免疫生物学 シンポジウム **1**

目 次

免疫生物学研究会の発足	[37]	田	節	人	•••••	1
免疫生物学への序	野	<u>R</u> j	徳	古		2
昆虫にみられる免疫的防衛反応	鮎	沢	啓	夫		3
イモリにおける移植免疫反応	村丿	川新	+	郎		8
ニワトリにおける Graft versus Host 反応 教	富	•	星	紫	•••••	17
ファブリシウス螽の構造と機能	小	林	忠	義	•••••	24
ファブリシウス嚢の機能に関する一考察	山	口	康	失		30
胸腺と免疫	浜	谷	健	=		32
生体内培養法による免疫記憶の解析 浜繭利之,北川	正保	, ш	村雄	¥		38
抗体産生細胞の Stability	森	田	敏	照		49

1967. 11. 20. 一京都

第 1 回

免疫生物学研究会シンポジウム

プログラム

と き昭和42年11月20日(月)

と こ ろ 京都大学薬学部記念館講堂

10:00 開会の辞 岡田節人(京大・理・動物)

10:10 1. 免疫生物学への序(20分) 野島徳吉(東大・医科学研)

10:30 2. 昆虫にみられる免疫的防衛反応(30分)

鮎 沢 啓 夫 (九 大 · 農)

11:15 3. イモリにおける移植反応(30分)

村 川 新 十 郎 (新潟大・理・生)

(12:00-13:00 昼 食)

13:00 4. ニワトリにおける Graft versur Host 反応 (GVHR) (30分)

森 富,星 素 (東北大・医・解剖)

13:45 5. Bursa Fabricius の構造と機能(30分)

小 林 忠 義 (慶大・医・病理)

指定附議:山口康夫(日本大・医)

(14:45-15:15 休 憩)

15:15 6. 胸腺と免疫(30分) 武 谷 健 二 (九大・医・細菌)

16:00 7. 生体内培養法による免疫記憶の解析(30分)

浜 岡 利 之,山 村 雄 一 (阪大·茨·第3内科)

北 川 正 保(阪大・医・癌研)

16:45 8. 抗体産生細胞の Stability

森 田 敏 照 (京大・理・動物)

17:30 関金の辞 植竹久雄(京大・ゥ 研)

注 蔗

- 1. 参会者は参会費(300円)を当日受付にてお払い下さい。
- 2. スライドはライカ版のみとします。 演説前にスライド係(会場内)にお渡し下さい。幻灯機は2台で す。演説終了後直ちにスライド係から受取って下さい。
- 3. 免疫生物学研究会**入会希望者は本年度会費 1,000 円**を下記に送付して入会手続きをとって下さい。

京都市左京区迫分町 京都大学理学部動物学教室内 免疫生物学研究会事務局

当日会場にて入会受付も行なっております。

運営委員会

12月19日(日)午後 4:30-7:30

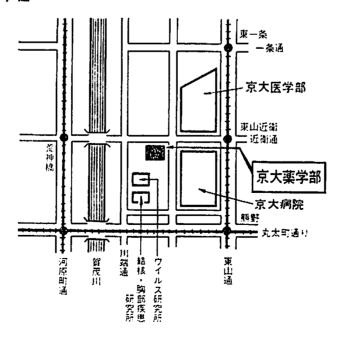
京大ウイルス研究所会議室

運営委員長 蹢 田 節 人

京大・理・動物

TEL 77-8111 (ex 3300)

会場案内図



免疫生物学研究会の発足

わが国において免疫の研究に従事され、あるいはそれに関心をもつ人の数は従来から少なくない。 学会の活動からみても、臨床医学のいくらかの部門や、病理学会、 アレルギー学会、 血液学会、 散生物学会、 ウィルス学会などでは、 免疫に関係ある研究の発表も数多くをみるところであった。 しかし、 はっきりと 「免疫現象」を対象とするような統一的なオルガナイゼーションは存在しておらず、 このことは免疫の研究におけるお互いの交流、 進展の大きな欠陥となっていたことも事実であろう。 近年世界各国における免疫に関する学問の急速な伸展は、 わが国においても、 このようなオルガナイゼーションの速やかな設立を要求する声となったのも当然である。

学問の伸展のあるときは、いわゆる「門外漢」に大きな関心を呼びおこし、このことがまた次の発展を保証することにもなる。このことは近年の免疫学においても例外ではない。

免疫の研究は、永らくの間、医療上の一技術であるかのごとくにみなされてきた観がないでもなかった。 しかし、近年の免疫現象に関心をもつものは、臨床、基礎医学者はもちろん。10年前までは森なき衆生であったはずの生物学者たち一選医学、発生学、細胞生物学など一や生化学者、あるいは物理化学者さえも含むのであり、これらを一体としてこそ、一層の発展が期待されるというものである。

免疫の学問の一つの面である免疫化学については、先年すでに研究会がわが間においてもスタートした。おくればせながら、もう一つの面である免疫生物学についての研究会を発足するのも機に応じたものといえるであろう。免疫生物学という学問内容についてのコンクリートなイデオロギーのごときは、むしろこの会の発展をまって確立されるべきものであろう。しかし、今や免疫の現象は、遺伝とか発生とか感覚とかいった現象と並んで、生命のきわめて本質的な活動として理解すべきものと考えられている。各研究者が軽床医学からであれ、あるいは遺伝学や発生学のような純生物学者としての立場からであれ、このような意味から免疫の問題に関心を寄せられるところがあれば、研究会としての活動の意義は一層増加することであろう。

この研究会は、現在のところ、あくまで「研究会」である。近い将来において免疫化学の研究会と相たずさえて、より正式な学会組織へと高められる可能性を残しつつ、少しずつでも独自の活動が行なえれば、と期待している。幸いにして研究会としての第一回のシンポジウムを京都において、1967年12月に開催し、予想以上の多数の御出席をえたことは、主催者側としても非常な喜びであった。おくればせながら、ここに第一回の研究会会誌として、当日のシンポジウム記録をお送りするに当って、研究会の発足の趣旨を改めて開陳すると共に、今後の発展を期待するものである。

岡 田 節 人

(京都大学・理学部・動物学教室、生物物理学教室) 免疫生物学研究会事務局代表 第一回シンポジウム費任芸

免疫生物学への序

野 島 徳 吉*(東大·医科研)

すように、免疫生物学研究会はここに発足いたしました。 発足というからには、自覚した行動をとるということで すから、私たち、研究会に集ったものの自覚とはなにか という点について、ひとことふれることにいたします。 R. A. Goop は、その論文のなかのひとつで、小リン パ細胞の 9 つの数膜をあげていますが、そのなかに、百 日咳菌の damping effect にたいする細胞の感受性をあ

免疫生物学研究会の事務局長、岡田さんがふれていま

R. A. Goop は、その論文のなかのひとつで、小リンパ細胞の9つの数額をあげていますが、そのなかに、百日咳菌の damping effect にたいする細胞の感受性をあげています。これは、もともと Morse というアメリカの研究者が百日咳菌の reference ワクチンについておこなった研究です。ところで、わが選では、ちがった角度からこれをとりあげ、その活性因子を百日咳菌から分離精製している研究グループがあります。国立子研一般検定の方たちです。毒素シンポジュームや細菌学会に出席されている方たちは毎年知でしようが、例えば、理学部系の方たちは、御存知ないと思います。この活性因子、つまり lymphocytosis promoting factor が、小リンパ細胞の領遺など、免疫諸現象解明のための有効な手後になることは申すまでもありません。

しかし、次のような例もあります。 allogenic inhibition は、免疫反応の先駆反応ともいわれる重要な反応として理解されていることは、象知の通りですし、allogenic inhibition-like の反応が、もっとも動物に近い植物細胞である Neurospora crassa の incompatible 反応のなかに 見litされたことも 御承知の 方が多いと思います。ところで、動物学の丘英通先生が発見されたホヤのfusion は、 興味ある 生物現象として 有名ですが、このincompatible 反応が、やはり、allgoenic inhibition-likeであることが、東京教育大の動物学研究室の方たちによって指摘されました。ホヤは、成分からいうと、植物的な動物細胞です。これらのことは、動物学会の方たちには、よく知られていることですが、医学関係の方たちには伝わっておりません。

この2つの例は、私たちに次のことを教えます。今、 語の出た二、三の学会にとどまらず、免疫生物学にかん するアルバイトは、いろいろの学生で報告、話議されて いる。それは、該当するそれぞれの学会で討議されること自体は、ひじよに意義があり、ほかの学会でははたせない役割をしている。それは、そう思います。ただ、これるの information が一ヶ所に集中して、報告、討議されるのも、また、よいことと思います。というより、ぜひ、そうしたいと思います。この information の集中というのは、私たちが、この研究会をつくったひとつの理由であります。しかし、これにとどまりません。自覚した行動というからには、たんに communication をよくする、information を集中するというだけでなく、もうすこし、目的をはっきりしなければならないと思います。

吸近の免疫諸現象にかんする研究は、おそらく、免疫 例理学的諸反応をふくめてもよいと思いますが、ひじよ うにはっきり、動物の例体、系統発生のひとつの側面を 解明してゆく鍵を提供しております。こういう場合に、 人たちは、それぞれの研究方向にしたがって、多様な可 能性を考えると思いますが、分子遺伝学、生物物理学と の関連をふくめて、ゆたかな展望をひろげる可能性をも ちつつあります。それは、次のようにいいかえることも できると思います。多様な免疫生物学的諸反応は、みか けのうえで、多様な免疫生物学的諸反応は、より統 一的、より包括的な論理形式で題られていても、より統 かかってきた、こういえないでしようか。それゆえにこ そ、より密接な communication、information の集中も 不可欠というわけです。私たちが、この研究会をつくっ た根本的理由は、ここにあると思います。

それゆえ、この研究会は、発足の最初から、免疫学関係のより大きな研究会ないし、学会への統合を運命づけられている。あるいは、みずからにそのことを課しているといってよいと思います。免疫化学研究会との統一行動ははじまる予定ですし、その他の学会ないし研究会との統一行動も考えております。

私たちは、この研究会が、わが国の免疫学器分野の研究の発展に、積極的な役割をはたすことを期待する次第です。

^{*} 現在:京大ウィルス研

昆虫にみられる免疫的防衛反応

無脊椎動物における免疫では METCHNIKOFF (1884) がミジンコにおける酵母胞子の捕食現象をみとめたことに胚胎する。節足動物における免疫は多足類を材料としたKowalevsky (1895) の報告が最初のようである。その後、1910年代から30年代にわたり、昆虫における免疫的防衛反応は細胞免疫(捕食)と液性免疫の2面からおもにフランスで研究され活発な論識が展開された。しかし1930年代の末から1950年代前半までは散発的な報告がみられるにすぎなくなってしまったが、最近この問題が再びとりあげるれ、とくに液性免疫における感染防御物質の性状をめぐって新しい知見がえられるようになった(触点、1966)。

無脊椎動物のうちで昆虫における免疫反応は古くから 手がけられ、昆虫微生物病学の一分野としてみれば少な すぎるとはいえない数の報告があるが、実験方法、手技 からみて再検討を要し、また現在の免疫生物学の知見に てらすと一般的には未開拓の領域であるといわなければ ならない。

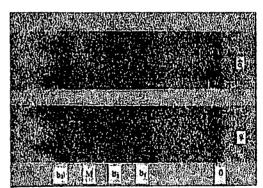
昆虫においては免疫的防衛反応が明瞭にみとめられる場合がある。たとえばある種の細菌(病原性のあるときはホルマリン、熱などによってあらかじめ死滅させておく)を昆虫に注射するとその後の生態攻撃による敗血症に耐選する。しかも抗原と全く別種の細菌による攻撃からも免がれ、非特異的防衛反応が成立することさえある。これは抗原を用いて昆虫を免疫し、そこに生じた免疫的防衛反応と解することができる。

昆虫においてはこのような反応がみられるが、この現象の追及は昆虫自体の問題にとどまらず別の1つの意義を有する。系統発生の立場から眺めると抗体産生は脊椎動物の円口類より始まるとされている。免疫性グロブリンを背景とする免疫反応が系統発生的にヤッメウナギになって発現するといわれているが、それ以下の動物において免疫反応は存在するのか、もし存在するとすれば無脊性動物から冷血脊椎動物にわたる免疫反応とその物質的基盤の連続性はどのようになっているであろうかという問題である。

昆虫においては抗原刺激(注射)によって起こる反応 が拡張解釈されているが、獲得免疫的防衛反応が存在す る以上その物質的うらづけも存在するはずである。系統 発生の立場からまず昆虫における免疫反応の諸相、この 反応の物質的基盤とくに液性免疫に関係する高分子物質 の性状を明らかにすることをわれわれば当面の目標としている。

免疫よりみた昆虫の体制

昆虫体液は背脈管の鼓動によって循環するが、背脈管は開放血管であるため体腔の組織、器官はいわば体液に受された状態にある。体液は数種の自血球を含む血リンパ液よりなるが、採血しても脊椎動物にみられるような血液凝固はおきない。体液にはアルブミンおよびグロブリンが存在し(第1図)、1部の成分は単雄されて物理化学的特性もしるべられているが(たとえば小田・1956)哺乳動物のグロブリンに相当する機能をもつタンパクは見出されていない。



第1回 カイコ血液タンパクの遅低電気泳動 b₁ はアルブミン、b₂, b₁ グロブリン、成熟幼虫 \$ にはM成分が出現する(鮎沢ら、1960)。シアノガ ムを用いると血液タンパクは10以上の成分に分離する。

昆虫では脾、胸腺、リンパ組織などのような働きをも つ器官の存在は明らかにされていない。ただし脳やある 種の線は内分泌における重要な役割を演じているので、 このことから考えて免疫的反応に関係する腺や組織の存 では反応の解析と共にこれからの問題となるであろう。

また回航間における組織移航も必ずしも容易ではないが、バラビオーンス(並体結合)も実験方法としてしば

^{*} 免疫、抗体、血清学などの用語はあとがきにのべるような拡張概念にもとすく。

しば用いられ、さらに異なった属、科の間においてさえ 組織の移植が可能なことがある。こうしてみるとヤツメ ウナギ以上の脊椎動物にみられる免疫と昆虫免疫とを直 ちに同一の場で譲輸することはできない。

昆虫免疫の一般的性状

昆虫免疫は免疫体液(脊椎動物のように血清を分離することができないのでこのようによぶ)に関する血清学 と免疫的防衛反応とにわけることができる。抗原として は非発病性生菌、弱毒生菌、死滅病原質生物、毒素、ト キソイドなどが用いられた。調査された項目をならべる と次のようになる。

1. 血清学的反応 凝集素,沈降素,溶菌素,溶血 素,抗毒素,補体,オブソニン

2. 獲得免疫

自動免疫, 受動免疫

昆虫体液は一旦空気にふれると体液中のフェノールオキンダーゼによってメラノーンスが起こる。このため免疫体液と抗原との間における沈降反応、凝集反応(とくに前者)の観察にはかなりの困難がともなう。このような条件下で血済学的反応は一とおりしらべられたが、抗原刺激による溶菌素の産生をのぞき、血済学的反応に関与する因子の産生(少なくとも反応力価の上昇)はみとめにくいことを指摘しうる。

次に要得免疫として殺菌作用を中心とする液性免疫、 抗毒素免疫、捕食、受動免疫などがしらべられた。

まえがきが長くなったが、昆虫でいう免疫とはどのような性格をもつかについて概頼を紹介した。以下われわれの実験を中心に昆虫免疫の様相の一端を述べよう。

細菌免疫における殺菌物質の産生

細菌ワクテンの注射によって数時間後から感染防衛反応と体液の殺菌力はほぼ平行して上昇し、通常12~48時間において最高値を示し以後経過と共に両者の作用は減退するが、数日間は持続する。Ishimori と Metalnikov (1924) は細菌による感染防御 反応の 非特異性を見出し、これは 昆虫免疫の 特性であるかのような 通念となっていたように 思われる。しかし Briggs (1958) は Escherichia-Aeromonas-Salmonella 間においては非特異的免疫が示されたがほかのグループとの間にはある程度の特異性がみられたとのべている。 STEPHENS (1959) は Pseudomonas aeruginosa の系統間 差異を しらべた結果、 種特異性であろうと 暗示している。 また Briggs (1958), Stephens と Marshall (1962), Gingrich (1964) は耐熱性、透析性、タンパク分解酵素で消化されない低

分子物質が殺菌作用の本体であると述べている。われわれば抗原刺激によって発現する感染防御反応のうらづけとなる高分子物質に関心をもちその分離を試みた。

1. 細菌と病原性

E. coli (梅沢株)、Staphylococcus aureus (209 P)、Proteus vulgaris (OX 19)、Pseudomonas aeruginosa (Ps 14) のカイコの 蛹に対する 病原性を 検討したところ、LDso を示す細菌数/1 匹に 1 例をあげるとそれぞれ 3.4×10*、2.0×10*、7.3×10*、2.2×10* となり、P. aeruginosa は強い病原性(敗血症)を示した。

2. 抗原刺激による感染防御反応の発現

P. aeruginosa 18 時間 培養菌体を ホルマリンで 殺菌し、洗滌後蛹1 匹当り約 $1.5 \times 10^{\circ}$ コ注射した。のち P. aeruginosa 生歯で攻撃し LD_{50} を示す歯数の御定を行なった。 1 例を示せば抗原刺激を行なわない場合 $4.0 \times 10^{\circ}$ であるのに対し、 12時間後には $8.9 \times 10^{\circ}$ となり防御反応が著しく増大し以後漸次減退したとはいうものの、96時間後に至ってもその作用は保持されていた。

3. 交叉防御反応

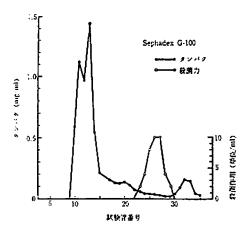
P. aeruginosa 死菌 (ホルマリン処理、約 1.5×10¹/1 匹), E. coli (生菌、約 2.0×10¹/1 匹), 卵白アルブミン (0.1mg/1 匹), 波菌蒸溜水 (5μl/1 匹) をカイコの蛹に注射し、24時間後 P. aeruginosa 生菌で攻撃したところ、LD₅₀ (菌数/1 匹) はそれぞれ 1.2×10³, 2.0×10³, 2.8, 1.3 となり、 E. coli 生菌注射によって交叉感染防御反応が成立したが、卵白アルブミンあるいは蒸溜水注射によっては生起しなかった。

4. 免疫体液の殺菌作用

正常体液は E. coli, P. aeruginosa に対する 役菌力 を有するがその作用はきわめて弱い。しかしこれらの細菌ワクチンや Staphylococcus aureus, Serratia, marcescens, Bacillus sotto などのワクチンでカイコを免疫 するといずれもその体液は E. coli を著しく役割する。また Staphylococcus aureus は E. coli より程度は低いが感受性の細菌であることがわかった。

5. 免疫カイコより殺菌物質の抽出

P. aeruginosa ホルマリンワクテンで蛹を免疫し、12時間後に採血して 3000 rpm 10分進心する。この上清を0.05Mリン酸接動液 (pH 7.2) で平衡にした Sephadex G-100 で課過すると第2図に示すようにパターンからみて央雑タンパクの間に殺菌物質が連過される。この部分を0.05Mリン酸緩動液 (pH 7.2) で平衡にした CM セルロースに吸着させ、0.25M NaCl を含むリン酸緩衝液で溶出し透析する。この分類は E. coli, P. aeruginosaを溶関するが、なお Proteus vulgaris, Serratia mar



第2図 Pseudomonas aeruginosa で免疫したカイ コ体液のクロマトグラム

cescens をも溶菌することが明らかとなった。70°C 15分の加熱によって失活しなかったが過ョウソ酸、トリプシン処理によって容易に失活した。

このようにして部分解製を行なった溶薬物質はリソチームを含む可能性があるので、Micrococcus lysodeikticus の濁度を光度計で測定すると明らかに溶菌が起こることが示され、顕微鏡下でもそれが観察された。またグリコールキチンを基質として粘度の測定を行なったがその低下がみとめられた。この結果免疫カイコ体液にはリソチームが含まれ、これが1つの作用を担っていることが明らかとなった。

細菌ワクチンの注射によってカイコは感染防御反応を示すようになりまたその体液は溶菌作用をもつが、この反応はリゾチームの産生だけでは説明できない。正常体液にも弱いながら殺菌作用がみとめられるので、Micrococcus lysodeikticus によるリゾテーム活性を測定すると免疫体液にくらべて少なからぬ量が含まれていることになる。しかも免疫カイコは感染防御反応を著明に示すが、正常カイコは攻撃細菌(たとえば P. aeruginosa)に対して著しく感受性である。したがって免疫体液にはリゾテーム以外の殺菌物質が存在しなければならないことになり、これは塩基性タンパクと予想され、目下その分離が行なわれている。

ウイルス病における免疫

カイコ腹病ウイルスを不活化してワクチンを調製し、 カイコに注射して免疫すると弱いけれども感染防御効果 がみとめられた。しかし免疫体液には中和抗体や多角体 (封入体) 凝集素の産生はみとめられなかった。ただし 抗ウイルスウサギ免疫血清による血清療法は可能であっ た(鮎沢, 1954; Alzawa, 1962b, 1963)。

昆虫におけるウイルス免疫は細菌免疫と異なって容易に生起しない。ところが廃血を 40,000 rpm 2時間遠心してウイルスを沈澱させ、上清を硫安 1/3 飽和で塩折し、DEAEセルロースで吸着溶出することによってウイルスを in vitro において 強く不活化する 物質がえられた。正常体液にはこのような物質は存在しないが、感染48時間後の体液やワクチン接種体液には弱いながら産生されていた。 in vitro で不活化がおきるのでインターフェロンと異なることは明らかであり、容易に手がかりのえられなかったウイルス免疫への接近の糸ぐちとなった(Alzawa, 1967)。

捕食

昆虫の自血球は異物(細菌、ウイルス封入体、糸状菌胞子、炭素やカーミン顆粒)を捕食するが、異物が大きいときはシンシチュウムを形成する。この捕食は昆虫と細菌との組合せによって常に同じ結果を示すわけではないが、感染防御反応にあずかっている可能性が従来強調れさていた。抗原刺激によって大核細胞が増加しこれが抗体産生に関与しているという考え方もあるが直接的証明はない。

細菌、ウイルス對人体をカイコに注射すると數時間後より、これらを捕食した血球の比率が増加し、24時間後は最高値に適し以後、漸減することをわれわれはみとめた。この時期に2次抗原刺激を行なったが補食細胞の比率は1次刺激を上超ることはなく、誘導や持続性が能率的でなかった。また細胞内における細菌や封入体の消化も著しくなく、補食が感染防御にどの程度の役割を演じているか疑問がでてくる。血球はむしろ液性免疫における物質産生の場となっている可能性が高い。

自然抵抗

昆虫の微生物に対する感受性の程度は陰性から強い陽性にまでわたる。また感染抵抗性の品種・系統問差異がみられる場合があり、それは個体差をはるかに上廻っている。節足動物がウイルスや Plasmodium を媒介するにしても属が異なると媒介しなかったり、病原体の増殖に差異を生じたり、また感染をおこしているにもかかわらず節足動物が発症しなかったりする。これらのことは昆虫においても古くから自然免疫として議論はされてきた。

これは感染剤として扱われるべき問題であるが、区別 するためにも現象に対する物質的なうらづけをする必要 がある。自然抵抗性の1例としてわれわれが扱っている 抗ウイルス物質の作用についてのべよう。昆虫のウイルス感染において経皮接種(注射)は経口接種に比べて著しく鋭敏である。その原因は消化液のウイルス不活化作用によるが(A:zawa, 1962a)。消化液には高分子および低分子の2種の抗ウイルス物質が含まれていることが明らかにされた。

あとがき

昆虫免疫と哺乳動物における免疫ないし抗体産生との相似点をもとめることを出発点としたので、研究の初期 段階では(のみならず現在でも)抗原刺激によって起こる反応が免疫として拡張解釈されたのはやむをえなかった。しかし 昆虫に おいても 獲得訪伽反応が 存在する以上、その物質的基盤もまた存在するはずである。

Good と Papermaster (1964) は下等動物において抗原刺激反応によって産生される物質は アグロブリンの物理化学的特性をみたさなくてもそれを抗体とよびうるとのべている。 昆虫においてワクテン接種によって現われる感染防御は tolerance である (人によっては resistance という)。この tolerance が中心となるが、 抗原注射によって発現する刺激反応が immunity として一部の人々にはうけいれられつつある。 たとえば上記 Goodと Papermaster のほかにも WHO (1964) の Research in Immunology には節足動物やベクターにおける immunity という表現がみられる。これらの記載を背景にして、免疫性グロブリンにもとずく免疫生物学と昆虫における免疫的防衛反応とのくいちがいやそれに対する批判から逃避する意図は毛頭ない。

昆虫にもみられる免疫的防衛反応の諸相、この反応の 物質的基盤、とくに高分子物質の存在とその性状を明ら かにすること、系統発生的にみるならば免疫現象とその 物質的基盤はどのようにして進化していくかにわれわれ は関心をよせ、あえて昆虫免疫とよびその実験にたづさ わっているのである。

(この実験は河原畑勇、石塚秀樹、大庭道夫らの諸君 の協力によって行なわれた)。

文 献

鮎沢啓夫・1954: ウイルス・4・238-248.

