

## 〔原 著〕

(東京女医大誌 第 29 巻 第 3 号)  
(頁 157—162 昭和 34 年 3 月)凝集素並に沈降素抗体動員素の產生と  
その作用 (2)

大阪学芸大学衛生学研究室 (指導 榎原栄一)

松 山 和 子  
マツ ヤマ カズ コ

(受付 昭和 33 年 12 月 18 日)

## 緒 言

さきに著者は抗原侵襲により早期血液中に凝集素抗体動員素の產生されることを報告し、ウサギに腸チフスワクチン (以下 TV と略称する) 赤痢外毒素、ジフテリア毒素、破傷風菌毒素などの初回感作後 2 時間目の採血分離血清をそれぞれ 56°C 30 分間加温非働化して、それぞれ腸チフスワクチン感作獲得免疫ウサギに注射するにいずれの場合にも注射後直ちに凝集素価の急増がみられたこと、またモルモットに抗原を注射し、2 時間後の血清を免疫ウサギに注射してもやはり早期急増の誘発をみたことを報告した<sup>1)</sup>。このことは動員素は侵襲抗原の種属特異性に關係なくすなわち抗原の種類を問はず共通な現象であり、しかも動物に交叉性の存在することが明かにされたわけである。

そこで今回は抗原侵襲早期血流中に出現する動員素は侵襲注射 2 時間前後の血液中に最も多量に含有されていることが明かである<sup>2) 3)</sup>以上同一種抗原を動員素產生の最も著しい時間に注射した場合にいかなる反応を示すものであるかを明かにせんと考えて本実験を行つた。

## 実験方法及び実験材料

正常感受性ウサギに抗原を静注すればそのウサギ血清中に 30 分後より凝集素抗体を血流中に誘導急増させる物質が產生され、2 時間前後において本物質の血中濃度が最高になることはすでに明らかにされている

2) 4)。このさい第 1 のウサギの血清を第 2 のウサギに移すことによつて証明してきたが、初回の感作で動員素の產生されたとと思われる時期にこの同一ウサギに第 2 回目の感作を施した場合にそのウサギの抵抗力や抗体価はどのように反応してゆくかを実験した。

(1) 供試動物としては体重 2.0~2.5 kg の健康成熟雌性ウサギを用いた。

(2) 初感作抗原はいづれもチフスワクチンで、これは No. 58 Boxhill 株 24 時間培養菌を 1 mg/ml の割合で生理的食塩水浮游液として感作ワクチン (以下 TV と略称) を調製したもので、H.O. Vi 各抗原を共有した。

(3) ジフテリア毒素 (以下 D 毒素と略称) は前報の製法に準じた<sup>1)</sup>。

その他の細部に関しては前報を参照されたい<sup>1)</sup>。なお抗原として TV を用いて初回感作を行い、短時間内に再び同一抗原の TV で再感作した場合の抗体価の測定は凝集反応を行い、TV で感作し短時間内に D 毒素を用いた場合は D 毒素に対する沈降反応により測定した。その他の操作については本文中に記載した。

それは(1)初回抗原により動員素が血流中に誘導されるが、その時期に第 2 の抗原が侵入すると初回抗原で產生した動員素と第 2 侵襲抗原の間に如何なる關係を呈するか、(2)第 2 抗原は単に漸増した血中抗体に中和的に働くか、(3)あるいは既往反応様に抗体の急増を起すか、(4)あるいは初回後第 2 回侵襲は短時間内に行うのであるから動員素の加重現象として第 2 回侵襲後の抗体急増が極めて顕著であるかなどについて実験的批判を加えんとした。

Kazuko MATSUYAMA (Hygienic Laboratory of the Osaka University of the Liberal Arts and Education) : On the production of "promoting factor" of agglutinin and precipitin antibody and its action (2)

実験成績

1. 同種抗原 (TV) の短時間内重感作による凝集素価の変動。

正常感性ウサギにTVを体重に対し1ml/kgの割合に静注し、凝集素抗体を急増する物質動員素の血中濃度の最も高まった時期に再び同量のTVを静注して注射後1, 2, 3, 4, 5, 8のように各時間ごとに採血して血清を分離非働化した後、TVに対する血清の倍数稀積定量凝集反応を実施した。

表1に示したようにTVの初回注射4時間後に第2回感作を施した場合の2~3時間後血清は著明な急増現象を發揮した。

2. 異種抗原の短時間内重感作による沈降素価の変動

前項実験成績から第2回感作のために他側の耳静脈内にD毒素を注射し、前項同様分離非働化血清について第2回目の抗原D毒素に対して沈降反応を実施した。結果は図1~3に示したように凝集素価と同傾向の急増現象を示した。

