

# 免疫の臨床

編集：森 田 久 男



1978年2月1日

# 免疫の臨床

編集：森 田 久 男



東京医学社

免疫の臨床

定価 8,800円

昭和47年4月25日 印刷  
昭和47年5月15日 発行

編集 森田 久 男

発行者 森 田 徹

印刷所 三報社印刷株式会社

発行所 株式会社 東京医学社

〒113 東京都文京区本郷2-13-10  
電話03-811-6527(代)・振替東京105704

万一落丁や乱丁など不良品がございましたら、ただちにお取替いたします。

3047-350003-5310

# 序

「粗大寄生虫に免疫なし」と断定し、そのアレルギー性皮膚反応を「即時反応には意義なし」として、特異性の高さにも一顧の価値すら認めようとしない寄生虫研究者の一群があった。二十余年前のわが国における実話である。

いわゆる不完全抗体が発見され、Coombs 試験が広く利用されかけた頃、免疫学の進歩の足音が、そうあらあらしく一般に感じられたであろうか。

しかるにその後、短い年月のうちに、免疫学は急速に多面的に発展した。そのスケールはほとんど無限に広くて深い雄大なもので、現在の生物学に比類がない。

われら臨床家の重大関心事は、先ず従来の病態生理学が根底より揺り動かされ、改変される運命にある事実である。免疫現象を除外しては疾患を理解することは困難となり、疾患の成り立ちの解明に免疫学的手法が不可欠となった。

また免疫現象の人工的处理が、疾患の治療面に一大飛躍を約束するようである。抗体産生抑制がある種疾患の治療および臓器移植にさいし、すでに実際に試みられている。さらに生体内に休みなく進行している免疫現象の究明は、癌などの制圧にも光明をもたらすことが期待されるのである。

わが日本臨床免疫研究会の生れたのには必然性があったというべきで、それはその後の成育ぶりに裏書きされてもいる。

本研究会の成功と人気の原因の一つはセミナーに帰せられよう。これまでに4回開催されたが、毎回臨床医学に関連した指導的研究者を講師として依頼し、受講希望者ははなはだ多く、やむなく抽せんによったが、幸運のくじを引き当てたのはその極く一部にすぎない。セミナーの内容刊行の要望がわいたのは当然である。

ここに第一回および第二回臨床免疫学セミナー講演のうちより選びまとめて「免疫の臨床」と題して世におくる次第である。

日本臨床免疫研究会

会長 森 田 久 男

(東邦大学名誉教授)

# 内 容 目 次

## 第 1 章 抗体産生細胞系 日本大学内科教授 天 木 一 太… 1

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| I. 抗体産生細胞と免疫……………                                   | 1  |
| II. 抗体産生細胞に関する問題点……………                              | 2  |
| III. どのような細胞が抗体を産生する能力があるか……………                     | 2  |
| IV. 抗体産生細胞の同定法……………                                 | 6  |
| 1. 蛍光抗体法……………                                       | 6  |
| 2. フェチリン抗体法……………                                    | 6  |
| 3. 酵素抗体法……………                                       | 6  |
| 4. Single cell microdrop 法……………                     | 6  |
| 5. Jerne and Nordin の寒天プラーク法……………                   | 7  |
| 6. Immunocyte adherence 法……………                      | 7  |
| 7. Radioautographic plaque 法……………                   | 7  |
| 8. 細胞周囲における抗原抗体反応の観察……………                           | 8  |
| V. 抗体産生細胞は 1 種類だけの抗体を産生するか,<br>2 種以上の抗体も産生するのか…………… | 8  |
| VI. 抗体産生細胞の鏡検……………                                  | 8  |
| 1. われわれの考案した方法……………                                 | 8  |
| 2. リンパ節および胸管内の抗体産生細胞の種類とその消長<br>……………               | 10 |
| 3. 抗体産生細胞の形態と分類……………                                | 11 |
| 4. 抗体産生細胞の消長……………                                   | 11 |
| 5. 各型抗体産生細胞の関係, 意義……………                             | 13 |
| VII. 自己抗体産生細胞の同定について……………                           | 15 |
| 1. 抗体産生細胞の周囲における抗原抗体反応の観察……………                      | 15 |
| 2. 処女抗体の概念について……………                                 | 15 |
| 3. 観察方法……………                                        | 16 |
| 4. AIHA の自己抗体産生細胞の観察……………                           | 16 |
| 5. RA および SLE の自己抗体産生細胞……………                        | 17 |
| VIII. おわりに……………                                     | 17 |

## 第 2 章 胸腺と免疫 埼玉医科大学内科教授 畔 柳 武 雄… 19

|                            |    |
|----------------------------|----|
| I. 緒 言……………                | 19 |
| II. 胸腺摘出実験……………            | 19 |
| 1. 胸腺と免疫とに関する実験的研究……………    | 19 |
| 2. 胸腺の免疫反応調節の機序……………       | 20 |
| III. 胸腺と自己免疫に関する実験的研究…………… | 21 |

|               |    |
|---------------|----|
| IV. 胸腺と重症筋無力症 | 22 |
| V. 胸腺と免疫不全症候群 | 23 |

