

総 説

結核感染における宿主脂質

IV. 補遺とまとめ

金井興美・近藤瑩子

国立予防衛生研究所細菌第1部・結核部

受付 昭和56年1月28日

HOST LIPIDS IN TUBERCULOUS INFECTION

IV. Supplementary Problems and a Summary

Koomi KANAI* and Eiko KONDO

(Received for publication January 28, 1981)

This last paper of the present review described some immunological and pathological aspects of host lipids in tuberculous infection as supplements to the preceding three papers. And last of all, the evolution of tuberculous infection was briefly discussed as a phenomenon involving with lipid degradation of the host cell membrane, which might in turn affect the status of infecting tubercle bacilli.

はじめに

これまでの3部^{1)~3)}においては宿主と結核菌との相互作用における宿主脂質の意義について、主として食細胞やリンパ球の機能と関連する個々の膜脂質に焦点をあてて論じてきた。この各論的立場においても、リン脂質とコレステロールとが絶えざる代謝回転の輪廻の中に存在し、その動態の中で主役を演ずるものが脂肪酸であることが指摘された。第4報ではこれまで触れなかつたいくつかの問題をとりあげて論考し、そしてさいごに、宿主脂質の動態の中にとらえる結核感染の全体像について私見を述べてまとめとする。

抗原性と長鎖脂肪酸

結核感染においては遅延型アレルギーがもつとも定型的に成立し、私たちはツベルクリン反応として日常その表現に接する機会が多い。遅延型感作成立の抗原側の条件について示唆する研究として脂肪酸に関するものがある。

1973年、Coon と Hunter⁴⁾ は炭素数12の飽和脂肪酸

(ラノリン酸)を蛋白抗原に共有結合せしめてモルモットに注射し、抗体産生誘導なしに遅延型アレルギーを持続成立せしめた。この効果は油滴付着 BCG 細胞壁を添加することによつて更に増強された。これらの実験においては、脂肪酸と結合した蛋白分子は接触局所の所属リンパ節の傍皮質領域に好んで所在し、上述のアジュバントの添加はこの局在性を一層つよめていることが観察されている。その後 Chiba ら⁵⁾、Kojima ら⁶⁾ がラノリン酸と結合せしめた BSA やリゾチームを蛋白抗原として、Coon と Hunter⁴⁾ の仕事を確認し、またサイクロホスハマイドを投与することによつて、この遅延型アレルギーの成立のためには、必ずしも抗体産生の抑制を条件としないことを報告している。

Dailey と Hunter⁷⁾⁸⁾ はラノリン酸結合による BSA の疎水性上昇に注目し、それによつて抗原がマクロファージにより効率的に取り込まれ、細胞免疫の抗原として有効にプレゼントされるものと説明した。

脂肪酸の疎水性の部分、つまり炭化水素鎖は生体膜のリン脂質の二重層の中に割り込む可能性があるので⁹⁾、蛋白に結合した脂肪酸は細胞膜に侵入し、蛋白部分を膜

* From the First Department of Bacteriology and Department of Tuberculosis, National Institute of Health, 2-10-35, Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141 Japan.

表面に維持する働きが推定される。

同様な意味で、多糖体に脂肪酸を結合せしめると、このものが赤血球を感作し、対応する抗体によつて赤血球凝集反応の成立することが報告されている。Tsumitaら¹⁰⁾¹¹⁾そして Matsumoto¹²⁾は結核菌体、あるいはBCG菌体より Middlebrook, Dubos¹³⁾の血球凝集反応抗原として多糖体を分離したが、この物質は構成分子としてマンノース、アラビノース、グルコースのほか20%前後の脂肪酸を含むことが知られた。つづいて、この多糖体抗原の赤血球感作能が含有脂肪酸(パルミチン酸、ツベルクロスチアリン酸¹⁴⁾)の膜脂質への親和性に負っていることが、コレステロールによる阻害試験から推定され、更に合成アシル化多糖体を用いた感作実験モデルによつて完全に証明された¹⁵⁾。

