ON SERUM PROTEIN COMPONENTS OF MURINE LEPROSY

Shinji Nishimura and Kono Michiyuki

Department of Dermatology, Osaka University Medical School

Serum protein components were examined with electrophoresis with 28 rats of serious, slight, unrevealedly infected and intact cases. The results showed that in both serious and slight cases of murine leprosy α -globulin and albumin level did not differ from those in intact rats. In each case, the size of leproma was not in proportion with α -globulin amount. Some differences were recognized among the results of measurement, but they were of no value from the statistical view.

These results enable us to understand that human and murine leprosy are quite different from each other in serum protein components, and supply us a standpoint for the study on α -globulin increase in lepra tuberosa.

鼠癩の血清蛋白組成について

大阪大学医学部皮膚科教室（主任 谷村教授）

大阪大学微生物病研究所（主任 谷村教授）

西 村 眞 二

河 野 通 之

緒 言

人癩の血清蛋白組成については既に石原①②、難波、藤原④、坂口③等多数の報告があり、我等の一人河野もまた櫻井等と共同して結節癩および癩性結節性紅斑についてこれを調べ、前記の諸氏と同様に神経癩、斑紋癩は健康者に比し大きい違いはないが、結節癩では γ グロブリンの増加せることを認めている。一方鼠癩の血清蛋白組成については最近重松、中村⑤等が健康白鼠および接種後6週までの白鼠13例についてこれを調べ、接種白鼠はアルブミン、グロブリン共に健康白鼠に比し著しい差を認めないが、たゞ γ グロブリンのみは少々減少の傾向を示したと報じているに過ぎない。

鼠癩における血清蛋白組成の変動を癩性病変の程度と比較しつつ調べることは、人癩血清の γ グロブリンの消長を考察する上において一つの資料を提供するものであり、また鼠癩を用いた諸種の実験的研究に際しても血清生化学の立場から有力なる示唆が期待し得られる。かような意味において私等は今回健康白鼠6、不顕性感染白鼠6、軽症白鼠5、重症白鼠11、計28匹について電気泳

動装置による実験を行つたので、以下その成績を報告しようと思う。

実 験 材 料

供試材料として健康白鼠は岐阜産、体重150～200g ♂♀混合。不顕性感染白鼠は鼠癩菌能本株肉芽乳剤接種5ヶ月にして不発症のもの、体重150～200g ♂♀混合。軽症鼠癩は局所の癩腫小豆大乃至大豆大で淋巴腫も中等度腫大し被毛は変化なきかまたは局部に小さき癬痕のある程度。重症鼠癩は示指頭大乃至拇指頭大の癩腫を生じ脱毛または痂皮、潰瘍或は癩腫の表面全体に癬痕形成が見られ淋巴腺は著しく腫大硬化したものである。体重は重症、軽症共に150～250g で♂♀を混じた。採血は心臓穿刺により、屍体は全例剖検して各臓器の癩性病変を調べると共に、肺炎、寄生虫症等を認めたものはこれを除外した。

装 置 及 方 法

日立製作所のHT-A型を使用、透析は電気泳動研究

会規定に従つて行い、泳動条件として水温 20°C 以下の場合にはそのままとし、電圧 120V、電流 10mA とした。蛋白量測定には日立屈折蛋白計を用いた。面積測定は上昇脚をとり重量法によつて測定した。

実験成績

其 1) 健康白鼠の血清蛋白組成：先ず対照として健康白鼠のそれについて調べたに、成績は第 1 表 (別表) の通りであつた。

即ちアルブミン値は平均 2.97g/dl (50.9%) α_2 グロブリンは平均 1.23g/dl (21.2%) を示した。これを各例について見ると γ グロブリンでは最高 2.01g/dl、最低 0.68g/dl、で約 3 倍の差が認められる。そこでこの第 1 表中 γ グロブリン値の甚だ低い例 No. 6, No. 9 を実験手技の誤による値として、これを計算より除外してよいかどうかを次式によつて検討すると、

