

氏 名 加 藤 邦 夫

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 35 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項

研 究 科 ， 専 攻 の 名 称 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
内 科 学 系

学 位 論 文 題 目 数 種 近 交 系 マ ウ ス を 用 い た ア ナ フ イ ラ キ シ
ー ・ シ ョ ッ ク に 関 す る 細 胞 形 態 学 的 研 究

指 導 教 官 東 北 大 学 教 授 中 村 隆

東 北 大 学 教 授 赤 崎 兼 義

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 中 村 隆

東 北 大 学 教 授 赤 崎 兼 義

東 北 大 学 教 授 黒 屋 政 彦

東 北 大 学 教 授 諏 訪 紀 夫

論文内容要旨

研究目的

アナフィラキシー・ショック(以下ア・ショックと略記)に関する血清免疫学的或いは生理化学的研究は多々あるが、それを細胞形態学的方面から解析せんとする試みは、本邦は勿論諸外国に於ても比較的乏しい。赤崎等は、過去 18 年間、細網内皮系統に関する多方面にわたる細胞学的乃至形態学的基礎的研究を行なつて来たが、その根拠にもとづき、ここに先ずア・ショックと網内系細胞との関連の有無を検討、これを出発点としてア・ショックをめぐる種々の問題を細胞形態学的に追求すべく企図したのが本実験である。

研究経過

ア・ショックを論ずる場合、先ず最も問題とされるものは、先天的因子と後天的因子、即ち種族差、系統差、個体差、或いは年令差(又は月・日令差)、生存環境差等であろう。そこで先ず、

表 1 第
卵白アルブミンによるア・ショック実験
用マウスの条件

近交系マウス系統名	発起数	日令	体重	
白色系	CFW/A*	20	90日未満	20g前後
	ss*	9		
	SM/A*	19		
	dd/Toh*	17		
有色系	ddxC ₃ H F ₁ *	19		
	C ₃ H ⁺	10		
	C ₅₇ Bl ⁺	20		

+は東北大学御産 Xは大沢飼育場産
*は実験動物中央研究所産 人は佐藤研究所産

A) 上述因子のうち、近交系マウス(第1表)を選ぶことにより系統差を、出生後 90 日例を基準とすることにより日令差を、飼育条件を一定にすることにより環境差を殆んど無視し得る条件にあるマウスに対し、卵白アルブミンを用いたア・ショック実験を施行、系統差にもとづくア・ショック感受性の差異を観察すると共に、
B) これらマウスに於ける全身網内系賦活状態の一指標たりと目されている皮下組織球の賦活状態の如何、すでに抗体産生細胞として主張されている血管周囲或いは外膜位に存する細胞の態度、更にア・ショックと重大な関係を有する調節系臓器の一つと見做されている副腎所見等々につき検討し、これと a) 系統差、b) 日令差による関係についても若干の考察を行なつた。

研究成績

A) ア・ショック実験

実験結果をたやすく理解する為の目安として、ア・ショック死亡率及び死に至る迄の経過時間をもととして、ア・ショック感受性の総括的吟味を行ない、次の結果を得た。

1) 死亡率(第2表)

イ) 白色系近交系マウス(CFW/A, ss., SM/A, 及び dd/Toh)は、有色系マウス(dd×C₃HF₁, C₃H, 及び C₅₇Bl)に比しア・ショック死亡率が著しく高い。ロ) 白色系マウス相互間には、著しい差異を認め難い。ハ) 有色系マウス相互間に於いても、ほぼ同様のことが云える。これを簡略化すれば次の如くである。即ち CFW/A > ss ≈ SM/A > dd/Toh ≧ dd×C₃HF₁ > C₃H > C₅₇Bl。

2) 致死時間(第3表)

イ) 白色系近交系マウスは、有色系近交系マウスに比し、致死時間がかかなり短い。ロ) 白色系マウス相互間には、著しい差異を認め難い。ハ) 有色系マウス相互間に於いても著差を認めない。