以上はすべて研究室内で設定された実験条件での現象であるが、結核症の慢性病巣内においても、菌体成分の分解産物としての脂肪酸が宿主細胞に利用され、また宿主細胞の崩壊産物としての脂肪酸が菌に利用され、あるいは菌体抗原を修飾する可能性も一概に否定できないであろう。膜活性物質としての遊離脂肪酸のもつ生物学的、あるいは生物物理学的意義は高いと推定される。次項もそうした可能性を示唆する事象の一つである。

長鎖脂肪酸による免疫現象の修飾

Mertinら¹⁶⁾はリノール酸やアラキドン酸のような多価不飽和脂肪酸が、抗原やPHAによつて誘導されるリンパ球のチミジン取り込みを抑制することを *in vitro* で観察した。しかし、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸などにはこの作用はみられなかつた。更に Mihasら¹⁷⁾は抑制効果はリンパ球の生存を傷害しない程度の脂肪酸濃度で起こることを示した。また不飽和脂肪酸投与がおそらく脾を介して¹⁸⁾、マウスの細胞性免疫を修飾することは、移植に対する拒絶反応¹⁹⁾を素材として研究されており、MeadeとMertin²⁰⁾の総説にくわしい。

我が国においても荒井ら²¹⁾はチミジン取り込みを指標とするリンパ球の幼若化反応において、BSAにカップルした培養液中の脂肪酸(オレイン酸、リノール酸)が重要な意味をもつことを報告し、その作用がマクロファージを介している可能性を報告した。これらの添加脂肪酸による実験とは別に、小村ら²²⁾はリンホカインが標的細胞のリセプターに結合すると、細胞膜に内在するホスホリパーゼが活性化され、その際、リン脂質の分解に伴つて生ずる遊離脂肪酸が、細胞傷害に重要な役割を演ずる可能性を示唆した。同様な現象であるが、標的細胞を破壊するT細胞、K細胞の作用機序として、細胞間接触によるホスホリパーゼの活性化と遊離脂肪酸の役割が一部の研究者^{23)~28)}から注目されているが、この種の現象

はその強弱と周辺条件によつて、あるいは細胞の活性化となり、あるいは逆にその破壊につながるかと考えるべきであろう。したがつて、結核感染にまつる免疫担当細胞の動きの中で、上述のような意味での脂肪酸の生物学的意義は少なくないと思われる。また食細胞膜、殊に食細胞とそこに取り込まれた菌との接触の際に、類似の現象のありうることは、すでに第3報³⁾に述べたところである。

食細胞に関しては Kakinuma²⁹⁾は *in vitro* において長鎖脂肪酸を多形核白血球に与え、酸化的代謝の亢進することを見出した。これらの脂肪酸が白血球の膜と疎水性の結合をもち、膜の刺激に伴う代謝修飾と説明した。しかしこの場合も、有効な脂肪酸は多価不飽和酸、あるいは特定の炭素数のものであつて、第3部で述べた抗菌性を発揮しうる脂肪酸とその種類はほとんど同一であり、脂肪酸のもつ膜活性現象の一つであろう。

同じく白血球を用いた Turnerら³⁰⁾は、細胞膜のリン脂質やコレステロールエステルの多価不飽和脂肪酸由来の過酸化脂質が、細胞傷害に際して放出され、chemotacticなメッセイジとなることを示した。白血球における反応性の高い酸素の生成は、この細胞の抗菌機序とも関連して注目をあつめているが、これによつて過酸化脂質が発生する可能性も高いにちがいない。リン脂質の分解によつて遊離脂肪酸が生成するときには、同時にリゾリン脂質ができるが、このものがその量に応じてマクロファージの食作用を活性化したり、あるいは傷害すること³¹⁾、またリゾレンチンが抗体産生のアジュバントとなることも報告されている³²⁾³³⁾。

プロスタグランジン

プロスタグランジン(PG)は膜のリン脂質から遊離する多価不飽和脂肪酸(主としてアラキドン酸)を出発材料として、そのcyclooxygenationによつて生成するendoperoxideから複雑な過程で生合成される薬理活性の高い物質である。アラキドン酸の生成のためには膜のホスホリパーゼA₂が活性化される過程があり、これは表面膜を攪乱するようなさまざまな刺激によつて誘導されると考えられる。

