

胸腺・神経免疫・鍼灸 — 免疫・微生物学教室の研究展開 —

† 雨貝 孝, 糸井 マナミ, 塚本 紀之

明治鍼灸大学 免疫・微生物学教室

要旨： 本学における免疫・微生物学教室の役割は、神経系の関与も含めて、鍼灸と免疫系のかかわりを解明することと、もう一方で、基礎免疫学の分野において開拓的研究を展開し、世界に発信することにある。免疫系の組織・器官では、サブスタンスP、CGRP、ニューロペプチドY等の神経ペプチドを含有する神経線維が分布して、その活性を調節している。鍼灸刺激は、NK細胞数の増加などを介して、自然免疫系の増強を行っていること、サイトカインや神経ペプチドを介して免疫反応の調節を行っていることを示した。もう一方で、我々は、胸腺の器官形成のメカニズムとT細胞分化について研究を行っている。胎生期の胸腺形成過程において、上皮細胞の構築は第3咽頭嚢・鰓裂単層上皮から重層上皮、クラスター上皮の構築変化を経て、最終的には特有の網目構造をとる。他方、T系前駆細胞の胸腺原基への移入過程においては、T系前駆細胞は、重層上皮の段階でまず間葉系細胞層に到達した後、クラスター上皮の段階において上皮細胞間へ侵入していくものと考えられた。また、胸腺の形成過程、胸腺原基の分化・成熟において間葉系細胞が重要な役割をすることが明らかとなった。無毛と胸腺形成不全を示すヌードマウスにおいて、胸腺分化の欠損は胎生12日のクラスター上皮の段階でおこり、その胸腺上皮細胞は前駆細胞の上皮細胞クラスター内への移行を誘導する機能を欠損することが示された。

はじめに

平成元年の3月に免疫・微生物学教室がスタートした。現在、我々は、鍼灸の免疫系への効果という問題に対する神経免疫学的なアプローチと、基礎免疫学の基本的なテーマである胸腺の分化と機能の2本柱で研究を進めており、その概要を紹介したい。

神経・内分泌と免疫

初期の研究で我々は、免疫系の細胞の分化に神経系が直接関わっているか否かを明らかにする目的で、薬理的除神経を施した妊娠マウスより生まれた新生仔マウスの胸腺でのT細胞分化を検討してみたが有意な差は認められなかった¹⁾。その結果及び文献の検討から、神経系及び内分泌系は、主に免疫系の活性調節においてその効果を発揮すると考えた。鍼灸治療による免疫系への効果を検討する上でモデル系に直接応用できるような臨床データが現状ではあまりないという現実から、鍼灸が免疫系の関わるどのような反応を誘導するか、鍼灸に関わりうる神経由来因子が免疫系

のどのような場所に存在し、どのような効果を示すかを検討することによって、鍼灸と免疫系の関わりを解明する足ためのがかりとする方向で検討を進めた²⁻⁴⁾。

a. 免疫系の組織・器官は神経系の調節を受ける

我々は、免疫系の組織・器官での神経由来因子の発現をマウスの胎齢をおって検討した(図1)¹⁻³⁾。マウス胸腺では、胎生18日からチロシン

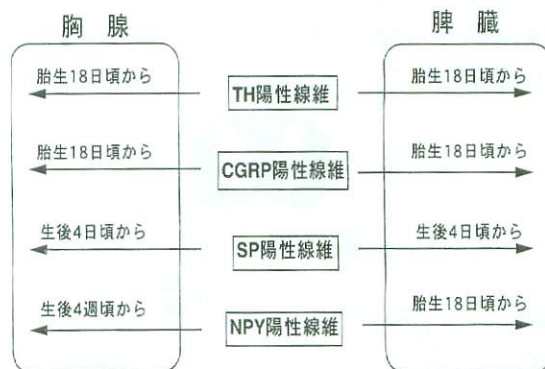


図1 胸腺および脾臓での神経支配の確立

Key Words : サイトカイン cytokines, ニューロペプチド neuropeptides, 胸腺 thymus, 器官形成 organogenesis,

