

総 説

無菌マウスの実験結核症

上 田 雄 幹

国立公衆衛生院・SPF動物実験室
(現在：東大医科研・獣医学研究部)

受付 昭和 47 年 8 月 31 日

EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS IN GERMFREE MICE*

Katsumoto UEDA

(Received for publication August 31, 1972)

A review was made on studies of tuberculosis using germfree animals appeared in the literature including the present authors'. Miyakawa was the first who studied experimental tuberculosis in germfree animals, and described a lesser degree of abscess formation following subcutaneous infection, and smaller number of granulomas following intravenous infection in germfree guinea pigs in comparison with those in conventional ones. On the contrary, Suter and Kirsanow, and Huempfer and Deuschle reported no marked difference between germfree and conventional mice on the viable bacterial unit in organs or lesions produced following infection with BCG or laboratory maintained H₃₇Rv strain. Hobby et al reported that germfree mice showed more uniform sensitivity than conventional mice to infection with virulent tubercle bacilli, and further that the immunizing effect of BCG was revealed more efficiently in germfree than conventional mice.

We compared the fate of organisms in organs and lesions produced in germfree (GF, axenic CD-1 and ICR-GF) and conventional mice (SPF, reared in SPF barrier or in vinyl isolators) following intravenous infection with virulent bovine type tubercle bacilli strain Ravenel. The results revealed a remarkable difference between GF and SPF mice in later stages of infection, i.e., at 3 weeks in the large infection dose (10^6 viable unit level) and at 4 weeks and later in the small infecting dose (10^4 viable unit level). A greater propagation of organisms was found in the organs of GF mice than those of SPF mice with both large and small infection doses. A lesion produced in GF mice with the large dose was characterized by exudative and necrotic changes in the lung, kidney and heart, and lesser developed granulomas in the liver and spleen, while productive changes appeared in all the organs of SPF mice. A lesion in GF mice following small infection dose showed more progressive and extensive proliferation than that in SPF mice, and was characterized by many histiocytes engorged with acid fast bacilli alike in Yersin type tuberculosis. By summing up the findings, it was considered that GF mice responded to phagocytosed bacteria with a reaction of the reticuloendothelial system and formed granulomas as seen in SPF mice, however, an inhibitory activity of phagocytic mononuclear cells in GF mice to the multiplication of intracellular mycobacteria seemed to be less comparing with that of SPF mice. Consequently, GF mice showed a higher bacterial unit in the organs and more extensive lesions than SPF mice later than 4 weeks after infection.

* From the Gnotobiology Research Laboratory, the Institute of Public Health, 4-6-1, Shiroganedai, Minato-ku, Tokyo.

Present Address: Department of Animal Pathology, the Institute of Medical Science, the University of Tokyo, 4-6-1, Shiroganedai, Minato-ku, Tokyo 108 Japan.

The above described characteristics of tuberculous infection of germfree mice led the authors to the studies on delayed type hypersensitivity (DTH) reaction in germfree mice. DTH represented by footpad reaction with PPD on infected GF mice showed very poor reaction 2~3 weeks after infection. During the same period, SPF mice responded markedly. Immunization of mice with a mycobacterial component (phenol extract residue) suspended in paraffin also showed an impaired DTH reaction in GF mice while a typical DTH reaction appeared in SPF mice. Depressed DTH reaction in GF animals was also reported by Lerner, and Lev and Battisto in guinea pigs. This impaired DTH reaction in GF mice seems to be related to, if not all the cause of, the low resistance of germfree mice to tuberculous infection.

Restoration of the resistance and DTH by an association with intestinal microbes to GF mice seems to be an essential approach for elucidating the mechanisms of the low resistance and impaired DTH reaction in GF mice. An attempt to restore the antituberculous resistance through conventionalization has not been succeeded yet, however, a restoration of DTH reaction to substantial level was achieved by an association with a certain kind of intestinal habitant, and a complete recovery of DTH was obtained in mice of second generation of conventionalized ones. Bacterial species responsible for the restoration, and an influence, if any, of maternal antibody for the redressing of GF mice to the characteristics of SPF mice seems to be the matter of future investigation. More contribution of germfree animal is desired for the further study of mechanism of immunity and allergy in tuberculosis.

