

Corynebacterium Parvum 이 緬羊赤血球에 對한 免疫反應에 미치는 影響

全北大學校 附設醫學研究所 免疫學分科 및 全北大學校 醫科大學 微生物學教室

吳鍾鉉·李憲九·河大有

=Abstract=

Effect of *Corynebacterium parvum* on Immune Response to Sheep Red Blood Cells

Jong-Hyun Oh, M. D., Hern-Ku Lee, M. D. and Tai-You Ha, M. D.

Immunology Section, Institute for Medical Science, Jeonbuk National University and Department of Microbiology, Jeonbuk National University Medical School, Korea

The effects of intravenous administration of *C. parvum* on immune response to sheep red blood cells in mice were investigated. Significant delayed type hypersensitivity depression occurred when *C. parvum* was given intravenously before antigen sensitization.

The depressed effect of *C. parvum* was completely abolished by treatment of cyclophosphamide. However, delayed type hypersensitivity was not depressed when *C. parvum* given after antigen.

This depression is considered to be attributable to the generation of suppressor cells which were either suppressor T cell or *C. parvum* activated macrophage, because *C. parvum* inhibited the proliferation of *S. typhimurium* in vivo and also induced splenomegaly and hepatomegaly, known as manifestation of macrophage activation.

Serum antibody titers were not significantly affected by *C. parvum* regardless of time of *C. parvum* administration.

緒 論

Corynebacterium parvum (同意語: *Propionibacterium acnes*)는 혐기성 gram 양성桿菌이며形態學的으로 *Actinomyces* 또는 *Arachnia propionica* 菌과類似하며 사람의 消化器系統 그리고 주로 皮膚에 常在하는 正常細菌叢으로 때때로 感染을 일으키며 骨髓에서도 間或分離된다.¹⁾

*C. parvum*은 mononuclear phagocytic system을 強力히 刺戟하며²⁾ *C. parvum*에 依해 活性化된 大食細胞는 抗體形成 細胞의 反應을 促進^{3,4)}시킬 뿐 아니라 mitogen으로 誘導된 淋巴球의 繁殖을 抑制하며^{5,6)} 또는 *C. parvum*은 細菌^{7,8)}, 바이러스^{9,10)}, 및 기생충¹¹⁾ 등의 感染으로부터 個體를 保護하는 效果를 나타낸다.

最近에는 *C. parvum*이 腫瘍의 免疫學的 研究에 immunomodulating agent로써 廣範圍하게 利用¹²⁻¹⁵⁾되고 있을뿐 아니라 腫瘍細胞의 增殖을 抑制하는 anti-

tumor activity가 있어서 實驗的 또는 臨床的으로 癌의 免疫療法에도 使用¹⁶⁻²⁰⁾되고 있기 때문에 C. parvum은 이 方面에 있어서 그 重要性이 強調되고 있다.

따라서 著者は C. parvum에 對한 研究의 一環으로 C. parvum이 免疫反應에 미치는 影響 및 그 機轉을 알아보고자 本 實驗을 實施하였다.

實驗材料 및 方法

實驗動物: 體重 20gm 內외의 6~8週된 ICR 마우스를 암수구별없이 使用하였다.

細菌 및 藥物處理: C. parvum(Wellcome Research Laboratories, Beckenham, England, BR3 3BS)浮遊液 0.1ml(700 μ g of C. Parvum)을 靜脈內로 1回注射하였으며 cyclophosphamide(CY, Endoxan, Asta Werke, Brackwede, Germany)는 使用 直前에 蒸溜水에 溶解하여 0.2ml(200mg/kg)을 腹腔內 1回 注射하였다. Salmonella typhimurium은 全北大學校 醫科大學 微生物學教室에서 分離 保管中인 菌株로 普通液體培地에 18時間 培養後 滅균된 Phosphate-buffered saline(PBS)으로 遠心洗滌하여 稀釋한 菌液 0.2ml(50cells/ml)를 腹腔內 1回 注射하였다.