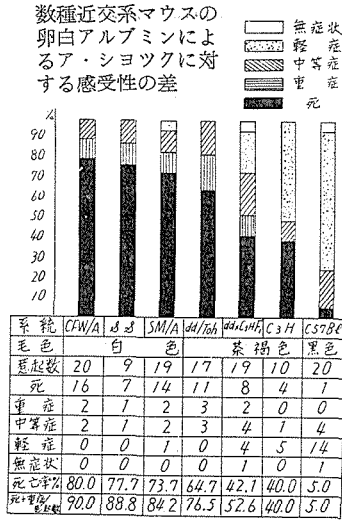
これを簡略化すれば次の如くである。即ち CFW/A < dd/Toh < SM/A ≈ ss ≪ dd×C₃HF₁ < C₃H < C₅₇Bl

以上から次のことが推定される。

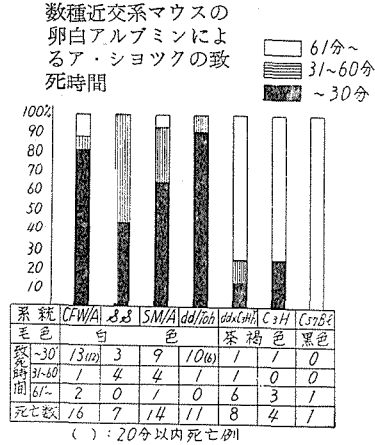
3) ア・ショック感受性

イ) 白色系近交系マウスは、有色系近交系マウスに比し、ア・ショック感受性が著しく高い。
ロ) 白色系マウス相互間に於いては著しい差異を認め難いが、CFW/A は他よりもやや強い。

第 2 表



第 3 表



ハ) 有色系マウス相互間に於いては C₅₇Bl は dd×C₃HF₁, C₃H よりもやや弱い。これを集約すると次の如くである。CFW/A>ss⇒SM/A>dd/Toh>>dd×C₃HF₁>C₃H>C₅₇Bl

B) 自然汚染環境飼育下に於けるマウスの系統差にもとづく諸変化について

抗体産生系説として、今日網内系説と血性外膜形質細胞系説(天野)が重視されている。皮下組織球はかかる全身網内系の機能状態を代表すると見做され、又皮下神経周囲の細血管外膜位乃至周囲細胞(著者の仮称)は天野の主張する血管外膜形質細胞に相当するものの如くである。一方副腎は今日抗体産生機構に重要な役割を演じていると目されている。そこで、これらとア・シヨックとの関係の有無を解析する為、自然汚染環境飼育下の近交系マウス相互間に於けるこれらの差異及び日令差にもとづく変化を追求した。

実験動物としては、日令 30, 90, 及び 180 日前後の近交系マウス(CFW/A, SM/A, dd/Toh, C₃H, C₅₇Bl) の雄計 33 匹を用いた。(詳細は第 8 表)

観察方法: イ) 皮下組織球: マウスの正中背部皮下組織の May-Giemsa 染色をほどこした伸展標本で細胞形態学的に観察した。ロ) 血管外膜位乃至周囲細胞: マウスの側背皮下神経周囲小血管を皮下組織と共に採取して伸展標本となし、上述の如く観察した。ハ) 副腎重量: 左側副腎重量を torsion-balance で測定し、これと体重との重量比を算定した。

a) 近交系マウス相互間に於ける諸変化の差異について。

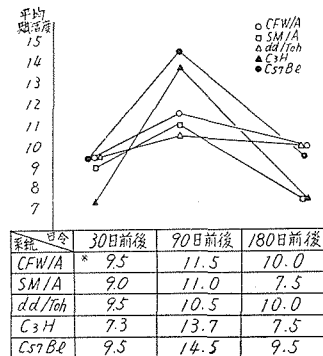
1) 約 90 日令の皮下組織球賦活度(第 5, 8 表)は各判定指標(第 4 表)の得点の総和を表わす。