### 第3章 リンパ球と免疫

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| ..... 広島大学小児科前教授 大谷 敏 夫          | 28 |
| I. 緒 言                           | 28 |
| II. 血清抗体産生と末梢血リンパ球の変動            | 28 |
| III. 移植免疫と末梢血リンパ球の変動             | 29 |
| IV. 脾臓内抗体産生細胞と末梢血リンパ球の変動         | 30 |
| V. 免疫反応における脾臓の機能                 | 31 |
| VI. 免疫反応における胸腺の機能                | 32 |
| VII. 臨床における免疫反応と末梢血リンパ球          | 32 |
| VIII. 百日咳症におけるリンパ球増多症の臨床的, 基礎的考察 | 32 |
| IX. 結 語                          | 33 |

### 第4章 リンパ球の若返り

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| ..... 大阪府立成人病センター所長 千田 信 行        | 34 |
| I. リンパ球の若返り                       | 34 |
| II. 抗体産生について                      | 35 |
| III. リンパ球の若返りにおける顆粒球, 特に単球の役割について | 42 |

### 第5章 免疫グロブリン

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| ..... 日本大学臨床病理学教授 河 合 忠        | 46 |
| I. 免疫グロブリンの名称と特性               | 46 |
| II. 免疫グロブリンの構造                 | 47 |
| 1. 基本的構造                       | 48 |
| 2. "Discontinuous" variability | 48 |
| 3. "Continuous" variability    | 49 |
| III. 免疫グロブリンの合成模型              | 50 |
| IV. 免疫グロブリンの病的変化               | 50 |
| 1. 量的変動                        | 50 |
| 2. クローン分布の異常                   | 51 |
| 3. 血清の物理化学的性状の変化               | 58 |

### 第6章 補 体 国立がんセンター研究所ウイルス部

|                         |    |
|-------------------------|----|
| ..... 田 村 昇             | 60 |
| I. 補体成分とその命名法           | 61 |
| II. 補体成分の物理化学的性質        | 62 |
| III. 補体の反応様式の特徴         | 63 |
| IV. CI と免疫グロブリンの反応      | 63 |
| V. 補体成分の活性化と結合, 酵素活性の出現 | 64 |

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| VI. 補体成分の血球への直接の反応 .....      | 66 |
| VII. 補体の関係する免疫現象 .....        | 67 |
| 1. 免疫粘着現象と免疫貪食現象 .....        | 67 |
| 2. 有核細胞や細菌の免疫溶解反応 .....       | 68 |
| 3. ウイルス中和反応 .....             | 68 |
| 4. 血小板からのヒスタミンの遊離 .....       | 68 |
| 5. アナフィラトキシン .....            | 69 |
| 6. 白血球走化性 .....               | 69 |
| VIII. 補体成分と関係する血清中の他の因子 ..... | 70 |
| IX. 疾患と補体 .....               | 70 |
| X. 腎疾患と補体 .....               | 71 |
| XI. 遺伝性血管神経性浮腫と補体 .....       | 72 |
| XII. 本態性低補体血症 .....           | 72 |
| XIII. 発作性夜間血色素尿症 .....        | 73 |

## 第 7 章 細胞性免疫とマクロファージの migration inhibition test

.....北里大学微生物学教授 秋山 武久・他 76

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| I. 細胞性免疫とはどんな現象か .....                                                      | 76 |
| II. アレルギー現象を通じて細胞性免疫をうかがう .....                                             | 77 |
| III. 色々の免疫不全疾患患者を通じて体液性免疫と細胞性<br>免疫の本態が違うことをうかがう .....                      | 78 |
| 1. Bruton 型の agammaglobulinemia .....                                       | 78 |
| 2. Mauer-Sorenson 型の agammaglobulinemia .....                               | 78 |
| 3. スイス型の agammaglobulinemia .....                                           | 79 |
| IV. 人工的な免疫不全状態を通じて体液性免疫と細胞性免疫の<br>本態が違うことをうかがう .....                        | 79 |
| 1. Bruton 型の agammaglobulinemia を模して授乳期<br>マウスを使った実験 .....                  | 79 |
| 2. Mauer-Sorenson 型の agammaglobulinemia を模して<br>出生直後に胸腺を摘除したマウスを使った実験 ..... | 79 |
| 3. Mauer-Sorenson 型の agammaglobulinemia を模して<br>抗リンパ球血清を投与したマウスを使った実験 ..... | 80 |
| V. マクロファージの migration inhibition test を通じて<br>広義の細胞性免疫に属する諸現象の類似性をうかがう ...  | 81 |
| 1. マクロファージ遊走阻止が感作動物～ヒトの遅延型<br>アレルギー性を正確に反映しているかどうか .....                    | 82 |
| 2. 移植免疫とマクロファージ遊走阻止との間には<br>並行性があるだろうか .....                                | 83 |
| 3. 細菌感染症における細胞性免疫とマクロファージ遊走                                                 |    |

