

胸腺の免疫学的機能に関する研究

第 1 編

牛血清アルブミン感作実験

岡山大学医学部平木内科教室

森 田 実

〔昭和 42 年 3 月 27 日受稿〕

目 次

<p>1. 緒 言</p> <p>2. 実験材料並びに実験方法</p> <p>3. 実験成績</p> <p>3—1) タンニン酸処理赤血球凝集反応, Ouchterlony 並びに免疫電気泳動法による 血清抗体の観察</p> <p>3—2) 超遠心分析によるグロブリン分割の 観察</p> <p>3—3) 皮膚遅延反応</p>	<p>3—4) 螢光抗体法による臓器並びに細胞特異 抗体及び抗原分布の観察</p> <p>3—5) 細胞形態学的検索</p> <p>3—6) 胸腺組織培養による抗体保有細胞の 同定</p> <p>4. 総括並びに考按</p> <p>5. 結 語</p> <p>6. 文 献</p>
---	--

1. 緒 言

胸腺については18世紀末よりその存在が知られ、解剖学的所見についても記載が散見されるが、その機能については胸腺リン巴体質の名で表現される程度以上の何物も存在しなかつた。特に胸腺がいかに免疫機構へ関与しているかについては、ここ数年前迄は全く不明であつたと云つてよからう。ところが1958年以降の Waksman¹⁾、あるいは Miller¹¹⁾ を中心とする欧米の学者によつて、胸腺はリン巴球のもつとも重要な産生母地であり、同時に生体免疫反応の重要な潜在能をもつ源泉組織である事が明らかになつて以来、多くの学者の注目を集めるに至つた。即ち Miller¹¹⁾ は生後24時間以内のマウスに胸腺摘出を行うと、1ヶ月目頃より次第に發育障害を來たし体重減少、立毛、下痢、末梢血及びリン巴組織に於けるリン巴球の減少、血清抗体産生能の低下、移植片を放棄する能力の遅延をきたして死亡するに至る事を見出して、Wasting Disease と呼んだ。Waksman¹⁾ は同時期にラットを用いての実験で、生後9～12日に胸腺摘出を行うと、牛血清アルブミン (Bovine

Serum Albumin) (以下 BSA と略す) に対する抗体差生能を失い、同種移植片の排除 (Homograft rejection)、皮膚遅延反応 (Delayed hypersensitivity)、惹起能力も失なわれることを明らかにした。尚、生後20日以後に胸腺を摘出した場合には、このような現象は認められなかつたという。一方、成熟動物においても、Miller¹²⁾ は X 線照射を行うことによつて、胸腺摘出群と非胸腺摘出群に抗体産生能の差違をみとめている。このように胸腺とリン巴組織、特にリン巴球とは密接な関係を有しているであろうことはほぼ明らかであり、胸腺がリン巴球を介して生体免疫反応をコントロールしていると考えられるようになった。ところが胸腺内リン巴球が抗体産生細胞、あるいは免疫担当細胞 (Immunological competent cell) であるか否か、もしそうであるとするれば、どの細胞かなどについては未だ定説がない。Björneboe²⁾、Fagraeus³⁾、Harris⁴⁾、Dixon⁴⁾、Silvers¹⁶⁾ 等は胸腺の小リン巴球には抗体産生能は存在しないと云い、Stoner & Hale¹⁷⁾ 等は前眼房に移植された胸腺によつてテタヌス抗毒素が産生されたという。そこで私は牛血清アルブミン (BSA) 感作に際して、胸腺がいかな

る役割を果しているかを検索するために胸腺摘出術、種々の血清抗体価測定法、超遠心分析法、皮膚遅延反応及び蛍光抗体法を用い、さらに抗体保有細胞の形態学的同定を目的として組織培養、電子顕微鏡、並びに蛍光抗体法を組み合わせ用い、種々の新知見を得ることができたのでここに報告する。

2. 実験材料並びに実験方法

2-1) 実験動物には種々なる年令の海猿を用いた。飼育には保温と換気及び清潔等に留意し、固形食を用いて、水は自由に与えた。

2-2) 胸腺摘出術

生後24時間以内の海猿に麻酔を施行することなく下顎並びに四肢を固定し、局所をアルコール消毒した後、下顎骨中心部と胸骨上縁を結ぶ線と、両下顎角を結ぶ線の交叉点を中心に縦に1cmの皮膚切開線を入れ、皮下筋膜、筋肉を順次迅速かつ無菌的に剝離して、淡桃白色の左右胸腺を露出し、ピンセットにて周囲血管から剝離して胸腺摘出を行い縫合閉鎖した。

2-3) 感作方法

皮下へは不完全 Adjuvant 法すなわち1% BSA 生食液を Aracel : 流動パラフィン=1.5 : 8.5 の混

合液に oil in Emulsion になるように徐々に混合して大腿皮下へは BSA 10mg 相当を、また心臓内へは BSA 生食液 1~5mg、左胸腺内へは BSA 生食液 0.1mg を注射し、胸腺摘出海猿には2ヶ月後より感作を始め、いずれも2週間隔に施行した。

2-4) 血清抗体価の測定にはタンニン酸処理感作赤血球凝集反応を用い、同定には Ouchterlony 法の並びに免疫電気泳動法 (Immunoelectrophoresis) を応用した。皮膚遅延反応は BSA で感作した海猿の側腹部皮内に 0.01mg の BSA を注射して24時間、48時間後に皮膚反応発赤、膨疹を観察した。超遠心分析には pH 8.6 Veronal Buffer で血清を1.4ないし2.0% 蛋白濃度に稀釈し、UCA-1型日立超遠心機分析装置を用い、51200回転で分析した。

2-5) 病理組織学的並びに細胞形態学的検索には Ht-Eo 染色、May-Giemsa 染色、Methylgrün Pyronin 染色、位相差顕微鏡(生体染色、墨粒貪喰)、電子顕微鏡、蛍光顕微鏡を用いた。蛍光抗体法は Coons の原法を modify して表(I)の如く連続切片を作成し、蛍光色素 FITC (Fluorescein Isothiocyanate) 結合抗血清または抗原液にて染色し、千代田蛍光源と暗視野顕微鏡装置を用いて観察した(図1)。

