ジフテリア抗毒性免疫に関する研究

特に皮内に接種された毒素に対する免疫について

第1報 抗毒素の avidity の変動

中 野 健 司

国立予防衛生研究所血清部 (部長 中村敬三博士)

〔受付: 12月22日 1953年〕

まえがき

私共は、ジフテリア抗毒性免疫の機構を動的に把握しようとし、すでに2~3の報告を行つた^{8~10)}。然しその大部分は現象的記載に止まり、単に問題を提起したにすぎなかつた。その後ジフテリア抗毒性免疫に於けるこれらの現象の本態をつかむために引續いて多くの実験を重ねているが、本報で述べられる部分は、そのうちトキソイド1回注射後の抗毒素の量的並びに質的な変動と皮内に注射された毒素に対する動物の中和能との関係に関するものである。

先ず私共の今までの報告を要約すると次のようになる。ジフテリアトキソイド1回接種を受けたモルモットにその一定期間後、階段的に稀釈したジフテリア毒素の一列の夫々0.1 ml 宛を皮内に注射して毒素による皮膚反応が認められない最大毒素量を求める。これはGlenny⁴⁾の定量的ショック反応 (略称を Q.S.T. とする) に幾分の変更を加えたものである。トキソイド1回注射後3~4週後のモルモットの皮膚中和能は、その流血中の抗毒素価測定値と略々平行している。即ち流血中抗毒素価の約1単位から数1000分の1単位、一方毒素量の2.5LRから数1000分の1LR の広い範囲に渡つて両者の間には略々直線関係が認められた⁸⁾。

この毒素及び抗毒素の量的関係を詳細に検討すると、例えば血清1 ml の抗毒素価測定値が0.1~0.05 単位であつたモルモットの大部分が中和し得た毒素量はトキソイド注射後4週目頃では0.1~0.5 LR であつた。この毒素量を試験管内でDRMに相当する反応を殆んど与えない程度にまで中和するには、0.1~0.5 u 以上の抗毒素が必要である。所がこの毒素量を、皮内で中和しえた動物の抗毒素価測定値は前述のように0.1~0.05 u/ml であるから、中和に必要な抗毒素価はこの動物の血清1~10 ml 中に含まれる抗毒素に相当することになる。この

ような関係が前述の毒素及び抗毒素量の広い範囲にわたつて認められるのである。

さて、流血中の抗毒素価と Q.S.T. の関係を簡単にするために、血清1 ml 中の抗毒素価と、その抗毒素価を有する動物がDRMに相当する反応を生じ得ないまでに中和し得た最大毒素量のLR数との比 (LR/AU) を中和指数 (略称を N.I. とする) と仮に呼ぶことにする。4週目頃の N.I. の多くは通常1以上であるが、このことはその動物の血清1 ml 以上に含まれる抗毒素に相当する抗毒素量が、0.1 ml 中に含まれて注射された毒素を中和するのに参加したことになる。

ところで、流血中の抗毒素価と皮内に注射された毒素に対する中和能との関係が上記のようになるのは、トキソイド1回注射後4週目、たかだか5週目位までであつて、その期間がもつと長くなると、流血中の抗毒素価は殆んど変らないのに、中和能は急速に減少してゆく。

即ち多数のモルモットにトキソイドを1回注射して、その後14日目から5ヶ月に亘るいろいろな時間に各1群の動物について流血中の抗毒素価を測り、一方同時にQ.S.T.を行い、両者の関係をみると、トキソイド接種後4週目を過ぎると N.I. は急速に減少して20週目頃では0.1前後となる (第1表参照)。即ち血清0.1 ml 前後の中に含まれる抗毒素に相当する抗毒素量が中和に参加していると考えられることになる。

上記のように皮内に毒素を注射した場合、(1) 流血中の抗毒素価に比べて、皮膚の毒素中和能がいちじるしく

NAKANO, Takeshi: Studies on the Antitoxic Immunity of Diphtheria, especially on the immunity against the toxin inoculated intracutaneously. (I) Changes in the avidity of antitoxin National Institute of Health of Japan — Jap. J. of Bact., 9(2), 153-158, 1954.

