The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	放射線照射と免疫細胞の動態
Author(s)	荻野, 和彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1972, 32(4), p. 348-359
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18969
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

放射線照射と免疫細胞の動態

山口大学医学部放射線医学教室（指導：桜井　孝教授）
山口大学医学部第一解剖学教室（指導：粟屋和彦教授）
荻　野　　和　彦

（昭和47年4月1日受付）

Dynamics of Immunocytes following X-irradiation

Kazuhiko Ogino
Department of Radiology, Yamaguchi University School of Medicine
(Director: Prof. K. Sakurai)
1st Department of Anatomy, Yamaguchi University School of Medicine
(Director: Prof. K. Awaya)

Research Cord No.: 405
Key Words: *Immunocyte*

The effects of X-irradiation on dynamics of the two types of immunocytes, large immature lymphocytes and plasma cells, were investigated in the present study. Male albino mice of CF#1 strain, about 2 months old and weighing about 30g, were used. These mice were injected intraperitoneally with 0.2ml of typhoid-paratyphoid vaccine (Takeda Chem. Industries Ltd., Osaka) before or after a whole body X-irradiation with 500R. They were divided into 7 groups as follows: 1) nontreated normal mice, 2) mice receiving antigen injection alone (code: AG), 3) mice receiving X-irradiation alone (code: R), 4) mice receiving X-irradiation on the 3rd day after antigen injection (code: AG-3D-R), 5) mice receiving X-irradiation on the 1st day after antigen injection (code: AG-1D-R), 6) mice receiving X-irradiation immediately after antigen injection (code: AG-R), and 7) mice receiving X-irradiation 1 day before antigen injection (code: R-1D-AG).

The total number of nucleated cells in the mesenteric lymph nodes in these mice was estimated by Awaya's method (1962), and differential cell counts were made on imprint of the nodes. From the values obtained from these observations the absolute number of large immature lymphocytes and plasma cells was calculated.

The results obtained are shown in Table 1–7 and Figures 3–7. These can be summarized as follows.

1) A marked increase in numbers of large immature lymphocytes was observed to precede the increase in numbers of plasma cells in the AG group (Fig. 3). This suggests that the cellular proliferation response following stimulation by antigen consists of two phases.

2) The first phase, characterized by proliferation of large immature lymphocytes, was radiosensitive and the second phase which is prominent in the plasma cell proliferation was unaffected

by X-irradiation (Figs 4, 5, 6). Thus, the first phase can be also called the lymphocyte phase and the second one the plasma cell phase from the view of radiosensitivity.

3) In the AG-3D-R group the plasma cell reaction was definitely delayed. The similar sequence occurred in the AG-1D-R and AG-R groups (Figs. 4, 5, 6; Table 8). This suggests X-irradiation after antigen injection may delay the plasma cell reaction in the primary immune response.

4) The plasma cell reaction was found to be somewhat enhanced in the R-1D-AG group which received X-irradiation prior to antigen injection. This is not in agreement with reports by other investigators. Further studies into this problem are necessary.

緒　言

抗原刺激後の抗体反応にX線全身照射が与える影響については多数の報告がみられる．多くの研究者は抗原注射前のX線照射は抗体価の上昇をつよく抑制するのに対して，抗原注射後の照射は抗体価にあまり影響を与えないか，ときにむしろ上昇させることがあることを指摘している (Kohn 1951；Dixon, Talmage and Maurer 1952；Gengozian and Makinodan 1958；Dixon and Mc Conahey 1963；Taliaferro, Taliaferro and Jaroslow 1964; Taliaferro and Taliaferro 1970；Tada, Taniguchi and Okumura 1971)．また，他の研究者はX線照射の時期に関係なく，照射によつて抗体反応はつよく抑制または遅延されることを強調している(Silverman and Chin 1955, 1956；Berlin 1964；Berenbaum 1966)．したがつて，この問題に関して学者の意見は必ずしも一致しているとはいえない．これはX線量，抗原の種類のちがいなどによるところが大きいと思われる．しかし，抗体反応がX線照射によつて抑制もしくは変調をきたすことには異論はない．

リンパ組織が放射線に対して感受性が高いことは古くから知られている (Heineke 1903)．したがつて，上述の抗体反応の抑制や変調はX線照射によつてリンパ組織がこわされ，そのなかに存在するリンパ球や形質細胞などの免疫に関係のある細胞が量的または質的に変化をこうむることによつておこることは確実である．一般に抗原刺激のごく初期，すなわち，抗体を流血中に見出し得ない時期は放射線に感受性が高いのに対して，そのあとで抗体が流血中にあらわれる時期は放射線に強い抵抗を示すと言われている．細胞レベルでこれをみると，後者は抗体をつくる形質細胞の増生期にあたり，形質細胞相 (Plasma cell phase) と呼ばれることがある (Makinodan 1966)．これに対して，前の時期はあとで述べるようにおそらくリンパ球の関与する時期でリンパ球相 (Lymphocyte phase) と呼ぶのが適当であろう．Keuning, Van der Meer, Nieuwenhuis and Qudendijk (1963) も脾白髄の動脈周囲リンパ組織鞘の細胞は放射線に抵抗が強く，免疫家兎においてX線照射後これを母地として形質細胞が増殖することを指摘している．しかし，今日まで免疫動物における放射線照射の影響を細胞レベルで詳細に調べた報告は意外に少なく，形態学的見地からさらに詳しい検討が望まれる．本研究はこのような要請のもとに行なわれた．

いわゆる免疫細胞 (Immunocytes) はリンパ球と形質細胞およびそれぞれの母細胞を一括した名称である (Dameshek 1963；粟屋，原田，友永，寺中 1969)．この研究ではこれらのうち，形態学的に特徴のつかみ易い大型幼若リンパ球（＝免疫芽球）と形質細胞の変動に重点を置いて定量的に調べた．

材料と方法

動物．用いた動物は均一系 CF#1系，生後約60日，体重30g前後のオスのマウスである．これらはいずれもわれわれの教室で良好な環境において一定の条件のもとに飼育繁殖させたものである．飼料はオリエンタル製NMF固形飼料を用い，飲料水は適宜与えた．マウスは次節に示す群にわけて観察した．

抗原注射．チフス・パラチフスワクチン（タケダ）0.2ml をマウス腹腔内に注射した．

X線照射．島津製深部治療装置を用いて，500R全身照射をした．これはマウスのLD50/30（515—530R, DeBruyn 1948）に相当する線量である．使用した放射線は，200kVp X線，管電流17.8mA，半価層1.55mmCu，フィルター 1.0mmCu＋1.0mmAl，焦点皮膚間距離50cm，線量率30R/min，照射野10×10cm² である．