PGが関与する現象面は大変広範囲で、炎症³⁴⁾や免疫²⁰⁾などにおける意義を検討した報告がすでに龐大を極めている。結核感染における役割を直接目標とした仕事はあまり見聞しないが、その重要性は普遍的なものにちがいない。ここではマクロファージにおける最近の知見を紹介して、結核感染における今後の課題を示唆するにとどめたい。

すでにいくつかの報告³⁵⁾³⁶⁾が、リンホカインによつて活性化されたマクロファージがPGE(E型PG)を生合成し、これが放出されると逆にリンパ球の活性を抑制し

てリンホカインの産生を減少せしめ、その結果一つのフィードバックサイクルの成立することを示唆している。

マクロファージのPG合成は、ザイモザン³⁷⁾、抗原抗体複合体³⁸⁾、phorbol myristate acetate³⁹⁾、リポポリサッカライド(LPS)⁴⁰⁾などによつて、その表面膜を刺激しても起こるが、最近 Scott ら⁴¹⁾は食菌作用に伴つてPGの生成と放出が爆発的に起こることを報告した。また Wahl ら⁴²⁾は遺伝的にLPSに対する反応性を異にする2系統のマウスにおいて、マクロファージのLPSに反応してのPGE₂生成能にちがいのあることを認めた。

コーチゾンが膜におけるホスホリパーゼ活性化の経路を阻害し、その結果としてPG生成を抑制する報告⁴³⁾⁴⁴⁾は、コーチゾンによる感染増悪とどのように対応するのか、また担癌マウスの血清内にはリステリア感染防御能を抑制する微量の因子が存在し、それがPGであるという可能性も示唆された⁴⁵⁾。一見矛盾するこれらの報告を一元的に説明するには、PGの薬理活性はあまりにも多彩でありすぎると思われる。

巨細胞形成と脂質

結核結節におけるランゲルハンス型巨細胞の出現は、この感染症の特徴としてよく知られた細胞病理学的所見である。多数の核をもつたこの巨大な細胞が、マクロファージあるいは上皮様細胞の融合によつて形成されることはほとんど疑問の余地がない⁴⁶⁾。

細胞融合、そしてその基盤である膜融合の分子機構については、ウイルスをはじめ種々の化学合成品を誘起剤として実験的研究がすすめられ、またすでに生物医学の広範囲な分野への応用が進行している。

細胞融合における膜脂質の問題については Lucy の仮説⁴⁷⁾がよく知られているが、いまだ実証されているわけではない。要約すれば、2つの細胞の接触面において相互の膜に内在するホスホリパーゼが活性化され、その局限された部分でのリゾ体生成によつて脂質二重層の局所的球形化が起こり、この特定の膜部分でリン脂質分子のinterdigitation が起こることを推定している。リゾ体の発生は、同時に遊離脂肪酸の生成を意味し、それはここでも関心の的とならざるをえない。食細胞やリンパ球におけるホスホリパーゼ活性については、すでに第I報において触れた。

Ahkong ら⁴⁸⁾は細胞融合の誘起剤をひろく検討して、その中に長鎖脂肪酸をも挙げているが、有効なものとしてはC₁₀₋₁₄の飽和脂肪酸と多価不飽和脂肪酸である。これらの脂肪酸は膜活性があり、条件によつては細胞融解あるいは抗菌的に働くことは述べてきたが、結節内で巨細胞形成に働く可能性があるとすれば興味深い問題である。この環境における密な細胞集積、脂肪酸放出に働く脂質の動態、滲透圧等の条件とのかねあいで理解するべ

きであろう。最近、結核結節内におけるリンホカインの存在が実証されつつあるが⁴⁹⁾、これによる上皮様細胞の膜の活性化が巨細胞形成に関与する可能性、あるいはプロスタグランジン(E₁)生成を介してサイクリックAMPの一時的上昇が細胞融合の前過程として必要であることも報告されている⁵⁰⁾。