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i \quad S^2 = \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2$$

$$\bar{X}_{1,2} = \frac{1}{n-2} \sum_{i=3}^n X_i \quad S_{1,2}^2 = \sum_{i=3}^n (X_i - \bar{X}_{1,2})^2$$

$S_{1,2}^2 / S^2 < 0.0565$ ならば棄却しても差支えないことになる。今第 1 表より

$$\bar{X} = \frac{1}{6} (2.01 + 1.21 + 0.68 + 1.2 + 1.01 + 1.32) = 1.23$$

$$S^2 = \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 = (2.01 - 1.23)^2 + (1.21 - 1.23)^2 + (0.68 - 1.23)^2 + (1.2 - 1.23)^2 + (1.01 - 1.23)^2 + (1.32 - 1.23)^2 = 0.9687$$

$$\bar{X}_{1,2} = \frac{1}{4} (2.01 + 1.21 + 1.2 + 1.32) = 1.435$$

$$S_{1,2}^2 = \sum_{i=3}^n (X_i - \bar{X}_{1,2})^2 = (2.01 - 1.435)^2 + (1.21 - 1.435)^2 + (1.2 - 1.435)^2 + (1.32 - 1.435)^2 = 0.4497$$

$$\frac{S_{1,2}^2}{S^2} = \frac{0.4497}{0.9687} = 0.464$$

即ち 0.0565 より $\frac{S_{1,2}^2}{S^2}$ が大となり症例 6, 9 の 2 例を棄却するならば 5% 以上の危険をとまなうことになるから実験手技の誤として棄却することは適当でない。

其 2) 不顕性感染白鼠の血清蛋白組成：この群ではアルブミン値は 3.33g/dl (52.7%) で健康白鼠に比し大した相違を認めないが、 γ グロブリンは 0.98g/dl (15.2%) で少々減少の傾向が見られる。その成績は第 2 表 (別表) の通りである。

其 3) 軽症鼠癩の血清蛋白組成：アルブミン値は平均 2.99g/dl (45.8%), γ グロブリン値は平均 1.21g/dl (18.

7%) を示しこゝでは健康白鼠に比しアルブミン、 γ グロブリン共に殆ど認むべき違いがない。(第 3 表参照)

其 4) 重症鼠癩の血清蛋白組成：この群ではアルブミンの平均値 2.67g/dl (47.7%) γ グロブリンの平均値 1.16g/dl (18.8%) で健康白鼠に比し兩者共に少々減退している。更に第 2, 3 表についてアルブミンと γ グロブリンを比較するに、不顕性感染と軽症鼠癩ではアルブミンが僅かに多く γ グロブリンが少々多い。また軽症と重症を比ぶれば重症の方がアルブミン少々少く、 γ グロブリンも僅かに多いがその百分比では殆ど変りがない。

(第 4 表参照)

以上見られるように鼠癩の場合には、不顕性感染群も軽症群も、重症群もその血清蛋白分層像は健康白鼠に対して特異相を現わさず。

A/G 平均値は、不顕性感染鼠 > 健康白鼠 > 重症鼠癩 > 軽症鼠癩となり、アルブミン平均値は、不顕性感染鼠 > 軽症鼠癩 > 健康白鼠 > 重症鼠癩の順に、 γ グロブリン平均値は、健康白鼠 > 軽症鼠癩 > 重症鼠癩 > 不顕性感染鼠の位相を示して病症との関連性を認め得ず、また個々の実験例について見ると癩腫の消失と蛋白分層間には何等の関係をも見出すことが出来なかつた。

測定値の計数學的考察

私等は上記の各表に示された平均測定値に基いて病症例の各群間に著しい差のないことを、一応述べたのであるが、然しながら事実として、たとえ僅少にもせよ差は認められる。例えば第 4 表に示された重症鼠癩の γ グロブリン値は健康白鼠および軽症鼠癩よりも低い。そこでこのような僅少な増減の差が果して意義のあるものであるかどうかについて計数學的に