腸間膜根リンパ節の有核細胞数の算定法．マウスから腸間膜根リンパ節をとり出してすみやかに重量をはかつたのち，その一部は有核細胞数の算定用とし，残りを切片，捺印標本用として用いた．有核細胞数の算定は10mg

内外の組織をN/4HCl中でくだき細胞核を遊離させて均等に分散した細胞核懸濁液をつくり，それについて血球計算と同様にして単位重量（1㎎）あたりの有核細胞数を算定した．また，この値に器官の重量を乗じて，そのなかに含まれる有核細胞総数を算出した．この方法の詳細は粟屋ら（1960，1962）の記述にゆずる．

腸間膜根リンパ節の細胞鑑別．リンパ節の一部から捺印標本をつくりWright染色を施し，細胞1,000ケ以上について鑑別算定を行なつた．また，メチルグリン・ピロニン染色も併用して鑑別の参考にした．リンパ球はその直径によつて9.0μ以下のもの，9.1—13.0μのもの，13.1μ以上のものの三型にわけた．このうち直径13.1μ以上のものは大部分上述の大型幼若リンパ球に相当している．これらは強いピロニン好性を示し，Large pyroninophilic cells といわれるものとおなじである（Gowans, McGregor, Cowen and Ford 1962）．この型の細胞と形質細胞を主として観察の対象とし，その百分率と有核細胞数から，これら両細胞の実数を算出し，その変動を調べた．なお，リンパ節の一部はCarnoy固定，パラフィン包埋後5μの切片としヘマトキシリン・エオジン染色後検鏡して参考とした．

結　果

マウスはつぎの7群にわけ，得られた主な成績はTable 1—7に示した．これらは腸間膜根リンパ節の重量，全有核細胞，大型幼若リンパ球および形質細胞について単位重量（1㎎）内と全器官内の実数を一括表示したものである．定型的な大型幼若リンパ球と形質細胞をFig. 1

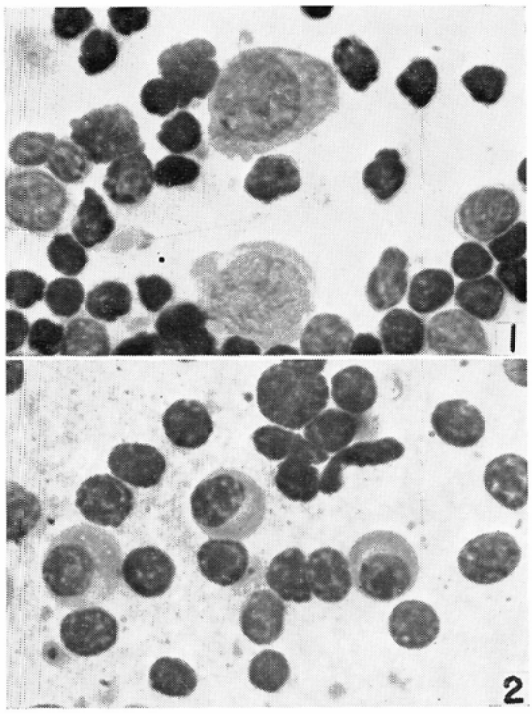

Fig. 1. Large immature lymphocytes. Imprint from mesenteric lymph nodes of a mouse in the AG-group. (2 days after antigen injection.) Animal no. FX 219, ×1030.

Fig. 2. Plasma cells. Imprint from mesenteric lymph nodes of a mouse in the AG-3D-R group. (6 days after antigen injection.) Animal no. FX 102, ×1030.

Table 1. Numbers of immunocytes in the mesenteric lymph nodes from nontreated normal mice. (Mean± Standard error.)

Animal no.	Organ Weight (㎎)	No. of nucleated cells ($\times 10^{-6}$)		No. of large immature lymphocytes		No. of plasma cells	
		per mg	per organ	per mg ($\times 10^{-3}$)	per organ ($\times 10^{-5}$)	per mg ($\times 10^{-3}$)	per organ ($\times 10^{-5}$)
FX 3	56.2	2.8	156.0	63.8	35.9	11.1	6.2
FX 6	25.2	1.9	46.6	29.7	7.5	0	0
FX 133	55.9	2.1	115.9	39.4	22.0	2.1	1.2
FX 134	35.8	2.0	70.9	49.5	17.7	2.0	0.7
FX 135	40.9	2.2	88.4	49.7	20.3	4.3	1.8
FX 136	41.3	1.9	78.8	43.9	18.1	3.8	1.6
FX 137	98.0	2.3	229.7	42.2	41.3	9.4	9.2
FX 138	67.0	1.9	128.6	32.6	21.9	0	0
FX 139	53.8	2.4	127.7	23.7	12.8	2.4	1.3
FX 140	71.9	2.4	173.6	43.5	31.3	0	0
Avarage	54.6±6.65	2.2±0.09	121.6±17.26	41.8±3.62	22.9±3.29	3.5±1.23	2.2±0.97

Table 2. Changes in numbers of immunocytes in the mesenteric lymph nodes from mice receiving a single intraperitoneal injection of 0.2 ml typhoid-paratyphoid vaccine. (Mean±Standard error.)

Days after antigen	Organ Weight (mg)	No. of nucleated cells ($\times 10^{-6}$)		No. of large immature lymphocytes		No. of plasma cells	
		per mg	per organ	per mg ($\times 10^{-3}$)	per organ ($\times 10^{-5}$)	per mg ($\times 10^{-3}$)	per organ ($\times 10^{-5}$)
1 day	77.3 ± 17.73	2.5 ±0.18	190.7 ± 40.77	88.3 ± 22.41	72.2 ±9.62	2.3 ±2.25	1.1 ±1.08
2 days	51.0 ±3.71	2.4 ±0.04	123.1 ±8.36	81.4 ± 12.81	41.4 ±7.21	0± 0	0± 0
3 days	71.1 ± 17.65	2.4 ±0.15	155.7 ± 40.84	91.1 ± 10.99	60.0 ± 19.34	3.2 ±2.02	2.7 ±0.59
5 days	92.8 ± 14.89	2.2 ±0.17	202.4 ± 29.45	67.0 ±7.28	62.9 ± 12.94	2.2 ±0.68	1.7 ±0.53
7 days	126.0 ± 17.08	2.0 ±0.17	250.1 ± 29.22	71.0 ±6.27	88.7 ± 14.77	12.9 ±3.69	15.5 ±4.22
10 days	89.5 ± 13.86	2.3 ±0.09	205.8 ± 30.05	82.1 ± 12.30	76.2 ± 18.92	20.2 ±5.65	20.7 ± 20.73
14 days	99.5 ± 14.14	2.4 ±0.24	247.2 ± 49.99	65.9 ± 13.47	75.9 ± 13.69	17.1 ±6.31	18.7 ±8.66
Non-treated normal	54.6 ±6.65	2.2 ±0.09	121.6 ± 17.26	41.8 ±3.62	22.9 ±3.29	3.5 ±1.23	2.2 ±0.97

Table 3. Changes in numbers of immunocytes in the mesenteric lymph nodes from mice receiving 500 R of whole body X-irradiation. (Mean±Standard error.)