抗原: 抗原으로는 緬羊赤血球(SRBC)를 使用하였는데 Aalsever 氏液(pH6.1)을 加하여 4°C에 保管中이던 것을 使用前에 PBS로 3回 遠心洗滌한 後 SRBC 浮遊液 0.2ml(10^8 cells)을 靜脈內 注射하여 免疫하였다.

足腫脹檢査(Footpad Swelling Test : FST): 遲延性過敏反應(DTH)은 河²¹⁾가 記述한 方法으로 實施하였다. 簡記하면 SRBC로 免疫한 4日後 마우스의 左側 後肢足趾의 皮內에 SRBC 浮遊液 0.05ml(10^8 cells)을, 對照로 右側足趾의 皮內에 PBS를 0.05ml 注入하여 3時間, 24時間 後에 左右 後肢足趾의 腫脹程度를 micrometer caliper(Matheson Scientific Co., Chicago, Illinois, U.S.A)로 測定, 比較하였다. 腫脹 程度는 3回 測定한 數值를 平均하였다.

赤血球 凝集素 및 溶血素力價 測定: SRBC에 對한 凝集 및 溶血素力價는 河²²⁾이 記述한 方法으로 實施하였다. 簡記하면 microtitration tray(Limbo Chemical Co, Inc. New Haven, Connecticut)의 各 well에 56°C에 30分間 非働化시켜 2倍系列 稀釋한 血清 0.025ml와 同量의 0.5% SRBC 浮遊液을 混合하여 37°C에 1時間 放置後 凝集을 일으킨 血清의 最高 稀釋度를 凝集素力價로 定하였다. 抗體中 2-mercaptoethanol(2-ME)에 耐性인 immunoglobulin G의 比率를 보기 위하여 血清을 同量의 0.2M 2-ME(Eastman Kodak

Ca., Rochester, N. Y.)와 混合하여 37°C에 30分間 放置 後 上記한 方法으로 抗體價를 測定하였다.

溶血素力價 測定은 SRBC의 量 및 血清稀釋은 凝集素力價 測定時와 同一하게 實施하였으며 SRBC와 稀釋血清이 들어있는 各 well에 正常 家兎血清을 5倍로 稀釋하여 0.025ml씩 加한다음 37°C에서 1時間 放置하여 溶血與否를 觀察하였다. 이때 完全 溶血을 일으키는 血清의 最高 稀釋度를 그 力價로 判讀하였다.

臟器內 細菌의 檢出: 脾臟과 肝臟內의 S. typhimurium을 檢出하기 위하여 臟器를 無菌的으로 摘出하여 乳鉢을 利用하여 잘 磨碎한 後 適當量의 PBS로 細胞浮遊液을 만들었다. 이를 滅菌된 gauge로 濾過하여 細胞塊를 除去한 後 細胞浮遊液 0.2ml을 MacConkey agar(Difco Laboratories)에 接種하여 37°C에 18時間 培養 後 나타난 集落數에 總細胞浮遊液과 接種量의 比率를 곱하여 各 臟器內의 總細菌數를 求하였다.

實驗 成績

C. parvum이 DTH에 미치는 影響: C. parvum이 SRBC에 대한 DTH에 미치는 影響은 第1圖에서와

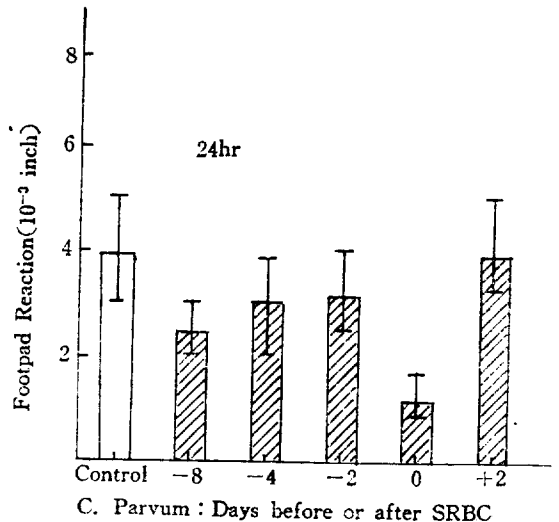


Fig. 1. Effect of C. parvum on DTH(24hr) to SRBC when given at various times relative to SRBC sensitization. C. parvum(700 μ g) was injected by intravenously, either before(-) or after(+) sensitization with 10^8 SRBC intravenously. A challenge injection was given 4 days after sensitization. Control mice received no C. parvum. Vertical bars represented \pm standard error (n=5).

