



Title	抗体産生機構に関する免疫病理学的研究：第8報 Adjuvant作用機序に関する実験的研究
Author(s)	菊地, 由生子; KIKUCHI, Yuko; 奥山, 春枝 他
Description	
Citation	結核の研究, 31, 15-30
Issue Date	1971
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26810
Type	departmental bulletin paper
File Information	31_P15-30.pdf



抗体産生機構に関する免疫病理学的研究

第8報 Adjuvant 作用機序に関する実験的研究*

菊 地 由 生 子
 奥 山 春 枝
 森 川 和 雄

(北大結核研究所病理部)

Freund¹⁾ が Freund's complete adjuvant を創案したのが1947年、以来免疫増強法として今日広く免疫畑において使用されている。従来、この adjuvant に含まれている油性成分と結核死菌が非特異的に抗体産生を増強させると考えられて来た。しかしその後通常の蛋白質でもこの complete adjuvant を混じて接種すると抗体産生とは別に、その蛋白質に対し遅延型に感作されるという事が見出されている。つまり、同じ蛋白質が全く異った感作の道を通して働くことがわかったのである。また近時は自己抗体、殊に抗臓器抗体の実験的産生にもこの complete adjuvant を使うことが、実験的成功の鍵だとさえ考えられるようになって来た。こうなると単に抗体産生の非特異的増強作用だけでは、その感作機構の成立の説明が難しい。つまり結核菌が本来有している遅延型感作抗原が、結核菌を混ぜることによって他種の蛋白質の抗原活性までも変換させたと考えられる成績である。

それでは一体 complete adjuvant はどのようにして生体にそのような特殊な作用を有しているのだろうか。Freund が1956年に記した原著“*The mode of action of immunologic adjuvant*”²⁾をみると、どのようにして adjuvant effect がえられるか、また多くの delayed の感作法の場合にどのような実験事実があるかという記載がこれであって、病理学的にどのような機転で抗体産生が増強されるかについては殆んど記載していない。形質細胞が特に増加するという事実のみしか adjuvant effect の根本にふれていない。

問題はいかなる機構で抗体産生が増強されるかということよりも、いかにして抗体産生を行なうはずの蛋白質が遅延型に感作する力をうるかということに偏っているかにみえる。

われわれはこの第8報において complete adjuvant 加

抗原注射による注射局所と所属リンパ節における抗体反応の形態学的推移を、抗原、抗体の消長、血清抗体、皮内反応性の変動とから追求し、形態学からみた adjuvant 作用機序解明の一助にしたいと考えた。なおこの報告においては adjuvant 効果の抗体産生増強のみにふれることとし、遅延型に感作させる機構については別報にゆずることとした。

なお complete adjuvant の中には結核死菌が混入されている。従って complete adjuvant 加抗原感作の場合には、その抗原物質に対する抗体反応と同時に、われわれが永年に亘って調べて来た結核菌体成分に対する抗体反応も起こって来るのである。従ってわれわれは、2種の抗体反応について同時に検索することになったわけである。

実験材料及び実験方法

1. 動物 家兔(体重 2,000~3,000 g)を使用した。
2. 抗原 牛血清より30%硫酸飽和で沈降させて得た γ -globulin (以後 BGG と略す)を抗原として用いた。
3. 感作 (表1) 動物6匹ずつのA~Dの群に分け、次の抗原液で感作した。A群: BGG 20mg の Freund's complete adjuvant (H37Rv 4 mg/ml に入れる)乳濁液。B群: BGG 20 mg/ml の Freund's incomplete adjuvant 乳濁液。C群: BGG 20 mg/ml 生食水溶液。D群: BGG 20 mg/ml と、結核菌を非定型抗酸菌 *mycobacterium marinum*** (10 mg/ml) でおきかえた Freund's complete adjuvant 乳濁液。これらの抗原液を 0.5 ml ずつ両後肢足背皮下に注射して感作した。これらの動物を初感作群として感作後 3, 5, 7, 14及び21日目に種々の試験に供した。

再感作群は、上記のA, C及びD群と同様に感作して

* 本論文内容要旨は第43回日本細菌学会総会シンポジウム“adjuvant 活性”京都(1970)において発表した。

表1 実験群と実験方法

実験群	初 感 作		再 感 作 初 感 作 後 6 週		検 索 (初感作 3, 5, 7, 14, 21日 再感作 6, 24, 48時間, 3, 5, 7日)		
	抗 原	注射部	抗 原	注 射 部	組織学的検索	皮 内 反 応 抗 原	沈 降 反 応 抗 原
A	BGG20mg+Cpt. Adj. (H37Rv 4 mg/ml)	両後肢	BGG 20 mg	両後肢足背	接種局所皮膚 所属リンパ節	BGG 100 μg TPt 10 μg	BGG TPt
B	BGG 20 mg+Inc.Adj.		/	/		各種染色 螢光抗体法	BGG
C	BGG 20 mg	足 背	BGG 20 mg	両後肢足背	BGG		BGG
D	BGG 20 mg+Cpt. Adj. (M. mar. 10mg/ml)		BGG 20 mg	両後肢足背	/	BGG TPt M. mar. OT 50×	BGG TPt M. mar. OT

6週間放置後、BGG 20 mg/ml 生食水溶液を 0.5ml ずつ再び両後肢足背に注射して再感作し、6, 24, 48時間、3, 5及び7日後に試験に供した。

4. 皮内反応

皮内反応抗原は次の3種類を用いた。

- 1) BGG 100μg
- 2) ツベルクリン蛋白 (TPt と略す) 10μg
- 3) Mycobacterium marinum old tuberculin (Mm OT と略す) 50倍液

これらの各抗原を、各々 0.1 ml に生食水で調整し、兎背部の毛をバリカンで剃毛し、抗原注射部位に印をつけて判定のたすけとした。

初感作群は感作後 3, 5, 7, 14, 21日目に、再感作群は 6, 24, 48時間、3, 5, 7日目に反応抗原を皮内に注射し、以後 3, 6, 24, 48時間目に主として発赤の縦横の直径を測定し、その算術平均値をとった。同時に硬結、壊死の程度をも観察し参考とした。

5. 血清抗体価測定

血清抗体価は、皮内反応を行なう直前に心採血により血清を得て、沈降反応重層法で測定した。抗原は、BGG は 1% 溶液の 50 倍稀釈液、ツベルクリン蛋白 (TPt) は、0.1% 溶液を、mycobacterium marinum に対する抗体価測定にはこの菌の Sauton 培地から作った OT の 10 倍稀釈液を用いた。全群について抗 BGG 抗体価を、A 及び D 群は抗 TPt 抗体価もしらべ、D 群は更にこの他に抗 MmOT 抗体価もしらべた。抗体価は、陽性を示した最高の血清稀釈倍数で現わした。

6. 組織学的検索

接種局所皮膚及び所属リンパ節を通常の方法で切片として、H-E 染色、Methylgreen-Pyronin 染色、Azan 染色、及び結核菌染色 (Ziehl 法) を行なって鏡検した。

7. 螢光抗体法による抗原、抗体の検索

初感作群は A, B, C 群について、再感作群は A, C 群について検索した。組織学的検索のために摘出した注射局所皮膚及び所属リンパ節の半分を、95% エタノール低温固定後パラフィン切片を作製した。抗 BGG 抗血清及び結核血清より分離した globulin を Fluorecein isothiocyanate で標識した抗体を用いて、直接法及び間接法で、抗原の存在及び抗体細胞の出現をしらべた。撮影は千代田螢光光源を用いて、(UV-UV フィルター使用)、Ansoco フィルム (ASA 200)、50秒露出で行なった。

成 績

1. 皮内反応の成績

A 初感作群

- 1) BGG 抗原による皮内反応、(図 1, 2)

A 群：感作後 3 日目では、抗原注射 3, 6 時間で 6 ~ 7 mm 直径の発赤をみたが、24, 48 時間で次第に縮小する弱い反応を示した。感作 7, 14 日目では、3, 6, 24 時間と次第に発赤は増大し、48 時間迄に最大径を示す遅延型反応と考えられる発赤をみとめた。一方 B 群では感作 3 日目で反応は極めて弱く、7, 14 日目で最も強いが、14 日目の抗原注射後 48 時間には発赤は縮小する傾向を示した。C 群の adjuvant を加えぬ例では、全般に発赤はよわく、24 時間を peak として縮小する傾向がみられた。