大であり、(2) 免疫期間によつて流血中抗毒素価と皮膚の免疫力との間に違いが生ずるというこれらの現象の本態は何であるかということが私の当面の問題であり本報に続く一連の報告の主題である。私はこれらの現象を説明し得るものとして2~3の仮定を実験的に検討したが積極的な結果は得られなかつた。(この部分については考察の項で簡単に触れる)。

1951年 Jerne⁷⁾は“avidity”に関する広範な研究を発表した。この Jerne の論文は、既述の諸現象の本態を解明するのに極めて重要な関係があると考えられる。私は彼の理論を中心として私共の当面の問題の実験的並びに理論的解析を試みた。彼の理論は吾国に於ては未だあまり知られていながら、先ずその理論の概要を簡単に紹介する必要がある。

Jerne は毒素抗毒素混合液をウサギの皮内に注射して局所に生ずる発赤の大きさは接種時に遊離している毒素の濃度の表現であると仮定し、種々の実験条件の下で行われたきわめて多数の実験結果に基いて、毒素と抗毒素とが多価であること、毒素抗毒素間の反応が可逆的であることを仮定する解離説で毒素抗毒素間の諸現象を説明し得ること、両者間の解離定数は抗毒素によつて異なること、所謂ジフテリア抗毒素はこの“解離定数”の異なるいくつかの抗毒素分子の集まりであり、その質的に異つた抗毒素分子の含まれる割合は抗毒素血清の製品毎に異なるものである等の結論を導いた。又この結論から、抗毒素は抗毒素分子の濃度(モル数で現わすか、又は一定のトキシイド濃度に等価な抗毒素濃度の単位で表わす)と質(解離定数で表わす)との2つの母数で表現すべきであつて、両者は全く独立の概念であるから、これを区別しないで抗毒素が総て質的に同じ抗毒素分子からなるものであるという誤つた仮定に基づく従来の単位という概念は廃棄すべきであるという提唱を行つている。

単位という概念が不合理な例の1つとして Jerne は次のような例をあげている。ジフテリアトキシイド1回接種をうけたモルモットやウマ等の抗毒素の“avidity”は抗毒素が産生され始め当初は極めて低いが、トキシイド接種後日が経つに従つて高くなること、non-avid の血清は低い LR-level で測定すると高い LR-level で測定した場合に比べて単位が低く出ること、更にこの結果に基づいて Schmidt 及び Fjord-Neilsen の報告を検討して、その血中抗毒素価と耐過毒素量との喰違ひは non-avid の抗毒素を低い LR-level で測定したことに起因すると述べている。

次に Jerne の実験方法及び理論のうちから、私が本

論文で利用する部分について、その大略を述べる。

毒素T及び抗毒素A間の反応は可逆的であつて次の可逆式で表わされる。

或は $TA + T \rightleftharpoons T_2A$

反応物と生成物とが平衡状態にある場合は

$$[TA] = K_1 [T][A]$$

$$[TA_2] = K_2 [TA][A] \text{ 等}$$

で表わされる。この際の[T]は遊離の毒素濃度、[A]は遊離の抗毒素濃度、[TA]、[TA₂]は夫々結合した毒素、抗毒素の濃度を示し、K₁、K₂は平衡定数である。Jerne は K₁/K₂ が理論的に一定であると考えられるところから、K₁ を先述の抗毒素の質を代表する母数として採用することを提案した。彼の提案した K₁ を実験的に測定する方法については後述する。

さて本論文で取扱つた範囲の抗毒素の avidity は余り高くないので、毒素と抗毒素との結合は T₂A、T₃A といつたような結合は先ず起り得ないと考える。又、一般にこの実験条件では、即ち毒素と抗毒素とを混合して動物に注射するか(抗毒素価の測定)、既に抗毒素を持つ動物に毒素を注射してそれに対する動物の耐過性をみる(Q.S.T.等)のような少量の毒素の残存による動物の中毒性変化を観察する実験の場合には、毒素抗毒素の結合の割合はTA又はTA₂までであると考えられる。従つて毒素の有効な結合価は2であると考えてよい。