Atzawa, K., 1962a: J. Insect Pathol., 4, 72-76.

Atzawa, K., 1962b: J. Insect Pathol., 4, 122-127.

AIZAWA, K., 1963: In Insect Pathology: An Advanced Treatise (E. A. Steinhaus, ed.), Vol. 1, 381-412, Academic Press.

鲇沢啓夫, 1966:科学, 36, 298-303.

AIZAWA, K., 1967: J. Sericult. Sci. Japan, 36, 327-332.

鮎沢啓夫・小林勝利・阿部久子。1960:日至雜,29, 197-202.

Briggs, J. D., 1958; J. Exp. Zool., 138, 155-138. Gingrich, R. E., 1964; J. Insect Physiol., 10, 179-194.

Good, R. A. and Papermaster, B. W., 1964 Adv. in Immunol., 4, 1-115.

Ishimori, N. and Metalnikov, S., 1924: Compt. rend. acad. sci., 178, 2136-2138.

Kowalevsky, A., 1895: Arch. Zool. Exp. Gén., 23, 591-616.

METCHNIKOFF, E., 1884: Arch. Pathol. Anat. Physiol. Virchows, 96, 177-195.

小田純子, 1956:日袋化, 30, 345-347.

Stephens, J. M., 1959: Can. J. Microbiol. 5, 203-228.

Stephens, J. M. and Marshall, J. H., 1962: Can. J. Microbiol., 8, 719-725.

WHO, 1964: Research in Immunology, WHO Technical Report No. 286, pp. 97.

山口康夫(日大・医・細菌): 昆虫にフクテン 接種後にみられる非特異的殺菌作用はヒトの急性感染症の原やリステリヤ菌ワクチン接種後にみられる一過性に出現するブドウ球菌、レンサ球菌などに対する殺菌作用によく類似している点が興味深い。一般に哺乳動物にみられる殺菌性は耐熱性のグラム陽性菌に対する殺菌系に分かれている。昆虫の場合、グラム陰性、陽性菌に対する殺菌性の諸性状の間に差異が認められたか。

答:いまのところご指摘の関係をグラム陽性、陰性の 差異で区別することはできない。

野島徳吉(東大・医科研): リゾテームを除いて、防 衛反応に 参加する その他の 錯物質群は、どの 細胞で産 生されるのか、昆虫において"免疫"的反応があるとす れば、この点が問題点のひとつになると思うが。

答:かねてから指摘をうけている重要な問題点なので 実験方法を改良して早くつきとめたいと考えている。

岡田節人(京大・理): "免疫された" 昆虫の 細胞の transfer よって "免疫的状態" が別の個体に transmit される可能性はあるか。

答:まだくわしくしらべていないが、ある種の反応物 質についてはその可能性があると思う。

三橋 進(群馬大・医):1) ワクテン免疫をした場合に、白血球がどのように変化するか。どのような種類の細胞が増えるか。

2) リゾーチム、キチン分解酵素とは別に重要視されている物質の 生産は ワクチン免疫後 どの位から 始まるか。 免疫操作の後に生産されるものか、それともすでに

存在していたものが放出されるのか。

答: 1) 形態と機能からみた白血球の分類, ワクテン 接種をした場合の白血端の変動は充分にしらべられてい ない。

2) 感染防衛反応の出現と共に、つまり抗原刺激後の 短時間後から出現すると考えられる。あったものが放出 されるか否かについては今後検討してみたい。

相沢 幹(北大・医・病理): vaccination の challenge におよぼす効果 (resistance) について, "非特異的" といわれた効果は vaccine と challenge 菌の細胞学的類属反応の域を越えるものか?

答: 細菌学的類属の域を越えるということが通念になっていたが、現在ではかなり制限のある非特異性を考える方がよいように思う。

森 良一(九大・医・細菌): 昆虫に みられる これら

の"免疫"反応は、哺乳類における天然免疫と獲得免疫 のうちの天然免疫の一部の機序が、"免疫"刺激によっ て一時的に高められたと考えてよいのかどうか?

答:私たちが昆虫 "免疫"といっている概念は哺乳類の獲得免疫にアナコジーを求めている。 また 昆虫にも "天然免疫"があり、免疫という立場からみれば混乱があったが、これは自然抵抗性として感染論の方へ入れたいと考える。従って"天然免疫"でない系における防衛 反応の増強を対象にしていることになる。

西岡久寿弥(国立がんセンター): ワクテン接種後に みられた殺菌力の低下現象には、攻撃菌に対して特異性 があるか。また接種ワクテン趾によって差があるか。

答:いずれもまだしらべていない。これから検討して みたいと思う。

イモリにおける移植免疫反応

村 川 新 十 郎 (新潟大・理・生物)

人類の長い間の夢であった職器の交換移植に明るい展望が開け、昨今では、腎護・心臓等の複雑で精巧な職器の移植もすでに臨床化の段階に入り、医学者・生物学者はもちろんのこと 広く 一般の 人びとの 関心を引いている。そして、この技術の発展を支えている最も大きな力の一つが 最近の免疫生物学の進歩であることは 疑いない。しかし、移植免疫学の進歩も対象を下等脊椎動物に転ずると、知見は至って乏しく、研究はその緒についたばかりといえる。

実験形態学の全盛期とも呼ばれるべき20世紀の前半にあって、広く用いられた実験手段は移植であり、両生類は最も一般的な実験材料であった。問題を皮膚の同種間移植に限っても、報告の数はきわめて多い¹⁰¹⁰。それにもかかわらず、これらの研究は残念ながら、移植免疫学際生の浮地とはなり得なかった。

両生類で、移植免疫の本格的研究が始まったのは1959年 Hildemann と Haas による Rana pipiens 幼生の皮膚移植実験^[5]からであるが、その後、研究者は漸増し対象動物も Rana^[6] から Triturus^[6-23]、Xenopus^[6-33]、Hyla^{32]}、Typhonectus^{33]} と次第に範囲が拡げられて来ている。その中には、受精卵からの除核とそれに対する核移植^{30]}、神経胚期における神経潜移植^[7,13]、尾芽期胚からの下垂体除去³²など、実験形態学のお家芸ともいえる実験手段を移植免疫の解析に導入したニニークな実験もあるが、全般的には、研究の質量ともに高等動物のそれに遺く及ばない。

われわれば、このデャップをうめることを意図して、 日本産イモリ Cynops pyrrhogaster の移植免疫の研究^{25,26)}を進めてきた。本稿では、今までに得られた結果の主なものについて、その概要を述べ若干の考察を試みたい。

I 同種間移植皮膚片の排除過程と生瘡期間

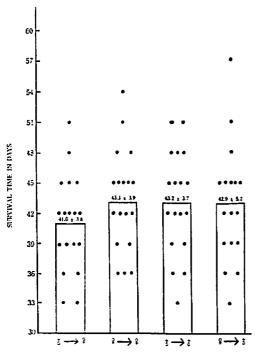
成体イモリの体側の無色皮膚域に、別の個体の腹面から剝ぎ取った赤色皮膚片を移植し、その運命を外部形態的に観察した結果は次の通りである(移植片の大きさは約 1 cm²、飼育水温 20°C)。

移植後の数日間は移植井の外観にほとんど変化は見られないが(瘀剤期),5,6日目頃から、移植片の一部に

血管の充血がおこり、日を追って次第に全域に波及して ゆく。これらの完血血管は正常個体の腹側皮膚の血管に 鮫べて、著しく拡張しており、まだ血流も開始されない ため鮮やかな真紅色を呈し際立って見える。この現象は 血管反応と呼ばれ、移植片と受容者の移植床の間に部分 的な吻合が成立したことの証左と考えられる(血管吻合 期)。移植後10日前後になると、一部の充血血管に緩や かな血流が見られるようになり、次第に移植片の全域に 血流が拡がってゆくとともに流れも速くなり、移植後15 日目前後になると受容者の血管の血流と完全に同調する ようになる。その後、移植片の外観は、自家移植の場合 と同様に 態全な様相を 維持する (安定期)。しかし、移 植後1ヶ月近くになると、漸く移植片の周辺部から受容 者の表皮の侵入が見られはじめてくる。移植片の表皮と 受容者の表皮とは、メラニン細胞の有無および両者の接 触線に形成される炎症性の隆起によって判然と区別され る。侵入した表皮は、移植片の表皮と假換しながら、次 第に移植片の中心部に向って進み、2週間前後で完全に 移植片の全面を覆うようになる。一方、表皮の趾換と相 前後して, 移植片の 血管系にも 顕著な変化が 観察され る。まず、一部の血管で血流が緩くなり、やがて血流は 停止して血管拡張と充血がそれに続き、更に、これらの 血管が破れて周囲の組織中に内出血が認められるように なる。表皮置換の完了時と移植片内に血流が全く見られ なくなる時期とは、必ずしも一致しない(安皮置換・血 流停止期)。

以上は一次移植片の排除透程であるが(もっとも、厳密にいえば表皮および血管系の排除であって、真皮層の結合織は、その後もかなり長期間存就するので移植片全体が脱落する哺乳類の場合とは幾分異っている)、次に、一次移植片の排除の後、同一供与者からの皮膚片を再び移植すると二次反応による排除が見られる。その経過は、瘀滞期から血管反応期までは、一次反応とほぼ同様であるが、元血・拡張した血管はその後も血流を生ずることなしに、移植後10日目頃から移植片へ受容者の表皮が侵入しばじめ約1週間で移植片の全域を覆う。また、この間に移植片内の血管系の破壊も急速に進行する。

次に、皮膚移植片の生着期間について見ると、一次移



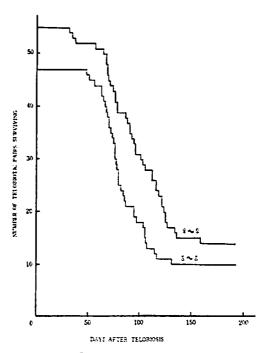
Survival of skin grafts in four combinations
 of host and donor sex.

植の場合の生新日数の分布は図1に示すように30日から60日の範囲に入っており、供与者と受容者のいずれに関しても雌雄の違いによる意は認められない。 さー 9. 9 ー 9. 6 ー 5 および 9 ー 6 の四つの組合わせを通しての総平均生新期間は 42.6±5.2 日であった。なお、この一次移植片の生着日数は、移植片の全血管で血流が停止した日を生着終止点として求めたものであるが、二次移植片の場合には、上述のように血管反応後、血流を再開することなしに排除透阻に入るために、その生新日数は表皮の置換の進行状態や血管破壊の度合いから推定するほかはないが、それによると平均生満時間は 19.4±3.2 日で、range は16日から25日までであった。

11 縦体結合と移植免疫

2個体の動物を外科的手術によって結合する双体結合は、一般の組織あるいは器官の移植に比較して、1)相手個体全体が充壌として働くために、結合が維持される限り双方とも常に多量の抗原にさらされること、および2)結合個体同志の間で相互に免疫学的攻撃を加え、また相手からの攻撃を受けることの二点で、移植免疫の研究手段として無自の意義をもっている。(マウス・ラットを主とした高等動物でのこの分野の研究については、最近北村等による詳細な総裁44が出された)。

高等動物に広く使われている結合法は並体結合であるが、イモリでこれを行なった場合、癒着が困難で結合状態を長く保つことができないので、われわれば、イモリの尾を基部から切除した後、切断面の脊椎腔に短いピアノ線を挿入した上で2個体の切断面を接着、疑合する縦体結合を行ない、結合個体の生存およびその免疫能に及ぼす影響を調べた。



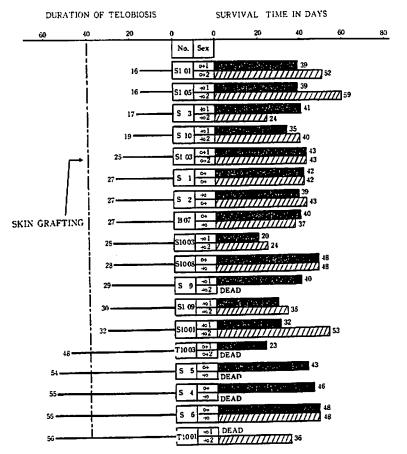
■ 2 Survival of telobiotic pairs.

結合対に見られる死亡率の推移は図2に示すように手術後約40~130日、特に50~80日の間に多くの死亡がおこるが、この期間を越えて生き残った約20%の結合対は、その後、長期にわたって生存する。なお、死亡に先立って現われる症状は、外部から認められるものとして貧血症、食欲減退、結合部付近の皮膚の炎症等があり、組織像の変化で特に顕著なのは各造血組織の荒廃である。脚踱では皮層の線維化と肥厚、実質における赤髄の消失と、ほぼ一様なリンパ様細胞の散在が観察され、肝臓においても皮膜下層の自血球造成の低下、実質中の肝塩活珠の減少とクッパー細胞の増加等が見られる。これらの症状は齧歯類の並体結合で報告されているものとほとんど一致しており、結合個体死亡の主因が相互間のGVH 反応にあることをうかがわせるものといえよう。

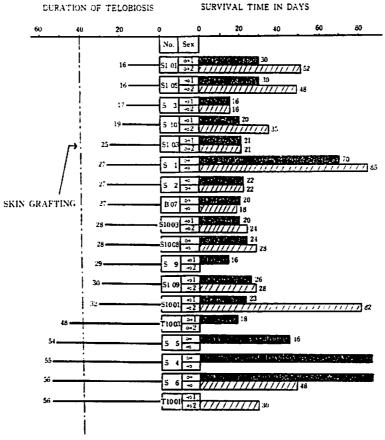
次に、縦体結合を行なったイモリにおこる免疫能の消 長をとらえる目的で、手術後一定期間をおいてから相互

80	60	40	20	0		. 0		100	200	300	400	500	600	700
				No.	Interval Bet Union & Grafting	Sex								_
77 ///	//////			7//1 01.	200	¥ 2	1777	////	77/1/			/////		<i>///</i>
		43 43 /////		T1 502	200	69 69	////	////	//////////////////////////////////////			//////	//////	7//,
	54 5 4 7			77T1 01	100	57 +0		////	7////	11/11	/////	11111		<i>IL</i>
		40 ////	y 15.55 [[[]]]	/// P 8	70	04 0)	////	7///		<i>[]]]]]</i>	/////	/////	/////	///
68	57 (1)			S1 06	70	- 2 0	-31 e ///	/ Frite /////	/// 19		Option	$\mathbb{R}[\gamma, h_{ij}]$	MARC.	
6	55 //			/// P 7	40	5) - 6	////	7///	/////		11111	11111		777
67	55 V			7// C 04	40	+0	///	/////	////			1111	77111	///.
	54	10///		77 T7 04	40	+€	28 777	72 110	erene S	G SA	1964			

図3 Survival of skin grafts from partners and third parties in non-separated telobionts.



■ 4 Survival of skin grafts from third parties in separated telobionts.



間および第三者の皮膚の移植を試み、その生着日数を調べた二組の実験の結果について述べる。

その第一は、手術後 40日目、70日目、100日目あるい は200日目のいずれかに皮膚移植をし、移植後も分離す ることなしに結合状態を維持させたものである。この場 合,結合個体の大部分は上述のように早晩死亡し、1ヶ 年を越えて生存した結合対は私対の中の8対だけであっ た。この8対における移植皮膚片の運命は図3に示す通 りで、第三者からの皮膚片の生着日数は正常イモリに対 する同種間移植皮膚片のそれとはぼ同じか、あるいは幾 **分長い程度(平均生産期間 56.1±13.1)であるのに対** し、結合相手からの交換移植皮膚片は、そのほとんど大 部分のものが 2ヶ年を 超えて 半永久的に 生着を続けて いる。一方,第二の実験群は,結合対を手術後16日目から 56日目の間に結合部位で分離したもので、皮膚移植は分 難の時期とは無関係に、すべて結合後40日目に行なっ た。第三者からの皮膚片および結合相手からの皮膚片の 生着日数を結合期間の長さとの関係で図示したのが、そ

れぞれ図4と図5である。前者では、少数例(4/31)で 二次反応型の排除(この原因としては交叉反応が考えられる)が見られる外は、いずれも正常イモリにおける一 次移植皮膚片と同様、30日~60日の範囲に入る生着日数 を示しており、結合期間の長さとの相関は認められていない。これに対して、図5に示した結合相手からの皮膚 片の場合には、結合期間の比較的短いものでは、30日以 内の生着日数一つまり二次反応による排除が圧倒的に多く、結合期間が32日位から長くなると、生着日数が正常 な二次反応よりも多少とも延長するもの、および健全な 移植片をもったままで死亡する個体が著しく増加する。

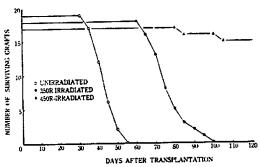
以上に述べた機体結合実験を総合して考えると、2個体の成体イモリが結合された場合に、先づおこる免疫学的出来事は相手個体に対する感作であり、これに続いて相互間の免疫学的攻撃—GVH 反応一が行なわれた後、この危機を乗り越えた少数の結合対には、相手個体に対する特異的寛性が獲得されることと、これらの全過程を通じて、第三者に対する免疫能はほとんど影響を受けな

いことが推論される。また、この一連の推移の各反応の 速度、強弱あるいはその帰結を規定する最大の要因が、 結合2個体間に存在する組織適合性因子の違いの度合い にあることは疑いない。

Ⅲ X線照射と免疫能

イモリのような、近交系の確立していない動物で移植 免疫の機構を解明しようとする場合、X線照射は前途の 双体結合と並んで、きわめて有用な研究手段の一つとい える。一般に免疫適格細胞のX線に対する感受性はほか の細胞より強く、動物が全身照射を受けると、その免疫 能の抑制あるいは 喪失が おこることは 広く 知られてい る。しかし、動物の種類によって、有効線量は必ずしも 一定しておらず、致死線量との関係にも差がある。

われわれは、先づ最初に、成体イモリの移植免疫能を抑制するのに必要な有効線量を知るために、300Rから1000Rにわたる各種の線量の全身照射を行なった後、皮膚片の同種間移植を試み、その生着日数を調べた。結果は、350Rで既に可成りの生着延長が認められ、平均生着期間は対照の44.7±5.7日に対し78.3±9.4日を示しており、450Rになると抑制はほぼ完全で大部分(15/17)の個体が120日を超えても移植皮膚を排除できなかった(図6)。なお、600R以上の照射は死亡率の著しい増加

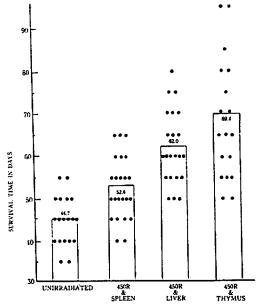


6 ☑ Survival of skin graft in newts sublethally X-irradiated.

が見られた。従って、イモリにあっては、個体を死亡に至らしめないでしかも移植免疫能をほぼ完全に抑制することのできる線量は450~500R付近と思われる。以下に述べる実験では、いずれも450Rの照射を行なった。

a) X線照射イモリに対する造血組織の自家移植と免疫能の回復

450RのX線照射イモリの腹腔内に、照射直前に摘出 しておいた胸腺、脾臓あるいは脾臓とほぼ同量の肝臓片 を自家移植した上で、皮膚片の同種間移植を行なった。 その結果は図7に示すように、移植免疫能の回復は脾臓



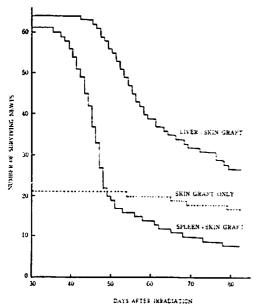
 Survival of skin grafts in newts, X-irradiated and regrafted with autologous splenic, hepatic or thymic tissues removed before irradiation.

区、肝臓区、胸腺区の順に早く、それぞれにおける皮膚 片の平均生煮日数は52.6±7.5日、62.0±8.2日および 69.4±13.8日であった。これから見て、免疫適格細胞は 広く体内、特に各種の造血組織に散在しているが、その 中心的な場は脾臓であるように思われる。もっとも、正常 イモリで以上の造血組織の組織学的観察をして見ると、 リンパ環線細胞の密度の最も高いのは胸腺である。しか し、臓器自身は脾臓に較べると遙かに小さいために、両 者に含まれる免疫適格細胞の絶対数にも大きな差がある のであろう。

b) X線照射イモリに対する allogeneic な造血組織の移植

実験方法は上記のものと大体同じであるが、移植造血 組織として allogeneic な脾臓および肝臓が用いられた。 手術後、約1ヶ月間は外観、運動ともに正常であるが、 その後次第に表皮の部分的剝離や食欲不振が見られるよ うになり、運動も不活発になって死亡するものがでてく る。死亡個体出現の推移は図8に見るように、脾臓区で は照射後35日~50日の間に特に集中しており、実験個体 の約70%がこの期間に死亡している。これに比較して、 肝臓区の死亡曲線は幾分級やかで、照射後、40日を過ぎ てから死亡がはじまり80日目までに37/64が死亡した。

移植皮膚片の排除については、両区とも実験個体の多くは(特に早期に死亡したもの)、皮膚片の排除が終ら



 Survival of X-irradiated newts receiving allografts of splenic or hepatic tissues from unirradiated donors.

ない中に死亡しており、その生新日数を決定できなかったが、死亡を免がれたものおよび皮膚片の排除後に死亡した個体から得られた平均生新期間は、脾臓区(11例)で68.6±12.6日、肝臓区(18例)が86.1±13.0日であった。なお、脾臓あるいは肝臓の供与者と同一の供与者かろの皮膚片が移植された場合。長期生存の受容者では

これらの皮膚片が半永久的な生着を続ける。

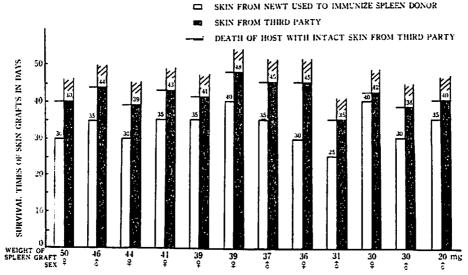
以上の結果は、X線照射イモリに移植された造血組織は、受容者の体内で増生して、受容者および第三者からの皮膚片に免疫学的攻撃を加え、その多くは受容者を築すが、造血組織の供与者と受容者の間で組織適合性因子が、比較的類似している時には受容者に対する寛性ないしば放射線キメラが成立することを意味していると考えられる。

この推定が正しければ、あらかじめ皮膚移植によって 感作させてある側体からの造血組織と感作させるのに用 いた供与者からの皮膚片を照射個体に移植することによ って、皮膚片の排除を受容者の死亡に先行させることが できる筈である。そこで、次の実験を行なった。

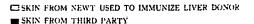
c) X線照射イモリに対する感作造血組織の移植

450 Rの X線照射をしたイモリに、一次移植皮薄片の 排除を終った感作個体からの興識あるいは肝緩片を移植 した後、後者を感作させるのに用いた供与者(A)およ び第三者(B)の皮膚片を体の両傾に移植し、その生着 日数が調べられた。図9 は感作脾臓の実験区における移 植皮膚片の生着日数を示したものである。最初の予想通 り、Aの皮膚片の排除は受容者の死亡より一週間前後早 くおこっており、その平均日数は受容者の平均生存日数 41.7±3.4日に対し、33.3±4.5日であった。一方、第三 者からの皮膚片は、受容者の死亡の時点でほとんど健全 な外観を呈している。

感作肝臓区のの結果は図10に示した。(この場合、A.



29 Survival of skin grafts in newts, X-irradiated and grafted with splenic tissue from previously immunized donors.



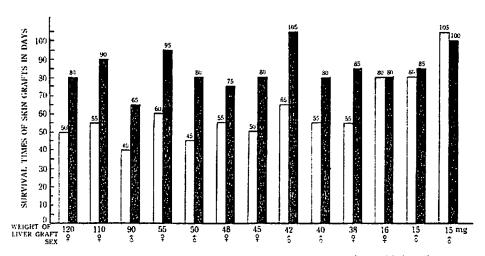


图10 Survival of skin grafts in newts, X-irradiated and grafted with hepatic tissue from previously immunized donors.

