

## 特別講演

## 生殖免疫

## ——場の観察——

伊藤正裕

東京医科大学解剖学第一講座

【要旨】 演者は形態学者の立場から「生殖免疫学」に携わってきた。生殖免疫学には次の3つの柱がある。(i) 精子免疫 (ii) 母体—胎児・胎盤間の免疫学的連関 (iii) 視床下部—下垂体—性腺系と免疫系の連関である(表1)。本講演では(i)について、形態学の立場より次のように言及した。

精子や精子細胞は、Sertoli細胞で構成される血液—精巣関門(blood-testis barrier)内で、血管系より隔絶された環境で分化・成熟する。これら細胞の抗原は強い自己免疫源性を有しているにもかかわらず、宿主に拒絶されないでいることから、正常下において免疫系から隔絶されている「隔絶抗原」と考えられている。しかし、演者らの実験的自己免疫性精子形成傷害モデルの研究を通して、上記の「隔絶」という概念よりは、むしろ「精子・精子細胞自己抗原は免疫系により認識はされているものの、自己拒絶が引き起こされない程度になんらかの抑制機構が働いている」という概念のほうが適当であることが明らかになってきた。精巣系—免疫系連関の微妙なバランス状態のなかに精子形成が成立していると考えられる。この概念は精巣の「場の観察」によりできあがってきたものである。

## はじめに

人体の細胞を2種類に分類すると、生殖細胞(germ cell)と体細胞(somatic cell)になる。前者は種保存の根幹となる細胞であり、後者は個体維持をつかさどる

細胞である。生殖細胞を生命の主人公と考えれば、体細胞は生殖細胞を保護する「器」であり次世代へと遺伝情報を運ぶ「乗物」であるといえる。男性の生殖細胞系とは精粗細胞・精母細胞・精子細胞・精子の一連の細胞群であるが、体細胞系との発達段階の時期的なずれが免疫学的に特殊な環境を生み出している(図1)。それは減数分裂以降の分化過程、すなわち精粗細胞・精母細胞以降の精子細胞・精子が免疫系の成熟後に、Sertoli細胞で構成されるblood-testis barrier(BTB)内という血管系から隔離された特殊な環境で出現することによる<sup>1)</sup>(図2)。実験的にマウスやラットの精巣細胞を同系動物の皮下に注射すると精子および精子細胞抗原に対する細胞性・液性自己免疫反応が生じる。その理由は精粗細胞・精母細胞とは異なり個体発生的に遅れてBTB内に出現する精子細胞・精子の細胞の抗原(ontogenically late-developing

生殖免疫の3つの柱	
1)	精子免疫・(卵子免疫)
2)	母体—胎児間免疫
3)	性と免疫

表1

\* 2001年11月17日第148回東京医科大学総会における特別講演

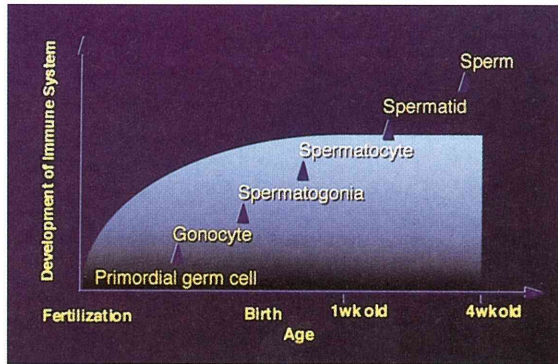


図1 マウスにおける免疫系の発達と各段階の生殖細胞の出現。Spermatid と Sperm は新生児期免疫寛容の時期を外れて成熟してくる。

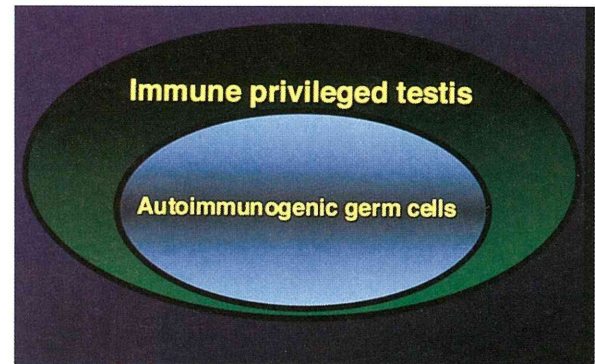


図3 精巣の免疫学的特性自己免疫源性のある生殖細胞をその器である精巣が守っている。

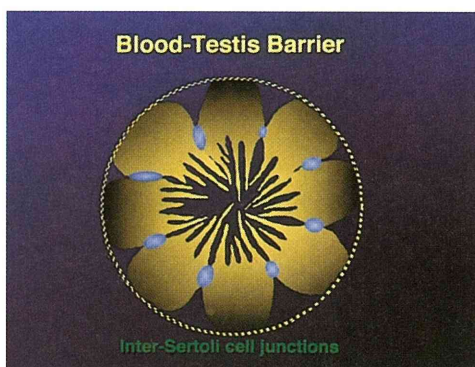


図2 精細管の横断面黄色が Sertoli 細胞。水色が示す Sertoli 細胞間連結にて血液—精巣関門 (Blood-testis barrier, BTB) を形成する。Spermatogonia と preleptotene spermatocytes は BTB の外側に位置し、それ以降の発達段階にある生殖細胞は BTB の内側に存在する。

autoantigen) に対応するリンパ球クローンが、胎生期・新生児期に除去されないで残っていることにより、生殖細胞の宿主である体細胞系 (免疫系) に非自己と認識されてしまうからと考えられている。

