



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	結核菌菌体成分の免疫学的研究：特にアレルギーおよび免疫発生機序における菌体成分の役割について
Author(s)	大橋, 秀一; OHASHI, Shuichi
Citation	結核の研究, 25-26, 1-15
Issue Date	1967-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26771
Type	departmental bulletin paper
File Information	25_26_P1-15.pdf



結核菌菌体成分の免疫学的研究

特にアレルギーおよび免疫発生機序における菌体成分の役割について

大 橋 秀 一

(国立小樽療養所 所長 菅野保次博士)

(北海道大学結核研究所予防部 主任 高橋義夫教授)

(昭和42年1月10日受付)

緒 言

1907年 von Pirquet によって「アレルギー」という概念が結核病学に導入されて以来、このアレルギーと結核病勢との関係、とくに獲得抵抗としての結核免疫との関係が現在まで世界各国でいろいろな角度から盛んに研究されて来た。その結果として現在この問題に対しては大別して2つの異った見解がある。即ち1つはアレルギーと免疫とは密接不可分の現象であって、免疫はアレルギーの変った表現であるとする見解^{1)~9)}。他の1つはアレルギーと免疫とは各々独立した現象であって、アレルギーを伴わない免疫、免疫を伴わないアレルギーが存在するという見解である^{10)~17)}。

以上の2つの見解はいづれも大部分動物実験の結果から引き出されたものであるが、このような見解の相異は動物実験方法の相異、即ち接種菌量の多少、菌力の強弱、観察期間の長短もさることながら、従来この種の動物実験においては主として結核菌の全菌体が研究材料として用いられていたことに主たる原因があったと考えられる。

近年高橋および協同研究者は結核菌磷脂質を感作原とする結核菌磷脂質感作赤血球凝集反応(T反応)を確立してその特異性を立証し、同時に従来から結核血清学に用いられている Middlebrook-Dubos の感作赤血球凝集反応(MD 反応)及びタンニン酸処理血球を吸着原とする Boyden の感作赤血球凝集反応(B反応)の特異性を証明して、結核血清中には少くとも抗多糖体抗体、抗蛋白質抗体および抗磷脂質抗体が独立して存在していることを明かにした^{8)~12)}。この事実を逆から考えると、結核菌は抗原物質として少くとも確実に多糖体、蛋白質、及び磷脂質の3つの異った物質を持つていることになる。のみならず結核菌体内に含有されている多量のワックスは生体の抗体産生に対して強力な adjuvant 効果をもっている

ことが近年明らかにされている^{13)~17)}。従って結核菌と生体との葛藤の場においては、即ち結核症の進展の過程においては、これらの異なつた抗原物質および adjuvant 物質がそれぞれ独自の立場で又は共同して作用するであろうことは当然考えられるし、一方又それら異なつた物質のあるものがアレルギーの発生に、他のものが免疫の発生に関与している可能性も十分考えられるのである。従つて現時点においては少なくとも上記の結核菌由来の物質に関する免疫血清学的知見無しには結核アレルギーと免疫との関係を根本的に論ずることは出来ないといつても過言ではないであろう。

著者は今回以上の推測を念頭に置きながら、北大結核研究所予防部で抽出されたいろいろな多糖体画分、蛋白質画分、磷脂質画分およびワックス画分を用いて免疫実験を行い、結核症における複雑なアレルギーと免疫の解明に役立てようと試みた。

実験材料及び実験方法

1. 動物：体重 2.5kg~3.5kg の白色ウサギ。実験群によつて雌雄の別なく5~6羽を1群として用いた。

2. 菌体成分：北大結核研究所予防部で抽出精製されたツベルクリン多糖体及び蛋白質画分、菌体多糖体、蛋白質、磷脂質及びワックス画分を用いた。それらの製法と化学組成および名称は次の通りである。

TR-1b：ツベルクリン蛋白質画分。結核菌株 H₃₇R_v のソートン8週培養濾液をザイツ濾過管で濾過して低温で濃縮、濃縮液にまずメタノールを30%の割に加えて沈澱して来る白色の多糖体部分を除去し、溶液を流水で2日間透折、冷凍遠心沈澱(12,000 r. p. m, 15分)によつて沈澱物を除去し、上清を再び濃縮して、これに1N塩酸を加えて pH 4.2 とし沈澱を得た。沈澱物を脱イオン水に懸濁して、これに1N苛性ソーダを加えて pH 7.2 とし溶解し、遠沈によつて不溶物を除去、再び1N塩

酸を加えて沈澱せしめた。このように沈澱溶解を3回繰返して蛋白画分を得て乾燥、これを90%のフェノールに溶解して不溶物を除去、上清に34%にメタノールを加えて生じた沈澱をアセトンで洗滌乾燥したものである。

(Lamenscens の方法)¹⁸⁾。

BR-X: 菌体蛋白。H₃₇Rv グリセリンブイオン31日培養のアセトン致死菌体を Anderson 法で脱脂、残渣を10%尿素で抽出、抽出液に透折後トリクロール醋酸を加えて沈澱させ、沈澱溶解を繰返し、アセトン乾燥したものの。

BR-2: 菌体蛋白、ソートン培養 BCG のアセトン致死菌体を20%の尿素で抽出、抽出液にトリクロール醋酸を加えて蛋白画分を得、これを90%フェノール法と溶解沈澱法によって可及的に精製したものの。

R-2: ヒト型結核菌仲野株ブイオン培養アセトン致死菌体をエーテルメタノールで抽出した残渣から20%尿素で抽出し、トリクロール醋酸で沈澱させその沈澱を90%フェノールで抽出した残渣。

TS-2: ツベルクリン多糖体。H₃₇Rv ソートン8週培養濾液を1N 塩酸で pH 4.2 について2.2として沈澱して来る蛋白部分を除去し、これに先づメタノールを35%に加えて生じて来る巨大分子の多糖体を除去、上清にさらにメタノールを80%の割に加えて生じた沈澱である。脱イオン水、メタノールによる溶解沈澱を数回繰かえし、最後に流水透折して乾燥したものの。

TS-4: ツベルクリン多糖体。BCG のソートン8週培養濾液を濃縮、塩酸によって除蛋白後メタノールを42%の割合に加えて巨大分子の多糖体を除去し、上清を濃縮後5倍量のメタノールを加えて沈澱を生ぜしめ、これを流水透折、溶解沈澱、Sevag 法による除蛋白を10数回繰返し可及的に精製したものの。

TS-2b: ツベルクリン多糖体。TS-2 を Sevag 法で5回除蛋白したものの。

BS-3: 菌体多糖体。BCG ソートン培養のアセトン致死菌体を20%尿素で抽出、抽出液にトリクロール醋酸を加えて蛋白質を除去し、上清にメタノールを加えて沈澱を得、これを脱イオン水、メタノールによる溶解沈澱と Sevag 法による除蛋白を10数回繰返して可及的に精製したものの。なお、この菌体多糖体は結核感作モルモットに対し100 μg で皮膚反応を惹起せず、Middlebrook-Dubos および Boyden の感作赤血球凝集反応の抗原にならなかった。

BS-4: 菌体多糖体。ソートン培養 BCG のアセトン致死菌体を2%トリクロール醋酸で抽出、抽出液を流水透折、濃縮、遠沈の操作を経て、BS-3 の場合と同様の

処置により可及的に精製したものの。

BS-6c: 菌体多糖体。H₃₇Rv ソートン8週培養菌体のメタノール抽出残渣から10%尿素で抽出、トリクロール醋酸および Sevag 法で除蛋白した後、メタノール40%以上で沈澱したものの。

BS-3t: BS-3 の水溶液に borate buffer を加えて pH 7.2とし、適量のトリプシン(Merck 製)を加えて37℃孵卵器に1昼夜放置後100℃3分加熱してトリプシンの作用を停止させ、遠沈によって不純物を除去上清をメタノール沈澱し、アセトン乾燥したものの。

BS-10: BS-3 の抽出方法と同じ方法であらためて BCG アセトン致死菌体より多糖体を抽出精製し、トリプシン処理によって可及的に蛋白質を除去したものの。

Pd-N: 結核菌仲野株のアセトン致死菌体より高橋法²⁰⁾によって抽出精製したものの。

WB: BCG のアセトン致死菌体より Macheboeuf ét Fetcké の方法¹⁹⁾により4℃で低温抽出したワックス画分、anderson のいわゆる Wax D と Wax C の混合物である。

WA: WB の場合と同様の方法によって青山 B株のアセトン致死菌体から抽出したワックス画分。主成分は Wax D。

表 1 抗原の化学的組成

成分	N	G	P
抗原			
TR-1b	13.30%	1.8%	0.17%
BR-X	8.40	9.7	2.70
BR-2	12.20	21.0	0.32
R-2	5.6	32.0	2.5
TS-2	0.30	40.0	0.04
TS-4	0.56	42.0	0.13
TS-2b	0.27	37.0	0.04
BS-3	0.44	82.0	0.12
BS-4	0.26	70.0	0.11
BS-6c	0.30	77.0	0.06
BS-3t	trace	81.0	0.05
BS-10	<0.77	87.3	0.21
LPS	trace	108.0	0.07
Pd-N	0.62	16.0	2.17
WB*	} 0.03 } ~0.05	} 0.4~1.5	} 0.1~0.6
WA*			
OT	17.10	-	-