|                                          |     |
|------------------------------------------|-----|
| 阻止との間には並行性があるだろうか                        | 85  |
| 4. ウイルス感染における細胞性免疫とマクロファージ               |     |
| 遊走阻止との間には並行性があるだろうか                      | 85  |
| VI. 再び, 細胞性免疫とはどんな現象か                    | 87  |
| <b>第 8 章 移植免疫</b> 東京大学医科学研究所臓器移植生理学研究部教授 |     |
| 稲生 綱 政                                   | 89  |
| I. はじめに                                  | 89  |
| II. 臓器や組織の移植の種類と名称                       | 90  |
| III. 移植免疫反応の起こり方                         | 91  |
| IV. 移植免疫反応の抑制法                           | 94  |
| V. 臨床的免疫反応の考察                            | 96  |
| VI. 主要な臨床的抗免疫法                           | 99  |
| VII. 合併症                                 | 101 |
| VIII. むすび                                | 101 |
| <b>第 9 章 組織適合性</b> 東京大学医科学研究所外科名誉教授      |     |
| 石橋 幸 雄                                   | 103 |
| I. はじめに                                  | 103 |
| II. マウスの組織適合性                            | 104 |
| III. ヒトの組織適合性                            | 108 |
| IV. むすび                                  | 110 |
| <b>第 10 章 抗リンパ球血清</b> 岡山大学内科教授 大藤 真・他    | 113 |
| I. はじめに                                  | 113 |
| II. 抗リンパ球血清研究の概説                         | 113 |
| III. 抗リンパ球血清の基礎的諸問題                      | 115 |
| 1. ALS の力価測定法                            | 115 |
| 2. 抗原側の分析                                | 116 |
| 3. 抗体側の精製                                | 117 |
| 4. ALS の組織におよぼす傷害性                       | 118 |
| 5. 作用機序                                  | 120 |
| IV. 抗リンパ球血清の臨床応用への段階                     | 122 |
| 1. ALS の副作用                              | 122 |
| 2. 他の免疫抑制剤との併用                           | 124 |
| 3. 外科領域への応用                              | 124 |
| 4. 内科領域への応用                              | 124 |
| V. おわりに                                  | 125 |
| <b>第 11 章 自己免疫疾患</b>                     |     |
| 埼玉医科大学内科教授 畔柳 武 雄                        | 128 |
| I. 自己免疫疾患の診断基準および分類                      | 128 |

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| II. 自己抗体の意義 .....                | 129 |
| III. Immune Complex Lesion ..... | 132 |
| IV. 自己免疫の成り立ち .....              | 135 |
| V. 自己免疫と胸腺 .....                 | 140 |

## 第 12 章 膠原病と自己免疫

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| ..... 岡山大学内科教授 大藤 真          | 142 |
| I. はじめに .....                | 142 |
| II. 自己免疫疾患としての膠原病の理解 .....   | 142 |
| III. 膠原病における自己抗体発生の機転 .....  | 143 |
| IV. 膠原病に発生する自己抗体の種類 .....    | 144 |
| 1. 抗核抗体 .....                | 144 |
| 2. LE 因子 .....               | 144 |
| 3. リウマイド因子 .....             | 145 |
| 4. 抗血球抗体 .....               | 145 |
| 5. 抗臓器抗体 .....               | 145 |
| 6. その他 .....                 | 145 |
| V. 自己抗体の検出法 .....            | 145 |
| VI. 膠原病における自己抗体の臨床的意義 .....  | 146 |
| VII. 膠原病における自己抗体の病因的意義 ..... | 153 |
| VIII. むすび .....              | 157 |

## 第 13 章 免疫血液

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| ..... 埼玉医科大学内科教授 畔柳 武雄            | 159 |
| I. 緒 言 .....                      | 159 |
| II. 赤血球系の免疫病 .....                | 159 |
| 1. 自己免疫溶血性貧血 (AIHA) .....         | 159 |
| III. AIHA の Erythrokinetics ..... | 163 |
| 2. Gold type AIHA について .....      | 167 |
| 3. 発作性寒冷血色素尿症 (PCH) .....         | 168 |
| 4. その他 .....                      | 168 |
| IV. 白血球系の免疫病 .....                | 168 |
| 1. 白血球抗体の検出法 .....                | 168 |
| 2. 薬剤による顆粒球減少症 .....              | 170 |
| 3. 白血球同種抗体 .....                  | 170 |
| 4. 白血球自己抗体 .....                  | 171 |
| V. 血小板系の免疫病 .....                 | 172 |
| 1. 検査方法 .....                     | 172 |
| 2. 薬剤による血小板減少性紫斑症 .....           | 174 |
| 3. 同種血小板抗体による血小板減少症 .....         | 175 |
| 4. 特発性血小板減少性紫斑 (ITP) .....        | 176 |