Jerne は毒素抗毒素混合液中の初めの毒素及び抗毒素の濃度を夫々 C_T 及び C_A とし、観察の目印となつた動物体の反応を起すに必要な残存する遊離の毒素濃度——これは従来の MLD 又は MRD に相当する——を [T] とし、毒素の有効な Valency を 2、毒素抗毒素の結合は TA、又は TA₂ の程度までで、それ以上の多少共凝集している両者の結合は生じていないものとするとき、C_A、C_T、[T] の間に次式が成立することを導いた。

$$C_A = 2 \sqrt{\frac{C_T}{[T]} - 1} \left(\sqrt{\frac{C_T}{[T]} + \frac{1}{K_1}} \right) \cdots (1)$$

但し Jerne は C_T 及び [T] を Lf/l で表わし、この単位で表わした毒素濃度に等価の抗毒素の単位濃度(Lf-equivalent)で C_A を表わしている。私の報告でも C_A はすべてこの単位で表現されている。更に混合液中の血清濃度を ml/l ——従来の稀釈度に相当する——で表わし、これを S とし、Lf-equivalent/ml. (1 Lf に等価の抗毒素濃度である) で表わした抗毒素分子の濃度を m とす

ると

$$CA = mS \cdots \cdots (2)$$

となる。Jerne はこの m を先に述べた抗毒素の量を代表する母数として採用している。次に Jerne は K_1 が小さい場合に、この S を実験的に測定して、(1) 式から K_1 及び m を求める方法を提案した。この手続きについて次に述べる。

毒素抗毒素の混合液中の初めの毒素濃度— C_T —が 1 Lf/l であるような低い level の試験毒素と、段階量の抗毒素稀釈液との混合液の一系列をつくり、直ちにウサギの皮内に接種して、やつと認められる程度の局所反応を呈するに必要な遊離の毒素濃度を $[T]$ とし、この $[T]$ を残すまで他の毒素をすべて結合するに必要な血清濃度 S' (ml/l) を求める。 $1/\sqrt{C_T [T]}$ が $1/K_1$ に比べてずっと小さい時は (1) 式中の $1/\sqrt{C_T [T]}$ の項を無視しても大きな狂いはないから (1) と (2) とから

$$mK_1 \approx 2 \left(\sqrt{\frac{C_T}{[T]}} - 1 \right) / S' \cdots \cdots (3)$$

が成立する。

次に混合液中の毒素濃度が、例えば 100 Lf/l に相当する高い level の毒素液と段階量の抗毒素稀釈液との混合液の一系列をつくり、37°C 2時間作用させて後これを 100 倍にうすめて直ちにウサギの皮内に接種し、前実験と同じ程度の局所反応を生じた混合液中の血清濃度を求める。その値を S'' とする。 $1/\sqrt{C_T [T]}$ が $1/K_1$ に比べて十分に大きいときは、(1) 式中の $1/K_1$ の項を無視できるから、(1) と (2) とから

$$m \approx 2 (G_T - 1/\sqrt{C_T [T]}) / S'' \cdots \cdots (4)$$

が導かれる。次に (3) 及び (4) から K_1 の近似値が計

算出来る。

尚 (3), (4) から m を消去すると

$$K_1 \approx (1/\sqrt{C_T [T]}) \frac{S''}{S'} \cdots \cdots (5)$$

となり使用した毒素について $1/\sqrt{C_T [T]}$ を計算しておけば K_1 の計算は容易となる。例えば、以下の実験で用いた毒素(MDI)では $[T]=0.04$ Lf/l を終末点としてゐるから $C_T=1$ Lf/l とすれば、 $K_1=5 \frac{S''}{S'}$ となり S' 及び S'' の測定値から直ちに K_1 が求められる。

