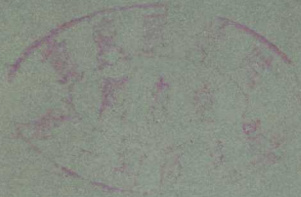


炎症学叢書 6

臓器炎とその疾患モデル(1)

1978年4月20日



炎症学叢書

監修

大阪大学教授 山村雄一

熊本大学教授 林秀男

編集

京都大学教授 安平公夫

東北大学教授 鶴藤丞

東京大学物療内科 水島裕
京都大学講師



全 7 卷



医学書院

M. 999

11123

炎症学叢書 6

臓器炎とその疾患モデル(1)

<検印省略>

¥ 7,800

1976年4月1日発行 第1版第1刷

監修者 山村雄一・林 秀男

発行者 株式会社 医学書院

代表取締役 金 原 元

東京都文京区本郷 5-24-3

郵便番号 113-91

電話 (03) 811-1101

横山印刷・学術写真製版・馬場製本

3347-15806-0305

王子製紙 / 春日井上質 / A44 5kg

日本加工製紙 / 特アート / A46.5kg

炎 症 学 叢 書

編 者

一 柳 井 山 東京大学大

民 表 林 東京大学大

著 者

大 公 平 突 東京大学大

志 野 健 東京大学大

谷 嘉 永 東京大学大

全 7 卷

1. 炎症反応
2. 炎症の Chemical Mediator
3. 慢性炎症と免疫
4. 炎症動物実験法
5. 抗炎症剤
6. 臓器炎とその疾患モデル (1)
7. 臓器炎とその疾患モデル (2)

創 書 学 図

炎症学叢書 6

臓器炎とその疾患モデル(1)

執筆

広島大学学長	飯島宗一
京都大学教授	安平公夫
金沢大学教授	倉田自章
大阪市立大学助教授	北条憲二
大阪市立大学病理学	平峯千春
九州大学教授	森良一
九州大学神経内科	川浪祥子
日本大学教授	波多野道信
東海大学教授	有森茂
東京大学物療内科	松村則幸
大阪市立大学教授	山本祐夫
京都大学教授	濱島義博
日本大学病理学	大和田篤雄
九州大学助教授・歯学部	古賀敏生
愛知医科大学教授	青木重久
神戸大学教授	京極方久
京都大学ウイルス研究所	鈴木司郎
旭川医科大学教授	板倉克明
日本大学内科	沢田滋正
日本大学教授	天木一太

(執筆順)

(内部交流)

医学書院

HANDBOOK OF INFLAMMATOLOGY

Volume 6

SYSTEMIC INFLAMMATIONS AND THEIR EXPERIMENTAL MODELS (1)

Supervised by

YAMAMURA, YŪICHI, M.D.

*Professor of Internal Medicine, Medical
School, Osaka University*

HIDEO HAYASHI, M.D.

*Professor of Pathology, Kumamoto University
School of Medicine*

Edited by

KIMIO YASUHIRA, M.D.

*Professor of Chest Disease Research Institute,
Kyoto University*

SUSUMU TSURUFUJI, Ph.D.

*Professor of Faculty Pharmaceutical Science,
Tohoku University*

YUTAKA MIZUSHIMA, M.D., Ph.D.

*Physical Therapy and Medicine, Faculty of Medicine,
University of Tokyo*

© First Edition, April 1976

IGAKU SHOIN Ltd. TOKYO

Printed & Bound in Japan

刊行によせて

炎症は病理学における最も大きな課題の一つである。臨床医学的に考えても、炎症を除いては疾病論は成立しないことであろう。

だが、炎症は生理的な課題でもある。炎症の過程は生体の示す防衛機序の一つと考えられるからである。炎症という過程がおこらないときには、外来性の侵入物は生体内に長くとどまり、微生物は増殖を続け、炎症がおこるときよりもはるかに大きな傷害を生体を与えることであろう。

それにもかかわらず、炎症は病理学においても、疾病論においても重要な位置をしめている。炎症そのものに本来非合目的な要因が内在しているのであるのか、炎症反応にゆきすぎがあるために病変をひきおこしてくるのか、それとも未知の原因があるのか、興味のある問題である。