Days after X-ray	Organ Weight (mg)	No. of nucleated cells ($\times 10^{-6}$)		No. of large immature lymphocytes		No. of plasma cells	
		per mg	per organ	per mg ($\times 10^{-3}$)	per organ ($\times 10^{-5}$)	per mg ($\times 10^{-3}$)	per organ ($\times 10^{-5}$)
1 day	49.1 ± 15.43	1.0 ±0.08	46.6 ± 11.59	20.0 ±3.82	8.2 ±1.38	3.9 ±1.13	1.9 ±0.75
2 days	34.5 ±3.45	0.8 ±0.05	27.6 ±4.50	6.2 ±3.36	1.9 ±0.87	0.7 ±0.56	0.3 ±0.27
3 days	34.4 ±5.86	0.8 ±0.05	27.5 ±4.11	8.1 ±2.87	2.7 ±1.09	0.4 ±0.35	0.1 ±0.11
5 days	37.3 ±3.31	0.7 ±0.11	27.1 ±5.66	18.3 ±3.20	7.1 ±1.71	2.2 ±0.89	0.7 ±0.29
7 days	48.8 ±9.67	1.0 ±0.08	51.0 ± 11.70	32.5 ±1.23	16.0 ±3.43	17.9 ±5.38	8.8 ±3.56
10 days	42.3 ±5.95	0.9 ±0.09	41.4 ±9.00	27.3 ±3.91	12.0 ±2.97	21.5 ±5.08	10.0 ±2.68
14 days	39.5 ± 10.34	1.2 ±0.15	46.8 ± 10.70	27.9 ±5.08	10.5 ±2.66	61.6 ±2.57	24.9 ±8.77
Non-treated normal	54.6 ±6.65	2.2 ±0.09	121.6 ± 17.26	41.8 ±3.62	22.9 ±3.29	3.5 ±1.23	2.2 ±0.97

と2に示した．抗原注射とX線照射後の腸間膜根リンパ節における両細胞の変動はそれぞれの器官内総数を指標として図示した（Fig. 3－7）．以下各群ごとにこれら両細胞の変動について記載する．

1） 無処置マウス（Table 1）

Table 1には10例のマウスの平均値が示されている．正常マウス腸間膜根リンパ節には少数の大型幼若リンパ球と形質細胞がみられる．

2） 抗原注射マウス（Table 2，Fig. 3）

この群はAG群と略称する（Code：AG）．観察は5例のマウスについてワクチン注射後1，2，3，5，7，10，14日目に行なつた．大型幼若リンパ球の総数は注射後急増し7日目に最高となりその後やや減少するが，14日までかなり高値がつづく．これに対して，形質細胞総数は注射後7日目から漸増し10日目に最高となり14日目までこの値がつづく．以下この群の変動曲線を基

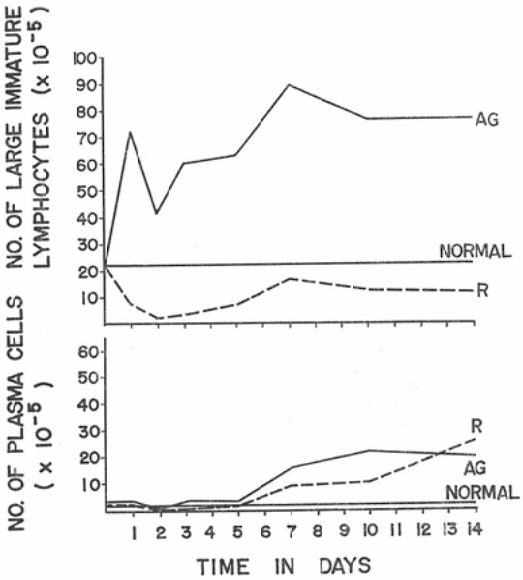

Fig. 3. Changes in numbers of large immature lymphocytes and plasma cells in the mesenteric lymph nodes of mice in the AG and R groups.

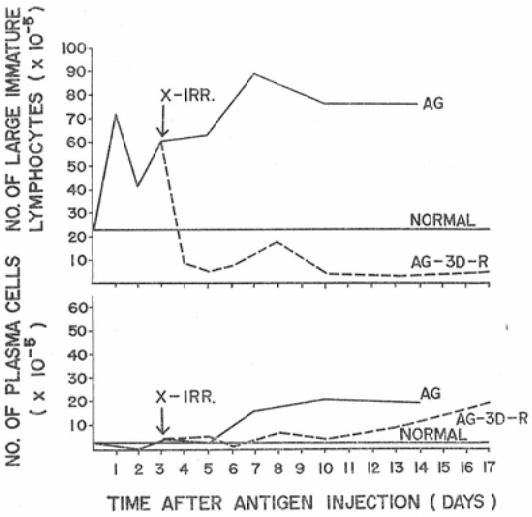

Fig. 4. Changes in numbers of large immature lymphocytes and plasma cells in the mesenteric lymph nodes of mice in the AG-3D-R and AG groups.

準として他の実験群と比較検討した.

3) X線照射マウス (Table 3, Fig. 3)

この群はR群と略称する (Code: R). X線照射後1, 2, 3, 5, 7, 10, 14日目にそれぞれ5例あて観察した. 大型幼若リンパ球数はX線照射後1日目から激減し, 2日目に最低となる. その後徐々に増加の傾向を示すが, 14日目に至るまで無処置の対照マウスの値に復帰することはない. 形質細胞数はX線照射後5日目まではほぼ無処置マウスの対照値の範囲にあるが, 7日目からやや増加し, 14日目にはさらに増加して, その程度はさきのAG群をやや上回る.

4) 抗原注射後3日目にX線照射を受けたマウス (Table 4, Fig. 4)

Table 4. Changes in numbers of immunocytes in the mesenteric lymph nodes from mice receiving 500 R of whole body X-irradiation on the 3rd day after a single intraperitoneal injection of 0.2 ml typhoid-paratypoid vaccine. (Mean±Standard error.)