## 第 14 章 免疫グロブリン, 免疫グロブリン異常症

..... 東京大学内科 今村幸雄...177

|                                                        |     |
|--------------------------------------------------------|-----|
| I. はじめに .....                                          | 177 |
| II. 免疫 globulin の基礎的知識 .....                           | 177 |
| 1. isotypic specificities .....                        | 178 |
| 2. allotypic specificities .....                       | 186 |
| 3. idiotypic specificities .....                       | 187 |
| 4. monoclonal あるいは polyclonal $\gamma$ -globulin ..... | 187 |
| 5. 免疫 globulin の代謝 .....                               | 189 |
| III. 免疫 globulin 異常症 .....                             | 190 |
| 1. 概 論 .....                                           | 190 |
| 2. polyclonal 高免疫 globulin 血症 .....                    | 191 |
| 3. monoclonal $\gamma$ -globulin 血症 .....              | 191 |
| 4. 免疫 globulin fragment 病 .....                        | 196 |
| 5. 免疫 globulin 不全症候群 .....                             | 197 |
| 6. 温度依存性異常免疫 globulin 血症 .....                         | 200 |
| IV. おわりに .....                                         | 201 |

## 第 15 章 先天性免疫不全症候群

—その理論的整理と免疫病理学的意義—

..... 東京大学小児科教授 小林 登...203

|                                               |     |
|-----------------------------------------------|-----|
| I. はじめに .....                                 | 203 |
| II. 免疫の定義とそれに関与する生体因子の整理 .....                | 203 |
| III. 免疫反応の機序 .....                            | 208 |
| 1. A型: 血清抗体を中心とする免疫反応 .....                   | 208 |
| 2. B型: 血清抗体と感作されていない免疫細胞による<br>免疫反応 .....     | 209 |
| 3. C型: 血清抗体と受身に感作された免疫細胞と<br>による免疫反応 .....    | 210 |
| 4. D型: 能動的に感作された免疫細胞による免疫反応 .....             | 210 |
| IV. 免疫病の定義と分類および先天性免疫不全症候群の位置 .....           | 210 |
| V. 先天性免疫不全症候群の理論的な分類 .....                    | 211 |
| VI. 先天性免疫不全症候群を示唆する症状と確認するための<br>主な検査法 .....  | 212 |
| VII. 主な先天性免疫不全症候群 .....                       | 213 |
| VIII. 先天性免疫不全症候群の系統発生学的考察 .....               | 221 |
| IX. Experiment of nature としての先天性免疫不全症候群 ..... | 221 |

## 第 16 章 Anaphylaxis と Chemical Mediator

日本医科大学微生物学・免疫学教授 木村義民...223

|               |     |
|---------------|-----|
| I. はじめに ..... | 223 |
|---------------|-----|

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| II. Chemical mediator としてのヒスタミン    | 223 |
| III. Chemical mediator としてのセロトニン   | 225 |
| IV. Chemical mediator としての活性ペプチド   | 225 |
| V. Chemical mediator としての SRS-A    | 226 |
| VI. Chemical mediator としてのアセチルコリン  | 227 |
| VII. その他の Chemical mediator        | 227 |
| VIII. Chemical mediator の生起に関連するもの | 227 |
| IX. 総括                             | 230 |

## 第 17 章 薬剤アレルギーの発症機序

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| ..... 東京大学物療内科講師 村中正治・他                   | 233 |
| I. Simple chemical compound の抗原性に関する基礎的実験 | 233 |
| 1. Landsteiner, Chase, Eisen らの実験成績より     | 233 |
| 2. ペニシリンの抗原性についての検討                       | 235 |
| II. 臨床面からみた薬剤アレルギーの問題点                    | 237 |
| III. 薬剤の抗原性獲得機構の検討および考察                   | 244 |
| 1. P-K 反応における中和試験の応用                      | 244 |
| 2. Carrier protein の検討                    | 246 |

## 第 18 章 免疫抑制療法の基礎と臨床

|                      |     |
|----------------------|-----|
| ..... 順天堂大学内科教授 塩川優一 | 250 |
| I. 免疫抑制剤の基礎          | 250 |
| 1. 抗体産生機序            | 250 |
| 2. 免疫抑制の方法           | 251 |
| 3. 免疫抑制剤とその作用機序      | 254 |
| II. 免疫抑制剤の臨床         | 257 |
| 1. 慢性関節リウマチ          | 258 |
| 2. 全身性エリテマトーデス       | 260 |
| 3. その他の疾患            | 261 |
| 4. 免疫抑制剤の副作用         | 262 |
| 5. おわりに              | 263 |
| III. まとめ             | 264 |

