

結核菌発見 100 周年記念総説

結 核 の 免 疫 学

徳 永 徹

国立予防衛生研究所結核部

受付 昭和 57 年 7 月 31 日

I. はじめに

ヒトは、胎内に保護されて無菌的に育つ時期を除くと、産道を通ずる時点から生涯にわたつて、夥しい微生物の侵襲の中で暮らすことになる。しかしヒトは、それらに対して高度に分化発達した生体防御機構を備えていて、だからこそ今日地上で繁栄しているわけである。

この防御機構は、さまざまな微生物の感染のそれぞれに対応しうる多様な機構である。細菌の感染を例にとれば、環境中に存在する細菌の大部分は、食細胞（好中球とマクロファージ）による貪食処理を中心とする非特異的な対応で十分に処理、排除される。しかし破傷風菌やジフテリー菌などのように、毒素を産生する細菌に対しては、菌体が食細胞により排除されても、毒素による宿主の傷害が残るので、この場合には特異的な免疫グロブリン（抗体）による毒素の中和が必要である。また荚膜多糖に包まれている肺炎双球菌のように、食細胞による貪食が困難な細菌にあつては、特異的な抗体が菌体抗原と結合し、またその抗体の Fc 部分が食細胞表面の Fc レセプターと結合することにより、食作用が容易になる。

このように幾重もの非特異的あるいは特異的な防御機構の存在にもかかわらず、生体内で増殖を続ける一群の細菌がある。結核菌を代表とする細胞内寄生性細菌がそれである。これらの菌は、好中球による処理に抵抗しマクロファージの中で盛んに増殖する。液性抗体はオプソニンとしては働かぬが、殺菌ないし制菌的には働かず、防御の意味をほとんどもたない。したがつて、もしもヒトに、細胞性免疫機構が欠如していたならば、ヒトは結核菌との戦いに敗れ、地上から消滅していたかも知れない。

Robert Koch は、結核菌の発見者であるだけでなく、結核免疫に関して最初に科学的記載をした学者の一人でもある。免疫に関する彼の最も顕著な業績は、いわゆる Koch 現象の観察であろう¹⁾。彼は、正常モルモットに結核菌を注射すると、その局所の傷が一旦治癒したように見えるが、10～14日目に結節を生じ、やがて潰瘍

となること、一方、あらかじめ結核菌を感染させたモルモットに結核菌を再注射すると、1～2日後に硬結を生じ、次第に周囲にひろがつて壊死に陥るが、所属リンパ節は全くおかされることなく、速やかに治癒すること、また同様の局所腫脹反応は、結核菌の加熱死菌体や抽出物を結核患者の皮膚に注射した場合にも認められること、を記載した。1890年の Koch 自身の言葉を借りれば、「注射した結核菌に対して、健常動物と結核動物とは全く異なつた反応を示す」¹⁾のである。このように、約1世紀も前に、結核免疫の本質にかかわる現象が正確に記録されたことに、一種の感動を覚えるのは筆者一人ではないであろう。

結核菌で過免疫した動物に見られるこのような生体応答を、その動物の血清によつて正常動物に受身移入できないことは、かなり古くから知られていたが、それが血中の細胞性成分により受身に移入できるという発見は、1945年 Chase²⁾によつて報告された。Chase らは続いて、薬剤により生じる接触過敏反応も、液性抗体によつてでなく、免疫細胞によつて受身移入できることを見出した。この一連の仕事がその後発展して、移入に有効な細胞がTリンパ球であること、またこの範疇に属する生体の応答が、結核菌以外のいわゆる細胞内寄生性細菌やある種のウイルス、寄生虫などに見られる感染免疫、さらに移植免疫、癌免疫、またある種の自己免疫疾患などにも認められることが明らかとなり、今日の細胞性免疫の学問体系が確立してゆくわけである。そして一方、結核研究に端を発した細胞性免疫学のその後の展開が、逆に結核の理解を深めることになり、結核菌の感染に対する生体の応答が、今日の免疫学的用語によつてかなり明確に説明できるようにもなつた。しかし他方、結核の免疫学が華々しい試験管の中での細胞性免疫学の進展のなかで抽象化され、結核に特有の学としての免疫学の展開がおくれている事実も、筆者自身の自戒の想いも籠めて、指摘しないわけにはゆかない。

本稿は、Koch の結核菌発見 100 年という年に当たつ

て、細胞性免疫の原型としての結核免疫学が到達しえた地点を明らかにするとともに、他方、結核に固有の種々の問題についても、力不足ながら極力触れてみることにしたい。

II. 結核免疫のあらまし

(1) 免疫の成立

前述の Koch 現象は、結核免疫の本質を示す現象であるので、その機構についての免疫学的な説明から始めよう。図1は結核菌を注射したのちに、生体内で生起する

一連の反応を模式的に示したものである。注射局所には速やかに好中球が、ついでマクロファージが浸潤集積し結核菌を貪食するが、結核菌はそれによりほとんど殺菌されず、その一部はその日のうちに所属リンパ節中に見出される。

この所属リンパ節では、傍皮質領域のリンパ球（つまりTリンパ球）が増殖を始め、活発な増殖を続ける。増殖するリンパ球の大部分は結核菌抗原に特異的な感作Tリンパ球であるが、特異性をもたないTリンパ球も、多クローン的に増殖する。