Days after X-ray	Organ Weight (mg)	No. of nucleated cells ($\times 10^{-6}$)		No. of large immature lymphocytes		No. of plasma cells	
		per mg	per organ	per mg ($\times 10^{-3}$)	per organ ($\times 10^{-5}$)	per mg ($\times 10^{-3}$)	per organ ($\times 10^{-5}$)
1 day	55.3 ±4.75	1.2 ±0.11	65.5 ±6.69	17.8 ±2.82	9.3 ±0.99	6.6 ±1.62	3.4 ±0.20
2 days	39.2 ±5.31	1.0 ±5.97	39.2 ±5.97	11.9 ±1.64	4.8 ±0.93	9.6 ±3.26	3.8 ±1.26
3 days	39.2 ±5.69	0.8 ±0.05	30.1 ±3.33	17.5 ±2.00	6.7 ±0.94	2.4 ±0.76	1.0 ±0.34
5 days	39.4 ±2.63	1.3 ±0.13	48.0 ±3.69	43.7 ±2.51	16.5 ±2.23	17.3 ±5.63	6.4 ±2.09
7 days	23.9 ±1.07	0.9 ±0.05	20.6 ±2.03	17.9 ±5.47	4.4 ±1.54	10.6 ±2.02	2.6 ±0.56
10 days	22.2 ±6.04	0.9 ±0.16	18.3 ±3.29	13.2 ±1.30	3.2 ±0.98	34.4 ±5.76	8.4 ±3.54
14 days	32.0 ±7.78	1.0 ±0.06	32.4 ±9.24	15.7 ±3.76	4.9 ±2.04	73.3 ± 26.92	19.3 ±5.18
Non-treated normal	54.6 ±6.65	2.2 ±0.09	121.6 ± 17.26	41.8 ±3.62	22.9 ±3.29	3.9 ±1.23	2.2 ±0.97

Table 5. Changes in numbers of immunocytes in the mesenteric lymph nodes from mice receiving 500 R of whole body X-irradiation on the 1st day after a single intraperitoneal injection of 0.2 ml typhoid-paratyphoid vaccine. (Mean±Standard error.)

Days after X-ray	Organ Weight (mg)	No. of nucleated cells ($\times 10^{-6}$)		No. of large immature lymphocytes		No. of plasma cells	
		per mg	per organ	per mg ($\times 10^{-3}$)	per organ ($\times 10^{-5}$)	per mg ($\times 10^{-3}$)	per organ ($\times 10^{-5}$)
1 day	41.7 ±4.28	1.1 ±0.04	44.7 ±8.56	26.6 ±6.80	11.9 ±4.48	7.7 ±2.15	3.3 ±1.08
2 days	25.9 ±2.12	0.9 ±0.05	22.4 ±2.90	6.5 ±2.77	1.6 ±0.72	6.1 ±2.62	1.7 ±0.72
3 days	36.2 ±4.37	0.7 ±0.04	27.0 ±3.00	15.5 ±1.70	5.6 ±1.01	4.8 ±1.46	2.0 ±0.71
5 days	30.8 ±2.48	0.7 ±0.09	20.3 ±2.08	17.7 ±7.59	5.3 ±1.96	5.9 ±1.88	1.8 ±0.51
7 days	41.0 ±6.79	0.6 ±0.03	24.3 ±3.92	12.3 ±1.96	5.0 ±1.01	12.3 ±5.02	3.9 ±1.40
10 days	43.1 ± 15.14	1.0 ±0.03	47.3 ± 17.67	15.2 ±4.77	8.6 ±5.24	84.1 ± 29.02	41.2 ± 17.88
14 days	63.8 ±8.95	1.2 ±0.08	78.6 ± 13.38	22.2 ±8.75	14.3 ±5.54	101.1 ± 36.48	62.9 ± 22.05
non-treated Normal	54.6 ±6.65	2.2 ±0.09	121.6 ± 17.26	41.8 ±3.62	22.9 ±3.29	3.5 ±1.23	2.2 ±0.97

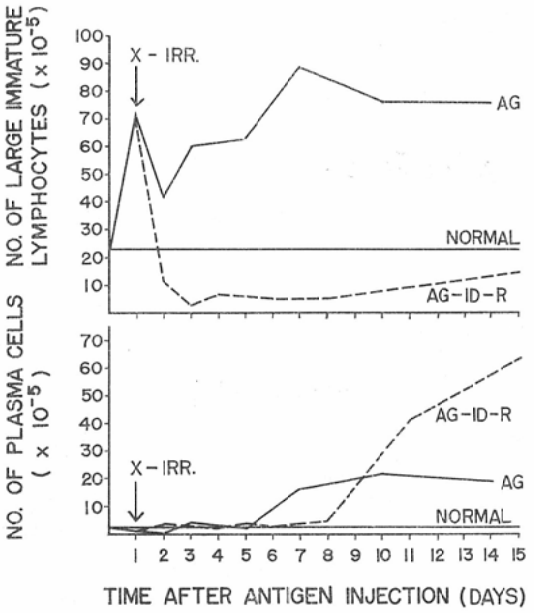

Fig. 5. Changes in numbers of large immature lymphocytes and plasma cells in the mesenteric lymph nodes of mice in the AG-1D-R and AG groups.

この群は AG-3D-R 群と略称する (Code : AG-3D-R). 観察は抗原注射後4, 5, 6, 8, 10, 13, 17日目にそれぞれ5例あてのマウスについて行なつた. 抗原注射後1日目から3日目にかけて急増した大型幼若リンパ球数はX線照射により急激に低下し, 抗原注射後5日目(X線照射2日目)に最低となり, 8日目(X線照射5日目)に一時やや増加の傾向を示す. しかし, その後再び著減して17日目(X線照射14日目)まで低値が続く. 形質細胞総数は抗原注射後13日目(X線照射10日目)から増加の傾向を示し, 17日目(X線照射14日目)にはさらに増加し, この群での最高値に達する. すなわち, 形質細胞数の増加の時期はAG群にくらべかなりおくれる.

5) 抗原注射後1日目にX線照射を受けたマウス (Table 5, Fig. 5)

この群は AG-1D-R 群と略称する (Code : AG-1D-R). 観察は抗原注射後2, 3, 4, 6, 8, 11, 15日目に5例あてのマウスについて行なわれた. 抗原注射後1日目に急増した大型幼若リンパ球数はX線照射によつて急激に減少し抗原注射後3日目(X線照射2日目)に最低となり15日目(X線照射14日目)まで著減している. 形質細胞数は8日目までは無処置群の値の範囲内にあるが, 11日目(X線照射10日目)に至り急増し, 15日目(X線照射14日目)にこの群での最高値を示す. その増加の程度はAG群のそれをはるかに上回つているが, 増加の時期はやはりおくれている.