같이 *C. parvum* 投與時期에 따라 相異한 結果를 나타 내었다. 即 *C. parvum* 을 靜脈內로 投與한 境遇, SR-BC 免疫과 同時 또는 免疫前에 投與했을 때 對照群에 比하여 有意있는 DTH의 減少를 보였으나, 抗原 感作 後 2日에 *C. parvum* 을 投與하였을 때는 對照群에 比하여 DTH에 있어서 差異가 없었다.

C. parvum 이 Arthus 反應에 미치는 影響: *C. parvum* 이 Arthus 反應에 미치는 影響은 第 2 圖에서 보는 바와 같이 SRBC 로 免疫하기 8日 또는 2日前 및 同時에 *C. parvum* 을 投與하였을 때는 그 反應이 多少 減少되었으나 SRBC 로 免疫하기 4日前에 *C. parvum* 을 投與한 境遇에는 對照群에 比하여 오히려 增加되었다.

Cyclophosphamide(CY)가 DTH와 抗體形成에 미치는 影響: CY가 *C. Parvum* 으로 前處置된 마우스의

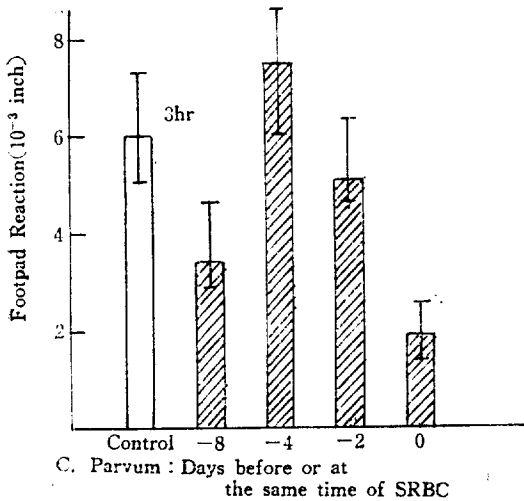


Fig. 2. Effect of *C. parvum* on Arthus reaction(3hr) when given at various times relative to SRBC sensitization with *C. parvum*(700 μ g) was injected intravenously before sensitization with 10⁸ SRBC intravenously. A challenge injection was given 4 days after sensitization. Control mice received no *C. parvum*. Vertical bars represented \pm standard error (n=5).

SRBC에 對한 DTH와 抗體形成에 미치는 影響은 第 3 圖에서와 같이 DTH의 境遇 *C. parvum* 으로만 處理했을 때 顯著히 減少되었던 DTH가 CY의 投與로 對照群의 그것과 同一하게 回復된 事實로 미루어 CY는 *C. parvum* 의 抑制作用을 抑制시킴을 알 수 있었으나 抗體形成에 관해서는 有意있는 影響을 미치지 못하였다.

C. parvum 이 S. typhimurium 의 增殖에 미치는 影

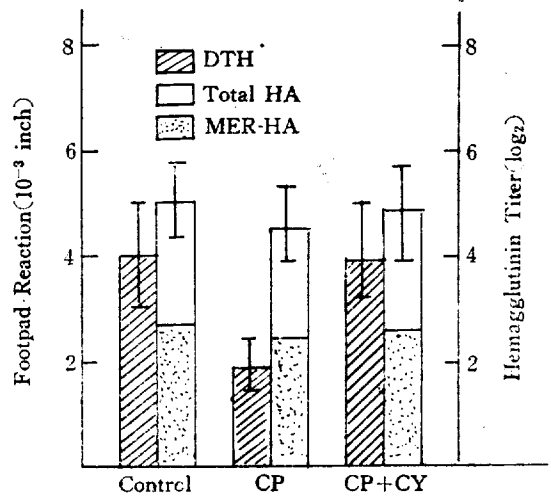


Fig. 3. Effect of cyclophosphamide on DTH(24hr) and antibody formation to SRBC when given 2 days before sensitization with 10⁸ SRBC intravenously in mice that had received *C. parvum*(700 μ g) intravenously 4 days prior to sensitization. Mice were challenged 4 days after sensitization and were sacrificed 8 days after challenge. Control mice received no *C. parvum* and cyclophosphamide. Vertical bars represented \pm standard error (n=5).

