

ツベルクリン・アレルギーの実験的研究

第4編 ツベルクリン・アレルギーの受動性伝達とそれ

に關与する動物のアレルギー状態との關係の吟味

小 崎 克 巳

京都大学結核研究所細菌血清学部 (指導 植田三郎教授)

受付 昭和32年1月17日

第1章 緒 論

前編¹⁾の緒論で述べた如く「ツ」アレルギーの受動性伝達は Chase¹⁾が結核海狸の腹腔滲出細胞を用いて初めて成功し, Kirchheimer および Weiser^{2,3)}, Lawrence⁴⁾, Metaxas, Metaxas-Buehler⁵⁾, Schmid⁶⁾, Stavitzky⁷⁾らによりて追試された。余も前編¹⁾において「ツ」アレルギーの受動性伝達とそれに関与する細胞の種類と量について一連の実験を試みて, 「ツ」アレルギーの受動性伝達に関与する細胞は多核性白血球ではなく, 単核性細胞であり, 脾臓肝臓粥によつてもまた受動性伝達は可能であり, そして Recipient に成立するアレルギーの強さは, その個体に注射する細胞の量に比例することを知つた。本編においては, 「ツ」アレルギーの受動性伝達とそれに関与する動物のアレルギー状態との關係を吟味し, さらにまた Recipient に伝達されたアレルギーの時間的關係について一連の実験を行つた。そしてまた前編¹⁾においても考察した如く Recipient において「ツ」に反応する抗体は注射せられた細胞自身のもつ抗体であつて Recipient はただ単に抗原抗体反応の場を提供しているにすぎないという考えに基き, 異種動物間における「ツ」アレルギーの受動性伝達も可能であろうと考え, 以下の如き実験をした。

第2章 Donorの感作程度あるいは脱感作と受動性伝達との關係の吟味

「ツ」アレルギーの受動性伝達を左右する最も重要な因子は Donor の感作の程度と, それから受ける細胞の量との両者である。細胞の量に関してはすでに第3編第5章¹⁾において証明した如く, 「ツ」アレルギーの受動性伝達のためには一定量以上の細胞を必要とし, また注射細胞量と受動性伝達で成立した「ツ」アレルギーの強弱とはほぼ平行關係にある点からみれば Donor のアレルギーの程度, すなわち「ツ」反応値の大小, 換言すれば個々の細胞の抗体保有量が必然的に受動性伝達能を左右することが予測せられる。

そこで本章においては, Donor のアレルギーの強弱と

受動性伝達の成否および程度との關係, さらに進んでは脱感作した Donor の細胞を注射した場合の伝達の成否等について若干の実験を試みた。

第1節 Donorのアレルギーの強弱と受動性伝達との關係

動物: Donors としては, 5匹の海狸を使用し, そのうち2匹は H₃₇Rv 株死菌 1.0mg を流バラを Adjuvant として皮下に注射し強く「ツ」反応陽性とした。次の2匹は BCG 1mg を皮下に注射して「ツ」反応が中等度陽性を示すようにした。残りの1匹は対照無処置の動物である。Recipient としては健康海狸5匹を用いた。

方法: 5匹の Donors に型の如く流バラを腹腔内に注射して滲出細胞を集め, 1.0ml のロック液中に浮遊液として対応する Recipient の皮内にそれぞれその0.4ml宛を注射した。細胞注射2日後に10×「ツ」で皮内反応を行つた。

成績: 表1(a)によつて明らかな如く, 注射細胞量は一樣に0.04ml内外であつて, Donors のアレルギーの程度が強い場合ほど一見受動性伝達による「ツ」反応が強く出現するように見えるが, 果してそうであるかどうかはさらに Donors の数を多くして, また腹腔内注射の方法によつて吟味する必要があるのではないかと考える。

表 1 (a)

Donors				Recipients			
海狸番号	感作方法	10×「ツ」48時間値	細胞収量	海狸番号	注射細胞量	伝達2日後の10×「ツ」24時間値	48 η
No. 3	H ₃₇ Rv 1g + 流バラ	30×31	0.1	No. 27	0.04	10×9	8×8
No. 4	"	28·27	0.15	No. 29	0.06	14×13	11 11
No. 44	BCG 1mg	15×12	0.1	No. 25	0.04	8×8	7×7
No. 40	"	10×10	0.1	No. 26	0.04	9×8	7×7
No. 41	対 照	0×0	0.1	No. 28	0.04	4×3(±)	3×3(±)