### 1) 免疫学的に守られている精巣

精巣は強い自己免疫源性のある精子細胞・精子を有する一方、免疫学的に保護された臓器 (immune privileged organ) であり炎症が起こりにくい器官であると言われている<sup>2</sup> (図3)。精細管内への炎症波及は inter-Sertoli cell junction (BTB) によって守られているだけでなく、精巣間質の段階ですでに守られている。卵巣における排卵とそれに続く黄体形成の際にみられるような生理的な炎症細胞浸潤は精巣には認められない。また実験的に異種組織片を精巣間質へ移植すると、それが拒絶されにくいという現象がある<sup>3,4</sup>。同じ immune privileged organ である blood-brain barrier 有する脳とは異なり、精巣間質にはリンパ管内皮が非常

に発達しており、精細管はまさにリンパの海に浮かんでいると言える<sup>5</sup>。それにもかかわらず、正常のマウスにおいて精巣には精路系 (精巣輸出管, 精巣上体, 精管) の間質に認められるような常在リンパ球の局所的集簇がない。また老齢マウスの精路系には血管炎様病変が自然発症するものの精巣には発症しない<sup>6</sup>。また先天的にリンパ節の欠損しているマウスにおいて多くの炎症細胞が精路系の間質に集簇するが、精巣には認められない<sup>7</sup>。アジュバントの腹腔内注射により非特異的の全身性炎症を惹起させたマウスにおいては、精路系間質への炎症細胞浸潤はおこるものの精巣間質には起こらない<sup>8</sup>。また、精巣および精路系への実験的外傷による生殖細胞の管外流出、あるいは分離した生殖細胞の精巣・精路系への局所注射によって惹起させる実験的精子肉芽腫 (=漏出して精子をマクロファージやリンパ球が取り囲む炎症) は精路系には容易に発症するものの精巣には起きにくい<sup>9</sup>。またラットのリンパ球を Leydig 細胞と培養すると、リンパ球が Leydig 細胞の周りに集まりロゼットを形成しリンパ球の増殖反応が抑制される<sup>10</sup>。これらの実験的事実は精巣間質が炎症細胞の浸潤・拡がりに対して強い耐性を示す器官であることを示唆し、血管内皮細胞, Leydig 細胞, その他の間質細胞, およびその分泌物が精巣を炎症細胞の浸潤から守っていると考えられる。

### 2) 免疫学的に守られなかった精巣

#### i) 実験的自己免疫性精巣炎

実験的自己免疫性精巣炎 (experimental autoimmune orchitis, EAO) は、精巣抗原に対する自己免疫により、精巣へのリンパ球浸潤と造精障害を引き起こすヒト男性不妊症のひとつの疾患モデルである。精巣ホモジネートの皮下注射により抗精子抗体の産生な



