

胸腺の免疫学的機能に関する研究

第 2 編

胸腺細胞によるラント病発生実験

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

| | |
|----------------|--------------------|
| 1. 緒 言 | 3-2) 臨床経過並びに症状 |
| 2. 実験材料並びに実験方法 | 3-3) 血液学的所見 |
| 3. 実験成績 | 3-4) 剖検所見並びに病理学的検索 |
| 3-1) ラント病発生率 | 4. 総括並びに考按 |
| 3-1)-a) 系特異性 | 5. 結 語 |
| 3-1)-b) 細胞数 | 6. 文 献 |
| 3-1)-c) 年 令 | |

1. 緒 言

最近実験免疫学の進歩はめざましく、その一つに同種移植免疫 (Homotransplantation immunity) がある。それがいかなる免疫機構によつて支配されているかを探求することは、現在臨床的に問題となつていゝる癌免疫ひいては皮膚、心血管、腎臓などの臓器移植を成功に導く鍵ともなり、学者の注目を集めるところである。又最近 Miller¹⁾ 等の実験によつて、胸腺が同種移植免疫にも重要な役割を果していることが明らかにされ、胸腺あるいはリンパ球など抗体産生組織の側からも、着々と研究がおしすすめられつつある。Burnet²⁾, Medawar³⁾ 等は未だ抗体産生能力を持たない新生児動物に、ある種の細胞を移入しておき、宿主動物が成長して後移入された細胞の持ち主と同系、あるいは同種の動物組織を再び移植すると、その移植片は宿主内に排除されずに自己のものと誤認されて生着する事実を見出し、これを "immunological tolerance" (免疫学的寛容性) の獲得と呼んだ。更に免疫学的寛容の状態下で移植された同種、又は異種の移植片が宿主に対して逆に、免疫反応を起こす為に着起される疾患を、"こびと病" (runt disease) と命名した。Dameshek⁴⁾ はハムスターを用いて runt disease を作製し、抗グロブリン試

験陽性の溶血性貧血、白血球減少、脾腫、体重減少、脱毛等ヒトに於ける自己免疫性疾患と非常によく似た状態になるところから、自己免疫性疾患の一つのモデルとして注目した。runt disease を惹起し得る細胞としてはリンパ球、脾細胞、骨髓細胞等が報告されているが、胸腺細胞について未だ判然とした成績がみられない。私は純系マウスを用いてラント病を作成することによつて、胸腺細胞に抗体産生能力、あるいは Immunologically competent cell がある事を確かめ、更に胸腺における抗体産生能力の出現時期並びに胸腺細胞と脾細胞との比較を、細胞学的並びに組織学的検索に主眼をおき検討した結果、二、三の新知見を得ることが出来たのでここに報告する。

2. 実験材料並びに方法

実験動物には岡山大学医学部マウスコロニーに由来し、岡山大学平木内科教室純系マウス室にて飼育せる純系マウス Db, RII, Rf, D103, StrongA, C57 Bl の生後 24 時間以内の新生児及び成熟マウスを recipient (受給者) として用い、donor (供給者) には新生児から 1 年迄の各年令の Db, RII, 各純系マウスを使用した。移入に用いる胸腺細胞並びに脾細胞は、無菌的に摘出した胸腺と脾臓をそれぞれ

ハサミにて細摺し、200メッシュの白金フィルターで濾過した後ハンクス液で洗滌、800廻転遠心沈澱を3回繰り返す、細胞数を新生児は2000~4000万、成熟マウスは6~7億に調整した。細胞の破壊にはドライアイス・アセトン混液(-60°C)と37°Cの恒温水槽を用いて、3回凍結融解をくり返した。生後24時間以内の新生児マウスへの移入には大腿筋肉を経て、腹腔内へツベルクリン1/5針を用いて0.1~0.2cc容量を無菌的に注入した。成熟期マウスには300γ1回全身照射後同様の方法にて0.8cc~1.0ccを注入した。移入翌日より体重の変化、脱毛、下痢、食思不振、るいそう、全身衰弱などの臨床症状を観察し、血液学的検索と各臓器、主として淋巴組織の細胞学的、病理組織学的検索を行った。方法としては位相差顕微鏡、スタンプならびに切片標本のマイギームザ染色、酵素染色、ヘマトキシレン・エオジン染色、メチルグリーン・ピロニン染色を行なった。

3. 実験成績

3-1) ラント病発生率

3-1)-a) 系特異性

先ず脾細胞によるラント病発生を試みたところ、表(I)に示す如き組合せに於いてD_bからD₁₀₃、

Table I
INDUCTION OF RUNT DISEASE IN
NEONATAL MICE
FOLLOWING INTRAPERITONEAL INJECTION
OF ADULT SPLEEN CELLS

| Donor (Adult) | Host (Newborn) | Mortality | Dose of cells (×10 ⁷) |
|------------------|------------------|---------------|-----------------------------------|
| Db | D ₁₀₃ | 0/18 (0%) | 1.7 |
| Db | StrongA | 0/4 (0%) | 2.0 |
| Db | Swiss | 0/8 (0%) | 1.3 |
| R _{III} | Db | 11/15 (73.3%) | 2.6 |

