岡山大学医学部, 第1解剖学教室(主任: 尾曾越教授)と
山口大学医学部, 第1解剖学教室(副主任: 栗屋助教授).

Ist Dept. of Anat. (Head: Prof. B. OSOGOE), Okayama University Med. Sch., Okayama and
Ist Dept. of Anat. (Subhead: Assist. Prof. K. AWAYA), Yamaguchi Univ. Sch. of Med., Ube.

Wistar 系ラットにおける造血組織の年齢による変化

Age Changes in the Blood-Forming Tissues in the Albino Rat of a Subline of the WISTAR Strain.

小 田 正 義 Masayoshi ODA.

(Received September 15, 1964.)

造血組織, とくに胸腺リンパ組織の生後の発育と退縮の過程をしらべた研究は数多くみられる. その主なものをあげると, 胸腺に関するものでは, (括弧内は年号と材料) Hammar (1905, 人など), Söderlund と Backman (1909, 家兎), 渡辺 (1929, ラット), 加藤 (1943, ラット), 加納 (1955, ラット), 伊東 (1957, モルモット), 伊東 (1957, 家兎), 高見 (1958, マウス), 川崎 (1959, ハムスター); リンパ節に関するものでは Andrew と Andrew (1948, ラット), Gyllensten (1950, モルモット), 脾に関するものでは Groll と Krampf (1920, 人), Hellman (1930, 人), Hwang ら (1938, 人), Krumbhaar と Lippincott (1939, 人), Österlind (1940, 家兎), Andrew (1946, ラット), Gyllensten (1950, モルモット); 胸腺リンパ組織を一括して観察したものでは Grieshammer (1937, 乳幼児), Andreasen (1943, ラット), 尾曾越ら (1953, 家兎), Awaya (1956, 家兎), Imamura (1959, ラット), Santisteban (1960, マウス); 骨髄に関するものでは Fand と Gordon (1957, モルモット), Burke と Harris (1959, ラット) らの観察がある. 上に挙げた多数の研究のうちで, Andreasen (1943) の研究は胸腺リンパ組織の年齢による変化を定量的に調べたものとして特に注目される. これはラットの胸腺リンパ組織における DNA 含量を化学的に定量して組織における有核細胞の多寡を判定し, その成績を基盤として, 胸腺は生後2月目まで, リンパ節と脾は生後3—4月目まで高度に発育するが, その後は退化することを示したものである. そのほかの研究者の観察の結果も造血組織が生後すみやかに発育し, 比較的早期に退化するという点ではほぼ一致しているようである. ところが, 最近, 胸腺はリンパ組織の発生や機能の面において支配的な位置を占めることが明らかになってきた. すなわち, 動物の新生児期に胸腺を摘出すると, これらの動物は脾やリンパ節など, 他のリンパ組織の発育不全をきたし, 異種蛋白刺激や同種移植に対し抗体をつくることができなくなり (Archer と Pierce 1961, Miller 1961, 1962, Martinez ら 1962, Janković ら 1962, Arnason ら 1962, 1962, Dameshek 1962, Burnet, 1962, Good ら

1962, Dalmasso ら 1963), 且つ胸腺摘出後の発育が悪く, いわゆる *wasting disease* におちいり, 早期に死亡する (Good ら 1962, Waksman ら 1962, Parrott と East, 1962, 1964, Sherman ら 1962, 1963). これらのことは胸腺リンパ系における胸腺の特異性を示すもので, 胸腺の発育と退縮の過程は他のリンパ性器官におけるとは著しく異なることが推定される. したがって, この際, 造血組織の生後の発育と退縮の問題をもう一度検討しなおすことも意義のあることと思われる.

われわれの教室では骨髓や胸腺リンパ組織における有核細胞の密度と総数とを算定することにより造血組織の定量的研究を行ってきたが, われわれはこの方法が造血組織の年齢による変化の判定法としては組織の DNA 燐含量の化学的定量法 (上述の *Andreassen 法*) に匹敵することを確認した (*Awaya* ら 1960, 1962, *Awaya* 1962, 栗屋 1963). そこで, 著者はこの方法による定量的知見を主体とし, これに組織学的検索による定性的知見を加味して造血組織の年齢による変化を考察してみたいと思う.

I. 材料と方法.

実験動物. 実験に用いた動物は生後 1, 2, 3, 4 週目ならびに生後 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 18 月目の雌雄各 5 例, 計 120 匹の健康な正常ラットで, これらのラットはいずれもわれわれの教室で一定の条件のもとに一定の飼料によって数年にわたり飼育した *Wistar* 亜系ラットのコロニーから集団交配によって得られたものである. 飼料は玄米, 押麦および干鰯よりなり, これに少量の肝油と食塩および炭酸石灰を加えて与えた. 雌雄を別々に観察したのは造血組織の性差を観察するためであった.

造血組織における有核細胞の密度と総数の算定法. この方法の骨子はつぎの如くである. 動物を撲殺したのち, 造血組織の一定量 (20 mg 内外) をとり出し, 骨髓は市販の人間血漿液の中に, また胸腺, 腸間膜根リンパ節および脾は *N/4 HCl* 液の中に入れて, それぞれの組織の細胞懸濁液をつくり, 血球計算と同様にして組織 1 mg 当たりの有核細胞数 (以下細胞密度と記す) を算定し, これに各器官の重量を乗じて, それぞれの器官の有核細胞総数を算出した. この際, 1 匹のラットの骨髓の総重量は渡辺 (1955) に従って体重の 1.65% として算出した. これらの操作の詳細はすでに栗屋ら (1960, 1962, 1962) が記載しているのでここでは省略する.

組織学的・細胞学的観察法. 組織は *Zenker*-ホルモール液で固定し, パラフィン包埋後 5—6 μ の切片とし, ヘマトキシリン-エオジン染色を施して検鏡した. また, それぞれの造血組織の捺印標本をつくり, *Wright* 染色を施して細胞学的検索も行なった. 右大腿骨髓を細胞総数の算定に, 左大腿骨髓を組織学的検索に用いた.