## 第 19 章 螢光抗体法 東京大学医科学研究所免疫学研究部

|             |     |
|-------------|-----|
| ..... 後藤敦・他 | 265 |
| I. はじめに     | 265 |
| II. 螢光抗体法とは | 265 |
| 1. 原理       | 266 |
| 2. 反応       | 266 |
| 3. 特性       | 267 |
| 4. 目的外の特異螢光 | 268 |

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| 5. 手 順 .....                 | 270 |
| III. 材料の調製 .....             | 270 |
| IV. 反応(染色)法 (staining) ..... | 276 |
| 1. 直 接 法 .....               | 276 |
| 2. 間 接 法 .....               | 276 |
| 3. 補体法, 螢光補体法 .....          | 276 |
| 4. 膜免疫螢光法 .....              | 276 |
| 5. 特殊染色法 .....               | 276 |
| 6. 対照の設置 .....               | 277 |
| 7. 反応標本の保存 .....             | 277 |
| V. 観 察 法 .....               | 277 |

## 第 20 章 Radioimmunoassay の現況と展望

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| ..... 東邦大学内科教授 入 江 実                 | 278 |
| I. はじめに .....                        | 278 |
| II. Radioimmunoassay の原理ならびに条件 ..... | 278 |
| III. Radioimmunoassay の方法 .....      | 280 |
| 1. クロマト電気泳動法 .....                   | 280 |
| 2. 2 抗体法 (2 重抗体法) .....              | 281 |
| 3. デキストラン炭末法 .....                   | 281 |
| 4. タルク法 .....                        | 281 |
| 5. セルローズ粉末法 .....                    | 281 |
| 6. レジン法 .....                        | 281 |
| 7. ゲル濾過法 .....                       | 281 |
| 8. 塩析法 .....                         | 281 |
| 9. アルコール沈澱法 .....                    | 281 |
| 10. 酵素法 .....                        | 281 |
| 11. 固相法 .....                        | 282 |
| IV. Radioimmunoassay の現況 .....       | 282 |
| 1. インスリン .....                       | 283 |
| 2. 生長ホルモン, Growth Hormone, GH .....  | 283 |
| 3. ゴナドトロピン .....                     | 283 |
| 4. 甲状腺刺激ホルモン TSH .....               | 283 |
| 5. 副腎皮質刺激ホルモン ACTH .....             | 284 |
| 6. グルカゴン .....                       | 284 |
| 7. その他のホルモン .....                    | 284 |
| V. Radioimmunoassay の展望 .....        | 284 |

## 第 21 章 免疫電子顕微鏡, とくにフェリチン抗体法

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| ..... 日本医科大学病理学教授 馬 杉 洋 三 | 287 |
| I. いとぐち .....             | 287 |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| II. 標識物が具備すべき条件          | 287 |
| III. フェリチン性状             | 288 |
| IV. フェリチンの作製および精製法       | 288 |
| V. フェリチンと抗体の給性法          | 289 |
| VI. フェリチン抗体結合物と精製法       | 290 |
| VII. フェリチン結合抗体の免疫学的活性の測定 | 292 |
| VIII. 実験手技およびそれに関連する諸問題点 | 292 |
| IX. フェリチン抗体法実施の実例        | 294 |
| X. フェリチン抗体法の改良, 発展について   | 294 |
| XI. あとがき                 | 296 |

## 第 22 章 Hemolytic plaque technique (Jerne 法)

とその応用 大阪大学内科講師 岸 本 進…297

|                     |     |
|---------------------|-----|
| I. はじめに             | 297 |
| II. Jerne 法で検出される細胞 | 297 |
| III. 検出方法           | 298 |
| IV. 本法の免疫学研究への応用    | 302 |
| V. むすび              | 305 |

## 第 23 章 酵素抗体法の応用

—標識法の検討と光顕レベルにおける応用—

新潟大学内科 室 橋 健・他…307

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| I. はじめに                               | 307 |
| II. 材 料                               | 307 |
| III. 実験方法                             | 307 |
| 1. Horse-redish peroxidase (P.O.) の性状 | 307 |
| 2. $\gamma$ -globulin と P.O. の結合 (標識) | 308 |
| IV. 結 果                               | 308 |
| 1. FNPS による結合物の免疫化学的分析                | 308 |
| 2. FNPS による結合物の免疫組織化学的適用              | 309 |
| 3. FNPS による結合物の酵素・抗体モル比と力価            | 310 |
| 4. Glutaraldehyde による結合物を用いた免疫組織化学    | 311 |
| V. 考 按                                | 311 |
| VI. 結 語                               | 313 |