Table I

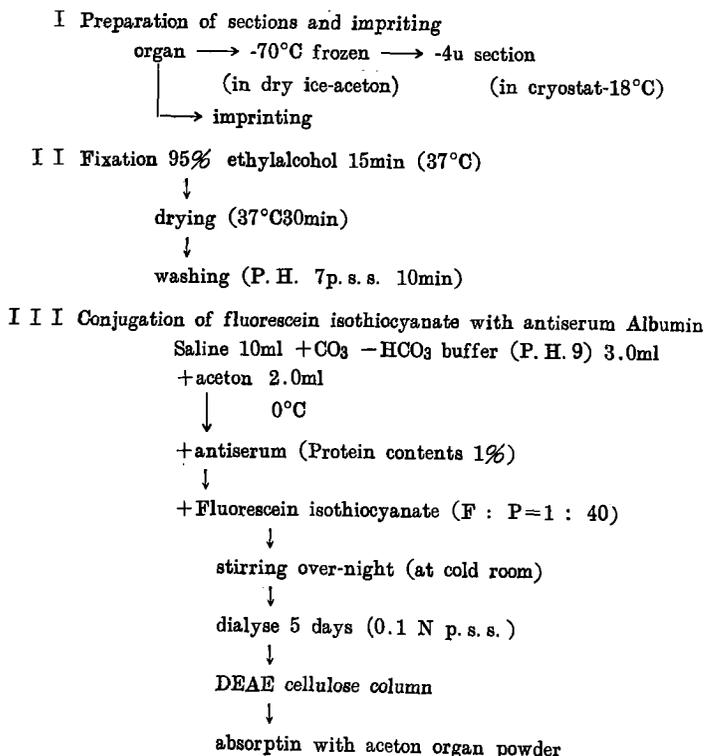
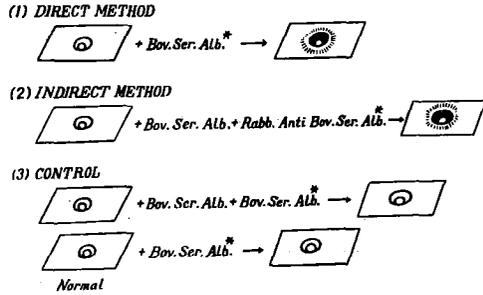


図 1

FLUORESCENT ANTIBODY TECHNIQUE



2-6) 組織培養

培養液は 65°C30 分非動化家鶏血清、家鶏胎児圧搾液、ハンクス氏液を 1 対 1 対 3 の比にて混合して各試験管に 2cc ずつ分注し、Roller tube 法にて 37.5°Cにて培養した。

3. 実験成績

3-1) タンニン酸処理感作赤血球凝集反応、Ouchterlony 並びに免疫電気泳動法による血清抗体の観察

表 II に示す如く、タンニン酸処理感作赤血球凝集反応による血清抗体価は、心臓内抗原注入群では感作の回数が増加するに従つて×2' 宛上昇した。胸腺内注入群では心臓内注入群に比べて抗原量が少いにも拘らず、1 回感作群に於いて既に血清抗体価が高く、また胸腺内への抗原注入回数が増すに従つて

× 2² 抗体価の上昇が観察された。次に生後 24 時間以内に胸腺摘出を行ない、2 ヶ月経過後に BSA を心臓内へ 2 回感作した海猿、及び皮下に BSA Freund Adjuvant として 3 回感作した海猿では、共に正常無感作海猿と同じく血清抗体価の上昇が認められず、有意の血清抗体産生能の低下が観察された。次に Ouchterlony にて BSA 生食液と BSA 感作海猿血清との間には 1 本の沈降線を証明したが、胸腺摘出後 BSA 感作海猿血清との間には沈降線出現せず、また抗海猿グロブリン家兎血清を用いて BSA 感作海猿血清の寒天免疫電気泳動法を行つて、胸腺摘出群と非胸腺摘出群を比較すると、写真(I)の如く胸腺摘出群に於ては β グロブリン領域に異常沈降線を 2 本認め、非胸腺摘出群には IgG の増加が観察された。最後に 2 回感作海猿を BSA に対する 24 時間目皮膚反応陽性を確めた後、ト殺無菌的に脾臓、リンパ腺、胸腺を採取して、培養液 199 で 6 時間 Rollertube method で培養し、夫々の培養液の抗体価をタンニン酸処理感作赤血球凝集反応で測定するに、表 III の如く脾臓に於いて抗体価の上昇を認めた。

3-2) 超遠心分析によるグロブリン分割の観察

UCA-1 型日立超遠心機分析装置 (岡山大学中央研究室) を用い、51200 回転で分析を試み、次式の如く沈降定数を求めた。回転軸から界面までの距離を x 、時間を t 、角速度を w とした場合の沈降定数 S は

$$S = \frac{dx}{dt} / w^2 x \quad \text{積分すれば}$$

Table II

SERUM ANTIBODY TITER BY TANNIC ACID METHOD

Titration	× 2	× 4	× 8	× 16	× 32	× 64	× 128	× 256
NONTHYMECTOMIZED								
Intracardiac Sensitization								
1st time	+	+	±	-	-	-	-	-
2nd time	+	+	+	±	-	-	-	-
3rd time	++	+	+	+	-	-	-	-
Intrathymic Sensitization								
1st time	+	+	±	-	-	-	-	-
2nd time	+	+	+	+	-	-	-	-
3rd time	++	+	+	+	+	±	-	-
THYMECTOMIZED								
Intracardiac Sensitization								
3rd time	±	±	-	-	-	-	-	-
NORMAL								
	±	-	-	-	-	-	-	-