D_b から StrongA, D_b から Swiss の組合せではラント病は発生せず、R_{III} から D_b の組み合わせで15匹中11匹 (73.3%) に発生をみた。一方胸腺細胞では表(II)に示す如く、R_{III} から D_b 群に15匹中15匹 (100%)、D_b から R_{III} 5匹中5匹 (100%) にラント病が発生したが、R_{III} から Rf, C57Bl から Cb の組み合わせでは発生をみなかつた。対照として行なつた肝細胞移入群及び胸腺細胞、脾細胞を反復凍結融解後移入した群では発生しなかつた。

Table II
INDUCTION OF RUNT DISEASE IN
NEONATAL MICE
FOLLOWING INTRAPERITONEAL INJECTION
OF ADULT THYMUS CELLS

| Donor (Adult) | Host (Newborn) | Mortality | Dose of cells (×10 ⁷) |
|------------------|------------------|--------------|-----------------------------------|
| R _{III} | Cb | 0/8 (0%) | 3.2 |
| R _{III} | Rf | 1/11 (9.1%) | 2.4 |
| R _{III} | Db | 15/15 (100%) | 2.8 |
| C57Bl | Cb | 0/3 (0%) | 2.5 |
| Db | R _{III} | 5/5 (100%) | 2.6 |
| R _{III} | Db* | 0/6 (0%) | 2.5 |

* Thymus cells treated with thawing and freezing

3-1)-b) 細胞数

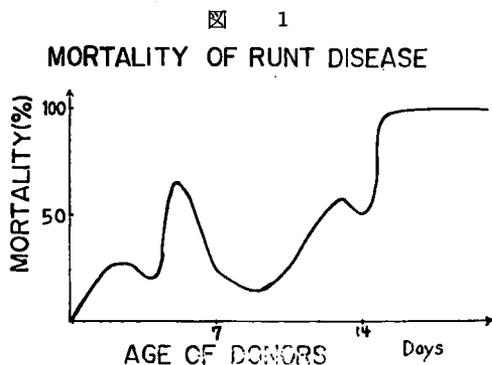
以上の実験成績から、ラント病をもつとも確実に発生する R_{III} から D_b, D_b から R_{III} において如何なる細胞数に於いて発生するかを試みたところ、500万ないし1000万の腹腔内移入では脾細胞、胸腺細胞共ラント病は発生せず、1500万で初めて脾細胞にて発生をみ、胸腺細胞は2000万で初めて発生をみ、以後細胞数が増加するに従い発生率は増加した。その結果経静注法に比して経腹腔内の場合、多量の細胞数を必要とすることが判明したので、以後細胞数は必要充分量の2000万ないし4000万に調整して比較検討した。

3-1)-c) 年令

次に胸腺細胞を採取する donor を新生児から1年迄年令別にラント病発生を試みた。その結果表(III)の如く、生後24時間以内の R_{III} から得た胸腺細胞1800万個を D_b 腹腔内に注入したが発生をみなかつた。しかし3日目の胸腺細胞では7匹中2匹、4日目では7匹中2匹 (各28.6%)、5日目では5匹中1匹 (20%)、8日目では4匹中1匹 (25%)、10日目では8匹中1匹 (12.5%) と発生率は20~30%の低率を示したが、14日目の胸腺細胞移入群より発生率は12匹中7匹 (58.3%) と次第に増加を示し、1ヶ月目に至ると5匹中5匹 (100%) の発生率をみた(図I)。3ヶ月目、6ヶ月目の胸腺細胞にても同様の発生率をみたが1年目の胸腺は脂肪化を起こし、必要細胞数を調整するのに困難であつた。又生後2ヶ月の成熟 D_b 系マウスに300γ1回全身照射後、直ちに成熟 R_{III} マウスの胸腺細胞及び脾細胞を8~10億移入するにラント病は発生しなかつた。

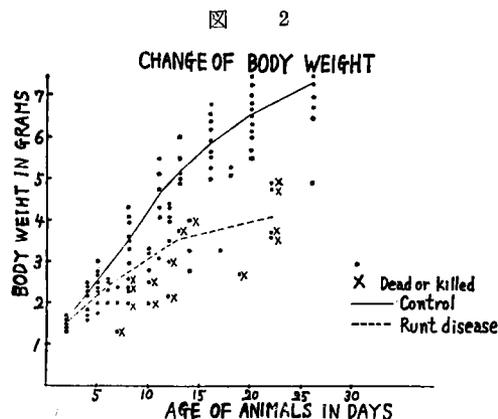
Table III
MORTALITY OF RUNT DISEASE
CAUSED BY INTRAPERITONEAL INJECTION
OF R_{III} THYMUS CELLS INTO NEWBORN
DBMDbICE

| Age of Donor | Mortality | Dose of cells (×10 ⁷) |
|--------------|------------|--------------------------------------|
| 24 hrs> | 0/2 0% | 1.8 |
| 3 days | 2/7 28.6% | 2.4 |
| 4 days | 2/7 28.6% | 2.4 |
| 5 days | 1/5 20.0% | 2.2 |
| 6 days | 2/3 66.7% | 2.4 |
| 8 days | 1/4 25.0% | 3.0 |
| 10 days | 1/8 12.5% | 3.5 |
| 14 days | 7/12 58.3% | 3.3 |
| 21 days | 2/4 50.0% | 2.6 |
| 30 days | 5/5 100% | 2.8 |
| 90 days | 3/3 100% | 2.5 |
| 180 days | 5/5 100% | 2.6 |
| 1 year | 0/3 0% | <1 |