†連絡先：〒629-0392 京都府船井郡日吉町保野田ヒノ谷6 明治鍼灸大学 免疫・微生物学教室

E-Mail : t_amagai@muom.meiji-u.ac.jp

ヒドロキシラーゼ (TH), カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 陽性の神経線維が認められた. サブスタンス P (SP) 陽性神経線維は生後4日目で, ニューロペプチド Y (NPY) 陽性神経線維は6週齢のマウスで認められた. 一方脾臓では, 胎生18日から TH, CGRP, NPY 陽性線維が認められたが, SP 陽性線維は生後4日からしか認められなかった. ノルアドレナリンや CGRP は免疫系の細胞の活性抑制に働き, β エンドルフィンや SP は, 免疫系細胞の活性化を起こす⁴⁻⁶⁾, さらに, 鍼灸刺激が免疫系組織において神経由来因子の放出を行っているという報告^{3, 4)} を考え合わせると鍼灸刺激で誘発された神経由来因子が免疫系の機能調節にあたっている可能性が示唆される.

b. 神経系は免疫反応を調節する

我々は, 卵白アルブミンを抗原として免疫したマウスを用いて, 抗原特異的な足蹠反応の遅延相において, 末梢神経から放出されるサブスタンス P が, 反応に増強的に作用していることを示唆する結果を得ている⁸⁾ (図2). 坐骨神経と伏在神経の外科的切除は抗原投与後6-72時間の足蹠反応の遅延相を有意に抑制した. また, サブスタンス P レセプターのアンタゴニストである RP67580 の投与も足蹠反応の抑制効果を示した. さらに, 足蹠反応の抑制と同時に, 炎症局所への好中球などの遊走の抑制も認められた. 逆に, サブスタンス P の局所投与は反応を増強した. これらの結果は, 末梢神経から放出されるサブスタンス P が, 局所の反応部位に存在する肥満細胞やマクロファージ

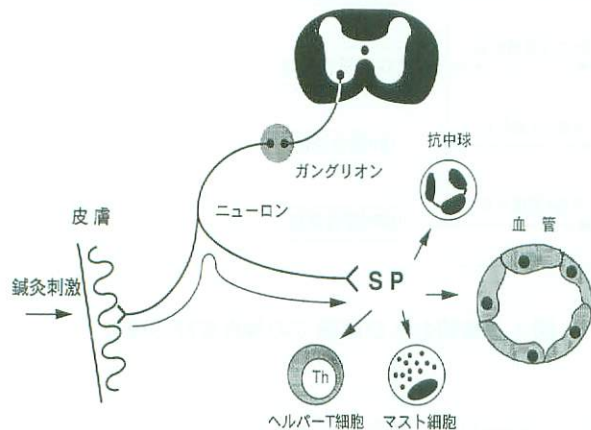


図2 末梢における免疫反応のサブスタンス P (SP) による増強効果

の活性化, 血管内皮細胞の活性化を介して, 遅延相の免疫反応を増強することを示唆する⁸⁾.

c. 鍼灸刺激は自然免疫系を活性化する

自然免疫系では, 主にマクロファージや好中球などの食細胞系と $\gamma\delta$ T 細胞, NK 細胞が初期防御因子として働く⁹⁾. 鍼灸刺激は, 食細胞の数の増加や活性の増強に働くことが知られている³⁾. 我々は, 鍼灸刺激によりヒト末梢血中の NK 細胞の数と活性が上昇することを見出した¹⁰⁾ (図3). この結果は, 鍼灸刺激により, 脾臓やリンパ節に局在していた NK 細胞が血中へ動員されたことによると考えられる. おそらく, 鍼灸刺激が自律神経またはサイトカインを介してリンパ系の器官を刺激し, 細胞の活性化や血中への動員を誘導したのではないかと考えられる.