まえがき

結核症は宿主と菌の間の相互作用がきわめて複雑でその病理発生の解析が困難である。しかし結核症の診断、治療、予防の諸問題の解決にあたっては、この複雑な感染症について菌と宿主双方からの基礎的な研究の積み重ねが欠かせないものと思われる。結核に限らず、感染症の研究には動物実験が有力な研究手段としてとられるが、動物実験あるいは実験動物に関する技術、学問の発達も、基礎、応用にまたがる感染症研究の進展を支えてきている。結核感染、免疫の一面を近交系マウスを用いて解析しうることは、すでに染谷¹⁾により総括されているが、われわれがここ数年間行ってきた無菌マウスの結核症の研究も実験動物の技術の進歩により可能になったことである。

哺乳類、鳥類など高等動物では腸管内をはじめとして体表に通ずる身体の各部位に微生物が常在し、いわゆる常在菌叢（フローラ）を構成している。このフローラが宿主に影響を及ぼしていることは古くから想像されてきたところで、無菌動物研究の学問的出発点とされているパスツールの覚書²⁾までさかのぼることができる。しかし、構成細菌の検索方法をはじめとして研究方法に著しい制約がありフローラの微生物学、その宿主に与える影響の研究は非常に遅れていた³⁾のが実状であろう。腸管感染症の研究者は早くからフローラに注目してきた⁴⁾⁵⁾が、全身感染の場合にもフローラの影響があることは Dubos らの“限定されたフローラを持つマウス”を用いた研究⁶⁾などにより示唆されてきた。

無菌動物が比較的手近に利用できるようになって、この10年くらいの間に、いろいろの研究分野から無菌動物を応用した成果が発表⁸⁾されフローラの影響についても各種の領域で明らかにされつつあるが、結核症をはじめとする全身感染についての研究はまだ乏しい状態である。宮川ら^{9)~11)}の開拓的なこの方面の研究およびそれ以降の無菌動物を用いた結核症研究の現状をわれわれの知見を加えて述べて、今後の研究方向を探つてみたい。

実験動物としての無菌動物

本論に入る前に現在広く使用されている無菌動物について、特に感染、免疫の分野でこれらを扱う場合の問題点などについて触れておきたい。

思想的、歴史的なことは成書⁸⁾¹²⁾¹³⁾に譲るとして、Lobund Laboratory の Reynier 氏、スウェーデンの Glimsted, Gustaffson, わが国の名大宮川、千葉大田波らにより無菌動物が実用的レベルにまで達せられたことはよく知られている通りである。特に Lobund 研究所での無菌ラット、マウスの人工哺育、繁殖の成功によりこれらの無菌コロニーが確立され、プラスチックアイソレーターの実用化とあいまって市販されるにおよび広く普及されることになった。わが国には慶応大佐々木によりこの無菌マウスが導入され、実中研野村らによりこれをもとに無菌マウスコロニーが作られている。われわれが使用したのはこの axenic CD-1 およびこれをもとに実中研で ICR 系マウスを無菌化したものである。

無菌動物は、検出しうる微生物、内外寄生虫のいない動物と定義され⁸⁾¹²⁾、定期的検査によりこれが確認され

ていなければならない。無菌動物でも垂直伝播による白血病ウイルスなどがありうること、また、飼料中の死菌その他による感作があることは知られている。長期飼育された無菌動物は先祖から続けられてきた微生物との共存を断ち切れ、与えられた無菌環境に適応した動物とみなされ、生理、解剖学的にも種々の点で普通動物と異なっており、げつ歯類などでは盲腸の拡大がみられることは周知のことである。

マウス、ラット以外の無菌動物は現状ではほとんどが帝王切開により得られた初代の個体が使用されている。この場合、普通動物である母獣からの抗体の胎内移行があることは注意しておかねばならない。免疫学的研究に初乳を与えない無菌ブタが重用される¹⁴⁾理由である。一方、人工哺乳が困難なラット、マウスでは無菌コロニーでの繁殖が容易であるがこの場合には近親交配などによる遺伝的かたよりを、特に非近交系のもの場合には考慮する必要がある。

