

ウサギパイエル板の M 細胞における *Mycobacterium intracellulare* の取り込みに関する形態学的研究

山内 三枝

腸管は有害な微生物や腸管内に存在する様々な抗原に対して防御機構を有しており、この中でパイエル板のリンパ被蓋上皮 (follicle associated epithelium : FAE) 内の M 細胞は、抗原認識の侵入門戸として大きな役割を担っている。すなわち、M 細胞は腸管から種々の抗原を取り込み、内包する免疫担当細胞にその情報を提示している。

近年、エイズなどの、免疫不全或いは抑制状態の患者に、*Mycobacterium avium intracellulare complex* (MAC) が日和見感染症として、重篤な腹痛を伴う吸収不良に関連した腸管感染症として成立することが報告されている。

そこで、筆者は、MAC の腸管内での動態を検討する目的で、ウサギを用いて腸管内に投与された *Mycobacterium intracellulare* (JCM6384株) と腸管、特にパイエル板を中心に光顕・電顕レベルで観察を行った。その結果、投与後 5 時間には、光顕レベルではパイエル板のリンパ被蓋上皮、及びその基底膜下だけにチール・ニールセン染色で赤紫色に染色される菌体を認めた。電顕的には、M 細胞にのみ取り込まれ、その細胞質内から内包するリンパ球やマクロファージにまで輸送される一連の像を確認した。同時に、ホルマリン処理を行った死菌を同様な手技で観察したが、生菌の場合と差異を認めず、このことは MAC のワクチンの作製が可能であることを示唆しているものと考えられた。

以上の成績より、日和見感染症としての MAC の腸管感染の成立に、抗原の認識機構の門戸である M 細胞が関与している可能性が示唆された。(平成 7 年 10 月 25 日採用)

Morphological Studies of Uptake and Transport of *Mycobacterium Intracellulare* by M Cells in Rabbit Peyer's Patches

Mie YAMAUCHI

The intestinal mechanisms to protect against pathogens and antigens in the intestinal lumen include Peyer's patch M cells in the follicle associated epithelium (FAE), which are recognized as the afferent gate of intestinal mucosal immunity. M cells take up various microorganisms from the intestinal lumen, transport them in their cytoplasm, and present their information to enfolded immunocompetent cells. Patients with suppressed and/or deficient immunity, such as in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), often become infected with *Mycobacterium avium intracellulare complex* (MAC) and develop into intestinal disease which is associated with malabsorption and wasting and can be accompanied by severe abdominal pain.

川崎医科大学 内科消化器部門 II
(指導 飯田 三雄教授)
〒701-01 倉敷市松島577

Division of Gastroenterology II, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School : 577 Matsushima, Kurashiki,
Okayama, 701-01 Japan

To examine the relationship between MAC and intestinal mucosal infection, *Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*) (JCM6384) was administered into rabbit ligated intestinal loops including Peyer's patches and the consequences were observed by light and electron microscopy. Five hours after administration, the MAC bacteria, stained red-purple by Ziehl-Neelsen stain, were observed both in and beneath the FAE in Peyer's patches, but not elsewhere in intestinal epithelium.

Ultrastructurally, only M cells took MAC up, transported it through their cytoplasm in vesicles, and MAC finally came into contact with enfolded lymphocytes and macrophages. The bacteria inactivated by formalin were also checked as to whether they would be taken up by M cells in the same manner as live bacteria. As a result they were also taken up, thereby suggesting implication for MAC immunization.

These findings suggest the possibility that the onset of intestinal MAC infection may be influenced by M cell, which is the afferent site of antigen recognition.

(Accepted on October 25, 1995) *Kawasaki Igakkaishi* 21(4): 275-285, 1995

Key Words ① M cell ② *Mycobacterium intracellulare*
③ Light and electron micrograph

緒 言

消化管には、生体に不可欠な栄養成分の消化吸収という重要な機能とは別に、高分子物質や有害な微生物などの腸管内抗原に対する生体防御機構が備わっている。この中で、消化管附属リンパ組織 (gut associated lymphoid tissue: GALT) と呼ばれる消化管リンパ装置は中心的な役割を担っており、抗原の認識機構の最初のステップとして、パイエル板が重要な役割を果たしている¹⁾。1974年、Owen²⁾らはヒトパイエル板内のドーム状隆起を覆っている一層のリンパ濾胞被蓋上皮 (follicle associated epithelium: FAE) に、特殊に分化し特徴的な形態を有する細胞が存在することを報告し、M細胞 (M cell) と名付けた。

M細胞は、消化管内に存在する多種の抗原を選択的に捕捉し、その抗原情報を内包するリンパ球やマクロファージなどの免疫担当細胞に伝達する抗原捕捉細胞 (antigen sampling cell) であると認識されている¹⁾。

現在までに、ヒト或いは実験モデルレベルで、種々の抗原がM細胞によって取り込まれること

が報告されており、代表的なものとして、ラテックス³⁾、フェリチン⁴⁾、ペルオキシダーゼ⁵⁾などの高分子物質や、BCG⁶⁾、コレラ⁷⁾、サルモネラ⁸⁾などの微生物が挙げられる。