** 本菌は札幌市内熱帯魚売場勤務女子の手指潰瘍より札幌市立病院白取博士によって採取され、本研究予防部で分離、培養した菌採である。

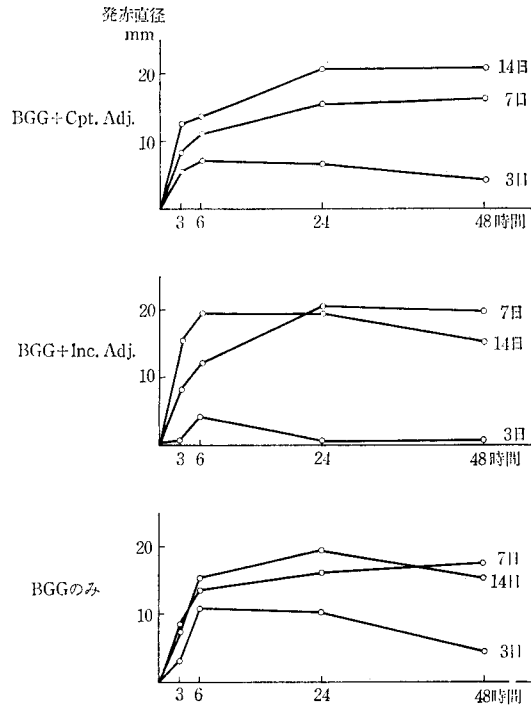


図 1 BGG 免疫家兎の皮内反応の動き (初感作群)

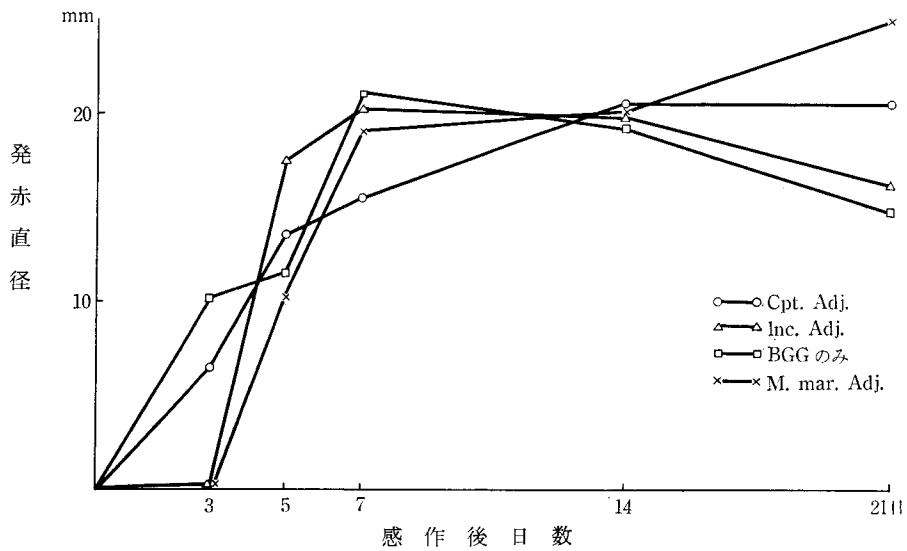


図 2 BGG 抗原皮内反応 (初感作群 抗原注射後24時間値)

以上は反応抗原注射後の時間による皮内反応の動きであるが、これらをまとめて反応抗原注射後24時間の時点における各感作群間の、感作後日数からみた皮内反応の

動きを比較したのが次の図2である。

即ちA群は感作後3, 5, 7日と次第に皮内反応が強くなって、14, 21日目には最高値に達し、B群及びC群は感

作後5又は7日目に急激に強い皮内反応を示して、7、14日最高に達し、以後次第に低下する傾向を示した。又D群すなわち *M. mar.* adj. を加えて感作した群では、A群すなわち結核死菌加 complete adj. を加えた群とほぼ一致した所見を示し、*M. mar.* の adjuvant 作用を暗示した。

2) TPt 抗原による皮内反応

i) A群の complete adj. に加えられた結核死菌による感作程度をみたのであるが、感作後 3、5、7、14日と次第に皮内反応の強さは増強して行く pattern を得た。しかもほぼ抗原注射後24~48時間目を最高値とする遅延型反応を示すものであった。(図3)

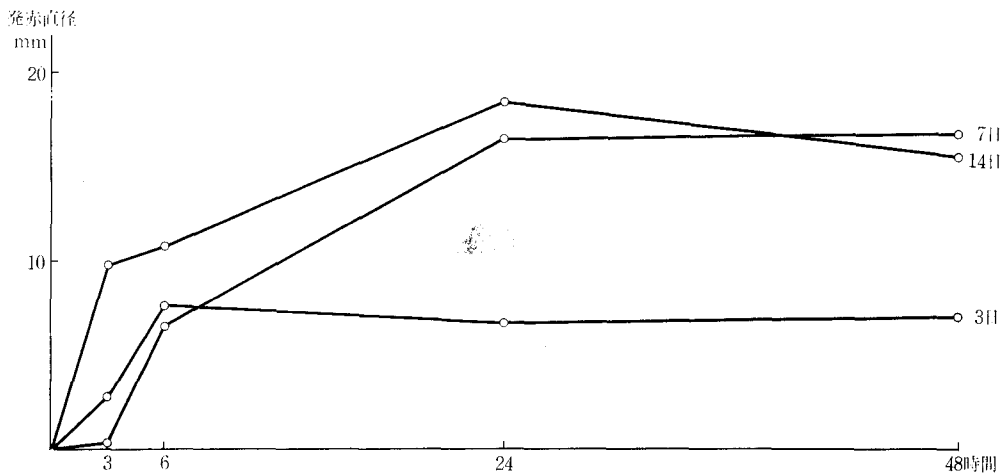


図3 BGG Cpt.Adj. 免疫家兎の TPt 抗原皮内反応 (初感作群)

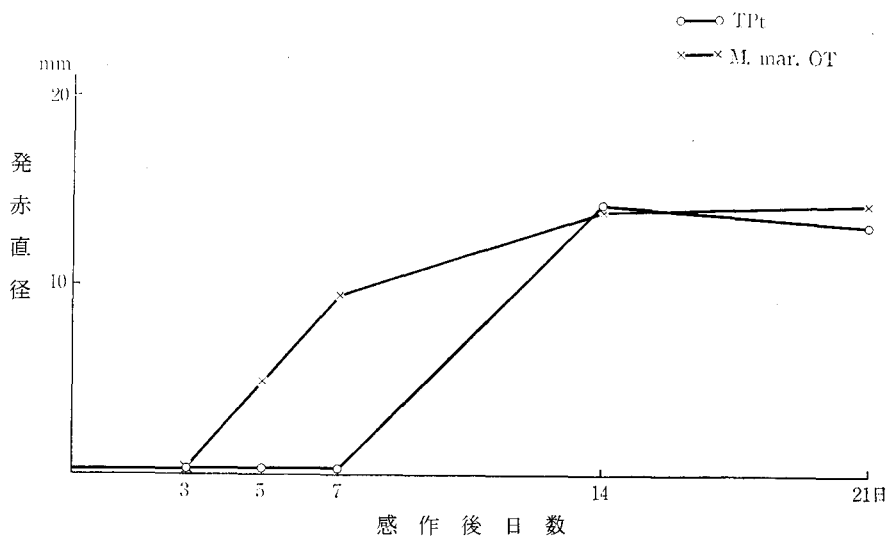


図4 *M. marinum* 死菌加 Cpt.Adj. 免疫家兎の TPt 及び *M. mar.* OT 皮内反応 (初感作群 抗原注射後48時間値)

ii) D群即ち M. mar. complete adj. 加群における TPt 及び M. mar. OT 抗原の皮内反応は図4に示すように、両抗原共に感作後日数の経過に従って反応は増強し、14～21日目に最高に達し、よく平行関係を示した。即ち結核菌H37Rv と非定型抗酸菌 (M. mar.) とは、皮内反応でもその抗原性において明らかな交叉現象を示した。

B 再感作群

1) BGG 抗原による皮内反応

A群：再感作後、5時間目から5日目まで行なった皮内反応の出方は、ほぼ大差なく、7日目に最も強かった。惹起抗原注射後、3～6時間目で相当強い皮内反応が現われ、以後持続する即時型反応を加味した遅延型反応を思わせる反応を示した。(図5)

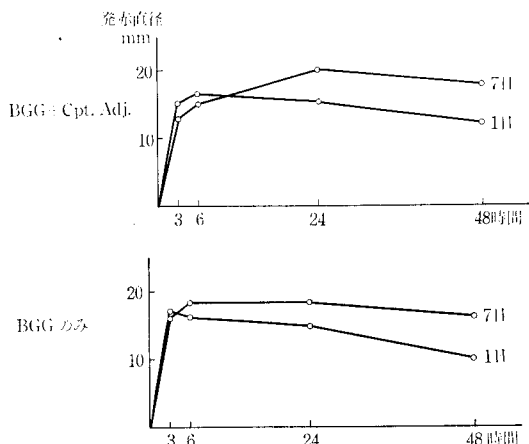


図5 BGG 免疫家兎の皮内反応の動き (再感作群)