炎症が包括する生物学のおよび医学的問題の広さと深さを考えてみると、炎症学という学問の一つの分野を考えてよいのではないか。癌や肉腫に関してはすでに腫瘍学という分野が確立し、癌専門医が登録されている国もある。アレルギー学や臨床免疫学が独立した学問の一分野であるならば、炎症学も一つの分野として成立するはずである。

炎症学叢書全7巻は炎症学の確立を目ざし、炎症学の広さと深さ、あるいは生物科学から基礎臨床医学全般にわたる問題点を総括的に明らかにしようとしたものである。本叢書が近年における炎症学の進歩を正確に紹介するとともに、将来に対する飛躍的発展の礎石となることを祈りをこめて期待する。

1975年2月

山村雄一

林秀男

序

疾患の美しいモデルは、その疾患の病像、経過などの徹底した分析、動物の反応についての豊富な知識、材料や手段の選択における“勘”などの駆使された実験の積み重ねによって得られるものである。一旦モデルが出来上れば、疾患の成因の理解に格段の貢献をするばかりでなく、その治療法の開発に大きな力を発揮する。

あまたの疾患モデルのうち、本巻にはアレルギー性と理解されているもののみが集められた。それはアレルギーを伴う疾患のすべてを網羅するものでは勿論ない。病変発生的手段として免疫学上の手法が使用され、これが疾患発生に基本的な貢献をしていると理解されるモデル実験のうち、その代表的なものが搭載されている。始めにとりあげられた実験的アレルギー性臓器炎は、臓器エマルジョンに Freund のアジュバントを付して同系動物を感作し、これによって該当する臓器のアレルギー性炎症を惹起させる実験の一群を指している。今日では抗原の精製、高感受性動物の選択により、必ずしもアジュバントの添加を必要としなくなった。それ故特別のカテゴリーの設定は不必要となりつつある。

自己免疫性疾患に関しては、今日尚その病像、発生機序の正しい理解が確立されているとはいいい難い。個体の自己成分が抗原となって起こってくる疾患を“自己免疫性”と呼ぶのであれば、元来は“自己”であるべき組織成分が、何らかの機転で“非自己”性を獲得するか、あるいは特定の自己成分に対して非機能的であった免疫系が、突然その機能を獲得するか、この2つ以外にはその成立の方法がないように思われる。免疫欠損動物における実験は、この領域での新しいモデルを提供するものとして期待されている。

1976年2月

安 平 公 夫

目 次

第1章 序論：モデル実験の意味するもの	飯島宗一	1
1. 動物実験の体系		1
2. モデル実験の諸類型		3
a. 病変模写		3
b. 疾患模写		4
c. 病因模写		5
3. 動物実験における距離の認識		6
4. むすび		8
第2章 アレルギー性臓器炎の実験の進歩	安平公夫	9
A. 実験的アレルギー性臓器炎の意味		9
B. アレルギー性臓器炎の実験発生と問題点		10
a. 発端		10
b. Freund のアジュバント		11
c. 動物の感受性		13
d. 抗原と抗体		13
e. 細胞性免疫の関与		15
f. immune deviation		16
C. 残された問題点		19
第3章 実験的アレルギー性臓器炎の抗原	倉田自章	24
A. 臓器アレルギー性炎作製の条件		24
B. 組織特異抗原		25
C. 各臓器炎モデルの抗原		27
a. 神経系		27
b. 眼球		30
c. 唾液腺・涙腺		30
d. 甲状腺		31
e. 副甲状腺		32
f. 胸腺・筋肉		32
g. 心臓		33