第2節 脱感作せる Donors の腹腔滲出細胞をもつてする「ツ」アレルギーの受動性伝達

感染した Donors を「ツ」の頻回注射によつて脱感作し、最早や「ツ」反応陰性となつた海獺において、なおその腹腔滲出細胞がよく受動性伝達能力を保持するか否かを検討した。

材料および方法：2匹の海獺をH₃₇Rv株の生菌1.0mgを含む流バラ懸濁液の皮下注射で「ツ」陽性とした後、「ツ」原液0.25ml+生理的食塩水0.25mlを皮下注射し、15分後にさらに「ツ」原液1.25ml+生理的食塩水1.25mlを同一海獺の腹腔内に注射した。さらに2日後もう一度同様の処理を行い、5日後に10×「ツ」で反応を行つたところ1匹はほとんど「ツ」反応が陰性化し、1匹はなお弱陽性であつた。この2匹の海獺から型の如く、流バラの腹腔内注射によつて滲出細胞を集め、局外性受動性伝

達を行い、Recipient について3日後に10×「ツ」で皮内反応を行つた。対照の Donors としては1匹の健康海獺を予め2回に亘り上記同様の「ツ」注射による処理をしたものを使用した。

成績：表1(b)に示したように、Donor No. 52は完全に「ツ」反応が陰性化しなかつたが、顕著に反応値の低下をきたし、No. 51は10×「ツ」に対してほとんど反応しないようになった。かかる Donors から得た腹腔滲出細胞は表1(a)と比較すれば明らかな如く、受動性伝達能力が極度に低く、No. 30の対照動物とほとんど変わらないものであつた。すなわち「ツ」ショックによつて脱感作した海獺の腹腔滲出細胞はほとんど「ツ」抗体を保有しないものと推測でき、したがつて伝達能力も

表 1 (b)

Donors					Recipients				
海獺番号	感作方法	脱感作前 10×「ツ」 48時間値	脱感作後 10×「ツ」 48時間値	細胞収量	海獺番号	注射細胞量	伝達3日後の10×「ツ」 反応		
							24時間値	48 "	
No. 52	H ₃₇ Rv 1mg +流バラ	27 × 27	9 × 11	0.15	No. 33	0.06	7 × 7	6 × 6	
No. 51	"	21 > 20	5 × 5(±)	0.2	No. 34	0.05	3 × 3	3 × 3	
No. 30	対 照	4 × 3	4 × 4	0.1	No. 31	0.04	3 × 3	3 × 2	

またないものと考えられる。

小括：「ツ」アレルギーの受動性伝達には Donors から受ける細胞の量と共に Donor の感作の程度が重要な関係をもつという予測は、本実験において立証せられた。すなわち注射細胞量を一定にすれば Donor の感作程度が高い場合ほど、受動性伝達は顕著に行われる。また脱感作した Donors の腹腔滲出細胞は受動性伝達能力を失うという事実は、該細胞の生活力が低下したためとするよりもむしろ保有する抗体の消費のためと考えた方が妥当ではないかと思われる。

第3章 腹腔滲出細胞による受動性伝達によつて成立する「ツ」アレルギーの時間的關係

Kirchheimer および Weiser^{2,3)} は細胞による受動性伝達によつて成立する「ツ」アレルギーは24~48時間の潜伏期間を必要とし、5日内外の持続を示すと述べ Schmidt⁶⁾ は48時間内外の潜伏時間の後3~10日間は最高の反応性を示し、後徐々に下降し3~6週後もなお反応性は保持されることを証明した。また Lawrence⁴⁾ は人間において、受動的に成立したアレルギーが3ヵ月以上に亘つて持続した例があることを報告しておよそその持続期間は Donor の感作の程度と、注射細胞の量とに平行することを実証した。また Metaxas, Metaxas-Buehler⁵⁾ は Donor の腹腔滲出細胞を皮内に注射した Recipient に48時間後に腹腔内に「ツ」を注射すると、細胞注射部