無菌動物をフローラの影響を調べる観点から利用する場合、まず普通動物との比較が問題になるが、上述のことを含め環境条件など各種の配慮が必要となる。さらに次の段階として無菌動物に各種の菌を人工的につけた動物が使用されることがあり、無菌動物を含めてノトバイオ⁹⁾とよぶことがある。また、普通動物と同居させたり、アイソレーターから取り出したりしてフローラをつけることもあり、通常 conventionalized animal とよばれている⁶⁾。また、これら生涯のある時期まで無菌であつたものを総称して ex-germfree animal とよぶこともある¹⁵⁾。無菌動物を用いる研究の対照には、これらの微生物が規制された動物を組み合せながら実験を重ねて関係のある要因を探り出してゆくことが、現在とらえるべき態度であろう。

無菌動物の結核研究への応用

無菌動物を結核研究に最初に使用したのは宮川⁹⁾~¹¹⁾らである。世界最初のモルモットの長期無菌飼育に成功した名大宮川らは、これを用いて炎症の研究を行い最も単純な創傷治癒機転から複雑な結核感染までの各種の刺激に対する無菌モルモットと自然モルモットの反応の比較観察を行った。皮下接種に対する反応は自然モルモットではまず好中球滲出が著明で膿瘍がみられ、のちに大単核細胞が増し類上皮細胞結節が出現するが、無菌モルモットでは初期の好中球遊出が少なく間葉系細胞のびまん性増生が主であること、静脈内接種の場合にも無菌モルモットは肝、脾の結節数が少なく組織反応が弱いことを認めている。さらに宮川らは無菌マウスを用いて結核菌の経口投与を行い、無菌マウスでも結核菌は長く腸管内にとどまらないことを調べている。

この宮川らのモルモットを用いた研究は、無菌動物を

利用した感染症研究の大多数が、当然のことながら腸管、呼吸器あるいは口腔などフローラと密接な関係にある部位の感染について行われているが、結核症のような全身感染を特徴とするものの場合にも無菌動物は普通動物と相違することが示された点で注目すべき業績である。また、無菌マウスの腸管内に結核菌が長くとどまらないことは、われわれも追試確認している¹⁶⁾が、この事実は、実験的結核感染では、他の細菌でしばしば起るような、非経口接種と同時に菌が経口的にも入り消化管内で増殖し非経口接種と経口投与とを同時に行つた形の特殊な条件下でなく全身感染を研究しうることを示している。

宮川らの報告と違つて、Suter and Kirsanow¹⁷⁾および Huempfer and Deuschle¹⁸⁾の無菌マウスを用いた研究では、臓器内菌量、病変などを指標として調べたが普通マウスとの間に差がみられなかつたという。Suterらの研究¹⁷⁾は BCG 感染マウスがエンドトキシンの致死作用に敏感になる現象—endotoxin hyperreactivity—がフローラによる修飾を受けているかどうかをみるために、無菌マウスと普通マウスについて BCG 感染後のエンドトキシン感受性¹⁹⁾、脾内 BCG 生菌数、病変の比較¹⁷⁾を行つたもので、いずれも両者の間に著しい差はみられず、抗酸菌感染に対し無菌マウスの網内系は十分反応し脾腫なども普通マウスと同様にみられることを認め、無菌マウスは自然抵抗性の研究に好材料であると述べている¹⁷⁾。Huempfer ら¹⁸⁾は、無菌マウスと普通マウスに実験室保存の H₃₇R_V を静脈接種し経時的に肺、脾内生菌数を測定したが両者の間に全然差がみられなかつたと報じている¹⁸⁾。

Hobby²⁰⁾~²²⁾らは、無菌マウスを用いて BCG の免疫効果を調べている。彼女らは人型菌 H₃₇R_V あるいは牛型菌 Vallee 株の 10⁶ 生菌単位レベルを静脈接種し 50% 生残日数を調べ、無菌マウスは普通マウスと同様よく感染し顕著な病変がみられること、さらに BCG の免疫効果を比較し、50% 生残日数の延長が無菌マウスでは普通マウスより明瞭にみられることを報じた。彼女らは無菌マウスが普通マウスより感受性が整一であるところから自然抵抗性が低いと考えられること、そして、免疫効果はよく現われるので、BCG による獲得免疫の測定には好都合であるとしている。Hobby の認めた BCG の免疫効果の差が BCG の体内増殖の差と関係があると考えれば Suter らの知見¹⁷⁾とは一致しないことになる。