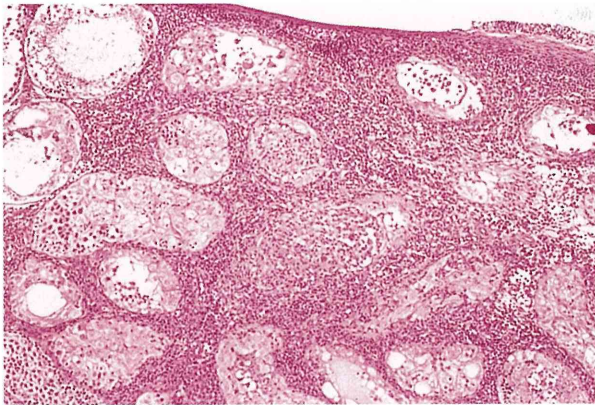


図4 同系マウスの生殖細胞を2回皮下注射を受けたマウス精巣 (X20) 激しいリンパ球浸潤と精上皮の破壊が観られる。

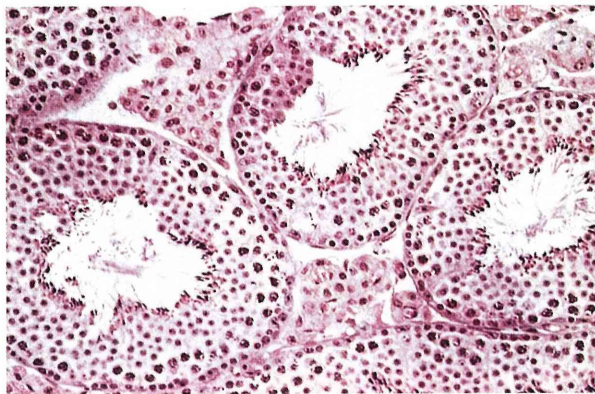


図5 PBSを2回皮下注射を受けたマウス精巣 (X40) 正常の精子形成像が観られる。

どの自己免疫反応が生じるのは以前より知られていたが、それだけでは精巣の immunological privileged state を打ち破ることができないため、マウスにおいては、精巣ホモジネートに結核死菌を含んだ complete Freund's adjuvant (CFA) を混合させ、さらに百日咳死菌静注の追加などで免疫増強することにより EAO を誘導するのが従来の方法であった<sup>11-13</sup>。しかし、これらアジュバント処置は免疫反応を高めるだけでなく、非特異的に BTB を破壊し、精巣抗原を用いなくても精巣細胞に対するキラー細胞を誘導することが報告されている<sup>14-16</sup>。さらに精巣ホモジネートと混合して注射すると精子・精子細胞抗原のみならず、精粗細胞、精母細胞、Sertoli 細胞、Leydig 細胞や精細管基底膜などに対する自己免疫応答までもが誘導されるので、かなり人工的な疾患モデルという要素がある<sup>17-20</sup>。演者らはマウスにおいて、精巣ホモジネートでなく分離したばかりの生きた同系精巣細胞の皮下注射のみによって、アジュバントを一切用いずに容易に精巣への炎症細胞浸潤 (CD4+T 細胞, CD8+T 細胞, B 細胞, マクロファージ, 好中球, 形質細胞) と免疫グロ

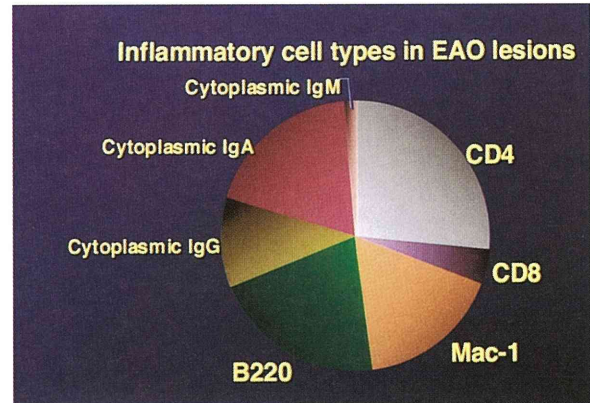


図6 自己免疫性精巣炎における浸潤細胞の種類 CD4; CD4T cell, CD8; CD8T cell, Mac-1; Macrophage and Granulocyte, B220; B cell, Cytoplasmic Ig; Plasma cell.

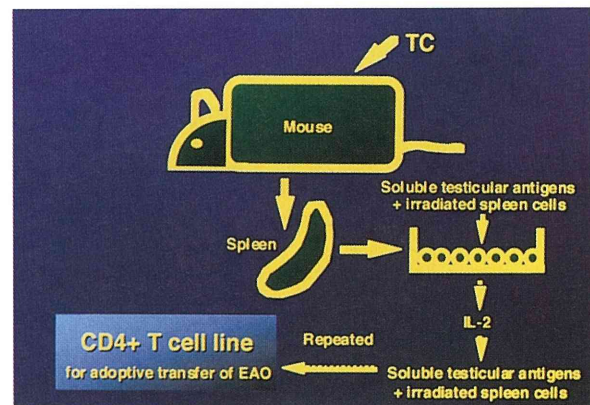


図7 自己免疫性精巣炎を引き起こす CD4T 細胞生殖細胞の皮下注射を受けたマウス脾臓リンパ球を精巣抗原とともに長期間培養してつくられる。

ブリン・補体の沈着をとまなう造精障害を高い発症率で誘導させることに成功した<sup>21-23</sup> (図4-図6)。また最近、演者らは片側精巣外傷モデル (物理的 BTB 破壊モデル) にて反対側 EAO (交感性精巣炎) を感受性マウスにて誘導することにも成功した (論文執筆中)。これらの非常に簡単な方法で誘導される EAO モデルの開発は「本当に精巣は immune privileged organ なのか?」という疑問を想起させる。生きた生殖細胞の皮下注射により誘導された自己抗体は、精子および精子細胞とのみ反応するので抗精子・精子細胞自己免疫による EAO と考えられる<sup>24</sup>。またリンパ球移入実験では、精子細胞を注射されたドナーマウスの B 細胞や血清でなく CD4+T 細胞がレシピエントマウスに EAO を引き起こすことを認めたので、細胞性免疫 (遅延型過敏症) 主体の疾患であることが考えられる<sup>25,26</sup> (図7)。臓器特異的の自己免疫病変は、抗原特異的 T 細胞や特異抗体がその標的器官内の自己抗原に届くことによって生じることを考慮すると、本モデルに