Bの両皮膚片を排除し終る以前に死亡した実験個体は除外してある)。Aからの移植皮膚片の排除は、上記の感作誹議を用いた実験のそれよりかなり遅延し、平均54.0 ±6.0 日の生着日数であった。Bからの皮膚片は更に遅れて83.5±10.5 日の平均生着日数で排除された。ただし、移植された感作肝臓片が著しく小さい(15mg 前後)ものでは、Aからの皮膚片もBからの皮膚片とほとんど同じ期間生養を続ける。

おわりに

現存する高等動物のもっている複雑・精巧な構造と機能のすべてが、生物の長い歴史の過程で、環境との相互干渉一対立と適応一を通して形成された進化の所産であり、それぞれが、その起源と発達の系譜を有するものであることは論をまたない。この道筋は、移植免疫能にあっても当然存在する筈である。

われわれの現在の知見の範囲内では、無脊椎動物に自己と非自己の細胞を識別し、体内に侵入した後者を能率的に排除するための機構が分化しているような証拠は見当らない。脊椎動物になると、ほとんど全般にわたって移植免疫能の存在が発見あるいは推測されている。その起原を、円口類段階のヤッメウナギの仲間に求める350か、あるいはもっと下って、原案動物の群体ボヤで観察された非癒合現象360をその萌芽と見るかは、なお検討を要するが、いずれにしても、これらの原始的な免疫能と哺乳類に見られる高度に分化した移植免疫の機構の間に

は、幾つかのステップが挿入されなければならない。こ とに、水生から陸生へ、変温から恒温へといった大きな環 境要因と体制の変化に対応して、免疫機構にも何等かの 質的変化が生じているのではなかろうか? これが、イ モリの移植免疫の研究を開始するにあたって、われわれ の抱いた予測であった。ところが、その結果は予期に反 して、この動物の免疫機構が哺乳類のそれと本質的には ほとんど 差の ないものであることを 思わせる。 たとえ は、移植皮膚片の排除過程で見られる外部形態的変化,縦 体結合による各種の症状と免疫能の消長あるいは、免疫 適格細胞のX線に対する感受性、X線照射個体に移植さ れた造血組織の影響等のどれをとって見ても、その発現 や進行に比較的長期間を要することを別にすれば、両者 の間には著しい類似が認められる。 しかも、 この 反応 速度の遅いことも、われわれの実験の飼育水温20°Cと恒 温動物の体温との差を考慮すれば,当然の結果ともいえ る。ただ、イモリにおいては、感作の成立が一次移植片の 排除の最終段階まではおこらないこと26,および高等動 物で報告されているような免疫能のX線障害からの回復 に対する胸腺効果37が特に認められないこと(村川、未 発表)には,何等かの進化的意味があるのかも知れない。

しかしながら、現在までに得られた基礎的な知見だけから免疫能の系統発生における両生類の位置を論ずるのは、重大な過誤をおかす恐れが少なくないので、その本格的考察は、今後更に研究を進めた上で、あらためて試みたい。

様を終るにあたり、異友岡田節人教授および村伝繁博士の絶えざる励ましと有益な助語に対し、心から謝意を 表する。

〔後記〕

本文脱稿後、環形動物貧毛類のミミズ類に移植免疫能 の存在することを報じた下記の論文に接した。これは免 疫能の起原の問題に新らしい光を投ずるものと思われる が秘を改めるいとまがないので、付記するにとどめる。

COOPER, E. L. 1968. Transplantation immunity in annelids. I. Rejection of xenografts exchanged between *Lumbricus terrestris* and *Eisenia foetida*. Transplantion, 6: 311-337.

文 耐

(文献は両生類の皮膚移植に関するものを主として、 それ以外は最少限にとどめた。)

- 1) Cole, W. H., 1922: J. exp. Zool., 25, 353-419.
- COLLINS, H. H. and ADOLF, E. F., 1926: J. Morph., 12, 473-522.
- 3) Dawson, A. B., 1920 : J. Morph., 34, 487-590.
- GASSUL, R., 1922: Deut. Med. Wochschr., 48, 1163-1164.
- Hadley, C. E., 1929; J. exp. Zool., 54, 127-147
- 6) LAURENS, H., 1915: J. exp. Zool., 18, 577-638.
- 7) LINDEMAN, V. F., 1930: Anat. Rec., 44, 217-218.
- RAND, H. W. and PIERCE, M. E., 1932: J. exp. Zcol., 62, 125-162.
- Rets, K., 1930; Arch. Entw. Mech., 122, 494– 545.
- 10) 新池 保, 1932: 植物及動物, 4, 2043-2051.
- TAUBE, E., 1927: Arch. Entw. Mech., 49, 269-315.
- 12) Vogel, H. H., 1940: J. exp. Zool., 85, 437-473.
- 13) Weigl. R., 1913 : Arch. Entw. Mech., 36, 595-625.
- 14) WINKLER, F., 1910; Arch. Entw. Mech., 29, 616-631.
- HILDEMANN, W. H. and HAAS, R., 1959; J. Immunol., 83, 478-485.
- HILDEMANN, W. H. and Haas, R., 1961: Evolvtion, 15, 267-271.
- 17) Volpe, E. P., 1964: J. exp. Zool., 157, 179-196.
- 18) Volpe, E. P. and Gosbardt, B. M., 1965; J. exp. Zool., 160, 11-28.
- 19) COHEN., 1966a: J. exp. Zool., 163, 157-172.
- 20) Сонам, N., 1966b: J. exp. Zcol., 163, 173-190.
- 21) Cohen. N., 1966c; J. exp. Zool., 163, 231-239.
- 22) Cohen, N., 1968: J. exp. Zool., 167, 37-48.
- 23) ERICKSON, R. P., 1962 : Transpl. Bull., 9, 137-140

- 24) JAKOWSKA, S., 1962: Ann. N. Y. Acad. Sci., 93, 877-902.
- 25) 村川新十郎, 1965:解剖学雜誌, 74, 403-404.
- 26) 村川新十郎, 1968: SABCO J. 4, 17-32
- 27) Pizzarello, D. J. and Welsky, A., 1960: Ann. N. Y. Acad. Sci., 87, 45-54.
- SQUADRONI, J. and WOLSKY, A., 1962: Ann. N. Y. Acad. Sci., 99, 386-398.
- ELEK, S. D., REES, T. A. and GOWING, N. F.
 C., 1962: Comp. Biochem. Physiol., 7, 255-267.
- SIMNETT, J. D., 1964: Exp. Cell Res., 33, 232-239.
- SIMNETT, J. D., 1965: J. Cell Comp. Physiol., 65, 293-298.
- TRIPLETT, E. L., 1962: J. Immunol., 89, 505-510.
- 33) Cooper, E. L. and Herrera, F. G., 1968: Copeia, (2), 224-229.
- 34) 北村幸彦他, 1968: 移植, 2, 1-12.
- 35) Good, R. A. and Papermaster, B. W., 1964: In "Advances in Immunology", 4, 1-115.
- 36) 丘 英通, 渡辺 浩, 1964:科学, 37, 307-313.
- Miller, J. F. A. P., 1964: In "The Thymus in Immunology", 436-460.

児玉(富山衡研): 怒仰は 皮膚以外の 他の組織あるい は凝器細胞などでも起こるか。例えば脚細胞の浮遊液の 往射により 2 次反応は起こるか。

答: 脾細胎の浮遊液による感作のテストはまだ行なっていないが、脾組織の移風は皮膚の二次移植に対して造い二次反応をひき起こす。その他の組織も循類によって抗原性に種々の強さが見られ、例えば脾、肝などは皮膚と同程度の抗原性を示すが、筋肉や精巣の抗原性はきわめて弱くほとんど二次反応をおこさない。

秋山武久(慶大・医・微生):1. 水槽温度を 20°C 以 上〜以下にした時の反応性を調べた経験があるか。

- 2. 体液性抗体側の検討はあるか。
- 3. プラズマ細胞の出現があるか。

答:1) 温度依存性はきわめて正確で23°C ではきわ立って MST が短縮し、15°C 以下では拒否反応はほとんど進行しない。

- 2) まだ検討していない。
- 3) 無尾闯生類ではプラズマ細胞の存在が報告されているが、私たちの材料では現在までのところ見つかっていない。

植沢 幹(北大・医・病理): 貴方の研究 結果はマウスキラットの組織適合系についてのわれわれの研究における weak または minor incompatibility による移植免疫の現象に似ているように思う。

下等符准動物にも major または strong histocompatibility antigen があると思うがこれについてどう思うか。

答:哺乳類に見られる H-2 抗原のような 抗原性の強

い因子は存在しないように思われる。同一の集団の個体 間での皮膚移植と産地の異ったものの間での交換移植で その MST に著しい歪は認められない。

ニワトリにおける Graft versus Host 反応

森 富 , 星 素 (東北大·医·解剖)

成熟したニフトリの脾臓その他の組織を同種の卵の漿 尿膜上に植えると、宿主胚の脾臓が著しく腫大すること は、MURPHY (1916) や DANCHAKOFF (1916) の観察以 来知られていた。近年、この現象が再び研究の対象とさ れてきた初期には、脾腫反応は組織、または器官特異的 な発育促進とも思われたが (EBERT, 1954), 反応の強さ **は異なるにせよ、多種類の同種組織の移植によっても脾** 頭の生ずることが観察され(BILLINGHAM and SILVERS. 1959; EBERT, 1958; EBERT, 1959; MUN. KOSIN and SATO, 1959; SIMONSEN, 1957; VAN ALTEN and FENNEL, 1959), 同種 移植 免疫 現象の --- つで, かつ, いわゆる graft versus host reaction (GVHR) であると解釈され るようになった。現在では、この脾腫反応も GVHR 一 般の性質として、graft 内の有効な成分は 免疫能力のあ る生きたリンパ性細胞である (TERASAKI, 1959) ことも, よく知られている。

この反応が起こるための条件としては、host (宿主)とdonor の組織抗原の不適合 (ニワトリでは B 群血液型を支配する因子が関係する、Schierman、1965; Schierman and Nordskog, 1961). donor および host の放熟度、などが指摘されている。これらの錯要因に対するわれわれの実験を以下 5 項目に分けて述べる。使用したニワトリは White Leghorn である。

実験結果とその検討

1. 宿主牌版の組織学的変化

成熟個体の脾臓の細片を 7~13日卵の漿尿膜上に揃えて数日後の宿主の脾臓に起こる変化は、ときには脾臓のほとんど全域に及ぶ 壌死であり (第1図)。あるいは、巨細胞と細網細胞の 壁で囲まれた 巨大な壌死蚕巣 (necrotic cyst) の形成である (第2図)。また Biggs and Payne (1961), DeLanney and Ebert (1962) も指摘するように、顆粒球 (偽好酸球) 造成が昂進することもしばしばで、Ebert とその一派 (DeLanney and Ebert, 1962; Ebert, 1964, 1965, 1966; Kimmel, 1967) はこの点に強い関心を寄せている。

われわれは解卵18日の胚から孵化後3週までの鍵に至る値々の段階の脾臓を漿尿膜に移植し、宿主脾臓の変化を経時的に追跡したが、このような弱い反応系での観察

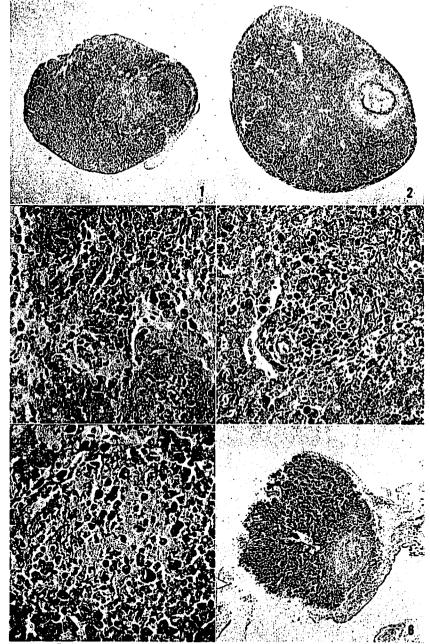
はその変化の 本質的な 部分を知る 上に甚だ 有効であった。 宿主牌職に最も 高率にみられる病変は、 境界が 明 瞭な細網細胞の集塊 (第4回、第5回) である。これは Biggs and Payne (1961) や Isacson (1959) が reticular cell focus の名で記したものに該当する。われわれもその名称に従い、ここでは RCF と略記する。

RCF は大型の明るい細網細胞で満たされ、従って全体に淡明にみえるが、多くの場合、強く塩基好性で、偽足様の突出に富む大型のリンパ性細胞と思われるものを領々の量に含む。また、RCF の中心部に破壊された偽好酸球の顆粒の集散をみること、それを囲んで細網細胞の巨細胞化をみることがある。これは Biggs and Payne (1961) も指摘するように、necrotic cyst の形成過程を示すものと考えられ、従って、RCF は成熟個体の脾酸の移植を受けた場合の激しい病変像と本質的には同じものといえる。

RCF の発現過程をみると、一部では後に 莢になるべき部位の細網細胞の増殖ともみえるが、莢とは関係のない部位に生ずる場合も多い。また、莢原基の形成がまだない時期の胚に多数の RCF が生ずる場合もあるので、必ずしも莢とは関係がないといってよい。かつ、われわれの多数の 観察から、RCF 形成の最初の 過程は、動脈未開部、とくにそれが莢原基に入る直前の分岐部の周囲におけるリンパ性細胞の小浸潤であると思われる(第3図)。 すなわち、RCF の形成は donor のリンパ球の浸潤につづいて、宿主の細網細胞の反応性増殖が起こるものと考えるのが順当のようである。従って、脾腫反応には donor の細胞も、宿主の細胞も 関与するという従来の報告 (Bicgs and Payne, 1959; Owen, Moore and Harrison, 1965; Seto and Albright, 1965) と合致するともいえる。

異なる リンパ 組織の GVHR 催起能, および donor と宿主の成熟度

われわれは 現在までの 実験から、RCF が宿主脚臓の 反応の最も基本的な形の一つであると考えている (森. 1965: 森、星、1966)。また、重量が正常域内の宿主脚 臓でも、RCF 形成を 呈することが 少なくないので、わ れわれは GVHR の判定は RCF の有無を指標として組 繊学的に行なっている。これに比して、顆粒球造成の品



(標本はすべて Zenker-フォルマリン固定、パラフィン切片で、染色は May-Grünwald-Giemsa である)。 第1図:成熟ニフトリの脾臓を8日胚の漿尿膜に移植し、12日後の宿主胚(20日)の脾臓(26mg)。 割面の広い範囲が壊死に陥っている。

- 第2図:10日とナの脾臓を10日胚の漿尿膜に移植し、6日後の宿主胚(16日)の脾臓 (24.4mg)。 大きな necrotic cyst がある,
- 第3図:11日とナの脾躁を9日胚漿尿薬に移植し、10日後の宿主胚(19日)の脾臓(11.4mg),疾 原基Sに入る小動脈aの分岐部の周囲に,リンパ性細胞の浸潤がある。
- 第4,5 図: 3 週:ナウの時報を9日野の獎牙頃に移植し、10日後の宿主胚(19日)の聘譲(11.6mg)。 リンパ細胞没潤のあったところに、細細細胞巣(RCE)が形成される初期を示す。 第6 図:12日胚の脾識を4日胚腹腔中に植え、9日後の移植片、第2表の5490の切片である。英の
- 形成は全くないが、巨細胞に包まれた壊死巣ができている。

10 12

進は指標となり得るほど必発とはいい難い。

成熟=ワトリの脾臓、胸腺、Bursa を同種卵に無選択に移植した場合の RCF 出現率は、いずれも80%台であって、その間に差を認めない。しかし、これは組織反応の強さを考慮に入れてはいないから、RCF の発現率は免疫能の強さをあらわすものではない。一方、後期胚から難までの値々の成長段階のリンパ器官を移植した場合、脾臓は19日胚のものから徐々に GVHR 催起能をあらわし始めるが、胸腺と Bursa ではその能力は評化後3日以降のヒナに発現し始める。これは Bursa にも反応能を認めた点を除けば、Seto (1967) の結果とごく近い。

RCF の出現は宿主の成熟度によっても左右されることは、表1に示される。ここでは、8-10日卵に成熟個

第1表:宿主脾陰の GVHR (RCF 形成) と宿主 胚の日命の関係。

労士日本 10 11 13 14 15 16 17 18 20

2 3

a. 8日胚に移植

宿主牌の

RCF

移植後

	相北中軍	- 10	, ,		13	14		13	10	1 /			20
+		()	0	3	2	2	2	2	2	2	2	3
-		2	2	3	0	()	1	1	()	i	0
b. 9 E	肥に移植												
宿主牌の	移 阻 後日 数	1	2	3	į	5	6	7	8	9	10	11	12
RCF	宿主日令	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	2 0	21
÷		0	0	0	3	4	6	9	13	 6	12	4	6

宿主牌の	移 面 後 日 数	2	3	4	5	6	7	8	10
RCF	宿主日令	12	13	14	15	16	17	18	20
÷		0	1	2	2	3	4	4	3
-		2	2	1	1	2	0	2	ı

体の脾臓が植えられたが、この程度の移植時期の変動では、RCF は13日令の胚に初めて認められた。これは EBERT(1959)が7日胚に対する移植で12日胚から、Solo-MON と TUCKER (1963)が8一13日胚への移植で14日胚 から巨大脾反応を見たのとよく一致する。 SoloMON ら (1961,1963)は、宿主の脾臓の血管の発達が、この時期 に donorリンパ球の到達と定着によい条件を与えるもの と考えたが、われわればさらに、宿主の細網細胞の成熟 をも考える必要があると思う。

3. 長期の卵内環境における脾臓の発育

実験2にも示され、また多くの人の結果からも、ニワトリの胚はほとんど免疫能を示さない。一方、EBERT (1961)、MUNS (1962)は、14日胚の脾臓を10日卵の漿尿膜に随え、7日後にその宿主の脾臓を別の10日卵に植えるという継代移植を行ない、それによる抗原性の累積の結果、8代目頃の宿主から脾腫が起こることをみている。森(1965)も、15~16日胚の脾臓を漿尿膜に移植し、一定日後、graft 自体を別の卵の漿尿膜に移すという維代移植を試み、2代目以降の宿主脾液にRCFの生じ得ることをみた。

今回の実験は、胚の未熟な脾臓をさらに長期間卵内環境に置いた場合の変化を知る目的で行なわれた。11, 12, 13, 14, 15, 18日胚および新生離の脾臓を4日胚の膜腔中に Dossel (1954) の方法で移植し、宿主が11~18日令(多くは graft を採ったときの donor の日令)まで育て、腹腔中の graft と 宿主の脾臓をしらべた。一部の graft はそれからさらに細片を切りとって、別の4日胚の腹腔に植えつぐという操作を2~3代行った。

表2は多くの実験例中、初代で graft あるいは宿主の 脚臓に RCF を認めたものをまとめてある。実験2での donor の成熟度を検討した成績にほぼ一致して、18日以 降の胚の脾臓の移植は、宿主脾臓に RCF 形成を起こさ せ得る。一方、graft 自体では12日胚由来のものにすで に、RCF ときには壌死巣までも生じ得る(第6図)。

第2表:胚の脾の同種胚の腹腔内移植。 移植1代目における移植脾と宿主脾の変化。

	宿主	日令			CF	宿主牌 重 量	宿 主
宿主	移植時			移植牌	宿主牌	mg)	(g)
Doi	nor : 12	HE.					
5190	4	13	21	(cyst)	-	4.4	5.1
Do	nor : 15	日胚					
5507	4	15	26	(cyst)	-	5.9	8.6
5523	4	15	26	-	-		7.6
Do	nor : 18	ЯÆ					
5161	4	14	28	÷	-	5.8	11.3
5162	4	14	28	(cvst)	-	4.7	8.2
5527	4	14	28	(cyst)	÷		8.5
5637	4	14	28	÷ ÷	-	5.4	7.4
5729	4	14	28	(cyst)	+	14.4	6.5
Do	nor:新	生ヒナ					
5232	4	14	31	÷	_	7.2	8.6
5235	4	14	3!	÷	-	5.6	9.6
5209	4	15	32	÷	-	5.5	9.5
5226	4	17	34		+	7.6	16.6

第3表:胚の脾の同種胚の腹腔内移植。 2~3代の継代移植における移植脾と宿主脾の変化

宿 主	D	宿 主	日会	移植脾	R	CF
(を押)	Donor	移植時	検査時	<u>果</u> 稅 日令	移植脾	宿主牌
5667 (1)	12日胚	4	12	20		-
5723 (2)	5667	4	12	28	+	_
5764 (3)	5723	4	12	36	±	_
5724 (2)	5667	4	12	28	_	_
5768 (3)	5724	4	12	36	÷	-
5490 (1)	12日胚	4	13	21	+(cyst)	<i>,</i> –
5440 (2)	5490	4	13	30	+	_
5494 (1)	13日胚	4	13	22	-?	_
5550 (2)	5494	4	13	31	÷	-
5495 (1)	13日胚	4	13	22	-	_
5555 (2)	5495	4	13	31	+	-
5317 (1)	14日胚	4	14	24		
5399 (2)	5317	4	15	35 +	(cyst?) -
5375 (1)	14日胚	4	14	24	<u>±</u>	_
5428 (2)	5375	4	15	35	+	-
5211 (1)	新生ヒナ	4	15	32		
5305 (2)	5211	4	15	43	+	_

表3に示すものは離代移植をしたもののうち、そのいずれかの代に変化を認めた数系列である。ここでも、初め12~14日令の胚からとられ、維代移植で長期間胚内に留置された脾賤に RCF が生じている。

これらの graft の組織像は、それらの置かれた宿主の 脾臓のそれとほとんど同一か、もしくは多少進んだ発達 を示すのにすぎない。すなわち、移植された脾臓は、最 初の donor の日令に移植期間を加えた累積日令は甚だ大 きいが、組織の形態上の分化は累積日令ほどには進まな い。一方、そこに含まれる細網細胞は反応性増殖能とい う機能上の発達をつづけていることが暗示される。ま た、これらの graft 内の RCF では、必らずしも好塩 性細胞の混在を件なわないことも注意してよい。このこ とは、宿主も graft もリンパ性細胞に乏しい時期である から当然ではあるが、細網細胞が foreigness を懸する場 合、リンパ球の仲介を必らずしも必要としないことを示 すと考えてもよさそうである。

4. 生下時の胸腺または Bursa Fabricii の摘出と X線照射の影響

以下の実験では、漿尿膜へのリンパ組織塊の移植のほか、Burnet 一派 (Boyer, 1960; Burnet, 1963; Burnet and Boyer, 1961; Burnet and Burnet, 1960; Szenberg and Warner, 1962; Szenberg et al., 1962) の漿尿膜における focus 形成実験を併用した。

第4表:同価血液接種による漿尿膜 focus 反応。 胸腺または Fabricius 変摘出とX線照射の影響

Donor	大リンパ球 接 種 量 ×10 ³	漿 尿 膜 Focus 数	Focus 当りの 大リンパ球数 ×10³			
無 処 置						
C 24	1.25	35	3.6			
胸 腺 摘 出						
T 3429	1.05	18	5.8			
T 3435	1.45	3	48.3			
T 3465	2.09	6	34.8			
T 3467	2.04	2	102.0			
胸腺摘出-X線(50	0r)					
TX 25	3.30	6	55.0			
Bursa 摘出-X線(500r)					
BX 26	2.82	10	28.2			
BX 3406	1.16	44	1.3			

第5衰:リンパ球浮遊液の接種による漿尿膜反応。 胸腺または Fabricius 養摘出と X線照射の影響。

				40 = .
Donor	移植器官	大リンパ球 接 種 鼠 ×10°	獎 尿 膜 Focus数	Focus当りの 大リンパ球 ×10*
無 処	12			
C 19	牌	0.8	20	0.4
	膨線	5.2	20	2.6
C 24	脾	4.1	13	3.2
	KIR	18.9	7	27.0
	Bursa	12.5	13	9.6
胸腺抗	剪 出			
ST 22	腺	15.9	18	8.8
	Bursa	6.8	12	5.7
ST 23	臎	5.6	30	1.9
	Bursa	12.0	10	12.0
胸腺摘出·	X線 (500:	r)		
TX 25	脾	6.6	30	2.2
	Bursa	1.2	3	4.0
Bursa 摘	ti.			
SB 20	柳	9.2	8	11.5
	胸腺	8.8	4	22.0
SB 21	F#2	5.7	29	2.0
	胸腺	10.1	10	10.1
Bursa 摘出	-X線 (50	00r)		
BX 26	gr	5.7	25	2.3
	解腺	7.2	8	9.0

表4は無処産、生下時胸腺摘出、一部はさらにX線照射 500 R. および生下時 Bursa 摘出の上X線照射をした成熟ニワトリの未稍血の 0.1 ml を12日卵の漿尿膜上に摘下し、4日後、SZENBERG and WARNER (1962) の方法に従って focus を算えたものである。ここでは胸腺摘出、あるいは、胸腺摘出とX線照射を受けた個体は、リ

ンパ球の focus 形成能に 明らかな 低下の ある ものが多い。Bursa 摘出一X線の一例にもかなり明瞭な focus 形成低下が見られることについては、なお問題があろう。

同様な処置を受けた個体(一部は表4のものと同一)の興職、胸腺、Bursaのリンパ球 浮遊液を摘下した場合、胸腺摘出は必らずしも focus 形成低下を結果しなかった(妻5)。一方、Bursa 擦出のみでも、不明瞭ながら形成の低下があるようにもみえる場合もあった。また、全般に focus 当りの所要大リンパ球数は表4に示す未梢血の場合より大であり、かつ、同一個体内では、その数は脾臓細胞に最も少なく、胸腺と Bursa に大であるという傾向がある。これらについての検討は後に言及する。