位が10数時間で発赤し始め、24時間で反応は最高となることを示した。これは要するに滲出細胞による受動性伝達によつて成立する「ツ」アレルギーは非常に不安定なものであり、その接続時間もまた、限定せられることは文献に徴しても明らかなようである。

そこで本章においては潜伏期間の問題ならびに持続時間について若干実験を加え検討した。

材料および方法：9匹の海獺を H₃₇Rv株 1.0mg の皮下接種によつて強く感作し、これを Donors として流バラの腹腔内注射によつて腹腔滲出細胞約1.2mlを得、これを2匹の健康海獺の腹腔内にそれぞれ細胞量0.8ml, 0.4mlを注射した。注射1, 2, 3, 4, 7, 14, 21日後に10×「ツ」で皮内反応を行つた。

成績：成績は表2に示した如く、0.8mlの細胞を注射した Recipient No. 38は3日後に最大の反応を示し、7日後にはかなり反応性が減弱し、14日後にはほとんど反応性を示さなかつた。他方0.4mlの細胞量を注射された Recipient No. 39は注射2日後の「ツ」反応はほとんど陰性であり、4日後において初めて陽性となり、7日後には反応性を失つた。

実験例が少ないため断定することはできないが、明らかに「ツ」反応性を獲得したと判断できるのは、大体注射3日後であり、この期間を潜伏期といふことができる。賦与せられたアレルギーの持続期間もまた、大体7日以内であつたが、例数が少なく、かつ注射された細胞

量が比較的少量であり、しかも同一の Recipient について数回の「ツ」反応を繰返し行えばその都度抗体の消費が行われるであろうから、上述の判断は必ずしも決定的なものではない。1, 2の研究者が示した如く、Recipientの反応性はそれほど長期間持続するものではなく、せいぜい旬日に亘る程度と考えて差支えないであろう。また Me. taxas, Metaxas-Buehler^{5, 8)}の局処性細胞性受動性伝達の方法、すなわち腹腔滲出細胞を Recipient の皮内に注射し、数時間後にその局処に「ツ」反応を行うと、10時間余にして発赤を生じ、いわゆる潜伏期と呼ぶべき期間を必要としない。すなわち注射細胞内の抗体と「ツ」とが直ちに反応するものと考えられる。またさらに感作動物の単核性細胞と20×「ツ」を予め in vitro で反応させたものを健康な Recipient の皮内に注射すれば、その局処は10時間内外で発赤し始め24時間内外で中央部が壊死に陥る。このような反応は Recipient が細胞内抗体と抗原である「ツ」との抗原抗体反応の場を単に提供した結果にすぎないとも考えられるが故に、このような場合には必ずしも潜伏期を必要としないことは理解し易い。これに関係した事柄は次編においても多少吟味したいと考えるが、受動性伝達によつて成立した「ツ」アレルギーは、その成立が不安定であると共に、その持続期間もまた極めて制限された範囲のものであると考えねばならない。

表 2

海猿 番号	注射 細胞量	伝 達 後 の 日 数						
		1 日	2 日	3 日	4 日	7 日	14 日	21 日
No. 38	0.8ml	$\frac{mm}{5 \times 5}$		13×12	11×11	6×6	4×4	0
No. 39	0.4"		5×5		9×10	4×4	0	0

数値は10×「ツ」24時間値

第4章 異種動物間における腹腔滲出細胞による「ツ」アレルギーの受動性伝達に関する実験

感作細胞による「ツ」アレルギーの受動性伝達はChase¹⁾に始まり、数多くの研究者によつて腹腔滲出単核性細胞あるいはリンパ腺、脾臓、肝臓の臓器粥によつて成功したと報告された。これらの実験のほとんどが同種動物間例えば海猿の間における受動性伝達であつて、兎を Donor とし海猿を Recipient とした如き異種動物間の受動性伝達の報告は未だ見当たらない。

そこで余は結核家兎において産生せられた「ツ」抗体が結核海猿において作られる「ツ」抗体と生物学的に本質的な相違があるとは考えられず、また第3章の考察において述べた如く、Recipient は注射した感作細胞と「ツ」との反応の場を与えているにすぎないという考え方に立脚して、結核家兎を Donor とし、健康海猿を Recipient とした異種動物間の受動性伝達も可能ではなから