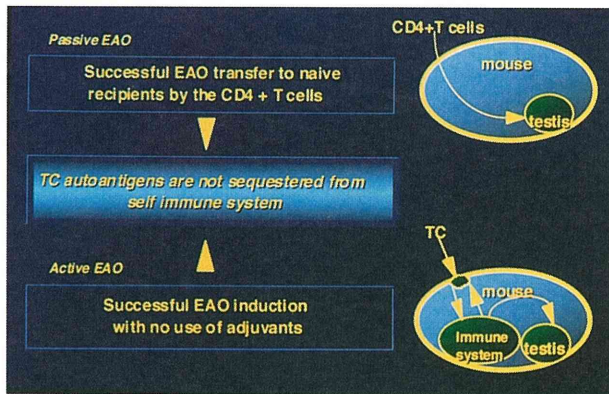


図8 免疫系から隔絶されていない精巣自己抗原血液 — 精巣関門の外的破壊がないにも関わらず特異リンパ球は精巣に集まる。

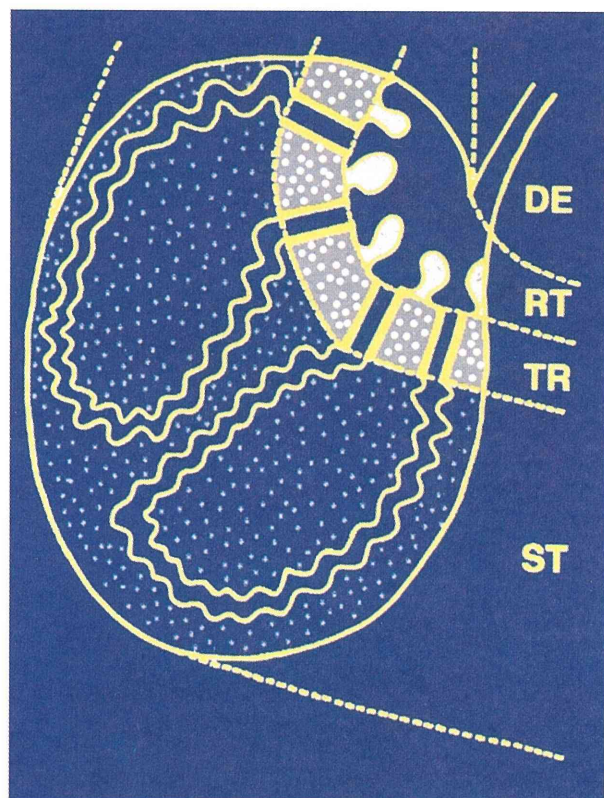
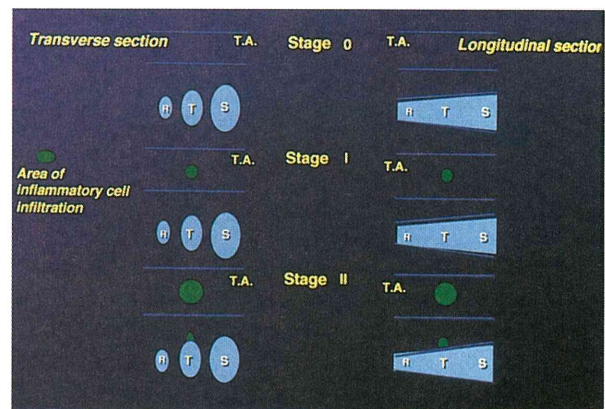
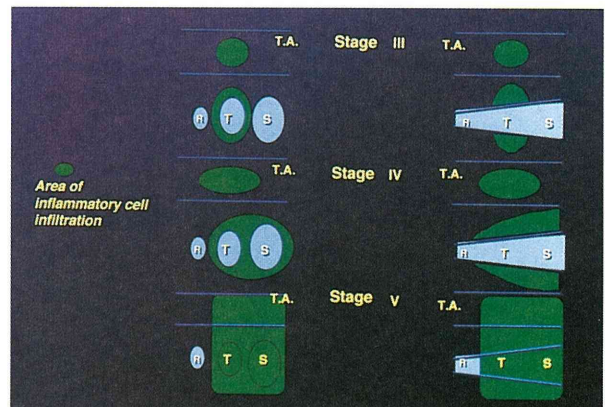


図9 精巣の基本構造精細管(ST)内で成熟した精子は、直精細管(TR)、精巣網(RT)を通り精巣を去り、精巣輸出管(DE)、精巣上体、精管へと輸送される。

において、ドナーCD4+T細胞が正常無処置レシピエントの精巣にある精子細胞・精子の自己抗原にアクセスできる何らかの機構があると推察される(図8)。また精巣内において、浸潤リンパ球は必ず直精細管(曲精細管と精巣網を結ぶ管で、漸次造精細胞を消失して最後には変形 Sertoli 細胞とよばれる丈の高い円錐形細胞からのみ構成される)を取り囲んだ後に曲精細管周囲へとひろがり、最後に直精細管・曲精細管内腔へと波及するが、精路系や精巣網(直精細管と精巣輸出



A



B

図10 実験的自己免疫性精巣炎における炎症細胞浸潤パターンリンパ球を主体とした炎症細胞は直精細管近傍の白膜に出現後、曲精細管へ波及する前に必ず直精細管を取り囲む。R: 精巣網, S: 精細管, T:直精細管, T.A.: 白膜

管の間に介在する互いに吻合した囊で丈の低い単層の扁平ないし立方の精巣網上皮細胞からなる)へはほとんど浸潤しない<sup>27</sup>(図9・10)。また疾患の過程で、リンパ球浸潤が終始直精細管周囲の間質に留まっているものもある。BTB内が炎症細胞浸潤の最後の場合であるということは、標的細胞(精子細胞・精子)はBTB内に存在するものの、それらの抗原はまず直精細管周囲の間質でCD4+T細胞に認識されることが推察され、正常下で精巣間質に精子・精子細胞抗原が漏れ出ている可能性が考えられる。正常マウス精巣内にリンパ球を注入すると、リンパ球は注入直後より速やかに白膜下に集まり、その後、白膜内のリンパ管を通過して精巣を離れ始めるが、その過程でリンパ球が直精細管周囲に集まることはない<sup>28</sup>。よってEAOで認められる直精細管を取り囲むリンパ球集族は疾患特異的な現象であり、この場所に精子・精子抗原を認識しやすい微小環境があると考えられる(図11)。すなわち、直精細管は精巣の免疫学的アキレス腱になっ