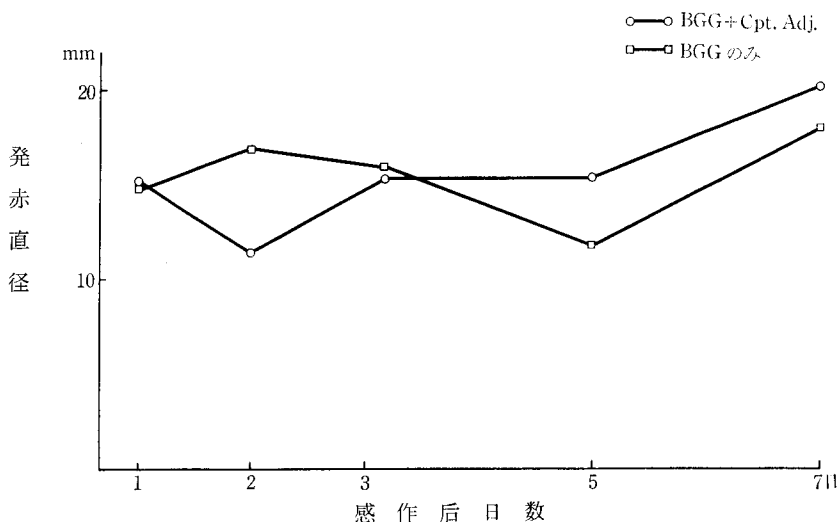


図6 BGG 抗原皮内反応 (再感作群 抗原注射後24時間値)

C群：adj. を加えない群では、初感作にもみられたように、速時型反応を示した。即ち、再感作後の時間による反応の強さに大差はないが、7日目最も強かった。一般に惹起抗原注射後、3～6時間で反応は最高に達し、以後、24～48時間で次第に低下する形を示した。

以上の成績を惹起抗原注射後24時間目の各群の反応の強さを比較すると図6のようである。即ちA、C群共に感作後日数による多少の変動はあるが、極く初期からつよい皮内反応を示し、A群では徐々に上昇し7日目に最高に達した。C群では一たん上昇した反応が一たん下降するが、7日目に最高の反応を示した。

2) TPt 抗原による皮内反応

i) A群：初感作群での実験同様、TPt 抗原による皮内反応は一般に弱い、反応は再感作後24時間で強い反応を示し、7日目に最も強い反応がみられた。(図7)

ii) D群：TPt 抗原及び M.mar. OT 抗原の皮内反応では、両抗原共、感作後、日数の経過に従って増強し、7～10日目で急激な上昇線を描いた。しかも両抗原は僅差でよく平行関係を示した。(図8)

2. 血清抗体価の変動

a) 初感作群

1) 抗 BGG 沈降反応抗体価

感作後、7、14、21日後の各群の抗体価の変動を図9に示した。全経過を通じ、BGG のみを注射したC群の抗体価が最も低く、21日目は8ないし64倍陽性で、complete adjuvant を用いたA群の64ないし256倍に比し1/4の価であったが、incomplete adjuvant のB群の抗体価の上昇はA群と同程度にみられ、1例の16倍を除き

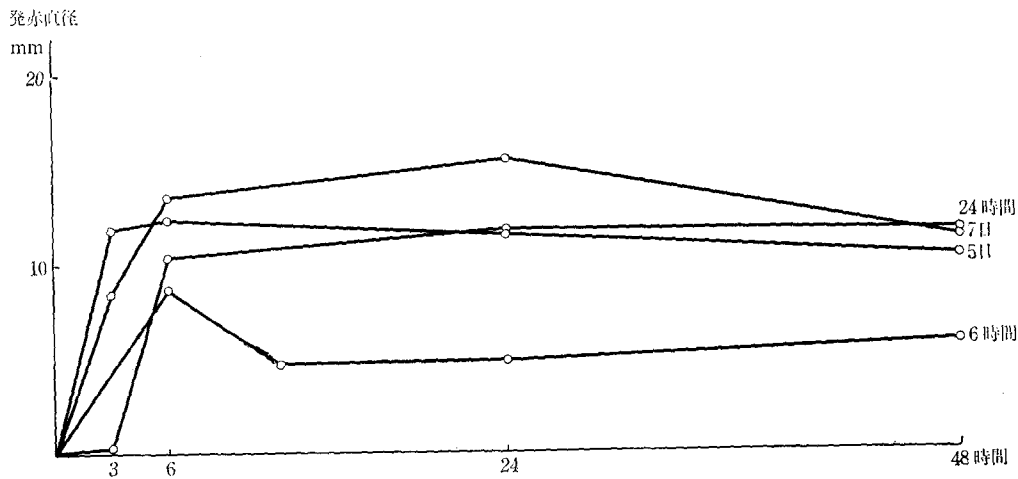


図7 BGG-Cpt. Adj. 免疫家兎の Tpt 抗原皮内反応 (再感作群)

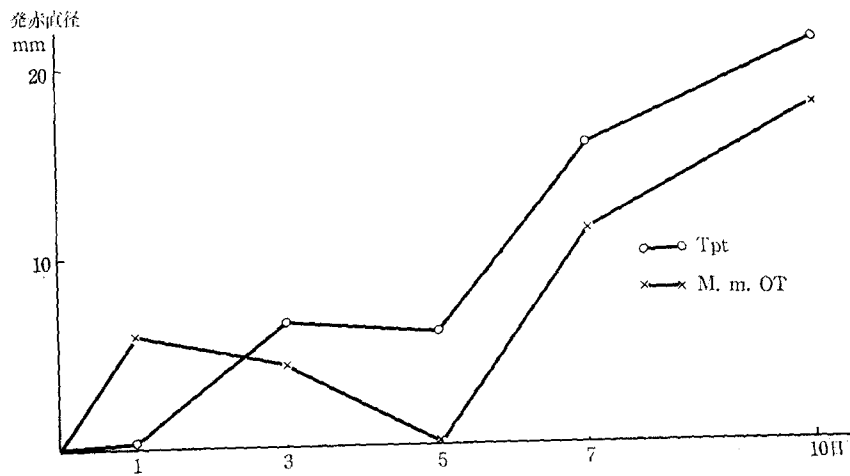


図8 M. marinum 死菌加 Cpt. Adj. 免疫家兎の Tpt 及び M. mar. OT 皮内反応 (再感作群 抗原注射後, 24時間値)

64ないし128倍陽性, 又 M. mar. を用いたD群も64倍ないし256倍陽性で, A群と同程度の抗体価がみられた。又全群共7日目から陽性を示した。

2) 抗 Tpt 及び抗 M. mar. OT 沈降反応抗体価 A群の抗 Tpt 抗体は(図10), 14日後まではみとめられず, 21日後に, はじめて陽性を示した。その抗体価は, 抗BGG抗体価よりかなり低く, 8ないし32倍であった。D群の抗 Tpt 抗体価もA群と同様な経過を示し(図11), 21日目には平均8倍陽性を示した。しかし, 6例中1例は抗体価は陰性で, 1例が1倍陽性であり, 一方32倍陽性が2例みられて, 個体差のばらつきが大きくみられた。

又, 抗 M. mar. OT 抗体価は4ないし64倍陽性で, 平均16倍を示し, 両抗体価に著明な差がみられなかったことは, 両抗原間の強い交叉反応の存在を示していた。

b) 再感作群

1) 抗 BGG 沈降反応抗体価

初感作後6週目の血清抗体価は, 図12に示すようにA群は128ないし512倍で平均して高い値であった。D群も32倍ないし128倍陽性で, A群とほぼ同程度の抗体価を示した。これに比しC群は, 16ないし128倍陽性で, 全例の平均と比較すると前者の約1/4の抗体価であった。