$\frac{(\bar{X} - \bar{U})^2}{W^2} \left(\frac{MN}{M+N} \right)$ の式によつて差の値の検定を行つてみることにした。

第 1 表より $\bar{X}_1 = \frac{1}{6} (2.01 + 0.68 + 1.21 + 1.01 + 1.2 + 1.32) = 1.23$

$$U_1^2 = \frac{1}{6-1} (2.01^2 + 0.68^2 + 1.21^2 + 1.01^2 + 1.2^2 + 1.32^2 - 1.23^2 \times 6) = (10.1691 - 9.0774) \times \frac{1}{5} = 1.0917 \times \frac{1}{5} = 0.21834$$

第 2 表より $\bar{Y}_1 = \frac{1}{6} (0.83 + 0.64 + 0.55 + 0.91 + 1.1 + 1.87) = 0.98$

$$U_2^2 = \frac{1}{6-1} (0.83^2 + 0.64^2 + 0.55^2 + 0.91^2 + 1.1^2 + 1.87^2 - 0.98^2 \times 6) = \frac{1}{5} (6.936 - 5.7624) = 1.1736 \times \frac{1}{5} = 0.2347$$

$$\text{第3表より } \bar{Y}_2 = \frac{1}{5} (1.10 + 0.79 + 1.5 + 1.32 + 1.35) = 1.21$$

$$U_3^2 = \frac{1}{5-1} (1.1^2 + 0.79^2 + 1.5^2 + 1.32^2 + 1.35^2 - 1.21^2 \times 5) = \frac{1}{4} (7.649 - 7.3205) = 0.3285 \times \frac{1}{4} = 0.0821$$

$$\text{第4表より } \bar{Y}_3 = \frac{1}{11} (1.16 + 1.11 + 0.72 + 0.9 + 1.67 + 1.72 + 1.06 + 0.77 + 1.21 + 0.95 + 1.44) = 1.16$$

$$U_4^2 = (1.16^2 + 1.11^2 + 0.72^2 + 0.9^2 + 1.67^2 + 1.72^2 + 1.06^2 + 0.77^2 + 1.21^2 + 0.95^2 + 1.44^2 - 1.16^2 \times 11) = \frac{1}{10} (15.8101 - 14.8016) = 1.0085 \times \frac{1}{10} = 0.10085$$

$$F_1 = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{Y}_1)^2}{W^2} \left(\frac{MN}{M+N} \right) = \frac{(1.23 - 0.98)^2}{0.22653} \times \frac{36}{12} = \frac{0.0625 \times 36}{0.22653 \times 12} = 0.823$$

$$W^2 = \frac{\sum^M (X_i - \bar{X})^2 + \sum^N (Y_i - \bar{Y})^2}{M+N-2} = \frac{1.0917 + 1.1736}{6+6-2} = \frac{2.2653}{10} = 0.22653$$

$$n_1=1 \quad n_2=M+N-2=10 \quad F\text{-分布の表で } F=4.96$$

$$F_2 = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{Y}_2)^2}{W_1^2} \left(\frac{MN}{M+N} \right) = \frac{(1.23 - 1.21)^2}{0.1578} \times \frac{30}{11} = \frac{0.0004 \times 30}{0.1578 \times 11} = 0.0068$$

$$W_1^2 = \frac{1.0917 + 0.3285}{6+5-2} = \frac{1.4202}{9} = 0.1578$$

$$n_1=1 \quad n_2=M+N-2=9 \quad F\text{-分布の表で } F=5.12$$

$$F_3 = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{Y}_3)^2}{W_2^2} \left(\frac{MN}{M+N} \right) = \frac{(1.23 - 1.16)^2}{0.140013} \times \frac{66}{17} = \frac{0.0049 \times 66}{0.140013 \times 17} = 0.13$$

$$W_2^2 = \frac{1.0917 + 1.0085}{6+11-2} = \frac{2.1002}{15} = 0.140013$$

$$n_1=1 \quad n_2=M+N-2=15 \quad F\text{-分布の表で } F=4.54$$

以上の計算によつて得た F_0 の値は何れも F -分布の表の値より小さいからその間の差は有意義であるとは言得ない。即ちこれによつても各群間に特異相のないことが明かになった。

