

## 36.

616.851-002-612.017

## 日本流行性腦炎ノ補體結合反應ニ 關スル實驗的研究

岡山醫科大學北山內科教室(主任北山教授)

助教授 醫學博士 和田 直  
副手 醫學士 高橋 圭爾  
副手 醫學士 山根 一雄

[昭和17年12月11日受稿]

### 第1章 緒論

本邦夏期流行性腦炎病毒ニ對スル特異免疫抗體トシテハ、病毒ノ顯性乃至不顯性感染ノ結果トシテ中和抗體ノ產生ガ招來サレルコトハ齊シク諸家ノ認ムルコロデアルガ、該抗體測定ハ生物學的反應ニ依據スルタメ、多數ノ「マウス」ヲ要シ且誤差ノ介入モ不可避デアリ、從ツテ精密ナル抗體測定ニハ適當トハ言ヒ難イ。<sup>5)</sup> 依ツテ中和抗體以外ノ腦炎病毒ニ對スル特異抗體ノ檢索ガ諸家ニヨツテ試ミラレテキルガ、カカル研究ノ完成ハ免疫研究ノ分野ニ多大ノ收穫ヲ約束スルモノデアルコトハ論ヲ俟タナイ。教室デモ腦炎ノ診斷ヲ免疫學的手技ニヨリ決定セントスル試ミトシテ、松田氏<sup>10)</sup>ノ皮肉反應ノ興味アル知見、藤井氏<sup>15)</sup>ノ補體結合反應ノ研究ガ相踵イデ發表サレテキルガ、特異性ノ決定ハ猶ホ解決ノ一步手前ニ止ツテキル。

茲ニ中和抗體以外ノ諸種抗體檢索ニ關スル本邦先蹤ノ業績ヲ展望スルト、三田村教授<sup>17)</sup>ハ正常「マウス」腦抗原ニ比シ病毒腦抗原ハ免疫馬血清ニ對シ幾分強ク反應スルモ、吸收試驗上特異性ヲ認メズシテ反應ハ正常「マウス」腦ト其ノ抗體トノ反應ニ起因スルト結論シ、動物實驗上特異性ヲ否定サレタニモ拘ラズ、健康人及ビ健康馬血清ノ「マ

ウス」腦抗原ヘノ反應成績ヨリ歸納シテ、「大體ニ於テ腦炎病毒抗體反應ニ由來スルモノト考ヘラレル」ト記載シ、不顯性感染ニヨリテハ「マウス」病毒腦ニ對スル特異補體結合性抗體ノ產生ヲ是認サレテキルカノ如クデアル。青木氏<sup>1)</sup>ハ腦炎患者、健康人、健康馬、免疫家兔ノ血清ニ就テ「マウス」腦抗原ニヨル補體結合反應ノ成績ヨリ、特異抗體ノ斷定ニ難色ヲ示レテキルガ、同時ニ試ミタ沈降反應デハ患者、健康人、健康動物デハ陰性ナルモ、免疫家兔血清デハ對照ニ比シ強陽性ナリト報ジテキル。教室ノ藤井氏<sup>15)</sup>ハ免疫家兔血清ノ「マウス」腦抗原ニ對スル補體結合反應成績ヨリシテ、其ノ主反應ハ「マウス」腦ノ正常臟器成分ニヨルモノデアラウガ、尙ホ其ノ他ニ「ウイルス」ニヨル何物カガ關與シテキル如ク思ハレルト言ヒ、更ニ之ヲ直チニ臨牀上ノ應用ニ供スルノハ尙早デアルト述ベテキル。

上記諸氏ニ比シテ腦炎病毒ノ補體結合反應ノ特異性ヲ一層明瞭ニ示シタノハ西浦氏<sup>10) 12)</sup>ノ知見デアル。氏ハ日本腦炎病毒罹患「マウス」腦抗原ハ正常「マウス」腦抗原ニ比シ、抗腦炎病毒免疫家兔血清ニ對シテ4倍ノ補體結合度ヲ示シ且吸收操作ニヨリセントルイス病毒トモ區別シ得ルト發表サ

レタ。其ノ他高木教授<sup>3)</sup>ハ病毒接種鶏卵ノ尿膜腔液及ビ羊水ガ免疫馬及ビ家兎血清ト沈降反應ヲ起スモ、特異性如何ハ後日ノ檢討ニ俟ツト報告サレテキル。

カタノ如ク沈降反應、補體結合反應ガ諸家ニヨリ企圖サレタガ、其ノ成績判定ニ當リ西浦氏<sup>10)</sup> 12)以外ノ人ハ特異性ノ斷定ニ懷疑ノ餘地ヲ殘シテアリ、況ンヤ實地臨牀上ノ應用ハ曙光ヲ見出スニ至ツテキナイ。

然ルニ Howitt<sup>32)</sup> ハセントルイス腦炎病毒罹患「マウス」腦ヲ抗原トシテ補體結合反應陽性ナルヲ報ジ、更ニ最近 Casals and Palacios<sup>21)</sup> ハセントルイス腦炎病毒ノミナラズ、日本腦炎病毒罹患「マウス」腦ヲ抗原トシテ特異補體結合反應ノ可能ナルヲ認メテキル。