6) 抗原注射直後にX線照射を受けたマウス (Table 6, Fig. 6)

Table 6. Changes in numbers of immunocytes in the mesenteric lymph nodes from mice receiving 500 R of whole body X-irradiation immediately after a single intraperitoneal injection of 0.2 ml typhoid-paratyphoid vaccine. (Mean±Standard error.)

Days after X-ray	Organ Weight (mg)	No. of nucleated cells ($\times 10^{-6}$)		No. of large immature lymphocytes		No. of plasma cells	
		per mg	per organ	per mg ($\times 10^{-3}$)	per organ ($\times 10^{-5}$)	per mg ($\times 10^{-3}$)	per organ ($\times 10^{-5}$)
1 day	37.1 ±5.48	0.8 ±0.10	26.8 ± 10.00	15.4 ±1.84	5.7 ±2.42	9.4 ±3.97	3.4 ±1.45
2 days	26.7 ±2.34	0.8 ±0.03	19.3 ±1.97	8.3 ±1.23	2.1 ±0.21	2.1 ±1.04	0.5 ±0.79
3 days	29.3 ±4.54	0.8 ±0.14	23.1 ±5.21	9.3 ±3.51	3.1 ±1.53	1.9 ±1.26	0.8 ±0.61
5 days	26.7 ±1.40	0.9 ±0.09	24.0 ±2.94	18.9 ±2.21	5.0 ±0.68	4.9 ±1.20	1.4 ±0.38
7 days	48.4 ± 10.30	0.6 ±0.05	30.2 ±8.74	17.5 ±3.10	8.4 ±1.89	5.4 ±1.90	3.1 ±1.55
10 days	30.2 ±7.99	0.8 ±0.11	25.5 ± 10.62	17.4 ±5.02	6.4 ±3.47	48.3 ±8.34	15.0 ±5.56
14 days	31.3 ±5.18	1.2 ±0.11	38.1 ±7.65	19.2 ±6.90	6.9 ±3.18	85.2 ± 20.43	28.2 ± 10.46
Non-treated normal	54.6 ±6.65	2.2 ±0.09	121.6 ± 17.26	41.8 ±3.62	22.9 ±3.29	3.5 ±1.23	2.2 ±0.97

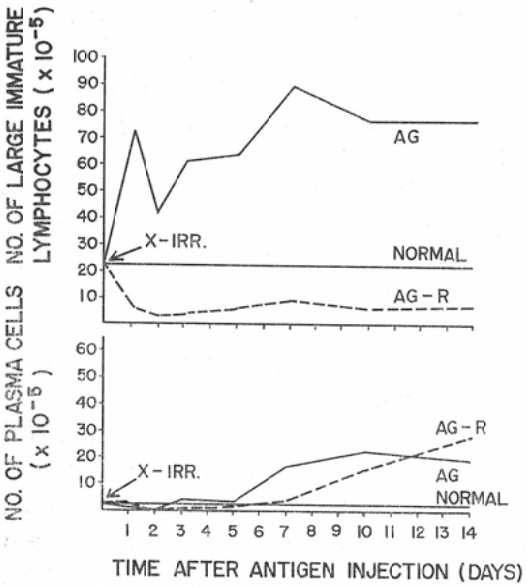

Fig. 6. Changes in numbers of large immature lymphocytes and plasma cells in the mesenteric lymph nodes of mice in the AG-R and AG groups.

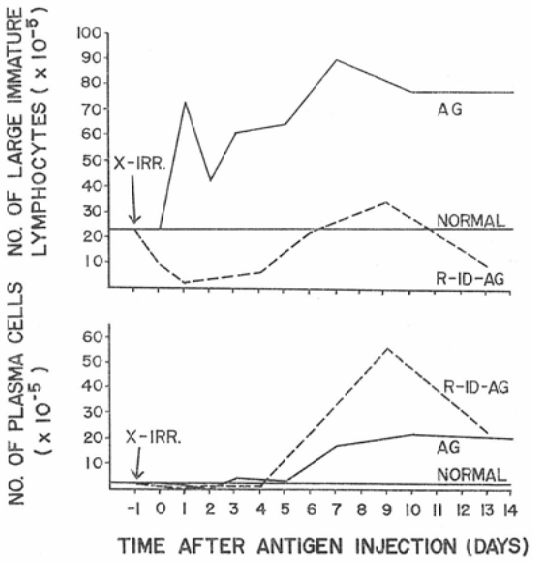

Fig. 7. Changes in numbers of large immature lymphocytes and plasma cells in the mesenteric lymph nodes of mice in the R-1D-AG and AG groups.

この群はAG-R 群と略称する (Code : AG-R). 観察は抗原注射後1, 2, 3, 5, 7, 10, 14日目 (X線照射後も同じ) に5例あてのマウスについて行なわれた. 大型幼若リンパ球数はX線照射後急減し, 2日目に最低となりその後も14日目まで低値がつづく. 形質細胞数は10日目に増加し, 14日目にこの群の最高値を示し, この時期のAG群の値をやや上回つた. しかし, 増加の時期はやはりおくれている.

7) X線照射後1日目に抗原注射を受けたマウス

Table 7. Changes in numbers of immunocytes in the mesenteric lymph nodes from mice receiving 500 R of whole body X-irradiation one day prior to a single intraperitoneal injection of 0.2 ml typhoid-paratyphoid vaccine. (Mean±Standard error.)

Days after X-ray	Organ Weight (mg)	No. of nucleated cells ($\times 10^{-6}$)		No. of large immature lymphocytes		No. of plasma cells	
		per mg	per organ	per mg ($\times 10^{-3}$)	per organ ($\times 10^{-5}$)	per mg ($\times 10^{-3}$)	per organ ($\times 10^{-5}$)
1 day	49.1 ± 15.43	1.0 ±0.08	46.6 ± 11.59	20.0 ±3.82	8.2 ±1.38	3.9 ±1.13	1.9 ±0.75
2 days	25.9 ±2.27	0.8 ±0.06	19.9 ±1.44	4.7 ±1.17	1.1 ±0.19	3.4 ±1.12	0.8 ±0.09
3 days	26.7 ±4.33	0.9 ±0.07	23.1 ±4.16	8.3 ±2.41	2.4 ±0.88	3.9 ±1.44	1.0 ±0.10
5 days	19.1 ±1.01	0.6 ±0.07	12.3 ±1.24	25.4 ±0.83	4.8 ±0.24	4.2 ±1.94	0.7 ±0.32
7 days	41.3 ±8.47	0.9 ±0.11	37.9 ± 12.36	44.1 ± 11.19	21.0 ±9.89	46.8 ± 12.96	22.0 ± 10.13
10 days	86.9 ± 11.61	1.2 ±0.08	104.3 ± 10.79	36.9 ±8.08	31.7 ±7.80	67.4 ± 16.76	54.5 ± 11.24
14 days	31.8 ±6.49	1.1 ±0.06	34.6 ±8.25	23.2 ±2.99	7.9 ±2.99	65.8 ± 10.89	22.3 ±7.79
Non-treated normal	54.6 ±6.65	2.2 ±0.09	121.6 ± 17.26	41.8 ±3.62	22.9 ±3.29	3.5 ±1.23	2.2 ±0.97

Table 8. Effect of X-irradiation with 500 R on numbers of plasma cells ($\times 10^{-6}$) in the mesenteric lymph nodes from mice receiving a single intraperitoneal injection of 0.2 ml typhoid-paratyphoid vaccine.

