Freund's Adjuvants の抗体産生促進機序について

Studies on the Mechanism of Augmenting Action of Freund's Adjuvants on Antibody Production

東京大学教育学部健康教育学研究室（主任 小栗一好教授）

小 倉 学

Manabu Ogura

Department of Health Education, Faculty of Education, University of Tokyo

(Director: Prof. K. Oguri)

まえがき

流動パラフィン・結核死菌 Emulsion の Adjuvants としての効果は、1942 年 Freund, J. によつてはじめて明らかにされた。すなわち、馬血清と流動パラフィン（以下流パと略記する）とを無水ラノリンを用いて乳化し、これをモルモットに接種して沈降素産生が増強されること、さらにその Emulsion（以下 Em と略記する）に結核死菌ないし抗酸死菌を加えれば、顕著な皮膚過敏性を発現させること、しかもこの 2 つの効果は長期間持続されることを報告している¹⁾。

ついで 1944 年に Freund はチフス菌に対する H 凝集素産生およびジフテリア・トキソイドに対する抗毒素産生にも、流パ Em がすぐれた抗体産生増強・持続効果を示すことを報告している²⁾。

その後 Freund をはじめ多くの研究者によつて各種抗原による免疫に用いられその効果が周知されるようになった^{3)~5)}。また Isoallergic Encephalitis の実験的発症に用いた多くの報告や⁶⁾、インフルエンザ・ウイルスの人体免疫実験に用いた Henle ら⁷⁾、Salk ら^{8)~9)}の報告もある。

この流パを主体とする Em は水と油の相的關係から Water-in-Oil Em とよばれるが^{4)~10)}、Freund の名をとつて Freund's Adjuvants とよばれることが多い。

Freund's Adjuvants（以下 F-A と略記する）の免疫効果の特徴は、その 1 回接種によつて食塩水ワクチンより著しく高い抗体価に達し、そのピークレベルが数カ月にとわつて維持され、数年後においてもかなりの抗体価を示すことである³⁾。

このような免疫増強・持続作用の主要機序としては、流パの抗原に対する吸収遅延および破壊防止作用があげられる^{3)~12)~13)}。流パは Em の連続相（または外相）となり、分散相（または内相）となる食塩水ワクチンの微細滴内に浮遊する菌体を保護することになる。さらに流パおよび結核死菌が異物として作用し、注射局所の周辺に肉芽腫ないし結節を形成させることも吸収遅延に役立つとされる³⁾。一方、注射局所に遊走してくる特定の細胞群（例えば単核球など）が局所における抗体産生に関与するであろうと考えられている^{3)~12)~14)}。

結核死菌は凝集素や沈降素のような抗体産生には必須ではないことが明らかにされているので^{11)~15)}、菌体免疫に関しては流パが F-A の作用の主体をしめるものとみてよいであろう。しかし、Em の形をとらない場合にも流パ自体が F-A と同様な Adjuvants 効果を示すかどうかという点については明らかでない。これは流パと菌体を直接結合することが不可能なためであるという³⁾。

著者は流パ自体の Adjuvants としての作用を明らかにするために、流パと菌体を乳化剤を用いて結合できるとに着目して流パ浮遊ワクチンとよぶべきものを調製し、その抗体産生状況を従来の F-A-V と比較する実験をおこなつた。その結果から流パ浮遊ワクチン（以下 Susp-V と略記する）が F-A-V とは異なつた抗体産生経過をたどらせることを認めえた。

一方、F-A-V の接種経路としては、F-A-V の作用機序の 1 つに肉芽腫形成があげられるためか、一般に皮下が用いられる。しかし Salk らは筋肉内接種でも充分に抗体産生効果のあることを人体実験において明らかにしている⁹⁾。著者はこの両者の方法を同一材料によつて比

較し、両者の間に効果の差異がみられるかどうかを検討した。

また F-A-V の接種部位としては、多くの場合肩胛間部あるいは側腹部の皮下が用いられるが、足趾部皮下が特定の目的のために用いられた報告もある⁹⁾¹⁰⁾。Ehrich の足趾接種実験の結果によればその抗体産生経過は従来の体部接種と異なり 1 週でピークに達しているが、これが抗原・Em 組成・接種部位いずれの相違に基づくものかについては実験も考察もなされていない¹⁴⁾。著者はこの点を確認するために、同一抗原、同一組成の Em によって両接種部位の免疫効果を比較するための実験をおこなった。