まとめ

私たちが結核感染における宿主脂質の問題に関心をもつたのは、マウスの実験結核病巣から分離精製した結核菌体が、宿主食細胞に由来すると考えられる膜脂質をよく結合していることを見出したとき以来である⁵¹⁾。この *in vivo* 成育菌は同時にライソゾーム水解酵素をも附着していた⁵²⁾。これらの事実は菌が宿主食細胞のphagolysosome 内に存在中、その限界膜と密な接触を維持していたことを示唆するもので、私たちはこの可能性を *in vitro* の実験モデルで実証したのみならず⁵²⁾、病巣の細胞内結核菌の電顕観察によつて更に支持することができた⁵³⁾⁵⁴⁾。

つまり、細胞内寄生菌としての結核菌が宿主と交渉をもつ重要な初段階は、好中球やマクロファージの食胞膜との接触であり、この際、脂質に富む結核菌体表層と、食胞膜の脂質二重層との間の疎水的親和性は特別な意味をもちうると考えられる。両者の相互作用はその後の感染の成行に決定的な意味をもちうる。例えば食胞膜の崩壊を来せば、水解酵素の細胞質内流入によつて宿主細胞の自己消化に発展しうるのであろうし、またその際膜のリン脂質の分解産物としての脂肪酸が、そこに密着している菌に直接働く機会があるとすれば、菌の傷害もまた起こりうるべきであろう⁵⁵⁾。生理的状态においては、膜における脂肪酸の動きは制御された代謝回転の中にあつて、膜自体をそこなうことはないはずである。しかし、壊死的結核病巣においては、細胞膜の崩壊によつてリン脂質の不可逆的な分解が起こり、その結果遊離脂肪酸とコレステロールエステルが蓄積される^{56)~58)}。食胞膜のリン脂質、殊にレシチンやホスハチジルエタノールアミンには多価不飽和脂肪酸が多く⁵⁸⁾、これらが遊離の形でつよい抗菌力をもつことは注目される。また病巣のホモジネイトから菌を精製していくにつれて、菌には存在しないはずのコレステロールエステル、殊に多価不飽和脂肪酸のエステルが逆に増加する傾向は⁶⁰⁾、感染菌表層と食細胞膜脂質とのつよい相互作用の結果とみざるをえない。この際、宿主細胞の酵素のみならず、菌側のホスホリパーゼとコレステロールエステル化酵素が関与しうるとは想像に難くない^{61)~63)}。

遊離脂肪酸が *in vivo* において抗菌力を発揮しうるとしても、そのための条件は単純ではない。組織蛋白による中和作用をまぬがれるためには、先述のごとく膜と菌

との密な接触によつて組織液の介入が排除される必要があろう。蛋白とカップルした長鎖脂肪酸はむしろ菌によつて栄養源となる。そして繰り返すが、生理的条件においては殺菌効果を発揮するほどの遊離脂肪酸が細胞膜に存在する保証はなく、膜の崩壊に伴う不可逆的なリン脂質の分解が前提であらう。とすれば、この場合は食細胞の自己犠牲によつて抗菌作用が成立することになる。遊離長鎖脂肪酸の抗菌力は、その濃度と暴露される菌との相対的な関係に支配され、また酸性環境では殺菌的に、中性では静菌的に作用するといわれる⁶⁴⁾。したがつて、感染巣における菌の数と食細胞の数の比、食細胞崩壊の程度、病巣の物理化学的要因などは抗菌現象に影響するところが大きいはずである。食胞内の pH が酸性である報告⁶⁵⁾をここにつけ加える意味は大きい。また代謝活性のつよい肺胞マクロファージほど、食菌現象によつてそれ自身傷害を受けやすいという最近の報告⁶⁶⁾もここで付言すべきであらう。菌の毒力と食胞膜に対する侵襲力との関係⁶⁷⁾もこれまでの論議と矛盾しない。

しかし、私たちは上述の理解に対して更に実験的証拠の蓄積を必要とするし、殊に菌と食細胞膜の接触の現場における事実をつきとめることが不可欠である。それは単に結核感染ばかりでなく、感染一般における食細胞の働き、更にその背景にある生物現象の基本に視野を与えるはずである。