3. 頸動脈球別出ウサギに異種抗原の短時間内重感作

前報において頸動脈球別出ウサギの耳静脈内に

抗原侵襲を行えば正常ウサギの場合と異り動員素の血流中出现が数時間遅延することを明かにし

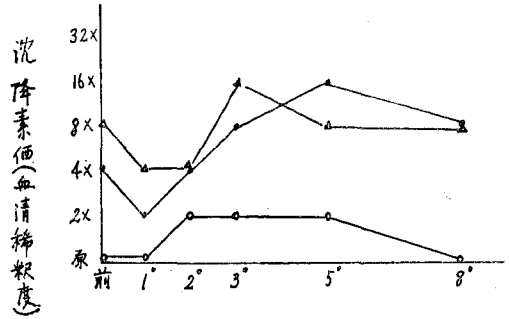


図3 TV感作後6時間目にD毒素を注射した場合の沈降反応

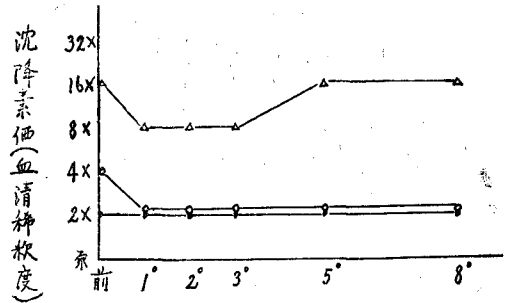


図4 初回注射后6時間目に第2回注射した場合の沈降反応 (頸動脈球別出ウサギ)

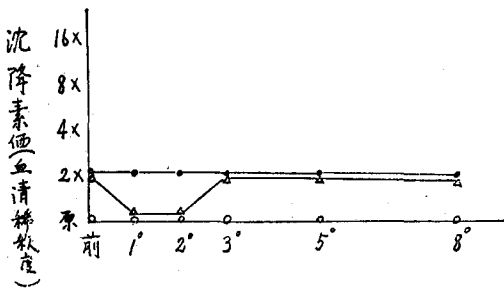


図1 TV感作后2時間目にD毒素を注射した場合の沈降反応

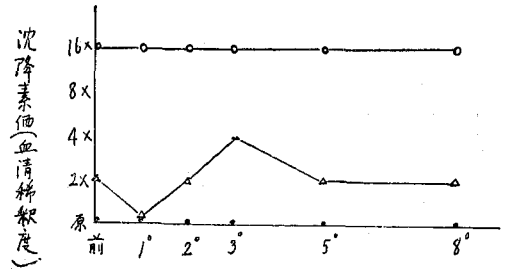


図5 初回注射后8時間目に第2回注射した場合の沈降反応 (頸動脈球別出ウサギ)

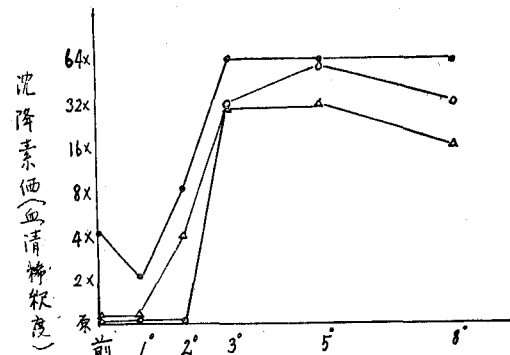


図2 TV感作后4時間目にD毒素を注射した場合の沈降反応

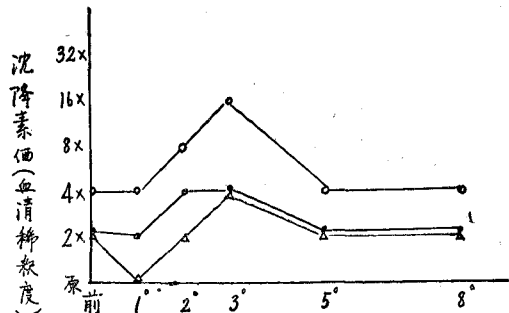


図6 初回注射后10時間目に第2回注射した場合の沈降反応 (頸動脈球別出ウサギ)

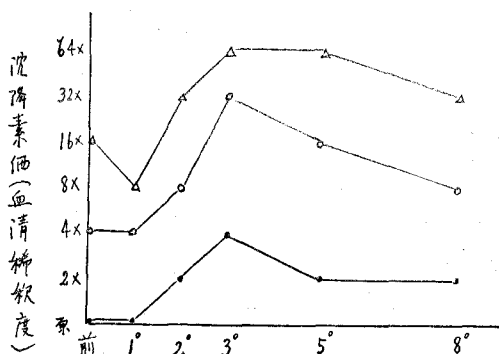


図7 初回注射後12時間目に第2回注射した場合の沈降反応(頸動脈球別出ウサギ)