実 験

先ず、1群の1回トキソイド接種を受けたモルモットについて、トキソイド接種後いろいろな時期の血清の K_1 を、上記の Jerne の提案した方法に従って測定した。

高度に精製されたジフテリアトキソイド [Lot XXVI-D'' (AFr 60~30)] の 30 Lf/ml を多数のモルモットに1回注射後、14日目から約150日までの各時期に1群 (5~6頭) ずつ採血し、各時期毎に採血した血清をプールして上記の Jerne の方式に従って "平衡定数" K_1 を測定した。その結果については第1表に要約した。尚同時に各モルモット毎に血中抗毒素価の測定と Q.S.T. を行い、その結果を同表に併記した。

この実験によつて既述の実験条件での抗毒素の平衡定数 K_1 の近似値がわかつたから、(1) 式の計算に必要な値はすべてえられたことになる。以下、(1) 式を利用し各条件に於ける C_T , $[T]$, K_1 等の値から CA を計算することにより、冒頭の諸現象の理論的解明を試みよう。

尚、血中抗毒素価測定値、Q.S.T. 及び N.I. の推移は、4週目以前の N.I. が前報よりも低い結果となつて

第1表 トキソイド1回接種後の流血中抗毒素価、Q.S.T., N.I., K_1 の変動

トキソイド 接種後の時間 日	流血中抗毒素価 u/ml	Q. S. T. LR	N. I.		K_1
	幾何平均	幾何平均	幾何平均	信頼限界 ($p=0.05$)	
14	0.0166 (6)	0.0089 (3)	0.535	2.3 ~0.125	0.1
21	0.069 (6)	0.0398 (6)	0.565	1.1 ~0.29	0.05~0.2
27	0.166 (6)	0.495 (4)	2.75	15.25 ~0.498	0.2 ~0.4
42	0.21 (6)	0.238 (5)	0.658	1.835~0.238	0.2 ~0.4
62	0.147 (6)	0.0347 (4)	0.223	0.457~0.105	0.4
83	0.085 (5)	0.0141 (4)	0.208	0.625~0.056	0.8
135	0.425 (5)	0.0631 (4)	0.196	0.435~0.064	
150	0.237 (5)	0.02 (4)	0.105	0.303~0.037	

註 抗毒素価測定 level: LR/2000 括弧内の数値は平均値の計算に用いた動物の頭数である

いる点を除いては、前報⁹⁾のそれと一致している。

考 察

1) この実験でえた K_1 の測定結果をみると、 K_1 は免疫時期がながくなるに従つて次第に高くなつてゆく結果がみられた。従つて、トキソイド注射後4週目のN.I. が大きいのはこの時期の抗毒素の avidity が低いためにその抗毒素価の測定値が低く表われた結果であり、4週目以降になると、avidity が高くなるのでN.I. は当然小さくなつてゆくという説明が成立するようである。但しこのN.I. の低下と K_1 の増加とが必ずしも並行しない。特にトキソイド接種後4週目以内が著るしく、 K_1 が小さいのに必ずしもN.I. が大きくない。即ち冒頭の現象を単に avidity の上昇即ち K_1 の増加で簡単に説明出来るかが疑問となつてくる。

2) それで、(1) 式を利用してこの点について更に詳細に検討を加えた。

私共が今までに報告したこの系統の実験では、著るしく低い抗毒素価を測定する場合を除き、すべて毒素 PSSC 18 の LR/2000 level を用いている。

まず、PSSC 18 毒素の LR/2000 level を用いて抗毒素価を測定する場合を考える。本毒素の LR/2000 は 0.0166 Lf/ml で、毒素抗毒素混合液中では半分に希釈されるので C_T は (Lf/l で表現すると) 8.3 Lf/l となる。次に 1 DRM=0.0000013 ml, Lf=0.05 ml から $[T]$ =0.27 Lf/l が求められる。この値を (1) 式に代入して CA を求め、更に毒素と抗毒素とが初めに等量に混合液となつていたのでその値を2倍して

$$CA = 27.24 + 18.16/K_1$$

が得られる。

さて、ここで $K_1=0.02-2$ の夫々の値を上記の式に入れて CA' (この CA を次の Q.S.T. の場合と区別するために CA' とする) を求めることが出来る (第2表第7行)。