3-2) 臨床経過並びに症状

ラント病発生の経過については(図I)に示す如く、細胞移入7日ないし10日目頃より体重増加が止まり、10日目頃より下痢、立毛が早期に起こり、動



作緩慢となつて母マウスより離れ、次第に食慾不振が加わつて、るいそう著明となり、背中を丸めた状態となる。典型的な例では写(I)の如く脱毛を来たすものもある。ラント病発生は13~14日前後で死亡する群とそれを生きのびた場合は、24~25日前後で死亡する群との2群を観察することができた。稀に1ヶ月以上で死亡するものもある。

3-3) 血液学的所見

表(IV)の如く全例に於いて軽度の貧血を示し、正常3週目の赤血球が平均616万を示したのに反して、ラント病マウスの平均値は526万を示した。白血球は2500~13000の間にあり(平均5600)、正常

Table IV
PERIPHERAL BLOOD PICTURE OF Db MICE

| No | Hb (%) | R. B. C. ×10 ⁴ /mm ³ | W. B. C. ×10 ³ /mm ³ | Granulo- cytes (%) | Lympho- cytes (%) | Platelets ×10 ⁴ | Reticulo- cytes (%) |
|------|--------|---|---|-----------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------|
| 1 | 90 | 536 | 3.4 | 61 | 39 | 16.3 | 6 |
| 2 | 88 | 540 | 6.8 | 57 | 43 | 15.6 | 8 |
| 3 | 96 | 616 | 4.8 | 65 | 35 | 21.5 | 21 |
| 4 | 86 | 562 | 5.4 | 40 | 60 | 25.2 | 18 |
| 5 | 74 | 484 | 4.7 | 68 | 32 | 15.5 | 34 |
| 6 | 100 | 731 | 8.2 | 48 | 52 | 17.5 | 42 |
| 7 | 86 | 425 | 4.2 | 40 | 60 | 26.5 | 36 |
| 8 | 70 | 394 | 13.0 | 39 | 61 | 8.5 | 9 |
| 9 | 65 | 350 | 2.5 | 74 | 26 | 9.5 | 8 |
| 10 | 84 | 624 | 3.8 | 50 | 50 | 10.1 | 16 |
| mean | 83.9 | 526 | 5.68 | 54.2 | 45.8 | 16.7 | 19.8 |

値8400に比べて全例減少を示した。白血球分類では顆粒球 54.2%, リン巴球 45.8% と正常値 21.3%, 78.7% に比べてリン巴球の絶対的減少が顕著であつた。血小板数は 16.7万 (正常値 23.2万) であつた。網状赤血球 19.8% (正常値 5%) であつた。

3-4) 剖検所見並びに病理学的細胞学的検索

ラント病マウスを剖検するに、リン巴腺は高度に萎縮してその存在が判然とせず、胸腺もまた高度萎縮を示した。表 (V) は 3 週令ラント病マウスの胸腺、脾臓の重量を表わすが、胸腺は大部分の症例に於いて萎縮を示し、同一母マウスをもつ正常マウスの体重に対する胸腺重量の比、即ち Thymus index を 1 とした場合、ラント病マウスは 1 以下を示すものが 10 例中 8 例あり、それに反して同様に、Spleen index は 1 を越すもの 10 例中 7 例で明らかに腫大を示した。その他心臓、腎臓、肺臓には著変なく、肝臓に時々辺縁壊死を認めるものがあつた。病理組織学的には、胸腺細胞移行群では細胞移行 1~5 日目の胸腺は皮髄境界部がやや不明瞭となる以外、皮質リン巴球もほぼ正常と大差なく、7 日目になると写真 (II, III) の如くリン巴球の破壊が始まり、核破片、核濃縮を示す細胞が散見され、それに代つて大型の細網細胞が増殖し始める。これらの細胞を位相差顕微鏡にて観察するに、核網の凝集がなく、大きな不整形の核小体を 1~3 個有し、胞体の広いリン巴細網細胞が認められた。一方、リン巴球は減少し皮髄境界がますます不明瞭となり、細網内皮系の細胞が増殖していた。特に 14~15 日目の死直前の胸腺では写真 (IV) の如く、あたかも全リン巴球が消失し、細網細