N: 窒素, G: アンスロン法によりグルコースに換算。

P: 燐。

*: WB, WA の分析値は低温抽出法によって得られるワックスの一般性状を示す。

OT: H₃₇Rv のソートン培地から作った北大結核研究所予防部の旧ツベルクリン。

LPS: BCG の脱脂菌体から50%フェノールで抽出したりボ多糖体。

以上各画分の化学組成は表1に示した。

3. adjuvant: 表面活性剤 Arlacel, mineral oil Drackeol の混合油状液に実験により WB 又は WA を溶解したもの, および表面活性剤 Tween 80。混合比は実験の項に記載する。なお adjuvant 加抗原液はホモジナイザーを用いて十分攪拌し安定した乳状液として使用した。

4. 採血: 経時的に耳静脈より採血。

5. 皮膚反応: 前記 OT 50 倍生食水溶液 0.1 ml を予め剪毛した背部皮内に注射し, 24 時間後の皮膚の発赤, 硬結を測定記録し各群の平均値であらわした。なお実験Ⅳでは48時間後の測定値と比較した。

6. 血中抗体の測定: 高橋, 小野の感作赤血球凝集反応 (T 反応), Middlebrook-Dubos の感作赤血球凝集反応 (MD 反応), および Boyden の感作赤血球凝集反応 (B 反応)¹¹⁾ を用いて, それぞれ抗磷脂質抗体, 抗多糖体抗体, および抗蛋白抗体を定期的に追求した。なお各群の平均抗体価は次のようにして算出した。即ち, 抗体価 10, 20, 40, 80, 160, 320, 640, 1280, 2560, 5120, 10240, をそれぞれ対数 1.0, 1.3010, 1.6021, 1.9031, 2.2041, 2.5052, 2.8062, 3.1072, 3.4082, 3.7097, 4.0103, とおいてそれぞれの例数を乗じて, その総和を総例数で除し, その数値を対数表から整数になおした。

7. 生菌感染および剖検: ウサギに抗原注射後適当な時期にウシ型結核菌三輪株生菌 0.8 mg を静脈に接種して感染せしめ, 接種後 8 週目に全動物を剖検して肉眼的に病変をしらべて記録した。対照としては抗原無処置群をおいた。接種生菌単位は実験Ⅰ 33×10^5 , 実験Ⅱ 34×10^5 , 実験Ⅲ 72×10^5 および実験Ⅳ 16×10^6 であった。

8. 臓器内生菌数: 小川培地を用いて肺又は脾臓の定量培養を行った。

実験成績

実験Ⅰ: ツベルクリン蛋白抗原の経路別注射による血中抗体, ツベルクリン・アレルギー, 獲得抵抗の相互関係に関する実験成績

ツベルクリン蛋白質 TR-1b を adjuvant と共に足蹠内, 静脈内, 筋肉内, 腹腔内, 皮内, 皮下の 6 経路から注射し, ツ・アレルギーの消長, 血中抗体, 免疫効果を検討した。本実験に用いた adjuvant は食塩水, Arlacel,

Drackeol 1:1:3 の乳状液に WB を 5mg/ml の割合に溶解したもの。TR-1b はこの adjuvant 1ml に対して 5mg の割合で混合し, 各動物はそれぞれの経路から 2ml あて抗原にして 10 mg 注入した。但し足蹠群においては別に抗原 10 mg/ml adjuvant のものをつくり, それを左右足蹠に 0.5 ml あて注射した。(Anderson の方法によって室温で抽出された Wax にはかなりの蛋白質が混在するので, 動物に対してツベルクリンに対する感作能力をもっているが, 低温抽出の Wax には蛋白は殆んど含有されていないので, 本実験に示されているように大量家兎に注射してもツベルクリンに対して感作する事は殆んどないことが北大結核研究所予防部の研究で明らかにされている。) 又血中抗体の測定に用いた抗原は BR-X, TS-2 および Pd-N である。

Adjuvant 加抗原を注射した全群においては 10 日目頃より抗磷脂質, 抗多糖体, および抗蛋白質の 3 つの血中抗体が, 20 日目頃よりツ・アレルギーが出現し, 多少の動揺を示しつつ持続した。それらの出現の仕方には, 接種経路によりかなりの差が認められた。なお経過中静脈群 2 羽, 筋肉群 1 羽, 腹腔群 2 羽が事故の為に死亡した。

1. 血中抗体およびツベルクリン反応の経時的変動: 成績は図 1~図 8 に示した。

即ち図 4 に示したように adjuvant 不加抗原を静脈に注射した群ではツベルクリン反応も抗体産生も認められなかった。これに反して他の実験群においては, いづれにおいても抗体産生があり, その産生状況には著差は認められなかった。生菌接種後はいづれの経路の場合でも抗磷脂質抗体抗多糖体抗体は早めに上昇を開始したが(約 20 日後), 抗蛋白抗体の上昇はやや遅れ気味であった。表 2 および図 9 は各群間のツベルクリン反応の推移をまとめて比較したものであるが, 皮内群に於て最も強い定型のアレルギー反応がみられ, 静脈群に於て最も弱く且変動が激しく, 足蹠群はそれらの中間にあった。皮下および筋肉群は足蹠群に, 腹腔群は静脈群に類似した経過をたどった。

2. 剖検所見: 肺, 肝, 脾 3 臓器の肉眼的病変度をヒストグラムで図 10 に示したが, 対照群と著差を認めず, いづれの群にもかなり高度の病変が認められた。