この CA' は、各々の K_1 に相当する avidity の抗毒素を試験毒素 PSSC-18 の LR/2000 level で測定した場合に、DRM に相当する反応をウサギの皮内に与えるに必要な毒素を遊離し、その他の毒素をすべて中和してしまふに必要な抗毒素の濃度を示すものであつて、本表第7行の数字をみても avidity の低いほど同じ毒素濃度を中和するに多くの抗毒素分子を必要とすることが解る。又、Jersen 法¹²⁾ で LR/2000 level を用いて 0.01u/ml の結果をえた抗毒素は、その原液が本表に示される抗毒素濃度を有するものであり、又、たとえば 0.1 u/ml 或いは 0.03 u/ml の結果をえた抗毒素は第2表第7行の数

字の夫々10倍或いは3倍の抗毒素濃度を有するものであることになる。

次に、Q.S.T. の CA を前同様の手続きで求める。今までに報告した私共の実験で Q.S.T. に用いた毒素は全て PSSC-18 であつて、その毒素濃度は $2-0.00004$ Lf/ml であつた。今この毒素希釈系列から (1) 20000 Lf/l, (2) 2000 Lf/l, (3) 200 Lf/l, (4) 20 Lf/l, (5) 2 Lf/l の5段階を採り出し、これらの毒素量を 0.1 ml に含めてモルモットの皮内に接種した場合、DRM に相当する反応を認めない程度の毒素を遊離し、その他の毒素をすべて結合してしまふに必要な抗毒素濃度 CA を計算する。私共は Q.S.T. の場合、皮内に接種されて、DRM に相当する反応を認めない最高毒素量を終末点としているから、この場合の $[T]$ は抗毒素価測定の場合の $[T]$ の $1/2$ とした。その結果を第2表に要約する。

この第2表の上欄 CA'' 下の値は、Q.S.T. 希釈列に於いて 0.1 ml 中に含まれて動物に接種された毒素濃度を表わす。第2列以下の各行の括弧外の数値は、この各々の濃度の毒素を中和して丁度反応を呈さない程度の遊離の毒素濃度を残すに必要な皮膚組織中の抗毒素濃度 (CA'' とする) である。

この抗毒素濃度 CA'' を同じ K_1 の数値で計算された CA' で除した値 (CA''/CA') は或る毒素濃度を皮内に接種した時、DRM に相当する皮膚反応を生ぜしめないために必要な最小抗毒素濃度を AU/ml で表わすことになる。その数値が各行括弧内に記載してある。この場合、 CA' は LR/2000 level で測定したものと計算されているから、その値の $1/100$ が LR/2000 level で測定された AU/ml を示すことになる。即ち第2表はいろんな程度の avidity の抗毒素を有する動物に PSSC-18 毒素を用いて Q.S.T. を行い、同時に PSSC-18 毒素の LR/2000 level でその皮膚組織中の抗毒素価を測定した場合に、Q.S.T. が丁度陰性となるべき注射毒素量と抗毒素価測定値との関係を夫々の K_1 について示したものであり、表中の抗毒素価と実測された流血中の抗毒素価とが一致すれば、流血中の抗毒素と皮膚組織中の抗毒素が同じ濃度を有するものと推定されることを示しているものと考えられる。この様にして求めた理論値を基にして第1図に理論曲線をつくた。更にこの図には本報の実験で得た結果 (第1表) 及び今までに別の実験で得られた実測値が同時に記入されている。

