



刀根山結核研究所の歴史・業績

実験的結核性空洞に関する研究

実験的結核性空洞に関する研究 (昭和28年(1953)～平成2年(1990))

この研究は、現在の「独立行政法人 国立病院機構 刀根山病院」が「国立療養所 刀根山病院」として約半世紀にわたり国際的レベルで繰り広げられ、日本内科学会創立100周年(平成14年(2000年))には、日本内科学会100年のなかで日本人が貢献した研究と評価されたものである。

当時院内では、国立療養所刀根山病院院長 兼 大阪市立医科大学刀根山結核研究所教授 渡辺三郎を擁して、結核菌の生化学、結核の免疫学と病理形態学、結核症分野の薬理学的研究が盛んに行われていた。就中、顕微鏡的結核性空洞に関する研究は、国立療養所刀根山病院内科医長 兼 大阪市立医科大学刀根山結核研究所(後の大阪市立大学医学部刀根山結核研究所)助教授 後に 大阪大学医学部第三内科教授、大阪大学学長 山村雄一の熱い指導のもと刀根山病院内科医局長で形成していった結核の免疫と病理形態学の研究グループ(略称:y会)が進めたものである。

研究内容は、経時的に発展的な変遷が認められるが、まずは

- ✓ 実験的の空洞を製作する方法論的研究。
- ✓ 結核菌の菌体成分と結核病巣および空洞形成の関係。
- ✓ 免疫学的薬剤による空洞形成阻止に関する研究。
- ✓ 結核菌の菌体成分の空洞形成阻止に関する関係。
- ✓ 結核病巣に関する細胞病理学的研究。

に大別する事ができる。

この間に、朝日新聞社「朝日賞」、国立病院・療養所総合医学会「塩田賞」を受賞した。また日本内科学会創立100周年記念(平成14年:西暦2000年)に際して、日本内科学会100年の間に日本人が貢献した研究の一つと評価された。

実験的結核性空洞に関する研究班(略称:y会)班員名簿

指導者: 医学博士 山村 雄一 (元 大阪大学学長)

医学博士 岩倉 弘之	医学博士 遠藤 一男
医学博士 上田 英之助	医学博士 小川 弥栄
医学博士 高 啓一郎	医学博士 富野 郁子
医学博士 中村 滋	医学博士 仁土 賢一
医学博士 平山 稔	医学博士 前田 秀夫
医学博士 矢坂 茂	獣医師 山縣 英彦
医学博士 山口 正民	医学博士 山村 好弘

実験的結核性空洞研究年譜

- 昭和28年(1954)**
「家兔肺臓における実験的結核性空洞の形成出来る」ことを発表。空洞形成の機構に「アレルギ-反応が関与する」との見解を表明した。(山村雄一)
- 昭和29年(1954)**
「実験的結核性空洞の病理組織学的所見は、人体解剖標本に見られる結核性空洞の病理学的所見に類似している」ことを発表。(中村ら)
- 昭和30年(1955)**
「BCG加熱死菌菌体の流動パラフィン抽出液により空洞形成する」ことを発表。(山口ら)
- 昭和31年(1956)**
「結核菌菌体成分リポ蛋白で空洞が形成される」ことを発表。(山口ら)
- 昭和33年(1958)**
「空洞形成実験の過程に同時にストレプトマイシンを筋肉内注射を行っても空洞形成が阻止されない」ことを発表。(山口ら)
- 昭和34年(1959)**
「卵白アルブミンを抗原として感作、肺注を行って空洞の形成が行えること。抗アルブミン血清により卵白アルブミン過敏性を獲得した家兔に卵白アルブミンを肺注を行い、注射局所に空洞を形成出来る」ことを発表。(小川)
- 昭和35年(1960)**
「結核菌菌体成分リポ蛋白と感作処置として、ツベルクリン濃液を大量頻回注射を行うと空洞の形成を阻止できることを明らかにした。(山口ら)」
- 昭和35年(1960)**
「抗アレルギー剤(コラーゲン等)の頻回注射により空洞形成が阻止できることが明らかになった。(山口ら)」
- 昭和41年(1966)**
「類上皮細胞の電子顕微鏡的観察でライソゾームの酵素的な指標である酸ホスファターゼの活性がみられる細胞内小器官を認め、その生化学的活性の経過と実験的の空洞の病理組織標本の酸ホスファターゼの活性に関連のある」ことを報告した。(仁土ら)
- 昭和43年(1968)**
「イムランに空洞形成阻止効果がある」ことを発表。(山村好弘ら)
- 昭和44年(1969)**
「実験的の空洞の作成実験に併せて結核菌菌体の生食水懸濁液を静脈内に頻回注射を行うと空洞形成は阻止され肉芽腫病巣が形成されることを報告。(小川)」
- 昭和53年(1978)**
「結核菌菌体成分リポ蛋白とその分画—リポド部と蛋白部に分離し、それぞれの単体、あるいは混合物、及び BCG—cell wall との混合物による空洞形成の状態の比較実験結果」を発表。(前田秀夫ら)
- 昭和54年(1979)**
「実験的の空洞形成の過程で中心的な生化学的作用を示す蛋白分解酵素(ライソゾーム:チオールプロテアーゼ)は、マクロファージから類上皮細胞へと形態学的変遷を示す類上皮細胞肉芽腫のライソゾーム分画に局在することを明らかにした。(高野ら)」

