長期間マウス継代による鼠癩菌の菌力 減退について

(第4報) C57BL/6-*nu/nu*, C3H/He-*nu/nu* および
BALB/c-*nu/nu* マウスの鼠癩菌感受性

川 口 陽 一 郎

(国立多摩研究所)

(受付: 1983年2月22日)

各種近交系マウスに鼠癩菌を皮下接種し、その病変進展を観察すると、接種部病変が限局性で硬く小さな結節にとどまり、内臓病変も軽微な良性型と、皮下病変が瀰漫的で軟かな大結節になり、その内臓病変も極めて重篤な悪性型との2病型に大別されることを報告し⁽¹⁾、さらに、この悪性型病変の発現は宿主体内に生ずる細胞性免疫が著しく弱いためであろうとも述べておいた⁽²⁾。そして、この仮説を実証する手段の一つとして、BALB/c系を genetic background にもつヌードマウス (BALB/c-*nu/nu*) に鼠癩菌を皮下接種し、その病変進展を観察したところ、典型的な悪性型病変が認められ、細胞性免疫不全が悪性型病変の発現をうながすことが明らかになった⁽³⁾。

しかし、BALB/c系は、既報^(4,5)のごとく、Hawaiian-M (HM) 株皮下接種に際しては中間型性状を示すとはいえ、Hawaiian-B (HB) 株皮下接種時は、典型的とはいえないまでも、明らかに悪性型の症状を呈する。従って、細胞性免疫不全と悪性型病変発現の関連を検討するには、典型的な良性型病変を生ずる C57BL/6系をその genetic background にもつヌードマウス (C57BL/6-*nu/nu*) に鼠癩菌を皮下接種して、宿主に典型的悪性型病変があらわれるかどうかを観察する方が、BALB/c-*nu/nu* マウスを用いての実験に比べて、よりよい手段といえるであろう。

今、上記の C57BL/6-*nu/nu* マウスに加えて、典型的ではないが一応悪性型病変を呈する C3H/He系をその background にもつヌードマウス (C3H/He-*nu/nu*) も入手しえたので、これらと BALB/c-*nu/nu* マウスとの鼠癩菌感受性の相違を皮下接種法により調べ、background における感受性の違いがこれらヌードマウスの

感受性試験にどう反映するかを検討した。

また同時に、これらヌードマウスについて、接種した鼠癩菌、HM株とHB株、両株の菌力の比較観察も行ってみた。

実験材料および方法

1) 使用鼠癩菌

実験に用いた鼠癩菌株は HM株と HB株である。両株ともそれぞれ41代目のものを1回だけ C3H系マウスを通過させた。C3H系マウスの皮下接種部に生じた25週目の悪性型大結節より、滅菌生理食塩水を用いて、それぞれ1000倍乳剤を作り、これらを接種用菌液とした。

接種部位は胸部皮下、接種菌液量は0.25mlである。

なお、この接種菌数 (0.25ml中の菌数) を Shepardの方法から概算すると、HM株では $1.0 \sim 1.5 \times 10^7$ 、HB株では $0.9 \sim 1.7 \times 10^7$ であった。また、菌形はともに短かく太目の充実した菌が大部分であって、両菌液間に菌数、菌形ともほとんど差はなかった。

2) 使用マウス

実験に用いたヌードマウスは C57BL/6-*nu/nu*、C3H/He-*nu/nu*、BALB/c-*nu/nu* の3系統でいずれも実験動物中央研究所より購入したものである。

また、これらの genetic background にあたる C57BL/6、C3H/He、BALB/c の3系統も対照として使用した。これら3系統はわれわれの研究室で維持しているものである。