II. 結 果.

A. 体重の生後変化 (表 1, 図 1).

体重は雌雄ともに生後 2 月から 8 月にかけて急増し, その後は生後 12 月に至るまで漸増し, のち徐々に減少する. 生後 3 月までには性差はほとんど認められないうが, 生後 4 月以後になると著明な性差がみられ, 雄が雌の体重をはるかにしのいでいる.

B. 定量的な面からみた造血組織の年齢による変化.

a) 胸腺 (表 1, 2; 図 2, 6, 7).

胸腺の重量は, 生後 2 月目に急増し, 雌では 3 月目に, 雄では 4 月目に最大となり, その後減少する. 胸腺の細胞密度は, 生後 1 週目からすでに高い値を示し, このような高い値 ($4.0-3.2 \times 10^6/\text{mg}$) は生後 6 月まで維持されるが, 8 月以後漸減し, 12 月以後急減する. 有核細胞総数は, 生後 2 月から急増し, 雌では 3 月目

Table 1. Body weight and organ weight of the thymus, mesenteric lymph nodes, spleen and bone marrow of male and female albino rats of a modified WISTAR strain at various ages (means of measurements, $n=5$).

Age and sex		Body weight (g)	Thymus (mg)	Mesenteric lymph nodes (mg)	Spleen (mg)	Bone marrow (mg)*
1 week	♂	9	19	5	32	160
	♀	9	21	7	28	150
2 weeks	♂	17	54	10	45	290
	♀	20	64	24	60	340
3 weeks	♂	26	94	32	93	430
	♀	28	76	59	112	470
4 weeks	♂	35	86	56	88	570
	♀	34	97	68	98	570
2 months	♂	124	215	186	294	2050
	♀	100	224	208	266	1660
3 months	♂	156	216	174	468	2580
	♀	156	292	224	562	2580
4 months	♂	242	291	431	522	4000
	♀	169	236	354	504	2780
5 months	♂	262	201	260	596	4330
	♀	206	198	330	576	3400
6 months	♂	295	182	264	662	4870
	♀	222	222	330	560	3660
8 months	♂	408	186	228	534	6730
	♀	264	173	183	466	4350
12 months	♂	450	115	194	631	7520
	♀	297	106	157	541	4900
18 months	♂	328	32	113	639	5410
	♀	269	50	122	657	4440

* The weight of the bone marrow was expressed as 1.65 % of body weight according to WATANABE (1955).

Fig. 1. Age changes in body weight in male and female albino rats of a modified WISTAR strain.

に、雄では4月目に極大となり、以後漸減する(表 1, 2; 図 2)。

胸腺の發育と退化の推移をより正確に把握するために、体重 100 g あたりの胸腺の相対的重量と相対の有核細胞総数の變動を調べてみると、それらの値の變動曲線は雌では生後 2 週目に、雄では生後 3 週目に頂点に達

し、以後急速に下降する(図 6, 7)。なお、これらの値からみた胸腺の發育の度合いは生後 3 週目を除き、いずれの時期においてもつねに雌が雄をしのいでいて、明瞭な性差が認められる(図 6, 7)。

Table 2. Number of nucleated cells (in millions) per mg and per organ in the thymus and bone marrow of male and female albino rats of a modified WISTAR

Age and sex	Thymus		Mesenteric lymph nodes		Spleen
	per mg	per organ	per mg	per organ	per mg
1 week	♂ 3.8±0.1	72.3± 6.3	1.1±0.1	5.5± 1.5	1.8±0.2
	♀ 3.9±0.2	83.7± 11.2	1.1±0.1	7.3± 2.5	2.0±0.2
2 weeks	♂ 3.6±0.2	191.2± 9.6	1.1±0.6	11.0± 2.4	1.7±0.2
	♀ 3.6±0.4	234.2± 37.5	1.5±0.3	37.8± 10.6	1.7±0.1
3 weeks	♂ 3.8±0.3	370.0± 69.9	1.6±0.1	50.0± 8.7	1.6±0
	♀ 3.8±0.1	284.0± 24.8	1.8±0.1	103.3± 28.1	1.6±0.1
4 weeks	♂ 4.0±0.2	344.8± 23.8	2.1±0.2	114.4± 31.2	1.9±0.2
	♀ 3.6±0.1	348.7± 29.2	1.9±0.5	131.8± 22.6	1.9±0
2 months	♂ 3.4±0.1	707.4± 55.6	2.2±0.1	402.1± 63.4	1.7±0.1
	♀ 3.8±0.2	848.4± 57.7	2.4±0.1	503.6±111.0	2.0±0.1
3 months	♂ 3.8±0.4	817.5± 90.8	2.8±0.2	486.3± 61.7	1.6±0.1
	♀ 3.9±0.3	1137.2±118.1	2.5±0.1	562.4± 55.6	1.7±0.1
4 months	♂ 3.9±0.1	1126.5±154.4	2.5±0.1	1045.8±223.0	1.6±0.1
	♀ 3.8±0.2	912.3±175.7	2.4±0.2	830.7± 64.1	1.5±0.1
5 months	♂ 3.2±0.2	622.9± 56.1	2.1±0.1	554.8± 96.2	1.3±0.1
	♀ 3.6±0.4	727.8±171.9	2.6±0.4	769.5±119.0	1.7±0.3
6 months	♂ 3.8±0.3	675.8± 43.5	2.5±0.3	678.4± 37.0	1.5±0.1
	♀ 3.5±0.2	768.2± 39.7	2.6±0.2	844.4± 67.3	1.5±0.1
8 months	♂ 3.0±0.1	560.1± 81.8	2.5±0.2	562.1± 96.6	1.3±0.1
	♀ 3.3±0.1	564.1± 41.5	2.4±0.1	441.7± 22.9	1.2±0.1
12 months	♂ 2.8±0.2	336.6± 89.6	2.1±0.1	407.4± 59.2	1.3±0.1
	♀ 2.9±0.2	334.9± 70.3	2.2±0.1	339.2± 11.9	1.3±0.1
18 months	♂ 1.9±0.3	57.7± 17.1	1.9±0.1	208.5± 93.3	1.2±0.1
	♀ 2.1±0.4	115.8± 35.9	1.8±0.2	214.2± 20.6	1.2±0.1

b) 腸間膜根リンパ節
(表 1, 2; 図 3, 6, 7).

