

初感染結核症における菌運搬者としての単球と病巣の転移

東京農工大学農学部 有馬研究所 (指導 青山敬二所長)

大野 乾 ・ 青山 攝

(昭和 26 年 11 月 26 日受付)

未だ抗体を産生する能力のない下等な無脊椎動物にあつては、高等動物における免疫に代る現象は専ら喰細胞による粗大抗原の摂取消化によつて営まれると考えられる。高等動物にあつても喰細胞による粗大抗原の破碎・溶性化という現象は同様に重要であつて、これによつて初めて血清抗体の生産が可能となり、一方血清抗体の援助によつて喰細胞自身の貪食能も激励せられるという実に結構な仕組みとなつていのである。しかしながらこの天然の妙機も病原菌の如何によつては、必ずしも型通りに行くとは限らぬ。

普通の常識からすれば、結核の如き細胞免疫が主で血清抗体の作用に多くの期待が掛けられぬ疾病においては病原菌の侵入に際しては、喰菌現象の防禦的意義は特に重大であると考えられるのであるが、果してそうであらうか。

既に結核免疫を有する個体で一般喰細胞の貪食・消化機能が昂まつていることに関しては、先進学者の報告もあり道理至極と肯ける。

ただ問題は免疫なきすなわち結核未感染個体に始めて結核菌が侵入した際の該個体側の防衛機能如何にあるので、緒戦に侵入者を一気に絶滅制圧できればよいが、さもなくば事態は甚だ面倒に立ち致るであろうことはまた当然である。

さて、結核の初侵襲に対する反応を主宰する者は単球であり、喰細胞としての好中球には余り期待が掛けられないように思われる。例えば腹腔に入れた結核菌に対する喰細胞の態度を検べた市川・斎藤¹⁾の研究によれば、好中球が喰菌を旺んに行うのは菌接種の2日目迄で、しかもこの反応の最初から、喰菌好中球は死滅崩壊して行き、継続的に貪食を行うのは単球だけであるという。上のような訳で、結核の場合は、喰菌細胞としての単球の役割りは極めて重大な訳であるが、この物の滅菌的機能は兎角疑問視されている。第一単球は、結核菌の磷脂質の影響を蒙つて変性してしまい類上皮細胞となる程だから、簡単に原形質に取り込んだ結核菌を殺滅消化できるとは、到底考えられない。換言すれば、結核菌は寧ろ単球の原形質を利用するのではないだろうか。此処で思い合わされるのは、組織球と違つて単球には貪食結核菌を殺滅する能力なしとする Sabin²⁾の主張であり、わが国

でも草野は常に結核菌は単球内で増殖するものとの意見を持しておられる。斯様な訳でこの問題は追究に値するものと思ひ、私どもは一方には単球生来の貪食機能と他方結核菌の作能型と目される S 型菌の病原作用との関係を觀察することを企てた。この目的を以つて青山 S 型菌でモルモットを感染して4週後の変化を検べたのであるが、極めて興味ある所見を得た。

実験成績

1) 結核菌と多糖類：

結核菌体成分を詳細に調べた Anderson 等⁴⁾の成績を見ると人型菌 H37 の phosphatid 区分には Mannose-glycerol-2 磷酸と Manninositase 磷酸の2種の含磷多糖類が含まれ、また Wax の区分にも同種炭水化物が含まれている。さらに Renfrew 等は脱脂菌体の蛋白分劃にも Arabinase を含む多糖類があるとしている。斯様な訳で結核菌を細胞化学的に取り扱つた場合にも、どの部位かに多糖類反応陽性なところが見出される筈である。

私どもは、供試青山 S 型菌を塗抹乾燥して、Hotchkiss 氏の過沃度酸化後 leuco-fuchsin 反応を試みたところ、暗視野で光沢ある透明な層に見える Wax の鞘の最内層に一層陽性帯を明瞭に認めることができた。Hotchkiss 氏反応は 1~2 glycol group を含むものすなわち全ゆる種類の多糖類の存在を示して呉れるが、黴菌の該陽性帯が強いメタクロマジーを示すのと違つて、結核菌のそれは全く塩基性色素に対する親和力を欠く。すなわちグルクロン酸やエルテル硫酸を含まない多糖類からなると考えられるが、勿論、唾液・舉丸 hyaluronidase の作用を受けず 1N HCl, 1% Na₂CO₃ による加熱に抵抗する堅牢なものである。Wax の鞘の外側にも稀に陽性物質を見たが明瞭でない。

2) 菌携帯者としての単球と類上皮細胞・大滲出細胞：

青山 S 型菌を皮下接種した成熟モルモットの血液を毎日塗抹して単球の状態を検する。28日目に一頭斃死したが、この時期には血中に濃縮核の単球が著しく出現しているのを見た。