脾臓内生菌の定量培養成績には著差は認められなかった。

小括並びに考案

接種経路による抗原刺激の差異については, 静脈内接種の場合は, 脾, 肺, 肝, 骨髄などが刺激され^{21)~23)},

図 1 抗体価の経時的変動

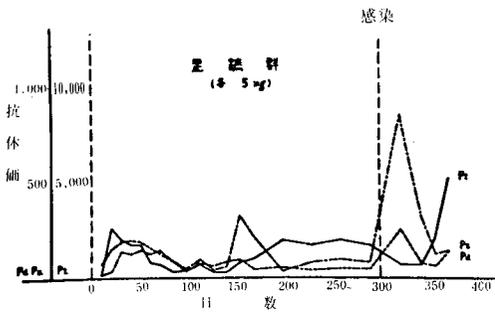


図 2 抗体価の経時的変動

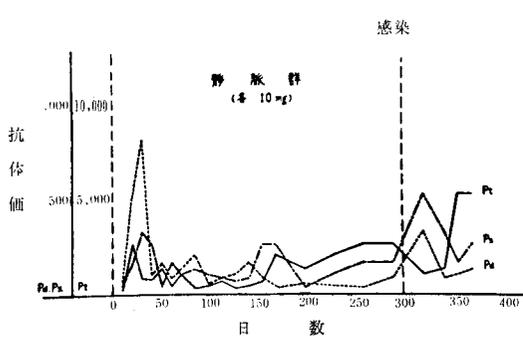


図 3 抗体価の経時的変動

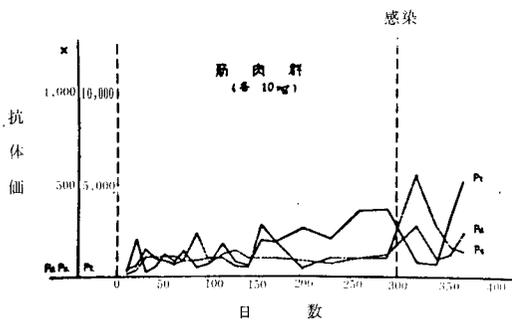


図 4 抗体価の経時的変動

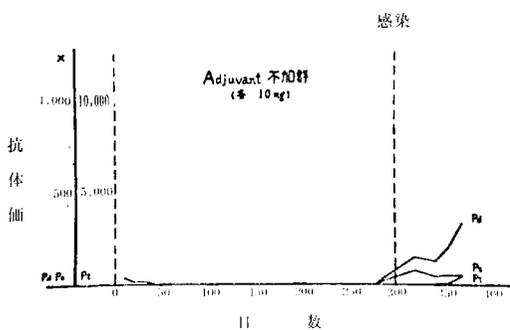


図 5 抗体価の経時的変動

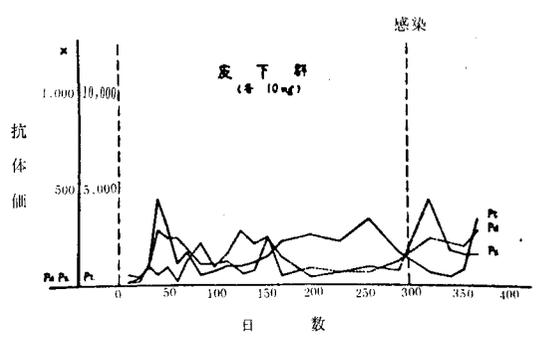


図 6 抗体価の経時的変動

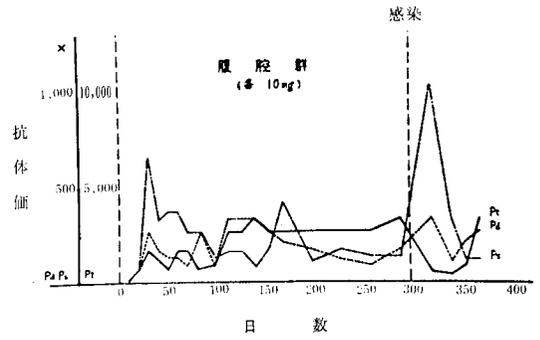


図 7 抗体価の経時的変動

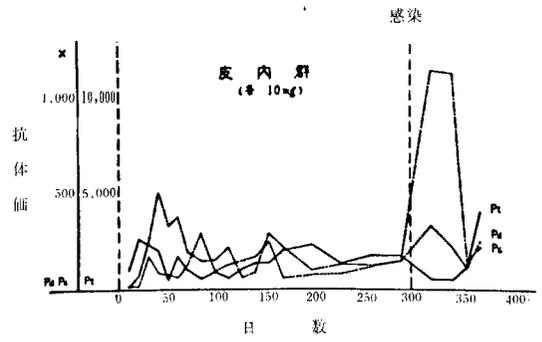
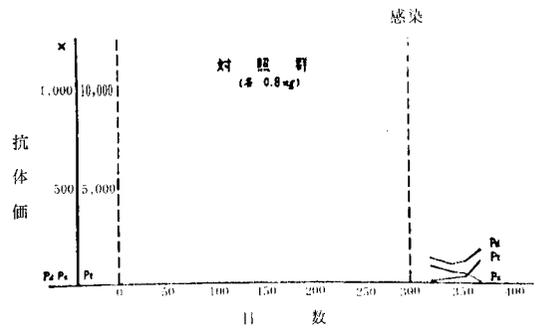


図 8 抗体価の経時的変動



他のルートによる接種の場合は最初にリンパ結節が刺激²⁴⁾され、特に adjuvant が用いられた場合には、接種局所に於ける肉芽組織中に抗体の80%以上が産生されると報告されている²²⁾²³⁾。Leskovitz²⁵⁾は同一抗原による接種経路別の抗体産生状況を研究し、筋肉内および皮下接種の場合は、もっとも高い血中抗体価を示し、足臏内および腹腔内接種の場合はその中間、皮内および静脈内接種の場合はもっとも低く、又足臏内および皮内接種の場合にはもっとも強い遅発性過敏症が見られ、筋肉内、皮下および腹腔内接種の場合にはさして影響が見られず、静脈内接種の場合は全く影響がなかったと報告している。本実験においては皮膚アレルギーの出現の仕方には、抗原接種経路によって差異がある事が認められたが、経路別の差異についての成績は、Leskovitz²⁵⁾の成績とかなりよく一致していた。但し血中抗体の産生状況には接種経路により差異が認められなかった。又、従来ハプテンと考えられていたツベルクリン蛋白は、Arlacel, Drackeol, WB を adjuvant として接種すると強く且永続す

る皮膚アレルギーを惹起し、同時に抗燐脂質、抗多糖体および抗蛋白質の3つの血中抗体を産生せしめることが裏づけられたわけであるが、ツベルクリン皮膚反応の強さとこれら血中抗体の間には量的平行関係は認められなかった。又ツベルクリン皮膚反応の強弱、即ちツ・アレルギーの強弱は獲得抵抗とは直接関係がなく、又結核病変の強弱とも直接平行関係を持たない事が示された、なお本実験において抗蛋白抗体以外に抗多糖体、抗燐脂質抗体が産生されたのは、用いた蛋白抗原の化学組成が示すように、本抗原には燐脂質、多糖体が含有されていたためと解釈される。

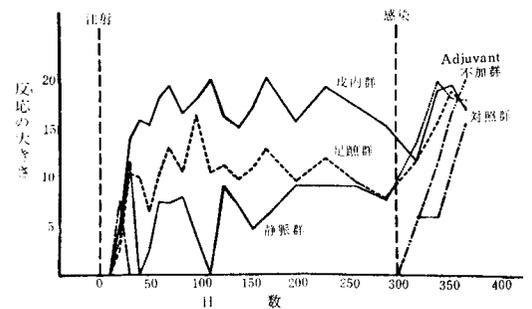
実験Ⅱ：菌体多糖体、ツベルクリン多糖体、菌体蛋白による免疫実験の成績

本実験においては菌体多糖体 BS-3 および BS-4、ツベルクリン多糖体 TS-2b および TS-4、および菌体蛋白質 BR-2 を用いた。使用した adjuvant および注入抗原量及び注射量は実験Ⅰと同様 (Arlacel, Drackeol, WB の混合 adjuvant) であって腹部皮下に注射した。今回は比較のための adjuvant のみの対照をおいた。又血中抗体の測定には R-2, BS-6c, および Pd-N を用いた。なお生菌感染に際し、健康家兎 5羽に同一菌量を接種し

表 2 各群ツベルクリン反応成績

日数	足臏	静脈内	筋肉内	皮内	皮下	腹腔内	Adjuv. 不加	対照
0	注 射							
10	0	0	0	0	0	0	0	-
20	2.3	3.5	4.9	4.9	5.4	4.1	7.4	-
30	10.2	11.4	0	3.8	13.6	10.2	0	-
40	9.8	0	11.7	5.7	10.5	9.7	0	-
50	6.3	2.4	6.9	5.2	9.7	10.2	0	-
60	10.1	7.3	7.8	8.0	9.4	10.3	0	-
70	12.9	7.2	5.4	9.2	9.8	4.6	0	-
84	10.4	7.8	7.4	6.4	11.9	12.2	0	-
98	16.2	3.8	8.1	7.8	18.9	19.4	0	-
112	10.3	0	9.1	9.8	19.8	21.5	0	-
126	11.0	8.9	13.9	6.1	12.7	9.6	0	-
140	9.6	6.9	10.0	4.9	12.8	16.8	0	-
154	10.7	4.6	10.5	6.9	13.2	10.4	0	-
168	12.7	6.0	18.0	0.0	14.3	20.0	0	-
193	9.4	8.9	15.9	5.5	13.1	17.0	0	-
228	11.7	8.9	8.6	9.0	13.8	11.5	0	-
258	9.3	8.9	10.6	7.1	14.5	10.9	0	-
288	7.7	7.5	5.0	5.1	10.9	6.0	0	-
293	感 染							
319	11.5	13.3	14.8	13.1	10.5	6.3	5.4	5.8
340	15.4	19.6	17.7	18.6	17.7	12.9	11.2	5.8
354	18.6	17.9	17.7	19.2	16.9	13.8	16.3	10.5
368	16.9	17.7	15.4	16.7	16.7	15.8	19.9	15.3

図 9 ツベルクリン反応の推移



注：皮下及び筋肉群は足臏群に腹腔群は静脈群に類似せるために本図から省略した。

図10 臓器肉眼病変



て対照とした。

経過中 BS-3 接種群 1 羽は抗原接種後 4 週目に事故の為死亡、又 WB 接種群の中 1 羽は生菌接種後 2 週目に高度結核病変を呈して死亡した。

1. 血中抗体の経時的変動：成績は図 11～図 17 に示した。WB 接種群を除く各群に、4 週目より多糖体抗体が顕著に出現したが他の抗体は殆んど出現しなかった。WB 群では磷脂質抗体が初期に一時的に出現しただけで他の抗体は見られなかった。生菌感染以後は各群共 3 つの血中抗体の著しい上昇を認めしたが、BR-2 接種群においては生菌接種後も著しい抗体上昇は認められなかった。