この第1図によれば、トキソイド1回接種後ある期間 (大凡4~5週) を過ぎると、実測値と理論値が略々一致してくる傾向が (実験誤差が比較的大きいことを考慮す

第 2 表

毒素濃度2)	CA''					CA' 1)
	20000 Lf/l	2000 "	200 "	20 "	2 "	
K ₁	3) 4)					
0.02	78331.0 (83.7)	15817.7 (16.9)	4068.24 (4.35)	1131.57 (1.21)	280.94 (0.3)	935.24
0.05	55717.0 (142.7)	8706.5 (22.3)	1860.84 (4.77)	474.57 (1.22)	114.14 (0.29)	390.44
0.1	48179.0 (230.7)	6336.1 (30.34)	1125.04 (5.39)	255.57 (1.22)	58.54 (0.28)	208.84
0.2	44401.0 (376.2)	5150.9 (43.63)	757.14 (6.41)	146.07 (1.24)	30.84 (0.26)	118.04
0.4	42575.5 (586.2)	4558.3 (62.75)	573.19 (7.89)	91.32 (1.26)	16.84 (0.23)	72.64
0.5	42148.6 (663.1)	4439.8 (69.85)	536.4 (8.44)	80.37 (1.264)	14.06 (0.221)	63.56
0.8	41583.25 (832.7)	4262.0 (85.34)	481.22 (9.63)	63.95 (1.28)	9.84 (0.197)	49.94
1.0	41394.8 (911.8)	4202.7 (92.57)	462.82 (10.19)	58.47 (1.288)	8.5 (0.187)	45.40
2.0	41017.9 (1129.3)	4084.2 (112.45)	426.03 (11.72)	47.52 (1.308)	5.72 (0.157)	36.32

註 1) PSSC-18 毒素の LR/2000 level で測定した場合に, DRM に相当する反應をウサギの皮内に興えるに必要な毒素を遊離し, その他の毒素をすべて中和してしまうに必要な抗毒素濃度 (CA') である。

2) Q.S.T. 稀釈系列に於て 0.1 ml 中に含まれて動物に接種された毒素濃度 (Lf/l) である。

3) 各毒素濃度を中和して丁度反應を示さない程度の遊離の毒素濃度を残すのに必要な皮膚組織中の夫々の K₁ の値に於ける抗毒素濃度 (CA'') である。

4) CA''/CA' この値の $1/_{100}$ が LR/2000 level で測定された場合の抗毒素價 (u/ml) に相当する。

第 1 図

註 太実線は理論曲線(本文参照), 細線は実験的にえられた結果を示す。各小丸傍の数字はトキシイド接種後, 抗毒素價及び Q.S.T. 実施までの期間(日数)を示す。

れば) みられるが, その4~5週以前は理論値よりもはるかに低い抗毒素価で十分に毒素を中和していることが解る。この背馳を実験誤差でかたづけするにはその傾向が1方向に片寄りすぎている。

即ち Jerne の理論に基づき, avidity の概念を導入して, 私のえた実験成績を検討してみると, トキシイド注射後4~5週を過ぎると血中抗毒素濃度と皮膚組織の抗毒素濃度が略々同じと考えて, N.I. の値を説明出来るが, 4~5週目以前はそれだけでは不充分であつて, この時期では組織中の抗毒素濃度が流血中のそれより高いか, 或いは次に述べるような仮定のいずれかが事実として証明される必要がある。

3) i) 先ず考えられることは, 組織以外のところにある抗毒素, 特に流血中のそれが組織での中和に参加し而も免疫の期間によつてその参加の仕方(たとえば透過性)に差異があるのではなからうかということである。Friedemann¹⁾ は予め Evans blue を用いて生体染色を行つた免疫モルモット或いはウサギの皮内に拡散因子性物質を混ぜた毒素の階段的稀釈列を対照と同時に接種したところ, 該物質によつて皮膚の透過性が高められた結果, 対照より多くの毒素量が中和されたことを報告している。私もこの生体染色の方法を用いて, 抗毒素の皮