2頭を殺処分して、斃死例一頭とともに、肝・脾・肺を、Carnoy 及び formalin 固定し、パラフィン及び凍

結切片として各種細胞化学術式を適用して見た。すなわちピロニン・メチール緑による、DNA と RNA の染め別け法、リボヌクレアーゼ処置後の同法による低重合 DNA の認定法、Feulgen 氏 DNA 反応・Hotchkiss 氏多糖類反応・唾液と鞣丸ヒアルロニダーゼ消化後の同反応・Nadi 反応を行つたのである。各例とも滲出性変化が重度であつたが、注目すべき所見は、全臓器の血管内外に分布する。濃縮核単球が例外なく非グリコーゲン中性多糖類を豊富に含有することである。私どもは網内系細胞中、淋巴節洞内皮や肝 Kupffer 星細胞は、時に非 glycogen 中性多糖類や硫酸多糖類を持つことがあるのを認めるが、Nadi 反応陽性なるべき血液単球が原形質に多糖類を蓄積することは絶対にないものと信ずる。

しかもこの多糖類単球は、チール・ネルセン染色で強くフクシン色を採り、多重の結核菌を含むことを示す。肺胞間では、該単球が崩壊して抗酸菌を放出する像を認め得るから、宿主たる単球が明瞭な核濃縮を起して変性過程にあることと考え合わせると、結核菌は単球の原形質を籍りて生存し、単球は菌の携帯者として、寧ろ菌を全臓器に撒布して転移病巣形成の原因をなすのではないかと考えさせる。

従つて、かかる単球原形質の多糖類は、寄生する結核菌自身が分泌したものとか考えられぬ。しかも壊死巣中に見られる菌塊もまた同種多糖類を携えているから、結核菌が活潑に生活する時には、自己の生活環境を改善する為に多糖類を生産分泌するものなのであろう。この多糖類は私どもが Wax 層の内層に見たものと異なり、細胞外に分泌され他細胞との間を埋めるもので、青山⁷⁾の体表物質 (ECS) がこれに相当するものであろうか。然し乍ら、その性状は前記 Wax 層の最内層に見た物と同様で極めて安定な多糖類である。以上のように青山 S 型菌によつて感染に成功したモルモットでは、ある時期に単球に貪食された菌が、逆に原形質を籍りて生活し、血行性に病巣を転移する原因となることが判つた。ただし、この時期を耐過した感染 3 ヶ月目の例では、血液単球は正常に復し、多糖類を持つておらず、従つて核濃縮も起しておらない。菌が単球の原形質を籍りて生存し、単球が菌の携帯者として振舞うのは、感染が成立した後のある時期だけであらう。ところがこの時期でも、類上皮細胞や大滲出細胞には、既に結核菌を消化し得る能力が減とされていると見るべき興味ある所見がある。

すなわち、肝・脾の結節に見られる類上皮細胞、及び肺の大滲出細胞は、その原形質に多糖類を持つておらず、数菌塊、含まれる貪食した結核菌は、Feulgen 反応で、既に DNA の Fragment と化した物があり、このものは P-M 染色でリボヌクレアーゼで消えない Pyronine 色を取つて低分子化したことを示す。すなわち類上皮細胞及び大滲出細胞が原形質に取り込んだ結核菌は明らか

に殺滅消化されているのである。類上皮細胞や大滲出細胞が Nadi 反応陽性なるべき厳密な意味の血液単球に由来することは天野⁹⁾が既に明らかにしたところであり、海狸結核病変を系統的に検べた Pagel¹⁰⁾も、大滲出細胞が Nadi 反応陽性なことを示している。元の単球が貪食した菌を消化出来ず、寧ろその寄生を受けている時期に菌体 phosphatid の影響を受けて変性した、類上皮細胞や大滲出細胞は、貪食した菌を消化し得ているという事実は、細胞の適応という意味から興味深い。ただし大滲出細胞は兎も角、類上皮細胞に活潑な貪食能を期待することはその原形質の性状より按じて無理と思われる。