文 献

- 1) 近藤瑩子・金井興美: 結核感染における宿主脂質, I. リン脂質, 結核, 56: 1, 1981.
- 2) 近藤瑩子・金井興美: 結核感染における宿主脂質, II. コレステロール, 結核, 56: 41, 1981.
- 3) 近藤瑩子・金井興美: 結核感染における宿主脂質, III. 長鎖脂肪酸と結核菌, 結核, 56: 109, 1981.
- 4) Coon, J. and Hunter, R.: Selective induction of delayed hypersensitivity by a lipid conjugated protein antigen which is localized in thymus-dependent lymphoid tissue, J. Immunol., 110:183, 1973.
- 5) Chiba, J. et al.: Transient delayed-type hypersensitivity induced by lightly lipid-conjugated BSA and its conversion into sustained nature by cyclophosphamide treatment in guinea pigs, Japan. J. Med. Sci. Biol., 29:277, 1976.
- 6) Kojima, A. et al.: Immunogenicity of lysozyme derivatives lipid-conjugated to various degrees in mice treated with or without cyclophosphamide: Dissociation of delayed-type hypersensitivity and helper function, Japan. J. Med. Sci. Biol., 29:323, 1976.
- 7) Dailey, M.O. and Hunter, R.L.: Induction of cell-mediated immunity to chemically modified antigens in guinea pigs. I. Characterization of the immune response to lipid-conjugated protein antigens, J. Immunol., 118:957, 1977.
- 8) Dailey, M.O. et al.: Induction of cell-mediated immunity to chemically modified antigens in guinea pigs. II. The interaction between lipid-conjugated antigens, macrophages, and T lymphocytes, J. Immunol., 118:963, 1970.
- 9) 大野公吉: 脂質化学, 中外医学社, 東京, p. 368, 1972.
- 10) Tsumita, T. et al.: The nature of the Middlebrook-Dubos haemagglutinin antigen of *Mycobacterium tuberculosis*, Japan. J. Med. Sci. Biol., 12:167, 1959.
- 11) Tsumita, T. et al.: Chemical and biological properties of haemagglutinin antigen, a lipopolysaccharide, of *Mycobacterium tuberculosis*, var. hominis, Japan. J. Med. Sci. Biol., 13:131, 1960.
- 12) Matsumoto, R.: Chemical and biological properties of a lipopolysaccharide of BCG responsible for haemagglutination reaction, Japan. J. Med. Sci. Biol., 13:139, 1960.
- 13) Middlebrook, G. and Dubos, R.: Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extracts of tubercle bacilli, J. Exptl. Med., 88:521, 1948.
- 14) Ohashi, M. and Tsumita, T.: The fatty acid composition of the lipopolysaccharide of *Mycobacterium tuberculosis*, the haemagglutination antigen, Japan. J. Exptl. Med., 34:323, 1964.
- 15) Tsumita, T. and Ohashi, M.: A synthetic acyl polysaccharide and the haemagglutination activity, J. Exptl. Med. 119:1017, 1964.
- 16) Mertin, J. and Hughes, D.: Specific inhibitory action of polyunsaturated fatty acids on lymphocyte transformation induced by PHA and PPD, Int. Archs Allergy appl. Immun., 48:203, 1975.
- 17) Mihas, A.A. et al.: Suppression of lymphocyte transformation by 16(16) dimethyl prostaglandin E₂ and unsaturated fatty acids, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 149:1026, 1975.
- 18) Mertin, J. et al.: Importance of the spleen for the immuno-inhibitory action of linoleic acid in mice, Int. Arch. Allergy appl. Immun., 53:469, 1977.
- 19) Mertin, J. and Hunt, R.: Influence of polyunsaturated fatty acids on survival of skin allografts and tumor incidence in mice, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 73:928, 1976.
- 20) Meade, C.J. and Mertin, J.: Fatty acids and immunity, Advan. Lipid Res., 16:127, 1978.
- 21) 荒井澄夫他: リンパ球の幼若化に於ける脂肪酸の役割, 日本免疫学会総会記録, 6: 132, 1976.
- 22) 小林芳郎他: Guinea pig lymphotoxin (GLT) の細胞傷害機構, 日本免疫学会総会記録, 8: 227, 1978.
- 23) Frye, L.D. and Friou, G.J.: Inhibition of mammalian cytotoxic cells by phosphatidylcholine and its analogue, Nature, 258:333, 1975.
- 24) Okudaira, H. et al.: Cytotoxic factor demonstrated in lymphnode extract, J. Biochem., 68:379, 1970.
- 25) Okada, H. and Cyong, J.: Generation of Cytotoxic lipid substances in cell-mediated cytotoxicity, Japan. J. Exptl. Med., 45:533, 1975.
- 26) Golden, C.A. and Smith, C.B.: The cytotoxicity of peritoneal exudate cells (PEC) lysates for normal and SV40-transformed WI-38 cell culture, J. Re-