ヌードマウスは各系5匹、対照マウスは各系4匹、いずれも生後約6週の雄である。ヌードマウスはビニールアイソレーター内で飼育し、対照マウスは通常の飼育法によった。

Table 1 Susceptibility to *M. lepraemvrium*,

Mouse strain	Subcutaneous infection with HM bacilli											
	Weeks after infection & leproma size						Killed or died	Leproma Weight mg & type	Visceral lesions			
	10	15	20	25	30	35			Lu	Li	Sp	Ki
C57BL/6- <i>nu/nu</i> ♂	±M	###CM					K15	640CM	±	±	+	—
	+M	###CM					K15	800CM	±	±	+	±
	±M	###CM	###CM	###UM			D28	1120CM	###	###°	###°	###
	—?	###CM	###UM	###UM			D29	1120CM	###	###°	###°	##
	—?	###CM	###UM	###UM			D29	620CM	###	###	###	###
C3H/He- <i>nu/nu</i> ♂	—?	##M					K15	320 M	±	±	+	—
	±M	##M					K15	400 M	±	±	+	±
	—?	##M	###M	###CM			D25	1350CM	##	##	###	±
	—?	##M	###UM	###CM	###CM		D31	1750CM	###	###	###	±
	—?	##M	###M	###CM	###CM		D34	1550CM	###	###	###°	±
BALB/c- <i>nu/nu</i> ♂	±M	##M					K15	500 M	±	—	±	—
	±M	##M					K15	530 M	+	+	—	—
	±M	##M	###CM	###CM			D29	1600UM	###	###	###°	##
	—?	##M	###CM	###CM	###UM		D30	1180UM	##	###	###°	##
	—?	##M	###CM	###CM	###CM		D33	1530CM	###	###°	###°	##
C57BL/6 ♂	+ B	±AB					K15	100AB	—	—	—	—
	± B	±AB					K15	100AB	±	—	—	—
	+AB	±AB	+SB	±SB	+SB	±SB	K35	100SB	+	±	±	—
	± B	±AB	+AB	±AB	±AB	±SB	K35	100SB	±	±	±	—
C3H/He ♂	±M?	±B?					K15	100B?	±	—	—	—
	+B?	±B?					K15	250B?	±	±	—	—
	##B?	##B?	##AB?	##AB?	##AM?	##AM?	K35	630AM?	###	±	###	±
	+M?	##M?	##AM?	##AM?	##AM	##AM	K35	700AM	###	###	###°	+
BALB/c ♂	##AB	##AB					K15	330AB	±	+	—	—
	##B	##CB					K15	370CB	—	±	—	—
	± B	±AB	##AB	##AB	##AB	##CB?	K35	260CB?	###	###	###°	±
	##B?	##CB	##CB?	##UB?	##UB?	##CB?	K35	330CB?	###	###°	###°	+

Mice were subcutaneously inoculated with 0.25 ml of a 1 : 1000 suspension prepared from HM bacilli-ml), HB: $0.9 \sim 1.7 \times 10^7$ (0.25 ml)

strain Hawaiian, of Nude Mice

Subcutaneous infection with HB bacilli											
Weeks after infection & leproma size						Killed or died	Leproma weight mg & type	Visceral lesions			
10	15	20	25	30	35			Lu	Li	Sp	Ki
+M	###CM					K15	1460CM	++	+	++	—
+M	###M					K15	1600M	++	###	##	+
-?	###M	###CM	###UM			D26	1400CM	###	###°	###°	##
+M	###CM	###CM	###CM			D28	1160CM	###	###	###°	##
						—	—	—	—	—	—
+M	###M					K15	750M	—	—	—	+
+M	###M					K15	750M	++	+	+	+
+M	###M	###M	###CM			D25	4200CM	##	###	###°	##
+M	###M	###CM	###CM	###UM		D31	1850CM	##	###	###°	++
-?	###M	###M	###CM	###CM		D33	970CM	###	###°	###°	##
-?	###M					K15	400M	+	+	+	—
+M	###M					K15	800M	##	+	+	—
+M	###M	###M	###CM			D26	2750CM	###	###	###°	++
-?	###M	###CM	###CM	###CM		D30	3270CM	###	###	###°	++
+M	###M	###M	###M	###CM		D30	4170CM	###	###	###°	##
+AB	+SB					K15	60SB	+	—	—	—
+AB	+SB					K15	80SB	—	—	—	—
+AB	+SB	+AB	+AB	+AB	+AB	K35	20AB	+	—	—	—
+B	+AB	+AB	+AB	+AB	+CB	K35	210CB	++	+	—	—
-?	+AM?					K15	200AM?	+	—	—	—
+M	###AM					K15	300AM	++	+	+	—
-?	###AM	###AM	###AM	###UM	###UM	D35	2020UM	###	###°	###°	##
—	+AM?	###AM	###AM	###AM	###UM	K35	2660UM	###	###°	###°	##
+AB	+AM?					K15	160AM?	+	+	—	—
-?	###CM					K15	400CM	—	—	—	—
+M	###AM	###AM	###AM	###CM		D30	1500CM	###	###	###°	+
—	+AM?	###AM	###AM	###CM		D33	1500CM	###	###°	###°	++

induced and/or HB bacilli-induced malignant leproma. Inoculation size : — HM : $1.0 \sim 1.5 \times 10^7$ (0.25