うかと考え次の如き実験を行つた。

動物: Donors としては体重3.5~4kg の6匹の家兎を使用し、うち5匹にはBCGの生菌50mg/2.0mlを大腿皮下に接種して高度に「ツ」反応陽性とした。残りの1匹には無処置のまま対照として使用した。Recipient としては7匹の健康海猿を供試した。

方法: Donorである6匹の家兎に流パラ約100~130mlを腹腔内に注射し、48時間後に殺して、型の如く腹腔滲出細胞を集め、1匹につき0.4~0.6mlの細胞を得た。5匹の感染家兎のうち3匹から得た滲出細胞はそれぞれ5m_lのロック液で細胞浮遊液として、3匹の海猿の腹腔内に注射した。残りの2匹の家兎の腹腔滲出細胞は上記同様に2.0mlの細胞浮遊液として、その0.5mlを2匹の海猿の皮内に注射した。なお対照無処置の家兎の腹腔滲出細胞浮遊液5mlを1匹の海猿の腹腔内に注射した。またDonor No. 14については脾臓を剔出し、10mlのロック液を加えてホモジナイザーにて粥状とし、3000回転で15分間遠心沈澱して細胞0.4mlを得て、他の1匹の海猿の皮内に注射した。しかる後、各 Recipient につき数回5×あるいは20×「ツ」で皮内反応を施行した。

成績: 成績は表3に示した如く、異種動物間の「ツ」アレルギーの受動性伝達は可能であつた。すなわち結核家兎の腹腔滲出細胞を腹腔内に注射した3匹の海猿は細胞注射2日後にすでに「ツ」反応は陽性であり、4, 5日後において反応性は最高を示した。そして5×「ツ」を使った時は反応値は同種間受動性伝達において見られたものに比し遜色はなかつた。感作家兎の腹腔滲出細胞を海猿の皮内に注射した2例においてもまた、強いアレルギーが成立した。なお結核家兎の脾臓粥を海猿皮内に注射した場合もまた、腹腔滲出単核性細胞を注射した場合とほぼ同程度の反応が起つた。反応は肉眼的にもまた、時間的にも明らかに「ツ」型のものであり、強い発赤と硬結を伴い、多くは発赤の中央部に壊死部が見られた。これに反して健康家兎の腹腔滲出単核性細胞を健康海猿の腹腔に注射した対照は遂に「ツ」反応を示すことはなかつた。

小括: このようにして Recipient に成立するアレルギーはやはり同様な遅延型の「ツ」反応であるから同種動物間における「ツ」アレルギーの受動性伝達の場合と同様に、異種動物間の細胞性受動性伝達が可能であることが分る。

この機転については、Kirchheimer, Weiser²⁾の考え方によれば、家兎の感作細胞が Recipient である海猿の体内に注射され侵入することによつて、そこに新しく「ツ」抗体が産生せられて、これが Recipient に新しく反応性を与えると解するのであるが、上述の余の実験から見るに、この異種動物間の細胞性受動性伝達の事実は、むしろ注射せられた家兎の細胞中の抗体が海猿体内にお

表 3

Donors			Recipients							
家兎番号	10×「ツ」 48時間値	細胞収量	海狸番号	注 射 径 路	注 射 細胞量	伝 達 後 の 日 数				
						2 日	4 "	5 "	7 "	
No. 10	35 × 23	0.6	No. 70	腹 腔	0.6	9 × 7	8 × 8	14 × 12	7 × 7	} 5×「ツ」
No. 11	28 × 27	0.5	No. 72	"	0.5		21 × 18	23 × 25	28 × 32	
No. 12	15 × 15	0.45	No. 74	"	0.45	11 × 15	28 × 27	25 × 26	14 × 14	
No. 13	23 × 21	0.6	No. 71	皮 内	0.15		23 × 24			} 20×「ツ」
No. 14	25 × 25	0.3	No. 73	"	0.1		18 × 18			
No. 14	25 × 25	脾臓 0.4	No. 76	"	0.1		28 × 21			
No. 15	0	0.5	No. 77	腹 腔	0.5		5 × 5		4 × 4	} 5×「ツ」