腸間膜根リンパ節の重量は雌雄とも生後2月目に急増し, 4月目に最大となり, その後漸減する. 細胞密度の値は生後3週間目まではまだかなり低いが, 次第に上昇して, 2月目以後高い水準($2.8-2.1 \times 10^6/\text{mg}$)に保たれ, 12月以後漸減する. しかし, この細胞密度の値は胸腺にくらべる

Fig. 2. Age changes in organ weight, cellular density (number of nucleated cells per mg) and total number of nucleated cells in thymus of male and female albino rats of a modified WISTAR strain.

thymus, mesenteric lymph nodes, spleen strain. $\pm$ standard error ($n=5$).

per organ	Bone marrow	
	per mg	per organ
56.0 $\pm$ 6.9	2.3 $\pm$ 0.2	363.1 $\pm$ 61.2
53.3 $\pm$ 5.1	2.8 $\pm$ 0.5	413.0 $\pm$ 64.3
73.4 $\pm$ 11.0	1.9 $\pm$ 0.1	541.2 $\pm$ 20.3
101.7 $\pm$ 12.7	2.2 $\pm$ 0.2	732.7 $\pm$ 75.1
153.6 $\pm$ 23.2	2.3 $\pm$ 0.2	975.1 $\pm$ 103.0
177.9 $\pm$ 17.3	1.9 $\pm$ 0.1	906.5 $\pm$ 74.1
156.9 $\pm$ 12.4	2.0 $\pm$ 0.1	1111.3 $\pm$ 85.3
188.8 $\pm$ 36.1	1.9 $\pm$ 0.1	1073.0 $\pm$ 89.1
502.2 $\pm$ 97.1	2.2 $\pm$ 0.1	4443.2 $\pm$ 313.2
543.6 $\pm$ 105.2	2.2 $\pm$ 0.1	3662.1 $\pm$ 119.7
734.2 $\pm$ 49.6	2.0 $\pm$ 0.1	5120.2 $\pm$ 413.6
920.5 $\pm$ 274.7	2.2 $\pm$ 0.1	5505.9 $\pm$ 416.4
843.5 $\pm$ 129.6	2.1 $\pm$ 0.2	7996.4 $\pm$ 568.8
745.9 $\pm$ 49.2	2.5 $\pm$ 1.3	6859.2 $\pm$ 438.0
785.8 $\pm$ 52.3	1.8 $\pm$ 0.1	7854.9 $\pm$ 566.3
850.3 $\pm$ 121.4	2.0 $\pm$ 0.1	6869.0 $\pm$ 473.8
989.9 $\pm$ 129.1	1.9 $\pm$ 0.1	9012.7 $\pm$ 470.3
842.5 $\pm$ 53.4	1.9 $\pm$ 0.1	6642.5 $\pm$ 495.4
683.3 $\pm$ 38.2	1.7 $\pm$ 0.1	11238.5 $\pm$ 1118.7
574.2 $\pm$ 58.0	1.6 $\pm$ 0.1	6958.6 $\pm$ 341.3
825.6 $\pm$ 83.9	1.6 $\pm$ 0.1	11903.9 $\pm$ 913.8
706.6 $\pm$ 102.3	1.7 $\pm$ 0.1	8011.0 $\pm$ 530.7
774.7 $\pm$ 67.6	1.3 $\pm$ 0.1	7279.2 $\pm$ 1000.2
791.2 $\pm$ 159.1	1.2 $\pm$ 0.1	5364.2 $\pm$ 671.7

と, 一般に低い. 有核細胞総数は, 雌雄とも生後2月目から急速に増大し, 4月目に最大になり, 以後徐々に減少の傾向を示しながらも生後8月目まではなお高い水準に保たれ, 以後減少する(表 1, 2; 図 3).

体重 100g あたりの相対的重量と相対的有核細胞総数の値は生後3—4週目から急上昇し, 生後4月目に最高となり, 以後漸減する(図 6, 7). これは胸腺の場合にくらべて著しい違いである. なお, これらの値からみた発育の度合いの性差は胸腺におけると同様に著明で, いかなる時期においても雌の値が雄の値をしのいでいる(図 6, 7).

c) 脾(表 1, 2; 図 4, 6, 7).

脾の重量の年齢的推移は前2者とはやや趣を異にしている. すな

Fig. 3. Age changes in organ weight, cellular density (number of nucleated cells per mg) and total number of nucleated cells in mesenteric lymph nodes of male and female albino rats of a modified WISTAR strain.

間膜根リンパ節のそれにくらべて著しく低い。有核細胞総数は雌雄とも生後3—6月の間に著増し、8月以後やや減少する(表1, 2; 図4)。

体重100gあたりの相対的重量と相対的有核細胞総数の値は、すでに生後1週目から著しく高く、生後3月目までこのような高い値を保持し、その後漸減する(図6, 7)。この点からみた発育の度合いは脾においても前2者におけると同様に雌が雄を上廻っており、明瞭な性差が認められる(図6, 7)。

d) 骨髄(表1, 2; 図5, 7)。

骨髄の重量は、既述のごとく、体重の1.65%として算出されたので、その生後の変動曲線が体重の変動曲線に類似するのは当然である(図1と5)。骨髄の細胞密度は、生後1週目からすでに高い値($2.0 \times 10^6/\text{mg}$)を示し、生後2—4月まで

わち、脾の重量は生後2月目に急増し、雌では5月目、雄では6月目に最大になり、18月目に至るまではほぼ同じ水準を保つ。細胞密度は雌雄とも、生後1週目からすでにかなり高値($2.0-1.5 \times 10^6/\text{mg}$)を示し、生後6月目まではほぼ同じ水準に保たれ、その後漸減する。ただし、細胞密度の値は胸腺や腸

Fig. 4. Age changes in organ weight, cellular density (number of nucleated cells per mg) and total number of nucleated cells of spleen of male and female rats of a modified WISTAR strain.