一方、F-A の作用機序の中に流パが非特異的に抗体産生部位ないし細胞を刺激する作用があげられるが³⁾、この点に関する実験的研究はみられない。この推論の当否を確認するために、著者は抗原を含まない F-A のみの前処置が食塩水ワクチンの抗体産生にいかなる影響を与えるかについて実験を試みた。

I. 流動パラフィン浮遊ワクチンについて

流パ自体の Adjuvants 作用を検討するために、著者の考案した流パ Susp-V と F-A-V とを家兎における抗体産生およびマウスにおける感染防禦試験によって比較した。

実験材料

Susp-V の調製：乳化剤 Arlacel A の 1 容に生菌一定量を入念にかきまぜ、これに 9 容の流パを加えて均等な菌浮遊液としたのち 56°C 60 分加温死菌化して用いた。Arlacel A は Atlas Powder Co. (Wilmington, Del.) の製品で主成分は mannide mono-oleate と公表されている。

F-A-V の調製：結核死菌を加えなかったこと以外は Freund の記載によった⁴⁾。すなわち、流パ 9 容に Arlacel A 1 容を溶解し、これに型どおり調整した食塩水ワクチン 10 容を加えホモジナイザーで乳化した。

食塩水ワクチン：対照群に接種する食塩水ワクチン（以下 Sal-V と略記する）は、F-A-V に用いるものの一部を生理的食塩水等量に加えて 2 倍に希釈して用いた。

抗原には赤痢菌 *Sh. flex.* 2a および *Sh. flex.* 2b（実験 3 のみ）を用いた。動物は血清抗体価をみるために 2,500 g 前後の家兎を、感染防禦試験には 12~15 g の純系マウス (dd 系) を用いた。

実験方法および実験成績

1) 家兎免疫実験 A

赤痢 2a 菌を抗原として前記 3 種のワクチン, Susp-V

・F-A-V・Sal-V(菌量各 1 mg/cc)をつくり各群 2 頭の家兎の肩胛間部皮下に接種した。接種量は 0.5cc ずつ 2 カ所、計 1.0 cc 1 mg (菌量) とした。免疫後定期的に耳静脈より採血し、分離した血清は氷室に保存した。実験終了後同時に凝集反応をおこなって抗体価の推移を比較した。

実験成績は第 1 図に示すとおりである。F-A-V 群の 2 頭は 1 週後に 200 倍の凝集価しか示していないが、

第 1 図 Susp-V と F-A-V とによる抗体産生の比較 (その 1)

第 2 図 Susp-V と F-A-V とによる抗体産生の比較 (その 2)

Susp-V は 400 倍および 800 倍まで上昇している。2 週後では Susp-V 群は F-A-V 群の 2~8 倍の抗体価を示す。抗体産生のピークも Susp-V 群がやや高いが、ピークに達する時期および下降し始める時期は F-A-V 群よりいくぶん早めに現われる傾向がみられる。Sal-V 群は 2 頭ともほぼ同一傾向をみせ（1 頭のみ図示）、1 週後をピークとして 2 週後は下降している。以上のような 3 群の傾向を確認するためにさらに同じような実験をおこなったのが次の実験 B である。

2) 家兎免疫実験 B

本実験では Susp-V の組成を Arlacel A 0.5容に流バ 9.5容の割合としたこと以外はすべて実験 A と同一条件にした。家兎は各群 3 頭を用いた。

第 2 図に各群家兎の凝集価の推移を示した (Sal-V 群は 1 頭のみ図示した)。Susp-V 群の 1 頭は他の 2 頭の傾向と異なり、むしろ F-A-V 群に類似する経過であるが、これについて特殊な条件が作用したか否かは確かめることができなかった。ほとんど同一経過を示した 2 頭によってみれば、Susp-V 群は実験 A と同じく 1 週後すでに高度の抗体産生を示し、4 週後ピークに達している。F-A-V 群はピークに達するのがやや遅れ、そのレベルも低めで、下降しはじめるのも遅くなるような傾向が認められる。