一方、*Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*) は、呼吸器感染症の一つである非定型抗酸菌症の起因菌として広く知られているが、近年、エイズ患者の日和見感染症の原因菌の一つとしても注目されている。特に *Mycobacterium avium intracellulare* が消化管感染症を起こすとの多くの報告がある^{9)~11)} が、感染に至るまでの初期段階、すなわち、定着・増殖といった初期動態について検討した報告はない。

そこで、今回著者はウサギモデルで *M. intracellulare* を回腸に局所投与し、パイエル板、特にM細胞を中心に、*M. intracellulare* の消化管粘膜レベルでの動態を光顕レベル並びに電顕レベルで検討したので報告する。

材 料 と 方 法

1) 供試菌および培養条件

実験に用いた細菌は、*Mycobacterium*

intracellulare (JCM6384株) (理化学研究所, 埼玉県和光市) を, Bacto-middlebrook 7H9 broth 培地 (Difco, Detroit, Michigan, USA) で, 37°C, 7日間静置培養した。得られた培養菌を 0.1 M リン酸緩衝液 (phosphate buffer saline: PBS) で遠心 (2300×g で15分間, 2回)・洗浄を行った後, 光学密度 (OD: 570 nm) 3.0 の PBS 浮遊液を実験直前に作成し, 以下の実験に供した。

死菌浮遊液は, 0.5%ホルマリン液で, 水中で3時間静置後, 生菌と同様の操作方法で PBS 浮遊液を作成し実験に供した。

2) 菌体の形態学的観察

M. intracellulare の形態学的特徴を観察する目的で, 走査電顕及び透過電顕用に以下の操作を行った。走査電顕には *M. intracellulare* の懸濁液一滴をカバーガラス上に滴下し乾燥後, 2.5%グルタルアルデヒド液により1時間固定し, さらに1%四酸化オスミウムで1時間後固定した後, アルコール系列で脱水処理, 臨界面乾燥, 白金パラジウム蒸着し, 走査電子顕微鏡 (日立 S-570) による観察を行った。

透過電顕には, 菌体浮遊液を遠心し得られたペレットを 2.5%グルタルアルデヒド液で1時間固定, さらに1%四酸化オスミウムで1時間後固定し, アルコール系列による脱水処理後, エポキシ樹脂に包埋, 重合後, 超薄切片を作製した。酢酸ウラニールとクエン酸鉛による二重染色を行い, 透過電子顕微鏡 (日立 H-7100) による観察を行った。

3) 実験方法

生後8週齢の New Zealand white 系雄性ウサギ (体重 1.3~1.5 kg) を48時間の絶食の後, ペントバルビタール (0.5 mg/body weight kg) による静脈麻酔下で開腹, 肉眼的にパイエル板を確認後, 血行を阻害しない様にパイエル板を中心に約 5 cm の長さにループ状にゆるやかに結紮, このループ内に菌体浮遊液を約 2 ml 注入した後, 閉腹した。

投与5時間後と8時間後で, 再開腹し試料を摘出し, 以下の操作をおこなった。

対照群では生理食塩水を同量注入し, 投与5時間と8時間後で, 比較観察した。

4) 光顕的観察

試料を摘出し, 冷生理食塩水で洗浄後, 直ちに10%ホルマリン液にて固定, 型のごとく脱水よりパラフィン包埋後, 7µm 厚の組織切片を作成した。菌体の染色を目的にチール・ニールセン染色を行い, *M. intracellulare* の組織内での同定を行った。

5) 電顕的観察

摘出した試料を冷生理食塩水で洗浄後, 直ちに 2.5%グルタルアルデヒド液 4°C, 12時間後, 固定を行った。

走査電顕用には, さらに1%四酸化オスミウムで2時間の後固定の後, 2%タンニン酸に24時間に浸して導電染色した。再蒸留水で洗浄した後, エタノール系列で脱水処理し, t-ブチルアルコールで置換, 凍結乾燥した後, 銀ペーストを施し, 走査電子顕微鏡による観察を行った。

透過電顕には, 1%四酸化オスミウムによる後固定の後, エタノール系列で脱水, プロピレンオキシドで置換し, エポキシ樹脂に包埋, 重合させた。薄切切片を作成し, 酢酸ウラニールとクエン酸鉛により二重染色し, 透過電子顕微鏡による観察を行った。

結 果

1) 菌体の観察

走査電顕による *M. intracellulare* の生菌の観察では, その多くが, 表面はほぼ平滑である短径 0.3~0.4 µm, 長径 2~5 µm の桿菌であり, 一部にはやや S 状や, 枝分かれし多形性を呈するものも認められた (Fig. 1a)。透過電顕では, やや厚目の細胞壁を有し, 細胞質には様々な大きさの空胞が観察された (Fig. 2a)。

ホルマリン処理による死菌では, 走査電顕・透過電顕観察とも, 生菌と比較して, 形態学上の明らかな差異は認められなかった (Fig. 1b, 2b)。

2) チール・ニールセン染色による光顕的観察

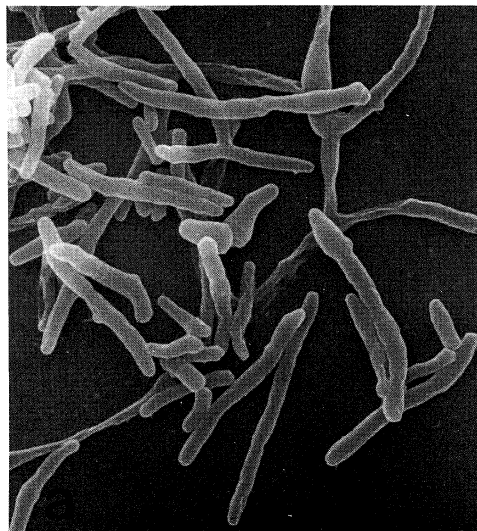


Fig. 1a. Scanning electron micrograph of live *Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*)