8 目 次

h. 肺 臓	33
i. 肝 臓	34
j. 脾 臓	35
k. 消化 管	35
l. 腎 臓	36
m. 副 腎	39
n. 性 腺	39
o. 皮 膚	40

第4章 実験的アレルギー性臓器炎46

I. アレルギー性甲状腺炎北条憲二・平峯千春...46

A. 実験的アレルギー性甲状腺炎46

1. 実験的アレルギー性甲状腺炎47

a. 甲状腺病変の推移48

b. 諸種 immune parameter の変動51

c. 胸腺摘出 (TX) と Fabricius 嚢摘出 (BX) の影響53

2. 感作細胞移入による甲状腺炎55

3. 血清抗体移入による甲状腺炎58

B. 自然発生の自己免疫性甲状腺炎60

II. アレルギー性胸腺炎森 良一・川浪祥子...68

A. 重症筋無力症の病理68

a. 筋組織の変化68

b. 運動神経・筋接合の変化69

c. 胸腺の変化69

B. 胸腺の異常及び自己免疫と重症筋無力症70

C. 実験的筋無力症72

D. 神経・筋伝達を抑制する胸腺の液性因子76

E. 重症筋無力症における細胞性免疫77

III. 実験的膜性腎炎波多野道信...83

A. 免疫複合物の形成85

B. 腎糸球体の構造上の特異性87

C. immune complex nephritis89

a. 急性型90

b. 慢性型93

D. low level antibody response 群94

a. 膜性糸球体腎炎94

b. 増殖性糸球体腎炎97

E. 膜性（増殖性）糸球体腎炎と immune complex nephritis	98
IV. アレルギー性筋炎	有森 茂 101
A. 筋肉感作系アレルギー性筋炎	102
B. 胸腺感作系アレルギー性筋炎	110
C. その他の実験的筋炎	110
D. 筋膜感作アレルギー性筋炎	112
a. 筋膜分離法	112
b. 分離筋膜の化学組成	114
c. 分離筋膜の形態	114
d. 分離筋膜の溶解法	115
e. 分離筋膜の感作	116
f. 筋膜感作アレルギー性筋炎の病像	118
g. 筋膜感作アレルギー性筋炎の移入実験	121
E. 実験的アレルギー性筋炎の周辺と意義	127
V. 実験的ベーチェット病	松村則幸 132
A. 実験方法	132
B. 実験成績	134
a. 感作ウサギの経過	134
b. 組織所見	135
c. 血清学的検査	140
C. 考案	141
第5章 蛋白抗原によるアレルギー性臓器炎	148
I. 実験的ルポイド肝炎	山本祐夫 148
A. ルポイド肝炎	148
B. 肝特異抗原による免疫性肝炎	149
a. 肝特異抗原	149
b. 実験的慢性肝炎の作製	150
C. 卵黄感作による免疫性肝炎	151
a. DNCB 皮膚反応と肝病変	151
b. 肝組織蛋白による細胞性免疫の成立	152
c. 免疫抑制剤の影響	153
II. 実験的ループス腎臓炎	濱島義博・大和田篤雄 155
A. 実験的抗核抗体発生の試み	156
1. 変性 single-stranded DNA・M-BSA 複合体	157
a. DNA の変性	157

10 目 次

80	b. 螢光抗体法による証明	159
101	2. 細菌性 LPS もしくはリピッド A の免疫による抗核抗体の証明	160
801	B. ループス様腎炎の証明	161
101	1. ループス様腎炎組織像	164
101	a. 光学顕微鏡所見	164
101	b. 電子顕微鏡所見	166
111	c. 螢光抗体法による所見	166
111	2. 他臓器の組織学的検索	167
111	C. はたしてループス様腎炎といえるか?	168
	第 6 章 細菌性抗原アレルギー性臓器炎	172
81	I. 実験的関節炎	172
111	A. アジュバント関節炎	古賀敏生 172
111	1. 結核菌ロウ D の免疫原性とアジュバント活性の発症における役割	172
121	a. 水溶性成分の探索	173
121	b. アジュバント活性の役割	175
131	2. ツベルクリン蛋白の発症力の検討	176
131	3. 水溶性成分に対するラットの免疫応答	178
131	a. 細胞性免疫と関節炎の成立進展との関係	178
141	b. 血中凝集抗体価の変動	180
141	4. 結核菌属以外の諸種細菌細胞壁及びその水溶性高分子量成分の関節炎誘起活性	182
141	a. グラム陽性菌細胞壁の関節炎誘起活性の検討	182
141	b. 細菌細胞壁由来の水溶性成分の関節炎誘起活性の検討	184
141	5. 関節炎誘起に関与する共通な化学構造について	186
141	B. 腸内細菌内毒素による関節炎	青木重久 193
141	1. 慢性関節リウマチの病理	194
141	2. 感染免疫と実験的関節炎	196
141	a. 感染因子による関節炎	197
141	b. 免疫反応による関節炎	197
141	3. 腸内細菌内毒素による関節炎	199
141	a. 関節炎の作り方	199
141	b. 病理学的変化	200
141	c. 血清自己抗体	203
141	d. 免疫組織学的検討	207
141	e. 関節炎における腸内細菌内毒素成分の役割	208
141	f. 発生機序について	211