胞におきかえられた如き組織像を示した。脾臓に於いては、1~3 日目でリン巴球、リン巴濾胞もほぼ正常と大差なく、脾 Sinusoid 中にも大小リン巴球があり、赤芽球系の破壊像を認めなかつた。5 日目になるとリン巴球の減少が始まり、リン巴濾胞は縮少し、ピロニン嗜好性細胞は濾胞周囲に著明な増殖を示す様になる。脾 Sinusoid 中には写真 V に示す様な好塩基性ピロニン嗜好性細胞、いわゆる我々のいうリン巴細網が増殖し、小リン巴球が減少する。8 日目の脾臓には Haematoxylenbody が認められた。11 日目には赤芽球、ならびに巨核球の原形質の変性が始まる。14~15 日目ではリン巴球の減少が高度で二次小節の消失と崩壊がみられ、濾胞単位に細網細胞の増殖がみられ、リン巴球は濾胞周辺部に少数残存するのみであつた (写真 VI)。この時期が脾腫大のもつとも高度な時である。リン巴腺は胸腺とはほぼ同様の傾向を示すが、胸腺、脾臓に比べてもつとも早期に萎縮を示し、5 日目にはリン巴球は減少し、細網細胞に置きかえられた感が強い (写真 VII)。虫垂では 3~5 日目にはリン巴濾胞は未だみられず、対照と比べて有意の差を認めなかつた (写真 VIII)。その他肝臓では 3 日目に早くも肝細胞はグリコーゲン顆粒をまし、核の破壊を示す細胞があらわれ、小円形単核細胞の浸潤が肝 Sinusoid にあり、巨核球の増殖が認められた。これらの円形細胞はピロニン嗜好性細胞であつた。血管周囲には軽度の細胞浸潤を認めた。5 日目には Sinusoid に (Haematoxylen body を認め (写真 IX)、以後肝細胞は変性を増し、死直前には辺縁壊死と星細胞の増殖リン巴球様円形細胞の浸潤が高度であつた。

Table V
INTERACTION BETWEEN BODY AND ORGAN WEIGHT

| No | Body Weight (g) | Weight of Thymus (mg) | Thymus Index | Weight of Spleen (mg) | Spleen Index |
|------|-----------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| 1 | 6.70 | 33.0 | 1.447 | 34.0 | 1.000 |
| 2 | 5.96 | 4.0 | 0.171 | 10.0 | 0.406 |
| 3 | 4.31 | 8.6 | 0.601 | 38.2 | 1.743 |
| 4 | 4.19 | 4.0 | 0.280 | 13.0 | 0.619 |
| 5 | 6.19 | 9.9 | 0.421 | 22.5 | 0.643 |
| 6 | 2.93 | 6.0 | 0.528 | 45.0 | 2.810 |
| 7 | 2.96 | 5.0 | 0.357 | 50.0 | 3.120 |
| 8 | 3.80 | 13.0 | 1.000 | 27.0 | 1.400 |
| 9 | 5.15 | 7.1 | 0.405 | 49.6 | 1.900 |
| 10 | 6.10 | 13.0 | 0.625 | 34.0 | 1.133 |
| mean | 4.83 | 10.4 | 0.584 | 32.2 | 1.487 |

腎臓では腎系球体の変性が移入後3日目にあり、以後その程度をました(写真X)。心臓では心筋変性と軽度の細胞浸潤を認めた。一方脾細胞移入群の脾臓は写真(XI, XII)の如く、淋巴球の減少が顕著で二次小節の消失と崩壊がみられ、胸腺細胞移入群と同様に濾胞単位に細網細胞の増殖がみとめられ、淋巴球に由来すると考えられる核破片が多数みられ、一方ではそれを貪食している細網細胞が散在していた。胸腺は皮質の非薄化と皮髄境界の不明瞭さが認められたが、全般に胸腺細胞移入群では胸腺に、脾細胞移入群では脾臓に変化が著明な傾向があり、ラント病マウスの生存日数が延長する程、変化がより著しくなるのを観察することができた。

4. 総括

- 1) 種々の純系マウスの組み合わせでラント病発生実験を試み、胸腺ならびに脾細胞を用いた場合 B_{6} と D_b の組み合わせでもつとも高率にラント病が発生した。肝細胞ならびに破壊された胸腺、脾細胞では発生しなかつた。
- 2) ラント病発生には腹腔内移入で脾細胞で1500万、胸腺細胞では2000万以上の細胞数を必要とする。いずれも2000万~4000万に調整して移入すると、胸腺細胞の方が脾細胞より高率にラント病を発生する。
- 3) 移入細胞を採取する年齢によつてラント病発生率に差があり、新生児胸腺細胞ではラント病は発生せず、生後2週迄次第に胸腺細胞のラント病発生率は上昇し、30日以後では100%の発生率をみた。逆にRecipientが成熟の場合はレ線照射後にもラント病は発生しなかつた。
- 4) ラント病は細胞移入後7~10日頃より発生し、13~25日前後で死亡した。
- 5) 末梢血液像は軽度ながら汎血球減少を示し、淋巴球の絶対的減少と、網赤血球の軽度増加を示した。
- 6) Thymus index は1以下、Spleen index は1以上を示した。
- 7) 病理組織学的には胸腺、脾臓とも淋巴球の減少と細網細胞の増加が著明で、淋巴球、核破片を貪食せる細網細胞が多数みられ、胸腺細胞移入群では7~13日目にかけてピロニン嗜好性細胞が増加する。経時的には先ずリンパ腺が、次いで脾臓最後に胸腺に変化が現われる。