BGG 20 mg の皮下再注射により, 6時間後に一時的

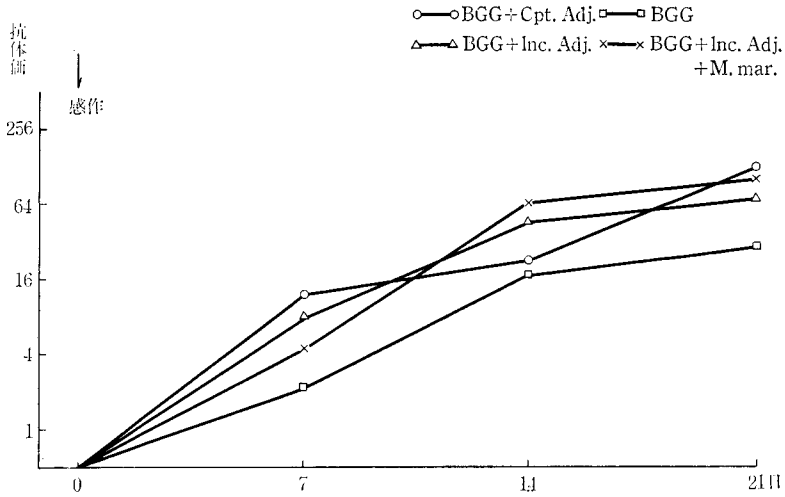


図 9 初感作群 抗 BGG 沈降反応抗体価

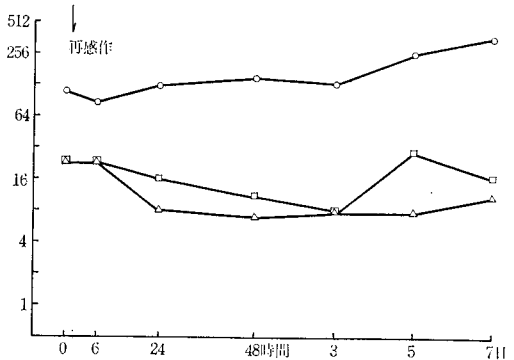
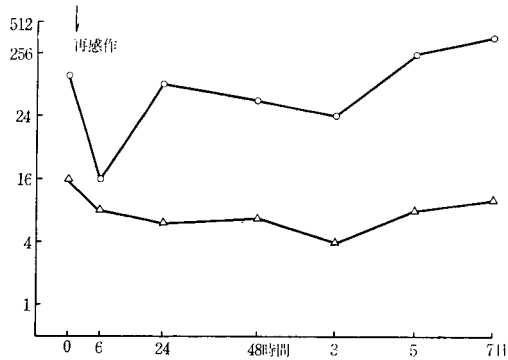
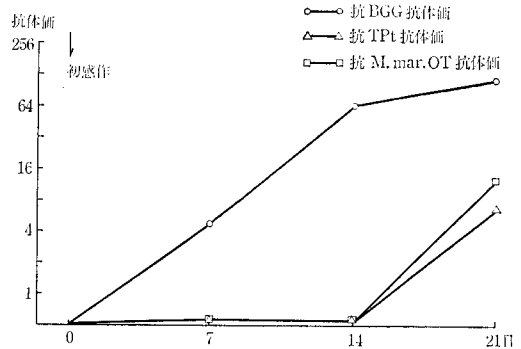
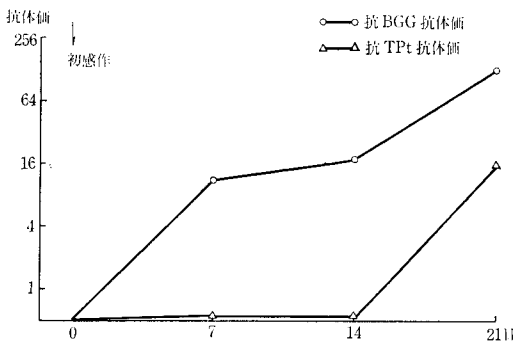


図 10 BGG+Cpt. Adj. 群沈降反応抗体価

図 11 BGG+Inc. Adj.+M. mar. 群沈降反応抗体価

な抗体価の低下がみられた。特に、A群に著明で、次いでC群にあり、D群にはごくわずかの低下のみがみられた。24時間以後は次第に注射前の価に復し、7日後には、何れの群も2ないし4倍の抗体価の上昇がみられた。この上昇の程度は adj. 使用群も、非使用群も同程度であった。

2) 抗 TPt 及び抗 M. mar. OT 抗体価

A群の抗 TPt 抗体価は、再注射前は平均16倍陽性で、抗 BGG 抗体価よりかなり低く、BGG 再注射による抗 TPt 抗体価への影響は全くみられずに、7日後も同程度かやや低下の傾向がみられた。D群の抗 TPt 抗体価も、抗 M. mar. OT 抗体価と同様、全く BGG 注射

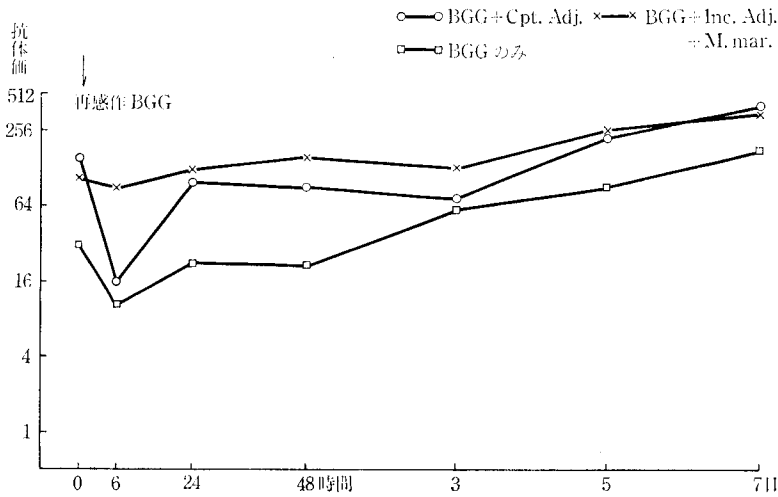


図 12 再感作群 抗 BGG 沈降反応抗体価

の影響はみられなかった。

3. 組織学的検索成績

D群の組織学的変化についての内容は特殊であるため別報にゆずることとし、本報告には、一切含めないこととした。

1) 接種局所皮膚

i) 初感作群

A群：抗原接種1日目には、表皮直下に軽い浮腫と組織球の集簇をみとめ、真皮の小血管周囲や抗原を含む adjuvant 脂肪滴の周囲に多数の多核球がみられる。3, 5, 7日と日が進むに従い、表皮の軽い肥厚と皮下及び真皮に多核球をしのいで組織球、大リンパ球、形質細胞などの単核細胞の浸潤が著明になって来る。又 adjuvant を中心に核崩壊を伴う多核球の浸潤がみられ、7日目には真皮に線維芽細胞の活動が著明となり、この時期には浮腫は消失している。Methylgreen Pyronin (M.P.) 染色では、形質細胞、大リンパ球の一部のものは陽性、又活性化している組織球や線維芽細胞も弱いながら陽性に染って来る。

14, 21日目には、表皮の肥厚や角化を伴うもの多く、皮下には組織球、大リンパ球、形質細胞が浸潤し、M.P. 染色で陽性に染る。この時期にも多核球の中等度の浸潤がみられる。真皮には、より強い円形細胞浸潤が持続し M.P. 染色陽性である。

全時期を通じて、類線維素変性は明らかにはみとめられなかった。

B群：A群と類似の組織像を示すが、一般に皮下の円形細胞反応が少ない。真皮には adjuvant を中心とする異物結節がみられ、その周囲に組織球の集合、類上皮細胞の強い反応がみられる。

C群、全経過を通じて浮腫はきわめて弱く1日目より真皮に多核球、組織球が散在している。5日目に組織球の軽い増加があった他は常に少数の反応細胞をみるのみで、線維芽細胞の増加は弱く、膠原線維の膨化もみられない。M.P. 染色で反応細胞は陰性、線維芽細胞に弱陽性である。

ii) 再感作群

A群：抗原再感作後6時間目の注射局所の組織学的所見は、皮下及び真皮に多核球浸潤が強く、とくに adjuvant 油滴の周囲や血管周囲に著しい。組織球、大リンパ球も相当数みられ、M.P. 染色は少数の細胞が陽性である。結合織は膨化し、結合織間に浮腫が強い。これらの反応は48時間まで持続し、次いで多核球の核崩壊が著明でこれが血管周囲に集簇している。3, 5日目では多核球の浸潤が著しく減少し、組織球、大リンパ球、形質細胞などが皮下結合織間とくに血管周囲に増加し、M.P. 染色で多数の陽性細胞がみられる。又、線維芽細胞の増加もみられた。7日目には皮下組織表層部の反応細胞は全般に減少し、線維芽細胞の活動がさかんで、真皮には大リンパ球、形質細胞など M.P. 染色強陽性の細胞が主として血管周囲や adjuvant 油滴の周囲に多数集っている。

C群：再感作後6時間目には弱い浮腫が皮下、真皮にみられた。血管周囲に多核球を主体とする細胞反応があり、他に少数の大リンパ球、組織球がみられる。24時間では皮下と真皮に組織球、大リンパ球が増加し、真皮には多核球の強い増加があるが浮腫はない。48時間目には皮下、真皮の多核球は著しく減少するが、組織球、大リンパ球の浸潤が持続し M. P. 染色は弱陽性であった。次いで3日目に皮下、真皮組織に組織球浸潤が持続し、多核球は減少の一途をたどり、大リンパ球、形質細胞など M. P. 染色陽性細胞が血管周囲に特に目立って増加する傾向がある。浮腫は殆んどみられず、線維芽細胞の増生が著明にみられた。5日目には皮下の組織球は著しく減少し、これに代って線維芽細胞が増加する。真皮には逆に組織球の増加がみられ、大リンパ球が減少する。7日目にこれらの反応細胞は全般に減少しわずかに血管周囲に限局しており線維芽細胞も減少して膠原線維の硬化像がみられる。