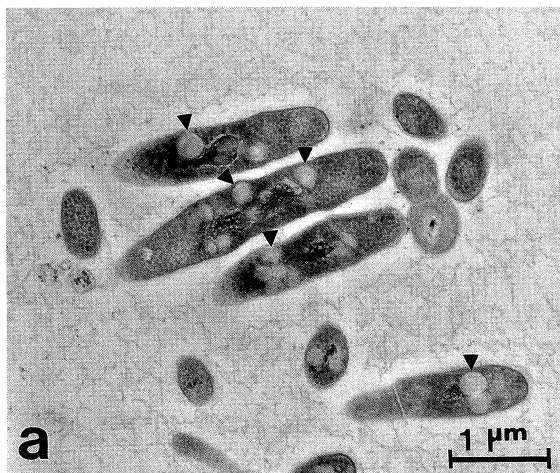


Fig. 2a. Transmission electron micrograph of live *M. intracellulare* (arrowheads vesicles)

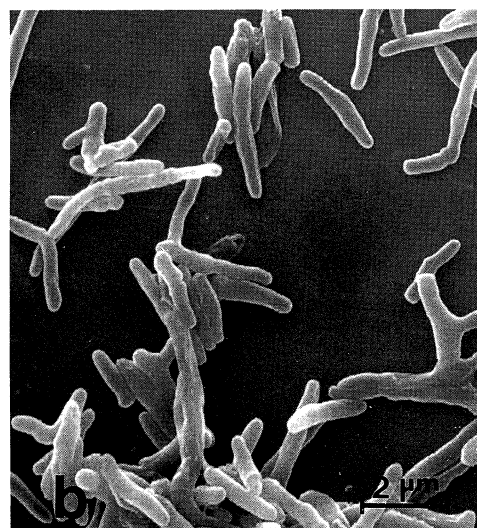


Fig. 1b. Scanning electron micrograph of *M. intracellulare* inactivated by formalin

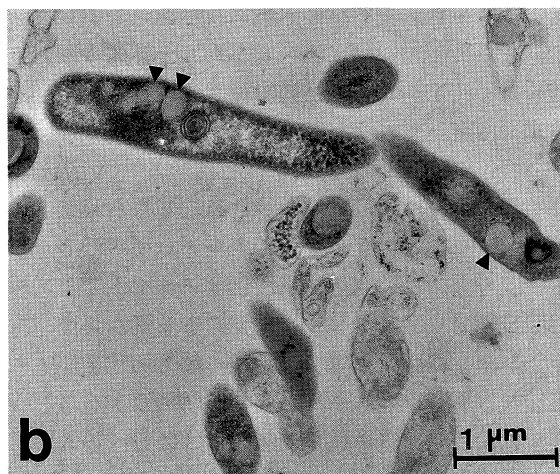


Fig. 2b. Transmission electron micrograph of *M. intracellulare* inactivated by formalin

投与5時間後、8時間後ともに、パイエル板内のドーム状隆起の表面を覆っているリンパ濾胞被蓋上皮 (FAE) に、赤紫色に染色される *M. intracellulare* が認められた (Fig. 3a-i ~ iii). さらに、FAEの基底膜下の部分にも、同菌体の存在している状態が観察された (Fig. 3a-iv).

死菌投与群についても同様の方法で観察を行

ったところ、生菌で観察された所見と同様に、リンパ濾胞被蓋上皮及びその基底膜下に赤紫色に染色される菌体を確認することができた (Fig. 3b).

なお、本実験前に生菌・死菌ともチール・ニールセン染色により、赤紫色に染色されることを確認している。また、パイエル板のドーム状隆起部以外には、この様な像は全く見られず、ま