考 按

1956年 Billingham³⁾ et al のラント病に関する詳細な報告により、その概念が確立され、次いで Siskind¹⁹⁾, Simonsen¹⁷⁾, Billingham^{2) 3) 4) 5)}, Russel¹⁶⁾ 等のラント病に関する研究が相次いで発表された。

本邦では未だラント病発生実験の報告は少なく、花岡⁸⁾の総説をみるのみである。1960年 Dameshek⁷⁾ がラント病とは下痢、るいそう、立毛、脱毛、脾腫大等の症状で始まる一連の疾患で、移入される Donor の細胞内にある Immunologically competent cell が Recipient 組織抗原と反応して、Recipient の組織に対する抗体を産生することによつて起こり、しばしばクームズ試験陽性の溶血性貧血を伴なうことから、一種の自己免疫疾患であると発表して以来、広く注目されるに至つたのである。現在迄ラント病を起こす動物はマウス、ラッテ、家兎、ニワトリ等が知られているが、Donor と Recipient の動物種、あるいは系によつて発生率に差が生じるとされている。すなわち Donor と Recipient が免疫学的に近縁関係にあるもの、すなわち組織適合性因子 (Histocompatibility) が近いもの程、起こりにくいのである。純系マウスに於いては組織適合性因子が詳細に研究されている為、ラント病発生実験には好んで用いられている。又如何なる細胞によつてラント病が発生するかについては淋巴腺細胞¹⁾, 骨髄細胞³⁾, 脾細胞^{4) 5)}, 腹腔腺細胞¹⁰⁾ の報告がある。ちなみに Siskind¹⁹⁾ 等は $C_{57}B1$ を Donor とし $Balb/c$ を Recipient として、脾、淋巴節、肝、腎の細胞でラント病発生率を検討し、脾細胞 78%, 淋巴節細胞 72%, 肝臓 12.5%, 腎臓では 0% と報告している。又 Billingham⁵⁾ はラッテを使用し Donor を Lewis, Recipient を BN として、成熟脾細胞、新生児脾細胞成熟淋巴節細胞、成熟白血球、成熟胸腺細胞にて比較検討しているが、ラント病発生率は細胞数 2×10^7 個でそれぞれ 100%, 0%, 100%, 100%, 0% となり、 5×10^6 個では 100%, 0%, 73%, 0%, 0% となつたと報告している。しかし胸腺細胞でも 6×10^6 個で初めて 29例中 9匹 31% の発生率を認めている。

以上の様に、淋巴節細胞、脾細胞等に於いて高率にラント病が発生する事から、その組織中の免疫反応にあずかる細胞 Immunologically competent cell が重大な役割を演じている事は確実である。私の行なつた実験では、脾臓及び胸腺細胞でラント病の発

生を認め、肝細胞並びに破壊された脾臓、胸腺細胞では起こらない所から、移入する細胞は淋巴組織の生細胞である事が必須条件である。胸腺細胞については Burnet⁶⁾、Billingham⁵⁾ 等もラント病を起こす能力はあるが弱いと述べている。しかしながら、私の行なつた $D_b \rightarrow R_{III}$ の系では胸腺細胞によつて高率にラント病を発生していることから、胸腺細胞にも Immunologically competent cell が存在することは充分推論し得る。しかも、新生児胸腺細胞にその能力がないことは、前述の Billingham⁵⁾ の新生児胸腺細胞に能力がないという成績と、軌を一にしている。生後15日目頃の胸腺細胞では、20~30%と低い発生率にすぎないが、3週目頃より急激に発生率の上昇をきたす事は、この時期に immunologically competent cell の数が著しい増加を示すものと推定され、甚だ興味ある所見と考えられる。臨床症状に関しては、常に死亡の原因が感染ではないかという疑問が起こるが、動物相互の系の相違によつて発生率に差がある事、血液培養、及び組織学的所見より、感染を否定しうる。最近 Marcus 及び Brooke¹²⁾ はラント病マウスから *Salmonella typhimurium* を分離し、Julita 及び Weiser⁹⁾ が、ラント病マウスの脾細胞にて同系のマウスに再びラント病を起こすと述べているのに対して、これらは *Salmonella typhimurium* の感染にすぎないという見解を発表しているが、Simonsen¹⁷⁾ 等は感染に対して否定的な意見をとつている。次に、ラント病に非常によく似た臨床症状を示す新生児の胸腺摘出後に起こる wasting Disease との関係はどうであろうか。両者に共通した点としては、淋巴球の減少があげられる。ラント病の場合、淋巴球の減少は何故起こるのであるか。新生児期には他の淋巴組織が未だ未熟である一方、胸腺は最も活発な組織である。従つてラント病が生後間もない時期に起きる点、及び胸腺は淋巴球の重要な産生母地である点等より、本症における抗原抗体反応の障害が胸腺に最も強く生起する事が考えられ、その結果本疾患の病態が胸腺摘出と同様のメカニズムによつて惹起されると推論せられる。即ちラント病は機能的胸腺摘出術とも言える。血液学的所見については全例軽度の貧血を示したが、Dameshek 等も同様に貧血を認めており、更にラント病マウスに於ける赤血球寿命の短縮を認め、抗グロブリン試験陽性であつたと述べているが、私の場合は陰性であつた。白血球減少は全例に於いてみられ、淋巴球の減少が最も特徴的であつた。顆粒球絶