Table III
ANTIBODY TITER IN CULTURE MEDIUM
BY TANNIC ACID METHOD

TITERATION	×2	×4	×8	×16	×32	×64	×124
SPLEEN	++	++	+	+	±	-	-
LYMPH	+	+	+	-	-	-	-
THYMUS	+	+	+	±	±	-	-
NORMAL SPLEEN	+	±	±	-	-	-	-

$$S = \frac{1n(x^2/x_1)}{w^2(t_2-t_1)} = \frac{2(x_2-x_1)}{(x_2+x_1)w^2(t_2-t_1)}$$

(ただし x_1, x_2 は t_1, t_2 時刻に於ける界面までの距離)

表(IV)の如く心臓内感作群, 胸腺内感作群ともに同様の傾向を示し, A+G 分割は 1.8S と 3.1S の間にあり, M 分割は感作の回数が増すに従って減少した。それに反して胸腺摘出群では A+G 分割 4.8S, M 分割 19.8S を示した。正常群では A+G 分割は平均 5.4S, M 分割は 19.4S であつた。

Table IV
SUMMARY OF U. C. A.

Fraktion(S)	M ₁	M ₂
NONTHYMECTOMIZED		
Intracardiac Sensitization		
1 st time	2.5	16.2
2 nd time	1.8	13.2
3 rd time	3.0	14.3
Intrathymic Sensitization		
1 st time	3.0	15.5
2 nd time	1.8	14.4
3 rd time	3.1	13.4
THYMECTOMIZED		
Intracardiac Sensitization		
3 rd time	4.8	19.8
NORMAL	5.4	19.4

3-3) 皮膚遅延反応

BSA にて感作した海猿の側腹部に 0.01 mg の BSA を皮内注射して皮膚遅延反応を観察するに, 表(V)の如く血清抗体価の上昇と並行して, 心臓内感作群では 1 および 2 回感作群よりも 3 回感作群が最高に, 又胸腺内感作群では同じ回数的心臓内感作群よりもより高度に発赤腫脹し, 胸腺摘出後感作群では正常無感作海猿と同様に皮膚反応は認められな

Table V
DELAYED SKIN HYPERSENSITIVITY
WITH B. S. A.

	24 Hs.	48 Hs.
NONTHYMECTOMIZED		
Intracardiac Sensitization		
1 st time	0 × 0	0 × 0
2 nd time	3 × 2	1 × 1
3 rd time	4 × 3	2 × 2
Intrathymic Sensitization		
1 st time	1 × 1	0 × 0
2 nd time	3 × 2	4 × 3
3 rd time	5 × 5	8 × 10
THYMECTOMIZED		
Intracardiac Sensitization		
3 rd time	0 × 0	0 × 0
NORMAL	0 × 0	0 × 0

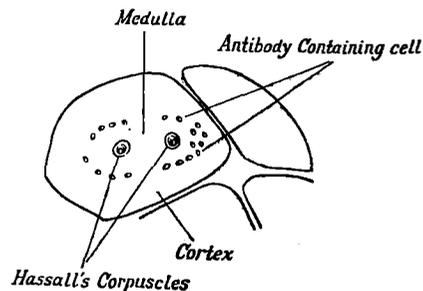
かつた。しかも BSA 感作の場合の皮膚反応はおおむね48時間後よりも24時間後の方が大であつたが, 胸腺内 3 回感作群のみは48時間後の方より大であつた。

3-4) 螢光抗体法による臓器並びに細胞特異抗体及び細胞内抗原分布の観察

BSA 感作海猿の胸腺では心臓内, 胸腺内感作群ともハツサル氏小体を中心とした髓質内, 及び皮髓境界部に特異螢光を有する抗体保有細胞を見出した(写真II)(図2)。この抗体保有細胞は胸腺内注入

図 2

ANTIBODY CONTAINING CELLS IN THYMUS



群にもつとも顕著に出現し, BSA 注入側胸腺では, これら抗体保有細胞は皮髓の別なく散在性に, 一部では密に存在し, また左胸腺に注入した場合右胸腺にも同様に増加していた。本細胞の多くは3-5) 並びに3-6) において述べる細胞学的検索により, 淋

Table VI

SUMMARY OF ANTIBODY CONTAINING CELLS BY FLUORESCENT ANTIBODY TECHNIQUE

	l. Thymus	r. Thymus	Spleen	Lymphnode	Skin
NONTHYMECTOMIZED					
Intracardiac Sensitization					
1 st time	+	+	-	-	-
2 nd time	+	+	-	-	±
3 rd time	+±	+±	+±	±	±
Intrathymic Sensitization					
1 st time	+	+	+	±	+
2 nd time	++	+±	+	±	++
3 rd time	++	++	+±	-	++
THYMECTOMIZED					
Intracardiac Sensitization					
3 rd time			+	+	-
NORMAL					
	-	-	-	-	-

巴細胞の名を仮称した幼若リンパ球に相当することが判明した。つぎにリンパ腺と脾臓の蛍光抗体法では、リンパ濾胞ならびに脾柱の周辺部に胸腺でみたと同様のリンパ細胞及び未熟、成熟の形質細胞（写真Ⅲ）が特異蛍光を有していた。反応皮膚でも胸腺内で観察したと同様の形態のリンパ細胞と考えられる多数の細胞に特異蛍光を見出した。これらの特異蛍光は心臓内感作群よりも胸腺内感作群により顕著であり、また抗原感作回数増加に比例した（表Ⅵ）。胸腺摘出海猿のリンパ腺、脾臓の Ht-Eo 染色では著明な濾胞の萎縮とリンパ球の減少を認め、蛍光抗体法でも BSA に対する特異抗体保有細胞は証明し得なかつた。また胸腺摘出後心臓内感作海猿では Ht-Eo 染色で脾臓及びリンパ腺に胸腺摘出無感作群と同様に、リンパ濾胞の縮小とリンパ球の消失、細網細胞の増生を認め、更に少数の形質細胞を散在性に認めるが、蛍光抗体法では細網細胞の幼若型と考えられる抗体保有細胞（写真Ⅳ）を少数検出したに止まり、成熟リンパ球あるいは形質細胞を思わせるような特異蛍光は全く観察出来ず、反応皮膚にも抗体保有細胞は見出されなかつた。なお BSA 注入1時間後の海猿胸腺では皮質に存在する細網細胞に脾、リンパ腺では濾胞周辺の細網細胞、腎では尿管上皮細胞に BSA がとり込まれている像を観察した。