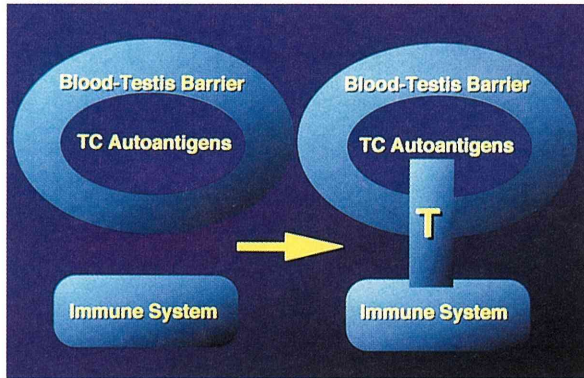


図 11 精巣系—免疫系関連 (左図) 従来の概念：生殖細胞の自己抗原が免疫系より隔絶している。(右図) 演者らの新しい概念：直精細管を介して生殖細胞の自己抗原を免疫系が認識できる。  
TC： 雄性生殖細胞，T： 直精細管

ていると推察される。精細管は精巣容量の約 80% を占め、そこで日々精子が量産されている。この大量生産の過程には当然粗悪品も含まれているはずであり、また完成品であっても精細管—直精細管—精巣網と続く長い道中では、損傷、衰弱、そして死滅するものは数多くでてくる。その過程で死んだ精子由来の自己抗原がなんらかの機構で管外へ少量でも漏出している可能性は十分考えられる。

ii) 精巣の免疫学的アキレス腱

a) BTB の脆弱性

直精細管と精巣網は管上皮細胞間連結で構成される BTB の最も脆弱な部分で、精路内圧の上昇や局所乏血などにより容易に破られる。また正常マウスやモルモットにおいて、投与された抗精子抗体や horse-radish peroxidase (HRP) がここより少量ではあるが管内へ入り込むことが確認されている<sup>29-31</sup>。

b) 管上皮細胞による精子貪食

形成された精子が精細管から精巣網へと運ばれる過程で、それぞれの管上皮細胞による精子貪食が認められる。これは後に続く精路系上皮細胞でも認められるが、特に直精細管と精巣網の上皮細胞は精子貪食に積極的である<sup>31-33</sup>。

c) 精巣マクロファージの特異分布

精巣の間質には多くのマクロファージが存在している。精巣マクロファージにはゴナドトロピンへの反応性や Leydig 細胞との cell-cell contact による testosterone 分泌調節能が備わっているが、本来の機能は「貪食能」であり「抗原提示能」である<sup>34-37</sup>。EAO 発症の主役である CD4+T 細胞は特異抗原を class II

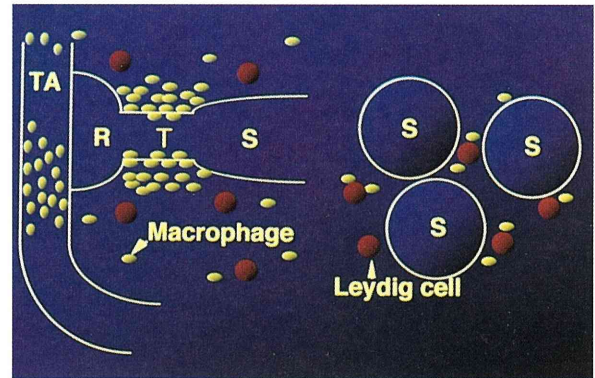


図 12 精巣マクロファージの特異分布  
直精細管の周囲間質に特にマクロファージが集中し、少数ではあるが直精細管内にも認められる。R：精巣網，S：精細管，T：直精細管，T.A.:白膜

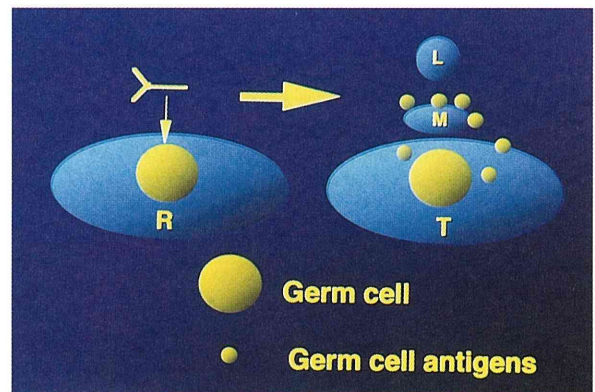


図 13 (左図) 従来より考えられている精巣網における免疫環境抗体が BTB の弱い精巣網より浸入する。R：精巣網 (右図) 予想される直精細管における免疫環境処理された生殖細胞由来の自己抗原が直精細管より漏出し、周囲のマクロファージに捕らえられ、リンパ球に抗原提示されることにより自然免疫が誘導されている。L：リンパ球，M：マクロファージ，T：直精細管