- ticuloendothel. Soc., 18:176, 1975.
- 27) Kigoshi, S. and Ito, R.: High levels of free fatty acids in lymphoid cells, with special reference to their cytotoxicity, *Experimentia*, 29:1408, 1973.
 - 28) Kigoshi, S. et al.: Close correlation between levels of cholesterol and free fatty acids in lymphoid cells, *Experimentia*, 32:1244, 1976.
 - 29) Kakinuma, K.: Effect of fatty acids on the oxidative metabolism of leucocytes, *Biochim. Biophys. Acta*, 348:76, 1974.
 - 30) Turner, S.R. et al.: Polymorphonuclear leucocytes chemotaxis toward oxidized lipid components of cell membranes, *J. Exptl. Med.*, 141:1437, 1975.
 - 31) Burdzy, V.K. et al.: Steigerung der Phagozytose von Peritoneal makrophagen durch lysolecithin, *Z. Naturforsch.*, 19b:1118, 1964.
 - 32) Westphal, O. et al.: Adjuvanticity of lysolecithin and synthetic analogues, *Proc. 8th Int. Congr. Biochem.*, Interlaken, p. 319, 1970.
 - 33) Stannegard, O. and Reup, G.: Adjuvant effect of lysolecithin analogues on the development of contact sensitivity in mice, *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 51:198, 1976.
 - 34) Lewis, G.P.: A review. Prostaglandins in inflammation, *J. Reticuloendothel. Soc.*, 22:389, 1977.
 - 35) Ferraris, V.A. et al.: Release of prostaglandin by mitogen- and antigen-stimulated leucocytes in culture, *J. Clin. Invest.*, 54:378, 1977.
 - 36) Gordon, D. et al.: Control of lymphokine secretion by prostaglandins, *Nature (London)*, 262:401, 1976.
 - 37) Bonney, P.J. et al.: Regulation of prostaglandin synthesis and of the select release of lysosomal hydrolases by mouse peritoneal macrophages, *Biochem. J.*, 176:433, 1978.
 - 38) Bonney, R.J. et al.: Antigen-antibody complexes stimulate the synthesis and release of prostaglandins by mouse peritoneal macrophages, *Prostaglandins*, 18:605, 1979.
 - 39) Humes, J.L. et al.: Phorbol myristate acetate (PMA) stimulates the release of arachidonic acid and its cyclooxygenation products by macrophages, *Fed. Proc.*, 37:1318 (Abstr.), 1978.
 - 40) Kurland, J.I. and Beckman, R.: Prostaglandin E production by human blood monocytes and mouse peritoneal macrophages, *J. Exptl. Med.*, 147:952, 1978.
 - 41) Scott, W.A. et al.: Regulation of arachidonic acid metabolism in macrophages, *J. Exptl. Med.*, 152:324, 1980.
 - 42) Wahl, L.M. et al.: Defective prostaglandin synthesis by C3H/HeJ mouse macrophages stimulated with endotoxin preparations, *Infect. Immun.*, 23:8, 1979.
 - 43) Blackwell, G.J. et al.: Phospholipase A₂ activity of guinea pig perfused lungs: stimulation and inhibition by anti-inflammatory steroids, *Br. J. Pharmacol.*, 59:441, 1977.
 - 44) Hong, S.L. and Levine, L.: Inhibition of arachidonic acid release from cells as the biochemical action of anti-inflammatory corticosteroid, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 73:1730, 1976.
 - 45) North, R.J. et al.: Subversion of host defense mechanisms by murine tumors. I. A circulating factor that suppresses macrophage-mediated resistance to infection, *J. Exptl. Med.*, 143:559, 1976.
 - 46) Mariano, M. and Spector, W.G.: The formation and properties of macrophage polykaryons (inflammatory giant cells), *J. Pathol.*, 113:1, 1973.
 - 47) Lucy, J.A.: The fusion of biological membranes, *Nature*, 227:815, 1970.
 - 48) Ahkong, Q.F. et al.: The fusion of erythrocytes by fatty acids, esters, retinol and α -tocopherol, *Biochem. J.*, 136:147, 1973.
 - 49) Masih, N. et al.: Studies on experimental pulmonary granulomas. I. Detection of lymphokines in granulomatous lesions, *Am. J. Pathol.*, 95:391, 1978.
 - 50) Zalin, R.J.: Prostaglandins and myoblast fusion, *Developmental biology*, 59:241, 1977.
 - 51) Kondo, E. et al.: Analysis of host-originated lipids associated with "in vivo grown tubercle bacilli," *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 23:315, 1970.
 - 52) Kanai, K. and Kondo, E.: Separation and properties of "in vivo grown tubercle bacilli" associated with the lysosomal membrane, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 23:303, 1970.
 - 53) Kanai, K. et al.: Ultrastructural study of mycobacteria in experimentally produced lung lesions of mice, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 32:327, 1979.
 - 54) Kanai, K. et al.: Electron microscopy of the host-cell parasite relation in experimental mouse tuberculosis, *Tubercle*, 1981 (投稿中).
 - 55) Kanai, K. and Kondo, E.: Phospholipase A₂-induced antimycobacterial activity in the membrane fraction obtained from peritoneal exudate cells of guinea pigs, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 33:87, 1980.
 - 56) Kondo, E. et al.: Esterification of tissue cholesterol with fatty acids in the lungs of tuberculous mice, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 24:345, 1971.
 - 57) Kondo, E. and Kanai, K.: Accumulation of cholesterol esters in macrophages incubated with mycobacteria in vitro, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 29:123, 1976.
 - 58) Kondo, E. and Kanai, K.: A comparative observation on cholesterol ester content of uninduced and induced mouse peritoneal cells, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 27:67, 1974.
 - 59) Kondo, E. and Kanai, K.: The relationship between the chemical structure of fatty acids and their mycobactericidal activity, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 30:171, 1977.
 - 60) Kondo, E. and Kanai, K.: Demonstration of cholesterol esterified with polyunsaturated fatty acids in mycobacteria grown in vivo, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 30:165, 1977.
 - 61) Schubert, K. et al.: Veresterung von sterinen mit Fettsäuren und mit Bernstein Säuren in Myko-