無菌マウスの実験結核感染

以上述べたように、宮川らがモルモットで記載したような無菌動物と普通動物の相違はマウスでは報告されていない。これらのマウスを用いた実験では比較的マウスに毒力の弱い株が用いられていることを考慮し、われわれ

れはマウスに対する毒力の強い牛型菌 Ravenel 株を用いて無菌マウス (GF) と普通マウス (SPF, マウスの自然感染は少ないがフローラは存在する) の感染に対する態度を比較した^{29)~25)}。

10⁶ 生菌単位静脈接種後の生存期間をみると GF マウスは整一に 3 週前後で死ぬが, SPF マウスはやや遅れて, より幅広い期間にわたって死に両者の間に明瞭な差がみられた。臓器内菌量 (肺, 肝, 心血) を比較したところ, 接種後 30 分および 2 週目では両者の差は著明でないが, 3 週目でははつきりした差がみられ, GF マウスの臓器内菌量が明らかに高いことを認めた。組織学的にみると, すでに 2 週目にやや相違がみられるが, 差が明瞭になるのは 3 週目であつた。GF マウスの病変は, 肺, 腎, 心などでは滲出, 壊死性であるが SPF マウスでは増殖性であつた。肝, 脾の病変は, GF マウスでは類上皮細胞結節が少なく菌が貪食細胞内に多数みられたが, SPF マウスでは類上皮細胞小結節が多発し菌は散在していた。この無菌マウスの肝, 脾の病変は, 1~2 週にかけて小肉芽腫が多発し, これが 3 週目になり肺に滲出・壊死性病巣が著明になつたものでは, 肝, 脾の肉芽腫が離解し菌を富有する貪食細胞があとに残された状態を呈したもののようで, 宮川らがモルモットで観察した無菌例が結節形成が乏しいということは異なることのようにである。結核死菌を 1 mg GF マウスに静脈注射した例でも, 2 週後には小結節が肝に多発しており²⁶⁾, Suter らが述べているように, 間葉系細胞の反応は無菌マウスでも十分行ふもののようにである。また, SPF マウスにさらに大量の菌を静脈接種すると GF マウスにみられたような肺の滲出・壊死性肺炎像, 肝, 脾に結節が少なく菌の多い状態を作り出すことができた²⁶⁾。これらのことから, 大量菌接種後にみられた GF マウスが滲出・壊死性で SPF マウスが増殖性という病変の質的な相違は両者の反応性の相違というよりは, 両者に起つた感染の激しさの量的な差に基づくものとみなされよう。

次に, 比較的少量菌 (10⁴ 生菌単位レベル) を静脈接種し 2 週以降経時的に菌量, 病変を調べると, 大量菌の場合と同様 2 週目では GF マウスと SPF マウスの間に著差はないが, 4 週以降では GF マウスの菌量が多かつた。組織学的には, GF マウスの肺に滲出性小病巣の散在があるが, はかばか SPF マウス同様増殖性変化が主で, むしろ GF マウスが病変の拡りが大であつた。主な相違点は GF マウスでは繁殖した組織球性細胞内に抗酸菌が多くしばしば胞体内に菌が充満しているのが認められることと, 6~8 週後には, SPF マウスでは病巣が限局し, 病巣, 血管周囲にリンパ球浸潤がみられ, 肝, 脾では結節数の減少がみられるのに対し, GF マウスでは依然として病変が広範で, 肺では組織球のびまん性繁殖が著明であり菌が多く, 肝, 脾でも結節が持続し菌を富