考 按

曩にも述べたように人類では神経型、斑紋型共に健康人と殆ど変らぬ血清蛋白組成を示すが、結節型のみは γ グロブリンが著明に増加している。しかるに鼠癩では重症例においてさえ健康白鼠との間に劃然たる相違が現われて来ない。かような事實は一見期待に反した結果とも見えるが、これを深く考察すると、もともと人類と鼠癩の本質的な相異に起因するものとして兩者の異同を追究する上に一つの新知見を加えたことになり、また一面結節癩の γ グロブリン産生機序の解明にも役立つものと信

ずる。

抑々血清 γ グロブリンの産生機序については最初に Ehrich ⑥ Dougherty ⑦ 等が淋巴球が抗体乃至グロブリン産生に深い関係があると説いたのに対し天野 ⑧ Fagraeus ⑨ 等は形質細胞の抗体産生説を強く主張し、多くはこれを信じているようである。この淋巴球抗体産生説と形質細胞抗体産生説との間の溝について大野 ⑩ は次のような説明を与えた。即ち淋巴球の死滅から血清中にチモ核酸がもたらされ、この低分子チモ核酸は形質細胞を増殖させ、而して形質細胞から抗体 γ グロブリンが産生されるものであると言うのである。さて大野氏のこのような説明が、癩と鼠癩の場合にも果して矛盾なく当筈か、はまらないかは別としても、癩と鼠癩は病理組織学的にかなり著明な相異があつて、その一つとして癩病巣特に結節癩には無数の癩菌と淋巴球およびプラズマ細胞の激しい浸潤が認められるに反し、鼠癩では饒多な菌増殖を認めるにかゝらず、結節癩のような細胞浸潤は極めて軽微で、殆ど炎症反応を伴わない特有の肉芽増殖像を示す事実がある。このような現象は鼠癩血清に γ グロブリンの増量を認めない我等の実験成績と併せて、 γ グロブリン産生に関する上記の諸説を検討する上に有力なる示唆を与えるものではないだろうか。

結 論

1) 健康白鼠鼠癩、不顯性感染白鼠、軽症鼠癩、重症鼠癩血清について、電気泳動装置によつて血清蛋白組成を調べた。

2) 鼠癩白鼠各実験群のアルブミンおよびグロブリン測定値は健康白鼠の測定値に比べて殆ど差を認めることが出来なかつた。

3) 鼠癩白鼠の個々について見ると癩腫の大きさと γ グロブリンとは全く関係がなかつた。

4) 各群間の測定値の僅少な差異を計数学的に一定の等式に従つて再検討したが、第1表乃至第4表に現われた相違は意義のないものであることが明かになった。

5) 鼠癩には血清 γ グロブリンの増加しないことが癩との相異点の一つであることを知つた。

6) 鼠癩血清の γ グロブリンに変動のない事實は鼠癩病巣に常に無数の菌を證明するにもかゝらず、炎症反応の軽微な事実と併せて、結節癩における γ グロブリン増量機転を考察する上に甚だ興味ある資料を得たものと信ずる。

(測定値の計数学的考察については本学理学部小川潤次郎助教授の御助言に負う処大である。記して感謝の意を表す)

(この研究は科学研究費に負う処大である。谷村)

主 要 文 献

1) 石原 レブラ誌 5, 19, 1950
2) 石原 レブラ誌 6, 19, 1950
3) 坂口 レブラ誌 2, 20, 1951
4) 難波, 藤原 レブラ誌 1, 21, 1952
5) 重松, 中村 レブラ誌 6, 20