3-5) 細胞形態学的検索

海猿胸腺には塗抹標本の May-Giemsa 染色、切片の Ht-Eo 染色、Methyl-green Pyronin 染色、及び圧挫標本の位相差顕微鏡ならびに電子顕微鏡所見か

ら、大小リンパ球と間葉性細網細胞が存在し、また移行型としてリンパ芽球とリンパ細胞、更に上皮性細網細胞、その他が存在することが判明した。すなわち胸腺塗抹標本の May-Giemsa 染色及び圧挫標本を位相差顕微鏡で観察すると、核網粗大に濃染した小リンパ球が約50%を占め、その他中間的成熟を示す幼若リンパ球から、不明瞭な核小体を有するリンパ芽球、核網の凝集なく大きな不整形の核小体を1~3個有し、胞体が広くて好塩基性の程度が強いリンパ細胞さらには細網細胞へと移行するもの等を認めた。この他に組織好塩基球や好中球が認められた。電子顕微鏡ではリンパ球の核はほぼ円形で、色質結節は著明、胞体の幅狭く、少数の大型糸粒体及び小型の滑面小胞体のみ、リンパ細胞では細胞はやや大型で微細顆粒状構造の核小体を認めた（写真Ⅴ）。間葉性細網細胞は他の組織に見られるそれに類似しており（写真Ⅵ）、上皮性細網細胞と考えられる大型の細胞は、明瞭な紐状構造の核小体を有する楕円形、または不整形の核と多数の滑面小胞体、糸粒体、種々の形態を有する folliclet を散在性に認める胞体を有し、角化をきたした細胞では多数の tonofibril を認め、また相互に desmosome による結合を認める（写真Ⅶ）。

3-6) 胸腺組織培養による抗体保有細胞の同定

Roller tube 法によつて BSA 感作胸腺の組織培養を行ない、位相差ならびに蛍光顕微鏡で生態観察を行なつた。培養初期の増生帯へ出現してくる細胞は大小リンパ球が主であり（写真Ⅷ）、12ないし24時

間後に細網細胞ならびに淋巴細網細胞が出現し(写真IX), 30時間を経過すると次第にこれらの細胞は変性を開始し(写真X), 50時間に達すると変性が高度になつて線維芽細胞が出現しはじめる。(写真XI), 72時間では淋巴球, 細網細胞はほとんど変性して, 全視野が線維芽細胞で占められる(写真XII). 増生面積は骨髓あるいは脾に比較して低い, これは個々の細胞の遊走能に関与すると思われる。増生帯を構成する細胞の形態学的所見としては, 小さい中淋巴球に属するものは核, 核膜, 胞体とも他の淋巴組織の淋巴球に一致し, その多くのは核小体様色節結節ないし核小体を認め, 幼若淋巴球あるいは淋巴芽球としての性格を有し(写真XIII), 一方やや大型ないしはその2~3倍大の細胞が群在するのを認める(写真XIV). 本細胞は大淋巴球としての形態学的特徴を示すものもあるが, 大半のものが淋巴球に比し核膜薄く, きわめて明瞭で, 核は類円形ないし隋円形で, 軽度に陥凹をみるも陥入はなく, 核質透光性は増し, 核網も疎で核小体は大きく不整形で立体的な為, 2~3個に見える。胞体は厚みがあり一様で, 幅は淋巴球に比し広く, 胞体縁は明瞭で針状髭状の突起を示す。糸粒体は球状, 短桿状で核周に分布する。これらは観察下で核, 胞体の変形運動を行なうが, 更に舌状, 触手状, 偽足を形成し, 核先進にて活潑な位置移動を示すものを認め得た。なおこれら細胞群の墨粒貪喰能は確認できないが, 変性細胞に接近し, 強く突出せる偽足で抱合せんとする像にはしばしば遭遇した。結局, 形態学的所見, 運動能よりみて, これら一群の細胞は大部分淋巴球よりむしろ細網細胞に属するものと考え, 淋巴細網細胞の名を仮定した。なお, 本細胞の一部には形質細胞にやや類似性を認めるものがあるが, 核, 胞体, ならびに胞体縁の所見, 及び運動能から考える時, 殆んど類縁性を考えることはできない。ただ methylgreen Pyronin 染色で, 形質細胞ほどではないが, 胞体が pyronophilie であることは共通している。以上のほか胞体大きく, 顆粒, 空胞に富む大喰性細網細胞(写真XV), およびその前段階にあるところの胞体の内容乏しく核, 核膜不明瞭で, 核小体の認められるものも散見する。この型のものは先の淋巴細網細胞に比し, 更に大きく, 多形性で舌状, 触手状の偽足形成にて遊走する(写真XVI)。また, アクリジンオレンジにて蛍光培養を行うと, 6時間後には増生帯の蛍光は瀰漫性に黄緑色を呈し, 赤橙色蛍光が混在したが, これは正常淋巴腺の蛍光培養