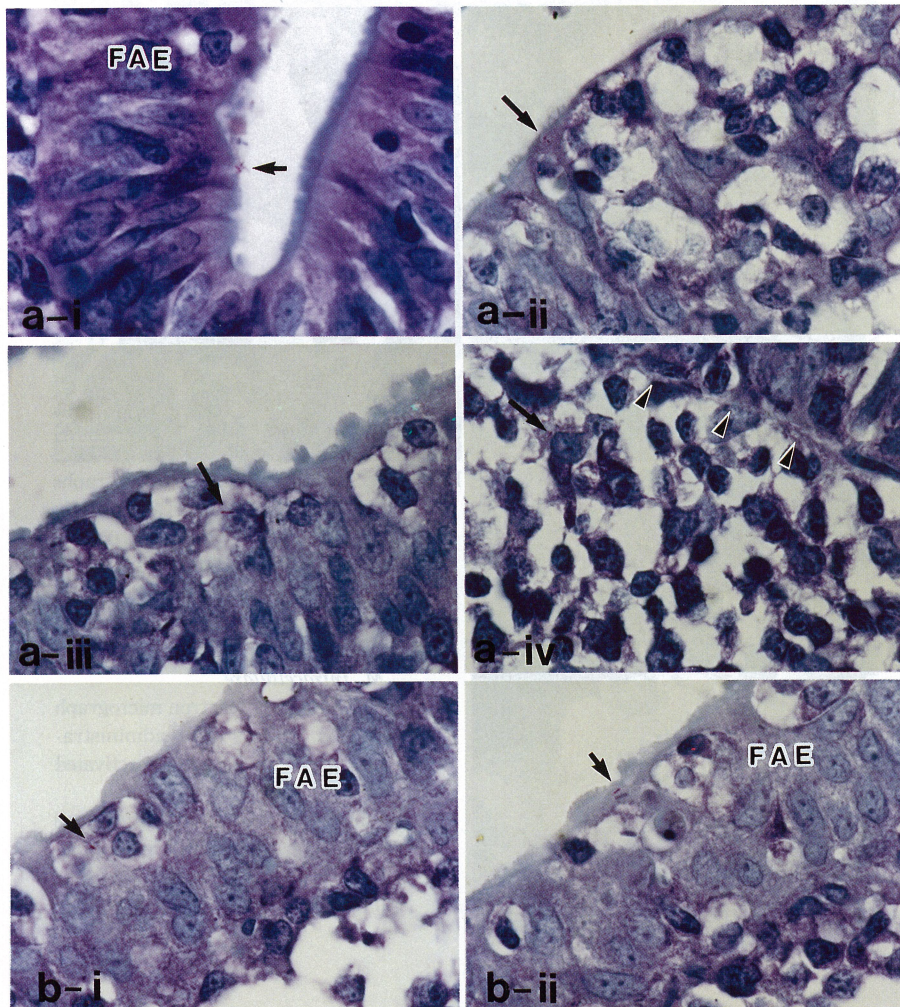


Fig. 3. a. Light micrographs of *M. intracellulare* in a rabbit Peyer's patch (by Ziehl-Neelsen stain, $\times 800$) i) *M. intracellulare* (arrow) which is stained red-purple by Ziehl-Neelsen stain, adhere the surface of FAE (follicle associated epithelium) ii) *M. intracellulare* (arrow) is seen in the FAE. iii) *M. intracellulare* (arrow) is seen in a putative lymphoid cell in an M cell in FAE. iv) *M. intracellulare* (arrow) is seen in the dome beneath the FAE. Arrowheads indicate the basement of FAE. Arrowheads show the basement membrane.

b. Light micrographs of *M. intracellulare* inactivated by formalin in a rabbit Peyer's patch (stained by Ziehl-Neelsen stain, $\times 800$) i) Inactivated *M. intracellulare* (arrow) which is stained red purple by Ziehl-Neelsen dye, is seen in the FAE. ii) Inactivated *M. intracellulare* (arrow) is seen in a putative lymphoid cell in an M cell in FAE.

た生理食塩水による対照群にはパイエル板を含め腸管上皮にも全くこの様な像は認めなかった。

3) 電顕的観察

走査電顕では、パイエル板内のドーム状隆起上のリンパ濾胞被蓋上皮に、一般の円柱上皮細胞とは異なる、粗で太く短い微絨毛を有する M

細胞を多数認めた。投与 5 時間後には、すでに *M. intracellulare* と思われる菌体が M 細胞のみ付着している状態が観察された。一部には、M 細胞の微絨毛が長く偽足様に伸びて菌体を捕捉している像も認められた (Fig. 4a)。なお、M 細胞周囲の円柱上皮細胞にはこの様な像は全く