有する細胞がみられることである。

大量菌感染の場合とあわせて考えてみると, GF マウスでも感染初期には定着した菌に対し網内系細胞が反応し結節形成をみる点では SPF マウスと大差はないが, 組織球性細胞内での菌増殖抑制が GF マウスでは不十分であり, このために感染後 2 週以上を経たはじめて両者の差が明らかになり, 大量菌接種の場合は滲出・壊死性病変を呈し, また, 少量菌接種の場合には繁殖した組織球性細胞内の菌数も多く病変も治癒の傾向が乏しいということになるものと思われる。組織球性細胞の繁殖が著明で, そこに抗酸菌が多数みられることは, レプローマ型癩²⁷⁾²⁸⁾, BCG histiocytosis²⁹⁾³⁰⁾ などの“自然の行う実験”と並んで, 実験動物で作られる Yersin 型結核³¹⁾³²⁾ の特徴とされている。これらの病型の発病要因には宿主の遺伝的素因と病原体の毒力が重要な関連因子として考えられるが, 宿主の免疫学的異常の問題も含めて現在まだ不明の点が多い。無菌マウスが, この Yersin 型に傾いた病型を呈することは非常に興味のあるところである。

結核感染無菌マウスの遅延型アレルギー

上記の無菌マウスの臓器内菌量の経過および細胞内に菌の多い病変は, 感染に伴う免疫学的過程が GF マウスと SPF マウスとでは異なつてゐることを予想させるものである。これに似た菌量の経過および病変は生下時胸腺摘出マウスの結核感染でも報告されている³³⁾。これらのことから無菌マウスにおける遅延型アレルギーを調べることはその結核感染に対する低い抵抗性を理解するうえにも必要なことと考えられた。

そこで, まず, 少量菌感染後 PPD による足蹠反応を調べた。PPD 注射後 24 時間目で測定すると, GF マウスは感染後 2~3 週ではほとんど反応せず, 5 週目ではわずかな反応がみられたにすぎなかつたが, SPF マウスでは 2~5 週にわたり明瞭な反応がみられた。次に, 無菌マウスが遅延型アレルギー反応を起しにくいものかどうかを確かめるため, 人型菌青山 B 株フェノール抽出残渣 BR 分画 (医科研積田教授より分与された) をパラフィンに浮遊して感作し 2 週後に PPD で足蹠反応を調べたところ, 3~48 時間の測定で GF マウスは非常に弱い反応しか示さなかつたが SPF マウスでは 24 時間目を頂点とする明らかな遅延型アレルギー反応がみられた。感作後 4 および 7 週でも GF マウスは弱い反応を示すのみで, 無菌マウスが遅延型アレルギー反応を起しにくいことが明らかにされた³⁴⁾。

無菌動物の遅延型アレルギーに関しては, 細網リンパ組織の形態学, 免疫グロブリンおよび液性抗体産生などに比べきわめてわずかの研究しか報告されていない。前述した宮川¹⁰⁾は無菌モルモットに強毒結核菌を静脈接

種し1週後に皮内反応を調べ軽度の発赤を認め、非接種無菌モルモットおよび接種自然モルモットでは反応しなかつたとしているが、これが特異的遅延型反応であるか否かは宮川自身疑問視している。Lerner³⁵⁾は無菌および普通モルモットを卵白アルブミン(OA)加フロイントアジュバントで感作し3~4週後にOAとPPDとで皮内反応を調べ、無菌モルモットはOAに対する反応は弱く、PPDに対しては大部分が陰性であつたが普通モルモットはいずれもよく反応したという。この場合、無菌モルモットは皮内反応の低下にもかかわらずOAに対する血中抗体産生はよく、また、リンパ組織の肥大も著明であつたという。Lev and Battisto³⁶⁾は、ピクリアル・クロライド皮内注射により感作したモルモットをピクリアル・クロライド塗布による接触アレルギーで調べ遅延型反応が無菌モルモットでは弱いこと、また、ウシガンマグロブリン(BGG)足蹠注射による感作を行つたモルモットのBGG皮内注射による遅延型アレルギー反応が普通モルモットでは半数が陽性であつたのに無菌モルモットでは陰性であつたと報告している。無菌動物の胸腺は、末梢リンパ装置や鳥類のファブリシウス嚢と異なり無菌環境下での重量低下は著しくないようである^{37)~40)}が、胸腺皮質リンパ球の動きなどに差があるとする報告^{41)~42)}もあり、無菌動物の遅延型アレルギー反応の障害が免疫細胞学的知見とどう関連するかは今後の問題である。いずれにせよ、無菌マウスが結核菌の感作あるいは感染後の遅延型アレルギー反応の障害を示すことは、前節で述べた感染に対して示す低い抵抗性と関係があるのではないかと推察される。