血液型が同型の donor-host の組合せにおける 反応

用いたニワトリは北大殿学部家畜育種学校室の好意で 提供された White Leghorn で、その血液型は B^oB^o (同 教室の表示) である。

対照として、このニワトリの末梢血を新卵業者から得た White Leghorn 卵に無選択に滴下移植すると、ほとんど全例に漿果薬 focus を生じ、かつ、宿主脾臓にもRCF、ときには necrotic cyst を生じた (表6)。従って、この系のトリにとくに免疫能の低下はないと考えてよい。同系のトリの血液をそれら間の系内交配によって得られた卵に接種すると、focus も脾臓の RCF も形成されない (表7)ので、ニワトリにおける移植免疫で

第6表:同種血液接種による漿尿膜と脾臓の反応。 B·B・のニワトリの免疫能の検討

Donor: 血液型 B^{*}B^{*}, 1年, 3白色レグホン Hosts: 博邦場より入手の白色レグホン卵 接種: 未慎血 0.1 ml, 大リンパ鉄 6.3×10⁴

	_				-			
徨	ı.	省主	日令	漿尿膜	Focu 当りの	大佰主牌	宿 主牌 頂	宿 主作
12	111	接種時	検査時	Focus	リンパ ×10	ER DCE	(mg)	(g)
253	8	13	17	51	1.2	+(cyst)	12.2	16.8
253	9	13	17	55	1.1	+(cyst)	20.5	18.6
254	0	13	17	34	1.8	+(cyst)	21.6	19.2
254	1	13	17	18	3.5	+(cyst)	15.1	18.8
254	2	13	17	10	6.3	+	9.5	12.7
254	3	13	17	13	4.8	+	7.1	17.8
254	5	13	17	2	32.0	+	7.6	14.1
254	ô	13	17	55	1.1	+(cyst)	21.9	15.2
254	8	13	17	19	3.3	÷	12.5	17.8
257	3	12	16	0			7.7	13.1
261	1	12	16	12	5.3	-	7.7	13.2
261	ô	12	16	9	9.1	+	11.3	16.2

第7表:同極血液接種による漿尿膜と脾臓の反応 Donor, Host ともに B'B'の組合せ

	宿主	日令	漿尿漿	宿主牌の	宿主	宿主重
宿主	接種時	恢査時	Focus	RĆF	(mg)	(g)
接領	大リンパ	珠:6.3×	101			
2556	14	18	0	-	4.4	12.0
接種	大リンパ	珠:7.0×	101			
2565	12	16	0	-	4.7	12.3
2566	12	16	0		4.8	12.8
接種	大リンパ	鉄: 1.35	× 10 ^s			
2569	12	16	0	-	8.7	12.2
2570	12	16	0	-	5.9	8.3
2572	12	16	0		7.7	10.8
接鱼	大リンパ	珠:6.4×	10:			
2618	12	16	0	-	4.6	9.4
2619	12	16	3		7.3	13.7
2621	12	16	0	_	6.8	12.4
2622	12	16	0	-	8.0	12.1
2623	12	16	3	_	6.2	10.3

は、B血液型因子の不適合が最も強力な barrier となるという従来の見解、(Burnet, 1963; Schierman, 1965; Schierman and Nordskog, 1961) が支持される。さらに、RCF 形成を GVHR の指標の一つとすることの妥当性も異付けられたといえよう。しかし1例の B® 個体(8週;血液を接種したのとは別の個体)の脾臓の細片を少数の B® 卵の漿尿膜に植えた実験では、宿主にRCF 反応を起こす場合もあったが、この現象についてはさらに基本的な再検討が必要である。

総括.的考察

以上の成績から、われわれが宿主の脚譲における細網 細胞増殖巣 (RCF) を GVHR の一指関とするのは妥当 であるといえる。かつ、表5にみるように、腫大を伴な わない脚騒も RCF を有することがあるので、これは脚重量よりも さらに 鋭敏な 指標である。このことは同時に、 GVHR において宿主の 細網細胞が異なる抗原に対する susceptible cell として 反応することを 推測させる。このことが一般の免疫現象における macrophage の 参与と、どの強度に関連させ得るかは、なお将来の問題である。

しかし、われわれの実験4、5の成績は、なお多くの 検討すべき矛盾や論点を提供している。われわれの結果 で、頻果膜 focus 形成能が血液に強く、リンパ組織浮遊 細胞に弱いというのは、Szenberg ら(1962)の示すと ころと一部一致しながら、彼等が胸腺細胞が頻尿膜 focus をほとんどつくらないということはわれわれの実 験とは合わない。また、WARNER ら(1964)が、胸腺摘出は漿尿膜 focus 形成に影響を及ぼさないというのも、われわれの成骸では、リンパ組織の遊離細胞の接種の場合に限られ、血液の接種の場合には明らかに影響するようである。このように、流血中のリンパ球と、リンパ組織からとり出した遊離のリンパ球とで反応催起能が異なるということには、われわれは今、適切な説明をもたない。ただ、リンパ器官の塊を植えた場合と血液やリンパ珠浮遊液を滴下した場合とでは、foreigness の認識細胞としての細網細胞の多量を含むか含まないかの点で差があるということは考えられよう。

B^oB^o のヒナの好意ある提供について,北海道大学農学 部家布育種学教室岡田育穂博士に深甚の謝意を表する。

文 献

- Biggs, P. M. and Payne, L. N., 1959: Nature, 184, 1594.
- Biggs, P. M. and PAYNE, L. N., 1961: Immunology, 4, 24-37.
- BILLINGHAM, R. E. and SILVERS, W. K., 1959: J. Immunol., 82, 448-457.
- BOYER, G. S., 1960: Nature, 185, 327-328.
- Burnet, F. M., 1963: In The Immunologically Competent Cells: Its Nature and Origin. Churchill, London, p. 77-82.
- Burnet, F. M. and Boyer, G. S., 1961: J. Path. Bact., 81, 141-1950.
- Burnet, F. M. and Burnet, D., 1960: Nature, 188: 376-379.
- DANCHAKOFF, V., 1916: Am. J. Anat., 20, 255-327. DELANNEY, L. E. and EBERT, J. D., 1962: Contrib. Embryol., 37, 57-85.
- Dossel W. E., 1954: Science, 120, 262-263.
- EBERT, J. D., 1954: Proc. Nat. Acad. Sci., 40, 337-347.
- EBERT, J. D., 1958: In *The Chemical Basis of Development*, edited by McElroy, W. D. and Glass, B., The Johns Hopkins Press, Baltimore, p. 526-545.
- EBERT, J. D., 1959: In *The Cell*, ed. BRACHET, J. and MIRSKY, A. E., 1, p. 619-693. Academic Press, New York.
- EBERT, J. D., 1959: Carnegie Inst. Year Book. 58, 361-423.
- EBERT, J. D., 1961: Carnegie Inst. Year Book, 60, 393-444.
- EBERT, J. D., 1964: Carnegie Inst. Year Book, 63, 495-573.
- EBERT, J. D., 1965: Carnegie Inst. Year Book, 64, 443-516.
- EBERT, J. D., 1966: Carnegie Inst. Year Book, 65, 506-553.

- ISACSON, P., 1959: Yale J. Biol. Med., 32. 209-288, KIMMEL, C. B., 1967: In Ontogeny of Immunity, ed. SMITH, R.T., HOOD, R. A., and MIESCHER, P. A., 103-110. University of Florida Press, Gainsville.
- 森 當, 1965:解剖誌, 40, 402-403.
- 森 髙. 星 紫. 1966:東北医誌, 73, 209-210. Mun, A. M., Kosin, I. L. and Sato 1959: J. Embryol. exp. Morph., 7, 512-525.
- Mun, A. M., Tardent, P., Errico, J., Ebert, J. D., DeLanney, L. E., and Argyris, T. S., 1962: Biol. Bull., 123, 366-387.
- Микрну, J. В., 1916: J. exp. Med., 24, 1-6.
- Owen, J. J. T., Moore, M. A. S. and HARRISON, G. A., 1965: Nature, 207, 313-315.
- Seto, F., 1967: Transplantation, 5, 1280-1288.
- Seto, F. and Albright, J. F. 1965: Develop. Biol., 11, 1-24.
- Schierman, L. W., 1965: World. Poult. Sci. J., 21, 6-11.
- Schierman, L. W. and Nordskog, A. W., 1961: Science, 134, 1008-1009.
- SIMONSEN, M., 1957: Acta path. microbiol. scand., 40, 480-500.
- SOLOMON, J. B. and Tucker, D. F., 1961: Exp. Cell. Res., 25, 460-462.
- Solomon, J. B. and Tucker, D. F., 1963: J Embryol. exp. Morph., 11, 119-134.
- SZENBERG, A. and WARNER N. L., 1962: Brit. J. exp. Path., 42, 123-128.
- SZENBERG, A., WARNER, N. L., BURNET, F. M., and KIND, P. E., 1962: Brit. J. exp. Path., 42, 129-136.
- Terasaki, P. I., 1959: J. Embryol. exp. Morph., 7. 394-408.
- VAN ALTEN, P. J. and FENNEL, R. A., 1959; J. Embryol. exp. Morph., 7, 459-475.
- WARNER, N. L. and SZENBERG, A., 1964: In The Thymus in Immunobiology, ed. Good, R. A. and Gabrielson, A. E., p. 396-411. Hoeber, New York.
- 小林忠義(慶大・医・病理):1) お話しでは脾のリンパ 沪胞のことは出なかったが、新化後4~5週まで観察さ れた例があれば、その際のリンパ沪胞はどうなっている か。
 - 2) リンパ炉膨と RCF との関係は如何。
- 答: 1) 宿主の孵化後まで観察を広げていないので、 よくわからない。理由の1つは、特に4日目に腹腔内移 植を受けた胚などを孵化させるのに成功していないから である。
- 2) 1) の理由でお答えはできないが、 RCF はおそらく生後のリンパ沪胞とは無関係であると思う。

藤尾汚久 (名大・農):血液型が B® 以外のトリではどうか。 B抗原のない B® のトリではどうなるか。

答: B血液型がほかのものもしらべる必要がある。北大からは B"B" のトリの供与も受けたが、これは維持に成功しなかったため、Fi での換流ができていない。B 抗原の欠除する場合は、おそらく反応もおさえられるだろうと思像するが、まだやっていない。

佐藤辛二(名大・農):1) 宿主の 脾臓における RCF は、宿主 由来と されているが、 graft の脾臓における RCF は、graft 自体から生じたとするのか。

2) RCF の機成細胞は phagocytic であるのか。

答: 1) graft の細網細胞の 増殖であると考える。この成熟状態の細網細胞がどうして自他を区別するかは不

明である。

2) しらべていないが、おそらく phagocytic ではないと思う。

板倉克明(北大・医・病理): non-inbred のニワトリ を使った場合 その中に たがいに 抗原性の ずれの大きい ものと小さいものが あると 考えられるが それによって RCF の出現速度や強度に意は見られないか。

答:出現速度の差は十分に検討していない。しかし、 同時に殺した多数の宿主間には、RCF の数、大きさ、 cyst や necrosis の有無などにかなりの差がある。これ が at random にとった donor-host の組合せの抗原強 度の差を示するのであろう。

ファブリシウス嚢の構造と機能

小 林 忠 義 (聚大・医・病理)

I

鳥類に特有な臓器であるファブリシウス嚢は総排出腔 の背部に弧状に突出した部分で、その壁に特異なリンパ 組織を形成することが特徴的である。約300年前イタリ ーの FABRICIUS によってはじめて記載されたため彼の名 が冠せられているが、その機能については、精液の貯臓 所であろうなどと種々憶測されただけで、約10年前まで は全く不明であった。このファブリシウス嚢のリンパ組 織の構造と 発生がほかの 一般リンパ 組織とは 異なるこ と、そして胸腺とかなり類似の点がみとめられることか ら cloacal thymus とも呼ばれた。要するに胸腺やファ ブリシウス翼のリンパ組織ではリンパ球と上皮性細胞の 密接な関係。 すなわち共生 (symbiosis) が みとめられ ることが特徴で、今世紀始め頃からこれらのリンパ組織 はリンパ上皮性組織(lympho-epithelial tissue)と呼ば れてきた。 ところが 近年の胸腺の機能の解明に 平行 し て、ファブリシウス嚢の機能も次第に解明され、これら の職器のリンパ組織は機能的な立場から、すなわち生体 の免疫能獲得に中枢的な役割を演ずることが明らかにな ったので数年来「中枢性リンパ組織」central lymphoid tissue と呼ばれようになってきた。

このファブリシウス嚢 (以下 BF と略す) が胸腺と ともに生物学者、医学者の関心を集めた理由はいくつか あるが、①まず鳥類では胸腺と BF との間に免疫能の分 担があることが GLICK (1956) が BF 摘除を初生離に成 功して明らかにされ、それ以来 Goop 一門の研究者その 他によって多くの報告がなされ、鳥類では胸腺はいわゆ る細胞免疫に対して中枢的役割を演じ、BF は抗体産生 能力を支配するという。 ただし この点は WARNER and Szenberg (1964) などの 異論もあるが、 抗体産生能が BFによって支配されることはほとんど確定的であろう。 ② BFに相当するリンパ 装置をもたない哺乳類でははた して胸腺が細胞免疫も抗体産生も一義的に支配している のかという疑問も起こってきた。一方ウサギの虫垂のリ ンパ組織が鳥類の BF に匹敵することが 最近 Good ー 門の Cooper ち (1966) によって主張され、ウサギの虫 垂は BF の mammalian equivalent であるというので ある。 さらに最近 Fichtelius (1967) は広い 視野から

この免疫能の根元の問題をとりあげ、 mammalian equivalent は勝管上皮一般であって 虫垂や 扁桃のリン パ組織自体はむしろ「末梢性リンパ組織」とみなすべき であると述べている。さらにその後 GELZAYD (1967) は 人体材料について直腸粘膜上皮およびその直下のリンパ 球に IgA のみを証明し、他の immunoglobulin は認 めなかったと報告しているが今後上述の問題に何らかの 関連をもってくるかも知れない。③医学的には人体にま れに発生するいわゆる immunologic deficiency diseases (alymphocytosis, agammaglobulinemia と呼ばれたも のを一括したもの)に属する一群の疾患のうち Bruton 型と呼ばれる男児にのみ発生する疾患では胸腺には比較 的病変が少なく、しかも抗体産生能のみが著しく低下す るところから、この型のものは BF の欠除による鳥類の 場合に対応づけられることを GOOD 一門の PETERSON ら (1965) は強調している。

以上のごとき BF の機能の解明に伴なって種々の問題が派生的にとりあげられ、BF を軸とする研究方向も重要さを加えつつある。そして BF の機能の解明に伴なって、その構造、発生も再検討されるようになってきた。この方面の研究としては ACKERMAN and KNOUFF (1959-2964) の一連の報告が著名であるが、形態学的研究にしる機能的実験的研究にしる。その材料はほとんど全部ニワトリ (特に白色レグホン)で、他の鳥類については形態学的観察が一部になされているにすぎない。

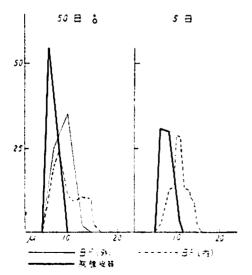
そこでここでは今日までまだ報告されていないウズラ (Coturnix coturnix japonica) の BF の構造と発生を中心として述べてニワトリそのほか数種の野鳥類の BF とも比較しておきたいと思う。なお抗体産生の具体的問題は山口博士が述べられるので、ここではふれない。

П

ウズラはニワトリと異なり解卵開始後16日で解化する (ニワトリは21日) こと、そしし 解化後50~60日で産卵 を始める(白色レグホンは平均160日) こと、飼育に場 所をとらないこと、などが能率的にニワトリより実験材 料として有利であることを最初につけ加えておきたい。 ウズラの一応完成した BF の像は第3図のごとくで、 BF の腔は襞の腫大(リンパ組織の形成による)のため 著しく圧迫され、製の上皮に接着してリンパ組織の形故がみとめられる。このリンパ組織は Stannius の遅起とも呼ばれ、その成り立ちは、後に遊べるように、リンパ頭などのリンパ辺胞とは全く異なるものである。この辺胞は内外二層からなり、内層は明るくみえ(主として細胞密度に関連して)、外層は濃築してみえる。 そして外層には帰業線維および毛細血管がみとめられるが、内層には全くみとめられない。内外層の区別はニフトリよりもウズラの方が明瞭である。

さらにこのリンパ組織の構成放分をみると、細糖細胞の網目内にリンパ球が充満した状態ということができる。そして内層の細糖細胞と表面の上皮細胞との間にある限度の移行像もみとめられる。この関係は発生時の状態および研変時にはさらに明瞭となる。一方鳥の種類によっては正常の完成した初胞においても明瞭にみとめられる(第4図を照)。 外層の細糖細胞は主として間業性の細胞であるが一部では上皮性の細胞細胞の参加も荒蒔によって電鋼的にみとめられている。すなわち電鋼的には内外層間に基底膜が存在するが、その断裂部から上皮性細胞の脱出と推定される像をみとめている。

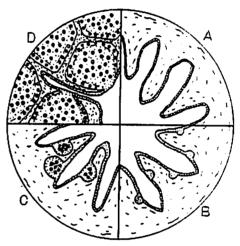
BF のリンパ球に関しては、その大きさは一様でないが、核の大きさの計測値は第1図の通りで、内層と外層の間には明らかな差はなく(5日例ではまだ内外層の区別が明瞭でない)。ただ胸腺リンパ球よりは明らかに大形のものが多いことがわかる。この点は Peterson and Good 中 Sherman and Auereach の成績 (測定方法は異なるが)と一致するもので、Peterson らは BF リンパ球と



第1回 ウズラ BF の内外質と別談におけるミント歌 移の大きさの比較

胸腺リンパ禁の大きさの差は単なる成熟度の差を示すも のではなく、両者の微能的な差を示唆するものであろう としている。

BF リンパ組織の発生についてはニワトリについてはすでに Ackerman and Knouff によって光顕的および電顕的に検討されているが、ウズラについてもほとんどニワトリと同様の経過をとる。すなわち10日目頃の胚でBF の襞が規則的に形成され、13日目頃の胚で上皮の所々に結節状の増殖が起こり、それが深部へ膨出する(ダテョウ類では外方へ突出すると記載されている)。この



第2回 ウズラの Fabricius 概におけるリンパ組織発生模式図(ニワーリの場合もほとんど 同様の経過を とる)

A:10日目野(鰻の形成) B:13日目野(上皮種出現) C:15日目野(リンパ球出現) D:ひな (外層出現)

上皮結節は上皮器 epithelial bud と呼ばれている。さらに15日目頃の胚ではこの上皮着内に好塩基性の細胞質をもった大形のリンパ環が出現し始め、その後次第にリンパ球の数を増すと共に次第に小形化し16~17日でほぼリンパ組織化する。ニワトリと異なりウズラはこの時期に解化する。一方上皮費の形成につれて上皮者に接した結合機に細胞の腫大増生がみとめられ層状をなし、上皮費内のリンパ環出現とほとんど同時にこの層にもリンパ環出現とほとんど同時にこの層にもリンパ環形現する。(第5 図を照)。そして上皮費の部は前述の内層を構成し、周辺の結合磁の均生による層状の部は外層を構成してBFのリンパ組織は完成される。

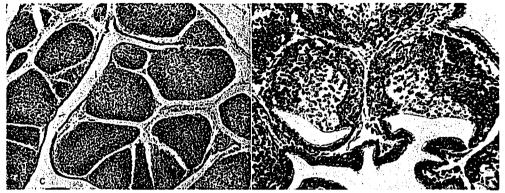
ここで、くつかの問題が提起される。すなわち①リンパ球の起度の問題、②内質と外層との関係の問題、ごらに③上皮蓋が如何なる複字によって形成されるが、など

の問題である。これらについて簡単にふれておきたい。 まづ BF リンパ球の起原の問題であるが、沪胞形成期の 上皮畓内の大形リンパ珠の出現状態を観察すると、上皮 性細胞から一方では細網細胞へ、他方ではリンパ球の方 向へ分化してゆくと考えざるを得ない所見である。この ことはすでに ACKERMAN らも指摘しており、 また電頭 的にも ACKERMAN らおよび 筆者の 共同研究者の荒蒔は リンパ球の上皮由来の可能性を述べている。この点は胸 腺リンパ球の由来の問題と共に、従来の血液学の常識か らいたば大問題であるが、最近の多くの研究者は上皮由 来のリンパ球を推定している。ただし完成後の BF リン パ組織のリンパ珠がすべて最初の上皮由来の細胞の子孫 であるということには反論がある。たとえば Moore and Owen (1966) の性染色体を marker としての 実験によ れば、BF のリンパ菜の大半は血液由来の幹細胞によっ て占められるという。胸腺リンパ珠についても同様な問 題が提起され、特に骨髄由来の幹細胞が重要視されてい る。ただし胸腺リンパ染がBFにいわゆる peripherization を起こして BF の初期のリンパ歌となるという脱ばなさ れていない。次に BF リンパ組織における内層と外層と の関係の問題であるが、外層の細網細胞が主として問業 性であることは認められるが、外層のリンパ緑について は間葉性のものも考えられるが、一部では内層からリン パ球の遊走も考えられ、この点はまだきめ手がない現状 である。内、外層の細胞の大きさに大差のないことはす でに表示した通りである。BF の内、外層をそれぞれ胸腺 の皮質と随質に対比して意味づけを行なっているものも あるが疑問が残されている。ここで lympho-epithelialtissue すなわち中枢性 リンパ組織に 共通の問題 として AUERBACH (1961) が 間葉成分の 誘導効果による 胸腺上 皮から リンパ球形成を 組織培養に よって 証明したよう に、上皮細胞の誘導効果による間薬組織におけるリンパ 球形成の 可能性の 問題を 今後根柢的に 追及すべきもの と、著者は考えている。第3の BF の上皮帯の発生機序 については現在不明である。ACKERMAN らはニワトリで アルカリ性フォスファターゼが上皮管の形成部位に浪厚 なことを指摘し、ホルモンによって上皮膏形成を抑制し た場合にはこの酵素も証明されないことから、上皮帯の 形成にはアルカリ性ファスファターゼがある種の役割を 演ずるのであろうとしているが、共同研究者の市村の検 索ではこのような上皮蕾とアルカリ性フォスファターゼ との局在関係はみとめなかった。なおこれに関連して興 味ある所見は上皮膏形成以前に BF の嬰に偽好酸球が多 数に出現し総排出腔壁の一部に及ぶことである。そして 白血球は大腸点には全くみとめられない。この白血球は ウズラではリンパ組織の完成と同時に全く消失してしま うが、ニワトリではかなり後まで沪胞周辺の結合磁に残 存する。この白血球は血管から遊出したものと考えられ るが何故に BF にのみ出現するのか、あるいは上皮帯形 成に関係があるか否かは今後に残された問題である(男 性ホルモンで上皮番形成を阻止しても白血球は依然遊出 してくる事実から上皮帯形成と直接的関係のないことは たしかである)。

ここで BF の生理的退錨のことにふれておきたい。ニ ワトリでは性成熟と共に退縮を始め産卵期には BF は縮 少し、緑維化し遂に消失してしまうとされている。特に この退縮は燃において高度で、BF は雌にのみ存在する と考えられていた時代もあったほどである。ウズラでも 幽の方が BF の生理的退縮が早期に起こるが、一般にウ ズラの方がニワトリよりも退縮がおそい。 すなわち産卵 期に入っても僅かにリンパ組織の内層内に変胞形成が起 こり始めるだけで、産卵開始後80日の例でも獲胞の増加 と間質の軽度の線維増生がみられ、BF の縮小はみとめ られるが、第6図にみられるようにかなりリンパ組骸は **残存している。なお上述の嚢胞壁には上皮性細胞が排列** しているが、粘膜表面の細胞との連続像はみとめられな かった。 胸腺と 同様に 生理的 退縮の ほか、 いわゆる accidental involution も起こるがそれについては次の項 においてふれる。

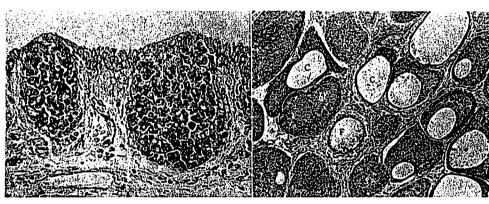
Ш

BF リンパ組織の形成に上皮性細胞の関与が重要な役 御を演じていることはすでに述べたが、この点をもう少 し依肘しておきたい。まづ BF に対するステロイドホル モン、とくに男性ホルモンの強い影響である。ステロイ ドホルモンが一般リンパ系組織に対して抑制的作用をも つことは周知のことであるが、MEYER 一門の ASPINALL その他によって1958年以後孵卵鶏卵に19-nortestosterone を注射して、BF にリンパ組織の形成しない状態を作り 出すことに成功し、 いわゆる hormonal bursectomy を 開発した。ウズラでもニワトリと同様で、厨卵10日以内 の卵に注射すれば完全にリンパ球産生を阻止する (第7 図を照)。そしてこのことは 上皮番形成阻止に 起因する ことは明らかで、 男性 ホルモンの BF に対する作用は BF の大腸化ともいうべきもので、リンパ組織自体への 影響は二義的のものである。ここに BF 上皮の特異性が うかがえる。次にこれとは別にウズラの離に hydrocortisone acetate を 0.5mg/10g を筋注して BF の変化を 追及してみると,肉眠的には BF の縮小をきたし,組織



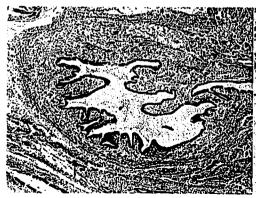
第3図 ウズラ(生後12日)の BF の組織像。 C:圧迫された腔、矢印は沢胆と上皮との接合部。

第4図 スズメ(錐)の PF の組織像。

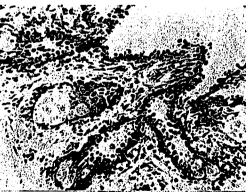


第5図 17日目の雞胚の BF のリンパ組織。上皮 蓄の大部分はリンパ球で占められ、 その辺縁部 に上皮細胞(e)が排列している。 下部に外層 が形成され始めている。

第6図 生後128日(産卵開始後80日)のウズラ礎の BFの組織像。C:嚢胞 F:線雑化の著明な部分で、一層の上皮性細胞が残存している。



第7図 新化10日目 testosterone propionate 注射。 20日日のニフトリの BF。 リンパ沪胞の形成はみ とめられない。



第8図 ルリビタキ (成鳥) の BF の組織像。

学的には内層の細胞が著明に泡沫細胞化してリンパ球が消失する型と、内層の細胞崩壊によって表面へ解放され、さらに上皮に被われて腺路状の構造を示す型とがみられる。後者の型で内層の細胞が上皮細胞化して一層に排列するのか、あるいは表面の上皮が内層の崩壊部へ高入するのかは決定困難であるが、ともかくも BF のリンパ組織と表面の上皮細胞との活接な関係がうかがえる。上述の BF リンパ組織が accidental involution によって腺斑状となることはX線照射によっても起こる。またニフトリの Newcastle 扇でもほぼ同様な変化がみとめられた。

第4図にみられるようにスズメでは生理的に BF リン パ組織の部分の表面が腺路状に刈入しているが、ルリビ タキ、ショオビタキなどの野鳥類では BF の腺管構造が さらに着明である (第8図台照)。ルリピタキなどの雛 を観察することは容易でないが、これらの離の BF の検 索によって上皮細胞とリンパ球形成との関連が一層明瞭 になるものと期待される。Ackerman and Knouff(1959) は BF のリンパ球形成過程を睾丸における精細胞の成熟 過程に匹敵すると想像しているが、上述の野鳥類の観察 によってこの点も検討できるかも知れない。さらにこれ ら雀科の野鳥の中には幼鳥期に胸腺の欠除していると推 定されるものも著者は経験している。したがってニワト リやウズラだけでなくほかの鳥類についても広範囲の検 討を行なうことによって、胸腺と BF との関係、あるい は胸腺リンパ球と BF リンパ球との関係、 BF リンパ球 と上皮性細胞との生成関係などが一層明らかになるであ ろう。そして生体防衛機構としての免疫の問題の生物学 的根元を解く鍵ともなるであろうと期待している。

文 献

Ackerman, G. A. and Knouff, R. A., 1959: Am. J. Anat., 104, 163-206.