II. リウマチ熱の実験病理学的研究	京極方久	215
1. はじめに——リウマチ熱と溶連菌感染		215
2. 個体の感受性		217
3. リウマチ熱の動物実験——岡林・Murphyの仕事を中心に——		217
4. リウマチ熱と溶連菌の“種”		218
5. リウマチ熱と溶連菌の体成分		219
6. 血中溶連菌抗体と心筋傷害		221
7. 自然界の交差抗原性		223
8. 溶連菌抗体の細胞傷害性についての <i>in vivo</i> の実験		223
9. 溶連菌抗体の細胞傷害性に関する <i>in vitro</i> の実験		228
10. 溶連菌抗体(液性)の傷害作用の <i>in vivo</i> における可能性に ついて		235
11. 心筋傷害における細胞性傷害の可能性について		236
12. 心筋傷害が先か, 弁膜障害が先か		240
13. リウマチ熱のマーカー Aschoff 体について		240
14. 臓器血管床の役割		243
15. 関節病変その他		245
第7章 ウイルス感染時のアレルギー性臓器炎		253
I. リンパ球性脈絡髄膜炎	鈴木司郎	253
A. LCM ウイルス		254
B. LCM ウイルスによる疾病		255
II. ミンクアリューション病	板倉克明	260
A. AMD の病変		261
a. 臨床ならびに検査所見		261
b. 病理解剖学的所見		262
B. AMD の本態		263
C. AMD 病変の発症機序		266
a. 腎炎の発症機序		266
b. 動脈炎の発症機序		266
c. 過 γ -グロブリン血症の発症機序		267
D. 疾患モデルとしての AMD		268
a. 糸球体腎炎のモデルとして		268
b. Monoclonal gammopathy のモデルとして		269
c. 自己免疫疾患のモデルとして		269
d. 動脈炎のモデルとして		269

12 目 次

e. Chediak Higashi 症候群のモデルとして	270
f. slow virus 感染症のモデルとして	270
III. ニュージージーランドマウス病	沢田滋正・天木一太 273
A. NZB マウスとは	273
1. 系統について	273
2. 自然発育歴及び病変	274
a. NZB	274
b. B/W マウス	276
B. ウイルスと遺伝からみた発生機序	277
C. 免疫異常からみた発生機序	279
1. 免疫応答の異常	279
2. 胸腺, T cell の異常	281
3. 自己抗体産生 B cell	284
4. 自己抗体産生機序	285
a. 新生児期胸腺脾摘除	285
b. 脾細胞移入実験	286
索 引	291

第1章

序論：モデル実験の意味するもの

1. 動物実験の体系

ヒトの病気の探求に用いられる“動物”には、① 野生の動物、② 家畜、③ 実験動物が大別される。このうち、野生動物や家畜では、それらの動物に“自然に”おきる病気が観察、研究の対象になるのであり、それをヒトの病気と比較する事によって、はじめてヒトの病気の探求とのかかわりが生ずる。即ち**比較病理学**の立場である。これに対して実験動物といわれるものは、文字通り“実験”，即ち、意図され、計画されたモデル的試験に供される動物であり、そこに観察される病気あるいは病変は、なんらかの意味で“人工の”ものである。普通家畜と考えられているイヌやネコなどでも、このような実験対象に供される場合には実験動物であり、また野生動物や家畜に自然発生する病気であっても、それが実験室で意図的に再生産されるように準備され、観察されるときには、それらの動物は、それが持つ病気と共に実験動物化されたものという事が出来る。

ところで、実験動物を tool として病気をモデル的に探求する場合、モデル化されるべき対象は、病因、病変及び疾患に大別されるといってよい。即ち、**病因模写**、**病変模写**、**疾患模写**が病気のモデル化にあたっての主なカテゴリーであり、病理学はそれらの手順を通じて、特に**病因論**と**病理発生** (pathogenesis) の解明に関心を寄せるものである。一方、tool と