対数は正常であつた。しかしながら白血球抗体は現在迄証明されていない。ラント病の剖見所見ならびに組織学的所見については、淋巴球の減少と細網細胞の増殖によつて特徴づけられるが、細網細胞の起源に関しては、Donor に由来するものか、Recipient に由来するものかは、にわかには断定出来ない。脾臓細胞、淋巴節細胞移入によるラント病の場合に特徴的な脾腫大は、本実験の胸腺細胞の場合にも同様に認められ、Spleen index は1を越えた。それに反して淋巴腺、胸腺は萎縮を示し、1以下を示すものが大多数を占めた。淋巴球の破壊消失は淋巴腺、脾臓等に早期にあらわれ、胸腺がもつとも遅れることは胸腺が重要な淋巴球の供給源であることを示唆するものである。又細胞移入後5ないし11日目に異常に出現してくるピロニン嗜好性細胞は、本ラント病と密接な関連を有すると考えられるが、胸腺にて観察した核網の凝集がなく、大きな不整形の核小体を1~3個有し、胞体が広い、いわゆる私のいう淋巴細網細胞と非常に類似していることから、本細胞が移入した胸腺細胞に由来することも考えられる。Billingham⁵⁾ は淋巴腺移入によるラント病脾所見について移入後7~8日目頃より脾 Sinusoid 中の大型の円形の核をもつた濃い好塩基性ピロニン嗜好性細胞の増殖、細網細胞の増殖、淋巴芽球及び淋巴球の消失、淋巴濾胞の萎縮が特異的にみられ、この頃より脾の腫大が始まるという。13日目頃になると好塩基性ピロニン嗜好性細胞は最大の数に達し、脾腫大も最高になるという。17~18日になると脾腫は縮少し始め、幼弱な細網細胞と組織球が大部分を占め、Sinusoid 中に淋巴芽球が現われ始めると述べている。ここでいう好塩基性、ピロニン嗜好性細胞は、いわゆる Dameshek の Immunoblast と推察されるが、私の行なつた胸腺細胞移入によるラント病マウス脾臓にて増加する幼若な好塩基性の細網細胞が、はたして Billingham⁵⁾ 等の Immunoblast であるかは現在検討中である。第1編において述べた私のいう淋巴細網細胞との相関も興味あるところである。従来、成熟胸腺の抗体産生能力については論議のわかれる処で、成熟後は何ら働きをしていないとする説⁹⁾、成熟後も淋巴球産生促進物質 (LSF = lymphocytosis stimulating factor Metcalf)¹²⁾ を分泌しているとする説、成長後も免疫学的活性を保有しているとする¹⁴⁾ 説などが相対立しているが、本実験の成績は成熟動物の胸腺細胞にも抗体産生能力があり、しかもその能力は免疫学的に中性の動物に移植されて直ち

に抗原抗体を發揮し始めるところから、既に成熟した形で存在する事が示唆されたと同時に、一方新生児（生後24時間以内）の胸腺細胞の抗体産生能力は細胞自体としては未熟である事が示された。すなわち胸腺内 Immunologically competent cell は生後2～4週頃からその成熟が完成してくる様である。しかしながら胸腺の humoral factor として LSF も想定せられているので、以上の胸腺内の Immunologically competent cell の成熟過程がそのまま生体の免疫機構における胸腺の役割りの主軸に連繫するものとはもとよりいえないが、少なくとも成熟胸腺の中にラント病を100% 発生せしむるに足るだけの抗体産生細胞が存在するという事実は、成熟胸腺が依然として何らかの形で生体免疫機構に関与している事を強く示唆しており、これまで莫然としていた成熟胸腺の免疫機能の解明に一筋の光明を与えたものといつてよいだろう。

結 論

- 1) 純系マウス $D_b \rightarrow R_{III}$, $R_{III} \rightarrow D_b$ 間で胸腺細胞に高率にラント病発生をみる。
- 2) 胸腺細胞を採取する Donor の年齢によつて発生率に差があることを見出した。すなわち、新生児胸腺細胞には、ラント病発生能力なく、生後2～4週目頃より発生率の増加をみる。
- 3) 組織学的には胸腺細胞移入群では胸腺に、脾細胞移入群では脾臓に淋巴球の破壊、消失が著しい。
- 4) ラント病経過中に淋巴細胞が著明に増加する。
- 5) 以上より成熟胸腺は生体の免疫機構に関与している事が示唆される。