実験的結核性空洞実験の流れ

附表: 各種抗酸性菌、菌体リポ蛋白 及び その分画、壊死形成能

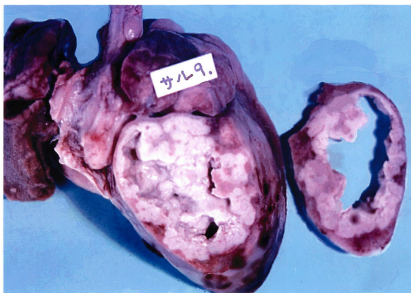
肺内注射抗原	空洞形成	壊死形成	肉芽腫形成
1. 加熱死菌			
人型結核菌 H ₃₇ Rv株	++	+	+
スメグマ菌 M.607	+	+	
Phlei 菌	—	+	+
2. 菌体リポ蛋白			
人型結核菌 H ₃₇ Rv株	++	+	
スメグマ菌 M.607	+	+	
Phlei 菌	—	+	+
3. リポ蛋白分画			
リポド部 (人型 H ₃₇ Rv)	—	—	+
リポド部 (スメグマ 607)	—	—	+
リポド部 (phlei 菌)	—	—	+
蛋白部 (人型 H ₃₇ Rv)	—	—	+
蛋白部 (スメグマ 607)	—	—	+
蛋白部 (phlei 菌)	—	—	+
4. リポド部と蛋白部の混合			
リポド部 (H ₃₇ Rv) + 蛋白部 (H ₃₇ Rv)	++	+	
リポド部 (スメグマ) + 蛋白部 (スメグマ)	+	+	
リポド部 (スメグマ) + 蛋白部 (M.phlei)	++	+	
リポド部 (M.phlei) + 蛋白部 (M.phlei)	—	+	

++は強い形成能を有するもの。

脱感作と空洞形成のまとめ

実験動物 家兔

	肉芽腫	壊死	空洞
結核菌培養濾液 1~2ml	●●●●●	●●●●●	○○○○
結核菌蛋白質 3~5mg	●●●●●	●●●●●	○○○○○
TAP 3mg	●●●●●	●●●●●	○
コルチゾン 2mg/kg	●●●●●	●●●●●	○
無処置	●●●●●	●●●●●	○○○○○ ○○○○○ ○



空洞を形成する結核菌菌体成分の役割

菌体成分	空洞形成における役割
全菌体(生菌、死菌) リポ蛋白	完全抗原として空洞を形成する。感作抗原を有し、同時に反応源ともなる。
蛋白	空洞形成の抗原となるが、それだけでは感作原性が弱く、単独では空洞を形成しない。リポドや cell wall の助けがあれば、またはあらかじめ感作された動物では形成する。
リポド cell wall	抗原とはならないが、アジュバント物質として蛋白の抗原性を高めて空洞を形成する。また局所の病巣を修飾する。
多糖体	空洞形成には関与していないように思われる。その役割は不明。

菌体成分の静脈注射による空洞形成阻止

	肉芽腫	壊死	空洞
TAP抽出液の新鮮内服	●●●●●	●●●●●	
TAP(ツベルクリン活性ペプチド)	●●●●●	●●●●●	
蛋白質 C	●●●●●	●●●●●	
一「ア」シヨク物質(多糖体)	●●●●●	●●●●●	○
生理食塩水	●●●●●	●●●●●	○

注 各分画とも2mg/生食水を毎週2回 6週間処置した。

実験的の空洞 および 類上皮細胞肉芽腫の作成方法

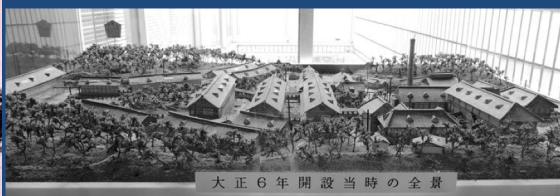
- 1 使用実験動物 : ウサギ
- 2 抗原性物質 : 結核菌、結核菌菌体成分、PPD、ノカルディア菌体成分、卵白アルブミン、その他、これらの混合物等。
- 3 感作用注射物質 : 抗原性物質+ Freund's Complete Adjuvant又は 抗原物質+ Freund's Incomplete Adjuvant
- 4 肺内注射物質 : 抗原性物質+流動パラフィン+脱水ラノリン又は 抗原性物質+ペイオールF
- 5 静脈内注射物質 : 抗原性物質+生理的食塩水
- 6 処置日程

(1)	▽感作	肺注	屠殺
(2)	静脈内注射	肺注	屠殺
(3)		肺注	屠殺



上図の位置より、肺内注射物質を直接胸壁を通じて両側肺内に注射した。

観察 : 肺内注射後概ね14日目に動物を屠殺し、肺病巣を取り出して病理学的観察を行った。病理学的検査は、光学顕微鏡、透過型電子顕微鏡、走査型電子顕微鏡等を用いて行った。



山村 雄一
刀根山結核研究所助教授
大阪大学総長



旧 結核研究所



国立病院機構刀根山病院結核研究所