由來腦髓ハ補體結合反應ノ抗原トシテ微力ナルモノデアリ、反面抗補體作用ノ強キ缺點ヲ有シ兩々相俟ツテ特異反應ノ出現ヲ困難ナラシメルコトハ周知ノ事實デ、コノタメ病毒性疾患ニ於テモ腦組織ヲ抗原トシテ補體結合反應ノ分野ハ、他ノ組織ヲ抗原トスル場合ニ比シ遅レテアリ、實地臨牀上ノ應用モ未ダシノ觀ガアル。今茲ニ腦抗原ニヨリ補體結合反應陽性ナル成績ヲ報セラレテキル病毒ヲ掲ゲレバ、淋球形脈絡膜腦膜炎病毒デハ前記 Howitt<sup>32)</sup>、Casals and Palacios<sup>21)</sup> 並ニ Smadel, Baird and Wall<sup>45)</sup> 46) ガ陽性成績ヲ報ジテキルガ、Smadel 等<sup>45)</sup> 46) ハ抗原性物質ハ腦ニハ僅少ニ脾ニ最大ナリト言フ。馬腦脊髓炎病毒デハ Howitt<sup>32)</sup>、Casals<sup>21)</sup> ガ特異性ヲ認メ、更ニ狂犬病毒ニ於テテハ古クヨリ檢討ノ題上ニ登ツテキタガ Kraus und Michalka<sup>36)</sup> ガ烏瀉教授ノ提唱サレシ Koktoantigen ヲ用ヒテ良果ヲ得、又「グリセリン」浸出抗原ニヨリテモ同様デアルトノ報告ヲ續リ、之ニ對スル追試ハ養否兩論ガアリ、其ノ經緯ニ關シテハ平井氏<sup>13)</sup> ノ詳細ナ報告ガアル。平井<sup>13)</sup> ハ狂犬病毒罹患家兎腦ヲ抗原トシ Kraus<sup>36)</sup> ノ成績ヲ追試シテ同様ノ結果ヲ得タガ、最良抗原

トシテハ凍結融解抗原ヲ推シテキル。「ヘルペス病毒」デハ Takaki, Bonis and Koref<sup>48)</sup> ガ前記 Koktoantigen ニヨリ陽性成績ヲ報ジテキル。脊髓前角炎病毒ニ於テハ Harrison<sup>30)</sup> ガ指摘セル如ク、猿ヲ使用シテノ特異中和抗體ノ測定ハ其ノ價ノ正確ナラザル點ト、實地上應用シ難キコトノタメ簡單ニシテ正確ナル免疫學的反應ガ諸家ニヨリテ探究サレテキルガ、上記ノ諸病毒ト異ナリ補體結合反應ノ可能性ニ關シテハ大勢ハ悲觀の見解ニ傾テキル。其ノ2—3ヲ摘記スレバ Neustaedter and Banzhaf<sup>37)</sup> ハ罹患猿ノ腦及ビ脊髓ヲ抗原トシテ使用シ、對照ニ於テハ僅ノ陽性者ヲミタノミデアツタガ、患者ノ腦脊髓液デハ 53.5% ノ陽性率ヲ擧ゲ、診斷上價値アリト主張シタガ、之ヲ評シテ Schultz, Gebhardt and Bullock<sup>44)</sup> ハ Flexner, Clark and Amoss<sup>27)</sup> 28) ノ腦脊髓液中ヘノ中和抗體出現ノ困難ナリトノ知見ニ鑑ミ、腦脊髓液ノ反應ハ非特異的ナルモノデアラウト推斷シテキル。Kolmer and Freese<sup>31)</sup> ハ患者ノ血清、腦脊髓液ニ於テ罹患腦抗原ハ正常腦抗原ヨリモ稍々高キ陽性度ヲ示スガ、成績不規則ニシテ臨牀上應用シ難イト述ベテキル。動物實驗的ニハ Römer und Joseph<sup>42)</sup> 並ニ Schultz, Gebhardt and Bullock<sup>44)</sup> ハ罹患猿ノ腦、脊髓ヲ抗原トシテ免疫猿血清ヲ檢索シテ陰性ニ終リ、Kolmer and Rule<sup>39)</sup> ハ罹患猿ノ脊髓ヲ抗原トセル際能働免疫ヲ施行セル人間デハ全ク陰性ナリシモ、免疫猿デハ其ノ血清ハ半数以上陽性ヲ示シ、結論トシテ猿ニ於テハ補體結合性抗體ノ出現モミラレルガ、未ダ中和抗體測定ヲ代用スルニハ至ラズ、況ンヤ人間ニハ全ク應用シ難イト述ベ、Harrison<sup>30)</sup> ハ罹患猿脊髓ニ諸種操作ヲ加ヘテ7種ノ抗原ヲ得、更ニ最近 Raffel and Schultz<sup>40)</sup> ハ5種ノ抗原ヲ作り、各々補體結合反應ヲ試ミタガ總テ水泡ニ歸シテキル。