増生帯の蛍光に略々一致する。増生帯に出現する細胞は主として淋巴球様細胞であつて, 形態及び蛍光は基だ淋巴球に類似する。即ち小なる円形核は厚い核膜と, それに連なる小円形の核小体が強黄緑色を呈し, 核質には粗なるクロマチンが網状となつて核膜に附着し, 胞体は弱緑色で, 顆粒成分は殆んどの細胞では認められないが, 一部の細胞では赤色の小空泡状顆粒が数ヶ胞体周辺部に認められた。その他好中球, 単球がかなり出現し, 稀に巨大な胞体に赤橙色顆粒が充満し, 淋巴球等を貪喰せる細胞がみられ, 細網細胞と考えられ, そのほか幼若型細網細胞も散見され, 明瞭菲薄な核膜とそれに連なる大なる核小体が緑色を呈した。最後に Roller tube 法にて BSA 感作海猿胸腺を組織培養し, 増生帯に出現せる細胞を観察後, アルコール固定を施して FITC 結合 BSA 液で直接法にて染色したところ, 上記の淋巴細網細胞に相当する幼若淋巴球に抗体が保有されていることが確認された(写真XVII)。

4. 総 括

以上私は海猿の胸腺を中心に種々の検索を試みた結果, つぎのように要約される。

- 1) 抗原を心臓内または皮下へ感作した場合よりも, 胸腺内へ直接感作した方が血清抗体価の上昇, 皮膚遅延反応, 並びに抗体保有細胞の増加が著しい。
- 2) 生後24時間以内に胸腺摘出を行うと, 組織における抗体産生細胞が減少することを観察した。また血清抗体産生能, 皮膚遅延反応を低下せしめる。
- 3) 免疫電気泳動法にて胸腺摘出群に2本の異常沈降線を認め, 非胸腺摘出群には IgG の増加を認めた。
- 4) 超遠心分析にて胸腺摘出感作群と, 非胸腺摘出感作群に差違を認めた。
- 5) 抗原を左側胸腺へ入れた場合, 右側胸腺にもその影響は現われる。
- 6) 海猿胸腺内には大小淋巴球, 淋巴細網細胞, 淋巴芽球と間葉性細網細胞があり, その他上皮性細網細胞, 組織好塩基球や好中球, 形質細胞が存在する。
- 7) 胸腺内の抗体保有細胞としては淋巴細網細胞が有力であり, 他の淋巴組織並びに反応部皮膚でも, 淋巴細網細胞は抗体保有細胞として大きな位置をしめている。

8) 胸腺組織培養にても、リンパ細胞が抗体保有細胞であることを同定し得た。

考 按

1961年以来胸腺に関する実験的研究が着々と進み、今や胸腺は生体の免疫学的機構に重大な位置を占めていることはほぼ確実となつた。特に Miller, Waksman 等による胸腺摘出実験によつて、胸腺の免疫機構への関与に対する機序解明に一大進歩をもたらした点については、すでに緒言において述べた。その他 Good,⁶⁾ Dameshek,¹⁵⁾ 16) Marshall¹⁰⁾, Parott¹⁴⁾ 等も同様の成績を発表しており、生直後に胸腺摘出を行なうと、その動物のリンパ球生成、及び免疫反応能力は重大な障害を受けることを示したのである。私の実験に於いても、出生時に胸腺を摘出した海猿では脾、リンパ腺等のリンパ組織のリンパ球が著明に減少し、濾胞構造の消失を示し、胚中心は殆んど存在しないで、濾胞と思われる部位を構成するのは殆んどが細網細胞となり、血清抗体産生能は低下し、皮膚遅延反応も低下を示した。しかし、胸腺摘出海猿の脾臓、リンパ腺にも極く少数ではあるが、細網細胞様の幼若大型細胞に、螢光抗体法で BSA に対する抗体が検出された。以上の成績から考按すると、胸腺が存在しないが故にリンパ組織における抗体グロブリン合成細胞の成熟、分裂が阻害されて、抗体グロブリンの絶対的量の不足を来し、生体免疫反応能力の欠損として表現されたと推察することも出来るし、また一面出生時に胸腺を摘出して、抗体グロブリンは一部合成され得るが、細胞外に出て抗体としての生物学的活性を發揮することが出来ず、即ち免疫抗体グロブリンの活性化が阻害されているとも考える事が出来る。ただし、ここで問題となるのは胸腺自体に抗原刺激に反応して抗体を産生する能力があるのか、あるいは液性因子によつて脾、リンパ腺等、末梢リンパ組織に指令を与えて、そこで抗体産生を営むように仕向けるのかという事であろう。事実胸腺細胞自身がはたして Immunologically competent cell であるか否かの問題に関しては、未だ見解の一致をみていない。即ち Bgørneboe²⁾ は外部より抗原の注入を受けた場合、リンパ節や脾に於いては形質細胞が多数出現することから、抗体産生の事実が明らかであるが、胸腺ではこのような形質細胞の出現を認めないと述べ、Marshall¹⁰⁾ は抗原を直接胸腺内に注射して螢光抗体法を応用して、胸腺内に形質細胞を中心とした抗体保有細胞を見出し、芽中心をさえ