3) 感染防禦試験

前記家兎免疫実験 B と同じ条件で調製した 3 種のワクチンをマウス側腹皮下 1 カ所に、それぞれ 0.1cc (菌量として 0.05 mg) ずつ接種した。抗原には赤痢 2 b 菌 (Ew 40 株) を用いた。感染は免疫と同一菌株を用いて、免疫後 2 週目におこなった。感染防禦試験の術式は腸パラワクチン力価検定法に準じて、感染の場合は 5 % Mucin 菌液を用い、その 0.4cc に一定菌量を含ませて腹腔内に接種した。

第 1 表に感染 72 時間後のマウスの生存状況を示した。少数例の実験結果から断定することは避けるべきであるが、Susp-V は少なくとも免疫 2 週後においては F-A-V

第 1 表 Susp-V と F-A-V の感染防禦試験による比較 (免疫 14 日目)

感 染 量	Susp-V	F-A-V	Sal-V
10 ⁻¹	●●●●●	●●●●●	●●●●●
10 ⁻²	○●●●●	●●●●●	○●●●●
10 ⁻³	○●●●●	○●●●●	○●●●●

よりややすぐれた感染防禦効果を示している。Sal-V との比較ではその差は明らかとはいえない。

以上の 3 つの実験結果を通じて次のような傾向が認められる。すなわち、流バと乳化剤によって調製した Susp-V による抗体産生は、F-A-V より比較的早期の 1~2 週後も明らかであり、ピークレベルも F-A-V のそれよりやや高い。しかし Susp-V 群は F-A-V 群よりやや早めに抗体価が下降する傾向がある。

II. F-A-V の接種方法について

1) 皮下接種と筋肉内接種

皮下接種と筋肉内接種とで F-A-V の免疫増強効果にいかなる相違をもたらすかについて家兎における凝集素産生の面から比較実験を試みたものである。

実験材料および方法 F-A-V は赤痢 2 a 菌を抗原とし、流バ 9 容・Arlacel A 1 容・食塩水ワクチン 10 容の割合で調整した。接種部位は肩胛間部を用い、皮下群では 0.5cc (菌量 0.5 mg) ずつ 2 カ所に、筋肉群ではその半量ずつを同じく 2 カ所に接種した。家兎は各群 2 頭を用いた。

実験成績 両群家兎血清の凝集価の推移は第 2 表のごとくであつた。両群間になんら異なつた傾向は認められない。接種 Em-V 量も菌量も筋肉群は半量であつたが、実験を終了した 5 カ月後に皮下群家兎の接種局所には結節が認められ、筋肉群では肉眼的に認められなかつた。

第 2 表 皮下接種群と筋肉内接種群の凝集価の消長

	家兎 No.	日 数							
		0	1 週	2 週	4 週	6 週	2 カ月	4 カ月	5 カ月
皮 下	1	100	200	800	1600	3200	3200	3200	1600
	2	50	200	400	3200	3200	3200	1600	—
筋 肉 内	3	50	400	800	3200	3200	3200	3200	800
	4	50	200	400	1600	3200	3200	3200	3200

2) 足趾部接種と体部接種

接種部位による抗体産生状況の相違を家兎免疫によって検討した実験であるが、体部としては肩胛間部を用いた。

実験材料および方法 F-A-V は流バ 2.9 容・無水ラノリン 1.0 容・Arlacel C 0.1 容・食塩水ワクチン 4.0 容の割合で調製した。Arlacel C は Arlacel A と同じく Atlas Powder Co. の製品で主成分は Sorbitan sesquioleate と公表されている。抗原には別の目的で保存していた赤痢 2 a 死菌の凍結乾燥菌末に蒸留水を加えて食塩水ワクチンに復元したものをを用いた。接種量は 0.2cc (菌量 0.2 mg) ずつ左右両側 2 カ所に接種した。足趾群は後肢両足趾皮下を、体部群は肩胛間部両側皮下を接種部位とした。