った。

図 14 抗体価の経時的変動

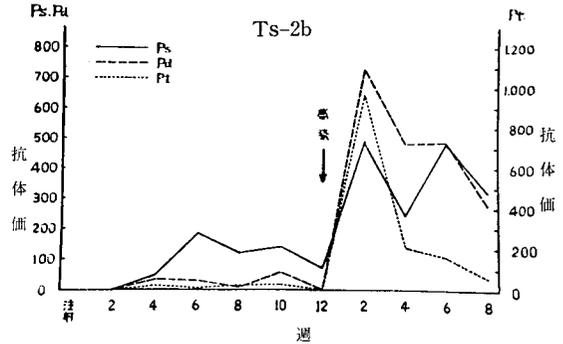


図 11 抗体価の経時的変動

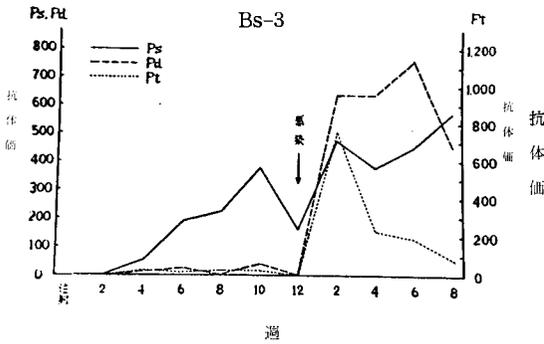


図 15 抗体価の経時的変動

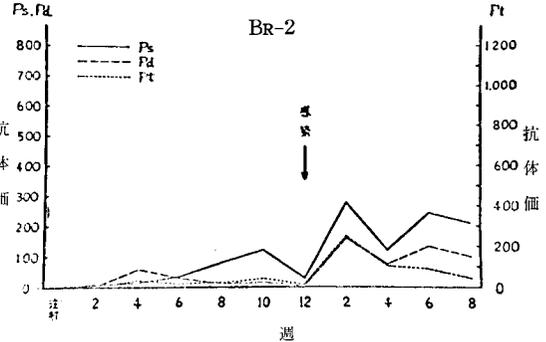


図 12 抗体価の経時的変動

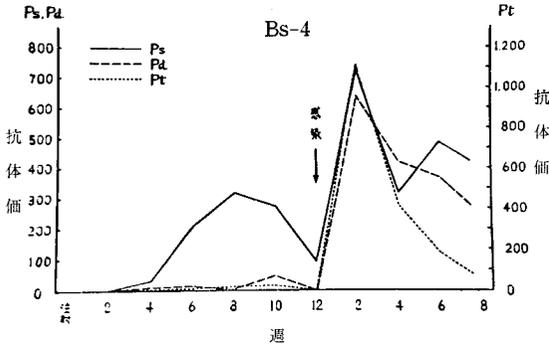


図 16 抗体価の経時的変動

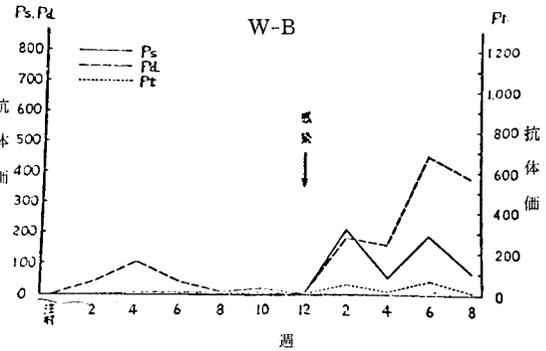


図 13 抗体価の経時的変動

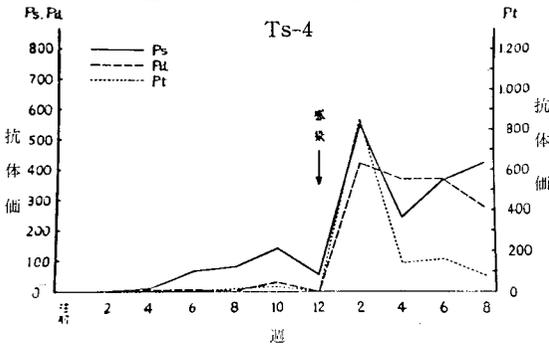


図 17 抗体価の経時的変動

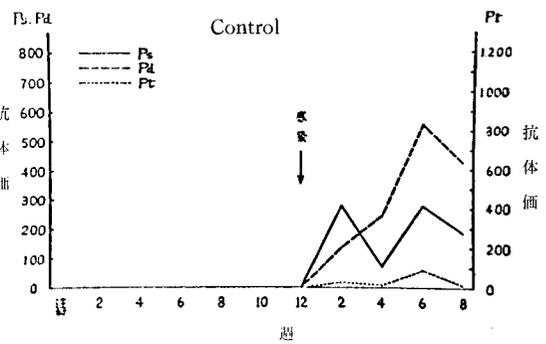


表3 ツベルクリン反応の推移 (mm)

抗原	週	2	4	6	8	10	12	感染↓	2	4	6	8
	Bs-3		0	8.3	15.8	15.3	16.5	12.6		13.9	20.3	18.8
Bs-4		0	8.3	19.2	18.8	20.6	13.9		13.3	18.8	21.3	21.0
Ts-4		11.1	15.7	17.5	20.3	20.1	18.3		17.9	21.6	21.5	18.4
Ts-2b		10.3	13.1	18.2	18.8	19.3	17.3		17.2	19.4	20.3	19.5
BR-2		0	0	10.9	9.6	0	0		8.9	14.6	6.7	9.9
W-B		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0
対照		-	-	-	-	-	-		0	9.8	8.9	9.5

図18 ツベルクリン反応の推移 (mm)

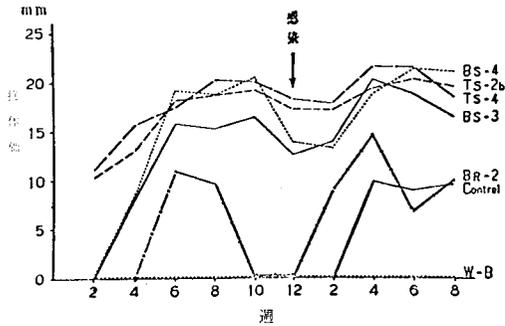
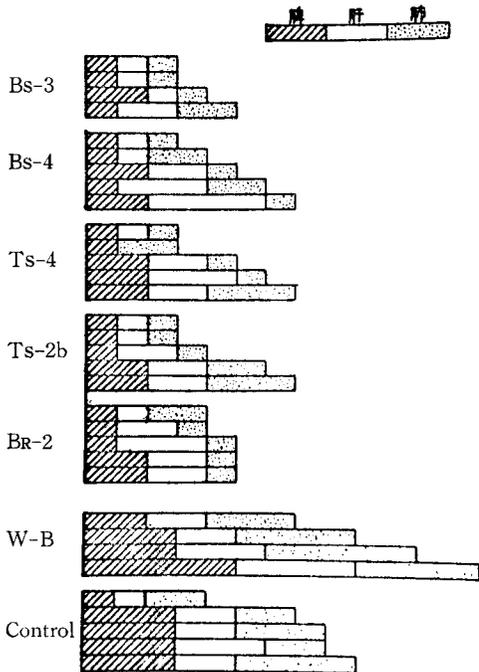


図19 臓器の肉眼病変



2. ツベルクリン反応の経時的推移：成績は図18および表3に示した。TS-4、TS-2b 接種群ではツ反応は2週目から血中抗体に関係なく出現し始め、他の群に比べ

表4 臓器内生菌数 (肺1g中の菌数)

抗原	生菌数	平均
Bs-3	30×10	15.5×10^2
	18×10^2	
	41×10^2	
	0	
Bs-4	10×10	34.0×10
	10×10	
	90×10	
	40×10	
	20×10	
Ts-4	50×10	28.0×10
	50×10	
	40×10	
	0	
	0	
Ts-2b	10×10^2	28.6×10
	0	
	30	
	0	
BR-2	40×10	83.4×10^2
	10×10^3	
	0	
	23×10^3	
	81×10^2	
W-B	10×10	20.7×10^4
	12×10^3	
	29×10^3	
	65×10^4	
Control	14×10^4	35.8×10^3
	30×10^2	
	33×10^3	
	10×10^4	
	90×10^2	
	27×10^3	

て実験経過中最も強い反応を示した。面白いことに、予期に反して、蛋白抗原 BR-2 接種群は6週および8週目に僅かに弱い反応を示したのみで、他の時期では陰性であった。WB 接種群においては全経過中陽性反応は認められなかった。

3. 剖検所見：図19に肺、肝、脾3臓器についての肉眼的病変度をヒストグラムで示したが、これで明らかのように、抗原接種群に見られる肉眼的結核病変は WB および対照群に比べて、著るしく軽度である。なかんづ

く BS-3 群は最も軽症である。又肺内生菌の定量培養の成績は表 4 に示したが、生菌数は、多糖体及び蛋白画分接種群においてはいずれも対照群より少く、WB 群においては却つて多かつた。ここに興味あることは第 1 実験の場合と異なつて、蛋白抗原 BR-2 群にもかなりの免疫効果が見られたことと、また WB 群においては病変は却つて増悪して出現したことである。この事については後で考察したい。

小括並びに考案

著者は今回、結核菌体ワックス画分および菌体蛋白画分を対照としてそれぞれ 2 種類の菌体およびツベルクリン多糖体画分の免疫効果について実験したが、程度の差はあるが、それら多糖体画分のいづれにもかなりの免疫賦与力があることが明らかになった。この点に関して不破²⁶⁾は結核菌株 H₃₇Rv より得た糖脂質に免疫賦与力があることを報告し、Choucroun^{27)~29)}は彼女のいわゆる PMKO に免疫賦与力の存在を認めた。この PMKO の主成分は糖脂質である。しかしその後、桑島³⁰⁾は、adjuvant として Mineral oil に Arlcel A を加えたものを用い、結核菌体から抽出した Wax 画分、磷脂質画分、多糖体画分、蛋白画分の免疫効果についてモルモットを用いて実験し、多糖体画分にかんがりの免疫効果を認め、ことに菌体多糖体画分単独でも相当の免疫効果を発揮すると報告した。これらの報告と著者の今回の実験成績を考え合わせると、結核症における獲得免疫の成立には、結核菌体側からみると、菌体多糖体がかんがり重要な役割を演じていると考えられる。

従来結核蛋白質には免疫原性はないと考えられており³¹⁾³²⁾、結核蛋白画分を用いて免疫実験に成功したという報告はない。著者の第 1 実験の成績もこれを裏書きする如く、用いたツベルクリン蛋白画分 TR-1b には adjuvant に混合してウサギに接種した場合、アレルギー賦与力はかなり強く認められたが、免疫賦与力は認められなかった。これに反して今回の実験では菌体蛋白画分 BR-2 にかんがりの免疫効果が見られた。しかしながら両抗原の多糖体含有量をみると TR-1b の 1.8% に対し BR-2 は 20% で、後者における多糖体含有量は前者の 10 倍を越えている。従つて BR-2 の免疫効果はその中に含有されている多糖体に由来したものと考えられるのである。しかもこの蛋白画分は BCG の尿素抽出液から三塩化醋酸によって分離したものである。尿素抽出の多糖体に最も強い免疫効果が見られることから、この事実は興味深い。