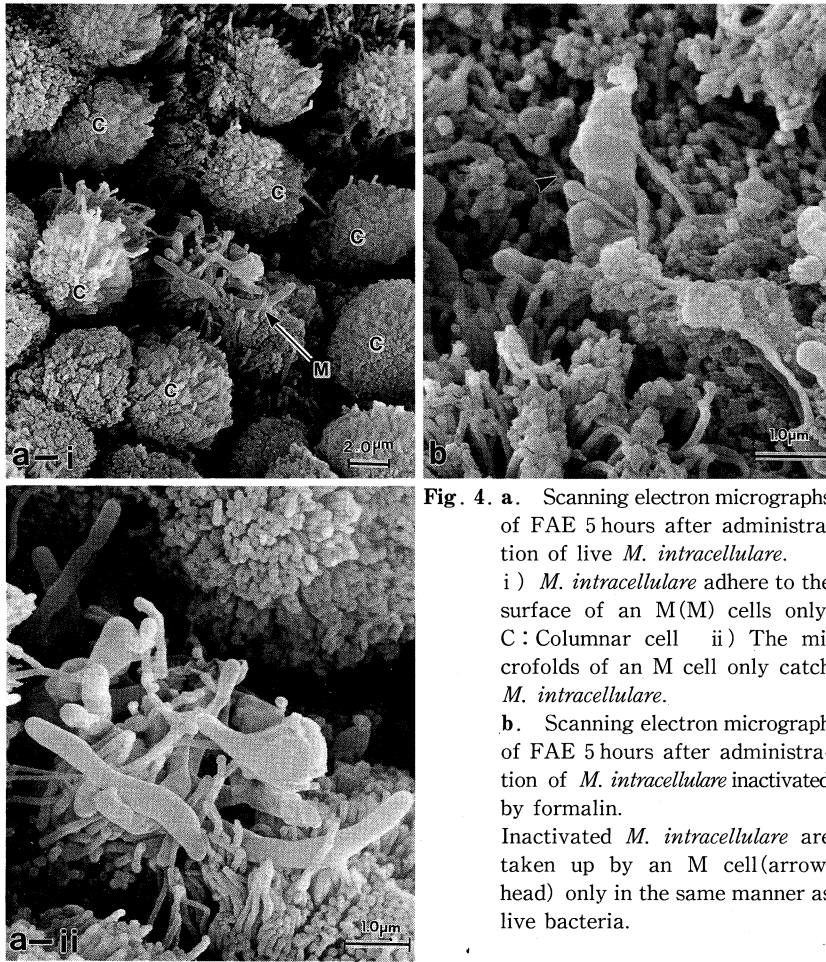


Fig. 4. a. Scanning electron micrographs of FAE 5 hours after administration of live *M. intracellulare*. i) *M. intracellulare* adhere to the surface of an M(M) cells only. C: Columnar cell ii) The microfolds of an M cell only catch *M. intracellulare*. b. Scanning electron micrograph of FAE 5 hours after administration of *M. intracellulare* inactivated by formalin. Inactivated *M. intracellulare* are taken up by an M cell (arrowhead) only in the same manner as live bacteria.

認めなかった。

透過電顕では、光顕及び走査電顕の所見と一致して、投与5時間後より、M細胞のみが菌体を取り込んでいる像が認められた(Fig. 5a)。M細胞に取り込まれた菌体は、M細胞の細胞質内を輸送され、最終的に内包されたマクロファージやリンパ球様細胞にまで達しているのが観察された(Fig. 5b, c)。

一方、死菌を投与した群でも、生菌で認められた所見と同様に、死菌はM細胞のみより取り込まれ、M細胞内を輸送され、内包されるマクロファージやリンパ球などの免疫担当細胞にまで達する一連の像を認めた(Fig. 4b, Fig. 6a, b)。

なお、生食を用いた対象群では、上記の変化は認められなかった。

考 察

小腸M細胞は、パイエル板のリンパ濾胞上のリンパ濾胞被蓋上皮内に、円柱上皮細胞に取り囲まれる様に存在している。走査電顕による腸管側よりの観察では、表面が周囲に比べやや陥凹した形態で存在し、その細胞表面に粗で太く短い微絨毛を有するという特徴的な形態を呈している。隣接する円柱上皮細胞とは接着斑(desmosome)や密着結合(tight junction)などの接着複合体、及び細隙結合(gap junction)で接