6) Ehrich, W, E and Harris, T. N: J. Exp. Med
76, 335, 1942
7) Dlouherty: T. E, Chase, J, H, and White A :
Pros soc. Exp. Biol. 57, 295, 1944
8) 天野 日血会誌 25, 9, 1946
9) A, Fagraeus: J. Immunology 58, 1948
10) 大野 日新医学 11, 38, 1951

第1表 健康白鼠の血清蛋白組成

試 獸 No.	性	体 重	蛋 白 組 成					
			蛋 白 量 g/dl	A/G	A $\frac{g/dl}{\%}$	グ ロ ブ リ ン $\frac{g/dl}{\%}$		
						α	β	γ
5	♀	150	6.2	0.72	$\frac{2.59}{41.8}$	$\frac{0.72}{11.7}$	$\frac{0.83}{13.4}$	$\frac{2.01}{32.5}$
6	♀	200	5.0	1.23	$\frac{2.75}{55.1}$	$\frac{0.41}{8.2}$	$\frac{0.96}{19.3}$	$\frac{0.68}{13.7}$
7	♂	180	4.8	0.98	$\frac{2.25}{47.0}$	$\frac{0.34}{7.2}$	$\frac{0.96}{20.0}$	$\frac{1.21}{25.4}$
9	♂	150	7.0	1.20	$\frac{3.81}{54.5}$	$\frac{1.01}{14.5}$	$\frac{1.14}{16.3}$	$\frac{1.01}{14.5}$
13	♂	170	6.0	1.00	$\frac{3.0}{50.0}$	$\frac{0.9}{15.0}$	$\frac{0.9}{15.0}$	$\frac{1.2}{20.0}$
14	♀	170	6.2	1.30	$\frac{3.54}{57.1}$	$\frac{0.58}{9.5}$	$\frac{0.73}{11.9}$	$\frac{1.32}{21.4}$
平	均		5.87	1.07	$\frac{2.97}{50.9}$	$\frac{0.66}{11.0}$	$\frac{0.92}{15.9}$	$\frac{1.23}{21.2}$

第2表 不顯性感染白鼠の血清蛋白組成

試 獸 No.	性	体 重	接 種 後 経 過	剖 検						蛋 白 組 成					
				頸 腫	鼠 蹊 腺	腋 窩 腺	肺	肝	脾	蛋白量 g/dl	A/G	A $\frac{g/dl}{\%}$	グロブリン $\frac{g/dl}{\%}$		
													α	β	γ
17	♀	130	7月	-	-	-	-	-	-	5.0	1.00	$\frac{2.5}{50.0}$	$\frac{0.69}{13.8}$	$\frac{0.97}{19.4}$	$\frac{0.83}{16.6}$
25	♀	150	10月	-	+	-	-	-	-	6.0	1.09	$\frac{3.12}{52.0}$	$\frac{0.98}{13.0}$	$\frac{1.43}{23.9}$	$\frac{0.64}{10.8}$
28	♀	140	10月	-	-	-	-	-	-	5.8	1.17	$\frac{3.12}{53.8}$	$\frac{0.98}{17.0}$	$\frac{1.06}{18.4}$	$\frac{0.55}{9.5}$
1	♀	150	6月	-	-	-	-	-	-	7.0	1.30	$\frac{3.95}{56.5}$	$\frac{0.91}{13.0}$	$\frac{1.21}{17.3}$	$\frac{0.91}{13.0}$
2	♂	250	6月	-	-	-	-	-	-	6.4	1.10	$\frac{3.44}{53.8}$	$\frac{0.58}{9.2}$	$\frac{1.22}{19.2}$	$\frac{1.10}{17.3}$
4	♂	180	6月	-	-	-	-	-	-	7.8	1.00	$\frac{3.9}{50.0}$	$\frac{0.78}{10.0}$	$\frac{1.24}{16.0}$	$\frac{1.87}{24.0}$
平	均									6.3	1.11	$\frac{3.33}{52.7}$	$\frac{0.73}{12.7}$	$\frac{1.18}{19.0}$	$\frac{0.98}{15.2}$