響: *C. parvum* 이 *S. typhimurium* 의 增殖에 미치는 影響은 第 1 表에서와 같이 *C. parvum* 處理群의 脾臟과 肝臟에서 *S. typhimurium* 檢出은 對照群 그것들에 比해 顯著히 減少되었다. 이러한 事實로 미루어 *C. parvum* 은 마우스의 *S. typhimurium* 에 對한 防禦力을 顯著히 增加시킴을 알 수 있었다. 또한 *C. parvum*

Table 1. Protective effect of *C. parvum* against *S. typhimurium* in mice

Mice	Bacterial recovery(No./organ)	
	Spleen	Liver
<i>C. parvum</i> treated*	7 \times 10 ²	4 \times 10 ³
Untreated(control)**	5 \times 10 ³	2.5 \times 10 ⁴

* Five mice were infected intraperitoneally with *S. typhimurium*(50cells/mouse). *C. parvum* was injected 8 days before infection. Mice were sacrificed 2 days after infection.

** Five mice were infected as in the treated group, but *C. parvum* was not injected.

이 脾臟과 肝臟의 重量이 對照群에 比하여 各各 3.9倍 및 2.3倍로 顯著하게 增加시켰다.

C. parvum 이 SRBC 에 對한 抗體形成에 미치는 影響: C. parvum 이 SRBC 에 對한 抗體形成에 미치는 影響은 第4圖 및 第5圖에서와 같이 C. parvum 投與 時期에 關係없이 有意있는 增減現象은 觀察할 수 없었다.

考 按

C. parvum 은 強力한 網狀內皮系 刺戟劑²⁾임은 잘 알려져 있으며 免疫反應에 있어 多樣한 生物學的 機能

Table 2. Spleen and liver weights of mice after injection of C. parvum

Spleen index*(±SE)	Liver index*(±SE)
3.94±0.4	2.29±0.2

Mice were treated as in Table 1.

$$* \text{ Organ index} = \frac{\text{Mean organ weights of treated animals}}{\text{Mean organ weights of control animals}}$$

을 惹起시킨다는 研究 報告가 蓄積되고 있다. C. Parvum 은 T 淋巴球 依存性 및 非依存性 抗原에 對한 immunoadjuvant 로 作用하며^{23,24)} antitumor activity 를 나타내는 등 免疫反應을 亢進시키는 作用을 나타내는 反面, mitogen 에 依한 淋巴球의 反應, mixed lymphocyte reaction 및 graft-vs-host reaction 을 低下시키고^{5,25)} picryl chloride 에 對한 contact sensitivity 를 減少시키고²⁶⁾ SRBC 에 對한 DTH 를 低下시키는¹⁶⁾ 등의 細胞性 免疫反應을 低下시키는 作用도 나타낸다.

C. parvum 이 SRBC 에 對한 DTH 에 미치는 影響에 關한 本 實驗結果, C. parvum 을 靜脈內와 SRBC 로 免疫하기 前에 投與했을 境遇 有意있는 DTH 의 減少를 觀察할 수 있었는데 이는 다른 研究者의 成績과 一致하였다²⁷⁾. C. parvum 의 DTH 의 減少現象에 關한 作用機轉에 對해 C. parvum 에 依해 活性化된 大食細胞는 淋巴球의 phytohemagglutinin(PHA)에 對한 反應을 顯著히 減少시키는데 이러한 suppressor macrophage 는 淋巴球의 增殖期에 影響을 주어 T 淋巴球의 增殖이 抑制됨이 報告되었다²⁸⁾. 그러나 抑制作用의 機轉에 對해서는 明確히 究明되지 않았는데 이에 關한 하나의 可能性으로는 活性化된 大食細胞에서는 prostaglandin 이 分泌되며 이 prostaglandin 에 依해 免疫反