3) 観察方法

鼠癩菌接種後5週目より、5週おきに、35週目まで、既報⁽⁴⁾の方法と同様に、皮下結節の性状を触診により観察し、15週目には各系2匹宛を殺し、結節の重量ならびに性状、および内臓病変を調べ、最終剖検は35週目に行った。途中死亡例についてもその都度同様な検査を行った。

参考のために、剖検時病理組織標本を作成し、また脾の重量も測定しておいたが、これらの詳細は別に述べることとし、ここでは簡単にふれるだけにしておきたい。

実験成績

成績は大略 Table 1 に示した。

ヌードマウスの成績について述べる前に、対照マウスについて簡単にふれておきたい。

各系とも少数ではあるが、Table 1 にみるように、C3H/He 系において、HM 株接種例は感染初期こそ良性型ともいえる病変であったが、末期は悪性型病変に傾いた。一方、HB 株接種例は初期は典型的とはいえなかったが、末期は典型的悪性型病変を示し、皮下結節の重量も2000 mg を越すほどになった。C57BL/6系では、HM 株、HB 株どちらの接種例もともに典型的良性型病変を呈し、両株間にほとんど差がなかった。さらに BALB/c 系をみると、HM 株接種例が中間型病変を示したのに、HB 株接種例は一応悪性型病変を示して、両者間に著しい差が認められた。

このような成績は既報^(4,5)の成績と全く同傾向で、この実験に用いた HM 株と HB 株の菌力はいままでのものと同じであるといつてよい。

このことを念頭においてヌードマウスの成績を検討してみよう。

先ず C57BL/6-*nu/nu* マウスについてみると、HB 株接種例中の1例が早期に事故で死亡したほかは、Table 1 にみるように、HM 株接種例と HB 株接種例との間にほとんど差はなく、ともに10週頃は接種部皮下に軟かな厚みを触れる程度であったが、以後病変は急速に進み、15週目には示指頭大から拇指頭大に達する典型的悪性型結節にまでなり、大部分の結節はその表面に小さいながら痂皮を形成していた。その後痂皮形成から、なかには潰瘍を生じたものもあったが、結節そのものはあまり大きくなり、26週から29週の間に全例重篤な内臓病変を伴って死亡した。死亡時期については両株間にとくに差があるとはいえない。ただ、結節増大度と内臓病変の進展からみると、HB 株接種例の方が HM 株接種例より僅

かに重篤ともいえるであろう。両者間の最も大きな差は15週目剖検例における皮下結節の重量で、HM 株接種例が700mg程度なのに HB 株接種例では1500mg と約2倍の重さを示していた。

次に C3H/He-*nu/nu* マウスについてみると、この系統では HB 株接種例の方が病変の進みがやや早い、これとて C57BL/6-*nu/nu* マウスの例に比べれば幾分遅かった。10週目で接種部皮下に軟かい厚みを触れて以後、15週目には HM 株接種例で小指頭大の、HB 株接種例では示指頭大の典型的悪性型結節に触れた。この時期は結節に痂皮形成などがみられなかったので、結節は極めて軟かだった。以後結節はさらに増大し、拇指頭大以上にも達し、表面に痂皮、潰瘍がみられるようになり、早いものは25週、遅くとも33週前後に全例が死亡した。死亡時期の点では HM 株接種例と HB 株接種例の間にほとんど差はない。結節重量の差も HB 株接種例のうち25週死亡例に4220mg という大結節をみたことを除けば、一応他は2000mg にやや欠ける程度でほぼ同じであり、内臓病変の重篤度もとくに差はなかった。

最後に BALB/c-*nu/nu* マウスにおける病変の進展過程は、15週目剖検所見、以後の結節増大度、死亡時期、内臓病変など、C3H/He-*nu/nu* マウスの例とほぼ同じであることが Table 1 をみればよくわかると思う。HM 株接種例と HB 株接種例間の差といえばやはり死亡時における結節重量の違いをあげるだけである。この場合も前者に対し後者の重量はほぼ2倍であった。

さて、Table 2 に一括した剖検時の脾重量についてみると、まだ内臓病変が進んでいない15週目の時点では、マウスの系統、接種菌株などと関係なく、脾の重量は少なく、ほぼみな同程度であった。