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

文

- 1) Anderson, N. F., Delorme, E. J., and Woodruff, M. F. A.; *Transpl. Bull.*, 7: 93, 1960.
- 2) Billingham, R. E.; *Phil. Trans. Roy. Soc., London, ser. B* 242: 439, 1959.
- 3) Billingham, R. E., Brent, L. and Medawar, P. B.; *Phil. Trans.*, 239: 315, 1956.
- 4) Billingham, R. E.; *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 73: 782, 1958.
- 5) Billingham, R. E.; Defendi, V., Silvers, W. K., and Steinmuller, D.; *J. N. C. I.*, 374: 28, 1962.
- 6) Burnet, F. M.; *Science*, 133: 307, 1961.
- 7) Dameshek, W., Oliner, H. and Schwartz, R.; *Blood*, 17: 20, 1961.
- 8) 花岡正男; *最新医学*, 17: 2805, 1962.
- 9) Harris, J. W., S. Harris & M. B. Farber; *J. Imm.*, 75: 112, 1955,
- 10) Jutila, J. W., and Weiser, R. S.; *J. Immu-*

献

- nol.
- 11) Leon, W., and Aisenberg, A. C.; *The Journal of Cell Biology*, 25: 149, 1965.
- 12) Metcalf, D.; *Brit. J. Haemat.*, 6: 324, 1960.
- 13) Miller, J. F. A. P.; *Proc. Roy. Soc. B.*, 156: 415, 1962.
- 14) Miller, J. F. A. P.; *Nature*, 195: 1318, 1962.
- 15) Marcus, S. and Brooke; *J. Exp. Med.*, 120: 375, 1964.
- 16) Russel, P. S.; *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 87: 391, 1960.
- 17) Simonsen, M.; *Acta. Path. Microbiol. Scand.*, 40: 480, 1957a.
- 18) Simonsen, M.; *Læ Biologie des Homogreffes* PP. 201, Centre National de Recherche Scientifique. Paris, 1957b.
- 19) Siskind, G. W. and Tomas, L.; *J. Exp. Med.*, 110: 511, 1959

写 真 説 明

- 写真I ラント病マウス15日目(上, 下) 同令の正常マウス(中) 定型的な脱毛状態を示す
 写真II, III ラント病マウス7日目, 胸腺($\times 100$ (II)) ($\times 400$ (III)), 淋巴球の破壊始まり, 核破片, 核濃縮を示す細胞が散見される
 写真IV ラント病マウス15日目, 胸腺($\times 400$), 全淋巴球消失し, 細網細胞におきかえられた感が強い
 写真V ラント病マウス5日目脾臓($\times 1000$), Sinusoid 中に出現した好塩基性ピロニン嗜好性細胞, 我

- 々の云う淋巴細網細胞
- 写真VI ラント病マウス15日目脾臓(×100), 淋巴球の減少と二次小節の消失と崩壊, 濾胞単位に細網細胞の増殖
- 写真VII ラント病マウス5日目, 淋巴腺(×100)
- 写真VIII ラント病マウス5日目, 虫垂(×100)
- 写真IX ラント病マウス5日目, 肝臓(×400), Sinusoid 中への Haematoxylenbody の出現
- 写真X ラント病マウス11日目, 腎臓(×400), 軽度の腎糸球体の変性を示す
- 写真XI, XII ラント病マウス15日目, 脾細胞移入脾臓, 濾胞単位の細網細胞の増殖, 淋巴球の減少 (×100(XI)) (×200(XII))

Studies on immunological role of the thymus

Part 2. Experimental runt disease of mice by inoculation of the thymus cells

By

Minoru MORITA

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

Conclusions

- 1) The highest incidence of runt disease is obtained in case of thymus cell transplanted mice among cell graft experiments of various tissues of Db strain mice to R_{III} strain mice and those of R_{III} strain mice to Db strain mice.
 - 2) The incidence is found to vary with the age of the donor mice from which thymus cells are supplied. The thymus cell of newborns has no ability to cause runt disease, but the incidence of the disease gradually increase after the age of 2 to 4 weeks of the donor mice.
 - 3) Destruction and loss of lymphocytes are histologically demonstrated in the thymus of the thymus cell transplanted group. The same changes are observed in the spleen of the spleen cell transplanted group.
 - 4) A marked increase of lymphoreticular cells were seen in the course of runt disease.
 - 5) These findings suggest that the thymus of adult mice plays a significant role in immunological response of the body.
-