|     |     |
|-----|-----|
| 索 引 | 315 |
|-----|-----|

# 第1章 抗体産生細胞系

天 木 一 太\*

## I. 抗体産生細胞と免疫

抗体産生細胞 antibody-producing cell とは、抗体を産生している、あるいは産生の機能を有している1群の細胞を呼ぶ総称である。Dameshek<sup>1)</sup>は同様の細胞を immunocyte 免疫球と呼び、その母細胞を immunoblast 免疫芽球とし、細胞の機能的命名法であるといっているが、彼はまたこの概念をさらに広げて、抗原を処理する貪食細胞やその情報を immunoblast に与える細胞までを含めて、immunocyte complex ともいっている。いずれにしろ抗体産生細胞という名称はふつうの細胞の命名法とは異なって、機能的命名であるから、どの細胞系のどの段階の細胞が抗体を産生するのかは、別に観察決定しなければならない。

免疫学や免疫異常による患疾についての研究は、近年著しい発展をとげたので、新知見が多いが、同時にまた解決されるべき問題点も著しく多い。とくに免疫化学の発展により、免疫グロブリンについてはめざましい進歩があり、抗体の種類、自己抗体、抗体の性質など、多数の新事実がわかってきたが、これらは結局それらを産生する抗体産生細胞の問題に直接つながっている。

これらの抗体をコントロールすることは、とりもなおさず免疫異常による疾患の治療であ

り、臨床免疫学の重要な目標であるが、これは結局、抗体産生細胞の増殖と機能をコントロールすることである。

ある種の抗体が欠乏していれば、それは免疫不全状態をきたすので、これを増加させるようにしたい。それにはその抗体を産生する細胞を増殖させ、あるいはその細胞の抗体産生の機能を促進するようにすればよいが、それは可能であろうか。

抗体が、あるいは免疫グロブリンが過剰なためにも疾患はおこる。通常存在しない抗体、たとえば自己の細胞あるいは組織に対する抗体が存在すれば、自己免疫疾患になるが、その治療は自己抗体産生細胞を同定し、その増殖、および機能を低下させればよい。このとき、特定の抗体が特定の細胞あるいは細胞系によって作られるか、あるいは、免疫グロブリンの種類と産生細胞の種類、あるいは7S抗体および19S抗体とその産生細胞の関係、およびそれらの細胞に対する薬剤の影響などがわかればまことに都合がよい。抗体活性は通常認められないが、免疫グロブリンが大量に産生されるのは、骨髄腫とマクログロブリン血症である。この場合もその細胞の増殖と機能を抑制することが治療である。

細胞性免疫 cellular immunity, cell mediated immunity とか、細胞性抗体 cellular antibody

\* 日本大学医学部第一内科教授

という語がある。これに対して血清中に検出される抗体は、体液性抗体 *humoral antibody* である。免疫現象の中には、抗体が血清中に検出しないものがあり、このような免疫現象では、反応陽性の動物の血清をとって、反応陰性の動物に輸注することをして、後者の動物に免疫性を移行 *transfer* させることができない。その代表的のものがツベルクリン・アレルギーであり、移植免疫である。ツ反陽性のヒトあるいは動物から、リンパ球あるいは腹腔内細胞を一定数以上集めて、これをツ反陰性のヒトあるいは動物に移注してやると、移注されたヒトあるいは動物のツ反応は陽転する。これを受身伝達 *passive cell transfer* 法という。この方面の知見はまだ非常に少なく不十分であるが、これも抗体産生細胞の側から解決すべき問題である。

自己免疫疾患のうちもっとも確実なものは、自己免疫性溶血性貧血であり、自己抗原である赤血球、それに対する抗体がはっきりしていて、よく研究されている。その抗体の *light chain* は約 1/2 の症例で  $\kappa$  か  $\lambda$  の一方のみからなっていて、*monoclonal* であることが知られている。すなわち、突然変異による一系統の細胞系が考えられ、白血球や腫瘍の細胞ときわめて近いものであり、その同定法が要望される。

## II. 抗体産生細胞に関する問題点

抗体産生細胞について、現在解決の期待される問題点は、免疫学における問題点と同じことになるが、さしあたり解決の要望されているものをあげると、

- i) どの細胞の種類が抗体を産生するか、その芽細胞や増殖と分化の様式
- ii) 細胞の種類によって産生する抗体の種類がさまっているか
- iii) 抗体産生細胞の寿命と抗体産生の期間
- iv) 抗体産生細胞がどのようにして抗原を認識し、抗体を産生するか
- v) 自己抗体産生の機転、細胞種類。自己抗

体産生の原因は抗原の側にあるか、抗体産生細胞の側にあるか

- vi) 自己抗体産生細胞の抑制法などになる。

## III. どのような細胞が抗体を産生する能力があるか

抗体産生細胞の同定法がいろいろあるので、これを用いればその細胞が抗体を産生しているかどうかはわかるが、その方法は特別のもので、いつも行ないうるわけではない。またその方法は細胞像が十分わかるとは限らない。そこで、通常細胞の観察法で、抗体産生細胞がどのような形態を示しているかを考えておくことが必要である。