2) 所属リンパ節

i) 初感作群

A群：初感作1日目の所属リンパ節は、組織学的に皮質はほとんど正常の厚さを保つが、辺縁洞に adjuvant が注射局所から流入したと考えられる脂肪滴が出現し、皮質は全般に小リンパ球の減少、濾胞内の小出血巣形成がみられ、被膜下に大リンパ球が出現してくる。髄質では髄洞に多数の多核球の出現、時に出血があり、組織球の著明な増加や小リンパ球の出現をみる。洞内皮細胞の膨化が強い。髄索自体は細く、少数の多核球、大リンパ球が少数出現している。M. P. 染色では、傍皮質域と髄索に少数の陽性細胞をみとめる。3日目には、皮質の小リンパ球が減少する一方、少数の胚中心が出現し、皮質は一般に厚くなって、濾胞中央から傍皮質部にかけて lympho-reticular cell の増加がみられる。髄索は太くなり細網細胞の膨化著しく、大リンパ球を含む。Sinus には多核球や小リンパ球の他に少数の大リンパ球が流入し、洞内皮の膨化が加って多彩な像を示している。M. P. 染色で傍皮質と髄索に中等度陽性細胞をみとめる。5, 7日目では多核球の反応は殆んど消失し、皮質では胚中心形成と細網細胞増加、大リンパ球、形質細胞の著明な増加、被膜及び被膜下に多数の形質細胞がみられる。傍皮質には、大リンパ球、形質細胞が増加し、M. P. 染色で強陽性である。7日目には胚中心形成著明で核崩壊像がさかんである。髄質では髄索はつよく腫大し、洞内皮細胞の膨出、組織球、大リンパ球の増加は著しく、M. P. 染色は強陽性である。14, 21日目には、皮質の大リンパ球は著しく減少して細網細胞、小リンパ球が主体をなし、

胚中心が著明に発達している。辺縁洞、皮質特に胚中心周囲に多数の類上皮細胞結節の形成がみられ、被膜及び被膜下に形質細胞が依然としてみとめられる。傍皮質の M. P. 染色陽性細胞は極めて減少し、髄索は縮小して形質細胞、大リンパ球は少く、M. P. 染色陽性細胞も少い。いずれの時期にも結核菌は証明しえなかった。

B群：1日目は皮質の小リンパ球減少により、細網細胞が露出している。髄索は細く、正常リンパ節のそれとあまり差はない。髄洞には少数の小リンパ球と多核球がみられる。M. P. 染色で傍皮質と髄索に陽性細胞が少数みられる。3日目には皮質の小リンパ球減少、細網細胞の膨化により皮質全般は明るくなっている。そのため、皮質はやゝ厚くなっているが、胚中心はほとんどみられない。傍皮質に大リンパ球が出現している。髄索はやゝ増大し洞内皮が活潑化して洞内には主に小リンパ球、少数の大リンパ球が流入している。M. P. 染色で傍皮質と髄質に陽性細胞をみとめ、皮質浅部にも少数の大型陽性細胞をみとめる。5, 7日目は皮質の細網細胞の増加つよく、小リンパ球は少いが皮質は厚く胚中心形成も著明である。傍皮質、髄索に M. P. 染色陽性細胞を多数含む。5日目には髄索は太いが、7日目ではやゝ細くなっている。髄洞には、大リンパ球を多数含む、洞内皮の膨化、脱落も著しい。14, 21日目には皮質の小リンパ球は極めて減少し皮質自体うすくなっているが、胚中心は著明にみられ、その周囲に多数の小型の類上皮細胞結節形成がみられる。傍皮質にみられた大リンパ球は減少してしまっている。従って M. P. 染色陽性細胞は極めて少い。しかし、21日目の1例に髄索に多数の形質細胞の出現がみられた。

C群：1日目は、リンパ節はほとんど正常に近く、皮質はうすく胚中心はみられない。髄質もほとんど反応はみられないが、M. P. 染色で辺縁洞附近と、髄索に少数の陽性細胞の出現をみとめた。3日目には皮質は厚みをまし、濾胞中心を互につなぐ広い範囲に lymphoreticular cell の強い増生(M. P. 染色中等度陽性)があり、肉柱に沿うて傍皮質部に迄及んでいる。髄質では髄索はやゝ太くなり少数の大リンパ球を含む。髄洞には多数の小リンパ球が流入し洞内皮の膨化や大リンパ球も少数みられるが組織球は少い。5日目には、lymphoreticular cell の増生は核崩壊を伴うが限局性となり、一見多数の胚中心へ移行したかにみえる。髄索は増大し大リンパ球を多数みとめる。この細胞は髄洞内にも多数みられ、M. P. 染色陽性である。7日目には、胚中心形成が明らかで、lymphoreticular cell も多数みられる。小リンパ球は減少している。傍皮質に大リンパ球は少い。髄索はやゝ細くな

り、大型細胞は髄洞から減少している。14, 21日目には、胚中心は明瞭、小リンパ球, lymphoreticular cellの減少、皮質の細網細胞が目立っている。髄質の大リンパ球も減少して、M. P. 染色陽性細胞は極めて少ない。

ii) 再感作群

A群：再感作6時間目及び24時間目には、辺縁洞に強い多核球の浸潤、細胞壊死や出血を伴う多彩な像がみられ、ときに胚中心に及んでいる。胚中心周囲には細網細胞、組織球の増加がみられ、24時間目にはより増強されている。髄索はやゝ太く細網細胞の膨化がみられ、髄洞に多核球浸潤が著しい。48, 72時間では皮質に多核球は殆んどみられなくなり、リンパ球は全般に減少しているが、傍皮質域にはM. P. 陽性の大リンパ球が多数存在する。胚中心は不明瞭で、髄索やとくに髄洞には多数の大リンパ球や形質細胞がみられ、M. P. 染色が陽性である。5, 7日目には、胚中心は小型又は不明瞭、濾胞周囲又は傍皮質域に類上皮細胞結節が多数形成され、又細網細胞の膨化がみられる。髄質からは大リンパ球が減少し、小

リンパ球、組織球が主体をなしているが、7日目の1例に多数のM. P. 染色陽性の大リンパ球をみとめた。

C群：A群にくらべて変化は極めて弱い。6時間目には濾胞周囲に多数の多核球がみられ、髄洞にも及んでいる。又皮質の細網細胞の軽度増加がみられた。24時間目には辺縁洞内皮細胞の増加がはじまり、髄質にも洞内皮細胞、組織球の増加がみられるが、多核球は非常に少ない。M. P. 染色陽性細胞は少ない。48, 72時間では多核球はほとんど消失している一方、皮質、髄洞に大リンパ球が少数出現しており、主体は全般に小リンパ球で、M. P. 染色で傍皮質と髄質に陽性細胞を中等度にとめた。5, 7日目には、皮質の細網細胞以外は細胞成分が減少し、小型の胚中心が明瞭にみとめられる。髄索は細くなり7日目にはほとんど小型のリンパ球がみられるのみだが髄洞は少数の大リンパ球を入れM. P. 染色が陽性であった。

4. 螢光抗体法による抗原及び抗体の証明

A) 抗 BGG 螢光抗体による反応(表2)

a) 注射局所皮膚

表2 螢光抗体法による所見
(BGG 抗原及び抗体染色)

			初 感 作					再 感 作					
			3	5	7	14	21日	6	24	48時間	3	5	7日
局所リンパ節	抗 原	A. BGG+Cpt.Adj	+	-	-	-	-	++	++	+	±	-	-
		B. BGG+Inc.Adj.	-	-	-	-	-						
		C. BGG	+	-	-	-	-	++	±	-	-	-	-
	抗 体	A. BGG+Cpt.Adj.	-	++	++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++
		B. BGG+Inc.Adj.	-	++	++	++	+						
		C. BGG	-	++	±	±	±	±	+	++	++	++	++
注射局所	抗 原	A. BGG+Cpt.Adj.	++	++	++	++	±	+	+	+	-	-	-
		B. BGG+Inc. Adj.	++	++	++	+	±						
		C. BGG	++	-	-	-	-	+	±	-	-	-	-
	抗 体	A. BGG+Cpt. Adj.	-	-	-	-	++	-	-	+	+	++	++
		B. BGG+Inc.Adj.	-	-	-	-	±						
		C. BGG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1) 抗原の証明

i) 初感作群

A群：注射された抗原は、3日目には結合織間にびまん性にうすく染まってみえるが、大半は adj. の油の空

泡のへりにくっついた形でみられる。又、結合織間に浸潤した大食細胞内にも少量みられる。抗原量は7日目まで変わらずに多量にみられ、14日後よりやゝ減少を示し、空泡周縁にくっついた形のものが最後まで最も多くみと

められる。21日目でもなお大食細胞にとられた形のものが残っている。

B群：A群と同様に、結合織間にみられる油の空泡の辺縁及び浸潤大食細胞の中にみられるが、A群より全般的に量がやゝ少ない。減少の傾向も同じく14日目からみられる。

C群：3日後にのみ、結合織間にびまん性にわずかの抗原がみられ、そのあとは全くみとめられなかった。

ii) 再感作群

A群：6及び24時間何れも、結合織間にびまん性、或いは大食細胞にとられた形で少しの抗原がみとめられた。48時間後には、血管周囲に浸潤した大食細胞にとられた形でわずかに残っていたが、それ以後は証明されなかった。

C群：6時間後は、結合織間にびまん性に僅かの抗原がみとめられたが、24時間では更に減少し、それ以後はみとめられなかった。

2) 抗体の証明

i) 初感作群

A群：21日目になって初めて、表皮下から真皮の中間層にかけて結合織がびまん性に抗体染色にうすくそまり、その中に形質細胞の形をした陽性細胞が散在してみられた。しかし個々の細胞の抗体量は非常に少ないようである。