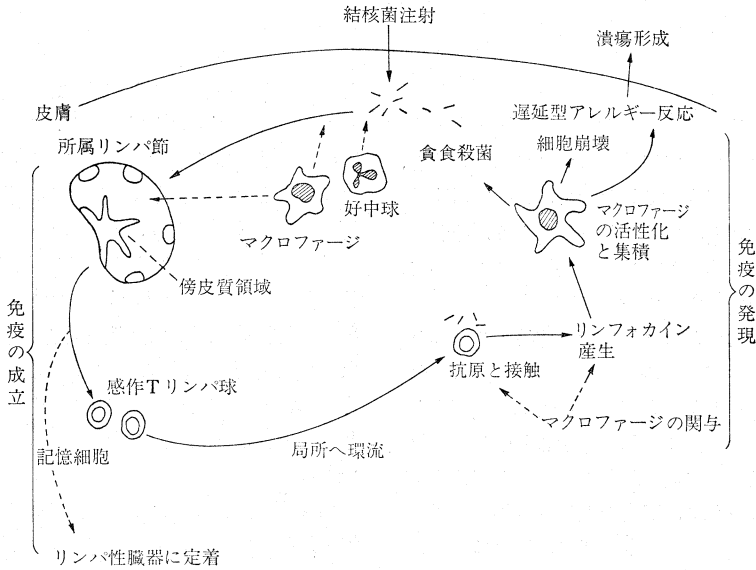


図1 Koch 現象の機序

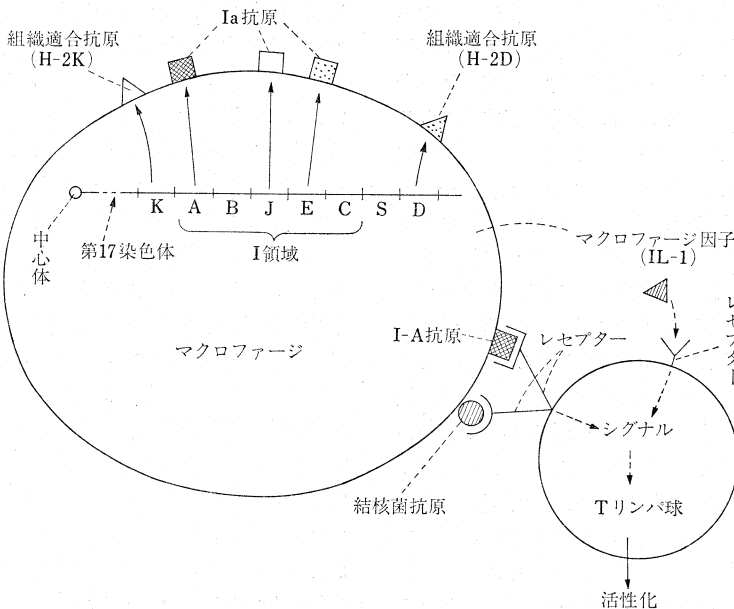


図2 結核菌の抗原情報のマクロファージからTリンパ球への提示

結核菌感作Tリンパ球が増殖するには、マクロファージが結核菌の抗原情報をTリンパ球へ提示しなくてはならない。このような抗原提示能をもつマクロファージは、同じマクロファージでもその表面に Ia 抗原をもっている。Ia 抗原という言葉が耳慣れない方のために、それについて若干説明をしておこう。マウスの免疫応答を支配する遺伝子の多くは、図2に示すように、第17番目の染色体上のI領域に組織適合性を規定する遺伝子(KとD)とリンクして並んでいる。これらの遺伝子群(K, I, D領域)は主要組織適合性遺伝子複合体(MHC)と呼ばれ、同様なMHCが、マウスだけでなく、ヒト、モルモット、ラットなどで広く認められている。このI領域の遺伝子が作る種々の抗原分子を総称して Ia 抗原と言う。

BCGで免疫したモルモットからTリンパ球をとり、一方、非免疫モルモットからマクロファージをとつて、このマクロファージにPPDをパルスし、両方の細胞を混合培養すると、両細胞の組織適合性がマッチしている場合にだけ反応が起き、Tリンパ球は増殖を開始する。つまり、Tリンパ球に情報が提示されるためには、Tリンパ球とマクロファージの間に、I領域(とくにその中のI-A亜領域)の遺伝子が適合していることが必要である。換言すると、自己と同じI領域遺伝子をもつ細胞間でしか、このような情報の授受が成立しない。これは、図2に示すように、T細胞が抗原提示細胞上の抗原とIa抗原の両方を認識するレセプターをもっているためと説明されている。このような細胞レベルにおける「自己と非自己の認識」という現代免疫学における画期的な発見が、BCGとPPDという系を用いて遂行された事実は、結核研究者として興味深い。

なお、Tリンパ球へ抗原提示能をもつ細胞としては、Ia抗原陽性のマクロファージのほか、脾やリンパ節の樹枝状細胞(dendritic cells)、肝のKupffer細胞、皮膚のLangerhans細胞などが知られており、これらを総称して抗原提示細胞またはA細胞²²⁾と言っている。またマクロファージはBCGを貪食したのち、高率にIa抗原を表面に出現させるという事実も付記すべきであろう。

さて、このような理解のうえに立つて、図1の結核菌注射の場合を考えてみよう。結核菌は注射後比較的速やかにマクロファージに貪食され、所属リンパ節に到達する。その間、結核菌抗原の一部は、マクロファージ表層のIa抗原、あるいはリンパ節内の樹枝状細胞上のIa抗原となんらかの形で接着する。リンパ節の中には結核菌抗原と自己のIa抗原との結合物に対するレセプターをもつTリンパ球のクローンが存在し、そのリンパ球が抗原と結合して増殖を開始する。一方、マクロファージは可溶性のリンパ球活性化因子(LAFまたはIL-1と言う)(図2参照)を産生放出し、それがTリンパ球の増殖に重要な役割を演じる。つまり、この因子によつて結核

菌抗原に特異的なTリンパ球は一層盛んな増殖を続けることになる。Tリンパ球の多クローンの増殖も認められることを前述したが、これはこのIL-1の作用と考えられる。

このように分裂増殖した結核菌感作Tリンパ球は、数日後には血中に検出され、2週目ごろピークに達する。血液中に入ったTリンパ球のあるものは、記憶細胞として全身のリンパ性臓器に定着し、再感染に対する防御準備状態に入る。ここまですべてが結核免疫の成立である(図1参照)。

(2) 免疫の発現

このように、結核菌の注射後、所属リンパ節から感作Tリンパ球が血中へ流入するが、図1に示すように、その一部は還流してもとの注射部位にも到達する。この部位には依然として多数の結核菌が滞留しているから、そのTリンパ球は抗原と特異的に結合して活性化される。この結合にも前述のようにIa抗原陽性のマクロファージの仲介が必要である。こうして活性化したリンパ球は、その場にリンフォカインと総称される活性因子を放出する。

リンフォカインの詳細については他紙に譲りたいが³⁴⁾⁵⁾、その中には、極めて多様な生物活性をもつ因子が含まれている。これら因子の多くはマクロファージに働き、血管からの遊出を促し、局所に集積せしめ、それを強く活性化させる。こうして活性化したマクロファージは別名「怒れるマクロファージ(angry macrophages)」とも呼ばれ、粘着性、運動性、食作用、酵素活性など種々の性状が著しく増大し、その中で、結核菌は殺菌処理される。この一連の反応のために局所には発赤、腫脹、硬結、潰瘍を形成する。これがKoch現象であり、取りも直さず結核免疫の発現である。

Kochが観察した重要な現象は、結核菌を初接種したのち、局所の潰瘍形成までに、2~4週を要するが、すでにある程度結核免疫が成立している生体に再接種した場合には、2~3日後に速やかに潰瘍形成が見られ、さらに治癒機転をとるという事実である。再接種の場合には、リンパ節中にあらかじめ待機していた多数の記憶細胞が急速に動員されるため、免疫の成立段階が省略され、発現までの時間が短縮されるのである(図1参照)。

ツベルクリン反応も、同様の原理によつて惹起する。ただし、この場合は、抗原量が微量で、かつ可溶性であるから、潰瘍などは形成されない。

III. 抗菌免疫と遅延型アレルギー

——Tリンパ球をめぐる——

Kochを含めて、初期の研究者たちの観察は、結核菌を感染せしめた宿主では、遅延型皮膚反応と再感染に対する抗菌免疫とがほぼ同時に増強されるという点で一致

していた。今日でも、BCG 接種によりツベルクリン皮膚反応(「ツ」反応)の陽転が、結核免疫の成立の指標とみなされており、また「ツ」反応陰性の結核患者では一般に予後が悪いことも知られている。実際問題としては、「ツ」反応と抗菌免疫とが平行すると考えて、大きな問題はないが、実験的には、「ツ」反応が陽性であるのに抗菌免疫が認められない場合や、あるいはその逆の場合が少なからず認められる。たとえば、マウスに 10^8 の BCG を静注すると、数カ月間もアネルギー状態(後述)を呈するが、このような動物に有毒菌をチャレンジすると、明確な抗菌免疫を示す⁶⁾。