Ackerman, G. A., 1962: J. Cell Biol., 13, 127-146. Ackerman, G. A. and Knouff, R. A., 1964: In "The Thymus in Immunobiology", 123-146, Hoeber Med. Div., New York.

荒蒔 徹, (Keio. J. Med. へ掲載子定)

ASPINALL, R. L. and MEYER, R. K., 1964: In "The Thymus in Immunogiology," 376-392. Hoeber Med. Div., New York.

Auerbach, R., 1961: Develop. Biol., 3, 336-354. Cooper, M. D. et al. 1966: Lancet, 1:1388-1391. Fightelius, K. E. 1961: Exp. Cell Res., 46, 231-234.

Gelzayd, E. A. et al. 1967: Science, 157, 930-931. Glick, B. et al. 1956: Poultry Sci., 35, 224-225. Glick, B. 1964: In "The Thymus in Immunobio-

logy", 343-358, Hoeber Med Div., New York. 市村 守, 1967: 奥応医学, 44, 571—582.

小林忠義。1967:第17回日本医学総会学術講演集III. 小林忠義。1967:臨床科学。3、337-347。

Moore, M. A. S. and Owen, J. J. T., 1966: Develop. Biol., 14, 40-51.

Peterson, R. D. Aland Good, R. Al. 1965; Blood, 26, 269-280.

Peterson, R. D. A. et al., 1965; Am. J. Med., 38, 576-604.

SHERMAN, J. and AUERBACH, R., 1966; Blood, 27; 371-379.

WARNER, N. L. and SZENBERG, A., 1964: In "The Thymus in Immunobiology", 395-411, Hobber Med Div., New York.

田中春高(京大・ウイルス研): 外層の構造について、 胸腺と BF の特徴は リンパ球様 細胞が 上皮組織内 に増 類することにあるが、 外層は 明らかに 上皮島外の 構造 である。従ってこれは、血管を中心とした非特異的な結 台級細胞の集合にすぎず、 胸腺に 類似を 来むれば、 interlobular perivascular connective tissue に相当する ものと考えられないか。

答:胸腺と比較すれば一定髄質に対比が求められるため外層を髄質と呼ぶ研究者もあるほどで単なる interlobular perivascular connective tissue と呼ぶのは不適当と思う。電頭的にも明らかにこの部に上皮性細網細胞の介在がみとめられる。ただこの外層で間葉性リンパ球が形成されるか否かは Ackerman 以来懸案になっているところですが、この点は電頭的にも決定的な所見はえられず、私共はただ。その可能性を考えているにすぎない。

髙木知道(群馬大・医・解剖)

- 1) BF の上皮の発生の際、外胚葉一内胚葉相互関係について、形態的観察を行なっているか。またそれに対しての考えをきまたい。
- 2) 孵化後の鳥の BF リンパ小節は 抗体産生能の 発現 に関して細胞性供給源であるのか、あるいは液性の供給 源となっているのか。 (Wood の結果とも関連して)
- 3) 鳥の種類の ちがいによって、BF の機能の 相異を 暗示するような観察結果があるか。

答:1) 私も BF の発生初期を連続切片で観察したが内胚集と一応 みとめただけで 深くは 追及していない。 RUTH などは内・外胚業の交錯することが、緊張の場合 と同様に、このような特殊なリンパ組織形成に意味があるとしているし、また胸腺の場合にはある動物種は内胚 業から、ある動物種では外胚葉、あるいは両者から、というようにさまざまであるが、そのために機能的差異が あることはみとめられていないので、私は BF の発生の際の胚葉由来についてはあまり関心をもっていない。

- 2) 私自体 BF からの リンパ珠放出の 程度を追及していないが、これまでの報告からみてリンパ球と humoral factor の両者が同時に放出されるものと考えている。 ただし胸腺の場合と同じように、両者のいずれが主役を演するかは今後の研究にまたなければならないと思う。
- 3) ちよっとぶれたように 鳥類の種類によって 機能に ある程度の差があるのではないかと推定している。この 点については、ニワトリとウズラで軟密な比較実験をしたいと考えている。なお餌育の困難な一実験の困難な一 鳥には BF の形態、胸腺の 状態、 盲腸 のリンパ 組織 に種々の異なった 組合せがあるので、 これら 相互の interaction の問題を考慮すると、BF 自体にも差があることが予想される。

森 宮(東北大・医・解剖): 生下時胸腺類出を行なったニワトリでは BF の内・外層にもリンパ梁の著しい欠乏が起こることを少数例ではあるがみたことがある。その個体では、脚のいわゆる BF 由来の芽中心の部も、リンパ球に乏しかった。他方、漿尿膜上移植後の宿主の脚の組織反応を指標とした場合、胸腺癌出により、BF の反応能が低下すること、BF 摘出により胸腺の反応能が低下することなどもあるので、胸腺と BF の作用はたがいにかなり関連し合っているものと思われる。

答:BF と胸腺(鳥類の)の interaction の問題については私共自身はデータをもっていない。ただ値かな経験からすれば、central lymphoid tissue のうちでも個体発生的にも系統発生的にも胸腺の方が上位にあるので胸腺→BF 方向の影響の方が BF 一胸腺よりも強く起こると思う。

指定付議

ファブリシウス囊の機能に関する一考察

山 口 康 夫 (日大・医・細菌)

生体にみられる複雑な免疫現象も基本的は細胞性免疫と体液性免疫という二つの反応様式に帰せられるが、これら免疫能の個体発生はいかなるしくみによるものであるうか。この課題の解明に有力な手がかりを与えるものは鳥類、特にニワトリの免疫能の発達に関する免疫生物学的研究である。鳥類には胸腺のほかにファブリッウス数(BF)という哺乳動物にない特有の器官があり、近時これら二器官が"central lymphoid tissues"として免疫能の個体発生を分担し、胸腺は類リンパ珠ー細胞抗体系、BF は形質細胞一免疫グロブリン産生系の発達に重要かつ不可欠の役割をもっている事実があきらかにされて興味深い報告がなされたが、私はその機能面で現在論識されている二、三の問題点を中心に追加考察したい。

まずニワトリにおける BF 摘除の免疫グロブリンや特 異的血清抗体産生に及ぼす効果から述べる。孵化後早期 に BF を外科的に摘除すると、脾、腸管などの未梢類リ ンパ組織の二次小節(胚中心)の発育がおさえられ、形質 細胞や大型好ピロニン細胞も減少し、また $\gamma G, \gamma M$ 免 疫グロブリン。自然抗体や特異的血清抗体の産生の低下 をきたすことは 既に 多くの 研究者により 確認されてい る。 ところで BF の類リンパ沪胞は 卵生 15~16 日頃に はほぼ定型的な組織像を示し、その働きを開始するもの と考えられ、たとえ解化直後に外科的摘除を行なっても BF 依存免疫系を完全には抑えられない。そこでCooper らは BF 掖除後 X線照射 (650~750R) して、その時 点までにリベレートされた BF 類リンパ球を追いうち破 壊する ことによって, 一層著明に BF 依存免疫系を脱 落させ、一部ヒナには胚中心や形質細胞を全く欠く実験 的無ガンマグロブリン血症を起させることに成功してい る。われわれも 2 日卵を 2% testosterone propionate ニタノール溶液 に浸漬する方法 によって BF の発生そ のものが完全に抑止された場合にはほぼ同様な所見を得 た。 なお, このホルモン的 BF 摘除群でしばしば免疫 グロブリン産生能がある程度認められるにもかかわらず 数種の抗原投与に対して血情抗体を全く産生し得ない事

実を経験した。したがって特異的抗体産生能の障害は免疫グロブリン欠乏のみでは説明が困難で、"bursal residue" からわずかながら放出された multipotential な抗体産生細胞の progenitor は無化後自然環境からの種々の抗原刺激に対応する抗体産生クローンに分化して終うため、後からの人為的抗原悪作に反応する multipotential な BF 細胞がもはや存在しないことによると解釈している。他方解化後早期に胸腺の外科的摘除、さらに X 線照射を併用することによって流血リンパ球の著減、未稍類リンパ組織の沪胞形成が抑制されて、リンパ球系細胞抗体による遅発型アレルギーや移植免疫反応も蓄明に障害されるけれども免疫グロブリン産生系にはなんらの影響が認められないことは既に報告されているとおりである。

次に BF がどのような機序でグロブリン産生系の発達 に役立つかを考えてみよう。われわれは過免疫状態でも BF には胚中心や形質細胞の出現、増殖がなく、またそ の BF 細胞を組織培養しても in vitro で特異抗体を産 生しないことを確認した。 したがって BF 自体が in situ では血清抗体の産生能力を持たないとすればその機能的 役割を他に求めなければならない。これに関連して下記 の三つの働き方が仮定される。i) BF は腸管, 脾などの 未梢類リンパ組織に 抗体産生細胞の progenitor である 類リンパ球を"central supply"する。ii) 類リンパ組 織一 immunocompetent cells の増殖と免疫学成熟を促 進する一種のホルモン様物質を内分泌する。iii) BF 細 胞から DNA が放出されて開業系細胞に抗体産生能を導 入する。iii)の考え方の実験的証明は現在のところ全く ないけれども i) ii) については 既にいくつかの実験的 諸事実が 報告されている。 われわれも 孵化時の 外科的 BF 摘除ヒナでは BF の腹腔内 再移植の 場合はもちろ ん。それを diffusion chamber に入れて移植しても自 然抗体や特異的血清抗体の産生能が著しく増強されるの に反し、ホルモン的 BF 摘除群で完全な "bursaless" のものでは diffusion chamber 移植により 全然回復す ることなく、BF の腹腔内移植によってのみある程度グ ロブリン産生系の回復されるとの実験成績を得ている。

終りに BF の機能について現在までの諸知見を解析要的してみると、BF は中枢性類リンパ組織として体液性抗体産生細胞の progenitor である類リンパ珠の最初の生成場所であり、これを卵生中期から初生ヒナ期にかけて体内各未情類リンパ組織に供給することが主要の役目であり、さらにホルモン様物質を分泌して BF 系類リンパ球の増殖と免疫学的成熟を一定期間後見し続けるものと理解されるだろう。もちろんこの見解には仮説的要素も多く、現在研究者間で議論の焦点となっているところであり、今後における研究の発展が期待される。

(共同研究者 给木八瓜子,大熊一朝)。

佐藤孝二(名大・殿):除張してX線処理をしても, アグロブリンの レベル がゼロ にはならぬと いうことだが、12週令まで生き残っているということは、B.F のえいきようを 完全に 除いたことには ならないのではない か、完全に除いてあれば、この様に生存できるとは思われない。

答:御賀間のごとく、解化直後除養を行ない。翌日650rを全身照射し、その影響によるヒナの死亡を心配したけれども、12週までX線輝客死を思わせるヒナはありませんでした。ニワトリの場合、ファブリシウス養や胸腺を除去しても、さらにX線照射を行なってもマウスなどと違って消耗網はほとんど起こらない。

秋山武久(慶大・医・微生):ホルモン除糞を実施したニワトリの胸腺に形態学的の退縮が認められなかったか。

答:テストステロン投与で偶然的には胸腺の発育が抑制されたとの報告はあるが、私達が経験した範囲では胸腺の形態的な発育阻止は認められなかった。

胸腺と免疫

武 谷 健 二 (九大・医・細菌)

1. まえおき

永らく未知の器官として放置されていた胸腺は、最近 に至り、中枢リンパ系組織の主体をなすものであって、 個体の免疫能の発達と維持にきわめて重要なはたらきを もつ器官であることが明らかになってきた。

胸腺の機能としては、免疫学的能力をもつリンパ系細胞のもとになる細胞の供給、未相の未熟なリンパ系細胞を免疫学的能力をもつ 細胞に分化させる 液性因子の分泌、自己成分に対する 抗体産生細胞の クローンの排除(免疫学的恒常性の維持)などのはたらきがあげられており、これらは特に胎生期から新生期に発揮されると考えられている。一方、X線照射と胸腺摘出とを併用した実験から、成熟時においても胸腺は免疫能の修復に重要な役割をもつことが示されており、成熟時胸腺摘出は老年期における免疫能の低下を促進する事実とも考え合わせて、胸腺は個体の免疫能の発達のみならずその維持にも重要な役割を果していることが想像される。

このように胸腺の機能の関係が近年急速に明らかになったのは、Miller らの新生時胸腺摘出法の関発によるところがきわめて大きいと考えられる。われわれも数年来新生時胸腺摘出マウスを用いてこの種の研究を行なってきたので、その成績を中心として胸腺と免疫との問題についてのべる。

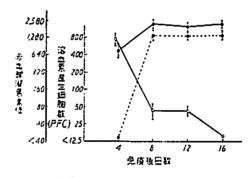
一方、新生時胸腺摘出マウスは、一種の「弱免疫動物」として種々の生物現象の免疫学的傾面の解析に利用できる。われわれはこれを利用して、数種の感染症の成立と進展、ウイルス、あるいは化学物質による腫瘍の形成における免疫の関与について、その解析を行ない、さらには胸腺を利用したトレランスの導入を試みているので、これらについてもふれる。

以上にあげた諸問題については最近別の機会にもふれたことがあるので(武谷, 森, 1967; 武谷, 野本, 1967; 武谷, 1967; 森, 1967), 一部重複する部分もあるがこの点はお許し願いたい。

2. 新生時胸腺摘出マウスの免疫能力

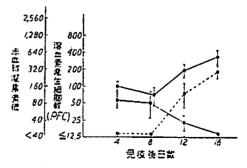
新生時胸腺摘出マウスにおいては移植免疫能が著しく 低下し、遅延型過敏症窓起能も抑制され、抗原の種類に より多少の変動はあるが一般に流血抗体産生能も低下す ることが知られている。

ここではまず、ヒッシ赤血球対 SLマウスの系における流血抗体産生を質的および量的にしかも静時的に追究した結果を紹介する(Takeya and Nomoto 1967a)。生後24内至36時間に剤腺を摘出した40日令のマウスおよび対照の偽手術40日令のマウスに、それぞれヒッシ赤血球を接価し、4日間隔で赤血球凝集紫腫をそのままおよび2ーメルカプトエタノール(2-ME)処理後 測定し、同時に 10° 個の脾細胞当りの 溶血素プラーク 形成細胞数を計測した。(第1 および第2図)。 2-ME 抵抗性凝集



第1図 偽手術マウスにおけるヒツジ赤血球に対する 抗体反応

- ●一● 全赤血珠凝集崇
- ●-● 2-ME 抵抗性赤血球凝集紧
- 〇一〇 磨細胞 10° 当りの溶血素産生細胞数 (PFC)



第2回 新生時約該指出マウスにおけるヒツジ赤 血球に対する抗体反応

楽は主として、IgG からなり、溶血素産生細胞数は主と して IgG 産生細胞数を示すと考えられるが、 両者の推 移と全選集業の推移との関係はこの考えをよく裏掛きし ている。胸腺博出群では全額過にわたり抗体価が低く、 溶血素産生細胞数が少ない。 しかも、主として IgG か らなる 2-ME 抵抗性の 抗体の出現が著しく 遅れるとい う特徴がある。この点は別に行なった幼者マウスにおけ る抗体産生のパターンとよく一致している。

われわれば先に(Takeya et al., 1964a) ヒッジ赤血球に対する溶血素産生能の低下は個々の溶血素産生細胞の機能の低下によるものではなく、その数の減少によるものであることを明らかにし、この結果は Friedman. Miller らによって異掛きされた。一方、幼若マウスにおける溶血素産生能の低下には抗体産生細胞数の減少のみならず、個々の細胞の溶血素産生能が弱いことも関係

しており、(TAKEYA and NOMOTO, 1967a) 胸腺機出マウスと幼若マウスとの抗体反応は一般によく類似してはいるが、この点に相違が認められる。

次に、同一抗原を胸腺摘出マウスに類回接種し、特定の抗体産生を類回刺激することによる影響を明らかにした(Takeya and Nomoto, 1967a)。 すなわち、胸腺摘出骨および対照群をそれぞれ2 群に分ち、それぞれ1 群には10日間隔で4回とツジ赤血球を接種し、他の1 群には抗原刺激を行なわず放置しておき、最後にすべての群にヒツジ赤血球とニワトリ赤血球とを接種して、4日後に、それぞれの赤血球に対する全凝集薬価、2-ME 抵抗性凝集薬価、溶血素産生細胞数を測定した(第1 表)。そ

第1表 類回同一抗原接種の影響 (ヒッジ赤血球4回接値群と全く接種してない群にヒッジ赤血球とニワトリ | |赤血球を同時に接種し、それぞれの抗原に対する抗体反応を見た。

- <u></u>	上款	ヒッジ赤	:血駅に対する抗	体	ニワトリ赤	血球に対する	抗体
胸腺摘出の 有無	グ接触の	フ接 - 坑は産生細胞 - 赤血球凝集素 - 赤面球凝集素		抗体產生種型 赤血球凝集素		赤血	農集
	血数	10 辨細胞	全	2-ME抵抗性	10*辨細粒	全	2-ME抗抗性
	1	672.0 (±124.5)	960.0 (±160.0)	<40	155.2 (±20.3)	1,280.0 (0)	<40
偽手術群	5	28.5 (±3.8)	3,108.5 (±507.9)	2,742.8 (±106.4)	107.7 (±30.7)	1,280.0 (316.2)	(40
	1	46.8 (±16.4)	146.6 (±31.4)	<40	6.3 (±2.8)	113.3 (19.8)	<40
胸腺摘出群。	5	9.1 (±2.4)	2,280.0 (±469.9)	1,700.0 (325.8)	4.0 (±0.8)	105.0 (15.7)	<40

(士)は標準誤差

の結果、胸腺摘出マウスのうち、ヒンジ赤血球類回接種 群では対照群に近い高い凝集素価が超められ、しかもこれはヒンジ赤血球抗原に特異的で、これと抗原的に異なるニワトリ赤血球に対してはヒンジ赤血球初回接種胸腺 摘出群と同様、対照に比べてきわめて低い抗体産生しか 示さなかった。この事実は胸腺摘出により抗体産生能の 低下したマウスにおいても、同一抗原の類回刺激によっ て、特定の抗体産生細胞系のみは選択的に刺激され、増 強して正常に近いレベルに選することを物器っている。

一方、生ウイルスを抗原とした場合、一般に新生時胸腺療出マウスにおける流血抗体産生の低下を認め難いことが、知られている(森、1967; More et al., 1966; 森はか、1967)。このような増殖能をもつ抗原は生体内で増殖することによって、生体に対して傾回抗原刺激を与え、その結果正常マウスと実態度の液体産生をうながするのではないかと考えられる。

新生時胸腺摘出後、成熟に伴なう免疫能の維時的変化 についてはすでに報告したが、(TAKEYA and NOMOTO, 1967b) これについても簡単にふれる。ヒッジ赤血球対 SLマウスの系を用いた場合、生後120日まで経時的に密血素価、溶血素産生細胞数、C57BLマウス皮膚移植片生養期間を調べた結果、胸腺摘出マウスにおいても、血中溶血素価および抗体産生細胞数は日令とともに次第に増加し、120日令では正常の30日令程度の幼若マウスに近い抗体産生能をもつた到る(第2表)。しかし、120日令の正常マウスに比べれば 1/5~1/10 程度に留まる。また、移植免疫能もある程度回復し、30日令では永久生

第2表 新生時緊膜矯田後の流血抗体産生能力の回復 (エッジ赤血球に対する溶血器 SL マウス)

免疫時の日配	13	30	45	60	120
為手術群	200 ± 107	340±99	930 ± 225 1.	140 ± 220 2	1,720 = 4 69
影摘群	⟨80	⟨80	130 ± 44	220 ± 81	430 ± 105

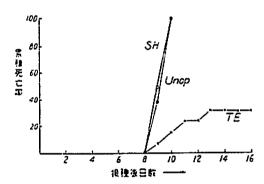
* 平均土即和甚至

着を示した C57 BL の皮膚片を、60日令では11~58日で拒否するようになる。このような新生時胸腺摘出マウスの成熟に伴なう免疫能の回復は、胸腺摘出以前に胸腺がリンパ系組織に及ぼした影響によるものか、胸腺以外の何らかの系の影響によるものかは今後解明するべき問題であろう。

3. 新生時胸腺摘出マウスを用いた感染症の研究

怒染症の成立と進展には宿主の示す免疫反応が重要な 役割を果していることはよく知られている事実である。 新生時胸腺摘出マウスにおいては各種免疫能が低下して いるので、このような弱免疫動物を対象として感染症の 研究を 行ない。 正常動物における 場合と 比較対照すれ ば、感染症における宿主の免疫反応の果す役割をより正 しく把握することが可能であると考えられる。

リンパ球性脈絡髄膜炎 (LCM) においてはウイルスの 脳内接種による発症死の直接の原因は脳内で起こる一種 の遅延型過敏症反応によるものと考えられているが、第 3 図に見られるように免疫能の低下した胸腺療出マウス



第3回 LCM 接種(脳内, 10LD₁₀) 後の死亡率に

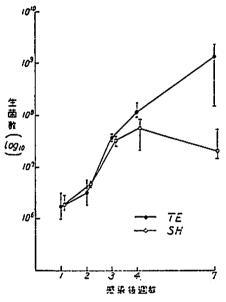
及ぼす新生時駒除摘出の影響 TE: 新生時駒腺摘出マウス

SH : 偽手術マウス Unop : 対照マウス

においては発症死が遅延し、死亡率も低下する。この事実は別に行なった遅延避敏症にもとづく足能反応によっても確められた (Mort et al., 1964a)。しかも、この場合 LCM ウイルスは胸腺摘出マウスにおいても対照マウスと同程度、あるいはある時期以後はそれ以上に体内増殖していることが証明されており、正常マウスにおける脳内接種による発症死が遅延型遊散症によることを明らかに異付ける成骸が得られた。