Days after antigen	Non-irradiated	Irradiated			
	AG*	AG-3D-R*	AG-1D-R*	AG-R*	R-1D-AG*
1	1.1± 1.08			3.4± 1.45	0.8± 0.09
2	0 ± 0		3.3± 1.08	0.5± 0.79	1.0± 0.10
3	2.7± 0.59		1.7± 0.72	0.8± 0.61	
4		3.4±0.20	2.0± 0.71		0.7± 0.32
5	1.7± 0.53	3.8±1.26		1.4± 0.38	
6		1.0±0.34	5.9± 0.51		22.2±10.13
7	15.5± 4.22			3.1± 1.55	
8		6.4±2.09	3.9± 1.40		
9					54.5±11.24
10	20.7±20.73	2.6±0.56		15.0± 5.56	
11			41.2±17.88		
13		8.4±3.54			22.3± 7.79
14	18.7± 8.66			28.2±10.46	
15			62.9±22.05		
17		19.7±5.18			
The day of initial rise (more than 8×10^6)	7	13	11	10	6
The day reached maximum value	10	17	15	14	9

* See text for explanation of coded group designations.

(Table 7, Fig. 7)

この群は R-1D-AG 群と略称する (Code : R-1D-AG). 観察は抗原注射後1, 2, 4, 6, 9, 13日目に5例あてのマウスについて行なわれた. この群ではX線照射後激減した大型幼若リンパ球数は抗原注射後6日目(X線照射7日目)に増加の傾向を示し, 9日目(X線照射10日目)に無処置の対照値を上回つた. 形質細胞数は抗原注射後6日目から急増し9日目にこの群で最高となり, 13日目には再び減少するが, この時期でもAG群の値をわずかに上回つている. すなわち, この群では両細胞の変動曲線は上記のどの実験群ともやや異なつている. とくに, 形質細胞数の増加の時期はAG群とほぼ等しいが, 増加の程度はそれをかなり上回つている.

以上の7群のうち抗原刺激マウスにおける所見を要約してみるとつぎのとおりである. 大型幼若リンパ球はX線照射後急激に減少し, いずれの群でも照射後2日目に最低となる. 形質細胞数の変動は各群でかなり特有である. Table 8. にはその最初の増加の時期と最高値に達する時期とが各群ごとに表示されている. すなわち, 形質細胞数の増加を形質細胞反応とみなせば, 該反応は AG-3D-R, AG-1D-R, AG-R の3群ではAG群にくらべてかなり遅延する. これに対して R-1D-AG 群では形質細胞反応はやや増強されているといえる.

論　議

この研究は抗原刺激動物に対するX線照射の影響を主として免疫細胞の動態を中心にして調べたものである. 著者は得られた所見のうち, とくに重要と思われるつぎの三つの事項について論議を進めてみたい.

1) 免疫細胞反応の二相性

抗原(チフスワクチン 0.2ml) 注射を受けたマウス (AG-群) の腸間膜根リンパ節では注射後1日目からます大型幼若リンパ球の増加がおこり, つづいて7日目から形質細胞の増加がおこつた. このような免疫細胞の反応の二相性については最近とくに注目されている(尾曽越1966; 粟屋ら1969). この実験では, X線照射によつて第一相における大型幼若リンパ球は急激に減少するのに対して, 第二相の形質細胞は減少することなく増加する. 但し, その増加の時期は R-1D-AG 群を除く他の群ではAG群にくらべてかなりおくれる. そして多くの場合, 増加の程度はAG群のそれを上回つている. このように, 第二相の形質細胞反応は放射線に抵抗性が強いことがわかる. これはすでに多くの人達によつて指摘されており, Makinodan[5](1966)はこの相を形質細胞相(Plasma cell phase)と呼んでいる. これに対して, 第一相の大型幼若リンパ球反応はX線照射によつて容易にその数を減少し, 放射線に感受性が高いことを示している. したがつて, われわれはこの時期をリンパ球相 (Lymphocyte phase) と呼びたい. 著者はこの実験において抗原刺激動物における免疫細胞反応の二相性をX線照射という操作によつて一層明確に示すことができた.

なお, 放射線に抵抗性のつよい long-lived lymphocytes のあることも指摘されているので (Miller and Cole 1967), このことも当然考慮しなければならないが, これについては今回はこれ以上ふれないことにする.

2) X線照射後の免疫細胞反応と免疫グロブリン反応 (Berlin 1964) との関係

抗原刺激動物の抗体反応に及ぼすX線照射の影響は照射の時期が抗原注射の前か後かによつて異なることが報告されている. この問題についてはあとでもう一度ふれるが, 今回の著者の細胞反応の成績だけからこの点を細かく分析することはできない. ただ, 抗原注射後3日目に 500RのX線照射を行なつた AG-3D-R 群の成績は, 同様な実験操作を行なつて免疫グロブリン反応の態度を分析した Berlin (1964) の成績と多くの類似性を示唆している. したがつて, ここでは Berlinの報告をやや詳しく紹介して, 彼我の所見を対比しながら, 放射線免疫動物の細胞反応と免疫グロブリン反応との関係を考察してみたい.