森田論文附図

写真 I



写真 IV

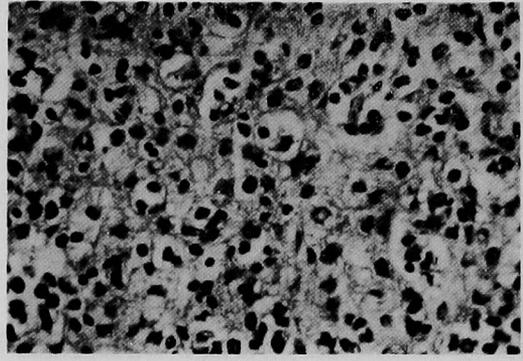


写真 II

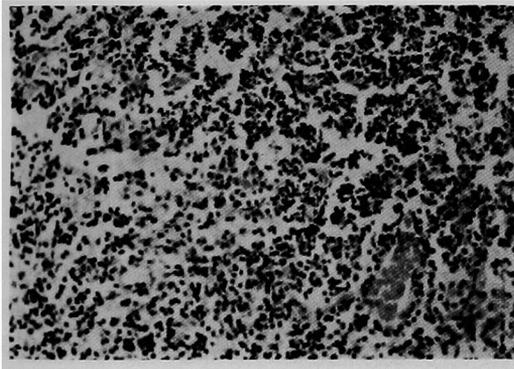


写真 V

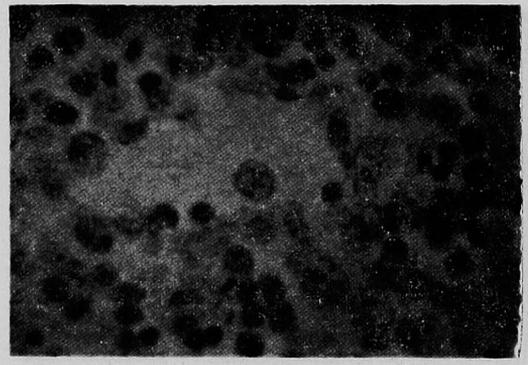


写真 III

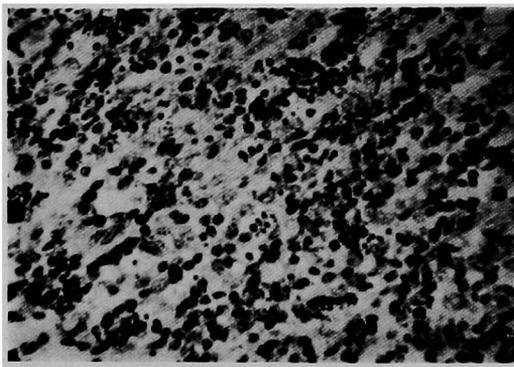
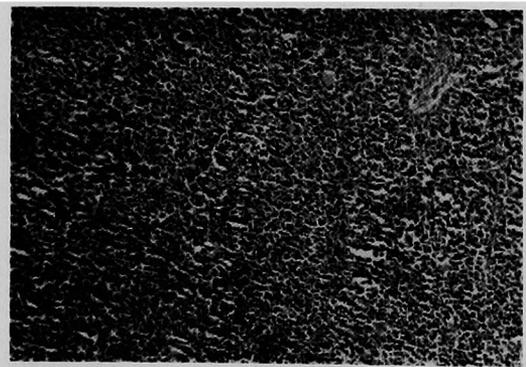


写真 VI



森 田 論 文 附 図

写真 VI

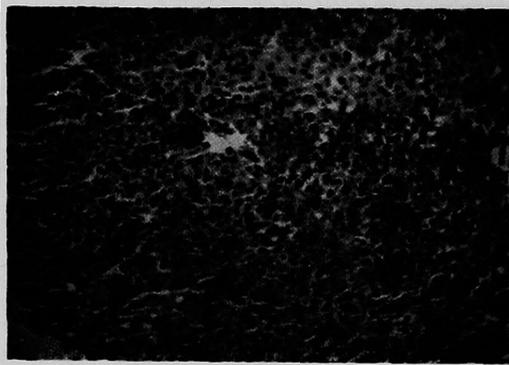


写真 X

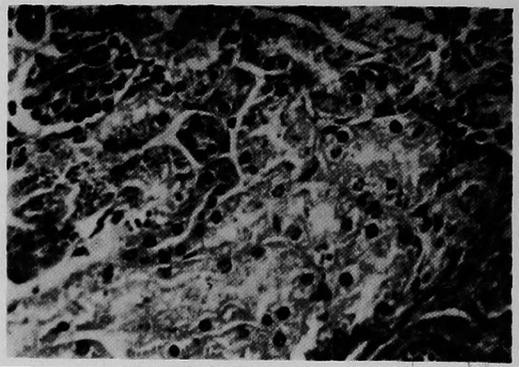


写真 VII



写真 XI

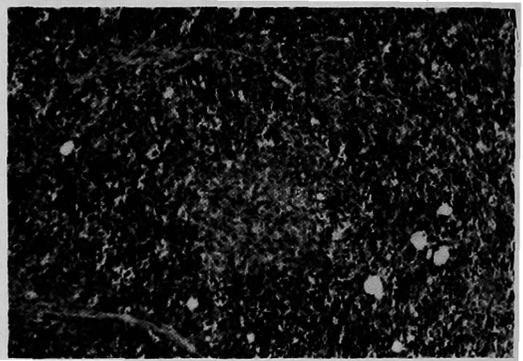


写真 IX

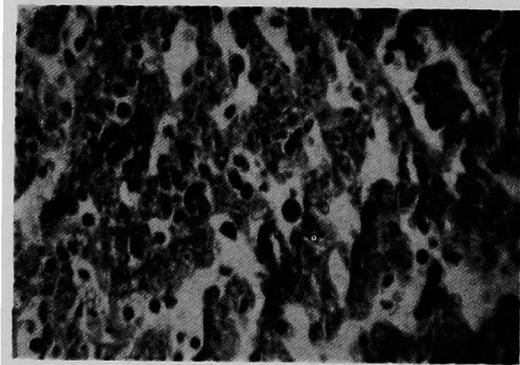


写真 XII