このような抗菌免疫と遅延型アレルギー反応(DTH)をめぐる理解の混乱に対して、Mackness 一派は、末梢の「ツ」反応は必ずしも肺や脾での DTH や抗菌力のレベルを示すものでなく、また DTH と抗菌力はいずれも T リンパ球により mediate されていることを証明した⁶⁾。たとえば、アネルギー状態の動物の T リンパ球を正常動物に受身移入することにより、「ツ」反応だけでなく抗菌免疫をも移入できた⁷⁾。

しかしこのことは、抗菌免疫と DTH を mediate する T リンパ球が同一のものであることを必ずしも意味しない。T リンパ球には大別して少なくとも4つのサブセットが知られている。つまり B リンパ球と協力して液性抗体産生に関与するヘルパー T リンパ球 (T_H)、直接に細胞傷害的に働くキラー T リンパ球 (T_C)、DTH に関与する T リンパ球 (T_{DH})、およびサブレッサー T リンパ球 (T_S) の4つであり、それぞれ細胞表面抗原と細胞機能とにより区別ができる。このうち T_{DH} に関しては、その前駆細胞となる precursor T_{DH} ($p T_{DH}$) の存在が知られており、この $p T_{DH}$ が T_{DH} へと分化成熟するためには、抗原刺激のほかにヘルパー T 細胞 ($T_H 1$) の介助が必要なこと、また T_{DH} が抗原と結合してリンフォカインを産生するためにも、前述の I-A 陽性抗原提示細胞のほかに、別のヘルパー T 細胞 ($T_H 2$) が必要なこと、などが明らかになつてきた⁸⁾。

結核菌抗原は極めて多様であるから、1個の結核菌に対しては、それぞれの抗原(正確には抗原決定基)に対応するレセプターをもつ多種類の T_{DH} のクローンが活性化されるわけであるが、そのなかの1つの抗原決定基に照準を合わせると、その抗原決定基に特異的な T_{DH} は1種類かという問題がある。つまり同じ抗原決定基に対する T_{DH} でも、皮膚反応に関与するもの、MIF を産生するもの、PPD 刺激により幼若化するもの、あるいは抗菌免疫に関与するものなどは、別々の T リンパ球なのかという疑問である。これに対し Lefford ら⁹⁾ は、BCG で免疫したラットとマウスを用いて、感染防御に働く T リンパ球と MIF 産生 T リンパ球とは、同一かまたは近似な関係にあり、一方、DTH を mediate する

リンパ球と PPD により幼若化するリンパ球とは密接な関係にあるが、前2者と後2者とは異なることを推論した。また Rocklin¹⁰⁾ は、ヒトリンパ球を用いて、抗原刺激により幼若化するリンパ球と、MIF 産生リンパ球が異なることを報告した。片岡ら¹¹⁾ は結核感作モルモットの脾リンパ球には、PPD で幼若化するものと、MIF を産生しかつ「ツ」反応を受身移入するもの少なくとも2種類が存在することを報告した。

このように T_{DH} サブセットと総称されるもののなかにも、複数の T リンパ球が含まれる可能性が大きい。しかし、この問題に結着をつけるためには、クローン化した T リンパ球を用いてしらべる必要がある。最近、Saito ら¹²⁾ が得た3つの PPD 反応性 T リンパ球クローンは、いずれも PPD に反応する際 TCGF (T cell growth factor) を産生せず、また Takatsu¹³⁾ が得た PPD 反応性のクローンには、PPD 刺激により TRF (T cell-replacing factor) を産生することにより B リンパ球の抗体産生を助けるクローンと、TRF 産生のほかに直接 B リンパ球と結合することによつても抗体産生を助けるクローンとがあつた。このような研究は未だ緒についたばかりであるが、DTH と抗菌免疫を担う T リンパ球が同一か否かを最終的に結論するためには、こうした実験が蓄積される必要がある。

なお、ここでは主として T リンパ球について論を進め、B リンパ球については触れなかつたが、結核菌感作モルモットやヒトの MIF 産生細胞として B リンパ球が重要であるとする考え¹⁴⁾¹⁵⁾ や、T・B リンパ球の相互作用が必要とする考え¹⁶⁾ があり、B リンパ球の意義についても一層の検討が必要である。結核患者の T リンパ球については、次章で触れる。

IV. 結核におけるアネルギーと免疫不応答性

結核感染が起こると、通常は「ツ」反応が陽転するが、病気の進展例や粟粒結核で予後の不良な場合などに、しばしば陰転化する。また麻疹などの感染があると、一時的に陰性となる。このように何らかの理由で、一旦陽性化した「ツ」反応が、一時的にかつ一定期間、陰性になる状態を、ツベルクリン・アネルギーという。結核菌抗原を大量静注するなどの処理により、実験的にこの状態をつくることも可能であり、このような処理を脱感作という。

一方、結核感染に引き続いて、結核免疫が成立せず、「ツ」反応が終始陽転しない場合がある。この状態をアネルギーと呼ぶこともあるが、ここでは一応区別して、免疫不応答性 (immunological unresponsiveness) と呼ぶこととしよう。

(1) ツベルクリン・アネルギー

大量の結核菌抗原が存在するため惹起する抗原の過重

負荷(overload)¹⁷⁾,あるいは感染性寛容(infectious tolerance)¹⁸⁾をまずその機作として挙げることができる。このような抗原としては、必ずしも生菌である必要はなく、菌体が抗酸性を維持している必要もない。

結核患者に見られるアネルギーに関しては、血清中の抗原抗体複合物などの免疫抑制物質¹⁹⁾,あるいは抑制性Tリンパ球²⁰⁾,抑制性粘着細胞²¹⁾²²⁾の存在が指摘されている⁶⁾²⁴⁾⁵²⁾。Ellnerら²¹⁾²²⁾は、アネルギー患者のあるものでは、粘着性の抑制性単核球とTリンパ球のサブポピュレーションの変化に基づくTリンパ球機能低下を指摘しており、このような患者では血中のリンパ球のPPD反応性が低下すると共に、単球は増加傾向を示し、かつ健康人にくらべDR抗原(マウスのIaに相当する)陰性の単球の割合が増加するという。露口ら²³⁾²⁴⁾は、結核性胸膜炎の患者の末梢血リンパ球のPPD応答が低下するのは、粘着性の抑制細胞が存在するためであり、また一方では感作Tリンパ球が胸水中に集まるために、末梢血中の感作リンパ球が減少するという可能性を指摘している。彼らはまた、結核患者末梢血中に2種類のPPD反応性Tリンパ球が存在すること²⁰⁾²⁵⁾や、臍帯血中にPPD反応性Tリンパ球が存在すること²⁶⁾を報告している。