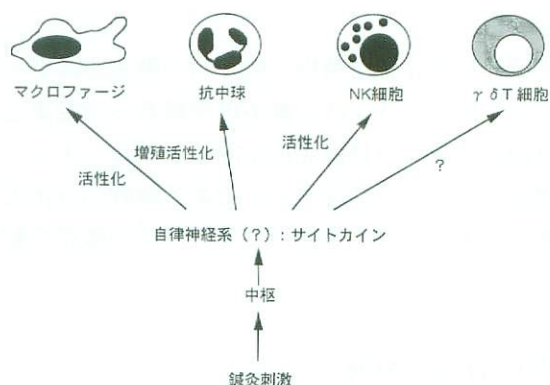


図3 鍼灸刺激による自然免疫系細胞群の活性化

d. 鍼灸刺激はサイトカインの誘導を介して免疫系を調節する

我々は, 鍼灸の免疫系への効果の1つとしてサイトカインを介する免疫系の活性化の可能性を考え検討を加えた(図4). 健康成人ボランティアにおける左右の合谷穴への30分間の置鍼刺激により, 血漿中に6時間後をピークとした IL-6 産生が認められた¹¹⁾. 一部の血漿サンプルでは, 刺激後 IL-1 の産生が認められたが, TNF- α やインターフェロン (IFN) - γ の産生は認められなかった. マウスへの足三里穴相当部位の30分間の置鍼刺激では, 血中で IL-6 の産生が認められたが, IL-1, TNF- α および IFN- γ の産生は認められなかった¹²⁾. 鍼刺激では, サイトカイン産生は一過性であり, 通常の炎症反応のように TNF- α を含む多

種類の炎症性サイトカインが認められることはなかった。よって鍼灸刺激は、IL-6を含む少数のサイトカインの産生を誘導することによって、免疫系の調節をしていることが示唆される。

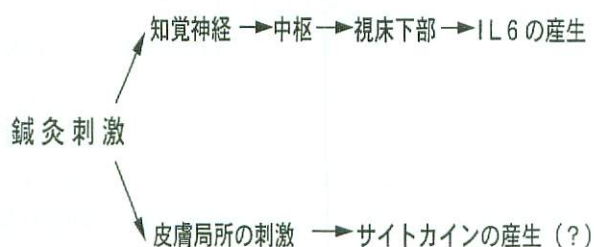


図4 鍼灸刺激によるサイトカイン産生の誘導

e. 神経ペプチドと免疫反応

我々は、種々の神経ペプチドが免疫反応の調節に働くことも示してきた(図5)。βエンドルフィン、中枢神経系ばかりでなく末梢の免疫系細胞においても産生されることが知られている^{13, 14)}。In vitroでT細胞の培養系にβエンドルフィンを加えると、増殖反応やサイトカイン産生が増強されることを示した¹⁾。また、サブスタンスPは知覚神経や免疫系の組織器官に分布する自律神経系に存在し、血管透過性の亢進ばかりでなく、肥満細胞、好中球、マクロファージ、T細胞、B細胞の活性化に働くことも知られている⁶⁾。他方、CGRPは末梢の知覚神経、自律神経及び一部の運動神経にも分布し、血管の拡張作用を示す^{15, 16)}。また、表皮のランゲルハンス細胞の近傍には、CGRP陽性の神経終末が分布し、CGRPによって抗原提示能が抑制される¹⁷⁾。さらにCGRPは、in vitroでT細胞の増殖反応も抑制することが知ら

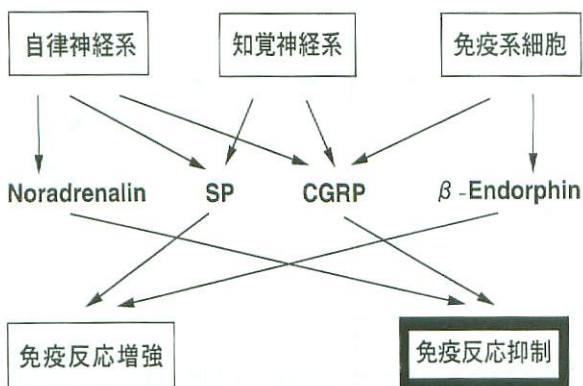


図5 神経由来因子による免疫反応の調節

れている¹⁸⁾。我々は、マクロファージにリポポリサッカライド(LPS)刺激を行うin vitroでのモデル系を用いて、マクロファージのサイトカイン産生に対するCGRPの効果を検討した¹⁹⁾。CGRPを添加することにより、マクロファージからのTNF-α、IL-6及びIL-12産生の抑制が認められた。CGRPアンタゴニストを加えることで、このサイトカイン産生の抑制効果は阻害された。さらに、IFN-γで活性化したマクロファージへのLPS刺激でもCGRPによる抑制効果が認められ、マクロファージの活性化段階に関わらずCGRPは、サイトカイン産生の抑制効果を示すことが明らかとなった。これらの結果は、末梢での反応において神経ペプチドが免疫系の細胞に働き、正または負の調節を行っている可能性を示唆する。