ほぼ同様な水準に保たれるが、5月後から漸減しはじめ、12月をすぎると減少の傾向がさらに強くなる。骨髄の有核細胞総数は生後2月目以後急増し、4—12月目にわたって高い水準に保たれ、その後漸減する。しかし、ここで考慮すべき事柄は骨髄における脂肪組織の存在で、生後5月以後の骨髄には脂肪組織が著しく増加する（そのため生後5月目以後細胞密

度が低下してくる）が、ここでは全年令を通じて骨髄はすべて赤色髄、すなわち造血能旺盛な骨髄と仮定して計算したので、生後5月目以後の骨髄の有核細胞総数は著しく過大に見積もられているわけである。

体重 100g に対する相対的有核細胞総数の値は、生後1週目から4月目まで著しく高く、その後に漸減する（図7）。これは脾における傾向とよく似ている。骨

Fig. 6. Age changes in the relative weights (milligrams per 100 grams of body weight) of the thymus, mesenteric lymph nodes and spleen of male and female albino rats of a modified WISTAR strain.

Fig. 5. Age changes in organ weight, cellular density (number of nucleated cells per mg) and total number of nucleated cells in bone marrow of male and female albino rats of a modified WISTAR strain. The weight of the bone marrow was expressed as 1.65% of body weight according to WATANABE (1955).

髄では胸腺リンパ組織に認められたような性差は明瞭でなかった。なお、図6には骨髄の相対的重量を示さなかったが、それは骨髄の重量が体重の1.65%として計算されたもので、実際の測定値ではないからである。また、骨髄の有核細胞総数も同様に

Fig. 7. Age changes in the relative total number of nucleated cells ($\times 10^6$ per 100 grams of body weight) in the thymus, mesenteric lymph nodes, spleen and bone marrow of male and female albino rats of a modified WISTAR strain.

てほぼ完成に近い構造を示し、以後髄質の相対的増加が著明となる(図9, 10)。しかし定量的にみると、胸腺は生後2—3週目からすでに退化に向かうのであるから(図6, 7)、皮質の発育が髄質をしのいでいる生後1—2週目の状態が胸腺の正常像であって、髄質の相対的増加は胸腺の退化現象とみなすことができるが、このことは今後充分に検討する必要がある。生後5月以後には間質の増加が目立ち、以後実質は次第に退縮して、脂肪組織によっておきかえられ、18月目になると実質はわずかに残存するにすぎない(図11)。

b) 腸間膜根リンパ節。

リンパ節の年齢による変化をみるうえに組織学上とくに重要なのは、2次小節の分化の程度である(尾曾越ら, 1953, Awaya 1956, Imamura 1959)。そこで、私は2次小節の形態変化についてすこし詳しく説明しておきたい。このことについては堀井と川上(1963)のくわしい解説があるが、ここでは栗屋(1956)と今村

して計算されたものであるから、胸腺リンパ組織における実測値と比較する場合には(図7)、このことを考慮に入れねばならない。

C. 組織学的所見からみた造血組織の年齢による変化。

a) 胸腺。

胸腺の分化は他のリンパ組織よりも著しく早く完了する。生後1週目の胸腺は皮質が実質の大部分をしめ、髄質はわずかである(図8)。生後3週目には髄質もよく発達し

Fig. 8. Thymus of a 1-week-old rat. Note four lobules, each of which consists predominantly of a cortical area merging into a very small portion of medulla. The greater majority of cells are thymocytes or small lymphocytes. Rat No. 76, ♀. $\times 78$.

Fig. 9. Thymus of a 3-week-old rat. Note a cortex filled solidly with lymphocytes and a slightly enlarged medullary portion showing beginning age involution. Rat No. 33, ♀. $\times 55$.

Fig. 10. Thymus of a 3-month-old rat. Note a relative enlargement of the medullary portion, showing further advanced age involution. Rat No. 93, ♀. $\times 55$.

Fig. 11. Thymus of a 18-month-old rat. The atrophic parenchyma surrounded by fat and connective tissues, showing high grade age involution. Rat No. 18M-1, ♂. $\times 78$.

(1959) の記載に従って述べることにする。これによると、2 次小節は発育の程度によって次の 6 種類に分類される。

1. 成熟型または Flemming 型 2 次小節 (mature secondary nodules または Flemming's secondary nodules).

これは組織学の教科書に示される定型的な 2 次小節で、比較的大型のリンパ球、主として中リンパ球と細網細胞の集団からなる明中心と、これをとりかこむ小リンパ球の密集層 (暗殻) の 2 部から構成されるもので、明中心の活動状態によってさらにつぎの 3 型にわけられる。

1° 活性型 2 次小節 (active mature secondary nodules). これは明中心が主として分裂の旺盛な中リンパ球 (中型リンパ芽球) の集団からなるもので、細網細胞は比較的すくない (図 12).

2° 半活性型 2 次小節 (half-active mature secondary nodules). 明中心の半分が分裂の旺盛な中リンパ球の集団からなり、他の半分はそのような活性を示さぬ細網細胞によってしめられているもので、この場合には非活性部は必ずリンパ節の表面に近く位置している (図 13).

3° 非活性型 2 次小節 (inactive mature secondary nodules). 明中心がほとんど細網細胞のみからなり、分裂活性が認められないもので、Hellman のいう反応中心に相当する (図 14).

2. 未熟 2 次小節 (immature secondary nodules). これは裸芽中心 (bare germinal center of Conway, 1937) とよばれるもので、主として分裂の旺盛な中リンパ球 (中型リンパ芽球) の集団からなり、小リンパ球からなる周囲の暗殻を欠いている。これは上述の活性型 2 次小節から暗殻を除いた像を示し、成熟型 2 次小節の発育の初期の段階にあたるものである。未熟 2 次小節は上述の活性型 2 次小節とともにリンパ球造血の盛んなときに出現する (図 15).

3. 充実型 2 次小節 (solid secondary nodules of Groll and Krampf, 1920—1921). これは小リンパ球のみからなる円形の集団で、明中心を欠くものをいう (図 16).

4. 偽 2 次小節 (pseud-secondary nodules of Ehrlich, 1929). これはヒマン性のリンパ組織の比較的良好なまとまった大きな集団で、ときにその周辺部に数個の充実

Fig. 12. An active form of a mature secondary nodule of the FLEMMING type. Mesenteric lymph node cortex of a 3-month-old rat. Note the pale-staining center composed of densely packed, medium-sized lymphocytes with many mitotic figures. Rat No. 92, ♀. ×110.