今後の問題点

無菌マウスにみられた結核感染に対する低い抵抗性および遅延型アレルギー反応の障害が、無菌マウスがフローラの影響を欠くためであることは、遺伝的要素、飼料、環境条件を考慮した実験²⁵⁾から間違いないと思われる。しかしその関連性を確認し、機序の解析を行うには、GFマウスにフローラをつけたものがSPFマウスと同じ程度の抵抗性、反応性を回復することをまず証明しなければならない。現在までのところ、離乳後にフローラをつけたconventionalizedマウスでは抵抗性はGFマウスとほぼ同程度であり、単にフローラが存在するだけでは抵抗性は安全には回復しないことがわかつている²⁶⁾。また遅延型足蹠反応に関しては、大腸菌、バチルス属菌の単一汚染マウスではある程度回復し、conventionalizeしたマウスの次の世代以降のものではSPFマウスと同程度の反応性を示すことが認められた³⁴⁾。今後関係する菌の種類の問題⁴³⁾、母獣からの移行抗体の関与の問題などが逐次解明されなければならない。

無菌動物で遅延型アレルギー反応が障害されているこ

とは、前節で述べたようにわれわれのマウスの研究を含めほぼ一致した結果である。われわれの実験では、感作マウスの同一足蹠に2回目にPPDを注射すると無菌マウスでも明らかな反応がみられること²⁶⁾、腹腔マクロファージの遊走阻止現象がSPFマウスの場合より弱いことが予備の実験²⁶⁾であるがみられており、無菌マウスが全然感作されないということではない。この点で注目されるのは、前述のLev and Battisto³⁶⁾が無菌モルモットをレシピエントとしたときのツベルクリンアレルギーの細胞による受身伝達が陰性であつたと報告していることである。少数例の実験のようで追試が必要と思われるが、このことはあるいは無菌動物の遅延型アレルギー反応の障害が細胞媒介免疫(cell mediated immunity)の表現(expression)の問題であることを示しているのかもしれない。

遅延型アレルギー反応を除き、無菌動物の免疫反応が普通動物に比べて著しく弱いという報告は少ない(無菌マウスのアナフィラキシーショック死については報告⁴⁴⁾がある)。前述のLerner³⁵⁾の報告でも触れているし、古く宮川¹⁰⁾も指摘しているように無菌動物のリンパ装置は普通動物に比べ発達が悪いが、抗原注射による液性抗体産生は十分行うものであることは多くの研究者^{45)~47)}の一致した見解で、われわれの使用したICR無菌マウスもヒツジ赤血球に対する抗体をよく産生することがJernのブラック法で認められている(田中⁴⁸⁾)。さらに細胞媒介免疫のもう一つの代表とされる同種移植免疫の場合も無菌動物と普通動物の間に差を認めないものが多い^{49)~50)}。また、遅延型アレルギーと関係が深いと考えられるラットのアジュバント関節炎⁵¹⁾、実験的アレルギー性脳炎⁵²⁾も無菌動物で起しうるとされている。しかし、抗体産生の場合の抗体価の推移には相違がみられることが知られており^{53)~54)}、GVH反応の激しさも無菌動物は弱いようである^{55)~56)}。また、Lev and Battisto³⁶⁾は無菌モルモットの足蹠にフロイントアジュバントを注射したときの局所反応が弱く、大量を注射した場合には死んだという興味ある事実を記載している。無菌動物の免疫担当細胞自体は十分能力を持つていても⁵⁷⁾、*in vivo*の免疫反応全体の経過にはフローラが影響を及ぼしていると考えなくてはなるまい。一般的に、抗体産生と遅延型アレルギーとが解離する現象はいろいろ報告されている^{58)~60)}、また、同じ細胞媒介免疫として理解される移植免疫と細胞性免疫とはその表現(expression)の段階でのマクロファージの関与の仕方に相違があると考えられる⁶¹⁾。一方無菌動物の網内系機能については取り込みの過程⁶²⁾よりもその後の殺菌、消化⁵³⁾の過程や酵素⁶³⁾が普通動物と異なるとする報告があり、認識(recognition)の過程を含めた細胞媒介免疫の誘導(induction)の段階にもフローラの影響がある可能性も否定できない。さら

