



Title	抗体産生機構に関する免疫病理学的研究：第8報 ニワトリ・ヒナの胸腺，ファブリシウス嚢摘出によるツベルクリン・アレルギー発現への作用
Author(s)	高橋, 明男; TAKAHASHI, Akio
Description	
Citation	結核の研究, 30, 23-38
Issue Date	1970
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/26802">https://hdl.handle.net/2115/26802</a>
Type	departmental bulletin paper
File Information	30_P23-38.pdf



## 抗体産生機構に関する免疫病理学的研究

第8報 ニワトリ・ヒナの胸腺，フアブリシウス囊摘出による  
ツベルクリン・アレルギー発現への作用

高 橋 明 男

(北海道大学結核研究所病理部 主任 森川和雄教授)

### 緒 言

生物が自然環境で自己の恒常性を保持するという現象を考える時、まず生体が自己を非自己からまもる生体維持という概念を認識してみる必要がある。その生体維持の本質的追求は生物固有な形態で構築されている生体の自己防衛機構の解明であって、因に、その一部にすぎない高等動物の免疫機構の解明に振替えたとしても結実の難しいことが先人の心骨浪したことでもわかる。その究明に燈を灯すようになったのも過去10年間の急速な進歩の賜物である。

以前、胸腺は「造物者のみ知る」器官であったが、その機能の解明は半世紀にもわたる Hammer の偉大なる功績を基として、系統発生的に免疫と深い関連性のあるリンパ系細胞の主要産生母地であり、供給源となっているとの推論から脚光を浴びるに至った。そして、Good等の新生時胸腺摘出法の開発を契機として、1961年に Miller<sup>1)</sup> が新生時胸腺摘出によってマウス白血病発生を阻止出来ることを報告した。爾來、免疫機構の成立における胸腺の機能を認識することが不可欠であるという業績は枚挙にいとまがない。

一方、Glick 等が偶然にも Fabricius 囊を摘出したニワトリに *Salmonella typhimurium* O 抗原を注射した直後に斃死する奇事に触れ、1956年にニワトリの Fabricius 囊が免疫学的に重要な役割を演じていることを提唱した<sup>2)</sup>。しかし、発表誌が免疫学者の目に触れる機会の少ない所以から、漸く数年后にして追試確認されるに至った。この数多い追試の中で Szenberg & Warner<sup>3)</sup> はニワトリの Fabricius 囊が組織発生において胸腺と同じくリンパ上皮性組織に属することから、機能的にも胸腺と密接な関係にあって、免疫反応機構の成立に際して両者が互いに分担していることを示唆した。さらに、Cooper 等<sup>4)</sup> はリンパ系を抗原性の認識機構を支持する胸腺依

存性リンパ組織と、免疫グロブリンの産生機構を支持する Fabricius 囊依存性リンパ組織とに分離することを提起した。これらの累積から、すなわち前者は遅延型アレルギー反応および移植免疫反応の成立に関与し、後者は血清抗体産生能の成立に関与するという機転を常套化している<sup>3,5-11)</sup>。しかし、ホルモンの Fabricius 囊摘出<sup>5,12-14)</sup>でもツベルクリン反応の発現を完全に失墜できる既定事実から<sup>15)</sup>、一概にそのような隔絶した2つの系統に分離して免疫機構を体系づけることに質疑の余地が残っている。

そこで、私はいわゆる胸腺支配系と Fabricius 囊支配系の免疫能での連繫を把握するのに手術的に胸腺、Fabricius 囊摘出によって追求し、さらに、それらが免疫中核として末梢リンパ装置を調節する時期の確認に併せて、ヒト型結核菌によるニワトリでの結核アレルギー反応の表現をも検索した。いま、これを研究の方向として以下のごとくに大別する。

- 1) 各摘出群の生長過程
- 2) ヒト型結核菌に対するニワトリ・ヒナのツベルクリン反応
- 3) 各摘出群のツベルクリン反応の発現
- 4) 各摘出群と血清抗体産生能
  - イ) 感作血球凝集素価
  - ロ) 抗ウシγグロブリン抗体価
- 5) 各摘出群と結核病変

### 実験材料並びに実験方法

- 1) 実験動物： ニワトリ白色レグホン・ヒナを供した\*。
- 2) 胸腺、Fabricius 囊摘出法<sup>14)</sup>： 孵化直后、3, 5, 7, 10, 14, 21日目のヒナの首項部に約2cmの縦切開を加え、両側頸静脈の外側に連鎖状に添列している十数個の胸腺をピンセットで摘出した。さらに、Fabricius 囊(以

\* 札幌市南11条西17丁目、高橋孵化場より分与された。

下「F」囊)は肛門と尾部の中間部に約8mmの横切開を加え、腹膜を貫いて腸管末端総排泄腔上壁から膨出した西洋梨型の「F」囊を排泄腔との連結部からハサミで切除した。なお、各手術創にテトラサイクリン注入后縫合してヨードチンキを塗布した。

3) 感作方法: 各摘出ニワトリ・ヒナの10週令にH37Rv株結核加熱死菌量5mgを含有する Freund complete adjuvant の1mlを1週間々隔で3回臀部に筋肉内注射し、3回目に、ウシ血清から Kendallの方法<sup>16)</sup>で1/3硫酸飽和で沈澱させ、遠心分離のち沈澱したグロブリンを水に溶解させ、その水溶液の半量の飽和硫酸溶液を添加し、同様の操作を数回繰返し、さらに、この分画に硫酸塩がなくなるまで生食水で約1週間透析して得たウシγグロブリン(以下BGG)20mgを同時に蹠掌部に注射した。

4) ツベルクリン反応検査: ツベルクリン(以下「ツ」)蛋白抗原(以下Tpt)はH37Rv株をSauton培地に9週間培養し、その培養濾液を図1のようにして抽出精製<sup>17)</sup>したものを使用した。これを100γづつ最終感作后(初感作からは2週経過しているが、以后、感作后と略す)1, 2, 3, 4週にニワトリ・ヒナの肉垂に注射し、48時間

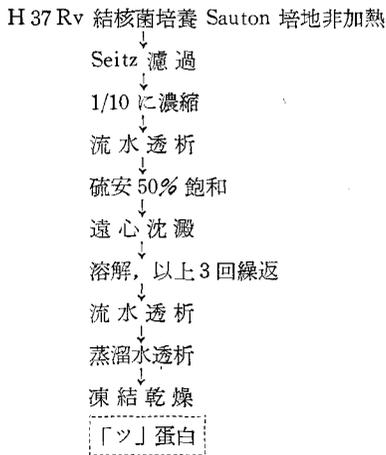


図1 「ツ」蛋白の精製法

后に同部位の腫脹部の縦横の直径、厚さを測定して「ツ」反応を判定した。なお、注射部位は左右の肉垂を隔週ごとにし、同部位の使用をさけるために両面に行なった。

5) 感作血球凝集反応および沈降反応: 感作后1, 2, 3, 4週后翼静脈より採血し、各血清を使用前に56°Cで30分加熱し非働化后羊血球で吸収を行なった。感作血球凝集反応はMiddlebrook-Dubos法<sup>18)</sup>にしたがい、2.5%の羊血球(希釈液は0.15M 磷酸緩衝生食水に1%の割に非働化した正常ニワトリ血清を加えたもの)1mlにTPt 0.5mgを加えて、37°Cの孵卵器で2時間感作、希釈液で3回洗滌后、2.5%の感作血球浮游液を作り、これを0.05mlづつ倍数希釈した被検血清0.5mlに加え、室温3時間放置したのちに判定した。沈降反応は重層法を用い、感作后4週目の倍数希釈した被検血清にBGGの0.02%溶液を試験管内で重層させ、室温24時間放置后に判定した<sup>19,20)</sup>。

6) 病理組織学的検査: 感作后5週目にヒト型結核生菌仲間野株10mgを翼静脈に注射し、その後、5週目に屠殺して、各摘出群に摘出器官が残存しているかどうかを確認するとともに、脾、肝、肺、腎、虫垂を摘出して10%のホルマリンで固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色をして病変を組織学的に観察した。