一方,多くの感染症においては宿主の免疫反応は感染症の発症,進展を妨げる方向に働いていると考えられる。ここではまず、細胞免疫を主体とすると考えられる

結核症についての成績 (Takeya et al., 1967) にふれる。 結核症においては、ツベルクリンアレルギー発現時期で ある感染後3~4週頃までは、胸腺摘出群においても臓 器内生菌数は対照と同程度である(第4回)。 それ以後 対照マウスにおいては、感染免疫の状態となり生菌数の



第4回 結核菌 (H37Rv 株) 必染マウスの肺内生菌 数の推移に及ぼす新生時的腺病出の影響

TE:新生時別除摘出マウス SH: 偽手術マウス

増加が抑制されむしろ減少の方向をたどり(第4図). 病理組織学的には特有の Tubukel を形成するが、胸腺 摘出マウスでは菌数の増加の抑制を認め難く、組織学的 にも単純性炎症の形を留めている。 BCG による生菌免 変効果も胸腺摘出群では弱く、胸腺摘出によって感染防 類免疫能も低下することが明らかに認められる。

細胞免疫を主体とすると考えられるリステリア症においても、胸腺摘出群では生菌免疫による感染防禦能の低下が認められる(Takeya et al., 1964b)。この事実を腹腔マクロファージのレベルで確めるために行なった実験で得られた奇異な現象として、胸腺摘出マウス由来のマクロファージ内でリステリアの増殖が著しいという事実がある(Takeya et al., 1968)。この事実は胸腺の存在がクロファージ内におけるリステリアの増殖を助長していることを示唆するが、何れにしても胸腺の有無とマクロファージの機能との関係を解く一つの手がかりになるかもしれない。

次にウイルス感染症として単純性ヘルペス, ニクトロメリア、ニクサッキーB5, および日本脳炎ウイルスを用いた実験についてふれる(森. 1967; 森住か、1967; Mori et al., 1967)。 単純ヘルペスウイルスでは新生時胸腺摘出によって感受性の増強が認められ、正常では全く発症しない32日令のマウスでも胸腺摘出を行なったものは半数以上が発症死をきたす。 また、無害ヘルペスウイルス株による免疫を行なった場合にも、胸腺摘出マウスでは変得免疫能が著しく低下していることが示された(第3要)。この場合、血中の中和

第3表 単純ヘルペス感染症における感染防禦免疫

無雅 HY 株による免疫の有無	新生時胸腺摘 出の有無	皮膚病変	発症死
免 疫 群	胸腺摘出	8\11	8\11
光 这 好	00 手術	1\8	0∖8
-11- £2. £65. %\$ \$27 \$9\$	胸腺擠出	10\10	10/10
非免疫対照群	四手術	9\9	9∖9

抗体価は、胸腺協出マウスにおいても、正常の対照マウスと同程度の価を示しており、ヘルペスウイルスにおける感染防禦免疫の本態は流血抗体以外(例えば細胞性免疫)に存在するものであることを示唆する成績が得られた。

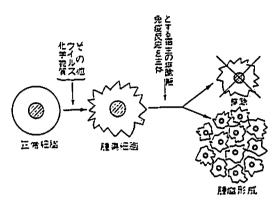
ニクトニメリアウイルスについて行なった感染防禦実 酸の結果もほぼヘルベスウィルスの場合と同様で、胸腺 摘出辞では中和抗体の産生にもかかわらず、感染防禦免 変能の低下が認められた。

一方、日本脳炎ウイルス免疫に対しては新生時胸腺癌 出マウスでは中和抗体の産生が悪く、これと比例して感 染防薬能も弱く、血中抗体産生と怒染防薬能とがよく比 例していた。CB5 に対しては新生時胸腺摘出マウスも対 照と同程度の中和抗体価の上昇を示し、特に感受性の増 強は認められなかった。

3. 新生時胸腺摘出マウスを用いた腫瘍の研究

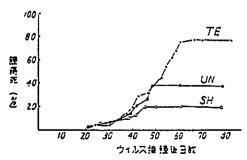
腫瘍の形成は一応二つの段階に分けて考えると理解し やすい。すなわち、ウイルス、化学物質、物理的刺激、 その他の要因にもとずく正常細胞の腫瘍化の段階と、こ の腫瘍細胞が生体の抵抗力に逆らって異常な増殖を示し 腫瘍を形成する段階との二つである。後者において生体 の抵抗力の主役を演ずるものとして、最近生体の移植免 疫能が大きく問題となってきた。(第5図)

新生時胸腺摘出マウスにおいては、特に移植免疫能の 低下が著しいことが知られているので、これを実験動物



第5図 腫瘍の成立についての仮説

としてうまく利用することにより、腫瘍形成における宿主の移植免疫能の役割および腫瘍細胞のもつ腫瘍特異移植抗原の問題をより正確に解析することが可能であると考えられる。



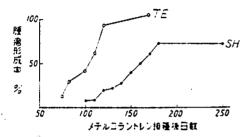
第6図 ポリオーマウイルスによる顕鵠形成に及ぼす 新生時時腺摘出の影響

TE: 新生時熟腺醤出マウス

UN: 手術を行なわない対照マウス

SH : 偽手術対照マウス

一方、化学物質による腫瘍形成についても同様のことが考えられるので、メチルコラントレン腫瘍について上記と同様の実験を行なった。その結果、やはり高率にしかも早く腫瘍が形成されることが実証された(Takeya et al., 1965)(第7図)。これにつづいて Miller らも独立にほぼ同様の事実を報告した。さらに、isotransplantable のメチルコラントレン 腫瘍の同系移植に際しても移植免疫能の弱い胸腺検出同系マウスでは、正常同系マウスより発育が早い場合があることを明らかにした(Noxioto et al., 1965)。



第7図 メチルコンンミンン腫瘍形成に及ぼす新生 時期腺酸出の影響

TE: 新生時胸腺摘出マウス SH: 偽手術マウス

メテルコラントレン接種により新生時胸腺摘出マウスに生じた腫瘍の性質を明らかにするために、これをさらに同系の胸膜および正常マウスにそれぞれ移植して増殖の早さと、"take" の有無を調べた。その結果、正常マウスに発生した腫瘍のほとんどすべては同系正常マウスに "take" され、同系胸摘マウスへ移植されたものの中に時に発育の促進されるものがある程度であるのに反して、駒摘マウス発生腫瘍の中には正常マウスに"take" されないものが少なくなく、また、"take" されても胸摘マウスに移植されたものに比べて発育の悪いものが多いことが明らかになった(第4表)。これらの事実は胸

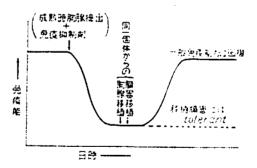
第4表 新生時旅腺摘出マウスに生じた MC 肉腫 の isotransplantability

班金	マウス	移植成功,ウ (2×	ス数/移植マウァ数 10 ^s cells)	問における
番号	系統		•	増殖運度の
C1	C'H	5.6	3 3	
C2	C'H	2.6	3 3	
C3	C'H	4.5	3 4	
AK2	AKR	1/5	4.4	
AK3	AKR	4/4	4/4	
AK4	AKR	4/4	4/4	
AK7	AKR	3/3	3.3	
AK9	AKR	3/3	3.3	

摘マウスに発生した腫瘍の中には正常な宿主の移植免疫 能のもとでは腫瘍を形成し得ないようなもの。 すなわ ち、腫瘍特異抗原性が特に強いか、あるいは、抗原性に 比較して増殖能が弱いというような性質をもつものが少 くないことを示している。また、正常および胸腺摘出マ ウスに移植した場合、増殖に著しい並のある腫瘍につい て組織学的に観察した結果、正常マウスでは著しいリン パ系細胞の受調が腫瘍周辺に認められるのに反して、胸 腺摘出マウスでは細胞浸潤がほとんど認められない事実 も上述の成績とよく一致する。

4. 胸腺摘出法の臓器移植への応用

新生時胸腺摘出マウスでは上述のように移植免疫が著しく低下することが知られているが、実際の酸器移植に際してはこれは応用できない。一方、成熟時胸腺摘出のみでは免疫能に変化は少ないが、X線照射を併用すればX線照射による免疫能の低下が持続することが知られている。他方、Waksman らはトレランス形成に関する制腺の役割を重視している。そこで、成熟時胸腺瘤出と抗リンパ球血清その他の免疫抑制剤とを併用して免疫能を低下させ、これに donor 系の胸腺を移植することによって、donor 系の組織適合性抗原に対してのみトンランス状態をつくりだすことが可能ではないかと考えて、この線に沿って実験を行なっている(第8図)。 現在までのマウスでの実験結果ではある程度この作業仮説を支持



第8図 成熟時期腺協出および移植を利用した tolerance 形成についての作業仮説

する成績が得られたが、この問題はなお今後種々の見地から検討の必要があろう。

5. むすび

陶製が免疫に密接に関与していることは現在疑いのない事実であるが、両者の関連についてはなお今後明らかにされるべき多くの点が残されており、今後、その解明に一層の努力を払うことが望まれる。一方、新生時胸腺

摘出動物という人工的につくりだされた一種の弱免疫動物は、今後とも免疫現象の関与する多くの生物現象の解明に有効に利用されるべきであろう。

文 樹

(本稿の基礎となったわれわれの研究グループのものに限った。配列は本文引用順)

武谷雙二, 森 良一, 1967: 臨床科学, 3, 348-259. 武谷雙二, 野本亀久雄, 1967: 最新医学, 22, 1958-1964.

武谷建二,1967:第17回日本医学会総会学術器演集, Ⅲ,415-418.

森 良一,1967:第17回日本医学会経会学術語資集。 III,378-383。

Takeya, K. and Nomoto, K., 1967a: J. Immunol., 99, 831-836.

Такета, К., Mori, R. and Nomoto, K., 1964a: Proc. Japan Acad., 40, 572-575.

MORI, R., NOMOTO, K., KIMURA, G. and TAKEYA, K., 1966: Arch. ges. Virusfarsch., 18, 186-197.

森 良一, 木元浩一, 武谷建二, 1967:第15回日本ウイルス学会総会購損。

Такеча, К. and Nомото, К., 1967b: Nature, 213, 1218-1249.

MORI, R., NOMOTO, K. and TAKEYA, K., 1964a: Proc. Japan Acad., 40, 772-775.

Такеуа, К., Mori, R., Noмото, K. and Nакауама, H., 1967: Am. Rev. Resp. Dis., 96, 469-477.

Такеуа, К., Mori, R. and Nomoto, К., 1964b: Proc. Japan Acad., 40, 769-771.

TAKEYA, K., MORI, R., and IMAIZUMI, N., 1968: Nature, 218, 1174.

Mori, R., Такеуа, K., Мінамізніма, Y. and Такакі, Т., 1965a: Proc. Japan Acad., 41 975-978.

Mori, R., Noмoto, K., and Такета. К., 1964b: Proc. Japan Acad., 40, 445-447.

Mori, R., Nomoto, K., and Takeya, K., 1965b: Proc. Japan Acad., 41, 205-208.

Nometo, K. and Mort, R. and Takeya, K., 1965: Proc. Japan Acad., 41, 201-204.

Mort, R., Tasaki, T., Kimura, G. and Takeya, K., 1967: Arch. ges. Virusforsch., 21, 459-462, 1967. 秋山武久(慶大・医)われわれも生下時駒腺剔除マウスでは実験的トキソプラズマ症や実験的テフス症における弱毒生菌免疫の成立がきわめて思いことを経験した。 この成績は武谷先生のヘルペスウイルスキエクトロメリアウイルスの生ワクテンを接種した場合の成績と一致するものと考えている。

答: 秋山博士の成績よ御指摘のウイルス感象症に関するわれわれの成績とよく一致するのみならず。前に報告した結核症およびリステリア症についての成績ともよく一致すると考えられ、一般的にいっていわゆる細胞性免疫を主体とする感染症においては、新生時胸腺摘出によって弱難生菌免疫の成立がかなり抑えられるものといえる。

武谷(追加発音): 新生時胸腺摘出マウスのマクロファージ内におけるリステリア菌の発育が対照より悪いというわれわれの成績に関連して、胸腺摘出動物のマクロフアージの何らかの機能が対照に比べて変化しているという成績を御存知の方があったら御教え願いたい。

佐藤孝二 (名大・器) ; 胸腺を除去した後、食作用の能力は上昇するということが最近報告されている (Nature 誌上)。始めカーボンを投与しておき、さらにカーボンを与えると、胸腺除去動物の方が摂食能が高い。ファブリッウス選を除いたヒナでも上昇する可能性をみている。

北川正保(阪大医・癌研):除胸腺した場合。種々の 抗原に対すを留主の液性抗体の産生の態度の相違につい て、成熟度という点からの解釈をされたが次のような可 能性も考えられないだろうか。

1つの抗原に対して、いくつかのクローンがあって、それらは胸腺依存という点で相違があると考えると、除胸腺した場合胸腺依存がほとんどないようなクローンが選択されて増えてくる。すなわち正常下でのクローンの集団と異なった 集団に変っていく ことが aging とか抗原の類回注射の効果として表われているのではないかという考えである。

答:大変興味深い個考えで、充分可能性があると考え るれます。

生体内培養法による免疫記憶の解析

浜 岡 利 之 (阪大・医・第三内科)

北 川 正 保 (阪大・海研)

山 村 雄 一 (阪大・第三内科)

生体に抗原刺激が与えられると、生体がもつ免疫担当 細胞は分化増殖して抗体産生細胞に至り抗体を生合成す ると考えられる。現在、抗原刺激後に免疫担当細胞がた どる過程は少なくとも3つの段階にわかれると考えられ ている。STERZL and SILVERSTEIN (1967) はこのそれぞ れに関与する細胞を X-. Y-, Z-細胞, MAKINODAN, AL-BRIGHT (1964) は PC1, PC2, P1-4 と称し分類してい る。 1 次抗原刺激が与えられると X-細胞 (PC₁) が Y-細胞(PC2)に転換し、このもの自体はほとんどあるいは 全く抗体産生を行なわないが二度目の抗原刺激が加わる と分化増殖を開始し抗体産生細胞であるZー細胞(Pi-i) に転換する。 この 中間段階にある細胞 (Y-細胞または PC₂) は二度目の抗原に対して反応する際に厳密な特異 性をもち、あたかも最初に接した抗原の記憶を保持して いるようにふるまう所より免疫記憶細胞 (memory ceil) とも称せられる。

免疫記憶の存在は 1 次抗原投与後 ある 期間経過 した 後、2 次抗原刺激が与えられた場合にみられる急激な抗 体産生の出現即ち 2 次免疫反応性 (secondary responsiveness) によって確かめられる。

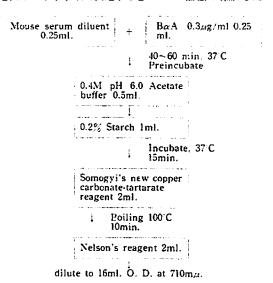
抗体産生機構を考える上に、この免疫記憶の存在は重要な問題の一つであるが、一般にこれを解析する場合、 1次抗原刺激による持続的な抗体産生のため、免疫記憶 の発現たる2次抗原刺激後に出現する抗体のみを一つの 個体で経時的に解析することにはかなりの困難がある。 そこで純粋に2次抗原刺激後の反応性をみるためには2 次抗原刺激後の抗体産生のみを検出できる実験系が望ま しい。

われわれば生体に抗原が投与された場合。この免疫記憶がどのように発展してくるものなのか。一たん生成された免疫記憶細胞は、どのような機作によって2次抗原刺激を認識するのかなどの点について、生体内培養法を用いて実験をすすめている。この実験では、抗原として枯草路培養液より精製された結晶細菌性 α-アミラーゼ(BαA)が用いられた。この抗原は酵素蛋白なので酵素活性阻害を指標にすることにより抗 BαA 抗体は特異的にしかも定量的に測定できるという利点をもっている。

また用いた $B\alpha A$ は抗原的に単一で種々の免疫化学的解析に適しており、Freund's incomplete adjuvant を用いた油中水の形では priming を惹起させるに対し、水溶液の形では免疫原性がよわい。しかし 2 次抗原刺激としては水溶液の形でも有効に働きうる。

I 生体内培養法に関する基礎実験

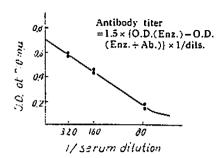
 $B\alpha A$ を抗原として動物に Freund's incomplete adjuvant と共に免疫して得られる抗血清は $B\alpha A$ 活性を特異的に阻害する。抗 $B\alpha A$ 抗体による $B\alpha A$ 活性の阻害を図 1 に示す手頭で測定すると、 $B\alpha A$ 活性は 添加した



Assay procedure of amylase neutralizing antibody

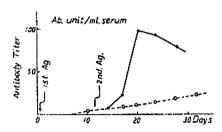
2 1

抗体量に応じて直線的に阻害される(図2)。 BaA 活性 (amylase unit) および 中和抗体活性 (antibody unit) を図2に示すことく定義し、生成還元糖量をブドウ糖当りに銭算し、ブドウ糖製準曲線より求めた吸光度より計算すると、抗体循は図2に示された式により求められる。 BaA を Freund's incomplete adjuvant と共にマウスに 190μg を皮下に 50μg を腹腔内に 1 次抗原刺激として投与すると図3のように、1 次抗原刺激の約7日



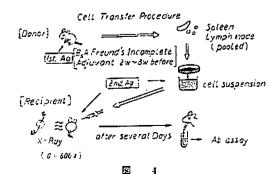
 Amylase neutralizing activity of antibody 1 Amylase unit: The enzyme activity which produces the reducing substance from substrate starch equivalent to 1m
 mole glucose per minute.

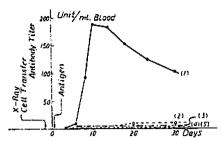
i Antibody unit: The antibody activity which neutralizes \$0 amylase units.



☑ 3 Mouse immune response (anti-BαA)

以後に除々に抗体産生がみられる。一定期間後再び同じ動物に BaA を投与すると2次免疫反応としての急激な抗体価の上昇がみとめられる。1次抗原刺激後一定期間経過した ddO 系マウス (donor) より押およびリンパ節細胞をとり。図4に示した手順であらかじめX線照射をらけた正常 ddO 系マウス (recipient) の静脈内に移入する。recipient ではほとんど抗体産生は飲出されない。ところが recipient に抗原刺激として BaA を溶液状態あるいは アジェパントと 共に 乳洞化して 与えるか in vitro で移入細胞と抗原を接触させると 図5のように典





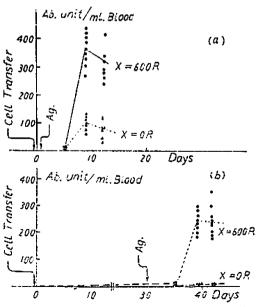
■ 5 Antibody production by transferred cells

Curve 1: Primed cell+Ag(+)
Curve 2: Non-primed cell+Ag(+)
Curve 3: Primed cell+Ag(-)

Curve 4, 5: No cell transfer + Ag(+), methanically disintegrated cell + Ag(+)

型的な2次免疫反応が発現してくる。ただしX線照射のみを受けた動物に同様の抗原刺激を与えても、あるいは1次抗原刺激を与えていない正常動物よりとった細胞を移入したX線照射 recipient に同様の抗原刺激を行なってもほとんど抗体は検出されない。このことから抗原刺激後にX線照射 recipient 中でみられる免疫反応性は1次抗原刺激の結果 donor 中で産生された免疫記憶細胞によるもので2次抗原刺激によって初めて抗体産生を行なう。この免疫記憶細胞を機械的な破壊を行なった後に移入し、同様の抗原刺を与えても recipient 中では全く反応性はみられない。

次に recipient にあらかじめ与える X線照射の効果を みるために1つの細胞群を2分して X線照射群あるいは



☑ 6 X-ray adjuvant effect and establishment of radiation chimera

非照射の動物に移入し2次抗原刺激後の抗体産生を比较した。図6に示すように細胞移入後すぐに2次抗原刺激を与えると、X線非照射群に比べて600RのX線照射を与えた recipient では抗体産生ははるかに高い。また同様な2 評に細胞移入の30日後に2 次抗原刺激を与えると600R 照射群ではなお反応性を保持しているのに対し、非照射群では全く反応がみられなくなる。このことによって recipient にあらかじめ与える X線照射の 効果は X線によるリンパ系細胞群の荒廃のため移入された細胞が代徴的に増殖しやすい 環境を作り出すと共に Host versus Graft 反応を抑制する効果をもたらすものと思われる。従ってわれわれの生体内培養系において recipient に600R のX線照射を与えることにより少なくとも1カ月間は移入された細胞は免疫記憶を保持しつつ、生存させることが可能である (HAMAOKA et al. 1966)。

さてこのような細胞移入系を使って免疫記憶を定量的 に解析するためには、移入した免疫記憶細胞数と2次抗 原刺激の後に recipient で証明される抗体値とに直線関 係が成立せればならない。図7は1次抗原刺激を与えた

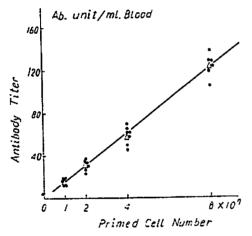
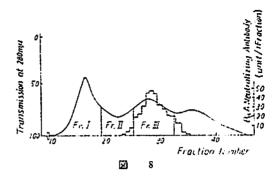


図7 The relationship between antibody titer and number of transferred primed cell

動物よりとった細胞 (primed cell) の 1, 2, 4, 8×10⁷ を 正常動物よりとった細胞ですべて 8×10⁷ に細胞総数を 揃えた後移入し、2 次抗原刺激後のそれぞれの recipient で証明される抗体価と primed cell の数との関係を示し たものである。抗体価と primed cell の数との間に直線 関係が成立する。このことは、2 次抗原刺激後それぞれ の recipient で測定される抗体価により移入したそれぞ れの細胞群に含まれる免疫記憶細胞の量が相対的に求め られる事を意味する。

Ⅱ 抗 B2A 抗体のimmunoglobulin class

この生体内培養によって産生される抗 BaA 抗体の immunoglobulin class としての解析を行なった。 図 8

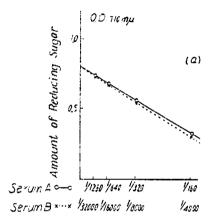


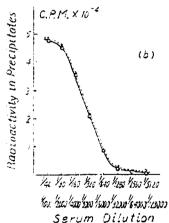
は donor および recipient より採取し ブール した抗血 消をセファデックスG-200でゲル戸過を行ない中和抗体 活性の分布をみた1例で、ほとんどの活性は7S-グロブリン分画に存在する。また radioimmunoelectrophoresis で検討しても抗体活性はすべての場合 7S₇₂ と 7S₇₁ グロブリンに存在しており、IgM と IgA には monospecton



写真 1 Radioimmunoelectrophoresis of mouse anti-BαA antibody

- 1 : Anti-mouse 757-globulin rabbit serum
- 2 : Anti-muse 7M rabbit serum
- A: Serum A (75 71+72 anti-BaA antibody)
- B: Serum B (75 r_2+r_1 anti-B α A antibody)



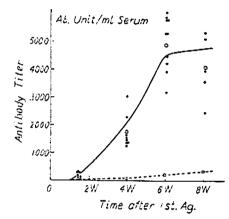


© 9 Comparison of neutralzing and binding activities of 75 reand 75 reantibodies
 a) Neutralization
 b) Coprecipitation

 れる。

Ⅲ 免疫記憶の生成に関する解析

生体内溶養法で recipient 血清で定量される中和抗体 価は移入記憶細胞数と正確な比例関係がある。従ってこの方法によって免疫記憶細胞の量が 相対的に 定量できる。そこでわれわれば1次免疫刺激後のマウスで免疫記憶の生成を解析する目的で、1次抗原刺激後経時的に各時期の動物より一定数の細胞をとり〔1次抗原刺激後それぞれ10日(2週),28日(4週),42日(6週),56日(8週)],できるだけ同一条件のもとに 細胞移入を行ない、recipient に 抗原刺激後各群10日目の 中和抗体価によって移入細胞中の免疫記憶細胞の量を推定した。その結果は図10に示すように、免疫記憶細胞は 1次抗原刺激



☑ Development of immunological memory cells after the first antigenic stimulation
 ☐ : Recipient, ☐ : Donor