Fig. 13. A half-active form of a mature secondary nodule of the FLEMMING type. Mesenteric lymph node cortex of a 4-month-old rat. Note that the pale-staining center is half active and half non-active. Rat No. 4M-2, ♂. ×110.

Fig. 14. Two non-active forms of mature secondary nodules of the FLEMMING type. Mesenteric lymph node cortex of a 12-month-old rat. The centers are mainly composed of reticular cells and devoid of proliferating lymphocytes. Rat No. 12M-8, ♂. ×78.

Fig. 15. An immature secondary nodule without outer zone of small lymphocytes (*bare germinal center of CONWAY*), consisting nearly exclusively of medium sized lymphocytes. Mesenteric lymph node cortex of a 3-week-old rat. Rat No. 33, ♀. ×160.

型 2 次小節や成熟型 2 次小節を具える (図 16). 偽 2 次小節のなかには立方上皮に似た背の高い内皮細胞をもった毛細管後静脈 (postcapillary vein) が存在するのが特徴である (図 17). このものは充実型 2 次小節とともにリンパ節の分化の初期にみられる.

さて、腸間膜根リンパ節は生後 1 週目まではビマン性のリンパ組織にすぎないが、2 週目になると皮質に充実型 2 次小節や偽 2 次小節があらわれる。この時期には未熟 2 次小節が出現しはじめ、このものは生後 3—4 週目になると著しく増加する。その後、充実型 2 次小節や偽 2 次小節は相対的に減少し、生後 2 月目になると、定型的な成熟型 2 次小節が多数出現するようになり、3—4 月目にはほぼ発達の極限に達する。この時期にみられる成熟型 2 次小節は活性型や半活性型が大多数をしめ、リンパ球造血の旺盛なことを示す。ところが、生後 5—6 月目になると、非活性型が混在しはじめ、8 月以後には非活性型が大多数をしめる。そして生後 18 カ月に至れば、2 次小節の数も大きさも著減し、非活性型 2 次小節が皮質に散在するにすぎない。ただし例外として、生後 12 月においても半活性型 2 次小節がかなり多数残存することもある。

ここで注目すべきことは、未熟 2 次小節や成熟型 2 次小節のうちで活性型または半活性型の増生が目立つ時期、すなわち生後 2 月から 4 月にかけて、リンパ節の重量、細胞密度および細胞総数が同時に著増することである。生後 5 月以後、2 次小節の分化が完了したのちは、上記の諸測定値も漸減することは既述の通りである。ラットにおけるこのような 2 次小節の生後分化の状態は家兎における観察 (Awaya 1956) とほぼ同様である。

以上のような 2 次小節の形態変化のほかに、腸間膜根リンパ節には年令の進むにつれて皮質と髄質の割合の変化、形質細胞の出現などがみられる。すなわち、生後 2 週目までは皮質が髄質を圧倒的に凌駕しているが、その後の加齢につれて皮質に対する髄質の割合は次第に増加する。そして、増加した髄質の髄索には生後 4 週目から形質細胞が出現しはじめ、2 月以後には著明に増加する。このような形質細胞の発現と増加については後日詳述の予定である (粟屋と堀、未発表)。

c) 脾

脾の白髄における 2 次小節の形態は腸間膜根リンパ節の場合とほぼ同様であるが、その分化の時期はおくれる。すなわち、未熟 2 次小節はいわゆる周動脈リン

Fig. 16. A pseudo-secondary nodule with several solid secondary nodules. Mesenteric lymph node of a 3-week-old rat. Rat No. 31, ♀. $\times 78$.

Fig. 17. A post-capillary vein with extraordinarily large, oval endothelial cells (in the center of the figure). It contains some small lymphocytes. Greater magnification of the center portion of Fig. 16. $\times 320$.

Fig. 18. Periarterial lymphoid sheaths seen in an early stage of development of splenic white pulp. Spleen of a 4-week-old rat. Rat No. 7, ♂. $\times 55$.

Fig. 19. A germinal center just developing in the periarterial lymphoid sheath. The same spleen as Fig. 18. $\times 160$.

パ鞘 (periarterial lymphoid sheath) のなかに中リンパ球の小集団として生後 4 週目にはじめて現われる (図 18, 19). 成熟型 2 次小節は生後 2 月目から出現しはじめ, 生後 4 月目には活性型および半活性型 2 次小節が著しく増加する. その後, 非活性型のものが多くなり, 2 次小節は次第に数と大きさを減ずる.

なお, ラットの赤脾髄には多かれ少なかれ骨髓球や赤芽球からなる骨髓外造血巣が認められる. そしてこのような髄外造血は 2 次小節が充分発達していない生後 3 週目まではかなり著明であるが, 生後 2—4 月に 2 次小節の分化が頂点に達する時期には衰退し, 2 次小節が退化しはじめる 5 月以後には再び増勢に転ずる.

d) 骨髓.

骨髓における細胞構成の年令的推移をみると, 生後 3 月目までは赤芽球系の細胞が多く, 顆粒球系の細胞が少ない. その後加齢につれて次第に顆粒球系の細胞が多くなり, 赤芽球系細胞が少なくなり, 老年になるにつれて顆粒球系がふえて, 顆粒球-赤血球比 (M/E-ratio) が大きくなる.

なお, 骨髓にはかなり早くから脂肪細胞が認められるが, 骨髓の脂肪化は細胞密度が低下しはじめる 5 月以後において次第に著明となる.

III. 考 察.

造血組織, とくに胸腺リンパ組織の発育と退化の状況を体重 100 g あたりの各器官の相対的重量と相対の有核細胞総数の変動曲線について調べてみると, 器官の種類によってかなりの差異が認められる. とくに注目すべきことは, リンパ性器官のうちで胸腺がきわめて特異な発育と退化の過程を示すことである.

