

## 肝臓抗体に関する血清学的研究

## 第 1 編

## 異種肝抗体について

岡山大学医学部第一内科教室（主任：小坂淳夫教授）

谷 野 光 弘

〔昭和34年8月7日受稿〕

## I. 緒 言

動物の臓器が生体内で抗原性をもつか否かは1899年 V. Dungern<sup>1)</sup>の牛表皮免疫血清に関する最初の報告にはじまり、次いで、Delezenne<sup>2)</sup>及び Lindemann<sup>3)</sup>の肝臓及び腎臓に関する興味ある報告以来多数の研究がみられ、また、かかる臓器抗原によつて得られた免疫血清を動物に注射した場合、使用抗原に該当する臓器は如何なる変化を蒙り、また如何なる生体現象を惹起するかの問題については、多数の研究があり、また抗原として使用された臓器も、殆んどすべての臓器に渉っている。しかもこれらの研究成績についてみると、心ずしも一致した結論は得られておらず、多種多様で、而も従来はその殆んどが形態学的方面からの検索が主体となつており、純粋に血清学的ないしは機能的立場からの解析は極めて微々たるものと考えられる。そこで著者は臓器として肝をとりあげ、かかる臓器抗体の問題について、主として血清学的立場から 2, 3 の検討をこころみた。

## II. 実験方法並びに実験成績

## 1. 異種肝による感作について

## i) 異種肝抗体産生並びにその消長について

健常犬を脱血致死後、下腹腔静脈よりカニューレを挿入し、0.9%食塩水にて貫流し、臓器固有有色を呈するまで充分肝臓内の血液を洗滌脱出せしめた上で、ホモゲナイザーを用いて10%の生理的食塩水乳剤とし（以下抗原作製はこの方法に従う）その上清を抗原として体重 2.0 ないし 2.5 kg の健常雄性家兎腹腔内に 5 cc 宛週 3 回の割合で注射し、以後経時的に血中の肝抗体価をアメリカ陸軍医学校法<sup>4)</sup>による補体結合反応（以下述べる補体結合反応はすべて

この方法によつた）で測定した。表 1 は感作前の市販健常家兎血中における肝抗体を 5%犬肝生理的食

表 1

家兎番号	経日	1	5	10	15
I		2	2	2	2
II		4	2	2	2
III		4	4	4	2~4
IV		8	4	4	4
V		8	8	8	8
VI		8	4	4	4~8
VII		8	8	8	8
VIII		16	8	8	8
IX		16	16	16	16

塩水抽出液を抗原として測定した結果で（数字は血清の稀釈倍数を示す）2 ないし 16 倍血清稀釈において本抗体を証明し、経時的動揺は飼育開始後 5 日目以後においては殆んど認められなかつた。次にこれら健常家兎を 3 群に分ち、10%犬肝抽出液感作後の肝抗体価を測定した結果は表 2 に示す如くで、（感作前の自然抗体価を 0 とすると）感作群即ち第 II 及び第 III 群は、それぞれ対照の第 I 群に比し、明らかに感作後 1 週目において既に抗体価上昇をみ、感作回数に略々比例して漸次上昇し、抗体価は最終感作後 1 週目に最高値を示し、第 II 群にあつては 64 ないし 256 倍血清稀釈で、第 III 群にあつては 256 倍血清稀釈において抗体を証明し、爾後漸次遞減を示し最終感作より 7 週目に血中よりの消失をみた。即ち、犬肝抽出液感作により家兎血中にこれに対応する抗体を産出せしめえた。この際における Forssman 抗体の綿羊血球血素価は、アメリカ陸軍医学校的方式<sup>4)</sup>にならぬ、いずれも 8 ないし 32 倍血清稀釈において証明されたのみである。

表 2

家兎群	経過	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	I (0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
II (9)	1	2	16	128	256	128	32	16	2	2	0	0	0
	2	2	16	64	128	128	32	8	2	0	0	0	0
	3	2	16	32	64	32	16	4	2	0	0	0	0
III (15)	1	8	32	128	128	256	256	256	32	16	8	2	0
	2	4	16	64	128	128	256	128	16	8	4	2	0
	3	4	16	32	64	128	256	128	16	8	2	0	0

( ) 内は感作回数を示す。

## i) 抗犬肝家兎血清の臓器特異性について

## ① 健常犬腹部諸臓器抗原との反応

前述の感作操作により得られた抗犬肝家兎血清(ヘパトトキシン)について、健常犬腹部諸臓器、即ち肝の他に腎、脾、及び胃、十二指腸、胆嚢、大腸各粘膜の5%生理的食塩水抽出液を抗原として、補体結合抗体価測定の前でその反応態度を観察すると、感作前の自然抗体価に比し、15回感作により得た抗肝血清においては、表3に示す如く、肝に最も親和

表 3

抗原	例	感作前	感作後	免疫抗体
肝	I/II	16/32	256/1024	16/32
腎	I/II	16/32	128/512	8/16
脾	I/II	32/64	128/256	4/4
胃	I/II	32/128	128/512	4/4
十二指腸	I/II	16/64	128/512	8/8
胆嚢	I/II	128/256	128/512	0/2
大腸	I/II	16/32	128/512	8/16