しかし、死亡例または35週目剖検例についてみると、脾の重量にも大きな差があらわれている。

先ず目につくのは、接種菌株と関係なく、C57BL/6-*nu/nu* マウスの脾が1000mg を越えているのに、C57BL/6 マウスではせいぜい100mg 程度であるということである。

また BALB/c-*nu/nu* マウスでは脾の重量がどちらの菌株でも800 mg 前後であまり大きくなく、むしろ BALB/c マウスの HM 株接種例よりやや少ない点は興味がある。ただこの程度の差では問題にしない方がよいとも云えよう。

さらに C3H/He-*nu/nu* マウスでは HB 株接種例の脾が1000mg 程度なのに、HM 株接種例の脾は400~500 mg であった。この傾向は C3H/He マウスでもみられ、

Table 2 Weight of Spleen at Autopsy

Subcutaneous infection	with HM bacilli ($1.0 \sim 1.5 \times 10^7$)		with HB bacilli ($0.9 \sim 1.7 \times 10^7$)	
Mouse strain	Killed or died	Weight (mg) of spleen	Killed or died	Weight (mg) of spleen
C57BL/6- <i>nu/nu</i> ♂	(K 15)	(150)	(K 15)	(160)
	(K 15)	(220)	(K 15)	(220)
	D 28	900	D 26	1250
	D 29	1050	D 28	1420
	D 29	1100	/	/
		1020		1340
C3H/He- <i>nu/nu</i> ♂	(K 15)	(120)	(K 15)	(120)
	(K 15)	(120)	(K 15)	(120)
	D 25	190	D 25	380
	D 31	450	D 31	950
	D 31	550	D 33	2020
		400		1120
BALB/c- <i>nu/nu</i> ♂	(K 15)	(130)	(K 15)	(150)
	(K 15)	(200)	(K 15)	(230)
	D 29	1100	D 26	670
	D 30	640	D 26	800
	D 33	800	D 26	800
		800		760
C57BL/6 ♂	(K 15)	(70)	(K 15)	(70)
	(K 15)	(80)	(K 15)	(70)
	K 35	100 : 100	K 35	70
	K 35	/	K 35	90
				80
C3H/He ♂	(K 15)	(70)	(K 15)	(80)
	(K 15)	(80)	(K 15)	(80)
	K 35	370	K 35	1770
	K 35	640	D 35	2370
		500		2070
BALB/c ♂	(K 15)	(140)	(K 15)	(120)
	(K 15)	(190)	(K 15)	(180)
	K 35	950	D 30	720
	K 35	1100	D 33	970
		1030		850

この場合は background の影響の方が強くでたのかも知れない。

なお、病理組織標本についての所見は割愛し、その一部を考察の項で述べるにとどめたい。

考 察

ヌードマウスにおける皮下接種鼠癩の病変進展経過を通覧すると、その genetic background の如何を問わず、接種菌株の菌力とも無関係に、その病変が常に典型的な悪性型性状を示した。このことは重要な所見としてあげられよう。

系統間の相違といえば C57BL/6-*nu/nu* マウスにおける病変の進展が僅かに他の 2 系統のヌードマウスより早かったことと、この系統の死亡時結節重量が他のヌードマウスよりやや少なかったことである。ただ、C57BL/6-*nu/nu* マウスにおいては皮下結節が急速に増大したため、宿主側の対応が遅れ、早目に痂皮が生じたりして、結節増大が幾分弱まったものであろう。このことと既報⁽⁹⁾の BALB/c-*nu/nu* マウスにおける成績で、結節の増大が遅れた方が最終時の結節が大きかったことを併せ考えれば、死亡時に C57BL/6-*nu/nu* マウスの結節重量がやや少なかったこともうなづけよう。実験に用いた 3 系統

Subcutaneous lepromata and liver lesions induced by HB bacilli (Z-N stained, $\times 200$)

- Photo. 1: Subcutaneous leproma of C57BL/6 mouse, at 35 weeks: It shows typically benign feature.
- Photo. 2: Subcutaneous leproma of C57BL/6-*nu/nu* mouse, at 26 weeks: It shows typically malignant feature.
- Photo. 3: Liver lesion of C57BL/6 mouse, at 35 weeks: There is a round-shaped lesion which is composed of small murine leprosy cells ingested a few bacilli with thick cellular infiltration.
- Photo. 4: Liver lesion of C57BL/6-*nu/nu* mouse, at 26 weeks: Large murine leprosy cells are scattered and accumulated in a whole visual field, without inflammatory cellular reaction.