Berlin は CF-1 オスの成熟マウスに抗原としてインフルエンザウイルスワクチン 0.1ml を腹腔内注射後3日目に 500RのX線照射を行ない, その影響を血清の Hemagglutinin-inhibition (HI) 活性を指標として調べている. そのさい, 血清の macroglobulinと7S γ-globulinの分劃について別々にHI活性を測定した. macroglobulin 活性は非照射の対照マウスではワクチン注射後4—5日目に最高となり, 以後12日以内に徐々に低下した. X線照射マウスでも抗原注射後4日目には上昇がみられるが, その後すみやかに低下し8日目には全く消失した. そして11日目に軽度の活性再現の傾向がみられた. 一方, 7S γ-globulin 活性は非照射群ではワクチン照射後4日目にはじめてみられ, 観察の最終日(16日目)まで上昇の一途をたどつた. これに対して, 照射群では少なくとも抗原注射後7日目までは強く抑制されており, 以後徐々に上昇した. 以上の所見に基づいて, Berlin は免疫反応を免疫グロブリン活性のうえから macroglobulin phase と7S γ-globulin phase の二相にわけ, 放射線は

macroglobulin 合成を中断させてその活性を強くおさえるとともに，続いておこるべき7S γ-globulin phase の遅延をひきおこすものと考えた．著者の場合には，チフスワクチン注射後3日目に著しく増加した大型幼若リンパ球数はX線照射によつてすみやかに，しかも著しく減少した．この型の細胞とその子孫のリンパ球は主としてmacroglobulinを合成することが知られているので(天野1964；花岡1964)，Berlinの観察でその活性が著しくそこなわれたのはこのためと思われる．氏の観察では抗原注射後4日目，すなわちX線照射後1日目に macroglobulin 活性がみられているが，これは照射前すでに増生した大型幼若リンパ球によつて合成された macroglobulin が血中に存在しているためと思われる．また，著者の場合にはワクチン注射後8日目（X線照射5日目）に大型幼若リンパ球の軽度の増加が認められたが（Fig. 4），これは Berlinの場合の11日目に macroglobulin 活性が軽度に高まつていることとよく一致している．つまり，これはわれわれの場合に8日目に増加した大型幼若リンパ球の合成したグロブリンが11日目頃に血中に放出されたものと解釈できよう．このことから，Berlin のいうmacroglobulin 相はわれわれのリンパ球相に相当するものと思われる．一方，著者の場合には形質細胞数は抗原注射後13日目（X線照射10日目）から増加しはじめ，17日目にこの群での最高値に達した（Fig. 4，Table 8）．したがつて，この場合，形質細胞反応は著しく遅延しているといえる．形質細胞は7S γ-globulin の合成細胞であることは確認されており（天野1964），今回の成績は Berlin の場合にこの免疫グロブリン活性が遅延してあらわれたこととよく一致している．したがつて，氏の7S γ-globulin 相はわれわれの形質細胞相に相当しているものと思われる．ただし，このような推定をするに当つては彼我の間で抗原の種類が異なつていることを考慮にいれておくことはもちろん必要である．

3） X線照射後の免疫細胞反応と抗体反応の抑制，遅延または亢進との関係

免疫の一次反応においてX線照射が抗体価の上昇を抑制または遅延することはよく知られている．この場合，X線照射の時期に関係なく抑制されるという報告（Silverman and Chin 1955, 1956；Berenbaum 1966）とX線照射が抗原注射の前に行なわれるときだけに抑制されるという報告（Taliaferro ら 1964参照）がある．そして，このような抑制は真の抑制ではなく，単に抗体価の上昇の時期を遅延するのに過ぎないという考え方もある（たとえば Silverman and Chin 1956）．既述のように，今回の観察では免疫マウスの形質細胞反応は R-1D-AG 群を除いて他の群ではX線照射後かなり遅延することがわかつた．とくに，それは AG-3D-R 群で顕著であつた．（Table 8）．このような所見から，著者は抗原刺激後のX線照射は形質細胞反応を遅延させ，これが抗体反応の遅延につながるものと考えたい．このような考えは Silverman と Chin (1956)，Berlin (1964)，Berenbaum (1966) らの意見に近いものである．もちろん，このような形質細胞反応のおくれには，その前段階としてのリンパ球相の関与，すなわち，X線照射による大型幼若リンパ球の崩壊が大きく関与していることを考慮にいれなければならない．

さらに，X線照射が抗体反応をたかめるように働く場合があることが指摘されている（Dixon and McConahey 1963；Taliaferro et al. 1964；Taliaferro and Taliaferro 1970；Tada et al. 1971）．われわれの場合にも，R-1D-AG 群ではこのような傾向がみられた（Fig. 7，Table 8）．これは細胞反応のうえからどのように考えるべきであろうか．単なる放射線照射だけでかなり著明な形質細胞反応がおこることは多くの人によつて報告されている（DeBruyn 1948；Murray 1948；Trowell 1952；Wohlwill and Jetter 1953；Nossal 1959；Allegretti, Vitale and Dekaris 1961；Keuning et al. 1963；Ghossein, Azar and Williams 1963；Awaya, Fujii, Oda, Hori and Kijima 1964）．これは今回の著者の実験でも確認できた．このような形質細胞の増殖の意義を明確に説明することは困難であるが，このことと放射線照射免疫動物における抗体反応の増強との間に関係を認めることは無理ではあるまい．つまり，X線照射の結果が一種のアジュバント効果となり照射免疫動物の抗体反応を一過性にたかめることがあつてもよいと思われる．われわれの R-1D-AG 群における形質細胞の一過性の増加は放射線照射のこのようなアジュバント効果がでたものであるかもしれない．但し，従来の研究ではこのようなX線照射による抗体反応の増強は照射前に抗原注射した場合にみられることが指摘されているので，著者のこの成績についてはなお今後の検討が必要である．いずれにしても，この問題には動物種，抗原の種類，照射線量，抗原投与と照射時間との関係などが微妙にからみ合うことを考慮すべきであろう．

結　語

この研究は抗原刺激動物の免疫細胞の動態に及ぼすX

線照射の影響について検討したものである．用いた動物は生後約60日，体重30g前後の CF#1系オスのマウスである．チフス・パラチフスワクチン（タケダ）を抗原として用い，その 0.2ml をマウスの腹腔内に1回注射した．X線照射は 500R全身照射を行なつた．マウスは実験条件によつて，1）無処置正常群，2）抗原注射だけを受けた群（Code：AG），3）X線照射だけを受けた群（Code：R），4）抗原注射後3日目にX線照射を受けた群（Code：AG-3D-R），5）抗原注射後1日目にX線照射を受けた群（Code：AG-1D-R），6）抗原注射直後にX線照射を受けた群（Code：AG-R），7）X線照射後1日目に抗原注射を受けた群（Code：R-1D-AG）の7群にわけた．これら各群の腸間膜根リンパ節に含まれる免疫細胞，とくに形態学的に特徴のつかみ易い大型幼若リンパ球と形質細胞の総数を算出し，その変動を定量的に調べた．得られた主な所見はつぎのとおりである．

1．AG群においては抗原注射後1日目からまず大型幼若リンパ球数の増加がおこり，つづいて7日目以後に形質細胞数の増加がおこる．すなわち，免疫の一次反応における細胞反応は二相性である．