性の強いことが窺われた。然しながら、他の諸臓器抗原に対しても反応し得る抗体の産生されることも同時に観察された。

## ② 健常犬血清との反応

上述の如く完全に洗滌脱血して得た犬肝生理的食塩水抽出液により、週3回の間隔で、15回家兎を感作し、その際の血中肝抗体価の経時的消長と共に、健常犬血球凝集素価並びに溶血素価の推移をも比較測定した。肝抗体価は補体結合反応により、凝集素価及び溶血素価は緒方氏の方法<sup>5)</sup>にならつてそれぞれ測定した。表4に示す如く、(自然抗体価を0と

表 4

抗体群	経過	前	1	2	3	4	5	6	7
	犬肝抗体		0	8	32	128	128	256	256
犬血球凝集素		0	16	32	128	256	256	128	64
犬血球溶血素		0	16	16	32	32	32	32	16

すると)感作回数に比例して肝抗体価の上昇を認めるが、これと併行して、犬血球凝集素価並びに溶血素価の上昇を認めた。肝抗体は最高256倍血清稀釈において、犬血球凝集素並びに溶血素は、それぞれ256倍、32倍血清稀釈において証明し、肝抗体価並びに凝集素価は常に溶血素価よりやや高値を示した。即ち、犬肝抽出液感作によつて感作抗原たる犬肝に反応する抗体の産生をみるが、それと共に同種たる犬血球に対する凝集素並びに溶血素の産生を認めた。

## ③ 健常犬血清との反応

前述同様にして得た抗犬肝家兎血清について、5%犬肝生理的食塩水抽出液並びに20%健常犬血清稀釈液(56°C, 30分非働化す)を抗原として補体結合抗体価を比較測定すると、表5に示す如く、健常犬

表 5

抗肝血清	抗原	犬肝	犬血清
	I		256
II		512	128
III		256	32

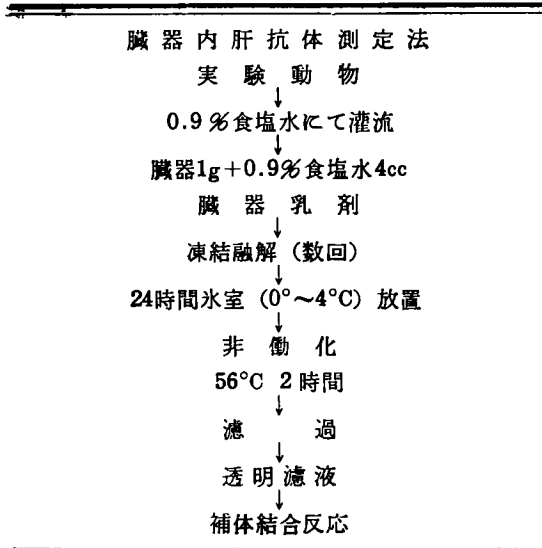
血清とも反応する抗体の産生が認められた。(数字はそれぞれ抗血清の血清稀釈倍数を示す)然し該抗体価は肝抗体価に比し、一般に1/2ないし1/8の低値

を示した。

iii) 諸臓器組織内の異種肝抗体について

2.0 ないし 2.5 kg の雄性健常家兎の腹腔内に、10% 犬肝生理的食塩水抽出液を 5 cc 宛、隔日、週 3 回の割で注射し、9 ないし 15 回の感作により、血中肝抗体価の上昇するのを確かめ、最終注射より 5 日目に脱血致死せしめて、表 6 に示す方式に従って、家兎諸臓器組織内の肝抗体を 5% 犬肝生理的食塩水

表 6



抽出液を抗原として補体結合反応により測定した。即ち、表 7 の如く、対照群の健常家兎 3 例において

表 7

健常家兎群	臓器	血	肝	腎	脾	骨髄	リンパ腺	肺	心
		I	抗体価 %	4 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
II	抗体価 %	4 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
III	抗体価 %	2 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0

(臓器 1g の浸出液と、血清 1cc の希釈液の比較) は、いずれも血中自然肝抗体は証明し得たが、肝、腎、脾、骨髄、リンパ腺、肺、心のいずれにも臓器抽出液の 1 倍希釈以上において該抗体は証明し得なかつたに反し、犬肝感作群にあつては、表 8 に示す如く、いずれの臓器においても本抗体を証明し、その抗体量は血中のそれにほぼ比例して検出された。然しながら、かかる臓器内肝抗体価は、血中のそれに比し遙かに低値であり、諸臓器間における抗体の量的比率では、特に一定の傾向は認めえなかつたが、臓器単位重量当りの平均抗体量は、肺、骨髄、リンパ腺、腎の順であつた。