肉芽炎症が存在すると逆にアネルギーが生じるというparadoxicalな現象がある。Yoshidaらはその機序として、リンフォカインが体内を循環するために、エフェクター細胞のpre-emptionが起こることと、またリンフォカインで活性化したマクロファージから産生される抑制物質によつて、局所でのリンフォカイン産生が抑制されること、の2つを示唆している²⁷⁾。筆者らはBCG感作モルモットに麻疹ウイルスを感染せしめ、一時的にツベルクリン・アネルギー状態を作ることに成功した²⁸⁾が、この動物ではリンフォカインによる皮内反応も低下しており、一方、脾細胞のPPDに対する応答は正常であるので、この場合の機作としては、ウイルス増殖の場としてのエフェクター細胞の問題も考慮しなくてはなるまい。このようにアネルギーの機作にはいくつかの要因と可能性があり、条件によつてそれらが複合してアネルギー状態を形成するのであろう。

(2) 免疫不応答性

先天的な免疫不応答性の例としては、筆者らのBCG低応答性マウスの成績がある。この系統のマウスは、BCG注射後感作が成立せず、PPD足蹠反応は陰性のままである。これはBCG特異的な抑制性Tリンパ球が出現するためである²⁹⁾。またこの抑制性Tリンパ球の誘導には、この動物のマクロファージの抗原提示能が鍵を握っており³⁰⁾,とくにマクロファージ表面のI-J抗原が重要であることが認められた³¹⁾。この低応答性を支配する遺伝子は、組織適合遺伝子群とはリンクしない劣性遺

伝子で、ほぼメンデル法則により子孫に伝わることも知られた³²⁾。

ヒトの場合には、結核菌感染を受けた者のうち、約95%が発病することなく一応治癒し、さらにそのなかの一部が後日再燃して発症することが知られている。結核の再燃は、老化や種々の心身のストレスなどによつて、宿主の抵抗力が低下するため起こると考えられ、初感染による発病の場合も、菌側の毒力や感染量などの条件と、宿主側の一時的な抵抗性減弱が主要な原因であつて、宿主の遺伝的不応答性が決定的要因となる場合は少ないと考えられる。しかし、BCG頻回接種にもかかわらず陽転しない場合や、斑紋類の場合などには、遺伝支配を受けた不応答性が関与する可能性があろう。ヒトのHLAと結核の関連について、Bw 15抗原が結核患者で有意に高いという報告があるが³³⁾,HLAとの関連については更に検討が必要である。

V. 肉芽腫と空洞

類上皮細胞肉芽腫と空洞の形成とは、結核に特徴的な病変であり、結核菌に対する宿主の過剰応答でもある。その病理学的、生化学的、免疫学的研究は、わが国においても古くから精力的に行なわれ、その意味でも一章を割くべきものである。

(1) 類上皮細胞肉芽腫

肉芽腫を構成する細胞は、リンパ球、マクロファージ、類上皮細胞、巨細胞、線維芽細胞などであるが、形成初期には好中球も認められる。類上皮細胞は活性化マクロファージの変化したものであり、多核巨細胞は類上皮細胞の融合により作られると考えられている。

肉芽腫は、免疫学的にも、あるいは非免疫学的にも形成される³⁴⁾³⁵⁾。いずれの場合も刺激源が体内にpersistすることが必要条件の一つである。たとえば結核菌蛋白を可溶性のままウサギ肺内に注射しても肉芽腫を作らないが、グルタルアルデヒドで不溶化して注射すると、典型的な肉芽腫を作ることができる³⁶⁾。

免疫学的機序が関与しない類上皮細胞肉芽腫を形成しうる物質としては、数多くのものが知られている³⁴⁾³⁵⁾が、結核菌との関連で注目されるのは、細胞壁の骨格を形成するMDP(N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine)である。MDPは、アジュバント活性の最小単位として知られており、すでに合成品として入手できるが、この物質をw/o型懸濁液として注射すると、T細胞の助けを借りずに類上皮肉芽腫を形成しうるのが田中らにより報告された^{40)~42)}。MDPに分枝脂肪酸を結合させたものは、油添加を必要とせず肉芽腫を形成した。MDPとMDP誘導体による肉芽腫形成の比較は、東ら⁵⁰⁾,岡部ら³⁵⁾によつても報告され、アジュバント活性と肉芽腫形成能が平行することなどが認められた。

Yoshida らは、MDP を結合させたアガロースビーズの注射によつて、肺肉芽腫形成とリンフォカインの循環と、皮膚アレルギーを認めた⁴³⁾。

一方、刺激源が抗原の場合には、リンパ球、とくに T リンパ球の役割が重要であり、結核性肉芽腫形成の主役は、結核菌抗原と強力なアジュバントにより誘起される強い遅延型アレルギー反応と考えてよいであろう。

上田らは、ヌードマウスに BCG を静注し、さらに T リンパ球を移入することによつて肉芽腫を作つた³⁷⁾が、彼らはまた免疫 B リンパ球の移入によつても低率ながら肉芽腫形成を認め、B リンパ球依存性の肉芽腫の可能性をも示唆した³⁸⁾。

Yoshida らは、肉芽腫形成におけるリンフォカインの役割を検討するため、アガロースビーズに粗リンフォカインを coat し、モルモットに注射して肉芽性炎症が惹起されることを観察した³⁹⁾。また結核菌で免疫したモルモットに BCG を静注して肺肉芽腫を作り、その肉芽腫から MIF 活性を示す因子を抽出した³⁹⁾。あらかじめ特定の抗原で遅延型に感作したモルモットに同じ抗原を coat したビーズを注射すると、肺に強い肉芽形成が認められる²⁷⁾。この動物に抗原を coat しないビーズを注射しても、かなりの程度に肉芽形成が見られるが、しかし、非免疫動物に注射したのでは全く見られない²⁷⁾。一方、このような肉芽形成の程度に応じて皮膚反応のアレルギーは強くなり、かつ血中の MIF 活性と皮膚反応抑制物質の量も平行して多くなつた²⁷⁾。これらの事実から彼らは、肉芽形成、アレルギー、および循環性リンフォカインの因果関係を示唆している。

森川らは、粗リンフォカインを w/o 型で皮下注射し、リンパ節に幼若な類上皮細胞を主とする肉芽腫反応を認めた³⁴⁾³⁵⁾。さらにリンフォカインと共に MDP を投与すると結節形成が著明に増強された。MDP は、それ自身肉芽腫を形成できるが、肉芽形成におけるその主要な役割は、結核菌のもつ種々な脂質と共同しての強い遅延型アレルギー誘導のアジュバント活性にあるかも知れない。

なお免疫学的な肉芽腫形成には、抗菌免疫の移入と同様に、移入する感作 T リンパ球と受容宿主との間に H-2 の I 領域遺伝子の一致が必要である⁴⁴⁾。

肺肉芽腫形成の遺伝に関しては、H-2 にリンクしない遺伝子制御の報告⁴⁶⁾と、H-2 にリンクした遺伝子も含む polygenic なコントロールを示す報告⁴⁵⁾がある。最近、サルモネラとライシュマニアに対するマウス感染抵抗性が、第 1 クロモソーム上の単一遺伝子により支配されており、同じ遺伝子が BCG 感染に対する抵抗性をも支配している可能性が示唆された⁵¹⁾。この問題は抑制性 T 細胞の問題³¹⁾³²⁾とも関連があり、今後の展開が期待される。