7) 体重測定: 孵化直后胸腺摘出群、「F」囊摘出群、胸腺・「F」囊摘出群の生長過程を追跡する目的で24週令に達するまで毎週体重測定を施行した。

なお、実験経過の概略を図2に示す。

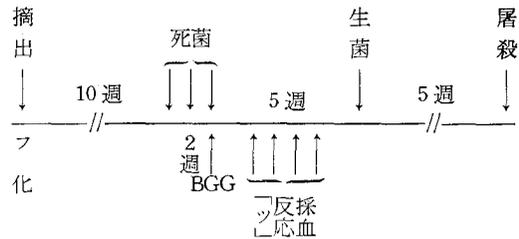


図2 実験経過

表1 各摘出ニワトリ・ヒナの体重の変動 (g)

週	フ化直後	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24
胸腺摘出群	37	58	115	274	452	630	837	1049	1424	1693	1713
「F」囊摘出	37	65	110	273	435	612	824	1061	1500	1783	1826
胸腺・「F」囊摘出群	37	66	111	250	397	580	798	1042	1490	1699	1748
非摘出群	37	68	123	275	454	638	879	1139	1552	1871	1956

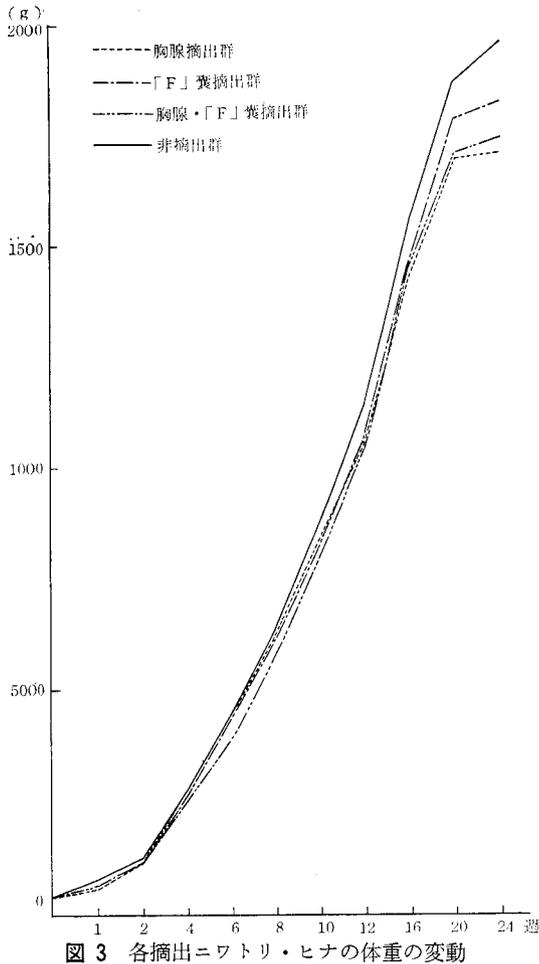


図3 各摘出ニワトリ・ヒナの体重の変動

### 実験成績

#### I 各摘出群の生長過程

胸腺、「F」囊、胸腺・「F」囊摘出術を孵化直後に施行したニワトリ・ヒナの生長過程を体重の増加率から観察した。各摘出群とも非摘出群に比較して2週令までは手術侵襲による影響もあってか、増加率の低下がみられる。胸腺摘出群は4週令頃より8週令まで非摘出群と大差ないが10週令より差が出てくる。「F」摘出群では16週令ぐらゐまで差がみられないが、その後、約17%の体重減少がみられる。胸腺・「F」囊摘出群は2週令后から24週令まで10%の体重減少が認められる(表1, 図3)。

#### II ヒト型結核菌に対するニワトリ・ヒナのツベルクリン反応

ニワトリ・ヒナの「ツ」反応による肉垂の組織像を時間的な変遷から観察した。「ツ」注射后3時間目には殆んど変化がなく(写真1), 6時間目になると血管周辺部を中心として結合織部に多核球が浸潤して、皮下組織に

軽度の浮腫がみられる様になる(写真2)。24時間目に至っては多核球が幾分減少して、単核球の浸潤が一層強度になり、特に浮腫が増強し(写真3), 肉眼的には肉垂の反応部の褪色と腫脹が著明に認められる。48時間目になると多核球が殆んど消失して単核球だけの浸潤となる。72時間目では血管周辺部にわずかの単核球の浸潤が多少残存しているほかは浮腫は殆んど消失してしまう。なお、興味ある所見として、深部にある一部の単核球は幼若な類上皮細胞性性格を帯びようになっていることである。

#### III 各摘出群のツベルクリン反応の発現

孵化時摘出各群の「ツ」反応陽転率を感作后1, 2, 3, 4週目について検索した。これが表2で、要約したものが表3である。胸腺摘出群10例についてみると、感作后1, 2週目に陽性例はなく、3週目以后1例だけが陽転化していた。したがって、感作后4週目までの「ツ」反応の発現は90%が抑制されている。「F」囊摘出群においては感作后1週目で9例中3例の陽性で陽転率が33%, 2週目では7例の78%, 3, 4週目6例の67%とある程度の陽転化の抑制が認められる。胸腺・「F」囊摘出群では感作后3週目までは完全に陽転化を阻止し4週目においても1例の陽性例をみるだけで、胸腺と「F」囊を二重摘出することによって著しく陽転化を抑制することが窺われる。非摘出群の陽転率をみると感作后1週目は67%, 2週目75%となり、3, 4週目は100%とみるように、感作后3週目に達すると全部が陽転化する。

つぎに、「ツ」反応の発現と摘出時期との関係であるが、要するに、孵化后何日目まで各摘出術を行なうことによって「ツ」反応の発現を抑制することが出来るかという実験を行なった。この成績は表4(要約は表5)に提示した。この表にみられるごとく、胸腺摘出を孵化后10日目までに施行すれば「ツ」反応の発現を阻止することが出来る。「F」囊摘出については孵化后10, 14日目に摘出したものに「ツ」反応発現の遅れはみられるが、おそくとも孵化后3日目以降の摘出では「ツ」反応の発現を抑制することは出来ない。さらに、胸腺・「F」囊摘出の時期であるが、5, 7日目の摘出で「ツ」反応発現がみられるものがあり、10日目以后は全例抑制することが出来ない。このことは胸腺摘出の場合と対比させて考えると「F」囊摘出によって「ツ」反応の発現を助長しているように推察される。しかし、これは前記の孵化直後の摘出の成績に逆行するものである。

#### IV 各摘出群と血清抗体産生能

##### イ) 感作血球凝集素価

孵化直後に各摘出を施行した時の血清抗体に対する影

表 2 各摘出ニワトリ・ヒナのツベルクリン反応

	No.	結 核 死 菌 感 作 后			
		1 週	2 週	3 週	4 週
胸 腺 摘 出 群	102	0	0	0	0
	103	0	0	0	0
	106	0	0	0	0
	107	0	0	0	0
	108	0	0	0	0
	144	0	0	16×15×1	40×35×1
	168	0	0	0	0
	169	0	0	0	0
	171	0	0	0	0
	175	0	0	0	0
「F」 囊 摘 出 部	100	0	42×40×8	36×42×5	42×32×5
	116	0	30×27×2	0	0
	137	0	27×33×2	0	0
	141	40×30×4	50×58×7	43×30×7	40×39×5
	142	0	0	18×20×1	50×37×4
	147	64×52×6	50×57×7	43×32×4	34×40×3
	154	22×34×2	48×40×6	40×32×4	32×30×4
	157	0	0	0	0
	159	0	36×40×6	30×22×1	32×25×1
胸 腺 ・ 「F」 囊 摘 出 群	105	0	0	0	0
	131	0	0	0	0
	132	0	0	0	0
	136	0	0	0	0
	146	0	0	0	0
	152	0	0	0	0
	153	0	0	0	0
	352	0	0	0	25×21×2
非 摘 出 群	101	50×52×4	15×10×1	30×14×3	15×14×5
	111	32×44×5	30×21×4	27×24×2	34×33×5
	117	67×53×11	45×49×11	41×49×11	47×39×8
	128	45×46×4	40×38×1	14×13×1	38×40×3
	129	32×40×1	32×30×2	24×23×1	35×34×2
	130	0	0	40×37×6	20×16×1
	138	30×35×1	0	10×15×2	38×40×3
	151	0	24×22×1	17×14×1	38×40×6
	290	0	0	32×27×2	33×25×2
	340	12×10×1	12×10×1	34×22×2	39×30×3
	291	0	26×24×1	22×24×1	30×31×1
	341	20×21×3	14×20×3	35×24×2	42×35×7