第 4 表 皮下組織球賦活度判定基準

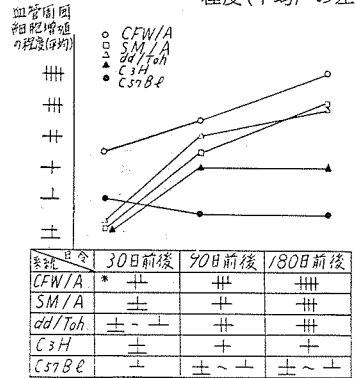
	1. 細胞総数	2. 前組織球	3. 葉状群在傾向	4. 小型四形組織球	5. 核多形像
0	平常の下限	とくに認めない	とくに認めない	とくに認めない	とくに認めない
1	平常の上限	乏しい	乏しい(2-3%の群在)	乏しい	軽度
2	比較的多数	比較的多数	小さくない(10%以上の群在)	散在性	やや高度
3	かなり多数	かなり多数	かなり多数(10%以上の群在)	かなり多数	かなり高度
4	極めて多数	極めて多数	極めて多数(10%以上の群在)	極めて多数	極めて高度

第 5 表

自然汚染環境下における数種近交系マウスの皮下組織球平均賦活度の差



第 7 表
自然汚染環境下における数種近交系マウスの血管周囲細胞増殖の程度(平均)*の差



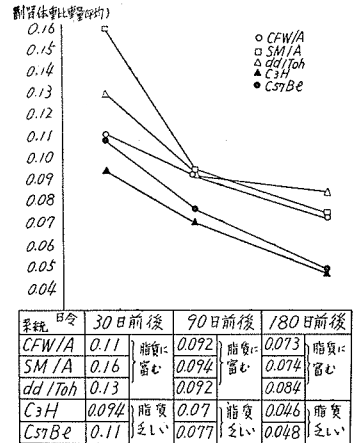
第 6 表
血管周囲細胞増殖の程度

±	異常なし
+	軽度腫大
++	腫大、剥離、球形遊離化
+++	円形遊離化目立つ
++++	多量に乳斑様増殖巣
+++++	乳斑様増殖巣目立つ

第 8 表 日令にもとづく副腎重量皮下組織球賦活性および血管周囲細胞増殖の程度の変化

日令	CFW/A				SM/A				dd/Toh				C3H				C57Bl			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
30	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
90	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
180	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4

第 9 表
自然汚染環境下における数種近交系マウスの副腎重量/体重平均*(の差)



第 10 表 数種近交系マウスのア・シヨック死亡率、皮下組織球平均賦活性、血管周囲細胞増殖程度(平均)及び副腎重量/体重(平均)の相互対比(90日例)

系統	白色系				有色系	
	CFW/A	SM/A	dd/Toh	ddxC3H	C3H	C57Bl
ア・シヨック死亡率%	80.0	77.7	73.7	64.7	42.1	5.0
皮下組織球賦活性	+	+	+	+	++	++
血管周囲細胞増殖程度	++	+	+	+	+	±
副腎重量/体重	0.092	0.094	0.092	0.07	0.077	

イ) 白色系マウスは、有色系マウスに比し皮下組織球賦活性がかなり低減している。ロ) 白色系マウス相互間、並びに有色系マウス相互間では何れも有意の差を認め難い。

2) 血管周囲細胞の増殖の程度(第 7, 8 表)

血管外膜位乃至周囲細胞の増殖程度を、仮りに設けた判定基準(第 6 表)に従って判定した。これを要約すると次の如くである。

イ) 白色系マウスは、有色系マウスに比し、血管周囲細胞増殖の程度が強い。ロ) 白色系マウス相互間では有意の差を認め難いが、CFW/A は SM/A, dd/Toh に比し、やや強い。ハ) 有色系マウスでは、C57Bl は C3H に比し、やや弱い。すなわち、これを簡略化すれば次の如くである。 CFW/A > SM/A ≒ dd/Toh ≧ C3H > C57Bl

3) 副腎重量/体重(第 8, 9 表)

イ) 白色系近交系マウスは、有色系近交系マウスに比し、副腎重量/体重が大きい。ロ) 白色系マウス相互間には、有意の差を認め難い。ハ) 有色系マウスについても同様のことが云える。