2．いずれの群においても第一相の大型幼若リンパ球反応は放射線に感受性が高く，第二相の形質細胞反応は放射線に抵抗性がつよいことが確認された．したがつて，放射線感受性の立場から第一相をリンパ球相（Lymphocyte phase），第二相を形質細胞相（plasma cell phase）とよぶこともできる．そして，これらはそれぞれ Berlin (1964) のいう macroglobulin phase と 7S γ-globulin phase に相当するものと思われる．

3．抗原注射後X線照射を受けたマウスでは形質細胞数の増加の時期はかなりおくれ，とくに AG-3D-R 群ではこの傾向がつよい（Figs. 4，5，6，Table 8）．したがつて，これらの群ではX線照射によつて第二相の形質細胞反応が遅延することがわかつた．

4．これに対して，最初にX線照射を受けた R-1D-AG 群では形質細胞反応はやや増強される傾向がみられた．

以上の細胞反応の意義について若干の考察が加えられた．

稿を終るにあたり，御校閲戴いた桜井教授，直接御指導戴いた山口大学第一解剖学教室粟屋教授に謹んで感謝の意を表わすとともに，実験に協力いただいた山口大学第一解剖学教室員各位に感謝致します．

文　献

1) Allegretti, N., Vitale, B. and Dekaris, D.: Plasma cell proliferation in irradiated rats. Int. J. Rad. Biol., 4 (1961), 363—370.
2) 天野重安：抗体と抗体産生系細胞．日血全書，日本血液学会編，3 (1964)，449—477.
3) Awaya, K.: Estimation of the total number of nucleated cells in the blood-forming organs by cell-counting method. Okajimas Folia anat. jap., 38 (1962), 263—270.
4) Awaya, K., Fujii, H., Oda, M., Hori, H. and Kijima, T.: Plasma cell proliferation in the thymolymphatic organs of albino rats after total-body X-irradiation. Bull. Yamaguchi Med. School, 11 (1964), 49—55.
5) 粟屋和彦，佐々木通裕，稲田秋穂，桑原時一：リンパ性器官における有核細胞総数算定の一簡便法．山口医学，9 (1960)，313—316.
6) 粟屋和彦，原田史子，友永進，寺中正樹：免疫細胞の動態とグリチルリチン，Minophagen Medical Review, 14 (1969)，149—161.
7) Berenbaum, M.C.: Radiosensitivity of immunologically activated cells. Nature, 209 (1966), 1313—1315.
8) Berlin, B.S.: Interuption of macroglobulin synthesis in mice by exposure to X-rays. J. Immunol., 93 (1964), 315—318.
9) Dameshek, W.: "Immunoblasts" and "Immunocytes" —an attempt at a functional nomenclature. Blood, 21 (1963). 243—248.
10) De Bruyn, D.P.H.: Lymph node and intestinal lymphatic tissues. In: Bloom, W. (ed.), Histopathology of irradiation from external and internal sources. p. 348—389, McGraw-Hill Co., Inc., New York, 1948.
11) Dixon, F.J., Talmage, D.W. and Maurer, P.H.: Radiosensitive and radioresistant phases in the antibody response. J. Immunol., 68 (1952), 693—700.
12) Dixon, F.J. and McConahey, P.J.: Enhancement of antibody formation by whole body X-irradiation. J. Exp. Med., 117 (1963), 833—848.
13) Gengozian, N. and Makinodan, T.: Relation of primary antigen injection to time of irradiation on antibody production in mice. J. Immunol., 80: 189—197, 1958.
14) Ghossein, N.A., Azar, H.A. and Williams, J.: Local irradiation of the thymus. Histologic changes with observations on circulating lymphocytes and serum protein fractions in adult mice. Amer. J. Pathol., 43 (1963), 369—379.
15) Gowans, J.L., McGregor. D.D., Cowen, D.M. and Ford, C.E.: Initiation of immune responses by small lymphocytes. Nature, 176

(1962), 651—655.
16) 花岡正男：淋巴球の細胞性抗体について．日血会誌，27 (1964), 155—165.
17) Heineke, H.: Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Tiere. Münch. med. Wschr., 50 (1903), 2090—2092.
18) Keuning, F.J., Meer, J., Nieuwenhuis, P. and Oudendijk, P.: The histophysiology of the antibody response. Lab. Invest., 12 (1963), 156—170.
19) Kohn, H.I.: Effect of X-rays upon hemolysin production in the rat. J. Immunol., 66 (1951), 525—532.
20) Makinodan, T.: Changes in immunobiological processes caused by radiation. In: Diethelm, L., Olsson, O., Strnad, F., Vieten, H. and Zuppinger, A. (ed), Encyclopedia of medical radiology. II (2). p. 303—333, Springer-Varlag, Berlin, 1966.
21) Miller III, J.J. and Cole, L.J.: The radiation resistance of long-lived lymphocytes and plasma cells in mouse and rat lymph nodes. J. Immunol., 98 (1967), 982—990.
22) Murray, R.G.: The spleen. In: Bloom, W. (ed.), Histopathology of irradiation from external and internal sources. 243—347, McGraw-Hill Co., Inc., New York, 1948.
23) Nossal, G.J.V.: Plasma cell proliferation following whole body irradiation. Aust. J. Exp. Biol., 37 (1959), 499—504.
24) 尾曽越文亮：リンパ球の動態，とくに抗原刺激に対する増殖反応．岡山医誌，78 (1966), 1—16.
25) Silverman, M.S. and Chin, P.H.: The effect of whole body X-irradiation of mice on immunity to tetanus toxoid. I. The effectiveness of pre-and post-irradiation injections of tetanus toxoid with respect to the development of immunity. J. Immunol, 75 (1955), 321-325.
26) Silverman, M.S. and Chin, P.H.: The effect of whole body X-irradiation of mice on immunity to tetanus toxoid. II. The delayed immune response to infections of tetanus toxoid. J. Immunol., 77 (1956), 266—270.
27) Tada, T., Taniguchi, M. and Okumura, K.: Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat. II. Effect of X-irradiation. J. Immunol., 106 (1971), 1012—1018.
28) Taliaferro, W.H., Taliaferro, L.G. and Jaroslow, B.N.: Radiation and Immune Mechanisms. Academic Press, New York, 1964.
29) Taliaferro, W.H. and Taliaferro, L.G.: Effects of irradiation of initial and anamnestic hemolysin responses in rabbits: Antigen injection before X-rays. J. Immunol., 104 (1970), 1364—1376.
30) Trowell, O.A.: The sensitivity of lymphocytes to ionizing radiation. J. Path. Bact., 64 (1952), 687—704.
31) Wohlwill, F.J. and Jetter, W.W.: The ocurrence of plasma cells after ionizing irradiation in dogs. Am. J. Path., 29 (1953), 721—728.