2 第1章 序論：モデル実験の意味するもの

しての実験動物には、それを一種の素材として成り立つモデルが、ヒトの病気のモデルであり得るという可能性が予見されていなくてはならない。それは、実験動物がほかならぬ“動物”であるという点で、一種の動物である“ヒト”と共通する事を大枠の基盤とするものであり、根本的には比較動物学の知識を基礎にすえるものである。それと同時に動物実験が動物実験たりうる所以は“分析が可能である”という事であり、そのモデル分析をすすめるため、実験動物そのものの要素構成が積極的に把握される必要がある。Russell 及び Burch (1959) が、実験動物の生物学的状態を、遺伝子型 *geno-type*、表現型 *phenotype* 及び演出型 *dramatype* の諸要素としてとらえたのはその意味である。この三要素は、遺伝子型に发育環境 *developmental environment* が作用して表現型が現出し、表現型に近接環境 *proximate environment* が影響して演出型が決定されると見做される。彼等は演出型が一定であることがある実験動物についての望ましいあり方であるというが、一定というよりも、諸要素及びその相互関係が既知数として与えられることがモデル分析の条件であり、その条件をより完全にみたす実験動物のあり方が、“*gnotobiot*”であろう。*gnotobiot* または *gnotobiotics* という言葉は Reyniers (1949) によって無菌動物 *germfree animal* 及びそれに既知の微生物が含まれる動物に対して用いられたものであるが、言葉の本義からいえば *known-life* であり、理想的には遺伝子型、表現型、演出型のそれぞれ及びそれらの関係がすべて知られている実験動物ということではなくてはならない。

しかし、モデル化ということは本来一種の抽象であるから、tool である実験動物もモデル化の対象の如何、あるいはモデル化の意図の如何によつては、人工的に加工された動物あるいは自然に生じた奇形の動物であつて、ある種の生物学的条件が著しく抽象化されたものの方が tool としてより有用なことがある。ヌード・マウスや放射線照射動物、キメラ、パラボオーゼ等々はこの種のものである。

2. モデル実験の諸類型

以上ごく簡単に、動物を tool とする病気のモデル実験、実験モデルのシステムについて概説したが、以下“炎症”の実験的探求、モデル的探求についてあらましを考察することとしよう。

a. 病変模写

炎症の実験的研究のなかで、普通最も頻繁に企てられるものは、病変模写であるといつてよいであろう。もっとも古典的な炎症研究の実験的アプローチは Cohnheim による“滲出”の観察であったが、ここに病変模写というのは、例えば“滲出”という病変の動物における実験的再現をいう。Cohnheim は周知のようにこの目的のため、カエルの腸間膜に対する化学的刺激を用いたが、それは生体的観察の便のためであった。すなわち、病変模写においては、たんに動物に病変を再現するばかりでなく、何の目的でその病変を再現するかによって、それを再現する方法、再現に用いる動物、再現せしめる臓器・組織などが選択される。と同時に、問題とする病変が再現しうる限りにおいて諸条件がより単純であることが、分析をすすめるうえにおいて有利であるから、病変の惹起方法、病変の場ができるだけ複雑でないことがこの場合の一般的要件であり、また病変の背景としての組織、臓器あるいは動物についての一般的知識があらかじめ豊富であることも重要な条件である。滲出現象の再現についていえば、カエル、マウス、ラット、ウサギ、モルモットなどごく普通の実験動物の、皮下、腸間膜など単純な組織が選ばれ、惹起の方法も熱刺激、単純な化学的刺激、あるいは卵白、血清などいわば普通の抗原刺激が好んで用いられるのはこのためである。しかし、どんなに諸条件が単純であっても、再現されたモデル的病変は、当然その諸条件の支配下にあることはいうまでもない事であり、それを顧慮することなしに得られたデータをいきなり一般化し、あるいはヒトの同様の病変にあてはめることはできない。

同じく“病変模写”であっても、ある種の病変はかなりの前提操作を加えなければ簡単には再現できない。例えば“空洞”の実験的形成などはそ