表 8

家兎群	臓器	血	肝	腎	脾	骨髄	リンパ腺	肺	心
		I	抗体価 %	512 100	2 0.39	32 6.25	16 3.13	64 12.5	32 6.25
II	抗体価 %	64 100	4 6.25	8 12.5	2 3.13	8 12.5	2 3.13	32 50.0	16 25.0
III	抗体価 %	32 100	0 0	8 25.0	2 6.25	8 25.0	16 50.0	16 50.0	4 12.5
IV	抗体価 %	32 100	0 0	2 6.25	0 0	2 6.25	0 0	2 6.25	2 6.25
V	抗体価 %	16 100	0 0	0 0	0 0	8 50.0	2 12.5	2 12.5	0 0
平均	%	100	1.33	10.0	2.5	21.25	14.38	24.38	9.38

(臓器 1g の浸出液と血清 1cc の希釈液の比較)

小 括

1) 犬肝抽出液感作により家兎血中にこれに対応する抗体の産生を証明した。この際における Forss-

man 抗体は、これら肝抗体に比し遙かに低値で、約 1/8 以下であつた。感作前の健常家兎血中自然肝抗体は 2 ないし 16 倍血清希釈において証明され、その生理的動揺は軽度であつた。

2) 犬肝抽出液感作によりえた肝抗体を含む抗犬肝家兔血清は、犬の腹部諸臓器抽出抗原との反応において、他諸臓器に比し、肝に比較的高い親和性を示した。更に該抗肝血清は同種たる健常犬血球に対する凝集素並びに溶血素を有し、これら抗体価は肝抗体価推移と略々平行した。更に該抗血清は健常犬血清とも反応し、その抗体価は肝抗体価に比し低値であった。

3) 犬肝抽出液感作により家兔諸臓器組織内にこれに対応する抗体を証明しうるが、これら臓器組織内肝抗体価は、血中のそれに比し遙かに低値であり、諸臓器内の抗体量比は特に一定の傾向をみないが、臓器組織の単位重量値では肺、骨髄、リンパ腺に比

較的高値を示した。対照例の健常家兔臓器組織内には該抗体を証明しえなかつた。

## 2. 異種抗肝血清負荷について

i) 負荷後の血中肝抗体価並びに負荷血清の消長について

抗犬肝家兔血清を逆に健常犬に負荷して、爾後の血中肝抗体価を5%犬肝生理的食塩水抽出液を抗原として、補体結合反応で測定した。体重 8.5, 9.5, 10.0 kg の雄性健常犬を使用し、抗犬肝家兔血清は補体結合抗体価 256 倍血清稀釈のものをそれぞれ 0.5 cc/kg を1回、股静脈より徐々に注射した。肝抗体価の推移は表9に示す如く、負荷後2日目より上昇し、3ないし5日目に最高値に達し、2週間の

表 9

犬群	経日	前	抗肝血清 cc/kg	1	2	3	4	5	6	7	10	14
I ♂ (8.5kg)		32	0.5	32	32	64	128	32	32	16	16	16
II ♂ (9.5kg)		32	0.5	32	512	1024	512	1024	/	512	256	256
III ♂ (10.0kg)		32	0.5	64	256	256	512	512	128	64	128	256

観察において第II例、第III例は多少動揺しながら持続し、第I例は漸減した。次に抗犬肝家兔血清を数

回負荷する同様の実験を行つた成績は、表10、11及び12に示す如くで、第I、II及びIII例いずれにおい

表 10

犬番号	経日	前	抗肝血清	1	抗肝血清	2	抗肝血清	3	抗肝血清	4	5	7	10	14	抗肝血清	15	17	19	22
I ♀ (10kg)		8	256 0.25	8	256 0.25	8	256 0.25	4	256 0.25	4	4	16	32	32	128 0.5	16	32	32	32

表 11

犬番号	経日	前	抗肝血清	1	抗肝血清	2	抗肝血清	3	5	7	9	抗肝血清	10	11	13	15	18	22	25
II ♀ (8kg)		16	256 0.25	16	256 0.25	16	256 0.25	32	32	32	16	128 0.5	16	32	32	16	16	16	8

表 12

犬番号	経日	前	抗肝血清	1	2	3	5	抗肝血清	抗肝血清	7	10	14	18	22
III ♀ (10kg)		4	128 0.2	4	16	8	8	128 0.3	32 0.3	16	64	32	64	64

ても最終負荷後2ないし7日に抗体価は最高値に達し、以後持続乃至漸減した。なお抗犬肝家兔血清負荷後の犬血中における Forssman 抗体は、負荷後24時間目に既に消失していた。次に抗肝血清負荷後肝抗体価推移と負荷血清の血中残存状態とを比較検討するために、10%家兔肝生理的食塩水抽出液を

2 cc/kg 宛、海鼠腹腔内に隔日に週3回注射し、肝抗体価上昇を確かめたのち、かかる抗血清を健常家兔に負荷し、爾後の肝抗体価を5%家兔肝生理的食塩水抽出液を抗原として補体結合反応により測定し、他方、予め健常海鼠血清で家兔を免疫してえた抗原価12,800倍の抗海鼠血清家兔血清を用いて、負荷後