作り得ると述べ、胸腺の抗体産生能を肯定している。またこの事から正常状態では胸腺実質と血管の間には一種の関門 (Barrier) が存在し、血中から抗原が胸腺の免疫担当細胞内に侵入出来ないのではないかと示唆した。私の実験では BSA を大量に静注すると、胸腺内皮質の細網細胞に BSA がとり込まれているのを、螢光抗体法で証明することが出来たし、教室大藤³⁾ 等によれば、電顕でも墨粒が細網細胞に貪喰されている像をみつけることができた。また BSA の胸腺内注入時には最も著明に胸腺内に螢光抗体法による抗体保有細胞が認められるが、心臓内並びに皮下感作群でも程度は多少弱いけれども胸腺内に抗体保有細胞は認められており、なおまた左側胸腺内に抗原を入れた場合に右胸腺内にも抗体保有細胞を認めている。以上の事柄から少くとも可溶性蛋白抗原に関してはいわゆる Barrier は完全なものではないと考えられる。私は上記の螢光抗体法ならびに細胞形態学、組織培養法により胸腺、脾、リンパ腺に一致して認められた大型の pyronophilic な好塩基性のつよい胞体をもつた幼若リンパ球様抗体保有細胞に対してリンパ細胞なる仮称を与えたが、この細胞と胸腺の免疫学的能力が如何なる関連性を有しているかについて次のような推論を揚げるに至つた。生体内に入つた抗原は、その分子構造の違いに応じて胸腺皮質に存在する間葉系細網細胞とともに脾臓、リンパ腺等のリンパ組織に存在する細網細胞に貪喰され、その刺激によつて、抗体グロブリン産生の information が核より m-RNA によつてリボゾームに伝達され免疫グロブリンの合成が開始される。免疫グロブリンの合成を開始した細網細胞は成熟分裂増殖の過程をへて clone 形成性となり、一部はリンパ細胞となり、胸腺におけるリンパ細胞は皮髄境界部から髄質へと皮髄境界部リンパ管をへて、さらに髄質リンパ管をへて他のリンパ組織へと遊走移住することが可能である。なお胸腺の今一つの働きとしては、すでに抗原の刺激をうけて活動を開始している胸腺以外のリンパ組織固有の細網細胞による抗体産生 clone の働きを、胸腺上皮性細網細胞によつて分泌される体液性因子によつて活性化し、上記の胸腺由来の Immunologically competent cell の移住による直接作用と軌を一にして、抗体グロブリンの産生に関与しているものと考えられる。この場合リンパ細胞から形質細胞へ転化成熟する抗原抗体反応系では体液血清中へ安定した姿としての抗体蛋白を放出し、リンパ細胞からリンパ球へと分化成熟の方向づけが

行なわれる抗原抗体反応系では、現在の免疫学的手法では体液血清中に抗体として捕捉し得ないような一段低い次元の抗体蛋白を産生するようになると考えられる。すなわち前者が血清抗体の産生 clone であり、後者がいわゆる細胞抗体産生能の clone である。胸腺はこれらの抗原抗体反応系のいずれにも重要な中枢支配的役割を果にしており、生体の免疫学的活性の獲得と方向づけの *initiativ* をとるものと想像されるのである。ところで胸腺は動物種を問わず、思春期にもつとも重量が大であり、その働きも最盛期であると推察されている。この観点に立てば胸腺からの *Immunologically competent cell* の移住は思春期迄がもつとも旺盛であり、それ迄に胸腺以外の淋巴組織の免疫能力の方向づけの大部分が行われてしまい、それ以後の胸腺は衰退の一途を辿り、むしろ体液性因子に主導権をゆずり、老年期に入ると胸腺は脂肪化して、その体液性因子も消失していくであろうと推察される。ただ思春期以後でも致死量の X 線照射の如く、胸腺以外の淋巴組織が潰滅に類するが如き状態に個体がおかれたときには、胸腺が再

びその働きをとりもどして、淋巴組織の活性化を行なうであろうことは Good 一門の実験によつて確かめられたところである。

結 語

1) 生後24時間以内に海狸胸腺摘出を行なうと、組織における抗体保有細胞の減少が認められ血清抗体産生能、皮膚遅延反応を低下せしめる。

2) 海狸胸腺には細胞形態学的には大小淋巴球、淋巴細胞、淋巴芽球と間葉系細胞網細胞があり、その他上皮性細胞網細胞、組織好塩基球や好中球、形質細胞が存在する。

3) 胸腺内の抗体保有細胞としては淋巴細胞網細胞が有力であり、皮髄境界部から髓質へと皮髄境界部淋巴管をへて他の淋巴組織へと遊走移住する。また他の淋巴組織でも淋巴細胞網細胞は抗体保有細胞として大きな位置をしめている。

稿を終るに臨み終始格別御懇篤な御指導と御校閲を賜わつた恩師平木潔教授並び大藤真助教授に深甚の敬意と感謝を捧げる。

文 献

- 1) Arnason, B. G., Jankovic, B. D., Waksman, B. H. and Wennersten, C.; *J. Exp. Med.*, **116**: 177, 1962.
- 2) Bjørneboe, M., Gormsen, H. and Lundquist, F. R.; *J. Immunol.*, **55**: 121, 1947.
- 3) Coons, A. H., Leduc, E. H. and Connolly, J. A.; *J. Exp. Med.*, **102**: 49, 1955.
- 4) Dixon, F. J., Weigle, W. O. and Roberts, J. C.; *J. Immunol.*, **78**: 86, 1957.
- 5) Fægreaus, A.; *Acta Med. Scandinav.*, **130**: 3, 1948.
- 6) Good, R. A., Dalmaso, A. P., Martinez, C., Archer, O. K., Pierce, J. C. and Papermaster, B. W.; *J. Exp. Med.*, **116**: 773, 1962.
- 7) Graber, P. and Williams, C. A.; *Biochem. Biophys. Acta*, **10**: 193, 1953.
- 8) Harris, T. N., Harris, S. and Farber, M. B.; *J. Immunol.* **75**: 112, 1955.
- 9) Jankovic, B. D., Waksman, B. H. and Arnason, B. G.; *J. Exp. Med.*, **116**: 2, 1962.
- 10) Marshall, A. H. and White, R. G.; *Brit. J. Exp. Path.*, **42**: 379, 1961.
- 11) Miller, J. F. A. P.; *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **99**: 340, 1965.
- 12) Miller, J. F. A. P.; *J. Exp. Med.*, **119**: 837, 1964.
- 13) 大藤真他: 日本網内系学会誌, **5**: 182, 1965.
- 14) Parott, D. M. V.; *Transplant. Bull.*, **29**: 102, 1962.
- 15) Sherman, J. D., Adner, M. M. and Dameshek, W.; *Blood*, **22**: 252, 1963.
- 16) Sherman, J. D., Adner, M. M. and Dameshek, W.; *Blood*, **23**: 375, 1964.
- 17) Stoner, R. D. and Hale, W. M.; *J. Immunol.*, **75**: 203, 1955.
- 18) Silvers, W. K., *J. Cell Comp. Physiol.*, **60**: Suppl, **1**: 164, 1962.