実験成績 第 3 図にみるごとく、体部群は 2 頭とも 4 ~ 6 週でピークに達するまで比較的徐々に抗体価が上昇しているが、足趾群はこれと明らかに異なる傾向を示している。すなわち 3 日あるいは 6 日後にピークが現われ、2 週以後は徐々に下降している。体部群は従来の Freund らの多くの成績に、足趾群は Ehrlich ら¹⁰⁾の結果に類似した傾向である。

第3図 足蹠および体部接種の比較

III. Emulsion 足蹠部前処置の影響について

本実験では、抗原を含まない F-A や流パだけをあらかじめ足蹠皮下に接種しておいて、その数日後に食塩水ワクチンを接種し、家兎における抗体産生およびマウスにおける感染防禦抗体の産生にいかなる影響が現われるかを追及した。

1) Emulsion, 流動パラフィンによる前処置の影響

実験材料および方法 家兎を Em 前処置群・流パ前処置群・対照群に分け、免疫4日前にそれぞれ Em・流パ・生理的食塩水を接種した。接種量は各群とも 0.5cc ずつとし両側後肢の足蹠皮下に接種した。Em の組成は流パ 2.9 容・Arlacel C 0.1 容・無水ラノリン 1.0 容・食塩水 4.0 容とした。前処置後4日に赤痢 2b 菌 (Ew40株) の食塩水ワクチンを 0.5cc (菌量 0.5 mg) ずつ両足蹠に前処置局所を避けて接種した。

実験成績 各群家兎の抗体産生の推移を第3表および第4図に示した。ただし流パ群と対照群については各1頭 (No. 5 と No. 7) のみを図示した。Em 群は4日目に明らかな抗体産生を示し、対照群 (食塩水群) の2~8倍の抗体価水準にある。流パ群は対照群とほぼ同様な抗体

第3表 Em および流パ前処置両群の凝集価の推移

	家兎 No.	日数					
		0	2	4	6	9	15
Em 群	1	100	200	6400	6400	1600	1600
	2	50	100	3200	6400	3200	1600
	3	25	25	1600	3200	1600	800
流パ群	4	100	100	1600	3200	800	1600
	5	50	100	800	3200	800	800
	6	50	100	800	3200	800	800
対照群	7	100	200	800	6400	6400	3200
	8	100	200	800	3200	3200	1600

第4図 Em 前処置による抗体産生

価を示す。6日後となると、3群ともピークに達し、そのレベルもほぼ同じとみられる抗体価である。これらの結果から、Em 前処置は食塩水ワクチンの抗体産生を早める傾向を示すことが認められる。流パ群にはこのような傾向は認められない。

2) Em の前処置時期の比較

実験材料および方法 家兎を免疫前4日に前処置する群と2日前におこなう群と対照群の3群に分け、前実験と同じ条件で実験をおこなった。ただし抗原は赤痢 2a 菌を用いた。

第4表 前処置4日群および2日群の凝集価

前処置	家兎 No.	日数				
		0	2	4	6	8
4日前	1	25	25	400	800	800
	2	50	50	800	1600	1600
2日前	3	25	50	400	800	800
	4	25	25	400	800	800
対 照	5	25	25	50	400	400
	6	25	50	200	800	800

実験成績 第4表に示したように、Em を前処置した4日群と2日群の両者はほぼ同じように免疫4日目で対照群の抗体価より明らかに高い抗体価を示している。6日目では3群間の相違は明らかではない。

3) 感染防禦試験

実験材料および方法 前処置には流パ 9 容・Arlacel A 1 容・食塩水 10 容の割合で調製した Em を用い、マウス左後肢足蹠部皮下に 0.01cc ずつ接種した。対照群のマウスには生理的食塩水を同じように接種した。免疫には赤

痢 2b 菌の食塩水ワクチン 0.01cc (菌量 0.005 mg) を用い、前処置と同じく左後肢足趾皮下に接種した。前処置と免疫との間隔は実験 A は 3 日、B は 4 日とした。