にフローラからの影響が“アジュバント効果”を示す可能性も大きいものと思われる。網内系細胞と免疫担当細胞との関係は、遅延型アレルギーおよび細胞性免疫の誘導と表現の問題に深くかかわっているところで、無菌動物を利用する結核症の研究が、今後、結核の免疫とアレルギーの問題の解明にも有効に役立てられることが切望される。

付記：本総説に引用した無菌マウスの結核実験に関するわれわれの研究は、国立公衆衛生院 SPF 動物実験室において、染谷四郎、上田雄幹、山崎省二により日米医学協力計画結核専門部会の共同研究として実施されたものである。

引用文献

- 1) 染谷四郎：結核，35 増：1，1960.
- 2) 染谷四郎：胸部疾患，4：485，605，1960.
- 3) Lucky, T. D. : Germfree Life and Gnotobiology, 1963.
- 4) Wilson, G. S. and Miles, A. A. : Principles of Bacteriology and Immunity, 2461, 1964.
- 5) 佐々木正五：モダンメディア，17：37，1971.
- 6) 佐々木正五：感染症学雑誌，45：179，1971.
- 7) Dubos, R. J. and Schaedler, R. W. : J. exp. Med., 111 : 407, 1960.
- 8) Teah, B. A. : Bibliography of Germfree Research, 1964~1969.
- 9) 宮川正澄：最新医学，13：850，1958.
- 10) 宮川正澄：結核，37：332，1962.
- 11) 翠川宏：名古屋医学，86：8，1963.
- 12) 宮川正澄：無菌動物，1963.
- 13) Coates, M. E. : The Germfree Animal in Research Academic Press, 1968.
- 14) Watson, D. W. and Kim, Y. B. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 154 : 98, 1968.
- 15) Gordon, H. A. and Pesti, L. : Bact. Rev., 35 : 390, 1971.
- 16) 山崎 他：実験結核研究会，1971.
- 17) Suter, E. and Kirsanow, E. : Nature, 195 : 397, 1962.
- 18) Huempfer, H. R. and Deuschle, K. W. : Am. Rev. resp. Dis., 93 : 465, 1966.
- 19) Suter, E. : J. Immunol., 89 : 377, 1962.
- 20) Hobby, G. L. et al. : Am. Rev. resp. Dis., 93 : 396, 1966.
- 21) Hobby, G. L. et al. : Am. Rev. resp. Dis., 97 : 1095, 1968.
- 22) Hobby, G. L. et al. : Advances in Germfree Research and Gnotobiology, 269, 1968.
- 23) 上田・山崎・染谷：結核，45：413，1970.
- 24) 上田・山崎・染谷：結核病学会総会，1972.
- 25) Ueda, K., Yamazaki, S. and Someya, S. : J. RES in press.
- 26) 上田ら：未発表.
- 27) Skinsnes, O. K. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 154 : 19, 1968.
- 28) Turk, J. L. and Bryceson, D. M. : Adv. in Immunol., 13 : 209, 1971.
- 29) Watanabe, T., Tanaka, K. and Hagiwara, Y. : Acta path. jap., 19 : 395, 1969.
- 30) Kaiserling, N., Lennert, K., Nitsch, K. and Drescher, J. : Virch. Arch., 355 : 333, 1972.
- 31) Bloch, H. : J. exp. Med., 92 : 507, 1950.
- 32) Yamamoto, S. and Ishida, K. : Jap. J. vet. Sci., 24 : 169, 1962.
- 33) Takeya, K. et al. : Am. Rev. resp. Dis., 96 : 469, 1967.
- 34) 上田・山崎・染谷：日本細菌学会総会，1972.
- 35) Lerner, E. M., II : Fed. Proc., 23 : 286, 1964.
- 36) Lev, M. and Battisto, J. R. : Immunology, 19 : 47, 1970.
- 37) Miyakawa, M. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 78 : 221, 1959.
- 38) Bauer, H. : The Germ-free Animal in Research, pp. 220, 1968.
- 39) Gordon, H. A. and Pesti, L. : Bact. Rev., 35 : 406, 1971.
- 40) Wilson, R., Bealmer, M. and Sobonya, R. : P. S. E. B. M., 118 : 97, 1965.
- 41) Burns, W. et al. : Fed. Proc., 23 : 547, 1964.
- 42) Beahner, M. and Wilson, R. : Anat. Rec., 154 : 261, 1966.
- 43) Carter, P. B. and Pollard, M. : J. RES., 9 : 580, 1971.
- 44) 合田・山内：実験動物談話会，1970.
- 45) Hanna, M. G., Nettlesheim, P. and Walburg, H. E. : Germfree Biology, pp. 237, 1968.
- 46) Stashak, P. W., Baker, P. J. and Roberson, B. S. : Immunology, 18 : 307, 1970.
- 47) Wostman, B. S. : The Germ-free Animal in Research, pp. 197, 1968.
- 48) 田中ら：未発表.
- 49) Miller, J. F. A. P. et al. : Clin. exp. Immunol., 2 : 531, 1967.
- 50) McDonald, J. C. et al. : P. S. E. B. M., 136 : 987, 1971.
- 51) Pearson, C. M., Wood, F. D., McDaniel, E. G. and Daff, F. S. : P. S. E. B. M., 112 : 91, 1963.
- 52) Olson, L. D. and Burnstein, T. : Fed. Proc., 24 : 370, 1965.
- 53) Bauer, H. et al. : J. exp. Med., 123 : 1013, 1966.
- 54) Wostman, B. S. and Olson, G. B. : Immunol., 17 : 199, 1969.
- 55) Salomon, J. C. and Lecourt, J. C. : P. S. E. B. M., 122 : 640, 1966.
- 56) van Bekkum, D. W., de Vries, M. J. and Van der Waay, D. : J. Nat. Canc. Inst., 38 : 223, 1967.
- 57) Shearer, G. M., Cudkowicz, G. and Walburg, H. E. : Germfree, Biology, pp. 269, 1968.
- 58) Asherson, G. L. : Immunol., 10 : 179, 1966.
- 59) Mitchison, N. A. : in Mediators of Cellular