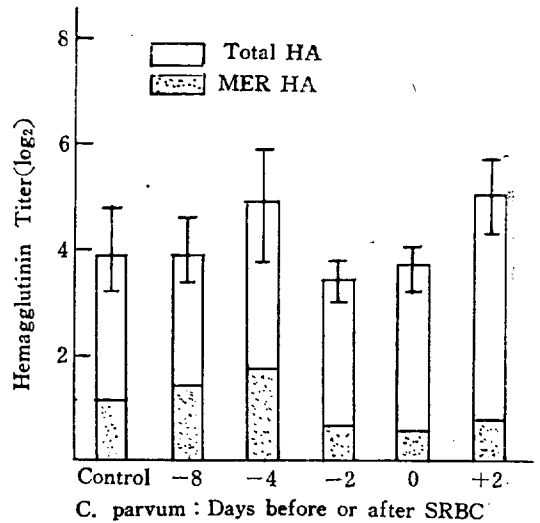


Fig. 4. Effect of C. parvum on antibody titers to SRBC when given at various times relative to SRBC sensitization. C. parvum was injected before (-) or after (+) sensitization with 10⁸ SRBC intravenously. Mice were challenged 4 days after sensitization and were sacrificed 8 days after challenge. Control mice received no C. parvum. Vertical bars represent standard error (n=5).

應이 低下된다는 報告²⁹⁻³¹⁾로 미루어 C. parvum 에 依한 細胞性 免疫反應의 低下는 活性化된 大食細胞에서 分泌된 prostaglandin 에 依한 것으로 推測할 수 있다. 또 하나의 다른 抑制作用의 可能性으로서 생각할 수 있는 것은 活性化된 大食細胞가 아닌 suppressor T 細胞에 依한 作用도 생각할 수 있다. 著者は 이 可能性을 알아보고자 SRBC 로 免疫 2日前에 CY 를 投與하여 免疫反應의 變化를 觀察하였다. 그 結果 C. parvum 에 依해 低下되었던 DTH 는 CY 로 處理後 正常으로 回復되었는데 CY 의 DTH 增加에 對한 機轉은 明確히 알려져 있지 않으나 많은 研究者들이 CY 에 依해서 suppressor T 細胞가 選擇적으로 破壞되어³²⁻³⁷⁾ 細胞性 免疫反應이 亢進된다고 報告하고 있는 바 本實驗에서 CY 投與後 DTH 가 正常으로 回復된 結果는 C. parvum 에 依해 刺戟된 suppressor T 細胞가 CY 에 破壞되어 나타난 結果로 推測할 수 있다. 그러나 PHA 에 對한 T 細胞의 反應을 抑制시키는 細胞⁵⁾는 培養된 腫瘍細胞의 增殖을 抑制하는데 이 抑制作用은 anti-θ 血清과 補體를 作用시켜도 消失되지 않는다는 報

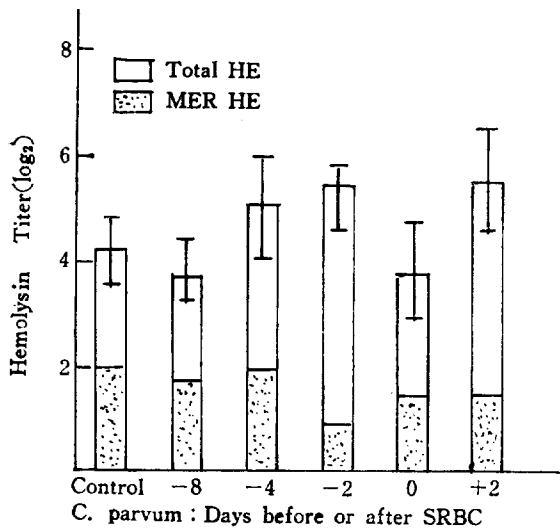


Fig. 5. Effect of *C. parvum* on antibody titers to SRBC when given at various times relatives to SRBC sensitization. *C. parvum* (700 μ g) was injected before (-) or after (+) sensitization with 10⁸ SRBC intravenously. Mice were challenged 4 days after sensitization and were sacrificed 8 days after challenge. Control mice received no *C. parvum*. Vertical bars represents standard error (N = 5).