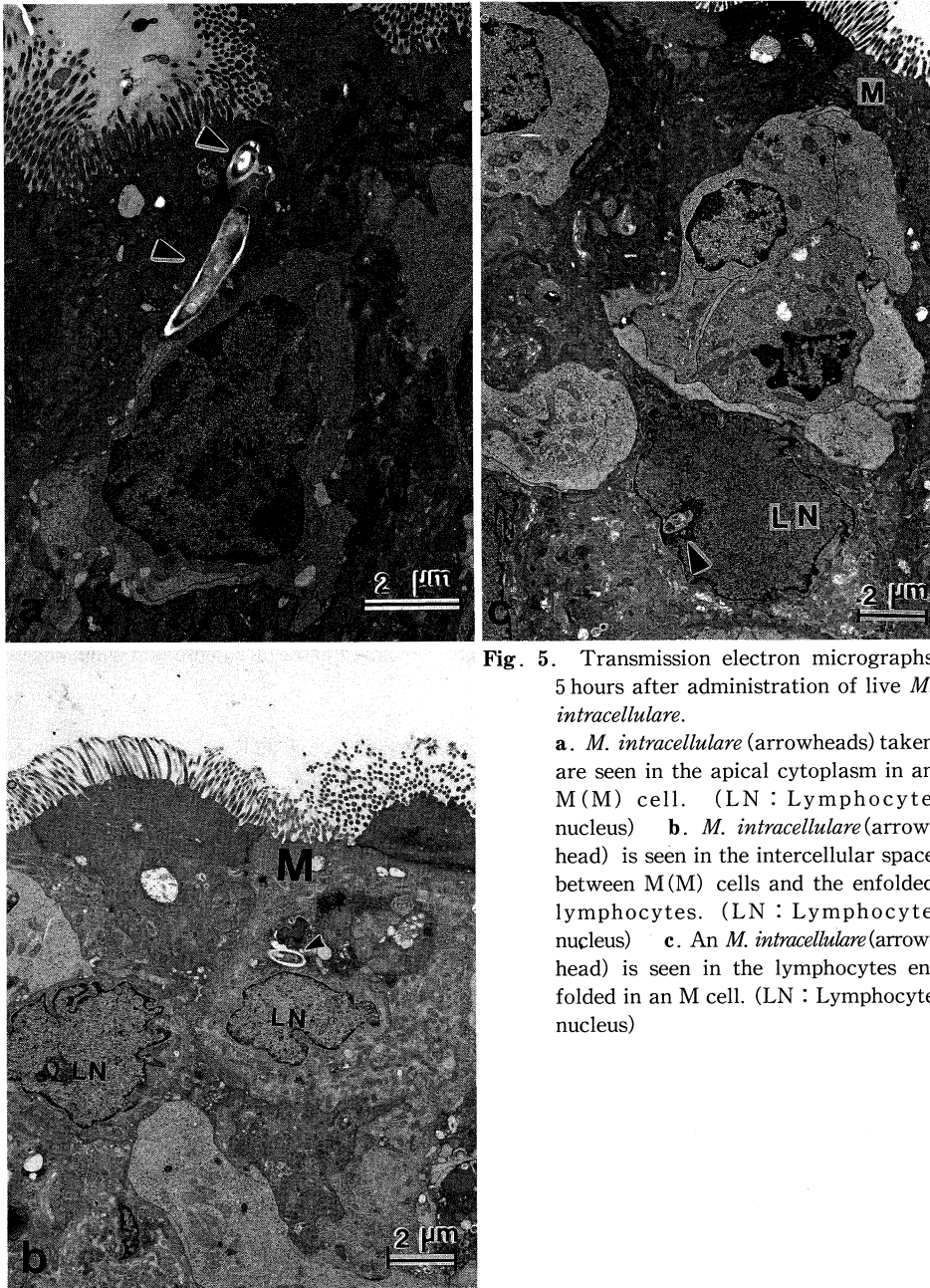


Fig. 5. Transmission electron micrographs 5 hours after administration of live *M. intracellulare*.

a. *M. intracellulare* (arrowheads) taken are seen in the apical cytoplasm in an M (M) cell. (LN : Lymphocyte nucleus) b. *M. intracellulare* (arrowhead) is seen in the intercellular space between M(M) cells and the enfolded lymphocytes. (LN : Lymphocyte nucleus) c. An *M. intracellulare* (arrowhead) is seen in the lymphocytes enfolded in an M cell. (LN : Lymphocyte nucleus)

している。また、M 細胞には、リンパ球やマクロファージなどの免疫担当細胞を内包するためのポケットと呼ばれる構造を有しているため、M 細胞の管腔面 (apical cytoplasm) は膜様に伸展されており、別名 membranous epithelial cell とも呼ばれる。また、M 細胞の基底膜側は

開口しており、基底膜自体にも開口部が存在するため、M 細胞の捕捉した腸管内の種々の抗原情報を受け取った免疫担当細胞が、自由に基底膜側から出入りし、活発な抗原認識をしていると理解されている¹⁾。実際、M 細胞は class II MHC 抗原を産生し²⁾、また、ある程度の消化分

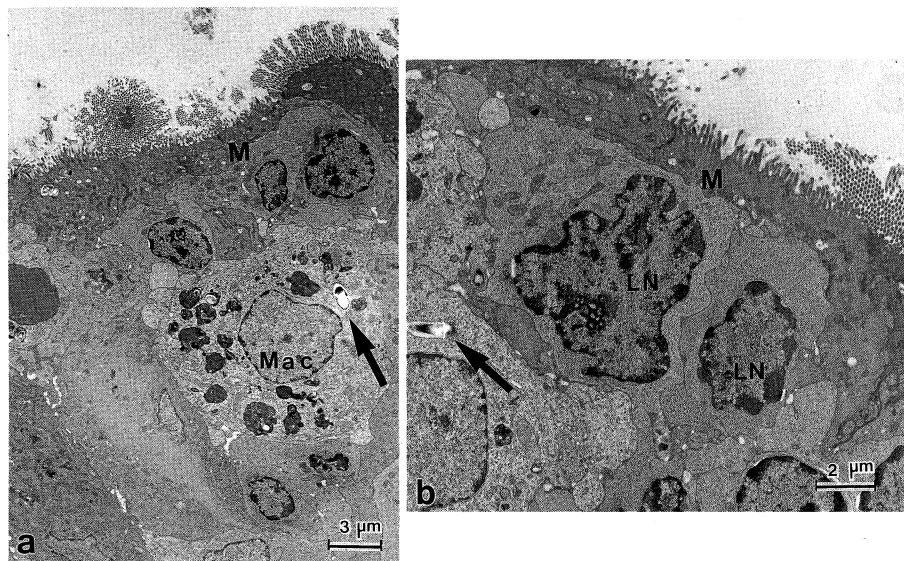


Fig. 6. Transmission electron micrographs 5 hours after administration of *M. intracellulare* inactivated by formalin. a. An inactivated *M. intracellulare* (arrow) which has been taken by M cells (M) and transported, is seen in the cytoplasm of an enfolded Macrophage (Mac). b. An inactivated *M. intracellulare* (arrow) taken by an M cell is seen in the cytoplasm of an enfolded lymphocyte (LN).

解能を有するなどの報告より¹³⁾, M細胞は抗原捕捉細胞 (antigen sampling cell) としてだけでなく, 抗原提示細胞 (antigen presenting cell) としても機能していると認識されている.