以上を総括し各種近交系マウスに於けるア・シヨック死亡率と上述諸変化との関係を示せば第

10 表の如くである。

b) 各種近系マウスの日令差にもとづく諸変化の差異について

1) 皮下組織球賦活度 (第 5, 8 表)

イ) 皮下組織球賦活度は, 90 日例が最高, 次いで 180 日例, 30 日例が最も低い。ロ) このことは, 白色系たると有色系たるとの別なく, 各種近交系マウスについて云えるものである。

2) 血管周囲細胞の増殖の程度 (第 7, 8 表)

イ) 白色系では血管外膜位細胞の増殖の程度は, 180 日例が最高, 次いで 90 日例, 30 日例が最も弱い。ロ) 有色系では, 日令にもとづく変化は著明でない。

3) 副腎重量/体重 (第 8, 9 表)

イ) 副腎重量/体重は, 180 日例が最低, 次いで 90 日例, 30 日例が最も高値を示した。ロ) このことは白色系, 有色系の別なく云えることである。ハ) 白色系は有色系よりも各日令を通じて高値を示した。

結 論

1) 数種近交マウスについて卵白アルブミンによるア・ショック実験を行ない, 死亡率及び致死時間をもととして, これらマウスの系統差にもとづくア・ショック感受性の差異を検討した所, ア・ショック感受性は白色系と有色系との間に著しい差異を示し, 白色系マウスでは, 総体的に, 有色系マウスに比しア・ショック感受性の著しく高いことが判明した。このことは, 既に指摘されている如く, ア・ショックに関する先天的因子, とりわけ系統差の関与の重要性, ひいてはア・ショックと発色遺伝子との間に密接な関連の存在することを改めて認識させるものである。ただここで興味あることは白色系近交系マウス dd と有色系近交系マウス C_5H との雑種第 1 代 F_1 の示すア・ショック感受性が白色系と有色系とのほぼ中間にあることであつた。

2) a) ア・ショック感受性と皮下組織球賦活度との関連は実験結果のみから見た所では, 特に並行するものではなく, むしろ反つて逆相関を示しており, この点から判断する限り, ア・ショック発現機序に対し網内系は少なくとも第一義的意味を有しないものと解釈された。

b) ア・ショック感受性と血管周囲細胞の増殖の程度とは順相関を示すものであり, このことからア・ショック発現機序に関する血管周囲細胞の有する役割が改めてここに認識される必要がある。唯上述の点に鑑み, これら細胞の本態乃至由来については厳格な細胞学的根拠を要するものである。

c) ア・ショック感受性と副腎重量/体重の間にも, また同様の順相関が存在するものの如く思われた。このことはア・ショック発現機序に関する調節系の関与の重要性を裏書きする形態学的根拠の一つと考えられる。

3) 日令差にもとづく諸変化を観察した所, 白色系マウスに於いては日令の経過と共に a) 血管周囲細胞増殖の程度が漸次明らかに高度となり, 又 b) 副腎重量/体重が明らかに低減した。此の事実はア・ショック発現頻度が若年者に比し高年者に於いてより屢々高値を示す臨床的事実と一脈相通するものである。このことは又, 自然汚染環境に起因する獲得性非特異性抵抗因子の生成をめぐる諸問題との興味ある関連を暗示するものと云えよう。これに対し有色系マウスに於いては, 副腎重量/体重は日令の経過と共に漸次明らかに低減するにも拘らず, 一方血管周囲細胞増殖の程度は日令の経過に左右されることなく, 各日令層なべてほぼ同様の所見を呈した。このことは発色因子にからむ先天的因子と, 例えば副腎に代表される調節因子との複雑なからみ合いの上に成り立つものの如く, この点に関しては更に検討を重ねる必要があろう。

4) 体質の形態学的分析の手掛りについて, 比較的遺伝子が均一化されていると考えられる数種近交系マウス, 特に白色系と有色系との間に, 又日令差によつて, 上述の如く, 皮下組織球賦活度, 血管外膜位乃至周囲細胞, 副腎重量/体重等々に興味ある差異が明らかに把握され得たことは, 臨床医学において, 絶えず吾人を悩ましつづける壁, 即ち個体差或いは体質の問題を形態学的に分析する上に極めて有力な手掛りを提供するものと云えよう。