告나⁶⁾ *C. parvum* 으로 처리한 동물의脾臟에서食食能力을 가진細胞를除去했을 때는 suppressor cell activity를觀察할 수 없다는事實²⁸⁾ 등으로 미루어 *C. parvum* 處理時 DTH를低下시킨細胞가 suppressor T細胞라는可能性에對해서는 앞으로研究가必要하리라思料되었다. 아롱은 *C. parvum* 에依한細胞性免疫反應의抑制는 많은研究者들이 *C. parvum* 에依해서活性化된大食細胞의仲介에依한 것으로報告하고 있으며本實驗에서도 *C. parvum* 이細菌의增殖을抑制하고脾臟 및肝臟腫大를惹起시켰는데(第1 및 2表) 이는活性化된大食細胞에依해 나타나는現象^{24, 38, 39)}이기 때문에免疫抑制에關與하는細胞는大食細胞라는可能性을間接적으로立證해 주고 있다.

C. parvum 이 SRBC에對한抗體價에 미치는影響에關한本實驗結果, *C. parvum* 處理群과對照群사이에서有意있는差異를觀察할 수 없었는데抗原의量과 *C. parvum* 의投與時期와抗體測定과의時間的間격의差異에依하여抗體價의增減을 나타낸다는報告

로⁴⁰⁾ 미루어 *C. parvum* 이體液性免疫反應에 미치는影響을알아보고자할 때는여러가지條件의設定에有意하여야 할 것이다.

또한 *C. parvum* 을使用하여癌患者를治療코저할 때는河가⁴¹⁾指摘했듯이 *C. parvum* 投與로因하여發生이豫想되는合併症 또는副作用을豫防하고效果的인治療를爲해서도癌患者의 *C. parvum* 에對한抗體價를把握함이必要하리라고思料된다.

以上著者は *C. parvum* 이免疫反應에 미치는影響 및 그機轉에關하여論하였는데 *C. parvum* 은最近癌의免疫療法에있어그重要性이強調되고 있는만큼이에關한研究가活發히 이루어져야 할 것이다.

要約

C. parvum 은免疫學的研究에 immunomodulating agent로서廣範圍하게利用되고 있기 때문에 *C. parvum* 이 SRBC에對한免疫反應에 미치는影響 및 그機轉을알아보고자本實驗을實施한結果 다음과 같은成績을 얻었다.

C. parvum 이 SRBC에對한 DTH에 미치는影響은 *C. parvum* 投與時期에 따라相異한結果를 나타내었는데 *C. parvum* 을 SRBC로免疫前에靜脈內로投與했을 때有意있는遲延性過敏反應(DTH)의減少를보였으며 이러한現象은 cyclophosphamide로處理했을 때 완전히消失되었다. 또한 *C. parvum* 은 *S. typhimurium* 의增殖을抑制하고脾臟 및肝臟腫大를惹起시켰는데 이러한事實로 미루어 *C. parvum* 의 DTH減少現象은 suppressor T細胞 또는活性化된大食細胞의仲介에 의한 것으로思料되었다.

C. parvum 은 SRBC에對한抗體價에有意있는影響을 미치지 못하였다.

參考文獻

- Hattori, T., and Mori, A. : *Bacteriological survey of anaerobic Corynebacterium in human marrow and blood.* Gann., 64 : 7, 1973.
- Helpert, B. N., Prevot, A. R., Biozzi, C., Stiffel, C., Mouton, D., Morard, C., Bouthiller, Y., and Decreusefond, C. : *Stimulation of the phagocytic activity of the reticuloendothelial system provoked by Corynebacterium parvum.* J. Reticulo endothel. Soc. 1 : 77, 1964.
- Lee, K. C., and Berry, D. : *Functional hetero-*