感染は実験 I—3) の場合と同じく 5% Mucin 菌液を用いておこなった。感染をおこなった免疫後の経過日数は第 5・6 表に示すとおりである。

第 5 表 感染防禦試験成績 (A)

(免疫前 3 日に前処置)

免疫日数	菌量	前処置群	対照群
3 日	5×10^{-3}	○ ○ ● ● ●	● ● ● ● ● ●
	10^{-3}	○ ○ ○ ○ ●	○ ○ ○ ● ●
4 日	10^{-2}	○ ○ ○ ○ ●	○ ○ ● ● ●
	10^{-3}	○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ●

第 6 表 感染防禦試験成績 (B)

(免疫前 4 日に前処置)

免疫日数	菌量	前処置群	対照群
4 日	5×10^{-3}	○ ○ ○ ○ ●	○ ● ● ● ● ●
	10^{-3}	○ ○ ○ ○ ●	○ ○ ○ ● ●
7 日	10^{-1}	○ ○ ● ● ●	○ ○ ● ● ● ●
		○ ○ ● ● ●	○ ● ● ● ● ●
	10^{-2}	○ ○ ○ ○ ●	○ ○ ○ ○ ●
	10^{-3}	○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ●

実験成績

実験 A: 免疫前 3 日に前処置し、免疫後 3 日および 4 日に感染試験をおこなった。第 5 表にみるとく、免疫 3 日後の感染菌量 5×10^{-3} mg と免疫 4 日後の感染菌量 10^{-2} mg の部で Em 前処置群と対照群の生残数の差がやや明らかである。全般に前処置群の感染防禦能が対照群よりいくぶん高い傾向が認められる。

実験 B: 免疫前 4 日に前処置し、免疫後 4 日および 7 日に感染試験をおこなった。第 6 表に示す結果から、前処置群が免疫後 4 日目感染の場合対照群よりやや生残数が多く、7 日目感染では両群間の差は明らかでないという傾向が認められる。

以上の 2 つの実験を通じて、マウスにおける Em 前処置が食塩水ワクチンによる感染防禦抗体の産生をある程度増強もしくは早期化する効果をもたらし傾向のあることが認められた。

4) 同側および対側前処置の比較

前処置を対側足趾におこなった場合の家兎における抗体産生の変化を検討した。

実験材料および方法 実験 1)・2) の前処置量を減じて少量 (0.2 cc) とした。本実験では流バの代りに Bayol F (Esso Standard Oil Co., Philadelphia, Pa.) を用いたがその使用量は前実験と同じ割合とした。

Em の接種部位は同側群は右、対側群は左後肢足趾とし、対照群は食塩水を右側に接種した。免疫には赤痢 2a 菌の食塩水ワクチン 0.2 cc (菌量 0.4 mg) を 3 群とも右側に接種した。

実験成績 第 7 表に各群家兎の凝集価の推移を示した。同側前処置群のみは 4 日目で明らかな抗体産生を示すが、対側群・対照群の両群間にはほとんど差が認められず、抗体価のレベルも同側前処置群に比しある程度低い。5 日目では対側群も同側群と同一水準の抗体価となっている。対照群は両前処置群よりやや低めである。7 日目となると 3 群の間に差は認められない。このような傾向からみると、同側前処置の効果はある程度明らかであるが、対側前処置の影響は現われていないといつてよいであろう。

以上の Em 足趾前処置に関する 4 種の実験から次のよ

第 7 表 同側および対側前処置群の凝集価

		日数	0	1	2	3	4	5	1 w	2 w	3 w	1 m
		家兎 No.										
同側	1		25	25	50	200	800	1600	3200	800	200	200
	2		50	50	50	400	1600	3200	3200	1600	800	400
	3		>25	>25	>25	400	800	1600	1600	800	400	200
対側	4		50	50	50	400	800	3200	3200	800	400	400
	5		50	50	50	200	400	1600	1600	800	800	400
対照	6		50	50	50	200	200	800	1600	800	400	200
	7		>25	>25	50	100	400	800	3200	800	400	400
	8		25	25	50	200	400	800	1600	800	400	200