形質細胞が抗体を産生することは、従来のいろいろの事実から、ほとんど疑いがない。

すなわち、①形質細胞が腫瘍になると、形質細胞腫あるいは骨髄腫といわれ、免疫グロブリンが多量に産生され、血中の免疫グロブリンが著しく増加する。②骨髄の形質細胞をメイ、ギムザ法で観察してみると、しばしば強い好塩基性の細胞質中に大小いろいろの球状体が見え、幾分好酸性に染まっていることがある。これは *Russel* 小体とよばれ、産生されたグロブリン滴であると考えられている。③形質細胞を位相差顕微鏡で少し長い間観察していると、細胞質中にグロブリンの滴あるいは結晶体物質がみられる。その他、④蛍光抗体法でも免疫グロブリンが染め出される。⑤ *Bessis* は形質細胞の特長として、細胞の長軸と核の長軸との角度がほぼ  $90^\circ$  をなすことをあげている。これは細胞中心域に大型の *Golgi* 体がよく発達しているためと考えられる。電顕像でこれが確かめられ、*Golgi* 体は免疫グロブリン産生上重要な機能をもつと想像される。⑥電顕像上の形質細胞の特長は、その上細胞質内に層板状の多数の小胞体の断面が密に配列していることで、その間に散在して小型楕円形の糸粒体が見られる。また細胞質内には *RNA* 顆粒が多数孤在性に、あるいは集合

して認められ、これが強い好塩基性の原因であり、一部は小胞体壁に附着して、粗面小胞体となっている。これらの細胞小器官も抗体あるいは免疫グロブリン産生のためのものである。

形質細胞について、抗体産生の可能性のある細胞はリンパ球である。リンパ球の大多数を占める小リンパ球は、小型の核と少しばかりの細胞質を有しているだけで、いかにも細胞小器官に乏しく、抗体を産生するにはみえない。しかし、リンパ球には幾多の新知見があって、その中には免疫、あるいは抗体産生と関連のあるものが多い。また形態学的に言えば、リンパ球はもっとも容易に形態を変える細胞である。

リンパ球についての新知見を表1にまとめている。

胸管にドレインを入れ、リンパを採取して、リンパ液はもとの動物に返し、リンパ球だけを取り除くと、胸管中の細胞は95%以上が小リンパ球なので、小リンパ球が取り除かれ、その数はラットで、1日 $10^9$ 個になる。数日間これを続けると、胸管中の小リンパ球は著しく低下し、リンパ節および脾の thymus dependent area (リンパ節の皮質の内部、図1)の小リンパ球も著明に減少し、血液中のリンパ球も低下する。そして抗原を投与した場合の抗体産生能力も著しく低下する。

これに同じ純系の動物からとった小リンパ球を注入( $10^9$ 個)してやると、すぐに抗体産生能力も回復する。大リンパ球ではこの効果はない。これによって小リンパ球が抗体産生上重要な役割りを果していることがわかる。

しかしこれだけでは小リンパ球は非特異的に栄養として働いている可能性も否定できないが、このためにはつぎのような実験がある。回復のために注入されるリンパ球がもし抗原たとえばヒツジ赤血球に寛容な動物のものであると、効果がない。つまり特異的に抗体産生の面で働いていることがわかる。

小リンパ球はまた移植免疫と遅延型過敏反応のような細胞性免疫現象にも重要である。たと

表1 リンパ球についての新知見

- a. 再循環説 recirculation theory  
リンパ球は、リンパ節→胸管→血流→組織→血流→リンパ節、と循環している。
- b. 芽球形成 blast cell formation  
PHAを加えて小リンパ球を培養すると小リンパ球→リンパ芽球→リンパ胚球→有糸分裂、増殖
- c. 長寿命と短寿命のリンパ球  
短寿命 (DNA 合成, 有糸分裂が盛んなもの)  

|         |     |
|---------|-----|
| 胸腺      | 70% |
| 脾       | 50% |
| 末梢血     | 20% |
| 腸間膜リンパ節 | 10% |
| 胸管      | 5%  |
- d. 比重の重いリンパ球と軽いリンパ球とリンパ球の多様性
- e. cell transfer 法と遅延型過敏反応
- f. Runt 病, Graft versus host reaction
- g. 胸管より小リンパ球の drainage と免疫不全状態
- h. 胸腺摘出と wasting disease