f. 鍼灸刺激は免疫反応の質や量のバランスを調節する

鍼灸刺激は、自律神経の刺激による神経由来因子の免疫系器官への放出や内分泌の調節、運動神経の軸索反射による局所への神経ペプチドの放出を介して免疫系細胞の活性調節を行うことが考えられる(図6)^{2-4, 20-23)}。これまでに述べてきた鍼灸刺激によるサイトカイン産生の誘導や神経ペプチドによるサイトカイン産生の調節の結果を考えると、鍼灸刺激は神経ペプチドなどの神経系由来因子とサイトカインを作用分子として、抗原提示細胞によるリンパ球活性化の段階、Th1やTh2細胞の分化の段階、局所での免疫反応の発現の段階においてその質や量のバランスの調節にあたっているのではないかと考えられる。

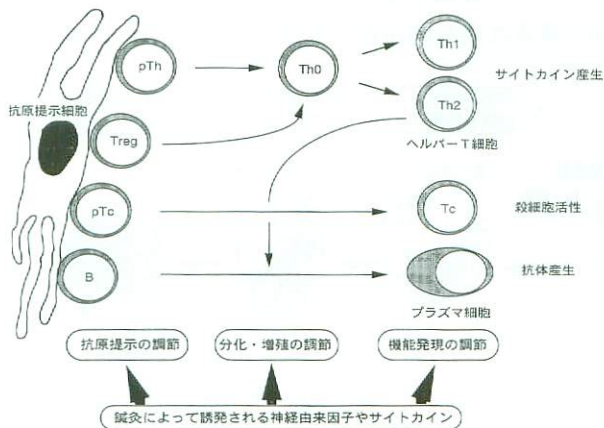


図6 鍼灸刺激による免疫反応のバランスの調節

胸腺の形成とT細胞分化

胸腺は免疫系の中樞器官として、機能的T細胞の分化、増殖、成熟の場として必須であるとともに、自己・非自己の認識の形成の場として、また、調節系T細胞の形成の場として重要である⁹⁾。さらに、ストレスや老化による免疫反応の低下は、胸腺機能への影響によって引き起こされていることも知られている。しかしT細胞の側から見た胸腺の機能については多くの知見が蓄積されているにもかかわらず、胸腺自身がどのようにその機能を発揮しているのかについては、ほとんど明らかとなっていない。そこで我々は、免疫学の基本問題として、胸腺の器官形成のメカニズムと機能発現をテーマとして研究を行ってきている。そのなかで、胸腺の上皮細胞の構築形成過程、胸腺原基の分化・成熟における間葉系細胞の役割、T系前駆細胞の移入の過程、胎生期におけるT細胞の分化過程、ヌードマウスにおける胸腺器官形成不全がどの段階で起こるのかについて明らかにしてきたので述べてみたい。

a. 胸腺の組織構築

図7に、胎生期における胸腺上皮細胞の組織構築変化とT系前駆細胞の移入を示す²⁴⁾。マウス胸腺上皮細胞は第3咽頭嚢および第3鰓裂の単層上皮に由来し、胎生9~11日頃にこれらの上皮が鰓弓間葉系細胞間へ陥入することにより胸腺原基が形成される²⁴⁻²⁶⁾。その後胸腺原基の上皮細胞は、間葉系細胞^{27, 28)}やT系前駆細胞²⁹⁻³³⁾との相互作用により胸腺特有の3次元構築を持つようになる³⁴⁾。正常マウス胸腺原基の分化過程において、上皮細胞の構築は第3咽頭嚢・鰓裂単層上皮から重層上