うなことが認められる。Em を2~4日前に接種しておいた場合、食塩水ワクチンに対する抗体産生がある程度増強ないし早められる傾向がある。流バだけの前処置は効果が認められず、対側 Em 前処置の効果もほとんど認められなかった。

考 察

著者の考案した Susp-V は、組成の点からみれば食塩水を除いた Em であるといえる。しかし、この Susp-V は F-A-V の抗体産生と趣を異にして、すでに1週間後から明らかな抗体産生効果を表わした。しかもピークに達するまでの期間はやや短く、下降しはじめるのもいくぶん早めとなっている。これらの点からみると、Susp-V は F-A-V が1~2週では抗体産生効果が弱いという欠陥を改善したといつてよいであろう。もちろん長期にわたる抗体産生持続効果の面では F-A に劣っている。

Susp-V の抗体産生促進機序は、次のような諸点において F-A と異なることが考えられる。1) F-A の場合は抗原は食塩水ワクチンの微細滴の中で、外相をなす流バによって間接的に保護されるが⁹⁾、Susp-V においては乳化剤を媒介として直接的に流バに包まれて保護される。いいかえると、菌体は流バの Coating 下で加温死菌化され、接種されるので、F-A-V の場合より抗原性が保護されやすいのではあるまいか。2) しかしその反面において、Susp-V は F-A-V より粘度が小であるために、接種局所から周囲の組織間隙内に分散されやすいことが考えられる。これは抗原の吸収を早める一因となる可能性であろう。3) Susp-V 内の乳化剤は組織の水分を吸着して Em となるであろうから、Susp-V の分散・吸収はある程度促進するのではなからうか。

すなわち、菌体の抗原性は流バの直接的保護によって F-A-V の場合より安定し、同時に異物としての流バの刺激を伴って抗体産生を促すこと、一方分散・吸収は F-A-V より早められて早期に抗体産生をもたらすことなどが Susp-V の Adjuvants 効果の重要な要因となるのではないかと考えられる。

いずれにせよ、同じように流バを用いている Susp-V と F-A-V の抗体産生経過は明らかな相違を示した。F-A-V の作用機序に関しては流バ自体の Adjuvants 効果として検討すべきことが残されていると思われる。Susp-V と F-A-V との比較も、前者が流バ以外に乳化剤を含んでいるという点でその一面を知りえたにすぎないものというべきであろう。

筋肉内接種と皮下接種との比較実験では、前者は Em

量・菌量ともに半量であつたが同等の抗体産生を示した。Salk らの人体接種実験においても、結節形成を伴わずに、しかも少量の筋肉内接種で十分な免疫増強・持続効果をおさめている⁹⁾。これらの点から考えると、結節ないし肉芽腫形成による F-A の抗原局所保持 (retention) 作用は、少なくとも5~6カ月という期間では抗体産生にそれほど重要な役割を果しているとは思われない。厳密には結節摘出後の抗体産生の変化を追及しなければ、その作用機序は明らかとはならない。Halbert らは家兎から摘出した接種後22週目の結節に抗原性を認めたと報告しているが¹⁰⁾、それだけから、結節が抗体産生に大きく関与しているという結論を出すことは一部の危険をおかすことになる。

足趾接種と体部接種の比較において認めた結果は、体部接種による多くの報告と、足趾接種による Ehrich らの成績¹⁰⁾とを同時比較によつて確かめたということにつける。しかし、同一材料の Em-V でも接種部位が違えば明らかに異なつた抗体産生経過が示されることは注目されてよい点であろう。Ehrich らはこの点については指摘せず、足趾接種の場合の抗体産生に膝臓淋巴腺が大きく関与するであろうという点に実験と考察を限局している。しかし体部接種に関してはこの種の報告はみられないので、両接種部位における抗体産生部位が異なるか否かについては今後の検討にまたねばならない。足趾部接種で1週後に抗体価のピークがみられることは一面では足趾・下腿部を通ずる解剖学的な特徴によるかもしれない。また足趾に加わる機械的圧迫が抗原の分散吸収を早めることも一因として考えられる。