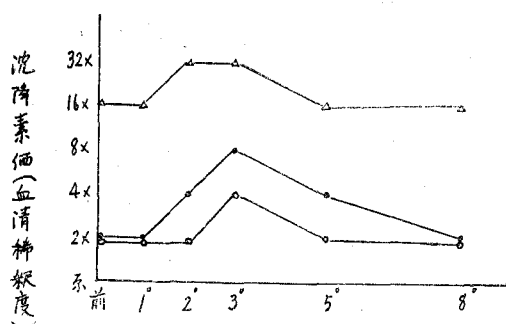


図8 初回注射後14時間目に第2回注射した場合の沈降反応(頸動脈球別出ウサギ)

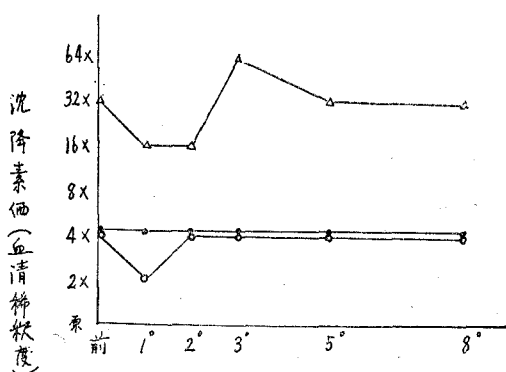


図9 初回注射後16時間目に第2回注射した場合の沈降反応(頸動脈球別出ウサギ)

た。そこで前項のように初回感作にTVを用い、6, 8, 10, 12, 14, 16時間後第2回感作にD毒素を用いて時間毎採血し分離血清の抗原毒素に対する反応性を沈降反応によって行つたところ次の結果が得られた。12時間後第2回注射した場合に最も著明な動員効果を發揮した。

#### 総括並に考察

前報<sup>1)</sup>において凝集素抗体の血流中出现を誘導する動員物質すなわち動員素は特定の抗原による

ものではなく多くの抗原に共通であること、またウサギに限られた問題でなく、モルモットでも動員素は產生され、しかもモルモットの血流中に產生された動員素含有血清はウサギに静注すればやはり動員効果が發揮されるように、抗原の侵襲によつて血流中出现される動員素は広汎な抗原により共通に產生されるものであり、その作用は動物に交叉性があることを報告した。従来抗原侵襲の結果產生される動員素の凝集素抗体動員性の探索はそのような血清(抗原侵襲2時間後血清)を他のウサギやモルモットに注射して凝集素抗体の動員されることが実験され<sup>1) 5) 6)</sup>り、著者もそのように実施してきたのである。初回の感作ウサギに同一抗原の第2回感作や異種抗原の感作ではそのウサギの抗体はどのように変化するものであるかは動員素の產生とその性質の上から興味ある問題である。

そこでまずTVの初感作を施し、動員素の血流中に認められる時期に同種抗原のTVを注射してそのウサギの凝集素価を測定してみたところ、初回感作後4時間目に同種抗原の第2回感作を行つた場合に著しい急増を發揮し、6時間後の再注射ではその作用は極めて微弱であり、2時間後の再注射では血流中にはかえつて低下さえ認められた。本現象は初感作にTVを用い、第2回目の感作に異種抗原D毒素を用いた場合D毒素に対する沈降素価はやはり前同様4時間後の再感作の場合にもつとも著しく増加した。またこの現象は反対に初回感作抗原にD毒素を用い、再感作にTVを用いてTVを抗原とする凝集反応に求めても全く同様であつた。

つぎに頸動脈球の全別出ウサギでは抗原侵襲により動員素產生が数時間遅延する現象があるから<sup>1)</sup>正常ウサギにおける上記の現象と相異がある筈である。この点を明らかにせんとして頸動脈球の全別出ウサギについて異種抗原の侵襲の場合を實驗したところ正常ウサギに比し数時間の遅延現象が起り、初回感作後12時間目の第2回感作時を最大としてその血清に動員効果が現れた。

これらの現象から時間的に多少の相異はあつたが抗原を注射して動員素の血流中移行を促しておいた同一ウサギに第2回感作の間隔4時間が最高であることは動員素の最高濃度の時期を過ぎた時期である。

表1 TVの短時間内重感作と凝集反応

第2感 回作	ウギ 番号	判 時 定 間	血 清 稀 釈 度												対照	
			原	2×	4×	8×	16×	32×	64×	128×	256×	512×	1024×	2048×		
初 回 感 作 2 時 間 目	1	前	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		5	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		8	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	前	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
		1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		5	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		8	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	前	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		5	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		8	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
初 回 感 作 4 時 間 目	5	前	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	
		1	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
		2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	
		3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
		5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
		8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
	6	前	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		1	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		2	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
		3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	
		5	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	
		8	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	