B群：21日目に真皮結合織がごくうすく抗体染色陽性を示すが、明らかな陽性細胞はみとめられなかった。

C群：全経過を通じ全く陰性であった。

ii) 再感作群

A群：48時間後から7日迄、結合織間の滲出液が抗体染色で陽性にうすく染色されたが、陽性細胞はみとめられなかった。

C群：抗体は全く染色されなかった。

b) 所属リンパ節

1) 抗原の証明

i) 初感作群

A群：3日後の辺縁洞及び濾胞間リンパ管内にわずかの抗原が染色され、又髄洞内大食細胞がわずかの抗原をとっているのがみられるが、全体的には非常に少なかった。5日後には全く証明されなかった。

B群：抗原はリンパ節内には全く証明出来なかった。

C群：3日目の髄洞内の大食細胞がごくうすく抗原染色で陽性にそまったが、それ以後は全くみられなかった。

ii) 再感作群

A群：6時間、24時間後には、辺縁洞及びそれに接す

る濾胞周辺の大食細胞に抗原の摂取されているのが大量にみられた。この部には多形核白血球の浸潤も強かった。又、髄洞内大食細胞も抗原が少し陽性に染色された。48時間後は抗原量の減少はあるが、濾胞内の大食細胞が抗原を貪食したものが集団をなしてみられる所があった。抗原量は3日後より急激に減少し、5日以後は全くみとめられなくなった。

C群：6時間後、髄洞内大食細胞に僅かに抗原が染色されたが、24時間後には殆んど消失、それ以後はみられなかった。

2) 抗体の証明

i) 初感作群

A群：5日目から、細胞質の少ない若い形の抗体陽性細胞が、髄索内に多数表われ始めるが、抗体量はまだ少ない。7日目より、皮質内にも若い形の陽性細胞が出現し始め、14日目にはその数が非常に増加して、髄索及び皮質は、抗体陽性形質細胞でおき代えられた様に見える。又個々の細胞の抗体量の増加もみとめられた。21日になると、陽性細胞は髄索内に限局する傾向を示し、特に血管周囲に多くみられ、又血管壁も抗体染色にうすく染められた。

B群：5日目から、A群と全く同様に髄索に多数の若い細胞が出現し始めた。しかし、14日目でもまだ若い形が多かった。21日目には、陽性細胞が散在性に僅かにみとめられる程度に減少した。A群と比較すると、初期には陽性細胞の形、数に差はないが、後期にはA群はまだ多数の抗体陽性形質細胞があるのに反し、B群は著明な減少がみられたのが特長的であった。

C群：5日目に、若い形の陽性細胞が髄索に少し出現するが、その後の増加はみられずに、21日目迄ごく僅かの陽性細胞が散在しているだけであった。

ii) 再感作群

A群：6時間後は、皮質及び髄洞内大食細胞に抗原が大量にみとめられており、抗体陽性細胞は皮質内及び髄索に僅かの形質細胞の散在がみとめられるだけであった。しかし、抗原の減少と共に、抗体陽性細胞は次第に増加し始め、24時間には濾胞周囲、髄索内に抗体陽性形質細胞が多くなった。3日、5日及び7日には多量の抗体をもった形質細胞が、濾胞周囲、髄索をうずめつくれた観を呈する。5日後からは特にリンパ管、血管周囲に多く、又リンパ管壁、血管壁自身も抗体染色で陽性に認められた。

C群：6時間後は抗体陽性細胞は少ないが、24時間後から、濾胞周囲や髄索など、A群と同様場所に増加し始めた。3日後からは、個々の細胞の抗体量も増加してき

た。7日目には陽性細胞が減少し始めた。しかし、全経過を通じ、A群よりは抗体陽性細胞の数はかなり少なく、又血管壁やリンパ管壁自身も染色されることはなかった。

B) 抗結核蛍光抗体による反応(表 3)

1) 抗原の証明

i) 初感作群

接種局所皮膚の抗原は、結合織全体にうすくそまる他

表 3 蛍光抗体法による所見
(結核抗原及び抗体染色)

BGG+Cpt.Adj. 群

		初 感 作					再 感 作						
		3	5	7	14	21日	6	24	48時間	3	5	7日	
局 所 リ ン パ 節	抗 原	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	抗 体	-	±	±	++	+	-	-	±	±	±	±	±
注 射 局 所	抗 原	++	++	++	++	±	-	-	-	-	-	-	-
	抗 体	-	-	-	-	+	+	+	±	±	±	±	±

に、特に adj. の油空泡の辺縁についた形で多量にみられる。又その周囲の結合織間に浸潤した大食細胞にとられた形でもみられた。抗原量は14日目でも多量に残っているのがみられたが、21日目には僅かに空泡辺縁に残っているのがみとめられた。

所属リンパ節内抗原は、3日後に皮質のリンパ管内に少量の抗原が染色される他、髄洞内大食細胞がうすく陽性に染色されたがごく少量であった。14日後は全く証明されなかった。

ii) 再感作群

再感作時には初感作時の adj. に用いた結核抗原の残りは全くみられなかった。

2) 抗体の証明

i) 初感作群

注射局所皮膚には抗体陽性細胞はほとんどみとめられないが、21日目にのみ結合織が全体にうすく染色され、その中に形質細胞がごく少量の抗体をもっているのがわずかにみられた。

所属リンパ節は、5日目から髄索内に大型の細胞質の少ない細胞が陽性に染まり始めた。5日、7日は数は少なく、抗体量も非常に少なかった。14日目には急激に抗体細胞が増加し、個々の抗体量も増してきた。これらの細胞は、濾胞周囲、傍皮質領域、髄索に同程度にみられた。21日目には陽性細胞は数が減少し、傍皮質領域や髄索に少しの形質細胞がみられる程度であった。

ii) 再感作群

局所皮膚は6時間及び24時間には結合織がうすく陽性に染色されたが、所属リンパ節は抗体は殆んどみられず、皮質に陽性細胞が1、2個散在しているのをみとめる程度であった。

総括及び考按

以上の成績から主なものをまとめてみると、

1. 皮内反応性

BGG に対する皮内反応では、初感作の場合反応量において adjuvant 効果は明瞭には認めえなかった。ただ adjuvant 添加により即時型から遅延型への変異傾向が認められた。

「ツ」反応をみると Myc. marinum と Myc. tuberculosis との間に親密な交叉反応性を確認しえた。

次に再感作(再感作には BGG のみを注射し結核抗原は注射されていない。以下同じ。)の場合、adjuvant を使用していた群により強い反応をみたが、もはや遅延型形式を示さない。また「ツ」反応性に対し一時的に非特異的減弱が認められた。

2. 血清抗体価

初感作では抗 BGG 抗体価に対し complete adjuvant 使用は著しい増強作用を示した。再感作では6時間目に一時的低下が認められた。しかし、抗「ツ」蛋白抗体価には作用しなかった。

3. 組織学的所見

接種局所の所見としては、初感作A、B群においては多核球滲出に始まる初期に組織球、大リンパ球、形質細胞などの単核細胞の浸潤を示す中期が続き、7日以降線維芽細胞の活性化がみられる後期が認められる。著明な結節形成は21日迄は見られないが、B群では幼弱な異物結節を見た。C群では反応はごく弱く、初期、中期は程度の低いもので、後期の反応は殆んどみられない。

一方再感作の場合、A群、C群との間に質的な相異は見られない。ごく早期から激しい多核球浸潤、若干の壊死傾向がみられ、これに強い単核細胞性の反応が続き、線維芽細胞の増加も後期所見として認められる。ピロニン好性細胞の出現も甚だしい。これらは典型的な Arthus 現象の組織像と一致する。ただC群の反応は全般的に弱く、反応もA群よりは早く終末期に至った。

リンパ節では、初感作早期に辺縁洞に油滴が確認され、被膜下、髄洞内に大リンパ球が出現する。3日目から胚中心の出現、皮質に類リンパ球 (lymphoreticular cell) の出現、細網細胞の増殖が目立つ。髄洞内皮の膨化、そして髄質に形質細胞が出現して来る。これらの反応経過はA群に最も強く、B、C群がこれに次ぐ。ピロニン好性細胞の出現もA群が最も多く、B、C群がこれに続く。なお3週間目より、類上皮細胞結節の形成がA群及びB群に見られた。

次に再感作の場合、ごく早い6時間から、強い多核球の浸潤、壊死、出血が起こり、リンパ球の減少に続いて髄索に形質細胞系の抗体反応が起って来る。このようなA群の変化にくらべ、C群の変化は極めて弱く、後期の安定化した像に早く達してしまう。

4. 螢光抗体法による所見

BGG 抗原、抗体の追跡と共に抗 TPt 抗原抗体の追跡を同時に行なった。

まず、BGG 系を見ると、A群の初感作の場合、抗原物質は14日迄次第に減少はするが接種局所に残っている。その残り方はB群よりまさり、C群では感作後5日以降認められない。A群では抗原消失後局所に3週間目より抗体の出現を見る。一方リンパ節では抗原は3日後、少量認めただのみでまもなく消失し、それに代って5日目から抗体陽性細胞が出現して来て、A群では、21日迄漸増するが、B群では14日をピークとし、C群では5日をピークとするような、早く経過した抗体出現像を示した。