審査結果要旨

1. 研究目的

近交系マウスのアナフィラキシー・ショック（以下ア・ショックと略）死亡率は、系統によって、0%からほぼ100%迄あることが知られている。それで、かかる近交系マウスの数種を用いて、今日、抗体産生系として推測されている網内系、並びに血管外膜位乃至周囲細胞系、さらに調節系の一つである副腎等について、系統間の差異を比較検討し、ア・ショック感受性との関係から、ア・ショック発現機序乃至抗体産生に於ける、これら3者の役割について解析を試みている。

2. 研究成績

A) ア・ショック実験

実験動物として、日令約90日、体重20g前後の近交系マウス CFW/A, ss, SM/A, dd/Toh, (以上白色) dd×C₃HF₁, C₃H (以上茶褐色) 及び黒色の C₅₇Bl 等、7系の未経産・雌計114匹を用いて、卵白アルブミンによるア・ショックを惹起させ、次の如き結果を得た。即ち、死亡率は CFW/A 80%, ss 77.7%, SM/A 73.7%, dd/Toh 64.7%, dd×C₃HF₁ 42.1%, C₃H 40%, C₅₇Bl 5%の順であり、白色系は有色系に比し全般に高値を示した。

B) 自然汚染環境で飼育した近交系マウスに於ける、系統差並びに日令差にもとづく差異について、

検索に用いた近交系マウスは、日令30日、90日、180日前後の CFW/A, SM/A, dd/Toh, C₃H, C₅₇Bl 等5系統の雄、計33匹である。

1) 皮下組織球賦活度について

全身網内系の機能状態は、赤崎教授らの研究業績によると、皮下組織球によつて代表されると思ふので、網内系の検索には、マウスの正中背部皮下組織を代表に選び、May-Giemsa染色をほどこした伸展標本で、これを細胞形態学的に観察した。皮下組織球の機能的賦活状態を表わすと思ふべき指標として、細胞総数の増加、前組織球の出現、巣状群在傾向、小型円形組織球の出現、及び核多形像等があげられる。これら各指標の程度を0から4の得点に分けて、それぞれの指標の得点の和をもつて皮下組織球賦活度と規定した。

この賦活度は30日令及び180日令前後では何れも低く、且系統による差異は認め難いが、90日令前後では高値を示し、且有色系は白色系に比して高値を示した。

2) 血管外膜位乃至周囲細胞の増殖程度

この検索には、マウスの側背部皮下神経周囲細血管を研究対象に選び、伸展標本を作成、皮下組織球と同一方法で観察した。判定基準を設定して、これを比較検討した成績は次の如くである。即ち、白色系は有色系に比して増殖の程度が強くと、且日令の増加とはほぼ並行して増強する。これに対して有色系は日令差によつて殆んど変化を示さなかつた。

3) 副腎重量体重比

どの系統も日令の増加と共に低減するが、白色系では各日令を通じて有色系よりも高値を示し、且リポイドに富んでいる。

3. 総括並びに結論

1) 各種近交系マウス、ことに白色系と有色系がア・ショック死亡率の上で顕著な差異を示したことは、一口に云つて素因ないし体質といったものの存在を想わせる事実である。

2) その間の事情における網内系の関与を、皮下組織の賦活度を指標として検索した所、ア・ショック死亡率の高い白色系に於てはこれが低く、死亡率の低い有色系では之が高かつた。即ち、ア・ショック感受性と賦活度との間には逆相関が認められた。

3) 血管外膜位乃至周囲細胞の増殖程度と、ア・ショック死亡率とはほぼ並行し、強い正相関を示した。このことから判断すればア・ショック発現機序乃至抗体産生における、これら細胞の有する役割は注目し得る。しかしこれら細胞の由来乃至本態については尚多角的な検討が必要である。

4) 副腎重量体重比はア・ショック死亡率の高い白色系で大きく、死亡率の低い有色系で小さかつた。また副腎皮質のリポイド含量は有色系よりも白色系で富んで居り興味ある態度を示した。