縦×横×厚さ (mm)

表 3 各摘出ニワトリ・ヒナのツベルクリン反応

	死 菌 感 作 后			
	1 週	2 週	3 週	4 週
胸 腺 摘 出 群	0/10 ( 0%)	0/10 ( 0%)	1/10 ( 10%)	1/10 ( 10%)
「F」 囊 摘 出 群	3/9 ( 33%)	7/9 ( 78%)	6/9 ( 67%)	6/9 ( 67%)
胸 腺・「F」 囊 摘 出 群	0/9 ( 0%)	0/9 ( 0%)	0/9 ( 0%)	1/9 ( 11%)
非 摘 出 群	8/12 ( 66%)	9/12 ( 75%)	12/12 (100%)	12/12 (100%)

表 4 ツベルクリン反応の発現と摘出時期

	No.	フ化后 摘出日	結 核 死 菌 感 作 后			
			1 週	2 週	3 週	4 週
胸 腺 摘 出 群	401	3	0	0	0	0
	402	3	0	0	0	0
	322	3	0	0	died	
	424	5	0	0	0	0
	334	5	0	0	0	0
	266	7	17×15×1	0	0	0
	267	7	0	0	0	0
	270	10	0	0	0	0
	272	10	0	0	0	0
	279	14	51×40×5	34×30×2	40×41×8	55×40×7
「F」 囊 摘 出 部	281	14	0	40×30×2	36×40×5	25×26×1
	283	21	0	28×23×1	37×24×3	32×24×3
	284	21	0	0	0	0
	329	3	0	0	29×15×1	25×15×1
	405	3	0	0	11×10×1	20×15×1
	408	3	0	0	0	0
	261	5	0	36×33×3	40×36×3	38×31×3
	262	5	0	22×25×2	37×29×3	32×31×3
264	7	0	0	24×12×1	20×21×1	
265	7	24×13×2	32×25×2	32×34×4	30×24×2	
275	10	0	0	25×21×1	22×30×3	
276	10	0	0	25×21×1	17×15×1	
278	14	0	0	0	0	
282	14	0	0	30×32×2	28×32×8	
285	21	24×30×1	32×36×4	34×36×3	30×40×7	
286	21	14×15×2	32×35×7	42×35×7	36×40×7	

	No.	フ化后 摘出日	結核死菌感作后			
			1 週	2 週	3 週	4 週
胸腺・「F」囊摘出群	324	3	0	0	0	0
	403	3	0	0	0	0
	404	5	0	0	0	25×20×2
	339	5	0	0	0	0
	269	7	0	0	38×30×1	0
	430	7	0	0	0	0
	273	10	12×11×1	32×22×1	39×34×3	39×28×5
	274	10	0	0	0	died
	277	14	11×12×1	23×21×1	11×10×1	15×22×2
	280	14	0	0	0	0
	288	21	0	0	0	0
289	21	0	18×15×2	24×22×2	25×22×2	

縦×横×厚さ (mm)

表 5 ツベルクリン反応の発現と摘出時期

	フ化后 摘出日	死菌感作后			
		1 週	2 週	3 週	4 週
胸腺摘出群	3	0/3	0/3	0/2	0/2
	5	0/2	0/2	0/2	0/2
	7	1/2	0/2	0/2	0/2
	10	0/2	0/2	0/2	0/2
	14	1/2	2/2	2/2	2/2
	21	0/2	1/2	1/2	1/2
「F」囊摘出群	3	0/3	1/3	2/3	2/3
	5	0/2	2/2	2/2	2/2
	7	1/2	1/2	2/2	2/2
	10	0/2	0/2	2/2	2/2
	14	0/2	0/2	1/2	2/2
	21	2/2	2/2	2/2	2/2
胸腺・「F」囊摘出群	3	0/2	0/2	0/2	0/2
	5	0/2	0/2	0/2	1/2
	7	0/2	0/2	1/2	0/2
	10	1/2	1/2	1/2	1/1
	14	1/2	1/2	1/2	1/2
	21	0/2	1/2	1/2	1/2

(陽性例/試験例)

響を Middlebrook-Dubos 法 (以下 M-D 法) で検索したものが表6で、これをグラフに要約したものが図4である。感作后1週目から各群とも M-D 抗体価がかなり上昇している。2,3週目が1週目よりも少々低値が認められ、4週目で再度高値を示した。これは実験条件の差とも受けとられる。いずれにしても、各週とも非摘出

表6 各摘出ニワトリ・ヒナ血清中の血球凝集素価 (Middlebrook-Dubos 法)

	No.	結核死菌感作后			
		1週	2週	3週	4週
胸腺摘出群	102	80	80	80	640
	103	320	20	20	20
	106	320	640	80	160
	107	320	80	40	160
	108	320	20	40	320
	144	0	0	40	2560
	168	1280	320	160	2560
	169	0	0	0	20
	171	640	320	320	1280
	175	320	160	160	160
	log 2	4.0	2.6	3.0	4.8
「F」囊摘出群	100	640	320	40	40
	116	160	160	20	20
	137	80	80	80	80
	141	80	80	80	1280
	142	80	20	20	320
	147	160	160	0	0
	154	80	40	40	2560
	157	160	20	160	320
	159	320	10	20	80
		log 2	3.9	2.6	2.1
胸腺・「F」囊摘出群	105	80	40	20	20
	131	80	80	40	1280
	132	320	40	40	160
	136	320	20	40	20
	146	10	80	20	20
	152	80	80	40	640
	153	80	40	20	80
	164	160	10	10	40
352	160	160	40	80	
	log 2	3.3	2.2	1.4	3.1

	No.	結核死菌感作后			
		1週	2週	3週	4週
非摘出群	101	640	1280	640	40
	111	640	160	80	2560
	117	1280	5120	160	5120
	128	640	640	160	320
	129	1280	2560	160	5120
	130	2560	160	160	1280
	138	160	640	1280	5120
	151	320	80	40	1280
	290	80	80	320	640
	291	40	80	160	640
340	40	10	1280	320	
341	320	320	1280	640	
	log 2	5.1	4.8	4.8	6.6

(陽性最高稀釈倍数)

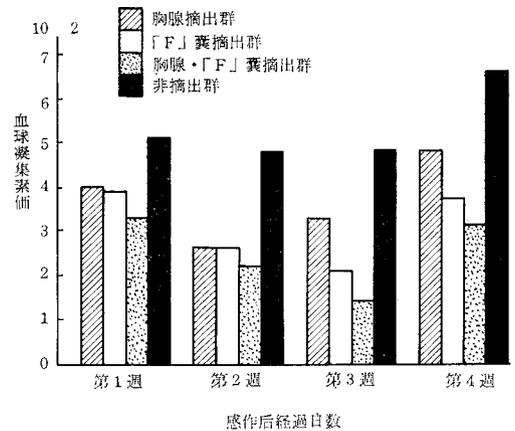


図4 各摘出ニワトリ・ヒナ血清中の血球凝集素価 (Middlebrook-Dubos 法)

群、胸腺摘出群、「F」囊摘出群、胸腺・「F」囊摘出群の順に高値を示し、「F」囊摘出に胸腺摘出を併用することによって、かなり抗体産生抑制されることが観察された。

つぎに、孵化后何日目までの「F」囊摘出術によって血清抗体産生能を阻止することが出来るかをみたのが表7、図5である。これで見ると、症例が少なく確乎たる成績を求めることは出来ないが、孵化后5, 10日目に「F」囊摘出を行なったものが感作后3, 4週目で非摘出群の抗体価と同様の高値を示した。14, 21日目に摘出したものでは1, 2週目に異常な低値を呈示し、3, 4週では孵化后早期に摘出した群と概そ類似の値が認められた。