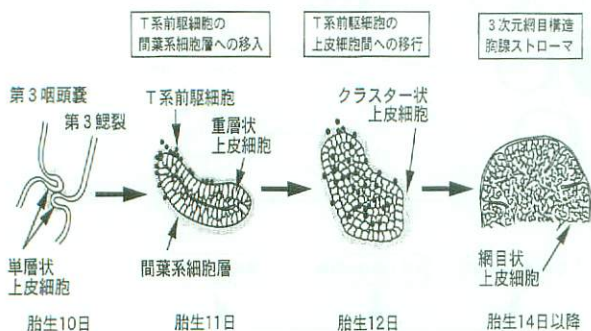


図7 マウス胎生期における胸腺の組織構築変化とT系前駆細胞の移動

皮、クラスター上皮の構築変化を経て、最終的には特有の網目構造をとることが明らかとなった²⁴⁾。他方、胸腺原基へのT系前駆細胞の移入は重層上皮の段階において始まり、T系前駆細胞はまず間葉系細胞層に到達した後、クラスター上皮の段階において上皮細胞間へ侵入していくことが明らかとなった²⁴⁾。この移入は、胸腺原基がT系前駆細胞の遊走を誘導する能力を獲得することによってはじめておこることが示唆された。これらの結果から、T系前駆細胞の胸腺原基への移入過程は、胸腺原基近傍の血管から結合組織を経て胸腺原基間葉系細胞層に誘引される段階と、そこから胸腺原基上皮細胞間移動する段階の2つの段階を通ることが示唆された。

b. 胎仔胸腺におけるT細胞初期分化

我々は、胎生期胸腺原基内のリンパ系細胞の分化について表面マーカーを用いて検討し、あわせてそのT系前駆細胞活性を調べた(図8)³⁵⁾。胎生12日の胸腺細胞は、胎仔肝のT系前駆細胞と同様、HSA⁺, CD44⁺, c-Kit⁺, Sca1⁻で、T細胞系列分化マーカー (Lineage marker) を持たない細胞であった。CD4やCD8の発現は、胎生17日頃まで認められないが、胎生13日になるとCD44⁺CD25⁺の胸腺細胞が、胎生14日になるとCD44⁻CD25⁺の胸腺細胞が分化してくることがわかった。他方、 $\gamma\delta$ 型T細胞レセプターは胎生14日頃から発現し、 $\alpha\beta$ 型T細胞レセプターは18日頃から発現する。このように、胎仔胸腺内では胎齢を追って胸腺原基がT細胞分化支持能を獲得することが示唆された。

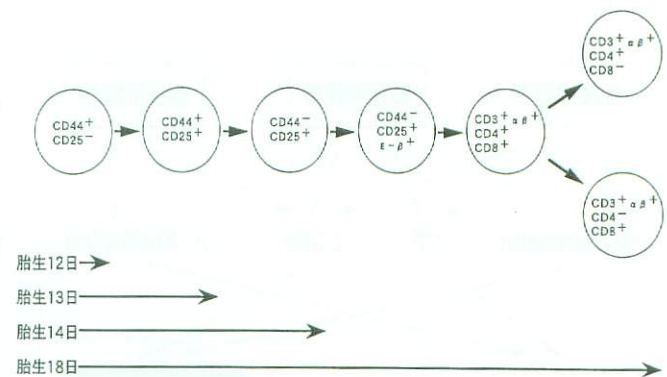


図8 胎生期におけるマウス胸腺内T細胞分化

c. 胸腺器官形成における間葉系細胞の役割

マウスでは胎生11~12日に咽頭嚢上皮細胞がその周りを間葉系細胞に取り囲まれる形で咽頭から分離し、胸腺原基が形成される。我々は、マウス胎生12日胸腺原基は胎生13日胸腺原基と異なり、器官培養してもT細胞分化支持能を持つ成熟胸腺へと分化できないことを示した³⁵⁾。このことから、胎生12日胸腺原基には、胸腺を構築するストローマ細胞の分化を誘導する何らかの因子が欠損または不足することが考えられた。そこで、胎生12日胸腺の器官培養系に種々の増殖因子や細胞を添加することによって、胸腺が機能的に分化できるか否かを検討した(図9)³⁶⁾。その結果、株化線維芽細胞を加えることにより、胸腺原基上皮細胞を取り囲むように存在していた内在性の間葉系細胞が活性化され、胸腺の分化が起こることが示唆された。これらの結果は、胸腺原基が分化する上で間葉系の細胞が上皮細胞の分化の誘導に重要な働きをすることを示している。