MHC antigens とともに認識するが、精巣の class II MHC antigens は精巣マクロファージにのみ認められるので、これら細胞が抗原提示細胞としての役割を担っている可能性が考えられる<sup>38,39</sup>。免疫組織学的検査で精巣マクロファージが初期 EAO のリンパ球浸潤の病理像と一致するかのよう直精細管周囲に数多く密集していることがわかった<sup>40</sup> (図 12)。さらにごく少数ではあるが、直精細管・精巣網には、精細管では決して認められない「管腔内に偽足を伸ばすマクロファージ」や「精子を貪食する管腔内マクロファージ」の存在も認められている<sup>40,41</sup>。また HRP を全身投与すると、それを取り込んだ細胞が特に直精細管周囲に密集する像が得られる<sup>31</sup>。

上記 a)-c) の事実より、精細管で形成された精子が、直精細管、そして精巣網へと運ばれる過程で分解・



処理され、その精子自己抗原が、BTBの脆弱な部位を通り抜けて直精細管の周囲の間質へ漏れ出たり、精子を貪食した直精細管上皮細胞がその自己抗原を基底膜側へ一部排出している可能性が考えられる。また多くのマクロファージが直精細管を取り囲むことにより、何らかの機作でBTB外へ漏れ出た精子抗原を効率的にとらえてTリンパ球に抗原提示できる微小環境がそこに創り出されている可能性が考えられる(図13)。

**臨床との関連と今後の課題**

男性不妊症はその原因の約90%が造精傷害とされ、しかもその多くが原因不明の特発性造精傷害によるものとされる(表2, 表3)。この特発性造精傷害にどれだけ免疫が関与しているかは不明であるが、男性不妊患者の多くの精巣生検標本において、リンパ球浸潤や免疫グロブリン・補体の沈着が認められており、何らかの免疫機作が特発性造精傷害に関わっていることが考えられる<sup>42,43</sup>。一般に、自己免疫性の甲状腺炎や唾液腺炎などは良く知られているが自己免疫性精巣炎は臨床的にあまり知られていない。しかし畠山は、多数の症例の病理学的検査の結果より、精巣ほど自己免疫性炎症を頻発する臓器は他に類をみないと言っ

ている<sup>42</sup>。

この講演では、精子抗原はBTBにより免疫学的に完全に隔絶されているものではなく、直精細管から周囲間質へ少量でも漏出している可能性が高いことを述べた。しかし、正常下において自己免疫性炎症が発症しないのは、漏出する精子抗原がごく少量であるゆえ、抗精子免疫反応が限界を超えない程度 of 自然免疫として誘導され、suppressor T細胞などを含む何らかの抑制機構が関与していると考えられる<sup>44-47</sup>。日々量産され続けている強い自己免疫源性をもつ精子は、精巣での形成過程に、あるいは精路通過の道中にその多くが変性、破損そして分解にさらされている。その過程で精子抗原がどのような処理を受けて免疫系に認識されているのかは、今後もっと研究される必要がある。精子形成が自己の免疫系からどのように守られ、そしてどのように守られていないのかという問題はまだまだ解らないことが多い。本EAOモデルは、精巣に限らず「器官の組織特異抗原の自己認識の様式」を探っていくひとつの有用な道具になると思われる。

**最後に**

基礎医学講座とは、臨床の現場から一步下がって「生命とは何か?」「病気とは何か?」を探究する場である。その中で「解剖学」は「形態」を重視した学問になっている。時々「形ではなく機能を調べなければだめだ」という研究者がいる。しかし、それは間違いである。「形態には機能が宿り、機能発現には必ず形態が伴う」からである(図14)。また、形態学は動きのない学問と思われがちである。しかし、時間軸を加えて観察すると生体反応の経時的变化から進化の過程まで探究できるたいへんダイナミックな学問になるのである。

Male infertility	
(1) Disturbance of spermatogenesis	90%
(2) Obstruction of excurrent ducts for spermatozoa	5%
(3) Damage to accessory sex organs	3%
(4) Dysfunction of ejaculation	2%

表2

Disturbance of spermatogenesis	
Varicocele	10%
Cryptorchidism	
Irradiation	
Mumps	
Klinefelter syndrome	
Other endocrine abnormality	90%
Idiopathic (unknown origin)	

表3

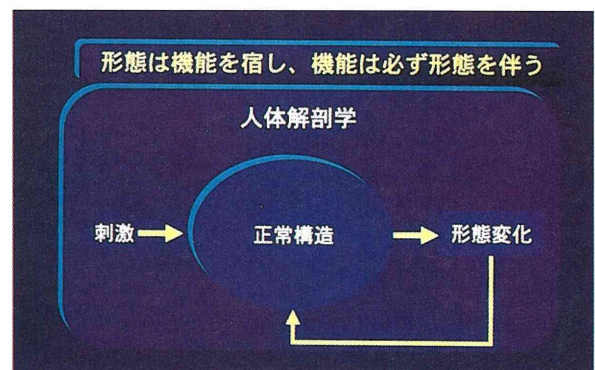


図14 動きのある形態学(発生・生体反応・進化の探究)。

今、医学はどんどん細分化し、また分子レベルでの解析が主流となってきている。しかし、観察したい器官をすぐにすりつぶしたりバラバラにするのではなく、なるべく壊さずに whole で捉えていくという姿勢で初めて明らかになることもまだまだ多く、またその姿勢は統合へと向かっていく今後の医学にとって欠かせないものであると言える。解剖学は分子—細胞—組織—器官—器官系—人体という軸を持って、生体の持つ形態あるいは形態反応・形態変化とそれらが意味するものを探究する学問である。本年4月に着任した演者は、形態学者の立場から本学のモットーである「自主自学」「良医を育てる」を大切に、本学における医学教育・研究に貢献してまいりたいと思います。