表 7 血球凝集素価と摘出時期

	No.	フ化后 摘出日	結核死菌感作后			
			1週	2週	3週	4週
胸腺 摘出 群	401	3	320	80	0	80
	402	3	2560	1230	320	80
	322	3	80	640	died	
	424	5	2560	20	80	20
	334	5	20	160	320	80
	266	7	40	80	320	20
	267	7	160	160	2560	20
	270	10	160	320	1280	5120
	272	10	160	160	160	320
	279	14	80	640	1280	1280
281	14	10	80	80	320	
283	21	40	320	640	160	
284	21	40	160	160	160	
[F] 囊 摘出 群	329	3	10	0	20	40
	405	3	20	160	80	40
	408	3	80	40	20	80
	261	5	80	160	1230	2560
	262	5	80	80	1230	160
	264	7	40	80	640	320
	265	7	80	20	40	80
	275	10	40	80	1280	2560
	276	10	40	40	80	320
	278	14	20	0	40	160
282	14	10	10	640	160	
285	21	0	0	80	40	
286	21	20	0	160	80	
胸腺・ [F] 囊 摘出 群	324	3	40	10	320	320
	403	3	160	20	80	80
	404	5	80	160	320	80
	339	5	40	80	1280	640
	269	7	0	10	80	80
	430	7	80	80	40	2560
	273	10	10	20	20	40
	274	10	0	0	320	died
	277	14	10	20	40	40
	280	14	40	40	320	40
288	21	40	40	320	320	
289	21	80	80	1280	320	

(陽性最高稀釈倍数)

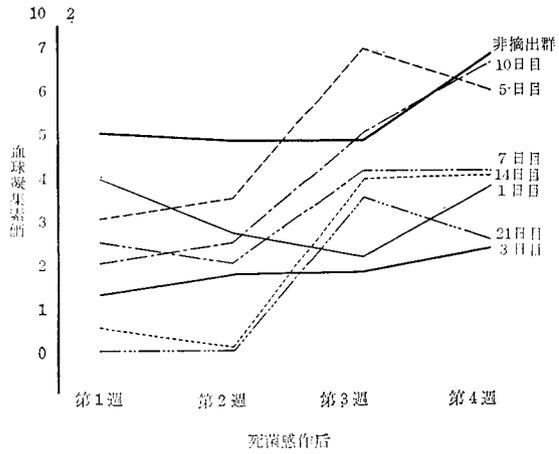


図 5 Bursa Fabricii 摘出日別と血球凝集素価 (Middlebrook-Dubos 法)

ロ) 抗ウシγグロブリン抗体価  
 解化后 12週目に 20 mg の BGG で感作し、その後、  
 4週目の血清における BGG 抗体価を沈降反応で見たも  
 のが図 6 である。胸腺摘出群の値は非摘出群の値と同様

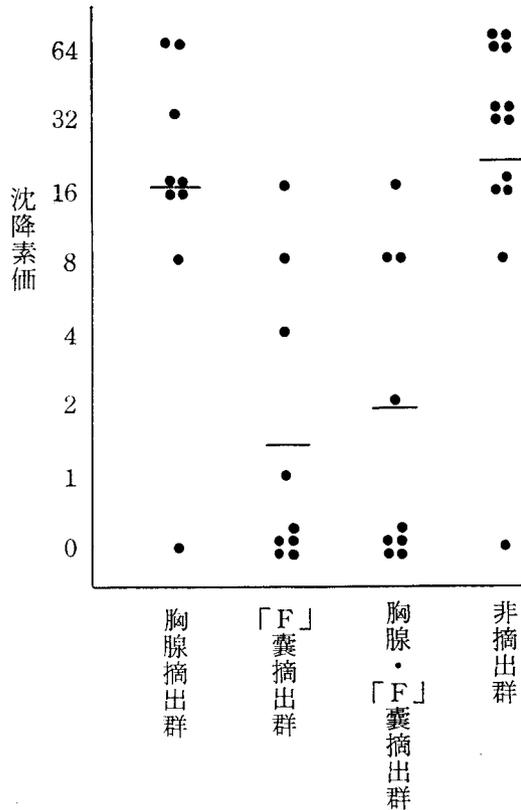


図 6 各摘出ニワトリ・ヒナ血清中の抗 BGG 抗体価

に高値を示した。一方、「F」囊摘出群の値は胸腺・「F」囊摘出群と並んでかなりの抗体価上昇阻止の成績がみられる。そして、「F」囊摘出に胸腺摘出を併用すると、わずかながら抗体価上昇を助長するようにみえる。しかし症例を増加して追加試験を施行しなければ確認が得られない。いずれ、「F」囊摘出は BGG 抗体価の上昇を著明に阻止することが認められる。

V 各摘出群の結核病変

孵化直后各摘出したニワトリ・ヒナの死菌感作后5週目にヒト型結核生菌 10 mg を静注して、その後、5週目の各器官の結核病変を検索したのが表8である。胸腺摘出群の「F」囊, 「F」囊摘出群の胸腺, 非摘出群の胸腺

および「F」囊, それに、各群の虫垂には全く結核病変がみられない。また、腎にも胸腺・「F」囊摘出群の1例, 非摘出群の1例のほかは結核病変が認められない。各群の脾, 肝に同じ程度の結核結節形成が多数みられ、この結節は決して大きいものではなく、割合に孤立して、互いに融合した像を呈するものは非常に少ない(写真4, 5)。なお、少数例ではあるが乾酪化がみられた(写真6)。肺の病変をみると各摘出群が非摘出群に比較して軽度である。さらに、屠殺時の上記ニワトリ・ヒナの脾重量を測定してみると表9のごとくである。胸腺摘出によって脾重量が随伴して減少している様相をなし、「F」囊摘出群, 非摘出群の脾重量に対比して胸腺摘出

表8 各摘出ニワトリの結核病変

	胸腺・「F」囊摘出群									非摘出群								
	No.	胸腺	F囊	脾	肝	肺	腎	虫垂		No.	胸腺	F囊	脾	肝	肺	腎	虫垂	
胸腺摘出群	102	/	-	+	+	-	-	-	胸腺・「F」囊摘出群	105	/	/	+	+	+	+	-	
	103	/	-	+	+	-	-	-		131	/	/	+	+	-	-	-	
	106	/	-	+	+	-	-	-		132	/	/	+	-	-	-	-	
	108	/	-	+	+	-	-	-		136	/	/	+	+	-	-	-	
	144	/	-	+	+	+	-	-		146	/	/	+	+	-	-	-	
	168	/	-	-	-	-	-	-		152	/	/	+	-	-	-	-	
	169	/	-	+	+	+	-	-		153	/	/	+	+	+	-	-	
	171	/	-	+	+	-	-	-		164	/	/	+	+	-	-	-	
	175	/	-	+	+	-	-	-		352	/	/	+	-	-	-	-	
「F」囊摘出群	100	-	/	+	+	-	-	-	非摘出群	101	-	-	+	+	+	-	-	
	116	-	/	+	+	+	-	-		111	-	-	+	+	+	-	-	
	137	-	/	+	+	-	-	-		117	-	-	+	+	+	-	-	
	141	-	/	+	+	-	-	-		128	-	-	+	+	+	-	-	
	142	-	/	+	+	+	-	-		129	-	-	+	+	+	-	-	
	147	-	/	+	+	-	-	-		130	-	-	+	+	+	-	-	
	154	-	/	+	+	+	-	-		138	-	-	+	+	-	-	-	
	157	-	/	+	+	+	-	-		151	-	-	+	+	+	+	-	
	159	-	/	+	+	-	-	-		290	-	-	+	+	+	-	-	
										291	-	-	+	+	-	-	-	
								340	-	-	+	+	+	-	-			
								341	-	-	+	+	+	-	-			

表9 各摘出ニワトリ・ヒナの脾重量

	脾 (g)	体量 (g)	脾/体重
胸腺摘出群	2.09	1713	0.00123
「F」囊摘出群	3.01	1826	0.00165
胸腺・「F」囊摘出群	2.35	1848	0.00127
非摘出群	3.14	1956	0.00161