(2) 空洞の形成

実験的肺空洞は、結核菌を流動パラフィンに混じてウサギ肺内に直接注射することにより確実に形成される⁴⁷⁾が、この空洞形成が死菌によつても形成されること、動物をあらかじめ感作しておくとはるかに速やかに、かつ高率に形成されること、免疫抑制剤投与や、脱感作処理により阻止されること、感作動物の血清の移入により影響を受けないこと、などの理由から、結核菌抗原に対する細胞性免疫反応に起因することは明らかである⁴⁹⁾。

前田、山村ら⁴⁸⁾⁴⁹⁾はこの空洞誘起物質中の有効成分として結核菌からリポ蛋白を抽出したが、さらにそのリポドと蛋白を分離したものは共に無効であり、両者を混合すると有効なこと、またリポドの代わりに CWS を用いることを見出した。またリンフォカインと CWS を混じて肺内注射することにより、肺組織の壊死を観察しており⁴⁹⁾、CWS を基幹とするアジュバント活性脂質に混じた蛋白抗原に対して感作 T 細胞が局所に集まり、大量のリンフォカインを産生放出するため、活性化マクロファージが局所に集積し、盛んに結核菌を貪食処理しつつ、自らもまた障害を受けて多量のライソゾーム酵素を放出し、そのため周囲の肺組織も障害を受けて壊死に陥り、軟化融解して空洞が形成されるものと考えている⁴⁹⁾。

VI. 結核免疫の種々相

結核免疫にはこのほかに、種々の結核に特有な問題がある。そのいくつかをとりあげてみよう。結核の特性は、結核菌の特性に根ざすものであるから、菌側の問題も当然含まれる。

(1) 感染防御抗原

結核菌は極めて多種類の抗原をもっている。しかもその細胞壁には、極めて強いアジュバント活性物質を含み、多くの抗原がこの中にモザイクのごとく組み込まれているから、いわば個々の菌体が Freund の完全アジュバントのような形となり、生体はこれら抗原のそれぞれに対して強く感作される。

結核菌の菌体成分の研究は、他の細菌に類を見ないほど詳細に行なわれている。それらについては他の総説に譲りたいが^{50)52)~54)}、皮内反応惹起抗原としてのツベルクリン蛋白とペプチド、血清反応やアナフィラキシー抗原としてのカルジオリピンなどの磷脂質とアラビノマンナン、アラビノガラクトタンなどの多糖体、Middlebrook-Dubos 反応抗原としての脂肪酸エステルを含む糖類などは、とくに詳しく研究されている。しかし結核の感染防御抗原については、ワクチンの問題と関連して多くの研究がなされたにもかかわらず、なお生菌に代わる有効な免疫原が得られていない。

皮内反応抗原としての精製ツベルクリン (PPD) は、結核菌を液体培地上で培養したのち、菌体を含んだまま

加熱滅菌し、その濾液を硫酸沈殿したものを、カラムクロマトグラフィーにより部分精製したものである。結核菌の非加熱濾液を2次元電気泳動にかけた最近の永井らの成績によると、濾液中には300種の異種蛋白が認められる⁵⁵⁾⁵⁷⁾。PPDの場合、これにさらに菌体より加熱抽出した成分が加わるわけであるから、精製ツベルクリンとは呼ぶものの明らかに多様な蛋白の複合物である。より純度の高い皮内反応惹起抗原を得るために、多くの努力が積み重ねられてきたことはよく知られているが、それについては他の総説に譲りたい^{52)~54)}。

問題はPPDの感染防御抗原としての意義であるが、この問題は生菌免疫の問題とも深い関連をもつので、次に述べる。

(2) 生菌免疫と死菌免疫

細胞内寄生性の強い細菌に対して、強力な感染免疫を誘導するには、少量の生菌の接種が有効で、死菌を大量接種しても、弱い免疫しか誘導できないことはよく知られている。結核菌体から有効な防御抗原を抽出精製する試みが今日まで成功していないのは、この事実と無縁ではないであろう。

BCGの加熱死菌体で免疫した場合、有毒結核菌のチャレンジに対する抗菌性は、生菌免疫にくらべ著しく弱い、「ツ」反応の方は生菌と同様に強い陽性を示す。ただし、死菌体にオイルを加えると抗菌免疫を獲得しうる。また、死菌では抗菌免疫を全く獲得できないわけではなく、Leffordによると⁵⁶⁾、加熱BCGであつても 10^9 をマウスに静注すると、脾の腫大が認められ、 10^7 生菌に匹敵する抗菌免疫を獲得しうるという。チャレンジに毒力の弱い菌を用いれば、死菌免疫でもより明確な防御効果が認められる⁵⁵⁾。このことは、大量のツベルクリン蛋白が、アジュバント活性物質およびオイルと共に用いた場合、ある程度感染抑制的に働くことを示唆している。

表1 生菌免疫が死菌免疫より強力である理由を説明するいくつかの仮説(本文参照)

- (1) 菌増殖による菌体抗原量の増加。
- (2) 抗原が体内に persist する時間の差。
- (3) 菌増殖に伴う代謝産物の放出による菌体外抗原の増加。
- (4) 殺菌処置(たとえば加熱)による抗原性の変化。
- (5) 生菌だけがもつ菌体成分(たとえば抗菌菌線毛)。
- (6) マクロファージ内で増殖する抗原が、細胞のMHCと結合しやすい可能性。
- (7) 生菌は種々の組織へ分布し増殖するため、多数の「抗原の point source」を形成することにより、T細胞の認識に好都合な抗原の gradient を生体内に産生する可能性。

生菌免疫が死菌免疫より優れている機序については、表1に示すような種々の可能性が考えられる。表中の(1)の可能性については、生体内で菌の分裂増殖が行なわれれば、当然抗原の総量も増加する。しかし生菌と死菌の差は、菌体抗原量では説明できないほど大きい。たとえば、BCG(日本株)はモルモットの体内での増殖はわずかであるが、抗菌免疫を賦与する能力は、20倍量の加熱死菌で免疫した場合よりもはるかに強い⁵⁵⁾。表1の(6)の可能性は、理論的に言つて、マクロファージのIaの抗原と結合しやすい抗原は、Tリンパ球への情報提示がより容易となる。この可能性はとくにウイルスの生ワクチンの場合に高いと考えられる。しかしマウスの足蹠にBCG生菌を注射すると、膝窩リンパ節の胸腺依存性領域のリンパ球の著明な増殖が見られるが、死菌の注射では認められないという事実⁵⁸⁾は、少なくともT細胞に刺激を与える段階でなんらかの相違があると思われる。