胸腺における体重 100 g あたりの相対的重量と相対の有核細胞総数の変動曲線は生後 1 週目から急上昇し雌では生後 2 週目に, 雄では生後 3 週目に頂点に達し, その後急速に下降する (図 6, 7). このことは胸腺が生後 2—3 週目までにもっともつよく発育し, その後に退化に向かうことを示している. したがって, 胸腺の「生理的」退縮は従来考えられていたよりもずっと早期にあらわれるといわねばならぬ. これに対して, 腸間膜根リンパ節の相対的重量と相対の有核細胞総数の変動曲線は生後 3—4 週目に急上昇し, その後高い水準に保たれ, 雌雄とも生後 4 月目に頂点に達し, その後次第に下降する. つまり, 胸腺の発育が退化に向かう頃から, 逆にリンパ節の発育は盛んとなるのである. このように, 胸腺の発育がリンパ節の発育に先行することは, 胸腺の機能に関する最近の知見 (Archer と Pierce 1961, Miller 1961, 1962, janković ら 1962, Arnason ら 1962, 1962, Waksman ら 1962, Dameshek 1962, Burnet 1962, Good ら 1962, Dalmasso ら 1963, Parrott と East 1962, 1964, Sherman ら 1962, 1963) と関連して興味が深い. 今日では, 胸腺は抗体産生能をもたない第 1 次リンパ球 ('first level' lymphocyte) の産生場所であって, そのようなリンパ球のリンパ節や脾への供給源であるとされており, 出生直後に胸腺を摘出した動物ではこれらのリンパ組織にリンパ球の定着がおこ

らず、そのためにリンパ節や脾の發育不全をきたし、動物は免疫能を獲得できず、いわゆる *wasting disease* におちいることが明らかとなった。本研究の成績はこのことを定量的な面から裏づけたものといえる。

脾における体重 100 g あたりの相対的重量と相対的有核細胞総数は、生後 1 週目からすでに高値を示し、生後 3 月目まで高い水準に保たれ、以後急速に低下する (図 6, 7)。しかし、生後 1—3 週目の赤脾髄には骨髓性細胞、とくに赤芽球が多数存在するために、脾の有核細胞総数の値がそのままリンパ組織の發育の度合いを示すとはいえない。

他方、組織学的所見についてみると、胸腺では定量的な面からみてその發育がもっとも旺盛とみなされる生後 1—2 週目には皮質領域の占める割合が圧倒的に多く、髄質の領域はきわめて少ないが、この時期をすぎると髄質の占める割合が多くなり、完成型の胸腺像を示すようになる。すなわち、通常完成型と考えられている胸腺の組織像は定量的な面を併せ考えると、退縮期に入った像とみなすことができる。また、腸間膜根リンパ節においても定量的にみて發育の盛んな生後 2—4 月においては未熟 2 次小節や活性 2 次小節の出現と増加がみられ、その後の退化の過程においては非活性 2 次小節の増加がみられる。脾においてもこれとほぼ同様な 2 次小節の分化と退化が観察せられる。このように、胸腺リンパ組織の組織学的所見からみた發育と退化の状況も既述の定量的所見にかなりよく一致しているといえる。

骨髓における体重 100 g あたりの有核細胞総数は生後 1 週目から 4 月目にかけては著しく高い水準にあるが、その後次第に減少する (図 7)。これは上述の脾における所見とよく似ている。ただしこの場合には、骨髓の重量は体重の 1.65 % で、しかもすべて赤色髄として計算していることを考慮にいれる必要がある。年齢が進むにつれて黄色髄が著しく増加すると推定されるので、骨髓における老化現象は本研究の成績が示すよりも一層高度におこる筈である。

つぎに、造血組織の發育の性差についてみると、すでに述べたように、造血組織の重量、細胞密度および有核細胞総数の年齢的推移には一定の性差は認められなかった (図 2—5) が、造血組織の体重 100 g に対する相対的重量と相対的有核細胞総数についてみると、骨髓以外の造血組織、すなわち、胸腺、腸間膜根リンパ節および脾においてはつねに雌の値が雄の値を上回っていた (図 6, 7)。このことは、リンパ組織の發育に関するかぎり、雌の方が雄よりも優位にあることを示している。人間では一般に女性の平均寿命が男性のそれよりも長いといわれているが、このことと生体の防衛機序に重要な役割を演ずるリンパ組織が男性におけるよりも女性においてよく發育していることとの間に密接な関係があるように思われる。しかし、これには性ホルモンの関与が大きいと推定されるので、なお今後の検討にまたねばならぬ。

IV. 結 語.

著者は Wistar 亜系ラットについて、造血組織の年令的推移を、主として定量的知見を基盤として検討した。造血組織、とくに胸腺リンパ組織の發育と退化の推移をもっとも明瞭に示すものは、体重 100 g 当たりの相対的重量と相対的有核細胞総数、とくに後者の変動である。それによると、胸腺は生後 2—3 週目に發育の頂点に達し、以後退化に向かう。これに対して腸間膜根リンパ節、脾および骨髓は生後 2 月目から 4 月目にかけて著明に發育し、その後退化に向う。このことは胸腺の機能に関する最近の知見とよく一致しており、胸腺の早期退縮が他のリンパ組織、たとえば脾やリンパ節などのその後の發育に密接に関係していることを示唆している。なお、胸腺リンパ組織における上述の値はいずれの年令においても雌が雄を上回る。

Author's abstract.

The postnatal growth and involution of the blood-forming tissues of the albino rats at different ages were studied chiefly by means of the quantitative analysis. One hundred and twenty rats of a subline of the WISTAR strain were used in this study. The animal material consisted of 12 different age groups; 1, 2, 3 and 4 weeks and 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 and 18 months after birth, in groups of 10, 5 males and 5 females, on each occasion. These animals were bred in our own laboratories under optimal environmental conditions. Breeding animals were inspected twice weekly, pregnancies and birth were recorded, the young were weaned and the sexes were separated at 28 days of age. After stunning the thymus, mesenteric lymph nodes, spleen and bone marrow were removed from each animal, the estimation of the total number of nucleated cells in these organs being made according to the method described by AWAYA in 1962. At the same time, histological studies of section were also made of these organs.