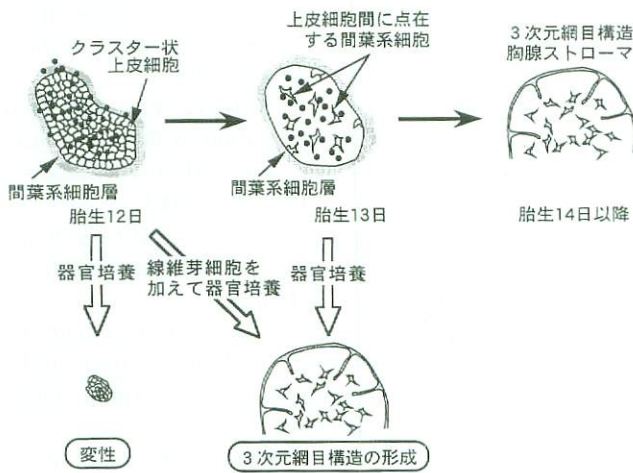


図9 胸腺器官形成における間葉系細胞の分布変化

d. ノードマウスにおける器官形成不全

無毛と胸腺形成不全を示すノード変異は、winged-helix型の転写調節因子をコードするFoxn1(Whn)遺伝子の点突然変異によることが知られている^{37,38)}。我々は、ノードマウス胸腺原基がどの段階まで形成されるのか、またT系前駆細胞の胸腺原基への移入が起こるのか否かについて検討した(図10)²⁴⁾。ノードマウスにおいて、胎生11.5日の胸腺原基は重層上皮の段階まで分化し、その間葉系細胞層にはT系前駆細胞の移入も見られた。

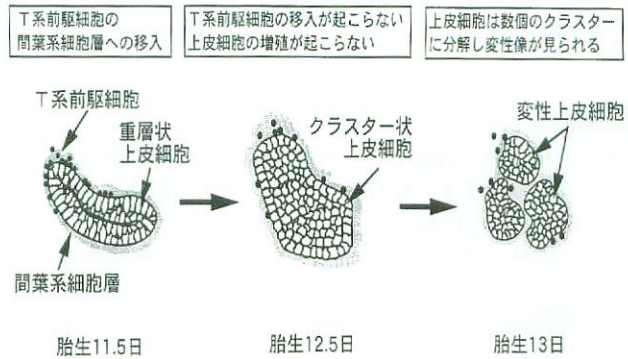


図10 ノードマウスにおける胸腺原基の形成不全

しかし胎生12日のクラスター上皮の段階では、その胸腺上皮細胞は、『T系前駆細胞の上皮細胞クラスター内への移行』を誘導する機能を欠損することが示された。さらに、胎生13日になると、胸腺上皮細胞はいくつかの小さなクラスターに分かれ、分化の停止による変性が見られた。その後、胸腺原基内にはcystが形成され痕跡器官となる³⁹⁻⁴¹⁾。胸腺上皮細胞におけるFoxn1蛋白の発現は、シート状からクラスター状への組織構築を変化させる過程で認められた⁴²⁾。それらの結果から、Foxn1蛋白は、クラスター状上皮のステージ以降における胸腺組織構築の維持と上皮細胞の機能発現に関与することが示唆された。

まとめに代えて—これからの鍼灸医学の

展開と我々の役割

鍼灸が生体の自然治癒力を介して、疾病の予防や治療において効果を発揮すると考えられているが、そのメカニズムについての基礎的解析を可能にするには、臨床効果についての正確で詳細なデータが十分存在し、かつ効果が対照と比してきわめて顕著である場合に限られる。臨床研究のさらなる発展が、基礎研究の新たな道を開くものと確信する。それゆえ、現時点での我々のないうる基礎研究は、生体防御系や炎症反応の調節に関わるサイトカイン群や神経由来因子群による細胞活性の調節と鍼灸の効果との関わりを解明することであり、さらには我々の関わっている実験動物や細胞学、分子生物学について、鍼灸医学研究に応用できる新しい情報や技術を知らせていくことであろう。鍼灸の効果のメカニズムの解明にも有用であろうと思われる種々の遺伝子欠損マウスについては、Web Site⁴³⁾を参照していただきたい。こ

