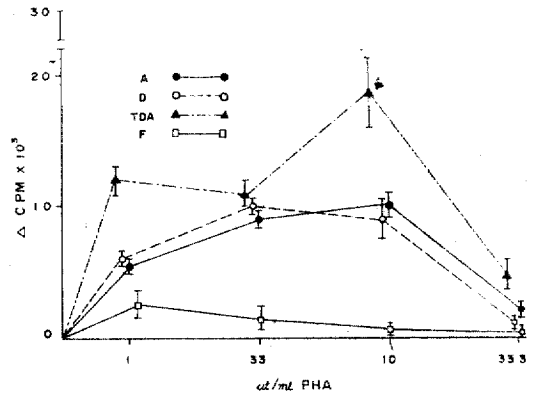


Fig. 3. Dose-response curve of appendix subpopulations to PHA.

考 按

Draper 등¹⁸⁾은 成熟家兔의 虫樣突起를 切除하면 抗體形成에는 아무런 影響을 미치지 않는다고 報告하였으나 Archer 등¹⁹⁾과 Cooper 등²⁰⁾은 分娩即時 虫樣突起 切除를 實施하면 抗體產生能이 多少 低下되었다고 報告하였다. 그리고 虫樣突起切除와 全身照射를 實施하면 蛋白質抗原²⁰⁾, Gram 陰性菌^{3, 21)} 또는 SRBC²¹⁾에 對한 IgM 抗體가 選擇의으로 매우 低下된다고 한다.

本實驗에서 隆窩淋巴節切除를 實施하고 照射한 動物(PxX 動物)은 正常動物 및 Px 動物群에 비해 BGG에 對한 抗體價가 頭著히 減少되었으나 虫樣突起를 骨髓와 함께 保護하면 即 PxBsAsX 動物의 抗體價는 正常動物 또는 Px 動物의 抗體價와 비슷하였으며 Hanaoka 등²²⁾도 이와 비슷한 結果를 報告한 바 있으며 이와 같은 結果는 虫樣突起가 抗體形成에 重要한 役割을 擔當하

Table 6. Variations in PHA/Con A ratios of appendix subpopulation

Cell pool	PHA/Con A ratio* (mean±S.E.)
Appendix	0.24±0.05
Dome	0.24±0.02
TDA	0.37±0.03
Follicle	0.07±0.02

* Maximum Δcpm for PHA/maximum Δcpm for Con A

고 있음을 말해주는證據라고 思料되었다. 또한 本實驗結果 PxBsX 動物의 抗體價는 第1次 注射後는 PxX 動物의 抗體價와 비슷하였으나 第2次 注射後의 抗體形成은 매우 上昇하였는데(第2圖 參照) 이는 照射에 依해서 記憶細胞(memory cell)가 影響을 받지 않음을 나타내는 結果라고 생각되었다.

X-線照射時 骨髓을 保護하면 PFC 反應이 多少 出現한 本實驗結果(第3表)는 骨髓에 成熟한 T 細胞가 存在²⁹⁾하기 때문에 나타난 것이 아닌가 推測되었으며 AxX 動物에 自家虫樣突起細胞를 轉嫁하면 PFC 反應이 出現한 것은 虫樣突起細胞의 大部分이 B 細胞^{6,9)}이지만 骨髓에도 T 細胞가 極小數이지만 多少 存在^{9,24)}하고 있기 때문인지 本實驗만으로는 알 수 없으며 그 可能性을 排除할 수도 없었다. 그리고 最近 Kamin 等¹¹⁾은 虫樣突起에서도 suppressor cell 을 認定할 수 있었다고 報告하였는데 虫樣突起細胞만을 照射動物에 注入했을때 虫樣突起에 T 및 B 細胞가 存在하고 있음에도 不拘하고 SRBC 에 對한 PFC 反應이 나타나지 않은 本實驗結果는 虫樣突起細胞自體는 抗體를 形成하는 能力이 없기 때문에 오는 結果라고 思料되었지만 虫樣突起細胞中의 suppressor cell 에 依한 免疫反應抑制作用에 基因한 것인지도 모르겠다.

TxAxX 動物에 虫樣突起細胞와 胸腺細胞를 轉嫁하면 PFC 反應이 大端히 增加한 本實驗結果는 胸腺細胞가 虫樣突起의 B 細胞를 協助하여 나타난 것이라고 생각되었으므로 虫樣突起가 B 細胞源임을 또한 말하여주는 것이라고 思料되었다. AxBsX 動物에 虫樣突起細胞를 轉嫁했을때 PFC 反應이 增加한 結果(第3表)는 虫樣突起와 骨髓에 極小數 存在하고 있는 免疫能力 T 細胞에 基因한 것이라고 생각되었으므로 本實驗結果에 있어서도 TDA 細胞가 T 細胞 mitogen 에 對한 反應이 가장 높았으며 最近 Waksman 等⁹⁾도 家兎虫樣突起에 dome 과 follicle 以外에도 TDA 가 있다는 것을 機能解剖學的으로 證明하고 全虫樣突起細胞의 約 5%가 T

細胞이었다고 報告한 바 있다. 뿐만 아니라 Waksman⁷⁾은 송아지 및 mouse 의 Peyer's patch 에도 TDA 가 있다고 報告한 바 있다.