膚に対する透過性が免疫期間の差によつて異なるものであるかどうかについて検討したがその差が認められるような実験結果は得られなかつた。尙この問題について Glenny⁵⁾⁶⁾は皮内に接種された毒素は直接その毒素液の接する周囲の組織中にある抗毒素によつて中和されると述べて居り、又 Friedemann³⁾は、皮膚組織に於ては、注射された毒素を含む液の存在する範囲の抗毒素が組織と結合する以前の毒素を中和すると述べている。

ii) 次に毒素が皮内に接種されると、その毒素の一部が接種された局所の組織細胞を直ちに刺戟してそれによつて或る条件の下では急速に抗毒素が産生され、未だ組織と結合していない残余の大部分の毒素、及びすでに組織と結合していても抗毒素の作用が有効であるうちはこれに作用することにより、流血中の抗毒素価から推定されるよりも多くの毒素が皮内で中和されうることになり、而も局所の抗毒素産生の早さが免疫期間によつて異なるということも考えられる。この仮定の検討のために、少量のトキソイドを皮内に接種後 30 分から 24 時間前後にわたつて流血中の抗毒素価の変動、Q.S.T. の変動、更にトキソイドを接種した皮膚の局所に於ける Q.S.T. の変動等について多くの実験を重ねたが、上記の仮定を積極的に肯定するような実験結果は得られなかつた。但しトキソイド接種局所に於ける中和能の問題は未だ検討の余地がある¹¹⁾。

iii) 最後に、私は皮膚組織の抗毒素を直接証明しようと試みて皮膚組織の乳剤をつくり、流血中抗毒素価測定と同じ方法で抗毒素価の測定を行つた。この問題の検討については第 2 報で述べられる。

小 括

活動性免疫動物に於て、免疫期間が比較的短い場合流血中の抗毒素価に比べて皮膚の毒素に対する中和能が大であり、又免疫期間によつて流血中の抗毒素価と皮膚に接種された毒素に対する中和能との間の関係が變つて来るといふこれらの現象を解明するために、Jerne の理論並びに実験方法を導入して、私共が得た実験結果を考察

検討した結果、この方法で上記の現象の 1 部の漸明は可能であることが解つた。然し、これだけでは未だ満足に上記の現象のすべてを説明しつくせない。残された問題については更に第 2 報で実験的並びに理論的検討が行われる。

終りに臨み、本報の周密な御校閲を賜つた中村部長並びに慶大牛場教授及び終始御懇篤な御指導御鞭撻と御校閲を賜つた恩師黒川正身博士に対して深甚なる謝意を表する。尙お実験にあたり、精製トキソイドの作製に対しては近藤久氏の、動物実験に対しては高尾益光氏の、その他田中福子、今泉貞子両氏の御援助を謝す。

文 献

- 1) Friedemann, U.: J. Immunol., 54, 197~206 1946.
- 2) Friedemann, U., Traub, F. B. & Langstadt, D.: Proc. Soc. exp. Biol. Med., 64, 434~436 1947.
- 3) Friedemann, U.: Bact. Rev., 11, 257~302, 1947.
- 4) Glenny, A.T. & Waddington, H.: J. Path. Bact., 32, 275~281, 1929.
- 5) Glenny, A.T. & Hopkins, B.E.: J. Path. Bact., 28, 261~271, 1925..
- 6) Glenny, A.T.: A System of Bacteriology, Vol. VI. 1931. London
- 7) Jerne, N.K.: A Study of Avidity Acta Path. Microb. Scand. Suppl. LXXXVII, 1951 Copenhagen.
- 8) Kurokawa, M., Murata, R., Nakano, T., Yamada, T. & Kubota, K.: Jap. Med. J., 4, 55~70, 1951
- 9) Kurokawa, M., Murata, R., Nakano, T., Yamada, T. & Kubota, K.: Jap. Med. J., 4, 369~378, 1951.
- 10) 黒川正身, 村田良介, 中野健司, 山田隆子, 久保田憲太郎: 日本細菌学雑誌, 6, 383~386, 387~388, 1951.
- 11) 黒川正身, 村田良介: ジフテリア抗毒性免疫に於ける 2~3 の問題: 日本細菌学雑誌, 7, 270~276, 1952.
- 12) 予研編: ジフテリア菌, 毒素及び抗毒素 1949