表1の(3)の可能性をしらべるため、最近筆者らは次のような実験を行なつた。MPB 70という蛋白⁵⁹⁾は、BCG(日本株)が産生する蛋白で、培養濾液中に放出される約300種の蛋白の1つにすぎないが、しかしその量は驚くほど多く、全体の蛋白量の約1/10に達する。BCG生菌を注射したモルモットを用い、経時的にMPB 70とPPD(共に0.2 μ g)で皮内反応を追跡すると、BCG注射4週後には両反応値はピーク(硬結径約20mm)に達し、約10週まで持続するが、MPB 70に対する反応値は以後速やかに減弱し、20週後には陰性となる。一方、PPD反応は40週後も陽性を維持する⁵⁵⁾⁵⁷⁾。この事実は、BCG(日本株)生菌は生体内でもMPB 70を多量に産生放出し、そのMPB 70により強く生体を感作すること、またこの可溶性蛋白は比較的速やかに生体外に排除されるため、反応も減弱するが、PPD蛋白は菌体と共に生体内に persist するので反応の減弱を来さないものと解釈される。このようにMPB 70は表1の(3)に該当する抗原として、適切なモデルと考えられたので、その防御抗原としての役割を検討したが、この効果は強力なものではなかった⁵⁵⁾。しかしこのことは(3)の可能性を否定するものではなく、表1の他の可能性も含めて、生菌免疫の機序は今後さらに検討を続ける必要がある。

(3) フロイントの完全アジュバント

結核菌体はフロイント完全アジュバントの重要な構成因子として、免疫反応の増強、とくに遅延型アレルギー反応の誘導の目的で繁用されてきた。結核菌体中のアジュバント活性物質としては、細胞壁ペプチドグリカン、コード因子、RNAなどが知られているが、MDP(前出)が細胞壁アジュバント活性の最小単位として確認され、さらに合成も可能になつたことはよく知られている。

何故に可溶性蛋白抗原をフロイント完全アジュバント

表 2 フロイントの完全アジュバントに対する生体応答の「場」の解析

局所に存在する物質または集積する細胞と因子	その作用
鉱物油	(1) 抗原を persist させる。 (2) 食細胞をある程度活性化させ、油滴として細胞内に入る。
結核菌体	(1) 蛋白はそれ自体遅延型アレルギーの感作原となる。 (2) CWS や MDP にはマクロファージ活性化作用がある。
T リンパ球	ほとんどが結核菌抗原に対する感作 T リンパ球であるが、所属リンパ節では T リンパ球の多クローンの増殖もある。
リンフォカイン	マクロファージの強い集積と活性化。
マクロファージ	Ia 抗原陽性で活発な貪食能をもつ夥しい数のマクロファージの集積。抗原の処理と抗原情報の提供。
モノカイン	T リンパ球の活性化と増殖。

に懸濁すると、遅延型アレルギーが成立するかという機序については、それに対する宿主応答の「場」を考えてみる必要がある。表 2 に、このアジュバントを注射した場合、その局所における活性物質と集積細胞の主要なものをまとめてみた。このうちオイルは、フロイントの不完全アジュバントの場合にも存在するが、完全アジュバントの特色である結核菌の蛋白抗原とアジュバント活性物質とは、遅延型アレルギー反応を強く誘起し、その場に感作リンパ球と活性化マクロファージを夥しく集積せしめ、その結果、種々のリンフォカインやモノカインも高濃度に放出される。実際には、このような「場」に別種の可溶性抗原が存在するわけであるから、この抗原に対する免疫応答の成立に極めて好都合な状況が集中的に持続されるであろうことは容易に想像がつく。筆者らは、遅延型アレルギー反応の「場」自体がアジュバント活性をもつことを示した⁶⁰⁾。

このような「場」の問題は、現代免疫学がともすると見落としがちな点であるが、生体にとつては極めて重要な意味をもつ。さらに論及するならば、このような「場」の概念は、1 個の細胞の中にも導入される必要がある。たとえば、このフロイントのアジュバントの「場」において、1 個のマクロファージがオイルと共に抗原（結核菌抗原とは別種の）と結核菌体成分（とくに MDP などが問題となる）とを貪食した場合、その細胞内の場

において、抗原と MDP と、そしてマクロファージの抗原提示機構とがどのような相関を形成するのか、そしてその結果、いかにして極めて有効な T_{DH} リンパ球の活性化が可能となるのか、という問題は、今後研究を要する興味ある課題である。

(4) 結核菌のウィルレンス

古くから論議されつつ今日なおお決着を見ないものにウィルレンスの問題がある。かつて結核菌の毒性物質として、コード因子による肝呼吸酵素系阻害作用が注目されたこともあるが、結核菌のウィルレンスは、一義的にはマクロファージ内での増殖力の強弱と関連があると考えられる。マクロファージとの関連を示す説明としては、有毒結核菌が、マクロファージのファゴソームとライソゾームの融合を抑制する物質を産生するという説明や、また結核菌や癩菌の高い superoxide dismutase 活性に注目し、これが食細胞の活性酸素による殺菌機構に抵抗しうる一因であろうという考えもある⁶¹⁾。勿論、脂質に富んだ細胞壁自体が活性酸素やリゾチームなどのライソゾーム酵素に対して比較的抵抗性であることも確かであろう。また有毒結核菌は無毒株にくらべ解糖系がよく発達しているため、酸素分圧の低い閉鎖乾酪病巣内でよく生存できるという考えもある⁶²⁾。

一方、ウィルレンスの問題は、持続感染の問題とも無縁ではない。いわゆる persister の性状については、金井の総説⁶²⁾に詳しいが、それが「分裂休止状態となることによつて菌が宿主防御機構を刺激せず、また既成の免疫力からも免れる相互不関性の寄生関係が成立する」とすれば、それは菌体が物理的に宿主の防御機構から隔絶されるのでなければ、免疫学的な用語としての「self」に限りなく近いものとなつたことを意味する。宿主脂質を表面にとりこんだ形の *in vivo* 結核菌⁶³⁾や、いわゆる L 相⁶⁴⁾⁶⁵⁾やスフェロプラスト⁶⁶⁾などが考えられるが、結核の免疫学の興味ある課題の 1 つである。

(5) マクロファージの活性化と殺菌の機構

リンフォカインによるマクロファージ活性化の機構は未だ明らかでないが、種々のアプローチが続けられている³⁾。小野崎らは MAF の細胞壁レセプターへの結合 $\rightarrow Ca^{2+}$ の細胞内とりこみ $\rightarrow (cAMP, cGMP$ の関与?) \rightarrow 特異的蛋白の磷酸化 \rightarrow 微小線維、微小管の変化 \rightarrow 活性化という過程を考えている⁵⁾。癌細胞傷害性を指標とした筆者らの成績では、微小線維と微小管に対する抑制剤は、MAF 結合後比較的早期に使用した場合のみマクロファージの活性化の抑制に働く。解糖系阻害剤は活性化を抑制するが、呼吸系阻害剤や DNA 合成阻害剤は影響がない⁶⁷⁾。田中らは、マクロファージを活性化する MDP などが、その DNA 合成を阻害する事実を詳細に報告している⁶⁸⁾。