写 真 説 明

写真 I 胸腺摘出海狸血清の免疫電気泳動

写真 II 牛血清アルブミン感作海狸胸腺の抗体保有細胞 直接法(×100)

- 写真III 同上の脾臓スタンプ標本における末熟成熟の形質細胞に特異蛍光(×1000)
- 写真IV 同上の淋巴腺スタンプ標本における末熟形質細胞に特異蛍光(×1000)
- 写真V 淋巴細網細胞(電顕像)
- 写真VI 間葉性細網細胞(電顕像)
- 写真VII 上皮性細網細胞(電顕像)
- 写真VIII 生後12時間目海溟胸腺の組織培養増生帯培養6時間目(×100)
- 写真IX 同上12時間目ないし24時間後の細網細胞ならびに淋巴細網細胞(×1000)
- 写真X 同上, 30時間目, 変性を起こした細胞(×1000)
- 写真XI 同上, 50時間目, 増生帯に線維芽細胞が出現する(×400)
- 写真XII 同上, 72時間目, 増生帯は線維芽細胞で占められる(×400)
- 写真XIII 同上, 幼若淋巴球(位相差顕微鏡像)(×1000)
- 写真XIV 同上, 淋巴細網細胞(×1000)
- 写真XV 同上, 大嚙性細網細胞(×1000)
- 写真XVI 同上, 舌状, 觸手状偽足で遊走する大きい細胞, 上皮性細網細胞か?(×1000)
- 写真XVII 牛血清アルブミン感作幼若海溟胸腺の組織培養増生帯を, 蛍光抗体直接法で染色したもので, 位相差所見と対比して淋巴細網細胞と思われる特異抗体保有細胞(×1000)

Studies on immunological role of the thymus

Part I. Experimental sensitization of Guinea pigs with bovine serum albumin

By

Minoru MORITA

The Second Department of Internal Medicine, Okayama University,
Medical School, (Chief: Prof. Dr. K. HIRAKI)

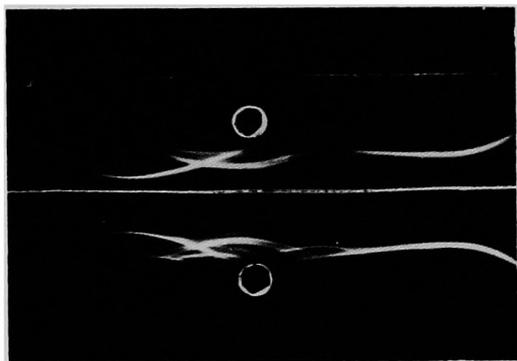
Conclusions

- 1) Removal of the thymus from guinea pigs within 24 hours after birth causes decrease in number of immunologically competent cells in the tissues, in ability of serum antibody production and in manifestation of delayed hypersensitivity of the skin
- 2) The thymus cells of guinea pigs are cytomorphologically divided into large and small lymphocytes, lymphoreticular cells, lymphoblasts and mesenchymal reticulum cells. In addition, there are epithelial reticulum cells, tissue mast cells, neutrophils and plasma cells
- 3) It is assumed that the lymphoreticular cells are the most possible immunologically competent cells in the thymus. These cells immigrate out of the border portion between the cortex and medulla to the medulla of the thymus through the lymph vessels that lie between the cortex and medulla and settle down in the remote lymphatic tissues. Lymphoreticular cells are also considered as the most important immunologically competent cells in these remote lymphatic tissues.

森田論文附図

写真 I

Immunoelectrophoresis of thymectomized mice



Upper..... non thymectomized serum
 Middle..... anti mouse rabbit serum
 Lower..... thymectomized Serum

写真 IV

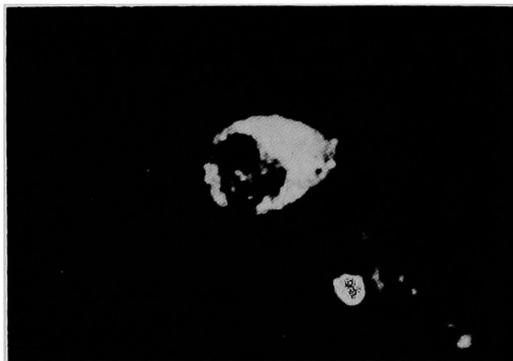


写真 II

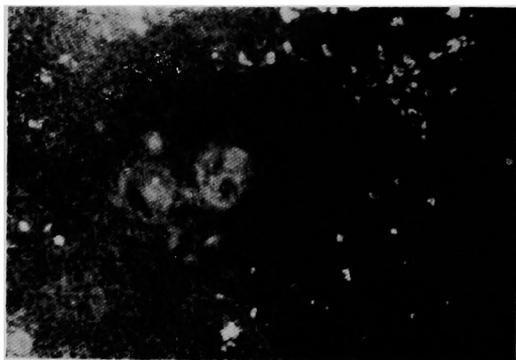


写真 V



写真 III

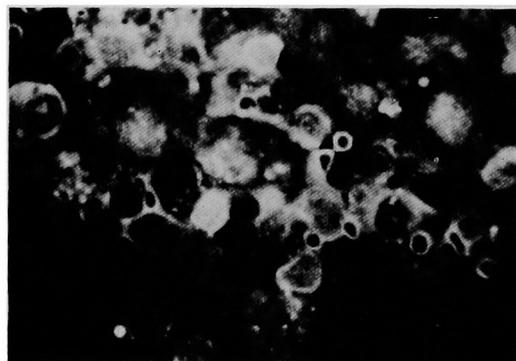
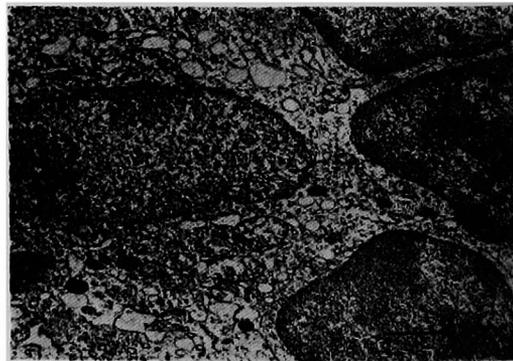