表 10 摘出時期と結核病変程度

	No.	フ化後 摘出日	胸 腺	F 囊	脾	肝	肺	腎	虫 垂
胸 腺 摘 出 群	401, 402, 322	3	/	-	卅	卅	-	-	-
	424, 334	5	/	-	卅	卅	卅	+	-
	266, 267	7	/	-	卅	卅	+	-	-
	270, 272	10	/	-	卅	+	-	-	-
	279, 281	14	/	-	卅	卅	卅	-	-
	283, 284	21	/	-	-	卅	卅	+	-
「F」 囊 摘 出 群	329, 405, 408	3	-	/	卅	卅	+	-	-
	261, 262	5	-	/	卅	卅	+	-	-
	264, 265	7	-	/	卅	卅	+	+	-
	275, 276	10	-	/	卅	卅	卅	-	-
	278, 282	14	-	/	卅	卅	+	+	-
	285, 286	21	-	/	卅	卅	+	+	-
胸 腺・ 「F」 囊 摘 出 群	324, 403	3	/	/	卅	卅	+	-	-
	404, 339	5	/	/	卅	卅	卅	-	-
	269, 430	7	/	/	卅	卅	卅	卅	-
	273, 274	10	/	/	卅	卅	+	-	-
	277, 280	14	/	/	卅	卅	+	-	-
	288, 289	21	/	/	卅	+	+	-	-

群、胸腺・「F」囊摘出群のそれが約75%を占有しているにすぎなかった。

つぎに、孵化後適宜な時期に各摘出を行なって、前記の症例と同様の方法で生菌静注して結核病変を検索した(表10)。各摘出群とも孵化後3日目摘出例以下5, 7, 10, 14, 21日目摘出例相互間に結核病変の性状、強弱に殆んど差がなく、特徴的結果を求めることが出来なかった。

## 考 按

### I 各摘出群の生長過程

孵化直後の胸腺、「F」囊、胸腺・「F」囊摘出による生長過程に与える影響を体重増加の推移を指標として検索した。各摘出群は出血などの手術侵襲によって大部分が全身状態悪く最初の餌付けが遅延する。だいたい孵化後2週目あたりまで非摘出群に比較して体重の増加率がよくない。その後、例えば胸腺摘出群についてみると、4週令から8週令までは非摘出群と大差ないほど生長するが、その時期を過ぎると漸次その差が出て来て、24週令に達すると非摘出群の83%の体重になる。これは他の摘出群においても類似の傾向がみられる。山口等<sup>11)</sup>も各摘出群の发育について6~8週令までの平均体重は対照群に較べて有意差はないが、その後、次第に发育差が

現われて20週令になると15~30%の減少をみている。さらに、奥山<sup>12)</sup>は23週令で、やはり約30%の差を報告している。しかし、この報告は飼育方法に問題点があったのか対照群をも含めて全体的に生長の遅れがあった。マウス、ラット、雄ハムスターの新生仔胸腺摘出でみられるようなwasting diseaseは、家兎、モルモットと同様にニワトリ・ヒナでは認められない。一方、孵化卵に19ノルテストステロン接種によるホルモンの「F」囊摘出をしたニワトリ・ヒナではwasting diseaseが惹起される。このことは雌ハムスターにテストステロン投与することによって雄ハムスターと同頻度に発症することから、内分泌系と胸腺とを切り離して考察することは当を得たものとは思われない。いずれにせよ、ニワトリ・ヒナでwasting diseaseを発症させるには胸腺、「F」囊の完成時期の解卵17~19日目までに摘出する必要があると考える。

### II ヒト型結核菌に対するニワトリ・ヒナのツベルクリン反応

ニワトリは表皮、真皮、皮下組織が貧弱で皮内反応を行なうには適さない。これは奥山<sup>22)</sup>も述べているが、Jankovic等<sup>10)</sup>は腸腹の皮膚での「ツ」反応を観察し、対照としての生食水によるものとの差はみられるが、反

応そのものが弱く、また、組織像でも著変がなかったと報告している。さて、肉垂における「ツ」反応をみると、肉眼的には反応の増強につれて赤味が褪色され蒼白化し、浮腫による腸腫脹が著明となる。組織学的にみると、「ツ」注射後3時間では所見が認められないが、6時間目になると静脈周辺部に軽度の多核球の浸潤がみられるようになる。12時間目には多核球の浸潤が一層増加し、24時間目に至ると静脈周囲はもちろんのこと、皮下組織の粗鬆部にも多量の単核球が集積してくる。一方、多核球が少々減少してみえる。そして皮下組織の浮腫による膨化が顕著である。48時間目では多核球が大方消失して殆んどが単核球の浸潤が主である。72時間目に達すると多少の単核球浸潤が残存するほかは殆んど修復して来る。これは「ツ」反応を細胞性反応の観点からみて諸家<sup>22-25)</sup>が初期に白血球性反応、後期に単核球性反応とした知見に一致するし、また、後期の「ツ」反応局所に幼若類上皮細胞性性格をもつ単核球の出現を認めたと共に、反応の形態はウサギ、モルモットのそれと類似している。

### III 各摘出群のツベルクリン反応の発現

まず、孵化時胸腺摘出群の「ツ」反応の陽転率をみると、感作後1, 2週で陽性を示したものがなく、3週後に1例だけが反応したのみである。これに比較して非摘出群が3週以後全例が陽性を示していることから胸腺摘出によって感作後4週目までの「ツ」反応の発現を90%とかなり高度に抑制出来た。Jankovic等<sup>10)</sup>も同様にかなりの抑制効果を認め、奥山等<sup>26)</sup>はトリ型結核菌で感作して約77%の抑制を報告している。一方、哺乳類の胸腺摘出したマウス<sup>27, 28)</sup>、ラット<sup>29, 30)</sup>、モルモット<sup>31)</sup>でウシ血清アルブミンおよび「ツ」を抗原とした遅延型アレルギー反応性の低下がみられるが、鳥類いわゆるニワトリの場合は胸腺が遅延型アレルギー反応性の成立にはあまり関与せず、移植免疫能の成立にのみ関与しているという報告もみられる<sup>15)</sup>。これはニワトリでwasting diseaseが起らないことと鑑みて、孵化以前に胸腺が一部の免疫能にすでに賦与しているという可能性から当然推論できる。要するに、胸腺摘出によって流血中、脾白髄およびリンパ装置内の小リンパ球減少がみられ<sup>11, 27, 32-36)</sup>、その小リンパ球に依る免疫能の低下は当然推測され、手術的胸腺摘出が遅延型アレルギー反応性の発達を完全に阻害することができないにせよ、摘出時に胸腺の取り残しがあればかなりの抑制効果をあげることができる。

「F」囊摘出群においては感作後1週目で67%、4週目では33%とある程度の抑制がみられた。しかし、ニワトリには胸腺、「F」囊支配系の2つのリンパ系統が

存在し、遅延型アレルギーはもっぱら前者が統率していることは、Jankovic等<sup>9, 10)</sup>の手術的「F」囊摘出ヒナでは「ツ」反応の陽転化が障害なくみられたという成績を述べるまでもなく周知のことである。他方、Warner等<sup>15)</sup>がホルモンの「F」囊摘出で「ツ」反応の発現を完全に阻止している。このことはテストステロン処理が脾や胸腺の重量増加にある程度の障害を与えることや<sup>37)</sup>、新生仔胸腺摘出雌ハムスターに注射することによってwasting diseaseを起こさせることから、テストステロンと胸腺との繫縛だけとして一掃することに無理な面が窺われる。本実験で「F」囊摘出によりある程度「ツ」反応の成立を阻止できた事実から、当該の2つの系統が全く自立しているのではなく、相互作用によって機能を演じているものと考えたい。Burnet<sup>38)</sup>も胸腺由来細胞が抗原刺激で特異的に増殖するが、自らは抗体産生細胞とはならず、骨髄由来細胞へ必要刺激を伝達して、これが抗体産生細胞へと変ずると推論している。

胸腺・「F」囊摘出群では感作後3週目までは完全に陽転化を阻止し、4週目でも1例の陽性例があるだけである。これは前述したそれぞれの影響の和であって、当然、遅延型アレルギー反応の阻害が著明にみられるのは言及するまでもない。