のヌードマウス間に鼠癩菌感受性の差はほとんどないといってもよからう。

また、供試菌株による差といえば、C3H/He-*nu/nu*、BALB/c-*nu/nu* マウスにおいて、HB 株接種例の病変進展が HM 株接種例よりやや早かったことと、死亡時結節重量において前者の方が後者のほぼ2倍であったに過ぎない。しかし、僅かではあっても、この差はやはり HM 株と HB 株の菌力の違いと考えておきたい。しかも、鼠癩病変の進展は、ヌードマウスでは両菌株間に極めて僅かな差しかみられないのに、通常マウスでは顕著な差がみられている。このことはマウス体内における両菌株の増殖度の違いにもよろうが、それ以上に宿主側の

両株に対する反応の差によると思われる、推定の域をでないが、両菌株間の菌体成分などかなりの差があるとも考えられる。この点に関しては別の面から改めて検討したい。

さて、ここで最も重要な点は、はじめにも述べたように、C57BL/6-*nu/nu* マウスの鼠癩菌に対する態度である。その genetic background である C57BL/6 マウスが典型的良性型病変を呈したのに、C57BL/6-*nu/nu* マウスは他の2系統のヌードマウスと同等か、それ以上の典型的悪性型病変を示した。

とくに C57BL/6 マウスの皮下結節 (Photo. 1) と C57BL/6-*nu/nu* マウスの皮下結節 (Photo. 2) を比較す

れば、前者が典型的良性型の、後者が典型的悪性型の性状を示すことより、その差は歴然であり、また C57BL/6 マウスの肝所見 (Photo. 3) で少数の菌を含んだ小さな鼠癩細胞の周囲に強い細胞浸潤のある小円形病変が僅かにみられるに反して、C57BL/6-*nu/nu* マウスの肝所見 (Photo. 4) では鼠癩細胞は大きく、菌は其中に充満しており、これらは散在性にあるいは小集団をなして標本上に一面にひろがっている。肝細胞と鼠癩細胞以外の細胞はほとんどないというほどでもなく、少数の細胞浸潤はみられるが、鼠癩細胞群周辺に反応性の細胞浸潤はなく、いわゆる円形病変という形の病変はみられていない。

これらのことは C57BL/6 マウスの示す鼠癩菌抵抗性が宿主体内に生じた強い細胞性免疫の反映であり、いいかえれば、細胞性免疫不全が悪性型病変をもたらすことの極めて有力な証拠といえよう。

さて、マウスにおける *M. avium* (鳥型菌) 感染に際し、C3H マウスは、他系のマウスに比べて、著しく強い抵抗性を示した。一方、ヌードマウスを用いて検討すると、BALB/c-*nu/nu* マウスが通常マウスよりはるかに重篤な病変を呈し、この感染の進展にも宿主の細胞性免疫が関与していることは明白になったが、C3H 系雑ヌードマウスを用いた場合は、雑系であるため全例にわたってとはいえないが、その多くは強い抵抗性を示し、通常の C3H マウスに近い病変を呈したに過ぎなかった。このことは C3H マウスの示す鳥型菌抵抗性が細胞性免疫とかかわりのうすいことを示すものであり、マウスにおける鳥型菌感染の進展には細胞性免疫のほかになお大きな因子が介在していることを示唆するものである⁽⁶⁾。

ところが、この実験に明らかなように、鼠癩菌対マウスの関係においては、典型的良性型病変を示す代表的な系統の C57BL/6 系をその background にもつヌードマウスであっても、これがヌードマウスであるかぎりは、他の系統を background にもつヌードマウスと同様に著しく重篤な病変を呈した。このことからみて、マウスにおける鼠癩病変の軽重、その進展の遅速を支配する最も重要な因子は宿主の細胞性免疫であり、他の因子はかかわりをもつにしても、細胞性免疫に比べれば、はるかに弱いものであると知ることができた。

なお、剖検時脾重量に関しては、例数も少ないことであり、現状では成績の項に述べた程度にしておきたい。

結 語

Genetic background を異にする 3 系統のヌードマウス、C57BL/6-*nu/nu*, C3H/He-*nu/nu*, BALB/c-*nu/nu* マ

ウス、について、鼠癩菌、Hawaiian-M (HM) 株と Hawaiian-B (HB) 株、を皮下接種し、その病変進展経過を観察した。また、これらの background にあたる C57BL/6, C3H/He, BALB/c マウスにも同様な接種を行い、実験の対照とした。