現在までに, 細菌を含めた様々な抗原物質について, M細胞の取り込み実験が動物モデルで検討されている. これら一連の報告の中で, 特に生菌, 死菌についての検討も数多く見られるが, 意見の一致する結論にはいまだ至っていない. Owenら⁷⁾は *Vibrio cholerae* の取り込み実験を教室の鴨井¹⁴⁾は *Salmonella enteritidis* の取り込み実験を検討しているが, 両者とも生菌のみM細胞から取り込まれ, 死菌では, 取り込み像がM細胞を含む上皮細胞層には全く認められなかったと報告している. この理由として, Owenらは, ①死菌では菌の mobility が失われていること, ②死菌では表面上のある種の接着因子が失われている, すなわち, 菌の mobility の有無と菌体表面の抗原性の問題が挙げられると想定している. これらの報告に対して Momotani¹⁵⁾らは *Mycobacterium tuberculosis* の牛での投与実験を行い, 生菌・死菌ともM細胞

胞からのみ取り込まれると報告しているが, 取り込みのメカニズムについては検討は行われていない. 今回, *M. intracellulare* では生菌, 死菌ともM細胞のみより取り込まれ, 内包するリンパ球にまで輸送される像が確認され, 生菌, 死菌による差異は認められなかった. このことから, 少なくとも *M. intracellulare* が積極的にM細胞を門戸として侵入しているのではなく, M細胞自体が積極的に菌体を捕捉し, 抗原の侵入門戸として機能していると考えられた. これは, 走査電顕像で観察された, M細胞の菌体の取り込み時の長い偽足様の細胞突起の像にも反映されていると思われる.

一方, M細胞から異物が取り込まれる際の第一段階としての接着に関するメカニズムについてはまだ不明な点が多い.

Ofek¹⁶⁾らはマクロファージや多形核白血球といった食細胞が抗原抗体反応を介さず, 食細胞膜上のレクチン様物質と異物である菌体表層上の糖鎖とが結合することによって, 接着・貪食し, 食菌作用を惹起することを提唱している. さらに, ウサギ盲腸のM細胞の管腔表面は選択的

に N-アセチルグルコサミン (GlcNac) やフコースと結合することが明らかにされ、ある種のレクチン様物質の存在が確認されている¹⁷⁾。これらの報告と今回の実験結果より、著者は *M. intracellulare* と M 細胞の接着が菌体糖鎖と M 細胞上のレクチン様物質との結合によって惹起されると推定している。一方、M 細胞の表面は隣接する円柱上皮細胞に比して粘液層が薄いのが、M 細胞上には吸収上皮より多量の分泌型 IgA (S-IgA) が存在することが教室の加藤¹⁸⁾ により報告されており、別の接着メカニズムとして、M 細胞が腸管内抗原を捕捉する際に、菌体表面の糖鎖だけでなく S-IgA が関与している可能性も考えられる。

近年、エイズなどの免疫不全或いは免疫抑制状態における日和見感染として、元来、呼吸器感染症として認識されている *Mycobacterium avium intracellulare* が腸管感染症の起原菌となることが注目を浴びている。さらに、*Mycobacterium avium intracellulare complex* (MAC) の細胞内増殖を助長するサイトカインとして、TGF- β 、TNF- α 、IL-6、IL-10 の増加が知られており¹⁹⁾、MAC による腸管感染の成因に必要な因子と想定されている。

今回の実験では、これまでの他の細菌やウイルス投与の実験報告と比較すると、M 細胞より取り込まれた *M. intracellulare* の絶対数は非常に限られていた。健康成人に、弱毒菌である *M. intracellulare* が腸管感染症を惹起させるという報告は現在までに 1 例のみであるが²⁰⁾、少なくともパイエル板 M 細胞が、無数に存在する腸管内抗原の一つとして取り込み、腸管の局所免疫を

司っていると考えられる。エイズ患者における *M. intracellulare* の腸管感染症は元来の呼吸器感染を契機とし、全身性播種の一症状として発症することも考えられるが、M 細胞の抗原認識のための菌体の取り込み機構が、結果として *M. intracellulare* による腸管感染症成立の第一段階としての侵入門戸の役割を果たしている可能性も、今回の研究結果から推測される²¹⁾。また、興味深いことにエイズウイルス自体も、動物実験レベルではあるが、直腸内の M 細胞より選択的に取り込まれることが観察されており²²⁾、その感染のメカニズムの一つとして注目を集めている。これらの状況下では、TGF- β や TNF- α などの因子、サイトカイン、並びに免疫担当細胞の免疫応答不全もその成立に必要と考えられ、今後 M 細胞を取り巻くこれらの因子とのネットワークについても検討が必要と思われる。一方、副腎皮質ホルモン長期投与例では M 細胞の数が減少するとの報告²³⁾ があり、M 細胞を含むパイエル板もその状況に応じて変化することが知られている。したがって、エイズの様な免疫不全・抑制状態、さらに、その腸内細菌叢が変化した場合における M 細胞の機能的変化だけでなく、量的変化についても今後検討する必要があると思われる。

稿を終えるにあたり、飯田三雄教授のご指導とご校閲に深謝いたしますと共に、終始有益なご助言とご協力をいただいた川崎医科大学微生物学 山田作夫講師、川崎医科大学附属川崎病院 内田純一先生、笠岡第一病院 加藤智弘先生に感謝いたします。また、電子顕微鏡センターの技術員各位に感謝いたします。