The alterations of the absolute weight and number of nucleated cells in the individual organ in response to aging, i. e. age changes of the absolute growth and involution, are shown in Tables 1 and 2 and Figs. 2, 3, 4 and 5. There occurred a progressive absolute growth of these organs until the end of the 3rd or 4th month (6th month in spleen). This was followed by an absolute involution which continued throughout the succeeding ages studied. On the other hand, if the organ weight and the total number of nucleated cells were calculated relative to body weight, the pattern of the growth and involution curve was characteristic of the individual organ, the thymus in particular (Fig. 6 and 7). At the ages of the 2nd or 3rd week (in females and males, respectively), there occurred a maximal relative growth of the thymus, which was followed by a progressive age involution. This was distinctly different from growth curves of the mesenteric lymph nodes and spleen. The mesenteric lymph nodes initiated their development in this period. The growth was maintained until the end of the 3rd and 4th months in the spleen and mesenteric lymph nodes, respectively. This showed that the thymus underwent a very rapid *physiological* involution while the mesenteric lymph nodes and spleen were still growing.

Recent work from several laboratories has established that the thymus plays an essential role in maturation of immunologic function and in the development of the anatomic integrity of the lymphoid tissues such as lymph nodes and spleen. Animals thymectomized at birth have a marked diminution of lymphocytes in their blood and tissues and severe defects in immune responses (ARCHER and PIERCE 1961, MILLER 1961, 1962, MARTINEZ et al. 1962, JANKOVIĆ et al. 1962, ARNASON et al. 1962, 1962, DAMESHEK 1962, BURNET 1962, GOOD et al. 1962, DALMASSO et al. 1963). These animals often develop a wasting syndrome, with failure of body growth and early mortality (GOOD et al. 1962, WAKSMAN et al. 1962, PARROTT and EAST 1962, 1964, SHERMAN et al. 1962, 1963). The results presented here support the above recent views on thymus function.

On the basis of per unit of body weight, the weights and the total numbers of nucleated cells in blood-forming tissues were found to be greater in females than in males throughout the period studied with the exception of bone marrow, although there were no sex differences in absolute values (Figs. 6 and 7). This indicates that the growth and involution of lymphatic tissue is influenced by sex factors.

Histologically, the thymus was made up of lobules, each of which consisted predominantly of a cortical area merging into a very small portion of medulla at the age of 1 or 2 weeks (Fig. 8), presenting *normal* adult architecture with a relative enlargement of a medullary portion at the age of 3 weeks (Fig. 9) when other lymphatic tissues were very incompletely developed. Since the thymus, from the quantitative views presented here, began to regress already beyond this time (3 weeks), the relative increase in a medullary portion herein might be regarded as a sign of involutionary changes. With advancing age occurred more gradual involution which was accompanied by a cortical thinning with a further relative enlargement of medulla and finally a reduction in the parenchyma and an increase of adipose tissue in the interlobular connective tissues (Fig. 10 and 11). Between 2 and 4 months of age, formation and maturation of secondary nodules in the mesenteric lymph nodes and splenic white pulp took place coincident with an absolute as well as relative increase in the organ weight and number of nucleated cells in respective organ (Figs. 12—19).

Thus, it is our opinion that the thymus is fully developed at the 2nd (or 3rd) week of age and thereafter undergoes a rapid physiological involution and that this phenomenon may be closely related with further growth of other lymphatic tissues. Further work on this problem is in progress.

文 献.

- Andreasen, E.**: Studies on the thymolymphatic system. Acta path. microbiol. scand. (Kobenhavn) Suppl. 49. (1943). — **Andrew, W.**: Age changes in the vascular architecture and cell content in the spleens of 100 Wistar Institute rats, including comparisons with human material. Amer. J. Anat. 49 (1946). P. 1-74. — **Andrew, W.** and **N. V. Andrew**: Age changes in the deep cervical lymph nodes of 100 Wistar Institute rats. Amer. J. Anat. 82 (1948). P. 105-166. — **Archer, O.** and **J. C. Pierce**: Role of thymus in development of the immune response. Fed. Proc. 20 (1961) P. 26. — **Arnason, B. G., B. D. Janković, B. H. Waksman** and **C. Wennersten**: Role of the thymus in immune reactions in rats. II. Suppressive effect of thymectomy