における家兎血中の海猿血清推移を追求した。即ち 軽度上昇を示し、その後7ないし10日目にかけて更  
表13に示す如く、肝抗体価は負荷1ないし2日目に 上昇し、3週間の観察期間中10ないし14日目に最

表 13

家兎群		経日	前	1/2	1	2	3	5	7	10	14	21
		経日	前	1/2	1	2	3	5	7	10	14	21
I	肝抗体	8	16	32	32	16	32	32	128	64	32	
	負荷海猿血	0	640	640	640	160	80	80	0	0	0	
II	肝抗体	4	16	16	32	16	16	32	128	128	64	
	負荷海猿血	0	1280	1280	1280	160	160	160	40	0	0	
III	肝抗体	8	16	32	32	16	16	32	128	128	64	
	負荷海猿血	0	640	640	640	160	80	40	0	0	0	

表 14 No. 1

犬血液像	経日	負荷前	1	2	3	5	7	10	14
	経日	負荷前	1	2	3	5	7	10	14
血色素量 %		102	98	92	87	74	80	85	80
赤血球数 10 <sup>4</sup>		554	530	507	502	466	487	478	472
白血球数		8,800	9,000	8,000	9,200	11,400	8,200	9,400	9,000
好中球 %		65.6	72.0	73.6	70.4	80.8	81.6	75.2	64.0
リンパ球 %		31.2	23.2	21.6	23.2	15.2	18.4	18.4	32.8
好酸球 %		2.4	0	3.2	4.8	4.0	0	2.4	1.6
単球 %		0.8	4.8	1.6	1.6	0	0	4.0	1.6
好塩基球 %		0	0	0	0	0	0	0	0

表 14 No. 2

犬血液像	経日	負荷前	1	2	3	5	7	10	14
	経日	負荷前	1	2	3	5	7	10	14
血色素 %		105	96	94	70	78	76	82	92
赤血球数 10 <sup>4</sup>		527	505	498	470	476	482	503	510
白血球数		7,600	7,200	9,300	10,000	8,400	9,200	8,800	9,200
好中球 %		57.6	64.8	73.6	70.4	65.6	81.6	72.0	65.6
リンパ球 %		38.4	27.2	21.6	26.4	27.2	11.2	21.6	25.6
好酸球 %		3.2	3.2	1.6	1.6	0.8	3.2	4.8	3.2
単球 %		0.8	4.8	3.2	1.6	6.4	4.0	1.6	5.6
好塩基球 %		0	0	0	0	0	0	0	0

表 14 No. 3

犬血液像	経日	負荷前	1	2	3	5	7	10	14
	経日	負荷前	1	2	3	5	7	10	14
血色素量 %		96	94	89	82	80	78	84	80
赤血球数 10 <sup>4</sup>		578	556	534	510	506	512	523	520
白血球数		11,000	12,000	9,800	12,600	13,400	15,000	13,200	12,400
好中球 %		60.8	62.4	57.6	66.4	68.8	72.8	67.2	65.6
リンパ球 %		33.6	31.2	36.0	29.6	28.0	20.0	31.2	26.4
好酸球 %		2.4	0	1.6	2.4	0.8	2.4	0	3.2
単球 %		3.2	4.8	4.8	1.6	2.4	3.2	1.6	4.0
好塩基球 %		0	1.6	0	0	0	1.6	0	0.8

高値を示したに反し、負荷海狼血清は負荷後2日目まで減少することなく、3日目以後に漸減し、10ないし14日目には5倍血清稀釈においても負荷海狼血清の残存は証明されえなかつた。

ii) 血液像並びに肝機能の変化について

抗犬肝家兎血清負荷前並びに負荷後における実験犬3例の血色素量(ザーリー)、赤血球数、白血球数、白血球分類について、その推移を経時的に観察すると表14に示す如くで、血色素量は負荷直後より漸減し、3ないし7日に最低値を示し、2週目においても軽度減少を維持した。赤血球も同様の推移をたどり、軽度減少を呈したが、白血球は逆に負荷後2ないし5日目に増多の傾向をみ、特に好中球の増多を認め、3ないし7日に最高値を示しながら2週間の観察期間中略々持続した。好酸球、単球の推移には一定の傾向は見出せなかつた。次にこれら血液像と並んで、肝機能特に膠質反応の内、チモール混濁反応、塩化カドミウム反応により肝機能障害度を観察した結果では、表15の如く、負荷後2ないし3日目頃より軽度障害を認めた。

表 15 No. 1

経日	経日							
	前	1	2	3	5	7	10	14
膠質反応								
チモール混濁反応	1	1	2	3	4	2	2	2
塩化カドミウム反応	r <sub>8</sub>	r <sub>8</sub>	r <sub>9</sub>	r <sub>9</sub>	r <sub>10</sub>	r <sub>8</sub>	r <sub>9</sub>	r <sub>9</sub>