この傾向は再感作の場合も同様で、第一次反応をごく短縮させ増強させた反応形式を示した。局所の抗原も3日以降認められなくなり、6時間という早期から抗体細

胞はリンパ節に出現して来る。A群では、7日迄次第に増強し、激しい抗体反応を示すが、C群では5日目まで終ってしまう。

次に抗 TPt 系を見ると、A群だけの観察では、抗原物質は油滴の辺縁に附着して明瞭に認められる。初感作で14日迄存在する。この頃からリンパ節に抗体陽性細胞が出現する。しかしこの反応はまもなく減弱してしまう。

以上が総括である。

今日 adjuvant として用いられるものには、先ず人型結核菌の他、Myc. avium, 非定型抗酸菌 Myc. phlei, Myc. smegmatis といった抗酸菌が用いられる。その他のグラム陽性菌の exotoxin, グラム陰性菌の endotoxin, 鉱物油、タピオカ、シリカ、ベントナイトなどの固形物質、更には金属系の明パン特にアルミニウム塩なども用いられるに到っている。

さて、White⁹⁾ は adjuvant の特性として次の4つを記載している。1. 非抗原性の物質を effective のものに変化させる。2. 液性抗体のレベルをあげ、抗体産生を延長させる。3. 遅延型に反応系を変化させる。4. 自己臓器に対する抗体を作らせ、特有の病変を起こさせる。この第4の点から experimental allergic encephalomyelitis (EAE) を起こしうる力の力価から adjuvanticity を眺めると、Shaw¹⁰⁾ らによれば、抗酸菌は全て同程度に強く、グラム陰性菌 (E. coli, E. typhi など) は活性を有してはいるが抗酸菌の10倍も使用されねばならない。グラム陽性菌は比較的活性はごく低い。例外はジフテリア菌と述べている。これらの菌による相異は結核菌の菌体成分 Wax D画分で代表される lipopolysacchacide が最も強い adjuvant 活性を有することに関連性があるようである。この Wax 画分の使用は Raffel¹¹⁾ らによって始められたが、興味あることに食塩水抗原に Wax を混ぜた場合は、反応形式を遅延型にする力はあるが、抗体産生を刺激しない。¹²⁾ しかし water-in-oil 状にすれば、抗体産生を刺激するという。¹³⁾ とすればこの2つの特性は分離させられる可能性も出て来る。

さて前に戻って adjuvant として使用される多種類のものを見ると、一見互に何の関連性もないように見えながら、実は全て肉芽腫形成能を有するという事実が共通している。つまり結節形成能である。結核菌は特に結核結節という特長ある病変を作る力が強い。パラフィン油などは異物結節と呼ばる結核結節に類似した病変を形作る。そしてその結節の主要成分としては類上皮細胞をあげることが出来る。且つわれわれは類上皮細胞の出現機転について報告¹⁴⁾ したが、類上皮細胞の出現と

adjuvant 効果との併行性は認めることが出来ないであろうか。しかしこの推定に相反する事実として田中らの Wax 画分 AD₆ がこの両現象の明らかな分離を示している。⁹⁾ WaxD をアセチル化すると類上皮細胞形成能は弱まるが、肉芽形成能と adjuvant 活性は残る。又、WaxD を鹸化してえた lipid 及び水溶部は類上皮細胞形成能、adjuvant 活性共に失っているが、水溶部に肉芽形成能は残っているという。とすると肉芽形成能すら adjuvant 活性と分離するように見えるが、肉芽腫と形質細胞増殖の関連性はやはり認めなくてはならない。¹⁰⁾

著者らは先に抗体産生機構に関し、作業仮説を発表¹¹⁾しているが、今回も確認しえた通り、抗体産生刺激は形質細胞系の増殖刺激と共に、抗体産生に重要な働きをするリンパ細胞系にも強い増殖刺激を与える。つまり adjuvant 効果の背景に非特異的なリンパ細胞系増殖の事実があると考えられる。LPC と呼ばれる大型好ピロニン細胞が抗体産生時に多数出現して来るが、その一部はリンパ細胞系の活性化状態を示すものである。尾曾越¹²⁾によれば、adjuvant 作用の本態はリンパ球を主体とした免疫適格幹細胞の非特異的増殖反応を強く刺激し、増強するにあると、DNA, RNA 含量の測定を中心とした実験からのべている。また Talmage と Pearlman¹³⁾によれば、全ての抗原物質は2つの作用を有しており、その第1は非特異的な細胞増殖刺激作用で、第2は特異的抗体細胞増殖刺激作用であるという。更にこの第1の刺激なしで第2の刺激のみが加わった場合は、抗体産生細胞の増殖を不十分なものとし、免疫学的無反応状 (immunological unresponsive) にさせると述べている。このように adjuvant 作用機序の一つとして抗体産生系に対する非特異的刺激は不可欠のものと考えたい。

次に血清抗体と adjuvant との関連に若干ふれてみたい。White らの報告¹⁴⁾によると、モルモットに incomplete adjuvant 加蛋白抗原で感作すると γ_1 グロブリンが増量して来るが、これに結核菌を加えて complete adjuvant の形にしてやると、今度は γ_2 グロブリンが増加して来る。この γ_2 の増加は結核菌の菌体成分の内、adjuvant 作用が強い部分と一致する。又角膜反応陽性つまり遅延型に感作された動物には γ_2 グロブリンの増量がある。¹⁵⁾ 更に諸種の方法で、BCG感作とか complete adjuvant 加抗原感作による遅延型アレルギーの発生をブロックしえた動物には、 γ_2 グロブリンの増加は認められない。このような事実は Asherson ら¹⁶⁾、Loewi ら¹⁷⁾も認めている。これらから、 γ_2 グロブリンの増量と遅延型感作原性と adjuvant 効果の3者が互いに密接な相

関関係にあるとの意見である。同様の成績は石橋¹⁸⁾も報告している。われわれの且つての成績¹⁹⁾では結核菌体粗蠟画分の卵白アルブミン感作に及ぼす adjuvant 効果を見ると、その活性は皮内反応性よりもむしろ血清抗体価の上昇にあったのである。今回の成績もほぼこれに一致している。一方当研究室萩原の報告²⁰⁾によれば、血清内の皮膚感作抗体と沈降素とは、血清蛋白分層内で同一の電気泳動的分布を示していない。沈降性抗体はむしろ γ_2 に、皮膚感作抗体は γ_1 に認めたのである。但しこれは抗「ツ」抗体についてであり、しかも皮膚感作抗体は必ずしも皮内反応性そのものを示す抗体とは云えない。しかしながら、adjuvant 使用によって、沈降抗体が特に増量すること、しかもその電気泳動的分布が γ_2 にあることは White らの成績とある種の共通性があるわけである。

Adjuvant 作用に関する報告を読むとき常に感ずることは、complete adjuvant の中には、結核菌という立派な抗原物質が入っていることを軽視している傾向にあることである。Complete adjuvant のみを注射した兎に γ グロブリンの増量が起ることは、結核菌体成分中の抗原物質に対する血清抗体の増量を示すものであることは、以前から当研究室で発表して来た事実である。²¹⁾ これは多くの研究者²²⁾が云うように非特異的に正常 γ グロブリンが増量したとは云えないのである。結核菌抗原が自らの adjuvant 活性物質で抗体産生が刺激されて多量の血清抗体を作ったと考えるべきである。

次に adjuvant 使用による抗原の分布を考えてみたい。今回の成績では、局所的抗原停留は、A群に最も著明で、抗原単独使用のC群では早期に局所から消失している。一体抗原は早期に抗体産生臓器に達した方が有利なのか、それとも局所に長くとどまって、少量づつ、より長い時間リンパ節を刺激する方が有利なのか結論はえられていないようである。Waksman & Morrison²³⁾によれば、前述の EAE を起こす場合、注射の route が重要であり、足蹠又は皮内注射は効果的だが、腹腔内、皮下法では効果がうすい。前者の場合注射物質はリンパ流に容易に早く入るためであると述べている。今回の報告とは相異した成績である。しかも今回の抗体産生の急激な増量を示す二次反応をみると、抗原物質は一次反応よりも遙かに早期に局所より消失してしまう。一次反応と二次反応の質的な相違の事実が考えられる。もっともこれには immune elimination の因子が加わっていることは云う迄もない。とにかく螢光所見からわかった通り油性にして、しかも結核菌という固形物質と混じて、局所からの流出を妨げる行為が、抗体産生に好都合な結果を