写真 VI



森田論文附図

写真 VII

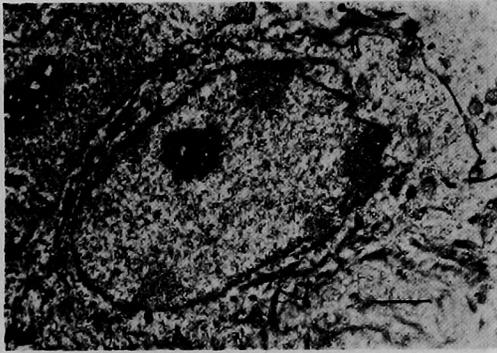


写真 VIII

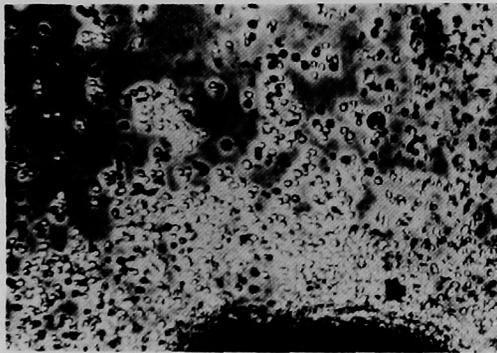


写真 IX



写真 X

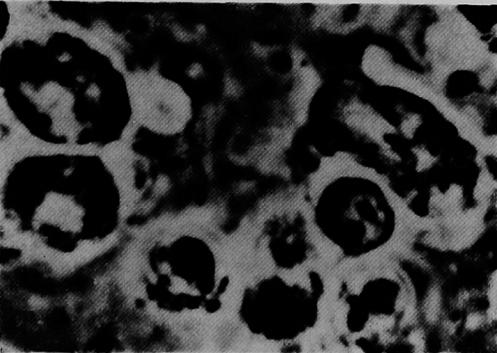


写真 XI

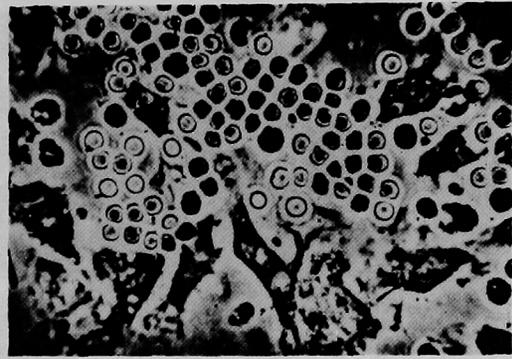


写真 XII

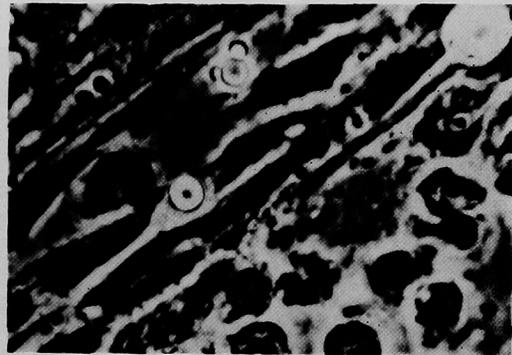


写真 XIII

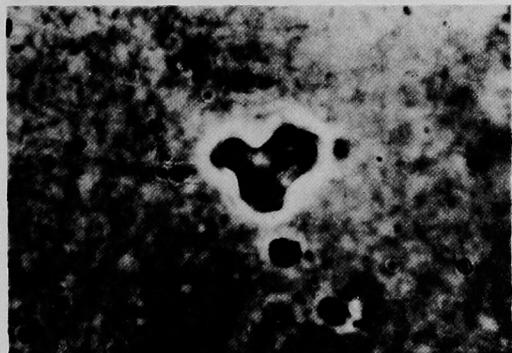
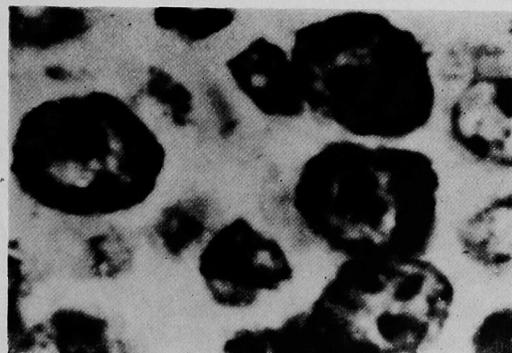


写真 XIV



森田論文附図

写真 XV

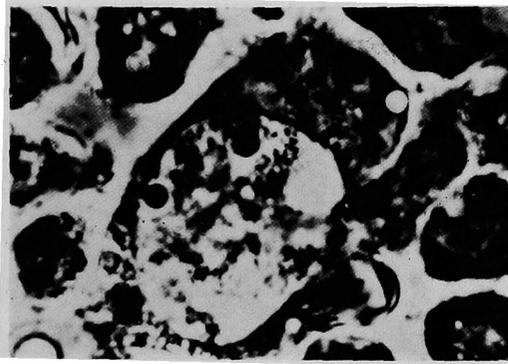


写真 XVII

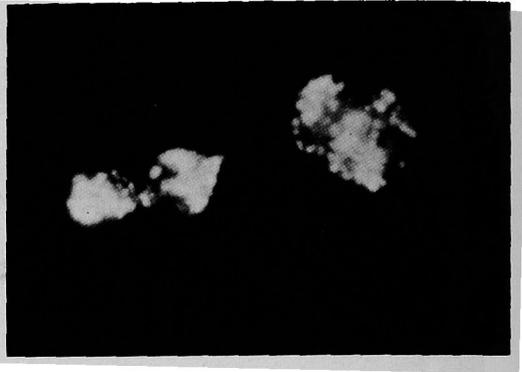


写真 XVI