- Immunity, pp. 71, 1969.
- 60) Parish, C. R. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 181 : 108, 1971.
- 61) Weisser, R. S. : J. RES., 10 : 17, 1971.
- 62) Thorbeck, G. J. and Benacerraf, B. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 78 : 247, 1959.
- 63) Heise, E. R. and Myrvik, Q. N. : Fed. Proc., 25 : 499, 1966.

追記

Battisto らはその後、*in vitro* でリンパ球の芽球形成反応 (blastogenic response) をトリチウムチミジン取り込みで調べている (Gris, Y., Lev, M. and Battisto, J. R., Fed. Proc., 31 : 796, 1972)。それによると、結核感作普通モルモットのリンパ球を PPD とともに培養した場合、blastogenesis は72時間を頂点として以後

低下するが、結核感作無菌モルモットリンパ球の blastogenesis は72時間目では普通モルモットの約1/4の強さで、その後徐々に増加したという。また multiconaminated 無菌モルモットでは、72時間目の blastogenesis の強さは普通モルモットと同程度になるが、その後は無菌モルモット同様に増加を続け、普通モルモットの blastogenesis にみられるような、頂点に達したのち低下するパターンを得るには生後1週以内に multiconamination しなければならなかつたと報告している。

この感作無菌モルモットでは blastogenesis の制御がみられなかつたということは、液生抗体産生に関しても、無菌動物では頂点に達したあとの抗体価の低下が普通動物に比べ緩やかであるという知見⁴⁷⁾と対応しているように思われ、免疫反応のホメオスターシスにもフローラの影響があることを示唆して興味深い。