つぎに、各摘出時期と「ツ」反応の発現の関連であるが、胸腺摘出についてみると、成熟動物の場合は摘出によって免疫能の低下がみられないのが通常である。本実験では孵化後21日目に施行したにもかかわらず陽性化しない1例があったが、概して、10日目までに施行すれば「ツ」反応の発現を阻止できる結果がみられた。Good等<sup>33)</sup>はマウスで生後30日目の胸腺摘出でも移植免疫能の低下をみているし、Arnason等<sup>29)</sup>もラットで類似の結果を認めている。このように胸腺摘出を新生時期に行なわなくても細胞性免疫を抑制することができることから、つまり、ニワトリを含めて胸腺の関与で遅延型アレルギー反応能の成立をみるまでには、ある一定期間が必要なのかもしれない。

「F」囊摘出時期と「ツ」反応の発現との関係であるが、摘出日によっての差はみられない。遅延型アレルギー反応の障害が胸腺よりも「F」囊に重要な連繋があるということがあるということが正道ならば、「F」囊が細胞性免疫に関与する時期は孵化後3日目以前に完了しているものと推論できる。さらに、胸腺・「F」囊摘出時期についてみると約7日目まで抑制された。胸腺摘出のみで10日目まで「ツ」反応発現抑制がみられ、「F」囊を摘出することによってその期間が短縮されている結果がみられる。この成因を論述するほどの症例でもない

が、胸腺摘出によって「ツ」反応を抑制している引金が「F」囊摘出によってゆるめられることになり、その期間を短縮したと考えられる。すなわち、この結果からは前述のごとく、胸腺も「F」囊も遅延型アレルギー反応の発現について、個別的に分離して考えることは正しくないと思惟する。

#### IV 各摘出群と血清抗体産生能

##### イ) 感作血球凝集素価

血清抗体と胸腺の関係は Hammer 以来、かなり古い時代から検索されているが、成熟動物での胸腺摘出によって影響されないということであった。その後、新生時胸腺摘出でマウス、ラットおよびウサギの血清抗体産生能の低下が報告されている<sup>27,33,39~41)</sup>。しかし、マウスでチフスワクチン、肺炎双球菌に対する血清抗体価は新生時胸腺摘出で低下しないばかりか、むしろ、上昇を示す報告<sup>42,43)</sup>もあり一定していない。一方、ニワトリでは胸腺が血清抗体産生能に関与するのではなく、もっぱら、「F」囊が関与しているといわれている<sup>7,11,35,37,44~48)</sup>。本実験では M-D 法によって感作血球凝集素価を検索したが、感作後 1~4 週を通じて胸腺・「F」囊、「F」囊、胸腺摘出群の順に M-D 抗体価が抑制されている結果がみられた。「F」囊摘出群ではかなりの低下があるのは言及するまでもなく、さらに、「F」囊摘出に胸腺摘出の追加によって一層の抑制が観察されることから、ニワトリにおいても孵化後 14 週以内では胸腺が血清抗体産生能に無関係でないことを示した。これは Isakovic 等<sup>49)</sup>もみている。

つぎに、「F」囊摘出時期と血清抗体産生能との関係であるが、本実験では孵化後 5, 10 日目の摘出群が非摘出群に近い値を示し、10, 14 日目摘出群が感作後 1, 2 週目で 1, 3, 5 日目摘出群よりかなり低値を呈示するなど、摘出時期と血清抗体産生能との関連性は求められなかった。このことは、Cooper 等<sup>50)</sup>が孵化前 2, 3 日目、孵化時の「F」囊摘出で IgG 合成能抑制をみていることから血清抗体産生能に関する「F」囊依存性の免疫グロブリン産生系がかなり早期に確立されると推察される。

##### ロ) 抗 BGG 抗体価

前項で血清抗体産生能と各摘出群については論じたところである。さらに、敢えて抗 BGG 抗体価を洗降反応で検討した。胸腺摘出群の値は非摘出群とほぼ同様の値を示した。一方、「F」囊、胸腺・「F」囊摘出群の値はかなり抑制されていた。感作血球凝集素価にあつては胸腺摘出によって抗体価低下を助長していたが、この成績では逆作用しているごとくみえる。この作用については症例をさらに多くし、追試する必要がある。これまで諸

家<sup>8,35,45)</sup>が BSA に対する抗体価が「F」囊摘出で著明に低下することを報告している。

#### V 各摘出群と結核病変

ニワトリではヒト型結核菌に感染し難いことはかなり古い時代からいわれ、正書には病原性がないと掲載されている<sup>51)</sup>。このようにニワトリにヒト型結核菌を用いた実験が非常に少ない。深井<sup>52)</sup>はニワトリに 1~10 mg のヒト型結核菌を静注して各器官の結核像をみているが、静注後 5~8 日目に肺、肝に類上皮細胞結節を認め、28 日目には全く消褪するし、再感染させると類上皮細胞結節形成が早いし、また、消褪するのも早いが決して乾酪化像が認められないと述べている。本実験では各群とも胸腺、「F」囊、虫垂には結核病変は全く認められず、腎でも非常に少ない。しかし、脾と肝についてはかなりの類上皮細胞結節形成が観察され、また、少ないが乾酪果形成が認められる。各摘出の影響による病変度の差は確認できなかった。成因的証明は求められないが、肺だけが非摘出群に対比して各摘出群が軽度であった。武谷等<sup>53)</sup>はマウスで胸腺摘出すると結核病巣も病理組織学的に正常の結核結節とやや異なるし、感染防禦も低下することを報告している。遅延型アレルギー反応の抑制と感染症の免疫阻止とは常に並行していると考えられるが、ニワトリではその差が観察できなかった。さらに、孵化後適宜な時期の各摘出による結核病変への影響を検索したが、1, 3, 5, 7, 10, 14, 21 日目摘出例はほぼ同様の組織所見を呈し有意の差は求められなかった。

つぎに、結核感染ニワトリ・ヒナの脾重量を各摘出群でみると、胸腺摘出によって約 25% の重量減少が得られた。他方、「F」囊群はわずかながら非摘出群よりも重量増加が認められる。周知のようにマウスでは新生時胸腺摘出によって末梢リンパ組織重量が減少するごとく脾重量も減少する<sup>54~59)</sup>。ニワトリでも胸腺摘出によって脾重量減少が胸腺依存性小リンパ球減少に起因し、上記の結果が得られたと考えられる。「F」囊摘出群の重量増加は感染反応の脾腫大とみられる。

これまで列記してきたことから、ニワトリ・ヒナでは胸腺支配系と「F」囊支配系の 2 つのリンパ系統が、それぞれ末梢リンパ装置に免疫能を賦与する機能があることが認められた。然らば、いかなる機序に基づいて適格性を与えるかである。まず、胸腺については可能性として、胸腺内で免疫適格細胞が直接産生され、これが末梢リンパ組織へ到着し増殖する、いわゆる遊走細胞が免疫適格性を保有しているという考え方である。他方、胸腺から液性因子が産生され流血を介して末梢リンパ組織に作用し、免疫適格細胞の成熟を促す形体である。さらに、

「F」囊についても全く同様の機能があると考えられる。そこで、これらの免疫機構の本質を検索する常套手段として、それぞれの器官摘出によってみられる欠落症状を知るのが得策である。

胸腺摘出が遅延型アレルギー反応に対する影響の根源はリンパ球減少に帰結している。これは細胞の游走阻害からみても、遅延型アレルギー反応を誘起する抗原が感作リンパ球に特異的に働き、幼若化し、非特異的細胞障害因子を産生し、近傍の細胞を障害していくことから遅延型アレルギー反応とリンパ球の関連性が証明できる。さて、考按 IV で論じたごとく、胸腺摘出と血清抗体との関連についてみると、抗原の種類によって抗体産生能の低下、不変、上昇というように一定の傾向を示さない。これから考えられることは、それぞれの免疫グロブリンに属する抗体の相異によって、胸腺内細胞が選択的に情報伝達をしている可能性である。