- genesis in macrophages activated by *Corynebacterium parvum*: Characterization of subpopulations with different activities in promoting immune responses and suppressing tumor cell growth. *J. Immunol.* 118: 1530, 1977.
4. Wiener, E. : *The role of macrophages in the amplified in vitro response to sheep red blood cells by spleen from Corynebacterium parvum treated mice.* *Cell. Immunol.* 19: 1, 1975.
 5. Scott, M.T. : *Biological effects of the adjuvant Corynebacterium parvum II. Evidence for macrophage-Tcell inactivation.* *Cell Immunol.* 5: 469, 1972.
 6. Kirchner, H., Halden, H. T., and Herberman, R.B. : *Splenic suppressor macrophage induced in mice by injection of Corynebacterium parvum.* *J. Immunol.* 115: 1212, 1975.
 7. Collins, F.M., and Scott, M.T. : *Effect of Corynebacterium parvum treatment on the growth of Salmonella enteritidis in mice.* *Infect. Immunity.* 9: 863, 1974
 8. Adlam, C., Broughton, E. S., and Scott, M. T. : *Enhanced resistance of mice to infection with bacteria following pre-treatment with Corynebacterium parvum.* *Nature N. Biol.* 235: 219, 1972.
 9. Kirchner, H., Hirt, H.M., and Munk, K. : *Protection against herpes simplex virus infection in mice by Corynebacterium parvum.* *Infect. Immunity* 16: 9, 1977.
 10. Budzko, D.B., Casals, J., and Waksman, B. H. : *Enhanced resistance against Junin virus infection induced by Corynebacterium parvum.* *Infect. Immunity.* 19: 893, 1978.
 11. Nussenzweig, R. S. : *Increased non-specific resistance to malaria produced by administration of killed Corynebacterium parvum.* *Exp. Parasitol.* 21: 224, 1967.
 12. Halpern, B. (ed). : *Corynebacterium parvum, applications in experimental and clinical oncology.* Plenum press, New York, 1975.
 13. Woodruff, M.F.A., McBride, W.H., and Dunbar, N. : *Tumor growth, phagocytic activity and antibody response in Corynebacterium parvum-treated mice.* *Exp. Immunol.* 17: 509, 1974.
 14. Israel, L., and Halpern, B.N. : *Le Corynebacterium parvum dans les cancer avances,* *Nov. Press Med.* 1: 19, 1972.
 15. Israel, L., Edelstein, R., Depierre, A., and Dinitrov, N. : *Daily intravenous infusion of Corynebacterium in twenty patients with disseminated cancer: a preliminary report of clinical and biological findings.* *J. Natl. Cancer Inst.* 55: 29, 1975.
 16. Scott, MT. : *Corynebacterium parvum as an immunotherapeutic agent.* *Semin. Oncol.* 1: 367, 1974.
 17. Olivotto, M., and Bomford, R. : *In vitro inhibition of tumor cell growth and DNA synthesis by peritoneal and lung macrophages from mice injected with Corynebacterium parvum.* *Int. J. Cancer,* 13: 478, 1974.
 18. Christie, C. H., and Bomford, R. : *Mechanisms of macrophages activation by Corynebacterium parvum I. In vitro experiments.* *Cell Immunol.* 17: 141, 1975.
 19. Bomford, R., and Christie, C.H. : *Mechanisms of macrophages activation by Corynebacterium parvum II. In vitro experiments,* *Cell Immunol.* 17: 1504, 1975.
 20. Oettgen, H.F., Pinsky, C.M., and Delmonte, L. : *Treatment of cancer with immunomodulators Corynebacterium parvum and levamisole.* *Med. North Am.* 60: 511, 1976.
 21. 河大有: 紅疫 Virus 感染이 Mouse 의 免疫反應에 미치는 影響, *中央醫學.* 32: 319, 1977
 22. Ha, T-Y., and Waksman, B.H. : *Role of the thymus in tolerance X. "Suppressor" activity of antigen-stimulated rat thymocytes transferred normal recipients.* *J. Immunol.* 115: 606, 1973.
 23. Biozzi, C., Stiffel, C., Mouton D., Bouthillier, and Decreusefond, : *A kinetic study of antibody producing cells in the spleen of mice immunized intravenously with sheep erythrocytes.* *Immunology.* 14: 7, 1968.
 24. Howard, J.C., Christie, G.H., and Scott, M. T. : *Biological effects of Corynebacterium parvum-treated mice.* *Exp. Immunol.* 17: 509, 1974.