### 謝 辞

講演を終えるにあたり、このような発表の機会をお与えくださいました東京医科大学医学会に深く謝意を表します。また、これまで手厚くご指導いただいた故北条憲二先生（香川医科大学名誉教授）および教育・研究の両面より長年にわたりサポートいただいた宮脇みどり事務官（香川医科大学教務部主任）に対し、心より感謝申し上げます。また、本原稿の整理でお世話になった本講座の阿部昌子書記、松山永久研究助手、江藤邦代研究助手の3氏にお礼申し上げます。

### 参考文献

- 1) Fawcett DW, Leak LV, Heidger PM: Electron microscopic observations on the structural components of the blood-testis barrier. *J Reprod Fertil Suppl* **10**: 105-122, 1970
- 2) Maddocks S, Setchell BP: Recent evidence for immune privilege in the testis. *J Reprod Immunol* **18**: 9-18, 1990.
- 3) Head JR, Billingham RE: Immune privilege in the testis. II. evaluation of potential local factors. *Transplantation* **40**: 269-295, 1982.
- 4) Whitmore III WF, Karsh L, Gittes RF: The role of germinal epithelium and spermatogenesis in the privileged survival of intratesticular grafts. *J Urol* **134**: 782-786, 1985.
- 5) Itoh M, Li XQ, Yano A. Patterns of efferent lymphatics of the mouse testis. *J Androl* **19**: 466-472, 1998.
- 6) Itoh M, Miyamoto K, Ooga T: Spontaneous occurrence of vasculitis-like lesions on male reproductive tissues in mice: a histological study. *Arch Androl* **42**: 151-159, 1999.
- 7) Itoh M, Miyamoto K, Ooga T: Spontaneous accumulation of eosinophils and macrophages throughout the stroma of the epididymis and vas deferens in alymphoplasia (aly) mutant mice. I. a histological study. *Am J Reprod Immunol* **42**: 246-253, 1999.
- 8) Itoh M, Chen H, Takeuchi Y: Morphological demonstration of the immune privilege in the testis using adjuvants: tissue responses of male reproductive organs in mice injected with *Bordetella pertussis*. *Arch Histol Cytol* **58**: 575-579, 1995.
- 9) Itoh M, Xie Q, Miyamoto K: Major differences between the testis and epididymis in the induction of granulomas in response to extravasated germ cells. I. a light microscopical study in mice. *Int J Androl* **22**: 316-323, 1999.
- 10) Born W, Wekerle H: Leydig cells nonspecifically suppress lymphoproliferation in vitro: Implication for the testis as an immunologically privileged site. *Am J Reprod Immunol* **2**: 291-295, 1982.
- 11) Sato K, Hirokawa K, Hatakeyama S: Experimental allergic orchitis in mice. histopathological and immunological studies. *Virchows Arch (Pathol Anat)* **392**: 147-158, 1981.
- 12) Kohno S, Munoz J, Williams TM: Immunopathology of murine experimental allergic orchitis. *J Immunol* **130**: 2675-2682, 1983.
- 13) Itoh M, Hiramane C, Hojo K: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detecting antisperm antibodies in mice with testicular autoimmunity. *Am J Reprod Immunol* **21**: 9-15, 1989.
- 14) Ben K, Alexander NJ, Huso N: In vitro cell-mediated and complement-mediated cytotoxicity to murine testicular cells. *Am J Reprod Immunol* **12**: 33-37, 1986.
- 15) Pelletier RM, Nemirovsky RC, Hugon JS: Effects of immunization with Freund's complete adjuvant and isologous spermatozoa on the seminiferous epithelium and blood-testis barrier in guinea pigs. *Anat Rec* **199**: 197-211, 1981.
- 16) Wilson JT, Jones NA, Katsh S: Penetration of the testicular-tubular barrier by horseradish peroxidase induced by adjuvant. *Anat Rec* **176**: 85-100, 1973.
- 17) Ichisohasama R, Hirokawa K, Hatakeyama S: Spermatogenic disturbance induced in mice by combined local injection of monoclonal antibodies to Sertoli cell and to basal lamina of seminiferous tubule. *Am J Reprod Immunol* **10**: 158-165, 1986.
- 18) Yule TD, Montoya GD, Russell LD: Autoantigenic germ cells exist outside the blood-testis barrier. *J Immunol* **141**: 1161-1167, 1988
- 19) Tung PS, Fritz IR. Histopathological changes in testes of adult inbred rats immunized against pachytene spermatocytes or Sertoli cells. *Int J Androl*