今回用いた低温抽出 BCG-Wax にはアレルギー賦与

力はなく、結核に対する抵抗力を却つて減弱させる性質のあることは興味深い。この低温抽出 BCG-Wax は北大結研予防部の研究によればいわゆる Anderson の Wax D と Wax C の混合物である。Wax D はその化学的組成として生体に対して毒性を発揮するいわゆる Cord factor をかなり多量に含んでいることが近年明らかになっている³³⁾。従つて今回の BCG-wax の結核抵抗力減弱作用はその中に含有されている Cord factor に由来するものと考えられる。

北大結研病理部で奥山・森川¹⁷⁾は、結核菌体蛋白とツベルクリン蛋白との混合物に著者が用いたのと同じ Arlcel, Drackeol, WB の混合油状液を adjuvant としてウサギに注射したところ、動物を強度にアレルギー化したと同時に結核菌に対する抵抗力をかなり減弱させたこと報告しているが、今回の著者の実験成績と対比して興味深い。

実験Ⅲ：菌体多糖体の免疫原性に対する adjuvant の効果に関する実験成績

実験Ⅱにおいて Arlcel, Drackeol, WB を adjuvant とした場合、全体として多糖体含有量の最も多い菌体多糖体 BS-3 に最も著明な免疫効果が見られた。しかし同時に動物はかなり強いツ反応を呈した。これはこの画分の中にはまだかなりの蛋白質が含まれているためと思われる (N : 0.44%)。そこで本実験では本画分をトリプシンで処理によって可及的に除蛋白したものを抗原 BS-3t として用いた。そうする事によって実験動物のツベルクリンに対する感作を防ぐことが出来わしいかと考えたからである。又本実験においては adjuvant の効果を検討する目的で、次に示すようないろいろな adjuvant を用いた。ワックスは WA である。

adjuvant ;

- a : 生食水, Arlcel, Drackeol 2 : 1 : 3 の懸濁液に WA を 5 mg/ml の割合に溶解したもの。
- b : WA を Choucroun の方法によって生食水懸濁液にしたもの、濃度は 10 mg/ml。
- c : 上記 WA 懸濁液 10 に対して 10% Tween 80 を 1 の割合に加えたもの。

以上の adjuvant に抗原 BS-3t を 5 mg/ml の割合に溶解し、その 2 mg 即ち抗原として 10mg を大腿に筋注した。別に抗原の 5 mg/ml の生食水溶液と、WA 懸濁液を生食水で 2 倍したものをつくり、それらの 2 ml あて、即ち抗原として 10 mg, Wax のみ 10 mg を同様筋注した。なお本実験においては、最初の抗原接種後 8 週目に Booster injection として再び同量を筋注しその後 8 週目

に生菌感染を行った。この際健康家兎6羽に同菌量を注射して対照とした。血中抗体の測定には抗原として Lps, TR-1b および Pd-N を使用した。

経過中 Wax + Tween 群中の1羽は生菌感染4週目に、対照群中1羽は生菌感染後8週目即ち実験終了直前に事故の為死亡した。

1. 血中抗体の経時的変動：図20～図25に示す如く、いずれの群においても抗体は殆んど出現しなかった。Booster による影響も全くみられなかった。生菌感染後は何れの群においてもかなりの抗体価の上昇が認められた。

2. ツベルクリン反応の経時的推移：成績は表5に示

した。Arlacel, Drackeol, WA を adjuvant とした群に最初の抗原注射後6週目より反応が現われ実験終了迄比較的安定した値を示したが、Wax を adjuvant とした群では、生菌感染4週後迄反応はみられなかった。Wax + Tween を adjuvant とした群では、注射後8週目に動物の半数が陽性転化した。Booster 後は4週目に1羽のみ陽性を示した。生食水溶液の群及び Wax 単独群では、注射後8週目に前者はグループの家兎全部、後者は半数に陽性反応が認められたが、その後は生菌感染後4週目迄陽性反応は見られなかった。

3. 剖検所見：図26に肺, 肝, 脾3臓器の結節数よりみた肉眼的病変度をヒストグラムで現わしたが、Arlacel,

図20 抗体価の経時的変動

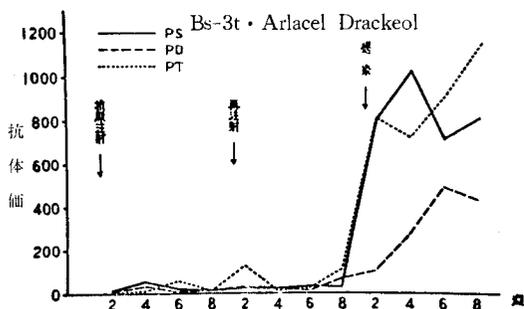


図23 抗体価の経時的変動

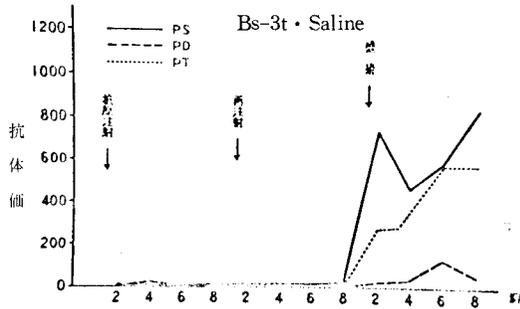


図21 抗体価の経時的変動

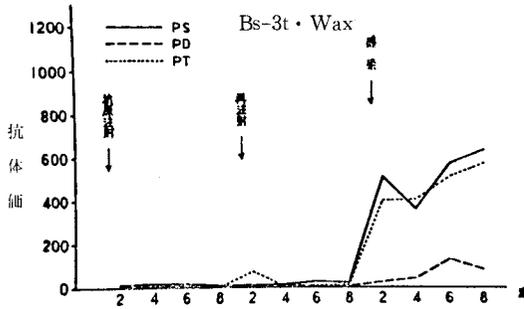


図24 抗体価の経時的変動

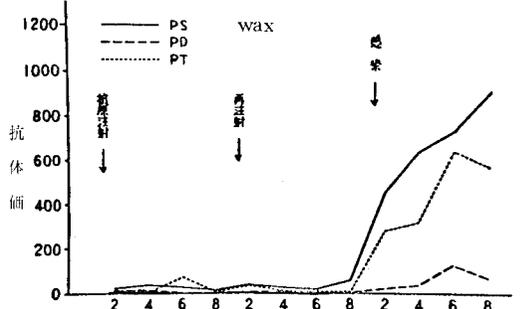


図22 抗体価の経時的変動

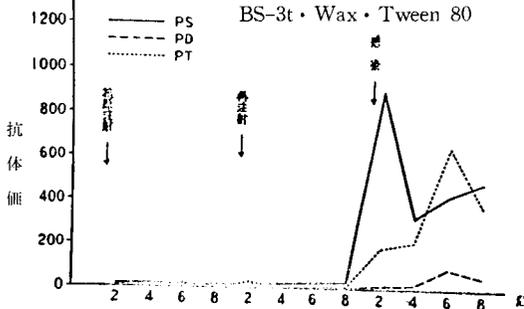


図25 抗体価の経時的変動

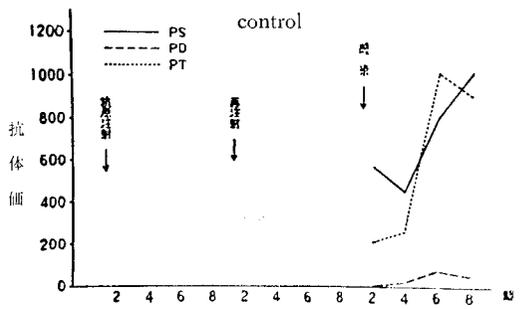


表 5 ツベルクリン反応の推移 (mm)

抗原	週 注射前	抗原注射				Booster				感 染			
		2	4	6	8	2	4	6	8	2	4	6	8
BS-3t + Ar·Dr	0	0	0	8.7	9.7	9.4	6.4	11.4	15.2	14.4	5.2	12.2	14.9
BS-3t + wax	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6.1	10.6	14.9
BS-3t+wax-Tween 80	0	0	0	0	8.5	0	4.9	0	0	0	7.6	7.1	15.5
BS-3t + saline	0	0	0	0	14.5	0	0	0	0	0	6.7	7.3	15.7
wax	0	0	0	0	6.3	0	0	0	0	0	6.1	0	7.5
control	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9.5	14.4	18.2

図26 臓器肉眼病変

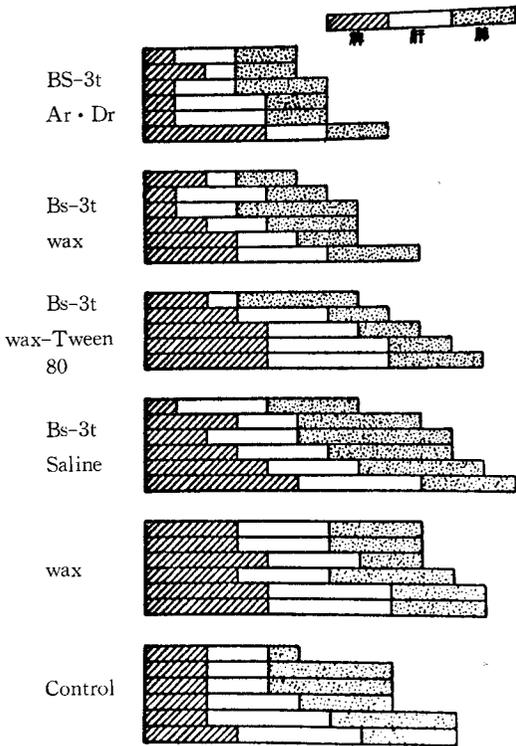


表 6 臓器内生菌数 (肺 1 g 中の生菌数)