表 15 No. 2

経日	経日							
	前	1	2	3	5	7	10	14
膠質反応								
チモール混濁反応	1	2	3	2	3	4	3	3
塩化カドミウム反応	r <sub>7</sub>	r <sub>8</sub>	r <sub>8</sub>	r <sub>8</sub>	r <sub>9</sub>	r <sub>9</sub>	r <sub>9</sub>	r <sub>9</sub>

表 15 No. 3

経日	経日							
	前	1	2	3	5	7	10	14
膠質反応								
チモール混濁反応	2	1	2	3	3	3	2	3
塩化カドミウム反応	r <sub>8</sub>	r <sub>8</sub>	r <sub>8</sub>	r <sub>9</sub>	r <sub>10</sub>	r <sub>9</sub>	r <sub>8</sub>	r <sub>9</sub>

iii) 負荷後の血中肝抗体の犬諸臓器抽出抗原に対する反応態度について

抗肝血清負荷後、肝抗体価の上昇した時期の犬血中肝抗体と犬の腹部諸臓器抽出抗原との反応態度を観察するために、免疫血清におけると同様抗肝血清負荷後10日目における実験犬血清の特異性を検討した結果は表16に示す如くで、必ずしも肝のみに親和性を有する結果はえられず、胆嚢、十二指腸、胃等

表 16

抗原	例	負荷前	負荷後	自己抗体
肝	I/II	64/32	128/128	2/4
腎	I/II	64/32	64/64	0/2
脾	I/II	256/64	256/64	0/0
胃	I/II	1,024/64	2,048/256	2/4
十二指腸	I/II	64/32	128/128	2/4
胆嚢	I/II	1,024/256	2,048/512	2/2
大腸	I/II	128/32	128/32	0/0

の各粘膜及び腎にも同程度の親和性を有することが観察された。

iv) 負荷後の臓器組織内の肝抗体について

臓器組織内肝抗体の測定方法は前述の肝抽出液感作の場合と同様で、測定に際しては5%犬肝生理的食塩水抽出液を抗原として使用し、補体結合反応により測定した。

① 健常犬の臓器組織内の肝抗体

表17に示す如く、血中肝抗体は4ないし8倍血清稀釈において証明されたが、肝、腎、脾、骨髓、リ

表 17

臓器	臓器							
	血	肝	腎	脾	骨髓	リンパ腺	肺	心
健常犬番号								
I	抗体価	4	0	0	0	0	0	0
	%	100	0	0	0	0	0	0
II	抗体価	8	0	0	0	0	0	0
	%	100	0	0	0	0	0	0

(臓器1gの浸出液と血清1ccの稀釈液の比較)

ンパ腺、肺、心いずれも臓器浸出液1倍以上稀釈においては本抗体は証明されなかつた。

② 健常家兎血清負荷犬の臓器組織内肝抗体

健常家兎血清を0.5cc/kg宛、健常犬の股静脈より注入し、3日目に脱血致死せしめて、諸臓器組織内肝抗体を測定した。表18に示す如く、血中肝抗体

表 18

臓器	臓器							
	血	肝	腎	脾	骨髓	リンパ腺	肺	心
犬番号								
I	抗体価	16	0	0	0	0	0	0
	%	100	0	0	0	0	0	0
II	抗体価	8	0	0	0	0	0	0
	%	100	0	0	0	0	0	0

(臓器1gの浸出液と血清1ccの稀釈液の比較)

は8ないし16倍血清稀釈において証明したのみで、上述諸臓器総内肝抗体は健康犬同様浸出原液濃度においては証明されなかつた。

③ 抗犬肝家兎血清負荷犬の臓器総内肝抗体

抗体価128ないし256倍の抗犬肝家兎血清を健康犬に負荷後、3日目に脱血致死せしめ、前述諸臓器内の肝抗体を5%犬肝生理的食塩水抽出液を抗原として測定したのか表19の1ないしIV例である。即ち、

表 19

犬番号	臓器	血	肝	腎	脾	骨髄	リンパ腺	肺	心
		抗体価	抗体価	抗体価	抗体価	抗体価	抗体価	抗体価	抗体価
I	抗体価	16	2	4	8	4	4	4	2
	%	100	12.5	25.0	50.0	25.0	25.0	25.0	12.5
II	抗体価	64	4	8	4	1	1	8	0
	%	100	6.25	12.5	6.25	1.56	1.56	12.5	0
III	抗体価	8	1	1	1	4	2	2	1
	%	100	12.5	12.5	12.5	50.0	25.0	25.0	12.5
IV	抗体価	128	32	8	0	/	0	2	/
	%	100	25.0	6.25	0	/	0	1.56	/
平均	%	100	14.1	14.1	17.2	25.5	12.9	16.0	8.3
V	抗体価	8	0	0	0	0	0	0	0
	%	100	0	0	0	0	0	0	0
VI	抗体価	4	0	0	0	0	0	0	0
	%	100	0	0	0	0	0	0	0
VII	抗体価	16	0	0	0	0	0	0	0
	%	100	0	0	0	0	0	0	0
VIII	抗体価	4	0	0	0	0	0	0	0
	%	100	0	0	0	0	0	0	0
平均	%	100	0	0	0	0	0	0	0