つぎに、「F」囊摘出によって脾の胚中心の消褪、形質細胞の減少がみられるのは周知である。したがって、形質細胞が血中グロブリン抗体、とくに 7s 抗体の形成者であることは疑う余地のないことから、いわゆる低または無 $\gamma$ グロブリン血症がみられ、血清抗体産生能抑制は当然生起され得る。本実験で「F」囊摘出によってある程度遅延型アレルギー反応性の抑制がみられたのは、「F」囊情報因子が形質芽細胞から形質細胞形成を促すばかりでなく、抗原刺激によるリンパ球幼若化過程に働き、細胞性免疫を遂行する免疫適格細胞にも何らかの影響を与えることを示唆する。

今まで、哺乳類では細胞性免疫が血清抗体産生に先行するという考え方が一般的であったが、本実験では細胞性免疫の成立時期よりも血清抗体産生能に関する「F」囊依存性の免疫グロブリン産生時期が早いことが観察された。このことは、ニワトリ・ヒナでは「F」囊となる内腔皺襞からリンパ濾胞形成が完了するのは孵卵 17 日目で、胸腺が所々にハツサル小体をもった類リンパ濾胞形成とほとんど同時期であるにも拘らず、「F」囊による免疫能の確立が先行しているものと考えられる。

以上、ニワトリ・ヒナにおいては胸腺依存系と「F」囊依存系由来細胞の主体性は細胞性免疫、血清抗体産生の分担作用であるにしても、免疫情報を免疫適格細胞に与える時点で、各々が一定方向づけられた免疫適格細胞にのみ反応性を稼働するばかりでなく、2つの系統が少なからず干渉し合い、相互に作用して、より機能的な免疫反応遂行細胞へと分化させ、免疫機構の全体性を体形づけていると思われる。つまり、いわゆるリンパ細胞系と形質細胞系の2段階構えの体制で生体防禦機構を構築し

ていると考えるのである。

## 結 語

ニワトリ・ヒナで免疫中枢とされる胸腺、「F」囊を孵化時摘出により、遅延型アレルギー反応の発現および血清抗体産生能におよぼす影響を追求し、さらに、末梢リンパ装置への情報時期確認に併せて、ヒト型結核菌によるニワトリでの結核アレルギー反応を検索した。

### 1) 各摘出群の生長過程

生長過程を体重の推移を指標とした。各摘出群は8週令まで非摘出群と大差ないが、10週令より差がでてきて、24週令では胸腺摘出群 17%、「F」囊摘出群 12%、胸腺・「F」囊摘出群 16% の体重減少がみられた。

### 2) ヒト型結核菌に対するニワトリ・ヒナのツベルクリン反応

ヒト型結核菌感作ニワトリ・ヒナの肉垂に「ツ」注射すると、6時間目より血管周辺部を中心として多核球の浸潤がみられ、24時間目になると多核球の浸潤が減弱し、単核球の浸潤が一層増強し浮腫も著明となる。そして、72時間で大方の所見が消褪する。

### 3) 各摘出群のツベルクリン反応の発現

感作後 1, 2, 3, 4 週の「ツ」反応陽転率をみた。胸腺摘出群では 4 週目までの「ツ」反応の発現抑制は 90%、「F」囊摘出群は 33%、胸腺・「F」囊摘出群は 89% であった。つぎに、「ツ」反応と摘出時期をみると、胸腺摘出を孵化後 10 日目まで行なうことによって「ツ」反応発現を阻止できたが、「F」囊摘出では抑制はみられず、胸腺・「F」囊摘出で 7 日目まで抑制効果が認められた。これより細胞性免疫よりも血清抗体産生の成立時期が早いことが観察された。

### 4) 各摘出群と血清抗体産生能

イ) 感作血球凝集素価を M-D 法でみると、感作後 1~4 週とも胸腺・「F」囊、「F」囊、胸腺摘出群、非摘出群の順に抗体価抑制がみられた。さらに、孵化后经日の「F」囊摘出と抗体価の関係をみたが有意の差は認められなかった。

ロ) 抗 BGG 抗体価を沈降反応でみると、「F」囊摘出群、胸腺・「F」囊摘出群では著明に抗体価抑制が認められた。

### 5) 各摘出群の結核病変

感作後 5 週目にヒト型結核生菌を静注し、各群の結核病変を検索すると、各群の脾、肝に同程度の結核結節形成が多数みられ、少数例では乾酪巣も観察された。さらに、脾重量を測定してみると胸腺摘出群、胸腺・「F」囊摘出群は約 20% の減少がみられるが、「F」囊摘出群は