抗原	生菌数	平均
BS-3t Ar·Dr	7×10^2	37.3×10^2
	15×10^3	
	7×10^2	
	10×10^2	
	20×10^2	
BS-3t wax	10×10^2	29.4×10^3
	7×10^3	
	80×10^3	
	76×10^3	
	13×10^2	
BS-3t wax-Tween 80	10×10^2	14.5×10^4
	11×10^2	
	69×10^4	
	30×10^2	
	33×10^3	
BS-3t saline	20×10^2	29.1×10^3
	80×10^2	
	57×10^2	
	80×10^3	
	60×10^3	
wax	10×10^2	43.3×10^2
	20×10^3	
	30×10^2	
	73×10^2	
	40×10^2	
Control	40×10^2	14.3×10^3
	57×10^2	
	20×10^2	
	70×10^2	
	18×10^3	
	7×10^2	
	33×10^3	
	13×10^3	

Drackeol, WA を adjuvant とした群にもっとも病変が少なく、次いで Wax を adjuvant とした群で、他の群では何れも病変は対照群よりも増悪していた。

肺内生菌数は表 6 に示したが、Arlacel, Drackeol, WA を adjuvant とした群において最も少なく、次いで Wax 単独群, 生食水溶液群, Wax 群となり, Wax+Tween 群において最も多かった。

小括並びに考案

実験Ⅱにおいてかなりの免疫効果を示した BS-3 をトリプシン処理した BS-3t を用い, Arlacel+Drackeol+Wax, Wax 単独, Wax+Tween, 生食水に溶解してウサ

ギに接種し adjuvant の効果を検討した。この結果, Arlacel, Drackeol, WA を adjuvant とした時のみ BS-3t はかなりの免疫効果を示す事が分った。しかしここに注目すべきは、今回の実験ではトリプシン処理した BS-3t を用いたにもかかわらず、実験動物はツベルクリンに対して感作されたことである。即ち著者の期待はみごとにはづれて、たとえ菌体多糖体が獲得抵抗を賦与するという意味での免疫原性を持っているとしても、免疫

発生の一つの条件として「感作」の影響を除外し得る結果には到達出来なかった。この事については後でもう一度考察したい。またモルモットの場合は桑島³⁰⁾によって既に同様の結果が得られている。

また青山B株の Wax にも結核症を増悪させる作用があることが確認された。

実験Ⅳ：精製菌体多糖体および菌体磷脂質による免疫実験成績

以上の実験により著者は BCG から尿素で抽出しトリプシン処理した多糖体画分 BS-3t にも、Arlacel, Drackeol および菌体 Wax を混合したものを adjuvant として用いれば、ウキギに対してかなりの程度の免疫効果を発揮することを知り得た。しかしこの場合微弱ではあるが、動物はツベルクリンに対して感作された。これは画分中に含有されている極微量の蛋白質によるものと思われる。そもそもツベルクリンに対する感作状態は結核蛋白質によって惹起されることは既に立証されており^{31)34)~36)}、一方結核蛋白質に確たる免疫原性があるという確証は現在のところないので、菌体多糖体 BS-3t の免疫効果を、含有されている微量の蛋白質に帰すわけには行かないが、感作状態そのものが免疫発生の条件として何らかの役割を演じている可能性はあり得る。そこでこの可能性を検討する目的で、BS-3 の抽出法と同じ方法で尿素で BCG 菌体から改めて菌体多糖体を抽出しトリプシン処理によって可及的に蛋白を除去した BS-10 を用いて実験を行った。BS-10 は BS-3t と同種の画分である。同時に菌体磷脂質の免疫原性も追求した。

抗原は BS-10, Pd-N およびこの両者の等量混合物、他に免疫効果および感作の対照として本実験では BCG を用いた。BCG を除く他の抗原は Arlacel, Drackeol (1:9) を adjuvant として、それぞれ 5 mg (1cc) 宛両側大腿に筋注射し、2 週後に同量で Booster を行なった。今回は Wax は用いなかった。BCG 群には、BCG 1mg を 1 回皮下注射した。BCG の生菌単位は 26×10^6 であった。また血中抗体の測定に使用した抗原は、実験Ⅲに使用したものである。なお皮膚反応は 24 時間後および 48 時間後に測定比較した。

経過中、BS-10 単独群の中 1 羽は生菌感染後 4 週目にまた対照群の 1 羽は生菌感染後 6 週目にそれぞれ事故の為に死亡した。

1. 血中抗体の経時的変動：図27～図31に成績を示したが、BS-10 単独群および BCG 群では抗多糖体抗体および抗蛋白抗体価が比較的高く推移したが、抗磷脂質抗体は低かった。他の 2 群では抗体産生は微弱であった。

図27 抗体価の経時的変動

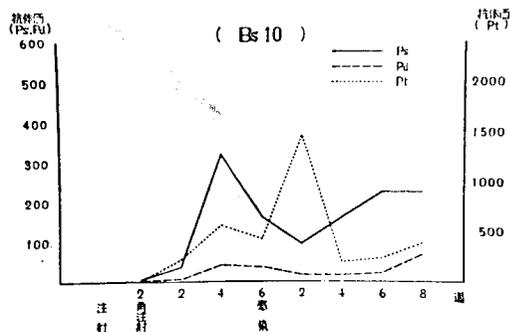


図28 抗体価の経時的変動

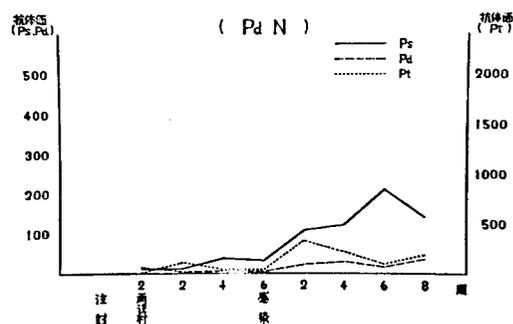


図29 抗体価の経時的変動

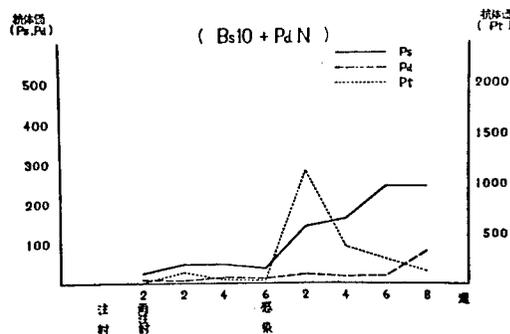


図30 抗体価の経時的変動

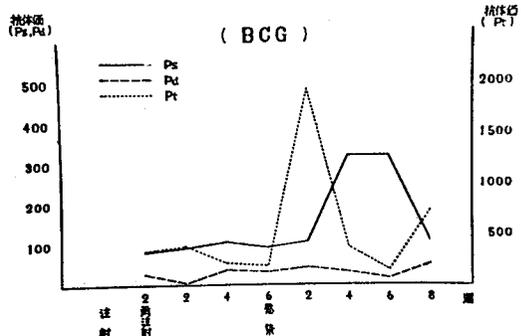


図31 抗体価の経時的変動

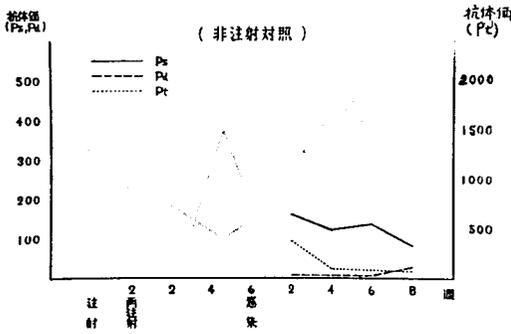


表7 ツ反応の経時的推移 (24時間測定値 (mm))

経過	抗原	Bs 10	Pd N	Bs 10 Pd N	BCG	非注射対照
注射前		0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/5)
抗原注射 2 週後		4.3 (1/5)	0 (0/5)	5.3 (1/5)	14.2 (3/5)	()
再注射 2 週後		0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/5)	14.1 (4/5)	()
" 4 週後		15.6 (4/5)	0 (0/5)	8.0 (1.5)	13.3 (3/5)	()
" 6 週後		9.8 (1/5)	8.9 (1/5)	6.5 (1/5)	10.6 (3/5)	()
感染 2 週後		0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/5)
" 4 週後		6.4 (1/4)	4.5 (1/5)	0 (0/5)	12.5 (4/5)	5.4 (1/5)
" 6 週後		0 (0/4)	6.3 (1/5)	0 (0/5)	13.5 (4/5)	6.0 (1/4)
" 8 週後		16.2 (3/4)	6.7 (1/5)	6.3 (1/5)	14.0 (3/5)	11.3 (2/4)