(臓器1gの浸出液と血清1ccの稀釈液の比較)

いずれの臓器においても本抗体を証明しうるが、一般に抗体価は血清のそれに比較し遙かに低値である。諸臓器間の抗体量には著明な差異は認めないが、感作例に比べ肝臓内の肝抗体は相対的に増多の傾向がみられた。抗肝血清負荷後、1週目(V, VI例)及び2週目(VII, VIII例)においては、いずれの臓器においても本抗体は認められなかつた。

小 括

1) 抗犬肝家兎血清負荷後、犬血中の肝抗体価上昇は2日目に既に認められ、3ないし5日において最高値に達し、2週間の経過観察中ほぼこれを持続する

傾向を示した。かかる傾向は抗肝血清負荷の回数に多少にかかわらず略々同様の結果が得られた。Forssman抗体は抗肝血清負荷後24時間で既に消失した。抗家兎肝血清負荷の際の家兎血中の肝抗体価は、1ないし2日に軽度上昇をみ、10ないし14日に最高値に達したが、負荷後血清の家兎血中における残存は、負荷後3日目には25ないし12.5%以下に減少し、7ないし10日以後には抗家兎血清家兎血清では測定不能となつた。

2) 抗犬肝家兎血清負荷後の犬血液像については、負荷後血色素量、赤血球数共に漸減し、3ないし7日目に最低値となり、中等乃至軽度減少を維持し、白血球数は逆に負荷後増多を示し、3ないし7日に最高値となり、中等乃至軽度の増多を維持した。しかもこれら白血球増多には好中球増多が干与した。肝機能の変化を特に膠質反応により観察した結果では、負荷後2ないし3日目頃より軽度障害を認めた。

3) 抗犬肝家兎血清負荷後10日目の犬の血中抗体と犬の腹部諸臓器抽出抗原との反応態度を抗体価測定よりみると、必ずしも肝に特異的であるとみられる成績はえられなかつた。

4) 抗犬肝家兎血清負荷後の犬諸臓器組織内の肝抗体は、いずれの臓器においても証明され得るが、これはすべて血中のそれに比し遙かに低値であり、諸臓器間の抗体量比には特定の関係は得られなかつた。然しながら、肝及び脾における組織内肝抗体は、犬肝感作例に比較して相対的に増多を示した。

III. 総括並に考按

動物の臓器の抗原性の有無に関しては V. Dungen<sup>1)</sup> Delezenne<sup>2)</sup> 及び Lindemann<sup>3)</sup> がそれぞれ肝臓、及び腎臓を抗原として異種動物を感作し、これに対応する抗体を作つたことに始まつており、勿論臓器抗原としても殆んど動物臓器が今日までに取上げられてきている。かかる臓器抗体が、動物臓器組織に対し障害作用を有することが知られているが知られているが、臓器特異性を有するか否かについては今日まで種々議論され、臓器抗体は臓器特異性を有するとする Joannovics<sup>6)</sup>, Schmidt<sup>7)</sup>, 馬杉<sup>8)</sup>, 岸岡<sup>9)</sup>等の報告に対し、特異性が認められないとする Doerr<sup>10)</sup>, Woltmann<sup>11)</sup>, Pierce<sup>12)</sup>, 藤本<sup>13)</sup>, 武田<sup>14)</sup>等の報告があり一定しない。著者はこれらの問題について更に血清学的立場からも検討を加えた。即ちかかる抗犬肝家兎血清の特異性の問題を試験管