虫樣突起의 dome, corona 및 follicle 에 細菌이 많이 存在하고 있다는 報告⁹⁾를 考慮하면 虫樣突起細胞를 AxBsX 動物에 轉嫁했을때 虫樣突起內에 있는 內毒素의 adjuvant 作用을 받아 PFC 反應이 增加했을 可能性도 考慮할 수 있으나 虫樣突起細胞를 死滅하여 轉嫁했을때 PFC 反應이 增加하지 않았던 實驗結果(第3表)는 內毒素에 依한 增加反應이 아님을 明白히 나타내 주는 것이었다.

Stobo 等¹⁷⁾은 T 細胞에 여러가지 subpopulation 이 있으며 PHA 反應細胞는 ConA 에만 反應하는 細胞보다 더 작으며 더 分化된 T 細胞이고, PHA/ConA 反應率이 높으면 높을 수록 大部分의 T 細胞는 再循環하며 cortisone 과 放射線에도 耐性이라고 報告하였는데 家兎虫樣突起細胞를 對象으로한 本實驗에 있어서 PHA/Con A 反應率이 더 높았으며(第6表 參照) 따라서 虫樣突起에 ConA 反應細胞가 PHA 反應細胞보다 더 廣範圍하게 分布되어 있고 또 이 臟器의 T 細胞는 異質性임을 알 수 있었으며 Ozer 等²⁵⁾의 結果와도 一致하였다.

Cooper 等⁴⁾은 分娩後 虫樣突起切除를 實施하면 血清 IgM 抗體가 下降하고 特異抗原에 對한 免疫反應도 減少한다는 實驗의 根據下에 虫樣突起를 Fabricius 嚢과 相應하는 器官으로 附着시키고 있으나 Evans 等²⁶⁾과 Henry 等²⁷⁾은 GALT 는 2次淋巴器管에 類似하다고 報告하였는데 虫樣突起가 1次 및 2次淋巴器管(primary and secondary lymphoid organ)으로서 2元的인 役割을 하는 器官인지도 모르겠다.

結 論

Bovine gamma globulin (BGG) 200 μg 를 家兎에 靜注한 後의 IgM 抗體反應은 全身 X-線照射(900 r)에 依해 完全消失되었으나 照射時 虫樣突起와 骨髓을 保護하면 그 反應은 消失되지 않았다. 이때 骨髓을 保護한 動物에 있어서의 第2次 免疫後 IgG 抗體反應과 免疫學的記憶은 虫樣突起照射에 依해 큰 影響을 받지 않았다.

綿羊赤血球에 對한 脾臟에서의 IgM 또는 IgG 抗體形成을 直接溶血斑形成細胞(DPFC) 手技에 依해서 測定하였든마 虫樣突起切除, 胸腺切除 또는 兩臟器를 同時에 切除한後 家兎를 照射하면 DPFC 反應은 完全하

消失되었다. 그러나 骨髓를 照射時 保護하고 自家虫樣突起細胞를 轉嫁하면 DPFC反應은 骨髓保護만을 實施해서 얻은 反應과 自家虫樣突起細胞만을 轉嫁해서 얻은 反應의 和보다 約5倍 增加하였다. 死滅한 虫樣突起細胞를 轉嫁하면 DPFC反應을 回從되지 않았다.

全身照射한 動物에 自家虫樣突起細胞와 胸腺細胞를 注入해주면 DPFC反應은 正常으로 回復되었다.

虫樣突起로부터 dome, TDA 및 follicle細胞를 얻어 그들細胞의 subpopulation을 Concanavalin A (ConA) phytohemagglutinin (PHA) 및 pokeweed mitogen(PWM)로 刺戟하여 DNA 合成反應을 檢査하였는데 TDA細胞가 T細胞-mitogen에 對하여 反應度가 가장 높았으며 PHA/ConA反應率도 또한 높았다.

以上の 結果를 家兔虫樣突起細胞는 自己自身은 抗體를 直接産生치 않으나 BGG에 對한 血球凝集素 및 綿羊赤血球에 對한 脾臟의 DPFC反應(IgM 抗體反應)에 있어서 骨髓 또는 胸腺細胞와 相乘作用(synergism)을 나타낼을 確認할 수 있었으며 또한 虫樣突起 TDA의 T細胞가 異質性임을 確認할 수 있었다.

參 考 文 獻

- 1) Park, B.H. & Good, R.A.: *Principles of modern immunobiology*, p. 37 Lea & Febiger, Philadelphia, 1974.
- 2) Meuwissen, H.J., Kaplan, G.T., Pery, D.A. & Good, R.A.: *Role of rabbit gut-associated lymphoid tissue in cell replication; The follicular cortex & primary germinative site*, *Proc. Sci. Exp. Biol. Med.*, **130**:300, 1967.
- 3) Perey, D.Y.E., Frommel, D., Hong, R. & Good, R.A.: *The mammalian homologue of the avian bursa of Fabricius*, *Lab. Invest.*, **22**:212, 1970.
- 4) Cooper, M.D. & Lawton, A.R.: *The mammalian "bursa equivalent": Does lymphoid differentiation along plasma cell lines begin in the gut-associated lymphoepithelial tissues(GALT) of mammals*, *Contemp. Topics Immunobiol.*, **1**:49, 1972.
- 5) Ozer, H. & Waksman, B.H.: *Appendix and γ M antibody formation. V. Appendix and thymus cell synergism in the direct and indi-*

rect plaque-forming cell responses to sheep erythrocytes in the rabbit, *J. Immunol.*, **109**:410, 1972.