対照実験の成績は既報のものと同じであって、C57BL/6 マウスを除けば HM 株接種例と HB 株接種例との間に鼠癩病変の進展に差があり、とくに BALB/c マウスにおいて顕著な差が認められ、この系統の HM 株接種例が中間型の病状を示したのに、HB 株接種例では悪性型病状がみられた。

一方、ヌードマウスにおいては、その系統の如何に拘らず、また接種菌株とも関係なく、総ての例で典型的な悪性型病変がみられている。とくに良性型病変を呈する代表的系統である C57BL/6 系をその background にもつ C57BL/6-*nu/nu* マウスの病変は他のヌードマウスのそれと同等な典型的悪性型性状を示した。このことは C57BL/6 マウスにみられる鼠癩菌抵抗性が宿主体内に生じた強い細胞性免疫によるものであることを明らかに示している。

謝 辞

終りに、本実験に際し、ヌードマウスの飼育に協力頂いた疫学研究室の松岡正典技官、また病理組織標本を作成下さった病理研究室の川津邦雄技官に深く感謝する。また、この研究の一部は日米医学協力計画、らい専門部会ならびに WHO より補助をうけた。記して謝意を表する。

文 献

- 1) Kawaguchi, Y.: Classification of mouse leprosy, Japan. J. Exp. Med., **29**, 651-663 (1959).
- 2) 川口陽一郎: 鼠癩における宿主感受性と病型の関係 (第 38 回日本癩学会総会における特別講演), レブラ, **34**, 181-198 (1965).
- 3) Kawaguchi, Y., Matsuoka, M., Kawatsu, K., Homma, J. Y. and Abe, C.: Susceptibility to murine leprosy bacilli of nude mice, Japan. J. Exp. Med., **46**, 167-180 (1976).
- 4) 川口陽一郎: 長期間マウス継代による鼠癩菌の菌力減退について, 1) 皮下感染マウスにおける病変進展経過, 日らい誌, **51**, 117-128 (1982).
- 5) 川口陽一郎: 長期間マウス継代による鼠癩菌の菌力減退について, 2) 実験鼠癩の病型分類に関連して, 日らい誌, **51**, 129-134 (1982).
- 6) 川口陽一郎, 松岡正典, 川津邦雄, 須子田キヨ,

種村睦子：各種近交系マウスの *Mycobacterium avium* に対する感受性（第6報），ヌードマウス

における病変進展の経過について，日らい誌，51, 9-16 (1982).

**Attenuation of Virulence of *M. lepraemurium* after Serial
Mouse Passages During Long Years
—IV. Susceptibility to *M. lepraemurium*, Strains
Hawaiian-M and Hawaiian-B, of C57BL/6-*nu/nu*,
C3H/He-*nu/nu* and BALB/c-*nu/nu* Mice—**

YOICHIRO KAWAGUCHI

(National Institute for Leprosy Research)

C57BL/6-*nu/nu*, C3H/He-*nu/nu* and BALB/c-*nu/nu* mice were inoculated subcutaneously with 0.25ml of a 1:1000 suspension prepared from HM bacilli (attenuated)-induced or HB bacilli (virulent)-induced malignant leproma in a C3H mouse. And mice of C57BL/6, C3H/He and BALB/c, genetic backgrounds of the above nude mouse strains, were also inoculated, as controls.

In C57BL/6 mice, no significant differences were observed in the susceptibility between the cases infected with HM bacilli and with HB bacilli. In C3H/He mice, HM bacilli-induced leproma at the inoculation site looked like benign type at early stage of the infection and developed large malignant one at the late stage, whereas HB bacilli-induced leproma showed malignant features throughout the observation period. And there were remarkable differences in the disease course of BALB/c mice between the cases with HM bacilli and with HB bacilli, the former cases being of intermediate type and the latter cases being of malignant type. The results of conventional mice in these experiments coincide with ours in preceding reports.

In contrast, no pronounced differences were seen on development of subcutaneous and visceral lesions among these 3 strains of nude mice, regardless of the strains, HM and HB, used for the infection. It is particularly interesting that the subcutaneous and visceral lesions of C57BL/6-*nu/nu* mice were of typically malignant type, while conventional mice of C57BL/6 strain are well-known to be the representative of benign type. From the results of these experiments, resistance to *M. lepraemurium* of C57BL/6 mice is firmly believed to be due to cell mediated immunity developed in the host.