えたとわれわれは考えたい。

以上をまとめて adjuvant 効果の作用機序を考えるならば、われわれは現在次の4つの因子を想定している。

第1は、抗原の局所的捕捉であり、所属リンパ節への抗原侵入を効果的に制限し、しかも長期保存させていることが考えられる。

第2は、リンパ細胞系への活性化刺激を与えることであり、抗体産生への第一抗原処理能を高めることがその原因と考えられる。

第3にはリンパ節へのリンパ球の流入及びそれからの流出の流れを増強させることであり、免疫学的適格細胞の抗体産生臓器への効果的運搬をうながすことが期待される。

第4には、従来から云われて来た形質細胞系の分化、増殖の促進があげられる。当然個々の形質細胞における抗体産生量の比較的增加も考えねばならない。

以上が今回の成績から推察される adjuvant 効果の原理である。そして更にこれらの現象を導き出した原因としては、adjuvant に含まれる油性成分による物理的な抗原運搬の抑制と、結核菌体成分の有する特異的な肉芽形成作用とが考えられるし、又 adjuvant 活性の高い菌体成分が有効に油性成分に溶解しうる事実も考えねばならない。とにかく、肉芽の形成過程が抗体産生につながるリンパ細胞系に非特異的に活性化、分化の促進をうながしたと考えるべきであろう。但しこの肉芽形成にしても結核症特有の典型的類上皮細胞結節とか、乾酪巣の形成迄進展した時期になれば、adjuvant 効果はむしろ減退してしまう。これは BGG 抗原抗体系にとどまらず、「ツ」抗原抗体系においてすら事実である。

なお今回の実験条件では complete と incomplete adjuvant との作用機序の間には、量的な違いこそあれ明瞭な質的な差異は認められなかった。つまり H37Rv 死菌は勿論、非定型抗酸菌でもパラフィン油でさえも、幼弱類上皮細胞結節へと導く肉芽腫形成作用を有する stimulus でさえあれば、何れも adjuvant 作用を有すると考えざるをえない。

なお冒頭で述べた如く、Myc. marinum による病変経過及び adjuvant の遅延型感作能については次報にゆずる。

結 論

兎に BGG 抗原を complete, incomplete adjuvant 及び非定型抗酸菌 adjuvant と共に接種し、接種局所、及び所属リンパ節における抗原、抗体の消長及びその際の組織学的変化を追求し、血清抗体及び皮内反応性の出

現、増強と比較しつつ研究を進めた。

Adjuvant 作用は complete adjuvant に最も強く認められたが、非定型抗酸菌も結核菌と同様の作用を示した。これらの場合抗原は局所に長く残存し、リンパ節に強い細胞増殖反応を起こした。

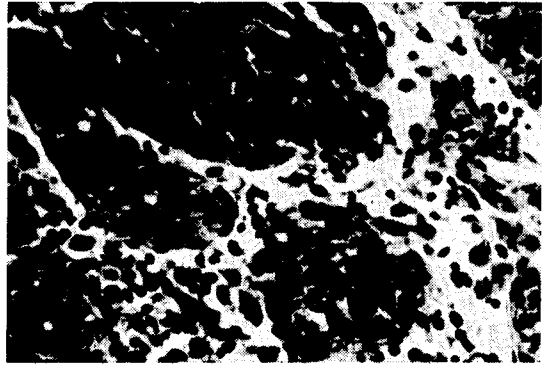
これらの実験成績から adjuvant 作用機序に関し推論を加えた。

文 献

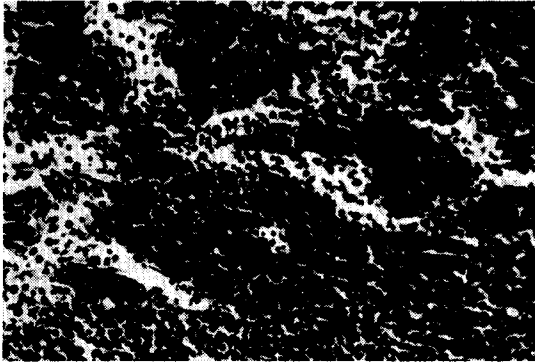
- 1) Freund, J.: Ann. Rev. Microbiol., 1, 291, 1947.
- 2) Freund, J.: Advances in Tuberculosis Research, 7, 130, 1956.
- 3) White, G. R.: Modern Trends in Immunology 2, p 28, Butterworths London, 1967.
- 4) Shaw, C. M., et al: J. Imm., 92, 24, 1964.
- 5) Raffel, S., J. infect. Dis., 82, 267, 1948.
- 6) Raffel, S., et al: J. exp. Med., 90, 53, 1949.
- 7) White, G., et al: J. exp. Med., 102, 83, 1955.
- 8) 森川和雄: 結核, 37, 399, 1962.
- 9) 安平公平: 第43回日本細菌学会総会シンポジウムに発表, 京都, 1970, 未刊,
- 10) Askonas, B. A., et al: Biochem. J., 68, 252, 1958.
- 11) K. Morikawa et al.: Jap. J. Tbc., 13, Suppl, 27, 1966.
- 12) 尾曾越文亮: リンパ球と免疫, p38. 医学書院, 東京, 1970.
- 13) Talmage, D. W. et al: J. Theoret. Biol., 5, 321, 1963.
- 14) White, R. G., et al: Int. Arch. Allergy & Imm., 22, 156, 1963.
- 15) Wilkinson, P. C. et al: Immunol., 11, 229, 1966.
- 16) Asherson, G. L. et al: Immunol., 9, 205, 1965.
- 17) Loewi, G., et al: Immunol., 10, 339, 1966.
- 18) 石橋凡雄: 第43回日本細菌学会総会 (京都), (1970) に発表, 未刊.
- 19) 奥山春枝, 森川和雄: 結核の研究, 13, 180, 1960.
- 20) 萩原昭男: 結核の研究, 9, 76, 1958.
- 21) H. Meguro & K. Morikawa: Japan. J. Tuberc., 2, 229, 1954.
- 22) Humphrey, J. H.: Colloques int. Cent. natr. Rech. scient., 116, 4, 1963.
- 23) Waksman, B. H. et al: J. Imm., 66, 421, 1951.



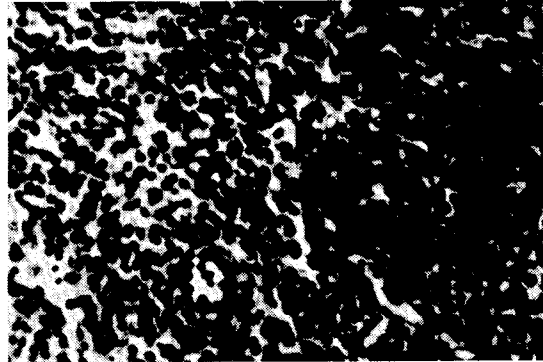
① A群, 初感作5日目, 所属リンパ節。
傍皮質域から髄索にかけて, 大リンパ球, 形質細胞を多数みとめ, 髄索は太い。髄洞に大リンパ球の流入が著明にみられる。HE 染色。



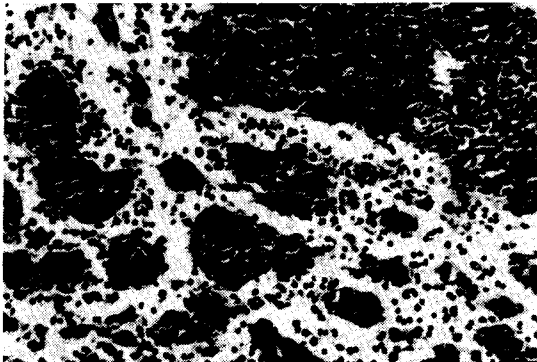
④ A群, 初感作7日目, 所属リンパ節。
髄索, 髄洞内に多数の大リンパ球, 若い形質細胞をみとめる。髄洞内皮は膨出し, 洞はせまい。HE 染色。



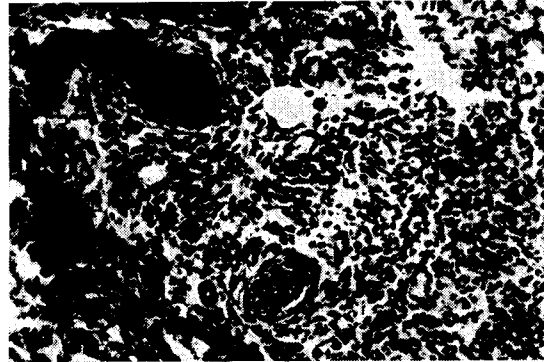
② B群, 初感作5日目, 所属リンパ節。
A群とほぼ類似の所見を呈する。髄洞がせまい。HE 染色。



⑤ B群, 初感作7日目, 所属リンパ節。
皮質は, 大リンパ球や lymphoreticular cell の増加著明。右手に germinal center, 中央に post capillary venule がみられる。HE 染色。



③ C群, 初感作5日目, 所属リンパ節。
傍皮質, 髄索に, 大リンパ球を含むが A, B 群より少く, 髄索も細い。髄洞内に少数の大リンパ球がみられる。HE 染色。



⑥ A群, 初感作7日目, 皮膚注射局所。
真皮に少量の adjuvant 脂肪滴腔と, 小血管周囲につよく浸潤した大リンパ球, 組織球, 多核白血球がみられる。