文 献

- 1) Kato T, Owen RL : Structure and function of intestinal mucosal epithelium. In : "Handbook of Mucosal Immunology" P Ogra, J Mestecky, ME Lamm, W Strober, J Bienenstock, and JR McGhee, eds, San Diego, Academic Press. 1994, pp11-26
- 2) Owen RL, Jones AL : Epithelial cell specialization within human Peyer's patches : An ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. *Gastroenterology* 66 : 189-203, 1974
- 3) Pappo J, Ermark TH : Uptake and translocation of fluorescent latex particles by rabbit Peyer's

- patch follicle epithelium : A quantitative model for M cell uptake. Clin Exp Immunol 76 : 144—148, 1989
- 4) Bockman DE, Cooper MD : Pinocytosis by epithelium associated with lymphoid follicles in the bursa of fabricius, appendix and Peyer's patches : An electron microscopic study. Am J Anat 136 : 455—478, 1973
 - 5) Rosen L, Podjaski B, Bettmann I, Otto HF : Observations on the ultrastructure and function of the so called "microfold" or "membranous" cells (M cells) by means of peroxydase as a tracer. Virchows Arch (Pathl Anat) 390 : 289—312, 1981
 - 6) Fujimura Y : Functional morphology of microfold cells (M cells) in Peyer's patches : Phagocytosis and transport of BCG by M cells into rabbit Peyer's patches. Gastroenterol Jpn 21 : 325—335, 1986
 - 7) Owen RL, Nathaniel FP, Apple RT, William CC : M cell transport of *Vibrio cholerae* from the intestinal lumen into Peyer's patches : A mechanism for antigen sampling and for microbial transepithelium for antigen sampling and for microbial transepithelial migration. J Infect Dis 153 : 1108—1118, 1986
 - 8) Kohhata S, Yokoyama H, Yabuuchi E : Cytopathogenic effect of *Salmonellae typhi* GIFU 10007 on M cells of ileal Peyer's patches in ligated ileal loops : An ultrastructural study. Microbiol Immunol 30 : 1225, 1986
 - 9) Gray JR, Rabeneck L : Atypical mycobacterial tract in AIDS patients. Am J Gastroenterol 84 : 1521—1524, 1989
 - 10) Scott G, Carlos U, Reardon W, Mosche S : Disseminated *Mycobacterium avium intracellulare* infection in acquired immunodeficiency syndrome mimicking Whipples disease. Gastroenterol 85 : 1187—1191, 1983
 - 11) Wolke A Meyers S, Bernard RA, Edward JB, Beca D, Ira SS, Henry DJ : *Mycobacterium intracellulare* associated colitis in Immunodeficiency Syndrome. J Clin Gastroenterol 6 : 225—229, 1984
 - 12) Nagura H, Ohtani H, Matsuda T, Nakamura S : HLA-DR Expression on M cells overlying Peyer's patches is a common feature of human small intestine. Acta Pathol Jpn 41 : 818—823, 1991
 - 13) Allan CH, Mendrick DL, Trier JS : Rat intestinal M cells contain acidic endosomal-lysosomal compartments and express class II major histocompatibility complex determinants. Gastroenterology 104 : 698—708, 1993
 - 14) 鴨井隆一 : パイエル板 M 細胞 (microfold cell) における *Salmonella enteritidis* の取り込みに関する形態学的研究. 川崎医学会誌 17 : 225—235, 1991
 - 15) Momotani E, Wipple DL, Thiermann AB, Cheville NF : Role of M cells and macrophages in the entrance of *mycobacterium paratuberculosis* into domes of ileal Peyer's patches in calves. Vet Pathol 25 : 131—137, 1988
 - 16) Ofec I, Sharon N : Lectinophagocytosis : A molecular mechanism of recognition between cell surface sugars and lectins in the phagocytosis of bacteria. Infect Immun 56 : 539—547, 1988
 - 17) Gebert A, Hach D : Differential binding of lectins to M cells and enterocytes in the rabbit cecum. Gastroenterology 105 : 1350—1361, 1993
 - 18) Kato T : A study of secretory immunoglobulin A on membranous epithelial cells (M cells) and adjacent absorptive cells of rabbit Peyer's patches. Gastroenterol Jpn 25 : 15—23, 1990
 - 19) Nancy HSU, Lowell SY, Luiz EB : Response to stimulation with recombinant cytokines and synthesis of cytokines by murine intestinal macrophages infected with the *Mycobacterium avium* complex. Infect Immun 63 : 528—533, 1985
 - 20) Fujisawa K, Watanabe H, Yamamoto K, Nasu T, Kitahara Y, Nakao M : Primary atypical mycobacteriosis of intestine : A report of three case. Gut 30 : 541—545, 1989

- 21) Jerrold JE, Mark JG, Dabid MP : *Mycobacterium avium* infection and AIDS : A therapeutic dilemma in rapid evolution. J Infect Dis 163 : 1326—1335, 1991
- 22) Amerogen HM, Weltzin R, Farnet CM, Michetti P, Haseltine WA, Neutra MR : Transepithelial transport of HIV-1 by intestinal M cells : A mechanism for transmission of AIDS. J Acqir Immune Defic Syndr 4 : 760—765, 1991
- 23) Michael JR, Thomas JW : Histopathologic and immunohistochemical changes in gut-associated lymphoid tissues after treatment of rabbit with dexamethasone. Lab Invest 64 : 437—443, 1992