これらのデータも研究の展開に役立てていただけたら幸いである。

参考文献

- 1) 雨貝 孝, 近藤裕一, 酒井ゆうこら: 神経系及び神経ペプチドの免疫系への関与. 明治鍼灸医学 6: 11-21, 1990.
- 2) 雨貝 孝, 糸井マナミ, 平井伸明ら: 鍼灸刺激にみる生体防御系の応答. 丹沢章八, 尾崎昭弘編: 鍼灸最前線, 医道の日本社, 東京, pp68-73, 1997.
- 3) 雨貝 孝, 糸井マナミ: 鍼灸医学と免疫システム. 全日本鍼灸学会誌, 46: 315-325, 1996.
- 4) 雨貝 孝, 糸井マナミ, 塚本紀之: 免疫のしくみと神経系・鍼灸とのかかわりの可能性. 全日本鍼灸学会雑誌 50: 44-50, 2000.
- 5) 井村裕夫, 堀 哲郎, 村松 繁編著: 神経内分泌免疫学. 朝倉書店. 1933.
- 6) Blalock JE, Bost KL: Neuroimmunology. Progress in allergy, 43: Karger, 1988.
- 7) 片渕俊彦, 堀 哲郎: 神経系による免疫応答の調節. 臨床免疫, 24: 99-108, 1992.
- 8) 林田一志, 笹岡知子, 糸井マナミら: アレルギー性足趾炎症反応における末梢神経の役割. 明治鍼灸医学, 18: 47-57, 1996.
- 9) Janeway CA, Travers P, et al: Immunobiology: The immune system in health and disease. Garland Publishing, 2001.
- 10) 渡辺勝之, 篠原昭二, 水沼国男ら: 鍼刺激がヒト末梢血NK活性及びNK細胞サブセットに影響を及ぼす影響. 明治鍼灸医学 14: 37-43, 1994.
- 11) 水沼国男, 渡辺勝之, 林田一志ら: ヒトの鍼刺激によるインターロイキン6の産生. 明治鍼灸医学, 19: 57-61, 1996.
- 12) 塚本紀之, 林田一志, 糸井マナミら: マウスへの鍼灸刺激およびストレス刺激によるインターロイキン6の産生誘導. 明治鍼灸医学, 19:66-74, 1996.
- 13) Blalock JE: Beta-endorphin in immune cells. Immunol Today, 19: 191-192, 1998.
- 14) Bianchi M, Jotti E, Sacerdote P, et al: Traditional acupuncture increases the content of beta-endorphin in immune cells and influences mitogen induced proliferation. Am J Chin Med, 19: 101-4, 1991.
- 15) Kruger L, Silverman JD, Mantyh PW, et al: Peripheral patterns of calcitonin gene-related peptide general somatic sensory innervation: cutaneous and deep terminals. J Comp Neurol, 280: 291-302, 1989.
- 16) Kawasaki H, Takasaki K, Saito A: Calcitonin gene-related peptide acts a novel vasodilator neurotransmitter in mesenteric resistance vessels of the rat. Nature, 335:164-167, 1988.
- 17) Hosoi J, Murphy GF, Egan CL, et al: Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptides. Nature, 363: 159-163, 1993.
- 18) Asahina A, Hosoi J, Beissert S, et al: Inhibition of the induction of delayed-type and contact hypersensitivity by calcitonin gene-related peptide. J Immunol, 154: 3056-3061, 1995.
- 19) 笹岡知子: リポポリサッカライド刺激によるマクロファージからのサイトカイン産生に対するカルシトニン遺伝子関連ペプチドの抑制. 明治鍼灸医学, 21: 51-64, 1997.
- 20) Yu Y, Kasahara T, Sato T, et al: Role of endogenous interferon-gamma on the enhancement of splenic NK cell activity by electroacupuncture stimulation in mice. J Neuroimmunol, 90: 176-186, 1998.
- 21) Yu Y, Kasahara T, Sato T, et al: Enhancement of splenic interferon-gamma, interleukin-2, and NK cytotoxicity by S36 acupoint acupuncture in F344 rats. Jpn J Physiol, 47: 173-178, 1997.
- 22) Kasahara T, Amemiya M, Wu Y, et al: Involvement of central opioidergic and nonopioidergic neuroendocrine systems in the suppressive effect of acupuncture on delayed type hypersensitivity in mice. Int J Immunopharmacol, 15: 501-508, 1993.
- 23) Kasahara T, Wu Y, Sakurai Y, et al: Suppressive effect of acupuncture on delayed type hypersensitivity to trinitrochlorobenzene and involvement of opiate receptors. Int J Immunopharmacol, 14: 661-665, 1992.
- 24) Itoi M, Kawamoto H, Katsura Y, et al: Two distinct steps of immigration of hematopoietic progenitors into the early thymus anlage. Int Immunol, 13: 1203-1211, 2001.
- 25) Moore MAS, Owen JJT: Experimental studies on the development of the thymus. J Exp Med, 126: 715-726, 1967.
- 26) Cordier AC, Haumont SM: Development of thymus, parathyroids, and ultimobranchial bodies in NMRI and nude mice. Am J Anat, 157: 227-263, 1980.
- 27) Auerbach R: Morphogenetic interactions in the development of the mouse thymus gland. Dev Biol, 2: 271-284, 1960.
- 28) Shinohara T, Honjo T: Studies in vitro on the mechanism of the epithelial/mesenchymal interaction in the early fetal thymus. Eur J Immunol, 27: 522-529, 1997.
- 29) Shores EW, van Ewijk W, Singer A, et al: Disorganization and restoration of thymic medullary epithelial cells in T cell receptor-negative scid mice: evidence that receptor-bearing lymphocytes influence maturation of the thymic microenvironment. Eur J Immunol, 21: 1657-1661, 1991.
- 30) van Ewijk W, Shores EW, Singer A, et al: Crosstalk in the mouse thymus. Immunol Today, 15: 214-217, 1994.