第3表 軽症鼠癩の血清蛋白組成

試 獸 No.	性	体 重	接 種 後 経 過	剖 検						蛋 白 組 成					
				癩腫 g	鼠 蹠 腺	腋 窩 腺	肺	肝	脾	蛋白量 g/dl	A/G	A g/dl %	グロブリン g/dl %		
													α	β	γ
19	♂	170	7月	0.1	+	+	-	-	-	6.8	1.1	3.67 54.0	0.91 13.5	1.10 16.2	1.10 16.2
26	♂	160	10月	0.1	+	+	-	-	-	6.0	0.78	2.64 44.0	1.11 18.5	1.44 24.0	0.79 13.3
30	♂	150	10月	0.2	+	+	-	-	-	6.0	0.75	2.56 42.8	0.75 12.5	1.17 19.5	1.50 25.0
48	♂	150	10月	0.1	+	+	-	-	-	6.8	0.78	2.98 43.9	0.82 12.1	1.65 24.3	1.32 19.5
47	♀	180	10月	0.2	+	+	-	-	-	7.0	0.8	3.10 44.4	1.16 16.6	1.35 19.4	1.35 19.4
平 均										6.5	0.84	2.99 45.8	0.95 14.6	1.34 20.6	1.21 18.7

第4表 重症鼠癩の血清蛋白組成

試 獸 No.	性	体 重	接 種 後 経 過	剖 検						蛋 白 組 成					
				癩腫 g	鼠 蹠 腺	腋 窩 腺	肺	肝	脾	蛋白量 g/dl	A/G	A g/dl %	グロブリン g/dl %		
													α	β	γ
3	♀	150	6月	0.5	∞	∞	-	-	+	5.2	0.89	2.44 47.0	0.53 10.2	1.04 20.0	1.16 22.4
8	♂	180	7月	0.7	∞	∞	-	+	+	5.0	1.00	2.5 50.0	0.71 14.5	0.05 13.1	1.11 22.3
18	♀	200	7月	1.8	∞	∞	-	-	-	5.0	1.20	2.75 55.0	0.72 13.7	0.75 17.0	0.72 13.7
20	♀	250	7月	1.2	∞	∞	-	-	-	6.0	0.66	2.71 45.2	1.17 18.8	1.26 21.0	0.9 15.0
29	♀	120	10月	1.0	∞	∞	-	-	+	6.0	0.78	2.56 42.8	0.75 12.5	0.99 16.6	1.67 27.9
31	♂	180	8月	1.5	∞	∞	-	-	+	8.8	1.13	4.64 52.8	0.86 9.8	1.49 17.0	1.72 19.6
39	♂	170	7月	1.8	卅	卅	-	+	+	6.4	0.89	3.02 47.2	0.70 11.0	1.42 22.2	1.06 16.6
40	♀	180	10月	1.8	∞	∞	-	+	+	7.0	1.26	3.90 55.8	1.23 17.6	1.02 14.7	0.77 11.1
42	♂	200	10月	1.0	∞	∞	-	-	-	6.4	0.78	2.73 42.8	0.90 14.2	1.52 23.8	1.21 19.0
43	♀	190	10月	1.0	∞	∞	-	-	+	5.6	0.72	2.46 44.1	0.95 17.0	1.14 20.5	0.95 17.0
46	♀	170	10月	0.5	∞	∞	-	-	-	6.4	0.80	2.68 41.9	1.03 16.1	1.23 19.3	1.44 22.5
平 均										6.1	0.919	2.67 47.7	0.866 14.1	1.13 18.6	1.16 18.8