at birth on reactions of delayed (cellular) hypersensitivity and the circulating small lymphocyte. *J. exp. Med.* 116 (1962). P. 177-186. — **Arnason, B. G., B. D. Janković and B. H. Waksman**: A survey of the thymus and its relation to lymphocytes and immune reactions. *Blood* 20 (1962). P. 617-628. — **Awaya, K.**: The mode of the lymphatic system to ovalbumin, with remarks on the role of secondary nodules in lymphocytopoiesis. *Bull. Yamaguchi Med. Sch.* 3 (1956). P. 115-143. — Estimation of the total number of nucleated cells in the blood-forming organs by cell-counting method. *Okajimas Fol. anat. jap.* 38 (1962). P. 263-270. — 栗屋和彦: 造血組織の年齢による変化: Wistar 系ラットにおける観察. 老年病 7 (1963). 頁 779-786. — **Awaya, K., H. Fujii, Y. Tanaka and M. Okada**: Estimation of the total number of nucleated cells in the bone marrow of young adult albino rats. *Arch. histol. jap.* 18 (1960). P. 473-477. — **Awaya, K., M. Oda, S. Abe and M. Yoshimura**: A simple method for evaluation of total cellular number in the thymolymphatic organs. *Arch. histol. jap.* 22 (1962). P. 203-207. — **Burke, W. T. and C. Harris**: Total cell counts of the bone marrow of normal albino rats from 1 to 50 weeks of age. *Blood* 14 (1959). P. 409-414. — **Burnet, F. M.**: The thymus gland. *Sci. Amer.* 207 (1962). P. 50-57. — **Conway, E. A.**: Cyclic changes in lymphatic nodules. *Anat. Rec.* 69 (1937). P. 487-513. — **Dalmasso, A. P., C. Martinez, K. Sjodin and R. A. Good**: Studies on the role of the thymus in immunobiology. Reconstitution of immunologic capacity in mice thymectomized at birth. *J. exp. Med.* 118 (1963). P. 1089-1109. — **Dameshek, W.**: The thymus and lymphoid proliferation. *Blood* 20 (1962). P. 629-632. — **Ehrlich, W. E.**: Studies on the lymphatic tissue. I. The anatomy of the secondary nodules and some remarks on the lymphatic and lymphoid tissue. *Amer. J. Anat.* 43 (1929). P. 347-383. — **Fand, I. and A. S. Gordon**: A quantitative study of the bone marrow in the guinea pig throughout life. *J. Morph.* 100 (1957). P. 473-507. — **Good, R. A., A. P. Dalmasso, C. Martinez, O. K. Archer, J. C. Pierce and B. W. Papermaster**: The role of the thymus in development of immunologic capacity in rabbits and mice. *J. exp. Med.*, 116 (1962). P. 773-796. — **Grieshammer, W.**: Beitrag zur Kenntnis des Verhaltens des lymphatischen Gewebes im Säuglings- und frühen Kindesalter. *Beitr. path. Anat.* 99 (1937). S. 283-304. — **Groll, H. u. F. Krampf**: Involutionsvorgänge an der Milzfollikeln. *Zbl. Path.* 31 (1920-1921). S. 145-159. — **Gyllensten, L.**: The postnatal histogenesis of the lymphatic system in guinea-pigs. *Acta anat.* 10 (1950). P. 130-160. — **Hammar, J. A.**: Zur Histogenese und Involution der Thymusdrüse. *Anat. Anz.* 27 (1905). S. 23-30, 41-89. — **Hellman, T.**: Lymphgefäße, Lymphknötchen und Lymphknoten. (Hgb. v.) Möllendorff: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. 6, Tl. 1. 1930. S. 233-396. — 堀井五十雄と川上良澄: 淋巴節の分布と発生. 日本血液学会: 日本血液学会全書. 巻 1. 1963. 頁 797-822. — **Hwang, J. M. S., S. W. Lippincott and E. B. Krumbhaar**: The amount of splenic lymphatic tissue at different ages. *Amer. J. Path.* 14 (1938). P. 809-819. — **Imamura, H.**: Further studies of a lymphocytic hemogram and its relation to lymphocytopoiesis. I. Variations in mitochondrial content of blood lymphocytes in relation to the postnatal development of the lymphatic apparatus in the rat. *Okajimas Fol. anat. jap.* 32 (1959). P. 119-131. — 伊東雅之: モルモットの胸腺の組織及び組織発生. 名古屋医学 73 (1957). 頁 214-235. — 伊東一郎: 家兎胸腺の組織発生学的研究. 名古屋医学 73 (1957). 頁 732-753. — **Janković, B. D., B. H. Waksman and B. G. Arnason**: Role of the thymus in immune reactions in rats. I. The immunologic response to bovine serum albumin (antibody formation, Arthus reactivity, and delayed hypersensitivity) in rats thymectomized or splenectomized at various times after birth. *J. exp. Med.* 116 (1962). P. 159-176. — 加納繁美: 胸腺に関する研究. I. 胸腺の年齢的变化, 就中, その細胞学的研究. 京都大医. 第 2 解剖論集. 4 (1955). — 加藤謙五郎: ラット胸腺の組織学的研究. 名古屋医誌. 58 (1943). 頁 471-504. — 川崎一郎: ハムスター 胸腺の組織発生学的研究. 名古屋医学 77 (1959). 頁 227-251. — **Krumbhaar, E. B. and S. W. Lippincott**: The postmortem weight of the normal human spleen at different ages. *J. med. Sci.* 197 (1939). P. 344-358. — **Martinez, C., J. Kersey, B. W. Papermaster and R. A. Good**: Skin homograft survival in thymectomized mice. *Proc. Soc. exp.*

Biol. Med. 109 (1962). P. 193-196. — **Miller, J. F. A. P.**: Immunological function of the thymus. *Lancet* 2 (1961). P. 748-749. — **Miller, J. F. A. P.**: Role of the thymus in transplantation immunity. *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 99 (1962). P. 340-354. — 尾曾越文亮, 張 良治, 栗屋和彦, 唐沢惟信: 末梢血リン巴球に於ける含有ミトコンドリア数の年齢による消長. *日血会誌*, 16 (1953). 頁 293-298. — **Österlind, G.**: Über die Mengenverhältnisse der Sekundärknötchen in der Milz des normalen Kaninchens in verschiedenen Altersstufen. *Z. Alterforsch.* 2 (1940). S. 318-347. — **Parrott, D. M. V.** and **J. East**: Role of the thymus in neonatal life. *Nature* 195 (1962). P. 347-348. — **Parrott, D. M. V.** and **J. East**: The thymus and immunity. *Proc. roy. Soc. Med.* 57 (1964). P. 147-151. — **Santisteban, G. A.**: The growth and involution of lymphatic tissue and its interrelationships to aging and to the growth of the adrenal glands and sex organs in CBA mice. *Anat. Rec.* 136 (1960). P. 117-126. — **Sherman, J. D., M. M. Adner** and **W. Dameshek**: Studies on thymectomized hamsters. *Blood* 20 (1962). P. 805. — **Sherman, J. D., M. M. Adner** and **W. Dameshek**: Effect of thymectomy on the goldenhamster (*Mesocricetus Auratus*). I. Wasting disease. *Blood* 22 (1963). P. 252-271. — **Söderlund, G. u. A. Backman**: Studien über die Thymusinvolution. Die Altersveränderung der Thymusdrüse beim Kaninchen. *Arch. mikr. Anat.* 73 (1909). S. 699-725. — 高見俊一郎: マウス胸腺の組織発生の研究. *名古屋医学*, 76 (1958) 頁 806-829. — **Waksman, B. H., B. G. Arnason** and **B. D. Jaković**: Role of the thymus in immune reactions in rats. III. Changes in the lymphoid organs of thymectomized rats. *J. exp. Med.* 116 (1962). P. 187-206. — 渡辺 健: 胸腺の研究. I. 白鼠胸腺重量の生理的変遷と体重および生殖腺発育との関係. *千葉医会誌*, 7 (1929). 頁 981-1012. — 渡辺静夫: 骨髄の重量について. *九血会誌*, 5 (1955). 頁 132-157.