活性化マクロファージの殺菌機構については種々の考

えがあるが³⁾⁴⁹⁾、必ずしも明らかでない。安藤らは、ファゴソーム内での活性酸素作用を重視しており、局所のIg Gがその作用を亢進させるという⁶⁹⁾。また、リンチームと他の酵素などの協同作用を重視する考えもある⁷³⁾。金井らは、結核菌体表層と食細胞の脂質二重層との間の疎水的親和性に特別な意義を認めており、細胞膜の崩壊によるリン脂質の不可逆的分解により遊離する脂肪酸が、菌と生体膜との間のこのような接着という特殊な状況のもとで殺菌的に作用すると考えている⁷⁰⁾。彼らはこれを食細胞の自己犠牲による感染防御と呼んでいるが、筆者もかつて「マクロファージの前駆細胞の迎撃運命は2つあり、1つは分裂増殖を繰り返すいわば『生』の道程であり、いま1つは分化し、活性化し、そして失活するいわば『死』の道程である」と書いたことがある⁷¹⁾。細胞の崩壊が、マクロファージ活性化の必然的な結果と考えられる種々の理由がある。

VII. おわりに

書き残した問題が多々あるが、与えられた紙数を既に大幅に超過してしまった。数多くの秀れた業績に触れえなかつたことと、筆力の不足とおわびするほかはない。

筆者は昨年、フィリピン、インド、ネパールなどを旅し、今年また中国を訪ねて、これら諸国の結核の状況に触れる機会があつたが、その旅のなかで、結核と天然痘という2つの病気を対比して考えざるをえなかつた。大学で学生に免疫学の講義をするときには、この2つの病気は共に、細胞性免疫が防御の主体となる最も典型的な感染症として紹介される。しかし現実には、天然痘は地球上から根絶されたことがWHOによつて高らかに宣言され、一方結核は、依然として猖獗を極め、その現状は苛酷ですらある。

それは一体何故であろうか。種々の角度から種々の答があるであろう。しかしその1つは、明らかに結核の免疫学が答えねばならないものであろう。

結核の免疫学は、本稿にその一斑を示したように、まことに目覚ましい発展を遂げた。その進歩には明らかに、日本の学者たちの先導的な貢献が数多くあり、私たち後進はそのことに誇りを覚える。

しかしまた、本稿にもいくらか指摘したように、明確でない部分も依然として大きい。「2度なし」と言われる天然痘の免疫にくらべ、結核の免疫学的記憶はどのくらいか、といった簡単な質問にさえ、答に窮する経験をしばしばさせられる。Kochの結核菌発見100年が、新しい出発の年として強調されているが、免疫学の領域においても、まことに然りと云わねばならない。

文 献

- 1) Koch, R.: Weitere Mittheilung über ein Heilmittel gegen Tuberkulose, *Deutsch Med Wochenschr*, 16: 1029, 1890.
- 2) Chase, M.W.: The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin, *Proc Soc Exp Biol Med*, 59: 134, 1945.
- 3) *Lymphokines III*, ed. Pick, E., Acad Press, NY, 1981.
- 4) 徳永 徹: 遅延型アレルギー反応とリンフォカイン, *新免疫学叢書*, 6, 36, 医学書院, 1979.
- 5) 小野崎菊夫他: マクロファージを活性化するリンフォカイン, *蛋白質核酸酵素*, 26: 1910, 1981.
- 6) Collins, F.M.: The immunology of Tuberculosis, *Amer Rev Resp Dis*, 125 (Suppl): 42, 1982.
- 7) North, R.J.: Importance of thymus-derived lymphocytes in cell-mediated immunity to infection, *Cell Immunol*, 7: 166, 1973.
- 8) Nash, A.A. et al.: The delayed hypersensitivity T cell and its interaction with other T cells, *Immunology Today*, 2: 162, 1981.
- 9) Lefford, M.J.: Transfer of adoptive immunity to tuberculosis in mice, *Infec Immun*, 11: 1175, 1975.
- 10) Rocklin, R.E.: Production of migration inhibitory factor by non-dividing lymphocytes, *J Immunol*, 110: 674, 1973.
- 11) 片岡哲朗他: 遅延型アレルギー関与細胞と抗原特異幼若化細胞の異同について, 第11回日本免疫学会総会記録, 681, 1981.
- 12) Saito, K. et al.: Establishment of PPD-specific cloned murine T cell lines, and characteristics of the cloned T cells, *Proc. 17th Joint Meeting Tuberculosis Panel, US-Japan Cooperative Med Sci Progr* (以下, US-Japan TB Meeting と略す) p. 236, 1982.
- 13) Takatsu, K.: Functional characterization of PPD-reactive helper T cells, *Proc 17th US-Japan TB Meeting*, p. 235, 1982.
- 14) Bloom, B.R. et al.: Production of migration inhibitory factor and lymphotoxin by non-T cells, *Eur J Immunol*, 5: 218, 1975.
- 15) Littman, B.H. et al.: Migration inhibitory factor (MIF) and proliferative responses by human lymphocyte subpopulations separated by sheep erythrocyte rosette formation, *Cell Immunol*, 24: 241, 1976.
- 16) Salvin, S.B.: In vivo studies on the cellular source of migration inhibitory factor in mice with delayed hypersensitivity, *Infec Immun*, 17: 639, 1977.
- 17) Rook, G.A.W.: The immunological consequences of antigen overload in experimental mycobacterial infections of mice, *Clin Exp Immunol*, 19: 167, 1975.
- 18) Gershon, R.K. et al.: Infectious immunol. tolerance, *Immunol*, 21: 903, 1971.
- 19) Kleinhenz, M.E. et al.: Monocyte dependent suppression of T-lymphocyte function induced by tuberculous plasma and mycobacterial arabin-