数値は24時間値

いて直接「ツ」と反応する可能性を暗示しているのではないかを考えしめる。

このように考えると、海狸はこの場合、結核家兎の単核性細胞内の抗体と抗原である「ツ」に対して、ただ反応の場を提供しているにすぎないと見做すことができよう。

第5章 総括ならびに考案

「ツ」アレルギーの受動性伝達には Donors から受ける細胞の量と共に Donors の感作の程度が重要な関係をもっていることが判つた。「ツ」抗体は細胞鉤着性であるといわれており、また余が前に3回^{9)~11)}に亘つて報告した如く、「ツ」抗体の産生、運搬には、単核性細胞が非常に密接な関係にある故、「ツ」アレルギーの細胞性受動性伝達の成否ないし強弱は Donors の感作程度と注射細胞量とによつて左右されることは当然のことである。すなわち Donors の感作程度が高ければ高いほど、その動物の単核性細胞の保有する抗体量は多い。そしてまた脱感作した Donors の単核性細胞は最早や「ツ」抗体を保有せず、したがつて「ツ」アレルギーを受動的に伝達する能力もない。翻つて考えれば本編の実験成績はまた、「ツ」抗体の存在が細胞鉤着性のものである裏付ともなると考察できる。

第3章の実験の示す如く Recipient に受動的に伝達された「ツ」アレルギーの持続期間は極めて限定されたものであつて旬日を越えない。この成績は Schmid⁶⁾および Lawrence⁴⁾らの成績とは相当異なるが、かれらの実験においては、若干 aktive allergisierung なる現象が加わっているのかも知れない。また余の実験は「ツ」アレルギーの受動性伝達には本質的に潜伏期を必要とせず、Recipient において「ツ」に反応する抗体は、注射した Donors の細胞自身の保有する抗体であつて、この意味

において、余は Metaxas, Metaxas-Buehler⁸⁾の意見に賛同したい。さらに結核家兎を Donor とし、健康海狸を Recipient とした異種動物間の「ツ」アレルギーの細胞性受動性伝達が成立する事実もまた、上記の見解を支持する助けとなる。すなわち家兎の腹腔滲出細胞と「ツ」を混じて、海狸の皮内に注射すれば、該部は抗原抗体反応の結果として二次的に発赤硬結を示す。この意味において Recipient における「ツ」アレルギーは、注射された Donors の細胞の「ツ」抗体量と、その存在時間とによつて、支配されるものであると考察できよう。

結 論

1. 「ツ」アレルギーの細胞性受動性伝達において Donors のアレルギーの程度が強ければ強いほど Recipient に成立するアレルギーは顕著である。
2. Donors を脱感作すれば、その腹腔滲出単核性細胞は最早や受動性伝達的能力を失う。
3. 受動性伝達によつて成立するアレルギーの持続期間はほぼ10日内外である。
4. 同種動物間の受動性伝達の場合と同様、「ツ」アレルギーについてもまた、異種動物間に細胞性受動性伝達が成立する。

終りに臨み終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた植田三郎教授に厚く感謝します。

参 考 文 献

- 1) Chase, M.W.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 59: 134, 1945.
- 2) Kirchheimer, W.F. and Weiser, R.S.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 66: 166, 1947.
- 3) Kirchheimer, W.F. and Weiser, R.S.: Proc.

- Soc. Exp. Biol. & Med., 70: 99, 1949.
- 4) Lawrence, H.S. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 71: 516, 1949.
 - 5) Metaxas, M.N. and Metaxas-Buehler, M. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 69: 163, 1948.
 - 6) Schmid, F. : Beitr. Klin. Tuberk., 105: 397, 1951.
 - 7) Stavitzky, A.B. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 67: 225, 1948.
 - 8) Metaxas, M.N. and Metaxas-Buehler, M. : J. Immunol., 75: 333, 1955.
 - 9) 小崎克巳: 結核, 32: 599, 1957.
 - 10) 小崎克巳: 結核, 32: 665, 1957.
 - 11) 小崎克巳: 結核, 33: 1, 1958.