内における反応から観察するとき、腹部諸臓器抽出抗原との反応では、肝に対し比較的特異性を有している結果をえたが、藤堂<sup>15)</sup>は、抗兔肝家兎血清について肝及び腎生理的食塩水抽出液との反応から肝抗原に沈降素価が高いことをみとめ、Smadel<sup>16)</sup>もまたラットの肝乳剤免疫により得た家兎血清について、ラット腎、肝、心抽出液抗原との反応を比較し、肝に最も親和性の強いことを述べている。しかもなお、抗犬肝家兎血清が犬の諸臓器抽出抗原のみならず、健常犬血清並びに赤血球とも反応するものであることは、前述した著者の実験により明らかであり、この点について藤堂<sup>15)</sup>、Smadel<sup>16)</sup>、Krahmer<sup>17)</sup>等も類似の結果を報告しており、かつまた溶血並びに凝集作用については、臓器の脱血不十分なために抗原中に血球が残存しているためと Beebe<sup>18)</sup>等は考えていたが、これに対し Pierce<sup>19)</sup>は臓器を生理的食塩水にて可及的完全に脱血洗滌したさいでも、作成した抗血清には強い溶血作用、並びに凝集作用のあることを報告しているし、教室氏家<sup>20)</sup>も、腎、脾並びに胆嚢、大腸の粘膜上皮で感作してえた抗血清は、いずれも強い溶血作用と凝集作用を示し、胆嚢、大腸の粘膜上皮抗原による抗血清は、むしろ抗肝血清に比較し強い溶血並びに凝集作用を有することを認めている。この事実は抗臓器血清の溶血作用並びに血球凝集作用が、抗原臓器に残存する血液のみに起因づけられるものでないことを示唆している。一方臓器抗血清の臓器特異性については、Beebe<sup>18)</sup>は Nephrotoxin 以外の特異性を否定し、また、Woltmann<sup>11)</sup>、Pierce<sup>19)</sup>等も抗肝血清の臓器特異性は認めていないが、Nephrotoxin に関しては、Woltmann も他の Cytotoxin に比して比較的に特異性が存するものであると述べている。武田<sup>14)</sup>は、免疫組織学的立場から、かかる Cytotoxic serum のいわゆる臓器特異性はむしろこれを否定し、質的差違はなく単なる量的差違にすぎないものであるとしている。これに対し Joannovics<sup>6)</sup>は、猫の肝臓で家兎を免疫してえた抗肝血清は肝に対し障害を与えるのみで血色素血、血色素尿、黄疸及び脾腫をきたさないことから Hepatotoxin の臓器特異性を主張している。また馬杉<sup>8)</sup>も、抗腎血清並びに抗肝血清を用いた実験的腎炎並びに肝炎の研究により、その臓器特異性についてこれを強調している。また藤本<sup>13)</sup>は、犬肝抽出液感作によりえた犬肝家兎血清を負荷した犬について、糖代謝の面より肝機能障害を観察し、Hepatotoxin の種及び臓器特異的なことを肯定している。

そこで著者は更にかかる臓器特異性を明らかにする目的で犬肝感作家兎について、家兎諸臓器内における肝抗体の分布をみると、血中のそれに比し遙かに微量であるが、肝、腎、脾、骨髄、リンパ腺、肺、心いずれにも該抗体を認め、而も血中抗体価の比較的高いものにおいて臓器内に認めうる傾向が観察された。また諸臓器内にあつては、単位重量値では骨髄、リンパ腺、肺等が比較的優位を示した。川越<sup>21)</sup>は卵白感作家兎の諸臓器組織内の該抗体につき、補体結合反応により測定しており、血清中の卵アルブミン抗体は他の諸臓器内の該抗体に比し遙かに優位を示し、骨髄、脾、腎、肝、子宮、脳の順位に微量ながら証明され、これら抗体価は血中のそれに略々比例していると報告している。更に馬血清感作によつても同様の成績を報告している。山下<sup>22)</sup>は卵白で海狼を免疫し、血清、肝、腎、肺、心の臓器組織内の卵白アルブミン抗体を沈降反応により測定し報告しているが、同様に臓器内抗体は血中のそれに比し低値で、臓器間にあつても腎 12.5~25%、肝 6.2~25%、心 6.2~12.5%、肺 3.1~6.2%とその量的関係をのべ、而もこれら抗体価と臓器抽出液の蛋白含量との間には、一定の関係はみられないことを指摘している。著者の成績も単位重量値では肝において最も微量に証明しているが、臓器全量としては必ずしも最低値とは言えない結果である。いずれにしても、犬肝感作により産生された抗体が、抗体産生母地或いはそれを離れて体内諸臓器に固定していることは、対照例、即ち、健常家兎諸臓器内の肝抗体が浸出原液濃度においても証明されえなかつたことから明らかであり、興味ある事実と考えられる。以上のことからして、犬肝生理的食塩水抽出液による家兎感作により、明らかに肝に対し比較的特異性を有すると考えられる肝抗体を、感作後 1 週目に既に血中に証明しうるし、又血中抗体価の可成り上昇した時期においては、肝、腎、脾、骨髄その他の諸臓器内においても該抗体を証明しえたわけである。次に抗肝血清負荷により、動物体内において、如何なる変化乃至反応が惹起されるかという問題について、主として肝抗体の消長を中心として検討を加えた。肝抗体価は抗肝血清負荷後、1 ないし 3 日目に上昇しはじめ、約 2 週間の観察期間中同様の抗体価を持続して証明している。ところが負荷した抗肝血清が生体内から消失する状態を観察した抗家兎肝海狼血清負荷の実験では負荷抗肝血清は 7 日前後で家兎血中より殆んど消失している点、抗肝血清負荷 1 週後



の抗体価の上昇持続より肝自己抗体の産生が当然推察されうるわけである。更にかかる肝抗体価の上昇した時期の抗体を含む実験犬血清について、感作例と同様に諸臓器抗原との反応態度をみると、絶対的な特異性は見出されなかつたが、肝は勿論胆嚢、十二指腸及び胃等解剖学的、機能的に肝に近接する臓器に対してある程度に親和性を有する結果をえ、肝に対する比較的特異性を有していることが分るし、そのさいの、犬諸臓器に固定した肝抗体をみると、感作群例の場合に比し明らかに肝における該抗体の比較的増量が見られることは、負荷血清が肝に対し比較的親和性を有している証査と解され、臓器単位重量当りの該抗体量については、骨髓、脾、肺に次いで肝並びに腎に同程度に含まれているが、臓器全量よりすれば肝に最も多量に含まれている結果となる。以上、抗肝血清負荷後において肝自己抗体の産生がみられるが、そのさい産生された肝自己抗体の特異性は試験管内反応からは比較的なものであり、且又抗肝血清負荷実験の成績からもその特異性があくまで相対的なものであることは明らかである。