- bakterien, Biochem. Biophys. Acta, 176:163, 1969.
- 62) Razin, S. and Shafer, Z.: Incorporation of cholesterol by membranes of bacterial L-phase variants. With an appendix. On the determination of the L-phase parentage by the electrophoretic patterns of cell proteins, J. Gen. Microbiol., 58:327, 1969.
- 63) 近藤瑩子: 組織脂質の動態よりみた結核感染, 結核, 54: 499, 1979.
- 64) Hart, D.P. et al.: The lethal effect of cotton wool lipid on tubercle bacilli in acid conditions and its prevention by surface-active agents, J. Hyg., 60: 509, 1962.
- 65) Sprick, M.G.: Phagocytosis of *M. tuberculosis* and *M. smegmatis* stained with indicator dyes, Am. Rev. Tuberc., 74:552, 1956.
- 66) Myrvik, Q.N. et al.: Phagocytosis-induced injury of BCG-activated alveolar macrophages, Proc. 15th Joint Meeting Tuberc. Panel, US-Japan Cooperative Med. Sci. Prog., 333, 1980.
- 67) Tenner-Racz, K. et al.: Interaction of normal and activated alveolar macrophages of the rabbit with *Mycobacterium bovis* (BCG) or *M. smegmatis* in vitro and in vivo, J. Reticuloendothel. Soc., 22:41a, 1977.