抗原を含まない F-A の前処置は食塩水ワクチンによる抗体産生をある程度早める傾向を示した。前処置日数の点では、比較を試みた2日群・4日群の間にほとんど相違がなかつたが、Em と食塩水ワクチンを別の局所に同時に接種する実験も必要であつたと考える。Ehrich らは Em のみを接種すれば膝臓淋巴腺の淋巴球増多は2~4日でピークに達することを明らかにしている¹⁰⁾。これに示唆を得て前処置時期を決めたのであるが、何日前に前処置することが最適であるかは膝臓淋巴腺における変化以外の条件によつて規定される可能性も否定できないであろう。

流バの前処置は無効であつたが、Susp-V のように流バに乳化剤を加える場合はなんらかの効果が現われるかもしれない。

対側前処置は、Em 足趾前処置における全身性変化の有無を知るために試みたのであるが、本実験では同側群

のような効果はほとんど認められなかった。

結 論

Sh. flex. 2 a および Sh. flex. 2 b を抗原として、F-A の抗体産生増強機序に関する数種の基礎的実験を試み、次のような結果を得た。

1) 乳化剤 Arlacel A を用いた流バ Susp-V を考案し、その免疫効果を F-A-V と比較したが、Susp-V は家兎において免疫1週後に明らかな抗体産生を認め、4週後にピークに達した。ピークレベルは F-A-V 群よりやや高く、抗体価が下降しはじめるのはやや早いという傾向を示した。

マウスによる感染防禦試験でも、免疫2週間後については Susp-V が F-A-V よりもややすぐれた感染防禦効果を示す傾向を認めた。

2) F-A-V の接種経路として皮下接種と筋肉内接種による抗体産生を比較し、筋肉内接種が半量の菌量で皮下接種と同等な抗体産生を示すことを認めた。

F-A-V を足趾部に接種した場合は、1週後に抗体産生のピークに達し、それ以後比較的急速に下降した。体部（肩胛間部）接種群は従来の報告のごとく徐々に抗体価が上昇し、4～6週後にピークに達した。

3) 抗原を含まない Em (F-A) の足趾前処置が食塩水ワクチンによる抗体産生をある程度早める傾向を認めた。流動パラフィンのみ前処置は無効であった。

Em 前処置を受けたマウスは感染防禦試験において、免疫3日ないし4日後では対照よりややすぐれた感染防禦効果を示した。

対側足趾に前処置した家兎では、食塩水ワクチンに対

する免疫促進効果は明らかでなかった。

稿を終るに臨み終始御懇篤な指導を賜わった恩師小栗一好教授に深く感謝の意を表する。

文 献

- 1) Freund, J. and McDermott, K. : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 49, 548, 1942. (2) より再引用)
- 2) Freund, J. and Bonant, M. V. : J. Imm., 48, 325, 1944.
- 3) Freund, J. : Ann. Rev. Microbiol., 1, 295, 1947.
- 4) Freund, Thomson, Hough, Sommer and Piasani : J. Imm., 60, 383, 1948.
- 5) Fox, J. P. : Am. J. Hyg., 49, 303, 1949.
- 6) a. 宮崎吉夫 : 日本病理学会会誌, 44, 1, 1955.
b. 飯田・椎名 : アレルギー, 5, 23, 1956.
- 7) Henle and Henle : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 59, 179, 1945.
- 8) Salk, J. E. and Laurent, A. M. : J. Exp. Med., 95, 429, 1952.
- 9) Salk, Baily and Laurent : Am. J. Hyg., 55, 439, 1952.
- 10) a. Idson, B. : "Pharmaceutical Emulsions I" Pharmacy internat., March 15, 1952.
b. Idson, B. : "Pharmaceutical Emulsions II" Pharmacy internat., April 20, 1952.
- 11) Halbert, Mudd and Smolens : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 60, 17, 1945.
- 12) Freund, J. : Allergy, 28, 18, 1957.
- 13) Talmage and Dixon : J. Inf. Dis., 93, 176, 1953.
- 14) Ehrlich, Halbert, Mertens and Mudd : J. Exp. Med., 82, 343, 1945.

(受付 : 1959 年 6 月 28 日, 特別掲載)