() 内は、反応陽性動物数を示す。

表8 ツ反応の経時的推移 (48時間測定値 (mm))

経過	抗原	Bs 10	Pd N	Bs 10 Pd N	BCG	非注射対照
注射前		0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/5)
抗原注射 2 週後		4.0 (1/5)	0 (0/5)	0 (0/5)	15.4 (4.5)	()
再注射 2 週後		10.8 (3/5)	0 (0/5)	0 (0/5)	12.9 (4/5)	()
" 4 週後		18.1 (4/5)	0 (0/5)	7.2 (1/5)	17.2 (4/5)	()
" 6 週後		7.2 (1/5)	0 (0/5)	0 (0/5)	7.0 (2/5)	()
感染 2 週後		0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/5)	17.9 (5/5)	0 (0/5)
" 4 週後		10.0 (2/4)	5.4 (1.5)	6.7 (1.5)	14.2 (4/5)	11.9 (4/5)
" 6 週後		14.1 (3/4)	6.3 (1.5)	11.4 (2/5)	13.9 (4/5)	13.6 (4/4)
" 8 週後		6.7 (3/4)	6.7 (1/5)	10.8 (2/5)	18.0 (4/5)	14.2 (3/4)

() 内は、反応陽性動物数を示す。

2. ツベルクリン反応の経時的推移：成績は表7および表8にそれぞれ24時間後、および48時間後測定値を示したが、生菌感染前 BCG 群がもっとも顕著且安定した反応を示した。BS-10 単独群においても、微弱且不安

図32 臓器の肉眼病変

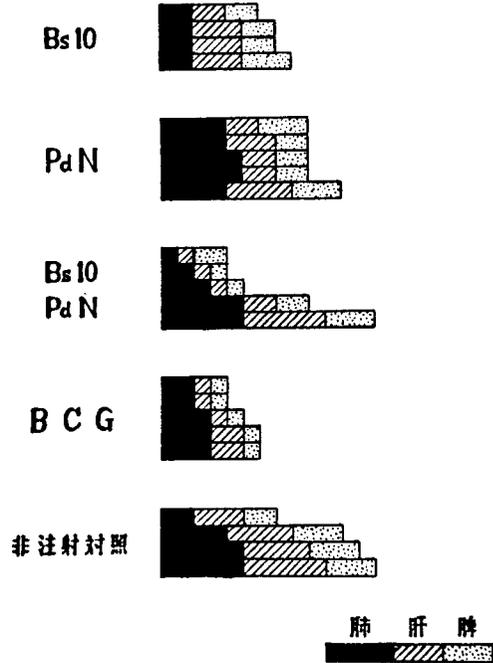


表9 肺内生菌数

抗原	動物 No.	生菌数	平均
Bs-10	1	50 × 10	75.0 × 10 ²
	2	48 × 10 ²	
	3	70 × 10	
	5	24 × 10 ³	
	6	17 × 10 ⁴	
Pd-N	7	43 × 10 ⁴	26.8 × 10 ⁴
	8	69 × 10 ⁴	
	9	35 × 10 ³	
	10	15 × 10 ³	
Bs-10 Pd-N	11	22 × 10 ³	70.9 × 10 ³
	12	29 × 10 ⁴	
	13	26 × 10 ²	
	14	28 × 10 ³	
	15	12 × 10 ³	
BCG	16	40 × 10 ²	56.0 × 10 ²
	17	10 × 10	
	18	19 × 10 ³	
	19	30 × 10 ²	
	20	19 × 10 ²	
非注射対照	21	50 × 10 ²	79.7 × 10 ³
	22	64 × 10 ³	
	24	14 × 10 ⁴	
	25	11 × 10 ⁴	

定ながら、ツ反応が陽性になった。Pd-N 群には陽性反応は全く見られず、Pd-N+BS-10 群において1羽のウサギに微弱反応がみられたに過ぎない。反応は全体として24時間後より48時間後により著明であった。

3. 剖検所見：肺、肝、脾の結節数よりみた病変程度を図32に示したが、免疫効果はBCG 群には及ばないがBS-10 単独群にはかなりの免疫効果が見られ、BS-10、Pd-N 混合群がこれに次いだ。Pd-N 単独群には免疫効果は見られなかった。

肺内生菌数の定量培養成績は表9に示したが、肉眼的病変度とよく平行し、BS-10 単独群およびBCG 群では共に菌数が少なく、これに反してPd-N 単独群では、肺内生菌数はむしろ対照群より多かった。

小括並びに考察

今回の実験成績においても、前回までの実験の場合と同様、BCG の尿素抽出多糖体に、動物に獲得抵抗を賦与するという意味でのかなりの免疫原性があることが立証された。しかし今回も免疫獲得動物(BS-10 群)は前回よりも微弱であったが、ツベルクリンに対して感作された。Sevag 法による除蛋白およびトリプシン処理では多糖体画分中に微量に混在する蛋白質を完全に除去することは出来ないようである。実験動物の血中に抗多糖体抗体のみならず抗蛋白質抗体が出現して来たことがそのことの証である。従って今回も「感作」が免疫発生の機構において果す役割をつきつめることは出来なかった。この点は今後の研究に俟ちたいと思う。

Raffel¹³⁾¹⁶⁾³⁷⁾ および桑島³⁰⁾は結核菌磷脂質には免疫能力も感作能もないことを報告しているが、今回の著者の実験も同様な結果になった。結核菌野株から高橋法によって抽出した磷脂質は何らの感作能力も免疫能力も示さなかった。

Boquet Négre^{40)~42)}は結核磷脂質を主成分とする彼等のいわゆるメチル抗原 (Antigène méthylique) がかなりの免疫能をもっていると報告した。メチル抗原は結核菌の単なるメタノール抽出液であるから磷脂質以外に不純物としてかなりの多糖体および蛋白質類の物質を含んでいるので、この不純物が免疫能を示したのであろう。化学的に分離した比較的純度の高い結核磷脂質には著者の実験成績および先に引用した Raffel および桑島の成績から見て、感作能も免疫能もないと考えられる。

北大結核研究所において山本³⁸⁾は著者が用いたものと同じ抗原液を用いて、BCG を対照として、モルモットについて同様な免疫実験を行ったが、著者と殆んど同一の結果に到達している。即ち、BCG の免疫力には及ば

なかったがBS-10 は単独でかなり強い免疫力を発揮し同時に動物をツベルクリンに対して感作した。また磷脂質 (Pd-N) は病変の程度および脾臓の結核菌定量培養の成績から見て何ら免疫力を示さず、また感作能も示さなかった。また今回の実験においても、ツベルクリン反応の消長と血中抗体特に抗蛋白質抗体の消長との間には何らの平行関係も見られなかった。

考 察

以上著者はツベルクリン多糖体および蛋白質画分、結核菌体多糖体および蛋白質画分、磷脂質画分およびWax 画分を用い、Arlacel, Drackeol を adjuvant として4回に亘る免疫実験を重ねて来たが、それらの成績を総合して先づ次の事柄が結論されると思う。

1. 蛋白質系物質にはツベルクリンに対する感作能は認められるが、結核菌に対して抵抗力を与える能力は認められない。この意味で免疫能は認められない。

2. 結核菌に対する獲得抵抗の発来に際しては主として多糖体系物質が主役を演ずる。

3. 磷脂質、ワックスには感作能も免疫能も認められない。殊にワックスには病変増悪作用が認められる。

さて、各実験成績について以上の結論を詳細に検討してみよう。

先づ実験Iにおいてはツベルクリン蛋白質画分を経路を変えて動物に注射したところ、同一抗原量を接種したにも拘わらず、発生したアレルギー状態には注射経路によって著しい差を生じ、ツベルクリン反応の大きさから見ると皮内接種と静脈接種とでは優に3倍のひらきがある。ところがこのような感作動物に結核生菌の同一量を同一経路から感染せしめたところ、発生して来た結核病変には全く差異が認められず、又無処置対照群との間にも相違は認められなかったのである。しかもこの実験は生菌感染前約10ヶ月の長期にわたってツ・アレルギーの消長を検討している。この成績からはアレルギーと免疫とは同一機転に属する現象であると考えるのは無理であるし、またアレルギーは免疫に移行する前段階であると考えられるのも無理であろう。この点に関し、桑島³⁰⁾は同じくツベルクリン蛋白質画分を用いてモルモットで実験し著者と殆んど同じ成績を得ており、また前に引用したように奥山・森川¹⁷⁾はツベルクリン蛋白質画分と菌体蛋白質画分の混合物をArlacel, Drackeol, Wax を adjuvant としてウサギに注射したところ、動物は強度のツベルクリン・アレルギーを獲得したが、何らの獲得抵抗を示さなかったと報告している。著者の実験成績とこれら研究者の成績とを合せ考えれば、現在のところ、結核蛋白質画分によ