- 31) Höllander GA, Wang B, Nichogiannopoulou A et al : Developmental control point in induction of thymic cortex regulated by a subpopulation of prothymocytes. *Nature*, 373:350-353, 1995.
- 32) van Ewijk W, Wang B-P, Hollander G, et al : Thymic microenvironments, 3-D versus 2-D? *Seminars in Immunol*, 11 : 57-64, 1999.
- 33) van Ewijk W, Hollander G, Terhorst C, et al : Stepwise development of thymic microenvironments in vivo is regulated by thymocyte subsets. *Development*, 27 : 1583-1591, 2000.
- 34) Boyd RL, Tucek CL, Godfrey DI, et al : The thymic microenvironment. *Immunol Today*, 14 : 445-459, 1993.
- 35) Amagai T, Itoi M, Kondo Y: Limited development capacity of the earliest embryonic murine thymus. *Eur J Immunol*, 25 : 757-756, 1995.
- 36) Itoi M, Amagai T: Inductive role of fibroblastic cell lines in development of the mouse thymus anlage in organ culture. *Cell Immunol*, 183 : 32-41, 1998.
- 37) Nehls M, Pfeifer D, Schorpp M, et al : New member of the winged-helix protein family disrupted in mouse and rat nude mutations. *Nature*, 372 : 103-107, 1994.
- 38) Nehls M, Kyewski B, Messerle M, et al : Two genetically separable steps in the differentiation of thymic epithelium. *Science*, 272 : 886-889, 1996.
- 39) Pantelouris EM, Hair J : Thymus dysgenesis in nude (nu nu) mice. *J Embryol Exp Morphol*, 24 : 615-623, 1970.
- 40) Wortis HH, Nehlsen S, Owen JJT : Abnormal development of the thymus in "nude" mice. *J Exp Med*, 134 : 681-692, 1971.
- 41) Corider AC : Ultrastructure of the thymus in "nude" mice. *J Ultrastructure Res*, 47 : 26-40, 1974.
- 42) Tsukamoto N, Itoi M, Amagai T : Expression of winged-helix transcription factor Whn during thymus organogenesis. *Dev Growth Differentiation*, 43 : (Supp) S111, 2001.
- 43) <http://www.bioscience.org/knockout/knohome.htm>

Thymus, Neuroimmunology, Oriental Medicine
:Recent Progress in Department of Immunology and Microbiology

† **AMAGAI Takashi, ITOI Manami and TSUKAMOTO Noriyuki**

*Department of Immunology and Microbiology,
 Meiji University of Oriental Medicine*

† To whom correspondence should be addressed.

Meiji University of Oriental Medicine, Hiyoshi-cho, Funaigun, Kyoto 629-0392, Japan