		原	2×	4×	8×	16×	32×	64×	128×	256×	512×	1024×	2048×	对照
	No. 7	前	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
		1	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
		3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
		5	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
		8	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
初 回 感 作 6 時 間 目	No. 8	前	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
		1	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
		2	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
		3	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	
		5	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	
		8	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
	No. 9	前	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		2	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
		3	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
		5	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
		8	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	No. 10	前	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
		1	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	
		2	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	
		3	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	
		5	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	
		8	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	
初 回 感 作 8 時 間 目	No. 11	前	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	
		1	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		2	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-		
		3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-		
		5	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-		
		8	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-		
	No. 12	前	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
		1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		2	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-		
		3	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-		
		5	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-		
		8	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-		

頸動脈球全剔出ウサギにおいては初回感作后第2回感作までの時間間隔は10時間を越えており、この時間の遅延は前報で詳述した正常ウサギと頸動脈球剔出ウサギの動員素産生時間のずれとよく一致した。

これらの現象は初回感作により動員素が産生せられ、感作抗原に対する特異的抗体の新生過程に入った時期に第2の抗原が入ると、これによつて再び動員素の血流中増加が起り正常保存抗体が急激に血流中に移動するのと、初回感作により出来始めた特異抗体の加重によるものと理解したい。すなわち初回感作后2時間目血清を別のウサギに体重に対し1 ml/kgの割合で注射した場合の抗体価の急増率と4時間目に第2回抗原侵襲により急増する増加率は後者が前者の数倍の値を示すこと、また最近影山らの報告<sup>3)</sup>にみる抗原侵襲后6時間にしてすでに血流中にその抗原に対する特異抗体の産生確認実験に徴して上述の考察が一応考えられる。したがつて第2回抗原侵襲により産生される動員素が初回抗原の動員素に加重されて顕著な抗体の急増を誘発するものと理解したい。このように考えてみると初回感作后第2回感作時間が4時間以外の6,8時間の場合に急増効果がかえつて消失したか僅微であつたことは初回感作により動員素はすでに無効濃度になつたため第2回感作により産生した動員素の加重現象が起らないことも一つの原因であろう。しかしながらこの点については別途考えてみたい。しかし初感作TV, 第2回感作D毒素処理ののちその血清のD毒素に対する沈降素価も急増する点があるから初回感作の抗原TVに対する特異抗体の急増とのみは考えられず、やはり正常抗体の急増と考える方が至当であろうか。

ともかく以上の実験成績から動員素は抗体の血流中移行に支配的役割を果すことが明らかであり、また抗体産生に一種の触媒的効果を發揮する物質と考えられる。

## 結 論

以上の実験成績により次のごとく結論する。

(1) ウサギにTVの初感作を施し、4時間后再び同種TVを感作すれば、感作后そのウサギ血清のTVに対する凝集素価は急増し、3時間后もつとも著しく感作前の32倍~64倍になり数時間后多少低下したがなお高価を継続した。

(2) 初回感作抗原をTVとし、第2回感作抗原を異種抗原のジフテリア毒素とした場合もそのウサギ血清のジフテリア毒素に対する血清の沈降素価の急増現象の時間的關係は前同様であつた。

(3) 頸動脈球全剔出ウサギについて初回感作抗原をTVとし、第2回感作抗原をジフテリア毒素として注射した場合のジフテリア毒素に対する血清の沈降素価の急増は正常ウサギに比し数時間遅延し、初回感作后12時間目の第2回感作が時間的にみてもつとも著明であつた。

第2回目抗原感作后の著しい抗体の急増現象は初回感作と第2回感作により生じた動員素の加重現象によるものと考えた。これらのことから抗体の血流中移行には動員素の誘導作用とが極めて重要なものと考えられる。

本実験を終るに当り恩師榊原博士の御指導、御鞭達と御校閲の勞を深謝する。

## 文 献

- 1) 松山和子：東京女医大誌, 28 (10) 745 (1958)
- 2) 榊原栄一：日新医学, 45 (5) 289 (1958)第4回毒素シンポジウム報告内容(昭33,7)
- 3) 吉田真一：日本細菌学雑誌, 13 (1) 7 (1958)
- 4) 吉田真一：日本細菌学雑誌, 13 (8) 700, (1958)
- 5) 高田 親：日本細菌学雑誌, 投稿中
- 6) 塩谷 茂：日本細菌学雑誌, 12 (10) 767, (1957)
- 7) 塩谷 茂：仁泉医学, 8, 259 (1958)
- 8) 影山成章・福井達雄：第11回, 日本細菌学会関西支部総会発表(昭33,10)