後時期がたつにつれ約6週に至るまで増加し、以後ほぼブラトーに連する。またこの免疫記憶細胞の増加曲線を水平軸に外挿すると大体1次抗原刺激後約7日目位にあたり、この時期より記憶細胞が出現すると推定される。この時期は1次抗原刺激後 donor に初めて流血抗体が検出できる時期とほぼ一致している。更に各群の donorおよび recipient 血清を辟ごとにブール し radioimmunoelectrophoresis で解析すると写真2のごとく1次抗原刺激後10日目の免疫記憶細胞が2次抗原刺激で産生する抗体(2WT)はほとんど7 S_{T1} 抗体であり、時期がたつにつれ(4WT、6WT、8WT)、7 S_{T2} 抗体活性が強くなってくる。移入細胞による抗体の immunoglobulinのパターンの変化は、それぞれの移入細胞に対応するdonorの血清が示す抗体の immunoglobulinのパターンの変化は、それぞれの移入細胞に対応するdonorの血清が示す抗体の immunoglobulin のパターン (2WD、4WD、6WD、8WD) とよく一致するようで

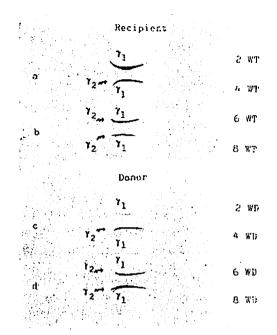


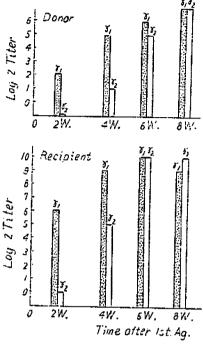
写真 2 Radioimmunoelectrophoresis of sera from recipient and donor mice

2 WT, 4 WT, 6 WT, 8 WT は 1 次抗原刺激後 10, 28, 42, 56, 日後の動物よりとった細胞を移入し 2 次抗原刺激後各10日後にとった recipient 血清のブールしたもの、

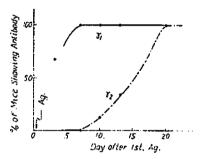
2 WD, 4 WD, 6 WD, 8 WD はそれぞれの細胞のdonor となった動物のブールした血清を示す。

4 WT は8倍、6WT, 8 WT は64倍極积したものを charge した。

ある。この関係を更に明瞭にするため各群血液を2倍希 釈法で希釈して、 radioimmunoelectrophoresis によっ て一定条件下における抗体活性が検出可能な最大稀积倍 数を求め、その対数として各 immunoglobuiin 中の抗 体活性を半定量的に求めると図11のようになる。この図 11より1次抗原刺激後産生される免疫記憶細胞は早期で は 7Sy, 抗体として、時期の経過につれ 7Sy2 抗体 の産 生としてその記憶を発現させる。またこのパターンは1 次抗原刺激後異なった各時期に細胞をとったそれぞれの donor の血清抗体のパターンとほぼ 一致していることが わかる。次に1次抗原刺激後早い時期にマウスの流血中 に抗体が出現する時期を immunoglobulin class 別に radioimmunoelectrophoresis で解析すると、図12のよ うに1次抗原刺激後約7日目にほとんどのマウスに抗体 が出現するが、それはすべて 7Sy, 抗体 であり 7Sy, 抗 体はこれよりずっとおくれ約20日目になって全例に抗体 活性が検出できるようになる。この事実も免疫記憶の出 現時期、および immunoglobulin 別にみた免疫記憶発



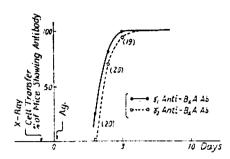
211 The analysis of immunological memory



☑12 Appearance of 75₇₁- and 75₇₂- antibodies after primary antigenic stimulation

現のバターンの推移とよく一致するように思える。

さて1次抗原刺激によっていった人生成された免疫記憶細胞は、2次抗原刺激に対しいっせいに反応するであるうことはその recipient 内での急激な抗体産生によって推定されるが、各 immunoglobulin 別に recipient に出現する抗体を radioimmunoelectrophoresis で経時的にみても、細胞移入後抗原刺激した場合5日目には全例に 7571, 7572 抗体がいっせいに検出される (図13)。そしてそれ以後に産生される各 7571, 7572 と抗体含量の比は移入した免疫記憶細胞が 1次抗原刺激後 donor からいつとりだされたものかにより異なるが、2次抗原刺激後の日数によっては左右されないで大体一定の比を保



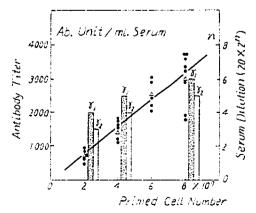
213 Appearance of antibody produced by transferred cells after secondary antigenic stimulation. Transferred cell: 30 days after primary antigenic stimulation

ちつづける。

このように1次抗原刺激後異なった各時期にとりだした免疫記憶細胞の2次抗原刺激に対するimmunoglobulin 別にみた反応性の相異の原因として次のことが考えられる。

1) 1次抗原刺激後の早期では免疫記憶細胞の数が少ない。このようなときには2次抗原刺激後の反応に75%抗体が優先的に出現してくるのか。あるいは75%,75%抗体に対応する免疫記憶の発展には時期的なずれがあるのか。

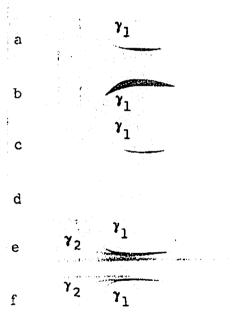
そしてもし 後者の 可能性が 正しいとする と、このず れば、



214 Immunoglobulin pattern of antibody by different numbers of primed cell

胞に転換を起こしていくのか。

これらの問題点に対し次の実験が行なわれた。(1)の可能性については図14に示すように移入する記憶細胞の数を変化させたとき、抗体の immunoglobulin スターンはほぼ一定に保たれていることより、1次抗原刺激後各時期でみられる差異は $7S_{Y1}$ 、 $7S_{Y2}$ 記憶の 発展に時期的なずれがあるために起因するらしい。次に(2)の可能性については9日または30日前に抗原で刺激した動物の細胞をX線照射動物内で更に1カ月間生体内培養し、1カ月間で記憶細胞の細胞ボビュレーションの変化の有無をしらべると、図15のようにほぼ一定のパターンでとどまっている。この事より $7S_{Y1}$ より $7S_{Y2}$ 記憶細胞への 相互変換の可能性は考えにくい。むしろ Freund's incomplete adjuvant で牧与した1次抗原の長期持続的な刺激の結



☑15 Maintenance of immunological memory in recipient (radioimmunoelectrophoresis)

- a. 1次抗原刺激後9日目の donor の血清
- b. a に示す donor よりとった細胞を移入し直接に 2 次抗原刺激を与えた recipient の10日後の血清
- c. a に示す donor よりとった細胞を移入機32日 日に2次抗原刺激を与えた recipient の10日後の 血液
- d. aに示す donor よりとった細胞を移入後。 抗原刺激を与えず放置し42日後にとった血清
- e. 4週期に1次抗原刺激を与えた primed cell を移入し、直接に2次抗原刺激を与え、10日後の recipient の血清(20倍稀例)
- f e と同じ細胞を移入後30日目に2次抗原刺激を 与え、10日後の recipient の血清(20倍精質)

果、初めは $7S_{71}$ 記憶細胞のみであったが次第に $7S_{72}$ 記憶細胞が生成されてきたと解析される。以上 1 次抗原刺激として Freund's incomplete adjuvant で $B\alpha A$ を投与した場合、 $7S_{72}$ 記憶細胞がまず生成され、それにおくれて $7S_{72}$ 記憶細胞が生成される。そして全体の記憶細胞は約 6 週に至るまで増加する。またこのような免疫記憶の出現時間およびパターンは そのまま donor の 1 次抗原測療後の抗体として反映されていることになる。

Vischer and Stastny (1967) はウサギ脚細胞で2次 抗原刺激を in vitro で与えた時の DNA 生合成の上昇 を利用して免疫記憶の発展過程を解析し、1次抗原投与 後早期に出現する免疫記憶細胞は抗原が投与された部位 の所属リンパ節に分布しており、1次抗原刺激後に出現 する抗体産生細胞の分布とよく一致することを報告して いる。また Fecsik ら (1964) は priming には十分だ が抗体はほとんど産生されない量のジフテリアトキソイ ドをマウス皮下に注射し、2次抗原投与時期を変化させ たところ、1次抗災刺激後40日位までは免疫記憶は増大 するが以後はプラトーに選すると報告している。われわ れの結果でも免疫記憶の出現は1次抗原刺酸後抗体が出 現する約7日に一致し、その後約6週に至るまでその 記憶量を増していく。 1 次抗原刺激後出現 する 抗体の immunoglobulin class としての推移は、 用いた 抗原の 形、アジュパントの種類、マウス系統などによって多少 の並がみられるが大むね初期には 7S₇₁ 抗体が、そして 後期になると 7Sy: 抗体が出現してくることをすでに Cot (1966) は報告している。ddO-BaA 系でもこの傾向 は認められたが、更にこの推移はそれぞれの時点でその 動物に存在する免疫記憶細胞のバターンとよく一致する ことが確かめられた。

EISEN (1966) はウサギに 2. 4-dinitrophenyl (DNP) 蛋白を抗原として Freund's complete adjuvant を用いて免疫して産生される抗 DNP 抗体 をみたところ。 1 次抗原刺激後の初期には、affinity は低いが結合恒数に関しては割合に一様な抗体が得られ、後期になるほど affinity は高いが初期にくらべて不均一な抗体が得られることを観覧している。

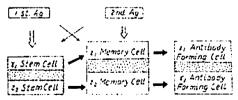
また1次抗原刺激後の抗体産生がほとんどみられなくなった6~7ヵ月後に2次抗原刺激を与えると急激な特別抗体量の増加がみられ、このときに産生された抗体のaffinity は1次抗原刺激後数ヵ月たって抗体が消失する前にとった抗体のaffinity とほぼ一致するという。われわれの系において1次免疫動物の $7S_{71}$ より $7S_{72}$ 抗体の推移がそのまま免疫記憶細胞のポピニンーションの推

移を反映していることを考えると、Elsex の観察した1 次抗原刺激後の抗体の affinity の時期的な変化も、それ ぞれの時期で生体に存在する免疫記憶細胞のポピュレー ションの相異を反映していることが推定され、1次抗原 刺激後数カ月たてば、2次抗原刺激によって高い affinity をもつ抗体を産生する細胞に分化する能力をもった 記憶細胞に変化していると考えられる。

免疫反応における免疫担当細胞がたどる変化について 考えるとき、抗体産生細胞はある幹細胞より分化すると すれば、その間に2度目の抗原刺激によって反応しはじ めて抗体産生を行う機能をもった細胞(記憶細胞)が存 在することは明らかであると思われる。1次抗原刺激が 与えられると幹細胞はおそらく細胞分裂をくり返しなが ら、この抗原に対応する免疫記憶細胞を作り上げる。 (この場合幹細胞と記憶細胞は全く等しく単に抗原によって選択をうけて数が増加しただけか、あるいは幹細胞が抗原によって変化をうけて2次抗原刺激に対して特殊 なある準備状態をもつ細胞になるということも考えられる)。そして1次抗原刺激後時期がたつにつれその数は 増大する。

またこの priming に働く抗災の一部はすでにでき上った記憶細胞に働いて一部抗体産生細胞へ分化させるだろう。それゆえ1次抗災刺激後に出現する抗体は、その存在する記憶細胞のポピュレーションをよく反映することになる。しかし大部分の記憶細胞は2次抗原刺激が与えられるまでは抗体産生細胞に分化することなくとどまっている。そして2次抗災刺激が与えられると何らかの機作によっていっせいに抗体産生細胞に分化増殖するのであろう。

このような免疫担当細胞の分化模型を考える時、マウスにおいては $7S_{71}$ 抗体産生系と $7S_{72}$ 抗体産生系 がおそらく独立しており、 $7S_{71}$ 記憶細胞の生成が $7S_{72}$ 記憶細胞のそれより先行すると考えられる(図16参照)。



■16 Development of immunological memory cell after primary antigenic stimulation

IV 2次抗原情報の認識機構に関する一つの可能性

生体に2次抗原刺激が与えられると既に1次抗原刺激

の結果産生された抗体と抗原が複合体を形成し、脾、肝などの網内系細胞にとりこまれる結果、流血中より急速に消失する。また抗原抗体複合体を正常動物の静脈内に投与しても流血より急速に消失し単核細胞(Sorkin and Boyden 1959)またはマクロファージ(Patterson et al. 1962)にとりこまれ、抗原が細胞内で分解される事が知られている。これが immune elimination といわれる現象である。これまで2次抗原刺激の認識機構に関して、いった人生成された記憶細胞はその細胞表面で抗原と接触することで十分抗原刺激となりうるといわれてきた。しかし immune elimination として知られている現象が2次抗原刺激の認識の際にも1つの大きな役割を果す可能性をわれわれば次に示す実験から推定するに至った。

約4カ月前に抗原を与えた動物より免疫記憶細胞を含 te興、リンパ節細胞をとり in vitro で 1 時間種々の漫 度の抗原と接触させて細胞に抗原を結合させた後、遊業 の抗災のない状態にまでよく洗い。これを生体内培養に 移すと、in vitro でインキュペートする培養液中の抗原 過度が約 1µg/ml 以上の所では、この 2次抗原刺激の 結果記憶細胞による反応で作られた抗体量は抗原濃度に ほぼ相関する。ところがこの趾より以下ではこの関係は 明瞭ではない (図17)。一方培養液の抗原濃度を 0.1µg/ ml に設定し、in vitro で抗原刺激を与える際、 マウス 抗 BaA 抗体を共存させると、表1のごとく著明な抗体 産生の増強がみられる。この条件は1次抗原刺激後の動 物が記憶細胞と流血抗体をあわせもっていることを考え ると非常に興味深く思われる。すなわち1次免疫動物に 抗原が静注された時にみられるであろう現象が in vitro で再現されている可能性を思わせる。そこでこの抗原抗 体複合体の抗原刺激としての増強作用の設作を更にくわ

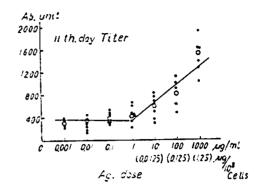


図17 The relationship between antibody synthesis and antigen dose
Ag. dose (協軸)で()内に示した数字は10 細胞当り結合した抗原量は1µg/ml 抗原濃度以上で medium 中の濃度によく相関した。

第1表 The high immunogenicity of Ag-Ab complex in the secondary antigenic stimulation in vitro

	Exp. 1	Exp. 2	
	Ab. unit (10th. day)	Ab. unit (10th. day)	
Primed cell + Ag. $(0.1\mu g/ml B\alpha A)$	20u.	16u.	
Primed cell+Ag·Ab com- plex(Ab>Ag)0.1μg/ml BαA + Anti·BαA mouse serum	985u.	195u.	

Antibody titer is the mean value of 5 or more mice.

しく検討した。妻 2 は抗原量を一定にして種々の抗体激度における抗原抗体複合体を細胞と共にインキュベートし、よく洗滌した細胞に残る抗原量を求めたもので、いずれの抗原抗体比の場合も逆差の抗原に接触させた場合に比べて細胞に結合した抗原量は増大している。この

第2表 Pinocytosis of Ag-Ab complex (Exp. 1)

	1/4 eq.	1/2 eq.	l eq.	4 eq.	Free Ag
Mouse (r_1+r_2)	3209 c. p. m.	3031 c. p. m.	3459 c. p. m.	2811 c. p. m.	c. p m.
anti-B α A antibody	2664	2753	3396	2599	
Mouse γ; anti-	2431	3106	3850	2897	1583
BαA antibody	2583	3010	4011	3609	1477
Rabbit anti-B\alpha A antibody	3648 3511	3766 3778	4273 3917	3687 3751	1407

Each tube contains 0.1µg I¹³¹-BaA (85,000 c. p. m.) and 3×105 spleen and lymph node cells. Cell suspensions were incubated for 1 hr. at 37°C and washed two times with 10ml. Hanks balanced salt solution

4eq. は $0.1 \mu g$ の $B \alpha A$ に対して当難域の 4 倍量の抗体量(抗体過剰)を示し、 1/4 eq. は 1/4量(抗原過剰)の抗体量を示す。

第3表 Pinocytosis of Ag·Ab complex (Exp. 3)

	Incorporated Ag. (c.p.m.)	Heat*- released Ag. (c.p.m.)
Cell + Ag (0.1μg I ¹³¹ -BαA)	18384 21406	27.9%
Cell + Ag·Ab complex	52040	
(4 eq. Anti-BαA mouse antibody + 0.1μg I ¹³¹ -BαA)	56409	7.3%
Heat* killed cell+Ag-Ab Complex	28399	•
(4eq. Anti-BαA mouse antibody +0.1μg I ⁽³⁾ -BαA)	27605	
Washed cell (preincubated with 4eq. anti-BαA mouse antibody)	25292	
+Ag(0.1µg I ¹³¹ ·BaA)	24428	

^{* 56°}C, 30 min.

Cell: 4×10^7 spleen and lymph node cells 1^{131} -B α A 0.1μ g: 1,640,000 c. p. m.

ような抗原抗体複合体にした場合。抗原量が増大するのは、単に抗原抗体複合体が細胞と共沈したものでないことは、細胞を 56°C 無処理を行なったものと 比較 すると、結合量は遊離の抗原を用いたときに比べて増量がみられなくなることからわかる (表3)。

また、抗体中にその存在が知られる cytophilic antibody が関与する可能性も考えられるが、あらかじめ抗体とのみインキュペートし cytophilic antibody が結合する条件にした後に遊離の抗体を洗い去り、この細胞を抗原と接触させても細胞中の抗原量の増進はみられない、更に抗原抗体複合体とインキュペートした細胞を56°C、30分の熱処理を行なっても細胞からの抗原の遊離は、遊離の抗原と接触させたものに比べ格段に低い。もし cytophilic antibody による結合ならば当然遊離が予想される(表3)。以上のことより抗原抗体複合体とインキュペートしたと都段される細胞に結合した抗原量の増大はおそらく細胞とくに網内系細胞に抗原抗体複合体の形でとりこまれたものであろうと予想される。

さてこのようにとりこまれた抗原抗体複合体が2次抗原刺激の認識機準にどのような役割を果しているかをしらべた。実験は正常動物よりとった脾およびリンパ節細胞と in vitro で遊園あるいは抗原抗体複合体の形で抗原と接触させ、これをよく洗って抗原は細胞にとりこまれたものだけとし、この細胞をあらかじめ抗原刺激を施した動物よりとった記憶細胞を含む脾リンパ節細胞とin vitro で理合の後に生体内培養をする。この結果は表4に示すように遊離の抗原と正常細胞をインキュベートしたものはほとんど有効な2次抗原刺激として作用しない。一方抗原抗体複合体とインキュベートした場合は、

第4要 The immunogenicity of Ag. incorporated into normal spleen and lymph node cells in vitro.

	Incorporated Ag. dose	Ab. titer (10th. day)
(Primed cell+0.1 μ g B α A) + normal cell	0.00252 дg	566 u.
(Normal cell+0.1µg B\alpha A) +Primed cell	0.00188	10 u.
(Normal cell+0.1μg BαA +4eq. mouse anti-BαA antibody**)+Primed cell	0.00202	524 u.

- * Mean value of 8 to 5 mice
- ** (r1+r2) Anti-BaA antibody

細胞に結合した抗原量はあまり変わらないのに、強力な 2次抗原刺激として作用した。なおこの場合抗原抗体複 合体とインキュベートした正常細胞のみを生体内培養し ても有意な抗体産生はみられなかった。

このような抗原抗体複合体の強力な免疫性は、in vivo でも同様にみられる。正常動物に遊離の抗原あるいは抗原抗体複合体を静止し、1時間後に脾細胞をとり、これをよく洗滌して記憶細胞と配合後生体内培養する。表5は抗原抗体複合体を静生された動物の脾細胞は記憶細胞

第5表 The immunogenicity of Ag incorporated into normal spleen cells in vivo.

	Ab. titer* (10th. day)
([BaA 2.0µg]/mouse i.v.) +Primed cell	42 u.
(BαA 2.0μg + 4eq. Mouse anti-BαA anti-body**>/Mouse i. v. injected Normal cell + Primed ceil	288 ч.

- * Mean value of 9 to 11 mice
- ** (71+72) Anti-Ba:A antibody

に有効な抗原刺激を伝える形で抗康を細胞内にとりこんでいることを示す。抗康抗体複合体にすると網内系細胞で流血中より抗康がとりこまれやすいこと等えると、免疫記憶細胞の2次抗原刺激の際の認識毀壞の1つとして網内系細胞の強力な関与の可能性が考えられ、2次抗原刺激の場合は特に抗康抗体複合体が重要な意味をもつことになる。

さてこのような抗原抗体複合体が細胞にとりこまれるとき、抗原と抗体の比がどのような影響をもつかについて、表6のごとく抗体過剰域(4 eq: 当量域の4 倍量の抗体) および抗原過剰域(1/4 eq: 当量域の1/4倍量の

第6表 The effect of Ag-Ab ratio in complex on the antibody formation by memory cell.

	Ab. titer (9th day)
(N+Ag)*+P	8.7
$(N+4eq.Ag^+-Ab)+P$	174(89~278)
(N+1/4eq.Ag*-Ab)+P	40(14~108)

- ** Mean value of 8 to 9 mice
- * 0.1µg BaA

抗体)における抗原抗体複合体で抗原量を同一にして、 in vitro で同様にして正常細胞にとりこませ、その免疫 原性をみると、抗体過剰域の抗原抗体複合体のほうが活 性が強い。またこの複合体が細胞にとりこまれる機作に ついて免疫原性より検討すると、表了のように抗原と抗

第7表 Pinocytosis of Ag-Ab complex (Exp. 4)

:	Incorporated Ag. dose (c. p. m.)	Ab. unit** (10th day)
(N+Ag*)+P	0.0055 μg	8.7
(N+4eq. Ag.*Ab)+P	0.0170 µg	174 (89~278)
Normal (N+4eq. Ag·*Ab)+mouse g. p serum	0.0088 µg	139 (67~226)
Washed N (preincubated with 4eq. anti-BαA mouse antibody) ÷ Ag*	>	10

- * 0.1μg ΒαΑ
- ** Mean value of 8 to 9 mice

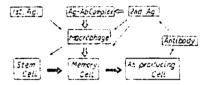
体を共存させてはじめて活性が出現することより cytophilic antibody は関与していないといえる。また 抗原 抗体複合体と正常細胞をインキュペートするとき、この 系に補体として新鮮モルモットおよびマウス血槽を加えても加えないものと比較して活性の上昇がみられないことから補体が関与する immune adherence の機作 で細胞に結合する可能性も考えにくい。更に補体が関与しないであろうことは抗原抗体複合体を 75% 抗 BaA 抗体で作ってもその活性がみられることより更に確からしくなる (表8)。

以上の実験結果を考慮に入れながら2次抗原刺激に対する抗原認識機構を考えると、1次抗原刺激の結果生体には免疫記憶細胞とその一部が抗体産生細胞に変換した結果産生された流血抗体が共存している。そこへ抗原が投与された場合この2次抗原は流血中で抗体と抗原抗体複合体を形成する。そして抗原抗体複合体が網内系細胞にとりこまれ、おそろくこれが記憶細胞に対して有効な抗原情報を迅速するのだろう。この場合単に逆難の抗原

第8表 The immunogenicity of r_1 and (r_1+r_2) Ag-Ab complex.

	Ab. titer* (9th. day)
$(N+Ag.^{**}+4eq. \tau_1 \text{ anti-}B\alpha A \text{ antib-} ody)+P$	38.4u (28~44)
$(N + Ag.** + 4eq. (\gamma_1 + \gamma_2) \text{ anti-B}\alpha A$ antibody) + P	39.6u. (30~61)
(N+Ag.**)+P	0

- * Mean value of 5~6 mice
- ** 0.1μg ΒαΑ



□18 Possible mechanism for the recognition of secondary antigenic stimulation

が記憶細胞に直接作用する場合よりも強力な免疫原性を 発揮すると思われる(図18参照)。

Nossal ら (1965) や Lang ら (1967) は HSA・抗 HSA 複合体をラット足薬に注射すると、遊離の HSA を注射したときに比べ、所属リンパ節のリンパ戸胞の高 囲のマクロファージに選択的に抗原が集中している事実をみとめている。このようにもし抗原抗体複合体にした場合 in vivo で抗原の分布にも差があるとすれば、2次 抗原制液の際に行なわれるであろう抗原情報の網内系細胞より記憶細胞への伝递について考えるとき、記憶という機能をもつ細胞の抗体産生組織中での所在についても 興味あるヒントを与えると思われる。

文 献

- STERZL, J. and SILVERSTEIN, A. M., (1967) : Adv. Immun., 6, 337.
- MAKINODAN, T. and ALBRIGHT, J. F., 1964: In "Immunopathology" (P. Grabar and P. A. Miescher, eds.), 3rd. Intern. Symp., pp 99, Benuo Schwabe. Basel.
- HAMAOKA, T., KITAGAWA, M., MATSUDKA, Y. and YAMAMURA, Y., 1966: Jap. J. Transplant., 2, 15.
- VISCHER, T. L. and STASTRY, P., 1967: Immunology., 12, 675.
- FECSIK, A. I., Butler, W. T. and Coons, A. H., 1964; J. Exp. med., 120, 1041.
- 6) CoE, J. E., 1966: J. Immun., 96, 744.
- 7) EISEN, H. N., 1966 : Cancer Res., 26, 2005
- 8) SCRKIN, E. and BOYDEN, S. V., 1959: J. Im-

mun., 82, 332.