- um. IV. Adjuvant and inhibitory activities on B lymphocytes. *Cell Immunol.* 7 : 290, 1973.
25. Scott, M. T. : Biological effects of the adjuvant *Corynebacterium parvum* I. Inhibition of PHA, mixed lymphocytes and GVH reactivity. *Cell Immunol.* 5 : 459, 1972.
 26. Asherson, G. L., and Allwood, G. G. : Depression of delayed hypersensitivity by pretreatment with Freund type adjuvants I. Description of phenomenon. *Clin. Exp. Immunol.* 9 : 249, 1971.
 27. Scott, M. T. : Depression of delayed-hypersensitivity by *Corynebacterium parvum* : mandatory role of the spleen. *Cell Immunol.* 13 : 251, 1974.
 28. Murahata, R. I., and Zigelboim, J. : Inhibition of memory cell-mediated cytotoxic response by systemic administration of *Corynebacterium parvum*. *Cell Immunol.* 42 : 289, 1979.
 29. Webb, D. R., and Jamieson, A. T. : Control of mitogen-induced transformation : characterization of a splenic suppressor cell and its mode of actions. *Cell Immunol.* 24 : 45, 1976.
 30. Goodwin, J. S., Messner, R. P., Bankhurst, A. D., Peake, G. T., Soalo, J. H., and Williams, R. C. : Prostaglandin-producing suppressor cells in Hodgkins disease. *N. Engl. J. Med.* 297 : 963, 1977.
 31. Goodwin, J. S., Banwin, J. S., Bankhurst, A. D., and Messner, R. P. : Suppression of human T-cell mitogenesis by prostaglandin. Existence of a prostaglandin producing suppressor cell. *J. Exp. Med.* 146 : 1719, 1977.
 32. Zembara, M., and Asherson, G. L. : The effect of cyclophosphamide and irradiation cells which suppress contact sensitivity in the mouse. *Clin. Exp. Immunol.* 23 : 554, 1976.
 33. Roellinghoff, M., Powitz, A. S., Pfizenmaier, K., and Wagner, H. : Cyclophosphamide-sensitive T lymphocytes suppress the in vivo generation-specific cytotoxic T lymphocyte. *J. Immunol.* 112 : 564, 1974.
 34. Dobre, P., Waltenbauch, C., Dork, M. E., and Benacerraf, B. : Genetic control of specific immune suppression. IV. Responsiveness to the random copolymer L-glutamic and L-tyrosine induced in BALB/c mice by cyclophosphamide. *J. Exp. Med.* 144 : 277, 1976.
 35. 鄭憲鐸, 河大有, 鄭東奎 : Cyclophosphamide 에 의한 mouse 의 脾臟과 淋巴節의 組織學的 變化 : 大韓微生物學會誌. 13 : 55, 1978.
 36. Askenase, P. W., Hayden, B. J., and Gershon, R. K. : Augmentation of delayed hypersensitivity by dose of cyclophosphamide which do not affect antibody response. *J. Exp. Med.* 141 : 697, 1975.
 37. 鄭憲鐸, 河大有 : 免疫血清이 cyclophosphamide 로 前處理된 마우스의 免疫反應에 미치는 影響. 全北醫大論文集. 3 : 11, 1979.
 38. Collins, F. M. : Mechanisms in antimicrobial immunity. *J. Reticuloendothelial. Soc.* 10 : 58, 1970.
 39. Adlam, C., and Scott, M. T. : Lympho-reticular stimulatory properties of *Corynebacterium parvum* and related bacteria. *J. Med. Microbiol.* 6 : 261, 1973.
 40. Warr, G. W., and Sljivic, V. S. : Enhancement and depression of the antibody response in mice caused by *Corynebacterium parvum*. *Clin. Exp. Immunol.* 17 : 591, 1974.
 41. 河大有 : 正常人 및 肝癌患者의 Propionibacterium acnes 에 對한 抗體, 大韓微生物學會誌, 13 : 49, 1978.