- 6) Blythman, H.E. & Waksman, H.H.: *Effect of irradiation and appendicostomy on appendix structure and responses of appendix cells to mitogens*, *J. Immunol.*, **111**:171, 1973.
- 7) Waksman, B.H.: *The homing pattern of thymus-derived lymphocytes in calf and neonatal mouse Peyer's patches*, *J. Immunol.*, **111**:878, 1973.
- 8) Müller-Schoop, J.W. & Good, R.A.: *Functional studies of Peyer's patches: Evidence for their participation in intestinal immune responses*, *J. Immunol.*, **114**:1757, 1975.
- 9) Waksman, B.H., Ozer, H. & Blythman, H.E.: *Appendix and γ M antibody formation, VI. The functional anatomy of the rabbit appendix*, *Lab. Invest.*, **28**:614, 1973.
- 10) Craig, S.W. & Cebra, J.J.: *Rabbit Peyer's patches, appendix and popliteal lymph node B lymphocytes: A comparative analysis of their membrane immunoglobulin components and plasma cell precursor potential*, *J. Immunol.*, **114**:492, 1975.
- 11) Kamin, R.M., Henry, C. & Fudenberg, H.H.: *Suppressor cells on the rabbit appendix*, *J. Immunol.*, **113**:1151, 1974.
- 12) Ha, T.Y. & Waksman, B.H.: *Role of the thymus in tolerance X. "Suppressor" activity of antigen-stimulated rat thymocytes transferred to normal recipients*, *J. Immunol.*, **110**:1290, 1973.
- 13) Jerne, N.K. & Nordin, A.A.: *Plaque formation in agar by single antibody producing cells*, *Science*, **140**:405, 1963.
- 14) 河大有: 抗體形成과 GVH反應에 있어서의 胸腺細胞抑制作用, 全南醫大雜誌, **10**:689, 1973.
- 15) Ha, T.Y., Waksman, B.H. & Treffers, H.P.: *The thymic suppressor cell, II. Metabolic requirements of suppressor activity*, *Immunol. Comm.* **3**:351, 1974.
- 16) 河大有: 深合培養에 있어서 脾臟細胞와 胸腺細胞의 相互作用, 全南醫大雜誌, **10**:681, 1975.
- 17) Stobo, J.D. & Paul, W.E.: *Functional hetero-*

- genecity of murine lymphoid cells, III. Differential responsiveness of T cells to phytohemagglutinin and Concanavalin A as a probe for T cells subsets, *J. Immunol.*, **110**:362, 1973.
- 18) Draper, L.R. & Süssdorf, D.H.: Roles of the liver and appendix in the serum hemolysin response in rabbits, *J. Immunol.*, **95**:306, 1965.
- 19) Archer, O.K., Sutherland, D.E.R. & Good, R.A.: The developmental biology of lymphoid tissue in the rabbit, *Lab. Invest.*, **13**:259, 1964.
- 20) Konda, S. & Harris, T.N.: Effect of appendectomy and of thymectomy, with X-irradiation, on the production of antibodies to two protein antigens in young rabbits, *J. Immunol.*, **97**:805, 1966.
- 21) Konda, S. & Takiguchi, T.: Immune response and changes in gamma globulins in thymectomized and/or appendectomized rabbits, *Acta Haemat. Jap.*, **30**:85, 1967.
- 22) Hanaoka, M., Nomoto, K. & Waksman, B.H.: Appendix and γ M-antibody formation, I. Immune response and tolerance to bovine γ globulin in irradiated, appendix-shielded rabbits, *J. Immunol.*, **104**:3, 1970.
- 23) Richter, M., Rose, B. & Aadou, N.I.: Cells involved in the immune response XV. The organ source of the antigen reactive cells in the normal rabbit, *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, **38**:269, 1970.
- 24) Veldman, J.E.: *Histopathophysiology and electron microscopy of the immune response*, Groningen, N.V.B.D. Niemeyer Publishing Co., 1970.
- 25) Ozer, H., and Waksman, B.H.: The response of rabbit lymphocytes to mitogens and alloantigens: Evidence for T cell heterogeneity, *J. Immunol.*, **113**:1780, 1974.
- 26) Evans, E.P., Ogden, D.A., Ford, C.E. & Micklem, H.S.: Repopulation of Peyer's patches in mice, *Nature (Lond.)*, **216**:36, 1967.
- 27) Henry, C., Faulk, W.P., Kuhn, L., Yoffey, J.M. & Fundenberg, H.H.: Peyer's patches: Immunologic studies. *J. Exp. Med.*, **131**:1200, 1970.