- 2: 459-481, 1987.
- 20) Lustig L, Satz ML, Stezin MB: Antigens of the basement membrane of the seminiferous tubules induce autoimmunity in Wistar rats. *J Reprod Immunol* **4**: 79-90, 1982.
- 21) Itoh M, Hiramane C, Hojo K: A new murine model of autoimmune orchitis induced by immunization with viable syngeneic testicular germ cells alone. I. Immunological and histological studies. *Clin Exp Immunol* **83**: 137-142, 1991.
- 22) Itoh M, Hiramane C, Tokunaga, et al: A new murine model of autoimmune orchitis induced by immunization with viable syngeneic testicular germ cells alone. II. Immunohistological findings of fully-developed lesion. *Autoimmunity* **10**: 89-97, 1991.
- 23) Itoh M, de-Rooij DG, Takeuchi Y: Histopathology of the seminiferous tubules in mice injected with syngeneic testicular germ cells alone. *Arch Androl* **35**: 93-103, 1995.
- 24) Itoh M, Miyake M, Miki T: Immunohistological localization of autoantigens detected by serum autoantibodies from mice with experimental autoimmune orchitis without using adjuvants. *Arch Androl* **32**: 45-52, 1994.
- 25) Itoh M, Mukasa A, Tokunaga Y: New experimental model for adoptive transfer of murine autoimmune orchitis. *Andrologia* **23**: 415-420, 1991.
- 26) Itoh M, Hiramane C, Mukasa A: Establishment of an experimental model of autoimmune epididymo-orchitis mediated by T cell line in mice. *Int J Androl* **15**: 170-181, 1992.
- 27) Itoh M, de-Rooij DG, Takeuchi Y: Mode of inflammatory cell infiltration in testes of mice injected with syngeneic testicular germ cells without adjuvant. *J Anat* **187**: 671-679, 1995.
- 28) Itoh M, Moriyama H, Yano A: Mode of migration of normal lymphocytes inside murine testis. *Anat Rec* **251**: 152-160, 1998.
- 29) Johnson MH: An immunologic barrier in the guinea-pig testis. *J Pathol* **101**: 129-139, 1970.
- 30) Tung KSK, Unanue ER, Dixon FJ: Pathogenesis of experimental allergic orchitis II. The role of antibody. *J Immunol* **106**: 1463-1472, 1971.
- 31) Itoh M, Ueno M, Li XQ: Topographical uptake of blood-borne horseradish peroxidase (HRP) in the murine testis at the light microscopic level. *Int J Androl* **21**: 74-80, 1998.
- 32) Morales C, Hermo L, Clermont Y: Endocytosis in epithelial cells lining the rete testis of the rat. *Anat Rec* **209**: 185-195, 1984.
- 33) Hermo L, Dworkin J: Transitional cells at the junction of seminiferous tubules with the rete testis of the rat: their fine structure, endocytic activity, and basement membrane. *Am J Anat* **181**: 111-131, 1988.
- 34) Yee JB, Hutson JC: Effects of testicular macrophage-conditioned medium on Leydig cells in culture. *Endocrinology* **116**: 2682-2684, 1985.
- 35) Raburn DJ, Coquelin A, Hutson JC: Human chorionic gonadotropin increases the concentration of macrophages in neonatal rat testis. *Biol Reprod* **45**: 172-177, 1991.
- 36) Wei RQ, Yee JB, Straus DC, et al: Bactericidal activity of testicular macrophages. *Biol Reprod* **38**: 830-835, 1983.
- 37) Itoh M, Yano A, Li XQ: Limited uptake of foreign materials by resident macrophages in murine ovarian tissues. *J Reprod Immunol* **43**: 55-66, 1999.
- 38) Pollanen P, Maddocks S: Macrophages, lymphocytes and MHC II antigen in the ram and rat testis. *J Reprod Fertil* **82**: 437-445, 1988.
- 39) Itoh M, de Rooij DG, Jansen A: Phenotypical heterogeneity of testicular macrophages/dendritic cells in normal adult mice: an immunohistochemical study. *J Reprod Immunol* **28**: 217-232, 1995.
- 40) Itoh M, Xie Q, Miyamoto K, et al: F4/80-positive cells rapidly accumulate around tubuli recti and rete testis between 3 and 4 weeks of age in the mouse. an immunohistochemical study. *Am J Reprod Immunol* **42**: 321-326, 1999.
- 41) Osman DI: A comparative ultrastructural study on typical and modified Sertoli cells before and after ligation of the efferent ductules in the rabbit. *Zbl Vet Med C Anat Histo Embryo* **8**: 114-123, 1979.
- 42) 畠山 茂: 人睾丸萎縮の病理. *日病会誌* **73**, 3-29, 1984.
- 43) Suominen J, Soderstrom KO: Lymphocytic infiltration in human testicular biopsies. *Int J Androl* **5**: 461-466, 1982.
- 44) Itoh M, Yano A, Xie Q: Essential pathogenic role for endogenous interferon-gamma during disease onset phase of murine experimental autoimmune orchitis. I. in vivo studies. *Clin Exp Immunol* **111**: 513-520, 1998.
- 45) Witkin SS: Mechanisms of active suppression of the immune response to spermatozoa. *Am J Reprod Immunol* **17**: 61-64, 1988.
- 46) Mukasa A, Itoh M, Tokunaga Y, et al: Inhibition of a novel model of murine experimental autoimmune orchitis by intravenous administration with a soluble testicular antigen: participation of CD8+ regulatory T cells. *Clin Immunol Immunopathol* **62**: 210-219, 1992.
- 47) Itoh M, Mukasa A, Tokunaga Y: Suppression of efferent limb of testicular autoimmune response by a regulatory CD4+ T cell line in mice. *Clin Exp Immunol* **87**: 455-460, 1992.