って惹起させるツ・アレルギーは免疫とは直接関係がないと結論されると思う。

次に実験Ⅱ,Ⅲ,Ⅳの成績を通覧すると多糖体系質に免疫能があることは否定出来ないと思う。殊に BCG の尿素抽出多糖体 BS-3, BS-3t および BS-10 の免疫能には見るべきものがある。しかしここで考えなければならぬことは、これら多糖体画分の注射を受けた動物も微弱ではあるがツベルクリンに対して陽性反応を示したことである。このアレルギー状態は、それら動物の血中における蛋白抗体の存在が立証する如く、本画分中に混在する極微量の蛋白質系物質によるものであることは否定すべくもないが、果してこの場合このアレルギー状態が免疫として表現されたものと解釈出来るであろうか。この点に関し実験Ⅰの成績と比較してみると、実験Ⅰのツベルクリン蛋白質画分 TR-1b を注射された実験群ではアレルギーの強弱は免疫に直接関係がないことが示されている。また上記の BS-3, BS-10 をトリプシンで処理するとツベルクリンに対する感作能は減弱する傾向を示したが、免疫能はさして影響を受けたとは考えられない。以上の事実から BS-3, BS-3t, BS-10 注射群に見られた獲得抵抗は多糖体そのものによって賦与されたものと考えの方が妥当であろう。即ち結核においてはアレルギーは結核蛋白質により免疫は結核多糖体によって惹起される2つの独立した生体反応であって同一機転に属する裏腹の現象ではないと考えられる。この点に関し、山本ら³⁹⁾は結核感作モルモットの脾細胞を健康モルモットに静注するとアレルギーも免疫も被動性に移入されるが予め donor をツベルクリンで脱感作しておく、免疫のみ移入されてアレルギーは移入されないこと、また同じく結核モルモットの肺胞滲出細胞ではアレルギーは移入されるが免疫は移入されないことを見ている。この事実は著者の推論の正しさを裏書きするものであろう。

しかしながら、免疫発生の機転から考えると BS-3, BS-3t および BS-10 の注射を受けた動物が、微弱であるといえツベルクリンに対して陽性反応を呈する限りにおいては、アレルギーが免疫発生の機構に全然関係がないとはいきれないであろう。あるいはアレルギーは多糖体による免疫発生の生体側の条件として裏の役割を演じているのかも知れない。この点に関して桑島³⁰⁾は同じく結核菌の尿素抽出多糖体に免疫能を認め、且これに蛋白質、磷脂質、Wax の順に混合して行くと、アレルギー能も免疫能もますます強くなり、ついに BCG に匹敵すると報告しているが、桑島のこの成績は著者の以上の考え方の妥当性を裏書きしているものではなからうか。しかしこの点に関する結論は将来の研究に俟たねば

ならない。

強い adjuvant 作用をもつ Wax には感作能も免疫能もなく、却って結核病変を増悪する作用があることが明らかになった。このことは近年 Wax には有毒物質としての Cord factor が多量に含有されていることが明らかにされたので当然のこととはいいながら、結核菌の生体作用を考える上で興味深い。

多糖体、蛋白質および磷脂質に対する3つの血中抗体がアレルギーおよび免疫と何らかの直接関係があるという結果は得られなかった。この成績は山本その他⁴³⁾⁴⁴⁾の成績と一致する。この3つの抗体が結核の経過中如何なる生物学的作用を持つものか目下のところ全く不明である。

さて、著者の実験成績から、結核菌の主成分である蛋白質、多糖体、磷脂質および Wax はそれぞれ独自の生物学的作用を持っていることが明らかになったが、実際の生体反応の場においてはこれらの作用がからみ合っているいろいろな複雑な生体反応を惹起するものと思われる。それにこれら菌体成分の含有率は決して一定ではなく、結核菌の毒力により、菌株によりはたまた培養条件によって大巾に変化することが知られているので、生体反応の場においては時に蛋白質によるアレルギーが先行し、時に多糖体による免疫が主役を演じ、或いはこれら2つの反応は裏に隠れて Wax の作用による病変の増悪が表に出ることもあるであろう。その様相は生体側の条件と相俟って極めて多種多様であろう。結核症の複雑な経過は以上のように考えれば少くとも免疫学的には容易に理解される場所である。

結 論

結核におけるアレルギーと免疫の相互関係を糾明する目的で、ツベルクリン蛋白質および多糖体画分、結核菌体蛋白質および多糖体画分、磷脂質画分および Wax 画分を用いて免疫実験を行い、これら画分の免疫学的性格を追求し、次の結果に到達した。

1. 結核におけるアレルギーと免疫とは2つの異なった独立した生体反応であって、アレルギーは菌体蛋白質により、免疫は菌体多糖体によって惹起される。
2. 但しアレルギーが多糖体による免疫発生の条件になり得る可能性を否定することは出来ない。
3. 磷脂質及び Wax はアレルギーにも免疫にも直接には関係しない。
4. Wax には adjuvant 作用と同時に病変増悪作用がある。

稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師高橋義夫教授に深い謝意を表し、御指導御援助をいただいた山本助教授、佐々木助手に感謝する。また研究に御理解、御協力をいただいた国立小樽療養所所長菅野保次博士および同所検査室主任奥平技官に感謝の意を表す。

なお、本論文の要旨は昭和37年第37回日本結核病学会総会ならびに昭和39年日本結核病学会、第15回北海道地方学会総会の席にて発表した。

文 献

- 1) Hamburger, F : *Med. Klin*, 30, 353, 1934.
- 2) Krause, A. K. : *Am. Rev. Tbc.*, 18, 208, 1928.
- 3) Willis, H. S. & Woodruff, C. E. : *Am. J. Path.*, 14, 337, 1938.
- 4) Rich, A. R. : *The pathogenesis of tuberculosis* Charles C. Thomas (1951).
- 5) Rothschild, H. et al. : *Bull. Johns Hopkins.*, 54, 232, 1934.
- 6) Pagel, W. : *J. Path. Bact.*, 44, 643, 1937.
- 7) Fourestier, M et Balancque-Belair, A. : *Presse Medicale.*, 60, 669, 1952.
- 8) 高橋義夫, 小野勝男: 結核の研究, 7, 1, 昭32.
- 9) Takahashi, Y. et Ono, K. : *Science*, 127, 1053, 1958.
- 10) Takahashi, Y. et Ono, K. : *C. R. Soc. Biol.*, 152, 380, 1958.
- 11) 藤田誠一: 結核の研究, 13, 13, 昭35.
- 12) Takahashi, Y. et al. : *J. Exp. Med.*, 113, 1141, 1961.
- 13) Raffel, S. : *J. Infect. Dis.*, 82, 267, 1948.
- 14) Raffel, S. & Farney, J. E. : *J. Exp. Med.*, 88, 485, 1948.
- 15) Raffel, S. et al. : *J. Exp. Med.*, 90, 53, 1950.
- 16) Raffel, S. *Experientia*, 6, 410, 1950.
- 17) 奥山春枝, 森川和雄: 結核の研究, 13, 80, 昭35.
- 18) Lamencens, Crabar & Bretey : *C. R. Acad. Sci.*, 232, 1967. 1951.
- 19) Machebaeuf, M. A. & Fethké, N. : *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 16, 229, 1934.
- 20) 高橋義夫: 日本細菌学雑誌, 15, 935, 昭35.
- 21) Marshall, A. H. E. & White, R. G. : *Brit. J. Exp. Path.*, 31, 157, 1950.
- 22) Humphrey, J. H. & Sulitzeann, B. D. : *Biochem. J.*, 68, 146, 1958.
- 23) Askonas, B. A. & Humphrey, J. H. : *Biochem. J.*, 68, 252, 1958.
- 24) Harris, T. N. & Harris, S. : *Am. J. Med.*, 20, 114, 1956.
- 25) Leskovitz, S. & Waksman, B. H. : *J. Immunol.*, 84, 58, 1960.
- 26) 不破博徳: 名古屋医学, 18, 374, 昭29.
- 27) Choucroun, N. : *Am. Rev. Tbc* 56, 203, 1947.
- 28) Choucroun, N. : *C. R. Acad. Sci.*, 226, 477, 1948.
- 29) Choucroun, N. *ibid.*, 229, 145, 1949.
- 30) 桑島 核: 結核の研究, 13, 1, 昭35.
- 31) Seibert, F. B. : *J. Immunol.*, 65, 297, 1950.
- 32) 山口 登: 日本細菌学雑誌, 12, 277, 昭32.
- 33) Raffel, S., Asselineau J. & Lederer, E. : *Ciba foundation symposium on experimental tuberculosis*, J. & A. Churchill. London: 174, 1955.
- 34) Yanagisawa, K. & Kanai, K. : *Jap. J. Med. Biol.*, 171, 1952.
- 35) 武田徳晴 他: 東京医事新報, 69, 97, 昭27.
- 36) 染谷四郎 他: 日本細菌学雑誌, 8, 705, 昭28.
- 37) Raffel, S. : *Am. Rev. Tuberc.*, 54, 564, 1946.
- 38) 山本健一, 高橋義夫: 未発表.
- 39) 山本健一, 有馬 純, 高橋義夫: 結核, 40, 485, 昭40.
- 40) Nègre, L. & Boquet, A. : *Ann. Inst. Pasteur*, 39, 101, 1924.
- 41) Nègre, L. : *Les lipoides dans les bacilles tuberculeux et la tuberculose*, Masson & Cie, Paris, 1950.
- 42) Nègre, L. & Bretey, J. : *Rev. Tuberc.*, 17, 1065, 1953.
- 43) 小野寺忠純: 結核の研究, 12, 23, 昭34.
- 44) 山本健一 他: 結核の研究, 20, 1, 昭39.