- PATTERSON, R., SUSZKO, I. M. and PRUZANSKY, J. J., 1962 : J. Immun., 89, 471.
- 10) Nossal, G. J. V., Ada, G. L., Austin, C. M. and Pye, J., 1965: Immunology., 9, 349.
- LANG, P. G. and ADA, G. L., 1967: Immunology, 13, 523.

右田俊介(金沢大・癌研):1) yM 抗体産生の位置は どこと考えられるか

2) 抗原の種類、免疫のルート などによって多少異る のではないか

答:私達の系では明瞭な yM 抗体は 産生 してこず、 従って yM 記憶および yM 抗体産生の位置づけについて お答えできないと思います。ただ私自身は yM 抗体産生 は ys, yn, yA 抗体産生というようにそれぞれ独立した系 によって行なわれていると考えたい。だからある免疫方 法をとれば yM 記憶のみを 非常に顕著に 出す方法も考 えられると思う。なお免疫記憶の 1 次抗原刺激後の発達 過程は倒指摘のように抗原の種類、免疫のルート、マウ スの系統などのちがいで他少変化が考えられる。ただし 私が強調したいのは、われわれの系で解析した所では、 1 次抗原刺激後の抗体産生のパターンは 7 Sに 関する 限り免疫記憶をよく反映しているという点である。

斉藤 (新潟大・医・内): 幹細胞。 記憶細胞 などの概念にわかりますが、形態学的な分類はどうか。

答:記憶細胞は1次抗原刺激後に出現し、しかも2次抗原刺激によって抗体産生細胞へ移行すると考えられる 状態の細胞をいったものであくまで機能を問題にした概念である。従ってこのような状態にある細胞が形態学的 に幹細胞とは異なった変化をとげるという証拠は現在の 所まったくない。なお私自身は一応クローン選択説が正しいと考えるので、この観点よりいうと記憶細胞という 状態の細胞群は1次抗原刺激によって選択されたクローンの集団で2次抗原刺激によって抗体産生細胞へ分化する準備状態をもっている細胞と考えております。

西岡久寿弥(ガンセンター):抗原抗体結合物のマク

ロファージへのとりこみが、補体によってそれ以上に助長されないという実験で、マウスの血清とモルモット血清をまぜて使っておられること、非補体結合性の抗体 (r_1) と補体結合性抗体 (r_2) との混合物で実験しておられるので、この二つの条件は、ともに、マウス血清の抗補体作用と、非補体結合抗体による競合阻止があるのでこの点を検討していただきたい。

答: 71 抗原抗体結合物でも正常細胞おそらくマクロファージへとりこまれ、それが有効な免疫抗原として作用する可能性を示したわけで、御指摘のような補体結合性 72 抗体との結合物でも活性があるかどうかは抗体のみを精製してから更に実験を行なうつもりである。なおこの際補体が存在すれば更に助長が増強されるかどうかは是非検討してみるつもりである。本日ここで提示したこのような抗原抗体結合物の作用は補体非結合性の71 抗体でも出現することから、一応われわれは抗原抗体結合物のマクロファージへのとりこみには、積極的な補体の関与がないだろうと結論したわけです。

三橋 進(郡大・細菌):マクロファージと記憶細胞がX線をかけられた受容者内に、移入された訳である。 抗原抗体結合物がマクロファージにとりこまれこの細胞が記憶細胞になんらかの作用をして、2次応答反応をおこすとの御考えである。

- 1. 記憶細胞はどのような系統の細胞とお考えですか
- 2. 上記のような関係で2次応答が起こるとしました なら、先に示されたような見事な直線関係がおこります か

答:記憶細胞は、もし直接舞型説に立てば1次抗原刺激によって幹細胞より何か根本的にちがった状態の細胞に変化して、2次抗原刺激によって抗体産生細胞に分化する細胞と考えられるし、クローン選択説にたてば1次抗原刺激によって選択増殖したクローン群とも考えられる。なお抗原量による抗体産生の直線性については、マクロファージにとりこませた抗原を変量させて実験を行なわないと何とも結論が下せないが、おそらくこのような直線関係はなりたつと考えている。

抗体産生細胞の stability*

森 田 敏 照 (京大・理・動物)

抗体産生反応の細胞レベルの定量的解析から、成熟抗体産生反応の細胞レベルの定量的解析から、成熟抗体産生細胞が約2日の半減期で消失して行くことが認められている。この細胞の消失は単なる "老袞"ではなく、抗体産生細胞が新たに形成されることによって、すでに存在していた細胞が消失するとみられる。もし抗体産生細胞へと長期間分化し得る増殖性細胞を除去することが出来るならば、すでに形成された成熟抗体産生細胞は存続し、抗体を合成し続ける可能性が考えられる。この問題を追究するため、増殖能を阻止する方法として電難放射線を用い、また細胞レベルの定量的解析に有効な付近らいの各時期によける放射線を用い、また細胞レベルの定量的解析に有効な付近らいの各時期による抗体産生反応の各時期における放射線をのリンパ系細胞の生残率の測定と、放射線抵抗性を示す細胞の形態および機能を明らかにするために研究を行なった。

その結果、immunocompetent progenitor 細胞の抗体産生細胞への増殖および分化能は放射線感受性が非常に高いことが確かめられた。一方、分化により形成された細胞一主として成熟形質細胞一はいちぢるしく放射線抵抗性であり、10,000 R 照射後も数日間以上も十分に抗体を合成し続けることが認められた。10,000 R 照射後に生存した抗体産生細胞の消失の半減期は約5日である。以上の結果および Cロアミノ酸のとりこみの結果から、成熟形質細胞は 比較的安定な アーグロブリン 合成能を持っていると考えられる。抗体産生反応開始後、抗体産生が盛んに行なわれている時期に高線量の放射線の照射を行なった場合、照射数日後の diffusion chamber 内の細胞集団中の大部分は形質細胞であった。この方法を用いることによって、ある抗原に対応した抗体産生細胞のみを集めることが可能である。

西岡久寿弥(カンセンター): 19 S 抗体産生細胞については、今のデーターから、どのように考えられるか。 答 多分、7 S 抗体産生細胞の場合と同様と考えてい

難波雄二郎(京大・ウィルス研) 追加発言:長期継 代培養中のマウスのミニローマ細胞においては、ガンマ

るが、確証はない。

グロブリン産生に 用いられる m-RNA の半減期は アクテノマイシンDを用いた実験で2~3時間であり、細胞質における蛋白質合成の60%はガンマグログリン合成に向けられている。

森田敏照:ミニニーマ細胞についての知見ありがとう ございました。非常に参考になります。

ミニローマ細胞の場合は m-RNA 合成を続けているが、 成熟した7 S 座生細胞では m-RNA の合成はほとんどないと見られているので、この点についての相違があるかも知れない。

森川(京大・胸研): m-RNA 以外の S-RNA ポリゾ ーム RNA の代謝回転は認められなかったか。

答:その点についてはまだ実験を行なっていないので、お答え出来ないが、オートグラフィーの結果から、もし RNA に代謝回転 があれば、 比較的ゆっくりしたものであろうと予想される。

森沢成司(大市大・医・生化): 1) m-RNA の寿命が非常に長いということだが、放射線照射19日後に抗体の生成を見られているが、その間にの遺伝情報は何回も説まれて抗体は作り続けられているのか。 2) この場合成熟した細胞による抗体産生はアクチノマインン Dによって、影響されないのか。

答:初めの質問の点については、私達はそのように考えている。 そのことに 関して、 抗体産生細胞 における m-RNA の安定性が細胞内で何ろかの形で保もたれていると考えている。

2番目のアクチノマイシンDに対する効果はほとんど 見られない。それは成熟した抗体産生細胞では m-RNA の合成は見られないと考えられる結果と一致する。しか し、比較的高濃度のアクテノマイシンDによって、抗体産 生の低下が認められている場合が報告されているが、こ の場合は DNA 依存 RNA 合成が阻害されていると考 えるよりは、むしろ非特異的な細胞毒的な効果によるの かも知れない。私選はマウスの場合、致致量のアクテノ マイシンDの投与によっても、何るの抗体産生能の低下 をも認めることが出来なかったという結果を得ている。

^{*} 詳細は J. Cellular Physiology, 69 (3): 355-366 に掲載されている本論文を参照していただければ幸いである。

免疫生物学シンポジウム

第 1 巻

昭和43年10月25日発行

据集 免 疫 生 物 学 研 宠 会

亦務局 京都市左京区北白川追分可 (606) 京都大学理学部動物学教室内

(代表, 岡田節人)

電話京都 (075) 771-8 1 1 1

(内線 3300)

振 替 口 座 京都 1 5 3 5 0 印刷所 山 代 印 剧 株 式 全 社 京都市上京区寺之内通小川西入

免疫生物学研究会発会趣意書

世界各国における免疫学への関心は、昨今非常な勢いで増大しつつあり、その研究に従事する研究者の数も 激増の一途をたどっております。この傾向はわが国においても例外ではなく、活発な研究が展開されておりますのは同**慶**に堪えないところであります。

しかしながら、世界的な免疫学の発展は、臨床、予防などの医学と直結した 面でのもの以外に、基礎的な生物学や、生化学がこの頗る興味ある生物現象た る "免疫" を研究対象として取りあげ、両者相まつことによって遂行されつつ あります。わが国においてもこのような発展の必要性が、昨今はしばしば力説 されているにも拘らず、それに応ずる体制が設けられていません。しかし、そ のような方向への試みとして、既成の学会の粋以外に "免疫化学研究会"、"補 体研究会" などが先年末発足しております。これら諸研究会と緊密に連けいし つつ生物現象としての基礎過程を研究し、あるいはそれに関心を持つもの相寄 りまして "免疫生物学研究会" を発足いたしますので、広く同学の方々の御参 加を得まして将来の発展に期したく存じます。

- 1. 会の名称を "免疫生物学研究会" とする。
- 1. 会の目的は免疫現象の生物学的研究に従事する者,及びこれに関心を有する者の交流,発展をはかることにある。"免疫化学研究会", "補体研究会"とは密接な連絡をとりながら、将来の発展を期待する。
- 1. 事業としては、さしあたり少なくとも年一回、免疫生物学シンポジウムを 主催する。将来は特別なテーマによる小シンポジウムや、講習会のようなも のを計画する。 なお本年度のシンポジウムは11月20日(月)、 京都にて開催 の予定である。
- 1. 会費として年額1,000円を納入する。
- 1. 研究会の事務局は京都大学理学部動物学教室におく。

(代表者 岡田節人)

- 1. 研究会の発起人として参加された38氏(下記リスト)を会の運営委員とし、会の運営、発展にたずさわる。
- 1. 運営委員中21氏(リスト〇印)を世話人とし、会の諸事業の実行にあたる。
- 1. 代表者から委嘱された幹事数名(△印,任期不定)をおき、会の事務にあたる。
- 1. 運営委員リスト:

ABC順:O印一世話人 △印一幹事

直(東大・医・血清) 松橋 °相沢 幹(北大・医・病理) °右田 俊介(金沢大・医・癌研) 秋山 武人(慶大・医・微生物) ・三極 進(群馬大・医・微生物) °天野 恒久(版大・微生研) 良一(九大・医・細菌) 森 °4萩原 淳嘉(京大・理・動物) °ム森田 敏照 (京大・理・動物) °a浜島 發博(京大・後・病理) °△村松 第(京大・理・動物) °△花岡 正男 (京大・ウィルス研・病理) 中村 弘(東大・医科学研) 橋本達一郎 (国立予防衛生研) °西岡久寿弥 (国立がんセンター) °日沼 頼夫(東北大・医・細菌) °野島 徳吉 (東大・医科学研) 飯野 微雄(園立歌伝学研) 篤(千葉大・医・病理) 岡林 今堀 和友(東大・教養・基礎科学・化学) °△岡田 節人(京大・理・動物) 井上 公蔵(阪大・医・細菌) °尾上 薫 (阪大・医・内科学) 井関 尚栄 (群馬大・医・法医) 尾曽越文売(岡大・医・解剖) 川喜田愛郎(千葉大・医・細菌) 極 武彦 (国立がんセンター研) *北川 正保(阪大・医・癌研) °武谷 健二 (九大・医・細菌) 小林 忠義(慶大・医・前型) °鳥居 光雄(阪大・飯研) 組田 進(京大・医・内科学) °牛場 大蔵(奥大・医・微生物) 近藤 恭司(名大・段) 山本 正(東大・医科学研) °小山 次郎(京大・薬・製薬化学) °山村 雄一(阪大・医・内科学) °a増田 徹(京大・ウィルス研・病理) ____ 0 ___ 0 ___ 0 ___ 0 -__ 0 -__ 0 -__ 0 ___ 0 __ 0 __ 0 __ 0 __

入会の御案内:

上記の趣旨に賛同されて入会を御希望される方は、当研究会所定の振替用紙の通信欄に所要事項を御記入の上、本年度会費1,000円を添えて、もよりの郵便局を通じて御支払い下さい。(手数料はいりません) 用紙は当研究会事務局、 或いは運営委員から受けとって下さい。

京都市左京区北白川追分町 京都大学理学部動物学教室 免 疫 牛 物 学 研 究 会 事 務 局

尤及生物于明九云事的。 (Hank) 图 節 人

代表者 岡 田 節 人 TEL 77-8111 (ex. 3300)

第一回免疫生物学研究会 シンポジウム要旨

1 9 6 7

免疫生物学研究会

昆虫にみられる"免疫"的防衛反応

(九大・農) 鮎 沢 啓 夫

系統発生の立場からみると抗体産生は脊椎動物の円口類より始まるといわれているが、無脊椎動物から冷血脊椎動物にわたる"免疫"反応の連続性はどのようになっているであろうか。

無脊椎動物の"免疫"現象は未開拓の領域であり不明の点が多いが、昆虫においては"免疫" 防衛反応が明瞭に認められることがある。たとえばある種の細菌(病原性のあるときは予め殺し ておく)を昆虫に注射するとその後の生菌攻撃による敗血症に耐過し、非特異的防衛反応が成立 することさえある。"免疫"体液の殺菌作用はワクチン接種数時間後から著明に認められ数日間 持続する。ウイルスの場合は細菌免疫に比べるとその反応は非常に弱く"免疫"防衛反応の成立 は容易でない。

昆虫体液は数種の白血球を含む血リンパ液よりなり(採血しても血液凝固はおこらない。血球は異物を捕喰するので防衛反応の一つを捕喰で説明しようという考えもある。また体液メラノーシスによって血清反応を行なうことは極めて困難である)、体液には アルブミンおよびグロブリンが存在するが免疫性グロブリンはまだ明らかにされていない。さらに異なった科の昆虫の間においてさえ組織の移植が可能なことがある。こうしてみるとヤツメウナギ以上の高等動物にみられる免疫と昆虫 "免疫"とを直ちに同一の場で議論することはできない。

昆虫においては 抗原刺激 によっておこる 反応 が "免疫" と拡張解釈されているが, 獲得 "免疫" 防衛反応が存在する以上その物質的うらづけも存在するはずである。系統発生の立場からまず昆虫における "免疫" 反応の諸相,この反応の物質的基盤,とくに液性 "免疫" における高分子殺菌物質の性状を明らかにすることを,われわれは当面の目標としている。

イモリにおける移植免疫

---immunocompetent cells の所在とその機能 ---

(新潟大・理・生) 村川新十郎

移植免疫に関する研究の発展が過去25年位の短時日の間に急速になされたことと、その大部分の研究が実験材料をマウスという絶好の実験動物に依存していたことの二つの制約から、移植免疫についてのわれわれの知見は、その対象が生命現象の基本的特性にふれる問題であるにもかかわらず系統発生的な異付けが非常に不足しているように思われる、最近、一部の研究者の関心が下等脊椎動物の移植免疫に向けられてきているのも、このような背景からであるう。私たちの研究室では日本産イモリ Cynops pyrrhogaster を用いて皮膚の両種移植についての一連の実験を行ない、哺乳類との比較検討を進めてきた。現在までに得られた結果はごく初歩的なものに限られているが、今回はその中から immunocompetant cells の所在を調べるためにな行った造血組織の除去実験、動物体の部分的遮蔽による X 緩照射実験の結果について報告し、さらに X 緩の金身照射イモリに対する造血組織の移植によってもたらされる GVH 反応、養子免疫、特異的な免疫非反応性などの結果および正常イモリ=個体の縦体結合によって誘導される相手個体に対する特異的非反応性について紹介し御批判をいただきたい。そして、討論の中から両生類段階での移植免疫の機構の輪弾をとらえることや今後の研究の発展方向を見出す手掛りを得ることができれば幸いである。

ニワトリにおける Graft versus Host 反応 (GVHR)

(東北大・医・解剖) 森 笛・星 素

成熟のリンパ組織を同種卵の漿尿膜 (CAM) 上に植えた場合, host 胚に起こる 脾腫は GVHR の代表的なものの一つである。それが起こるための主な条件には, host と donor の組織抗原の不適合 (ニワトリでは B 群血液型を支配する因子が関係), donor の成熟度, host の成熟度などが考えられる。

- 1. host の巨大脾には壊死を伴う広い高度の破壊がある。しかし、孵化後10日までの離の CAM 脾の移植の結果では、GVER のおそらく本質的な病変は graft リンパ球の接触部における 限局 性の細網細胞増殖巣 (reticular cell focus, RCF) であると思われる。
- 2. host 脚の RCF 発現頻度を指標とすれば、成鶏の脚、胸腺、Bursa の 免疫能だ 差はない。 しかし、脾は19日胚から徐々に RCF 形成能を示し始め、胸腺、Bursa より著しく早い。
- 3. 11日以降の胚の脾を4日胚の腹腔内に移植した結果は次の如くである。donor が18日以後では host 脾と graft 脾に RCF が生じ得る。15日以前では graft にのみ RCF が生じ得る。
- 4. 生下時,胸腺, Bursa などを摘出,またはさらに Co 照射を受けた 成鶏末梢血を同種卵 CAM 上に滴下した場合の CAM lesion 数 (Burnet ら) は、胸腺が組織免疫主動能をもつという理論に合致する。但し、同一鶏の脾、胸腺などの細胞浮遊液の滴下の成績はまちまちである。
- 5. B血液型が (B^cB^c) の donor (8週)-host (12日胚) の組合せにおいて、末梢血滴下による CAM lesion は 0 に近く、host 脾にも RCF を作らない。但し、donor 脾の CAM 移植は RCF を作り得る。

Bursa Fabricii の構造と機能

(慶応大・医・病理) 小 林 忠 義

いわゆる中枢性リンパ組織の一員としての Bursa Fabricii (BF) について ウズラを 主として 観察したので、その構造および発生についてニワトリ、スズメなどと比較して述べる。そして特 に BF リンパ組織の成り立ちについて電顕的に観察した所見からリンパ珠の生成問題にふれる。

さらにウズラに hydrocortisone を注射した場合に雄に顕著にみとめられる BF の荒廃状態とその際の抗体産生状態について、buresectomy を行なったものとの比較から BF の外層(従来胸腺の髄質に対比されている)の意義がある程度明らかにされるのではないかと目下実験続行中である。その上で phylogeny の立場から BF の意義を考按してみたいと予定している。

- 4 -

胸 腺 と 免 疫

(九大・医・細菌) 武 谷 健 二

永らく未知の器官として放置されていた胸腺は、最近に至り、中枢リンパ系組織の主体をなす ものであって、個体の免疫能の発達と維持にきわめて重要なはたらきをもつ器官であることが明 らかになってきた。

胸腺の機能としては、免疫学的能力をもつリンパ系細胞のもとになる細胞の供給,末稍の未熟なリンパ系細胞を免疫学的能力をもつ細胞に分化させる液性因子の分泌,自己成分に対する抗体産生細胞の clone の排除(免疫学的恒常性の維持)などのはたらきがあげられており,これらは特に胎生期から新生期に発揮されると考えられている。一方,X線照射と胸腺摘出とを併用した実験から、成熟時においても胸腺は免疫能の修復に重要な役割をもつことが示されており,成熟時胸腺摘出は老年期における免疫能の低下を促進する事実とも考え合わせて、胸腺は個体の免疫能の発達のみならずその維持にも重要な役割を果していることが想像される。

このよう胸腺の機能の関係が 近年急速に 明らかになったのは、Miller らの 新生時胸腺摘出法 の開発によるところが 極めて大きいと考えられる。 われわれも 数年来新生時胸腺摘出 マウスを 用いてこの種の研究を行ってきたので、その成績を中心として胸腺と免疫との問題についてのべる。

一方、新生時胸腺摘出マウスは、一種の「弱免疫動物」として種々の生物現象の免疫学的側面の解析に利用できる。われわれはこれを利用して、数種の感染症の成立と進展、ウイルス、あるいは化学物質による腫瘍の形成における免疫の関与について、その解析を試みているので、これらについてもふれる。

生体内培養法による免疫記憶の解析

(阪大・第三内科) 浜 岡 利 之。 (阪大・福研腫瘍発生) 北 川 正 保 (阪大・第三内科) 山 村 雄 一

われわれは抗原認識および免疫記憶の機構を研究する目的で、免疫担当細胞の生体内培養法を 用いて実験を進めている。結晶細膜性アミラーゼ(BαA)を抗原として Freund's Incomplete Adjuvant で一次抗原刺激を与えた ddo 系マウスの脚、リンパ節細胞を正常 ddo 系マウスに移入し、 二次抗原刺激後の抗体産生を検出する。 この系により 産生されるマウス抗 ΒαΑ 抗体の殆んど は 7 抗体で、B α A 活性中和抗体として定量した場合 71. 72 抗 B α A 抗体の総和が検出出来 る。生体内培養法に関する種々の基礎的条件について検討を加え、X線照射で recipient を前処置 することにより少なくとも1カ月間は radiation chimera を持続させる塞が可能であり,この間 の allograft rejection は寄慮に入れる必要がないこと、また recipient 血清で定量された抗体は 移入細胞によるもので特に二次抗原刺激により免疫記憶細胞への転換の結果産生されたものであ ることが示される。この際移入する細胞数を変量すると recipient の抗体価と正確な比例関係が みられる塞により、この方法によって免疫記憶細胞の量が定量化される。そこでわれわれは一次 免疫マウスの免疫記憶の解析のため、一次抗原刺激後の動物より経時的に各時期の細胞をとり、 出来るだけ同一条件のもとに細胞移入を行い、recipient に抗原刺激後各群 10日目の 抗体値によ って移入細胞中の免疫記憶細胞の量を推定した。その結果免疫記憶細胞は一次抗原刺激後流血抗 体が出現する7~9日目に一致して出現し、約6週に至るまで増加していく。さらにこの産生さ れた抗体を Radioimmunoelectrophoresis にて解析すると、方 抗体を将来作るべき細胞群にまず 抗原認識が起こり、免疫記憶が保持され、次いで抗体系がそれに参画してくると推定される結果 が得られた。以上生体内培養法による免疫記憶の出現の様相、さらに免疫記憶細胞が二次抗原刺 歳に反応する際の機作などについて若干の実験事実を加え考察する。

抗体産生細胞の stability

(京大・理・動) 森 田 敏 照

抗体産生反応の細胞レベルの定量的解析から、成熟抗体産生細胞が約2日半減期で消失して行くことが認められている。この細胞の消失は単なる"老妻"ではなく、抗体産生細胞が新たに形成されることによって、すでに存在していた細胞が消失するとみられる。もし抗体産生細胞へと受期分化し得る増殖性細胞を除去することが出来るならば、すでに形成された成熟抗体産生細胞は間存続し、抗体を合成し続ける可能性が考えられる。この問題を追究するため、増殖能を阻止する方法として電離放射線を用い、また細胞レベルの定量的解析に有効な Diffusion Chamber を用いる生体内培養法によって、脾臓細胞による抗体産生反応の各時期における放射線照射後のリンパ系細胞の生残率の測定と、放射抵抗性を示す細胞の形態および機能を明らかにするために研究を行なった。

その結果、Immunocompetent Progenitor 細胞の 抗体産生細胞への 増殖および分化能は非常 に高く放射線感受性であることが確かめられた。一方、分化により形成された細胞一主として成 熟形質細胞一は 著しく 放射線抵抗性であり、10,000 R 照射後も数日間以上も充分に抗体を合成 し続けることが認められた。10,000 R 照射後に生存した抗体産生細胞の消失の半減期は約5日である、以上の結果および C¹¹ アミノ酸のとりこみの結果から、成熟形質細胞は比較的安定な アーグロブリン合成能を持っていると考えられる。抗体産生反応開始後、抗体産生が盛んに行なわれている時期に高級量の放射線の照射を行なった場合、照射数日後の Diffusion Chamber 内の細胞集団中の大部分は形質細胞であった。この方法を用いることによって、ある抗原に対応した抗体産生細胞のみを集めることが可能である。