むしろ増加していた。

6) 以上から胸腺依存系と「F」囊依存系の由来細胞の主体性は細胞性免疫、血清抗体産生の分担作用であるが、しかし、全く隔絶しているのではなく、2つの系統

が相互作用して免疫情報を免疫適格細胞に与え、リンパ細胞系と形質細胞系へと分化し、免疫機構の成立を体制化しているものと考える。

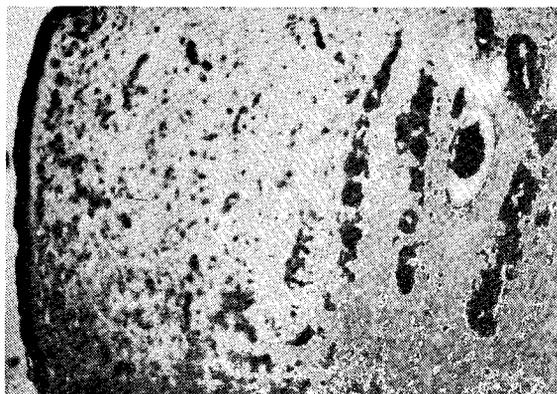


写真 1 「ツ」注射后 3 時間目の肉垂。所見なし。

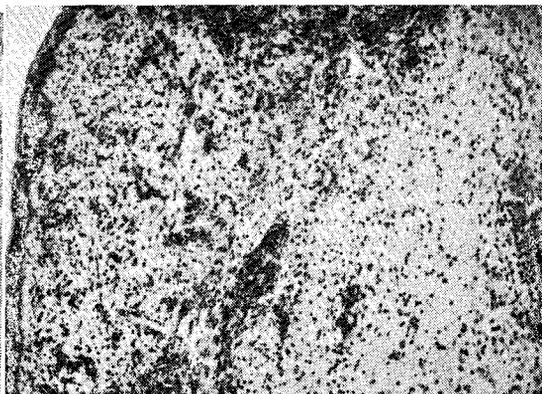


写真 4 結核生菌注射后 5 週目の脾。類上皮細胞による著明な結節形成。

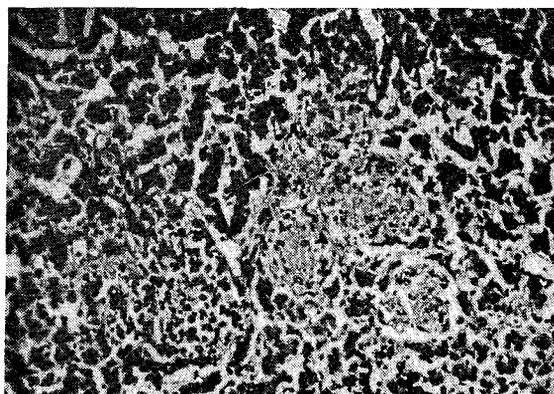


写真 2 「ツ」注射后 6 時間目の肉垂。血管周辺部を中心とする多量の多核球浸潤。

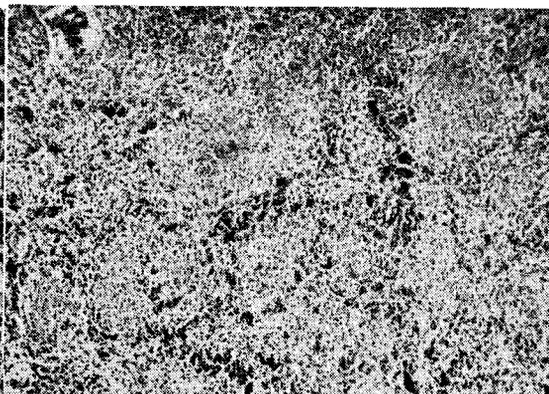


写真 5 結核生菌注射后 5 週目の肝。類上皮細胞による孤立性結節形成。



写真 3 「ツ」注射后 24 時間目の肉垂。類上皮細胞性性格をもつ単核球浸潤。

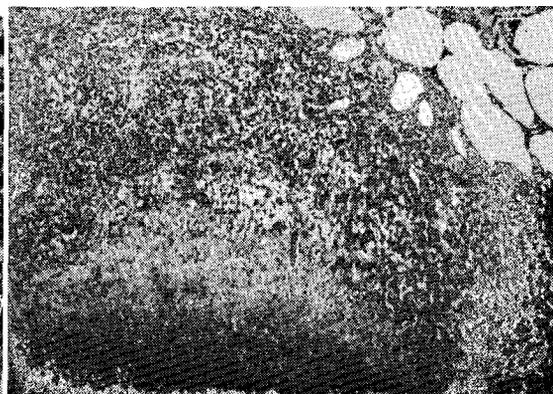


写真 6 結核生菌注射后 5 週目の肺。巨細胞を多数周辺部にもつ広範な乾酪巣形成。

## 文 献

- 1) Miller, J. F. A. P.: *Lancet*, **11**, 748, 1961.
- 2) Glick, B., Chang, T. S. & Jaap, R. G.: *Poultry Sci.*, **35**, 224, 1956.
- 3) Szenberg, A. & Warner, N. L.: *Nature*, **194**, 146, 1962.
- 4) Cooper, M. D., Peterson, R. D. A. & Good, R. A.: *Nature*, **205**, 143, 1965.
- 5) Glick, B.: *Poultry Sci.*, **35**, 1145, 1956.
- 6) Chang, T. S., Rheins, M. S. & Winter, A. R.: *Poultry Sci.*, **36**, 736, 1957.
- 7) Mueller, A. P., Wolfe, H. R. & Meyer, R. K.: *J. Immunol.*, **85**, 172, 1960.
- 8) Mueller, A. P., Wolfe, H. R., Meyer, R. K. & Aspinall, R. L.: *J. Immunol.*, **88**, 354, 1962.
- 9) Jankovic, B. D., Isvaneski, M., Milosevic, D. & Popeskovic, L. J.: *Nature*, **198**, 298, 1963.
- 10) Jankovic, B. D. & Isvaneski, M.: *Int. Arch. Allergy*, **23**, 188, 1963.
- 11) 山口康夫, 鈴木八重子, 高橋一二, 安日思虹, 隅田捷利: *日本細菌学雑誌*, **19**, 447, 1964.
- 12) Meyer, R. K., Rao, M. A. & Aspinall, R. L.: *Endocrinol.*, **64**, 890, 1959.
- 13) Glick, B. & Sadler, C. R.: *Poultry Sci.*, **40**, 185, 1961.
- 14) 山口康夫, 鈴木八重子, 安日思虹, 秋元佑介: *医学のあゆみ*, **64**, 491, 1968.
- 15) Warner, N. L. & Szenberg, A.: *The Thymus in Immunology*, p. 395, Hoeber-Harper, New York, 1964.
- 16) 曾良忠雄, 川出由己, 山本正・訳: *実験免疫化学*, p. 404, 岩波書店, 東京, 1965.
- 17) 奥山春枝, 太田明彦, 森川和雄: *結核の研究*, **20**, 19, 1964.
- 18) 小野勝男, 高橋義夫: *結核の研究*, **9**, 1, 1953.
- 19) Goodman, M., Wolfe, H. R. & Nortpn, S.: *J. Immunol.*, **66**, 225, 1951.
- 20) Goodman, M. & Wolfe, H. R.: *J. Immunol.*, **69**, 423, 1952.
- 21) 奥山信一: *最新医学*, **22**, 1965, 1967.
- 22) Zinsser, H.: *J. Exp. Med.*, **34**, 495, 1921.
- 23) Dienes, L. & Mallory, T. B.: *Am. J. Path.*, **8**, 689, 1932.
- 24) 天野重安: *血液学の基礎 (上巻)*, p. 723, 丸善出版, 東京, 1948.
- 25) 仙場博: *礼医紀要*, **2**, 132, 1951.
- 26) 奥山信一, 佐藤正弘, 藤原愛子, 高橋邦文: *抗研誌*, **19**, 103, 1967.
- 27) Jankovic, B. D., Waksman, B. H. & Arnason, B. G.: *J. Exp. Med.*, **116**, 159, 1962.
- 28) Arnason, B. G., Jankovic, B. D., Waksman, B. H. & Wennersten, C.: *J. Exp. Med.*, **116**, 177, 1962.
- 29) Arnason, B. G., Jankovic, B. G. & Waksman, B. H.: *Nature*, **194**, 99, 1962.
- 30) Messoni, M.: *Lancet*, **2**, 180, 1964.
- 31) 大藤真, 河西浩一, 有森茂, 東 悟, 沼田尹典: *結核*, **40**, 74, 1965.
- 32) Waksman, B. H., Arnason, B. G. & Jankovic, B. D.: *J. Exp. Med.*, **116**, 187, 1962.
- 33) Good, R. A., Dalmaso, A., Martinez, C., Archer, O. K., Pierce, J. C. & Papermaster, B. W.: *J. Exp. Med.*, **116**, 773, 1962.
- 34) Jankovic, B. D. & Isakovic, K.: *Int. Arch. Allergy*, **24**, 278, 1964.
- 35) Cooper, M. D., Peterson, P. A., South, M. A. & Good, R. A.: *J. Exp. Med.*, **123**, 75, 1966.
- 36) 伊藤隆: *最新医学*, **22**, 1943, 1967.
- 37) Pierce, A. E. & Long, P. L.: *Immunology*, **9**, 427, 1965.
- 38) Burnet, F. M.: *Nature*, **218**, 426, 1963.
- 39) Archer, O. K. & Pierce, J. C.: *Fed. Proc.*, **20**, 26, 1961.
- 40) Miller, J. F. A. P.: *Proc. Royal Soc., Ser. B*, **156**, 415, 1961.
- 41) Miller, J. F. A. P.: *Adv. Immunol.*, **2**, 111, 1962.
- 42) Humphery, J. H.: *Immunology*, **7**, 417, 1964.
- 43) 小野三郎: *日血会誌*, **27**, 166, 1964.
- 44) Graetzer, M. A., Wolfe, H. R., Aspinall, R. C. & Meyer, R. K.: *J. Immunol.*, **90**, 878, 1963.
- 45) Meyer, R. K., Aspinall, M. A., Graetzer, M. A. & Wolfe, H. R.: *J. Immunol.*, **92**, 446, 1964.
- 46) Jankovic, B. D. & Leskovitz, S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **118**, 1164, 1965.
- 47) Pierce, R. L. S. & Ackerman, G. A.: *Science*, **147**, 1307, 1965.
- 48) Arnason, B. G. & Jankovic, B. D.: *J. Immunol.*, **99**, 917, 1967.
- 49) Isakovic, K. & Jankovic, B. D.: *Int. Arch. Allergy*, **24**, 296, 1964.

- 50) Cooper, M. D., Cain, W. A., Alter, P. T. V. & Good, R. A.: *Int. Arch. Allergy*, **35**, 242, 1969.
- 51) 東昇(編): 病原微生物学, p. 294, 医学書院, 東京, 1960.
- 52) 深井謙輔: 未発表, 1945.
- 53) 武谷健二, 森良一, 野本亀久雄: *アレルギー*, **14**, 250, 1965.
- 54) Metcalf, D.: *Brit. J. Haemat.*, **6**, 324, 1960.
- 55) 中本明良: *日血会誌*, **20**, 179, 1957.
- 56) 横路謙次郎: *日血会誌*, **27**, 189, 1964.
- 57) 大谷敏夫, 清水凡生: *最新医学*, **20**, 647, 1965.
- 58) Parrott, D. M. V., Sousa, M. A. B. D. & East, J.: *J. Exp. Med.*, **123**, 191, 1966.
- 59) 伊藤隆, 星野洗, 上野冬生, 阿部和厚, 川上正子: *解剖誌*, **42**, 146, 1967.
- 60) 市村守: *慶応医学*, **45**, 571, 1967.