3) 多糖類単球の死滅による肺の滲出性結核病巣の発現；

青山 S 型菌による感染後、4 週日を経たモルモットでは、菌を携えた多糖類単球が血行性に全身臓器に分布し脾・肝・肺・淋巴節を侵して病巣を作り乃至は作らんとしている。しかも脾や腎臓にも血管外に該単球の遊走を認めるのは注目すべき所見である。この時期には菌は単球の原形質を籍りて全身隈なく分布しており、誠に危険な状態であるといわねばならない。菌携帯者としての単球の死滅、菌の遊出によつて、転移病巣が形成される次第を各例に見た肺の滲出性病巣について少しく詳細に記述して見よう。各例ともに既に見られる壊死巣の由来は毛細血管に栓塞した多糖類単球及び肺胞間に集团的に遊出した多糖類単球である。この単球の死滅及び菌の細胞外への遊出によつて壊死巣は形成される。最初の壊死巣は死滅該単球の金平糖状の核破片と、初めて細胞外へ遊出した結核菌とよりなる訳である。斯様に毛細血管の栓塞位は、纏て壊死巣の中心となるのであるから、血管周囲の細胞反応は意義深い。栓塞位の血管内皮は例外なく RNA 核仁、1 ケを持つに至り一部は膨化剥離して、嗜塩基性の遊離細胞を血管腔内に与える。外膜細胞もまた賦活されて核壁に附着する RNA 核仁 1~2 箇を持つに至り、形質芽球を通じて形質細胞へ分化する。別に血管周囲に出現する嗜塩基性細胞は、組織球乃至線維芽球由来と目される。1~2 箇の大核仁を有する泡状核の細胞である。要するに多糖類単球の栓塞によつて該毛細血管位の各種細胞は RNA を豊富に含有する幼若型に還元し分化増殖するものと考えられる。抗体生産担当者である形質細胞がかかる早期に反応するということが注目に値する。また内皮及び組織球由来かと目される細胞の増殖は、貪食細胞の増殖として意義がある。血行性に肺に壊死巣が形成される出来方の一つは、菌携帯者としての単球による毛細血管栓塞であらう。特に所謂 Käsige Arteritis の発現については、小動脈外膜位の毛細血管に多糖類単球による栓塞を見ること屢々であるから、この考え方で多くの例を解釈し得るものと思う。しかしながら一般的にいえば肺胞間に遊出した多糖類単球の集团的崩壊死滅が、

壊死巣の形成のされ方の本筋であろう。

かくて新鮮な壊死巣を形作る核破片は、多糖類単球に由来する四分葉の原則のまま金平糖状に濃縮したものである。壊死巣周囲には、前述の各種嗜塩基性細胞及び大滲出細胞が見られる。以上のような訳で、青山S型菌感染4週日のモルモットで血行性に肺に形成される滲出性病巣は、菌を拡帯した単球の死滅が原因となつてもたらされるものである。

考 按

単球の原形質に含まれる多糖類は果して寄生する結核菌が生産したものであるかどうか問題となるが、私どもがこの多糖類を結核菌由来であると主張する根拠は以下の如くである。

1) 血液単球を網内系細胞由来の所謂血液組織球と厳密に区別すれば、単球自身が原形質で多糖類を合成したと見るべき例に私どもは未だ遭遇したことがない。

2) 結核菌自身多糖類を含んでおり、特に青山の体表物質(ECS)もまた多糖類を含むから、菌が活潑に生活する単球原形質内に、菌の生産した多糖類が含まれる事は充分に考えられる。事実壊死巣中の菌塊もまた多糖類を携えている。

又、多糖類単球が結核菌の寄生を受けているとする根拠は

1) テール・ネルセン染色で抗酸菌が原形質に多数取り込まれていることが判るに拘らず、核は著しい濃縮を起し細胞全体として明らかに変性している。

2) かかる多糖類単球は、臍で死滅して抗酸菌を原形質から放出する像を特に肺胞間において明瞭に認めるこ

とができる。

類上皮細胞及び大滲出細胞には貪食した結核菌を消化する能力が賦与されていると考えるが、多糖類単球は核の性状より案じて寄生する結核菌の為に甚しい障害を受けていると見るべく臍では死滅するだけで、類上皮細胞及び大滲出細胞は別の健康単球に由来する筈である。

結 論

1) 青山S型菌で感染したモルモットでの所見で、菌が単球を侵して原形質内で活潑に増殖し得る時期があり、この時期には単球の滯溜、死滅によつて各臓器に病巣が転移し得るといふ結論を得た。

2) 該単球には結核菌によつて生産されたと考えられる多糖類が見られる。

3) この時期にも既に類上皮細胞や大滲出細胞には菌体成分に適応した為に僅微乍ら結核菌を消化する能力が賦与されている。

文 献

- 1) 市川収・斎藤保二：ミノフアーゲン研究部報告：No148, 1950.
- 2) Sabin, F. R., & Doan : J. Exp. Med. 46 : 627, 1927.
- 3) 草野信夫：伝染病研究所, 私信:
- 4) Anderson & Nothrop Jour. of Biol. Chem; 131, 533 ~ 548, 1939.
- 5) 青山 撰：予防医学：(1), 1950.
- 6) 天野重安：血液学の基礎, 上巻, 丸善, 1948.
- 7) Pagel, W Brauers Beitr., 61, 641, 1925.