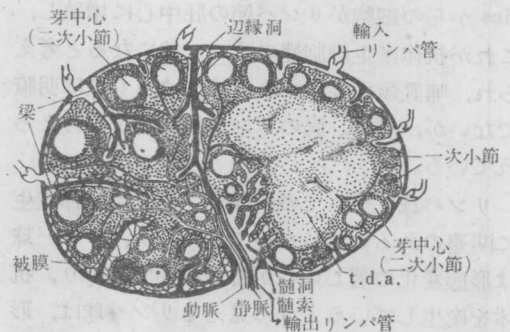


図1 リンパ節と胸腺依存領域 (Humphrey, J.H. & White, R.G.: Immunology for students of medicine 1970年より)

えば、純系のマウスAとBの間にできた $F_1$ 雑種に、純系Aの親マウスの小リンパ球を移注すると、この小リンパ球は $F_1$ 雑種の体内で異物とはされず、排除されないが、Aから移入されたリンパ球は $F_1$ 雑種中のBの抗原を異種と認識して攻撃するため、 $F_1$ 雑種は数日後に死亡してしまう。これに必要なリンパ球の数は $2 \times 10^5$ という少数で効果があるが、大リンパ球で

はその 100 倍を使用しても効果がない。また小リンパ球は死滅した細胞では効果がない。

このようにして小リンパ球は抗体産生にも、細胞性免疫にも重要な役をしていることがわかる。

また、二次免疫反応の場合に、急速に強い抗体産生を行なうことに関係のある、記憶細胞も小リンパ球の中に含まれていることが実験的に知られている。

その他、胸腺摘出後の *wasting disease*, *runt* 病などの実験もあるが、ここには省略する。

なお、リンパ球の *stem cell* は骨髓（胎生時には肝でも）で作られ、これが胸腺に行き、ここでリンパ球の前段階の細胞はリンパ球（短寿命）となり、生下のころにリンパ節、脾に散布されると考えられており、リンパ節では *thymus dependent area* に集まっているが、このリンパ球は長寿命になっている。これが再循環リンパ球である。このリンパ球は細胞性免疫に関係すると考えられており、鳥類では *Bursa Fabricius* からの細胞がリンパ節の胚中心に増殖し、これが抗体産生細胞性のリンパ球になると考えられ、哺乳類では *Bursa* に相当するものは明瞭でないが、扁桃、腸のリンパ組織などが考えられている。

リンパ球についての新知見、とくに抗体産生に関連のあることについて述べたが、リンパ球は形態変化の著しいのが特長の細胞であり、抗体を産生しているように見えるリンパ球は、形態が多少とも形質細胞に類似点のあるものが多い。そこで学者の中には、このような細胞は形質細胞と呼んだ方がよいとしたり、あるいはリンパ球から形質細胞へ移行中のものであろうとしたりするものもある。この点は現在リンパ球にも形質細胞にも、明瞭な定義がないことが支障になっている。

このためにこの中間的形態を示す細胞は人によっていろいろに呼ばれており、とくにこの方面に興味をもっている形態学者以外は、気軽に細胞の呼び方をきめる傾向にある。したがっ

て、文献上細胞の厳密な種類を論じようとする場合には、その文献の上でその細胞がどのような細胞を意味しているか考慮してみる必要がある。

リンパ球は、他の血球と違って、細胞形態に多形性の大きいことが特長であることはすでに述べたが、末梢血中のリンパ球についてみても、ほとんど細胞質のないような小リンパ球、大型で広く、明かるい細胞質を有する大リンパ球、およびそれらの中間の中リンパ球があり、アズール顆粒を有するものもある。

また正常血液中には少ないが、ウイルス疾患などでは、好塩基性が強く、やや大型で、核が偏在し、ふつう異形リンパ球と呼ばれている細胞もある。

リンパ節の中のリンパ球系と思われる細胞は、血中のリンパ球とはかなり違っていて、リンパ節の塗抹標本でみると、もっとも多いのは小リンパ球である。腫張しているリンパ節はすでに何かに反応しているリンパ節であり、正常の、反応していないリンパ節では、ほとんど腫張はなく、リンパ球は 95% 以上が小リンパ球で、少数の細網細胞があるにすぎない。

抗原あるいは異物で刺激すると、数日後領域のリンパ節は腫張し、細胞は数を増し、大型および中型の好塩基性の強い細胞質をもった、リンパ球系と思われる細胞が多数現われる。また一部有糸分裂像もみられる。

組織像でみるとこれらの細胞は主として皮質に増加している。これらの大型、中型のリンパ球系の細胞は、核が大型で、構造は微細、細胞質の好塩基性が強いところから、血液中の大、中リンパ球とはまったく異なったものであり、著しく大型のものは核小体も目立って大きく、リンパ胚球（天野ら、その他多くの名称がある）とよばれ、それよりやや小型、1～2 個の小型の核小体をもつものはリンパ芽球といわれることが多い。これらの細胞はリンパ球系の細胞が抗原あるいは異物に反応している表現であり、一部はリンパ球の増殖を意味するが、一部