- galactan, Proc 15th US-Japan TB Meeting, p. 185, 1980.
- 20) Tsuyuguchi, I. et al.: Increase in T cells bearing IgG Fc receptors in peripheral blood of patients with tuberculosis by in vitro stimulation with purified protein derivative, Amer Rev Respir Dis, 121: 951, 1980.
 - 21) Ellner, J.J.: Suppressor adherent cells in human tuberculosis, J Immunol, 121: 2573, 1978.
 - 22) Tweardy, D. et al.: Altered expression of monocyte surface HLA-DR antigen in tuberculosis, Proc 16th US-Japan TB Meeting, p. 323, 1981.
 - 23) Fujiwara, H. et al.: In vitro tuberculin reactivity of lymphocytes from patients with tuberculosis pleurisy, Infec Immun, 35: 402, 1982.
 - 24) 露口泉夫: 結核症とリンパ球, 感染炎症免疫, 11: 81, 1981.
 - 25) Tsuyuguchi, I. et al.: Increase in rosette-forming T cells with autologous human erythrocytes in lymphocytes of patients with tuberculosis by in vitro stimulation with purified protein derivative, Int Arch Allergy Appl Immunol, in press, 1982.
 - 26) Shiratsuchi, H. et al.: Tuberculin purified protein derivative-reactive T cells in cord blood lymphocytes, Infec Immun, 33: 651, 1981.
 - 27) Yoshida, T. et al.: Pathogenesis of cutaneous anergy in granulomatous inflammation, Proc 16th US-Japan TB Meeting, p. 166, 1981.
 - 28) Yamanouchi, K. et al.: Suppression of delayed hypersensitivity by measles virus infection in guinea pigs, Jap J Med Sci Biol, 34: 81, 1981.
 - 29) Nakamura, R.M. et al.: Induction of suppressor T cells in delayed-type hypersensitivity of Mycobacterium bovis BCG in low-responder mice, Infec Immun, 28: 331, 1980.
 - 30) Nakamura, R.M. et al.: Difference in antigen-presenting ability of macrophages between high- and low-responder mice in delayed-type hypersensitivity to Mycobacterium bovis BCG, Infec Immun, 27: 268, 1980.
 - 31) Nakamura, R.M. et al.: In vitro induction of suppressor T cells in delayed-type hypersensitivity to BCG and an essential role of I-J positive accessory cells, Immunol Letters, 4: 295, 1982.
 - 32) Nakamura, R.M. et al.: Non-H-2-linked difference in delayed-type hypersensitivity in mice, Immunol Letters, 2: 87, 1980.
 - 33) Al-Arif, L.I. et al.: HLA-Bw 15 and tuberculosis in a north American black population, Amer Rev Respir Dis, 120: 1275, 1979.
 - 34) 岩井和郎他: 類上皮細胞肉芽腫, 結核, 54: 501, 1979; 岩井和郎: 類上皮細胞肉芽腫の形成をめぐる, 結核, 51: 293, 1976.
 - 35) 岡部実裕他: 類上皮細胞肉芽腫, 結核, 55: 435, 1980.
 - 36) McGee, M.P. et al.: Organization of allergic granulomas and dependence on insoluble antigen, JRES, 24: 253, 1978.
 - 37) Ueda, K. et al.: Experimental mycobacterial infection in congenitally athymic "nude" mice, JRES, 19: 77, 1976.
 - 38) Ueda, K. et al.: Hepatic granulomas produced by transfer with T-cell-depleted immune spleen cells to BCG-infected nude mice; a B-cell dependent granuloma?, Proc 17th US-Japan TB Meeting, p. 305, 1982.
 - 39) Yoshida, T. et al.: Role of lymphokines in granuloma formation, Proc 15th US-Japan TB Meeting, p. 111, 1980.
 - 40) Emori, K. et al.: Granuloma formation by synthetic bacterial cell wall fragment: muramyl dipeptide, Infec Immun, 19: 613, 1978.
 - 41) Nagao, S. et al.: Epithelioid granuloma induced by muramyl dipeptide in immunologically deficient rats, Infec Immun, 34: 993, 1982.
 - 42) Tanaka, A. et al.: Epithelioid granuloma formation requiring no T-cell function, Amer J Pathol, 106: 165, 1982.
 - 43) Yoshida, T. et al.: Suppression of cell-mediated immune reactions in animals bearing granulomatous inflammation induced by a muramyl dipeptide, Proc 17th US-Japan TB Meeting, p. 322, 1982.
 - 44) Ueda, K. et al.: H-2 I region restriction phenomenon in BCG-induced T cell-dependent granuloma formation, Proc US-Japan TB Meeting, p. 311, 1981.
 - 45) Yamamoto, K. et al.: Genetic control of granuloma response to oil-associated BCG cell wall vaccine in mice, Microbiol Immunol, 22: 335, 1978.
 - 46) Allen, E.M. et al.: Strain variation in BCG-induced chronic pulmonary inflammation in mice. I. Basic model and possible genetic control by non-H-2 genes, J Immunol, 119: 343, 1977.
 - 47) 山村雄一他: 結核のアレルギ-ン, 医学書院, 1956; Yamamura, Y.: The pathogenesis of tuberculous cavities, Adv Tuberc Res, 9: 13, 1958.
 - 48) 前田秀夫他: 空洞形成と細胞性免疫, 結核, 55: 461, 1980.
 - 49) 山村好弘: 結核症と免疫, 免疫と疾患, 3: 505, 1982.
 - 50) 東市郎: 結核菌菌体成分の免疫化学, 特に免疫増強活性を中心に, 結核, 56: 595, 1981.
 - 51) Skamene, E. et al.: Genetic regulation of resistance to intracellular pathogens, Nature, 297: 506, 1982.
 - 52) Chaparas, S.D.: The immunology of mycobacterial infections, CRC Critical Reviews in Microbiology, 139, 1982.
 - 53) 松尾寿之他: ツベルクリン蛋白, 結核, 50: 440, 1975.
 - 54) 東市郎他: 結核菌菌体成分の化学と生物活性, 結核, 50: 429, 1975.
 - 55) Tokunaga, T. et al.: Host response to a protein antigen, MPB70, produced by viable BCG (Tokyo substrain), Proc 17th US-Japan TB Meeting, p. 126, 1982.
 - 56) Lefford, M.J.: Induction of antituberculosis immunity with heat-killed BCG, Proc 16th US-Japan TB Meeting, p. 409, 1981.
 - 57) Miura, K. et al.: Comparative studies of various substrains of BCG on the production of an antigenic

- protein, MPB70, in press, 1982.
- 58) Mackaness, G.B. et al.: Immunopotential with BCG. I, J Natl Cancer Inst, 51: 1655, 1973.
- 59) Nagai, S. et al.: Specific skin-reactive protein from culture filtrate of *Mycobacterium bovis* BCG, *Infect Immun*, 31: 1152, 1981.
- 60) 片岡哲朗他: 遅延型皮膚反応の場が有するアジュバント効果, *結核*, 54: 413, 1979.
- 61) 楠瀬正道: 抗酸菌のスーパーオキシドジスムターゼ, *結核*, 57: 144, 1982.
- 62) 金井興美: 結核感染における persisters と化学療法, *結核*, 53: 557, 1978.
- 63) 金井興美他: In vivo で生育した抗酸菌の化学, 生物学, 病理学, *結核*, 51: 489, 1976.
- 64) 高橋昭三: 抗酸菌のL相をめぐって(1), *結核*, 54: 63, 1979.
- 65) 高橋昭三: 抗酸菌のL相をめぐって(2), *結核*, 54: 231, 1979.
- 66) Mizuguchi, Y. et al.: Spheroplast formation of *Mycobacterium smegmatis* and their reversion to the bacillary form, Proc US-Japan TB Meeting, p. 33, 1982.
- 67) Yamamoto, S. and Tokunaga, T.: unpublished.
- 68) Tanaka, A. et al.: The suppression of macrophage DNA synthesis by MDP and its related compounds, a probable correlate of macrophage activation and differentiation, Proc US-Japan TB Meeting, p. 126, 1981.
- 69) 安藤正幸他: 肺胞マクロファージの抗結核菌作用機構, *結核*, 55: 497, 1980.
- 70) 金井興美他: 結核感染における宿主脂質(IV), *結核*, 56: 257, 1981.
- 71) 徳永 徹: マクロファージの活性化の機序をめぐって, 生体防御の機構, 東大出版会, 199, 1980.
- 72) 徳永徹他: Ia 陽性A細胞の意義, *代謝*, 18: 73, 1981.
- 73) Kanetsuna, F.: Effect of lysozyme on mycobacteria, *Microbiol Immunol*, 24: 1151, 1980.