#### IV. 結 論

異種動物の肝臓が抗原性を有するか否か、かかる

#### 主 要 文 献

- 1) V. Dungern: Münch. med. Wschr., 38 (1899), 1228.
- 2) C. Delezenne: Centralblatt Bakt., 30 (1900), 411.
- 3) W. Lindemann: Ann. Inst. Pasteur., 14 (1900), 49.
- 4) 細菌実習提要: 伝染病研究所学友会編, 丸善, 昭和30年.
- 5) 緒方: 血清学実験法, 南山堂, 昭和22年.
- 6) G. Joannovics: Wien. Klin. Wschr. 22 (1909), 228.
- 7) H. Schmidt: Medizinische, Stuttgart. (1954) 353.
- 8) 馬杉復三: 千葉医誌, 6, (昭和3年), 1639.  
馬杉復三: 腎炎その他の研究, 寧楽書房, (昭和23年).
- 9) 岸岡精華: 岡山医誌, 45 (昭和8年), 1640.  
岸岡精華: 岡山医誌, 46 (昭和9年), 460. 岸岡精華: 岡山医誌, 46 (昭和9年), 877.
- 10) R. Doerr: Die Immunitätsforschung Bd. 1, 臓器抗原による感作の意義及び抗肝血清の臓器特異性並びに臓器障害性等について, 主として血清学的検討を加え, 次の結論を得た.
- 1) 異種動物の肝臓は抗原性を有し, 抗犬肝家兔血清は犬の諸臓器, 犬の血球及び犬血清との試験管内血清学的反応において, 比較的臓器特異性を示す.
- 2) 犬による感作家兔の血中のみならず, 家兔諸臓器組織内にもこれに対応する抗体(肝抗体)を証明しうる.
- 3) 犬肝による感作によりえられた抗犬肝家兔血清を健常犬に負荷するさいに, 該抗血清は肝及び近接腹部臓器に対し臓器障害性を有すると共に, 特に犬肝抽出抗原に反応する抗体の産生を促し, 肝に対し比較的臓器特異性が認められる.

稿を終えるに当り終始御懇切なる御指導と御校閲の労を賜つた恩師小坂教授並に長島助教授に深甚なる謝意を捧げます。

#### Antikörper I.

- 11) H. Woltmann: J. exp. Med., 7 (1905), 119.
- 12) R. M. Pierce: J. med. Research, 12 (1904), 1. R. M. Pierce: J. exp. Med., 14 (1911), 44.
- 13) 藤本武平二: 日新医学, 9 (犬正9年), 1343.
- 14) 武田勝男: アレルギー, 1 (昭和27), 23. 武田勝男: アレルギー, 1 (昭和28年), 274. 武田勝男: 日本病理学会会誌, 40 (昭和25年), 総会号.
- 15) 藤堂: 千葉医誌, 16 (昭和13年), 645.
- 16) J. E. Smadel: J. exp. Med. 64 (1936), 921.
- 17) Meyer-Krahmer: Z. exp. Med. 116 (1950), 390.
- 18) S. P. Beebe: J. exp. Med. 7 (1905), 733.
- 19) R. M. Pierce: Studies from the Bender Hygiene Laboratory I (1904)
- 20) 氏家睦夫. 未発表.
- 21) 川越忠夫: 日本法医誌, 6, 3~4, 別冊 (昭和27年), 153.
- 22) 山下敬三: 岡山医誌, 66, 6 (昭和29年), 1203.

## Serological Studies on the Liver Antibody

### Part 1. A Study on the Heterogenous Liver Antibody

By

Mitsuhiro TANINO

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School

(Director: Prof. Kiyowo Kosaka)

In order to see whether or not the liver of different species of animals possesses antigenicity and also to study the significance of sensitization with visceral antigens, the visceral specificity of liver antiserum, and the possible visceral disturbances the author carried out serological study on different species of animals (dogs and rabbits) and obtained the following results.

1. The liver of different species of animals possesses antigenicity, and the serum of the rabbit sensitized with dog liver extract shows a relative visceral specificity in the reaction *in vitro* between this serum and the extracts of various organs, blood, and serum of the dog.

2. In the blood as well as in various organ tissues of the rabbit sensitized by the extract of dog liver can be detected antibody (liver antibody) as to react with such sensitizing agents.

3. When the serum of the rabbit sensitized with dog liver extract is inoculated into a normal dog, it disturbs the function of the liver and neighboring abdominal organs. Moreover, such a serum accelerates the production of antibody to react especially with the antigen extracted from the dog liver and also it reveals a relative visceral specificity.

---