以上通覽セル如ク各種病毒ニ於テ腦抗原ヲ使用シ補體結合反應ニ成功シタモノガアルガ、未ダ實地臨牀上ノ應用價値ヲ獲ルニハ至ツテイナキデ、

Smadel, Baird and Wall<sup>45)</sup> が淋巴球性脈絡膜  
 腦膜炎患者血清 = 就テ陽性成績ヲ得タ際モ使用抗  
 元ハ脾臟デアル。

余等ハ恩師北山教授ノ示唆ニ基ツキ腦炎患者ニ  
 就キ臨牀上補體結合反應ノ可能性ヲ追求セント試  
 ミタガ、昭和16年度ハ腦炎患者發生寡少ニシテ  
 入院患者モ1名ニ止リ其ノ機ヲ得ナクツタノデ、  
 茲ニハ豫備的實驗トシテ果シテ腦炎罹患腦ニハ特  
 異性抗原物質ノ發來ヲミ得ルヤ否ヤノ再検討ヲ試  
 ミタモノヲ報告スル。蓋シ本邦腦炎ニ於テハ動物  
 實驗上既述ノ如ク西浦氏<sup>10) 12)</sup> ハ特異性ヲ明瞭ニ  
 認メラレタルニ反シ、三田村教授<sup>17)</sup> ハ免疫血清ト  
 罹患腦抗原間ノ反應ハ主トシテ抗原中ニ含マルル  
 正常二十日鼠成分ニ由來スルモノデ特異反應ハ認  
 メ難シトシ、青木<sup>1)</sup> 藤井<sup>15)</sup> 氏モ特異性ノ斷定ヲ保  
 留サレテキル點ニ鑑ミ、臨牀上患者ニ就テ補體結  
 合反應ガ可能ナリヤ否ヤノ必須前提條件タル、罹  
 患腦中ノ特異抗原ノ出現ノ有無ハ充分再検討ノ意  
 義ヲ有スルモノデアルト思惟サレルカラデアル。

教室ノ藤井氏<sup>15)</sup> ハ被檢血清ノ採取時期ノ選擇ニ  
 留意スベキヲ説カレテキルガ、之ハ抗體ノ消長ヲ  
 長期ニ互ツテ觀察スルヲ要シ、獨リ西浦氏<sup>12)</sup> ノ觀  
 察ガアルニ過ギズ、且同氏ハ抗原連續注射ニヨリ  
 最高ニ達シタ抗體ハ新ナル抗原ノ注入モ無益デ却  
 ツテ下降スルヲミ、Wischart and Craigie<sup>61)</sup> モ  
 痘毒デ同様ノ事實ヲ經驗シテキル。夫レ故余等ハ  
 抗原注射後ノ補體結合性抗體ヲ長期ニ互リ觀察シ  
 同時ニ特異中和抗體ノ消長ヲモ併セテ檢索シタ。  
 從來腦炎病毒ニ對スル唯一ノ特異抗體タル中和抗  
 體ヲ並行的ニ檢索シタノハ、補體結合反應ノ特異  
 性決定ノ問題ト關聯シテノミオラズ、補體結合反  
 應ヲ以テ中和實驗ニ代ヘントスル以上必要ナルモ  
 ノデアリ且又近時議論ノ中心タル兩抗體ガ同一ナ  
 リヤ否ヤノ考察ノ上ニモ望ハレイト思ハレルカラ  
 デアル。然ルニ西浦氏<sup>10) 12)</sup> ハ中和抗體ニ關シテハ  
 一顧ダニ與ヘズ、且三田村教授<sup>17)</sup>、青木<sup>1)</sup>、藤井<sup>15)</sup>  
 氏ハ中和抗體ヲ檢査シテハキルガ、兩抗體ノ出現

時期及ビ其ノ消長ニ就テ何等動的觀察ヲ試ミテキ  
 ナイ憾ミガアル。

余等ハ如上ノ點ニ留意シ補體結合反應ヲ試ミ  
 1—2興味アル知見ヲ得タノデ茲ニ報告シ、且先人  
 諸氏ノ斧鉞ノ跡ト對比シ、些カ腦炎ノ補體結合反  
 應ニ就テ考察ヲ加ヘ諸賢ノ叱正ヲ仰ガントスルモ  
 ノデアル。

## 第2章 實驗方法

### 1. 抗原

教室保存ノ日本腦炎病毒島付株(潜伏期4日)、  
 セントルイス第3株(潜伏期3日)ヲ接種罹患セル  
 「マウス」腦ト正常非處置「マウス」腦ヲ夫々次ノ如  
 ク處理シタモノヲ使用シタ。

A 抗原 腦ヲ滅菌乳鉢内ニテ磨碎シ、之ヲ10倍  
 生理的食鹽水乳劑トシ、之ヲ滅菌試験管ニ移シテ  
 凍結融解3回後、1晝夜氷室ニ放置シ毎分3000迴  
 轉30分間遠心沈澱シ、其ノ上清ヲ Seitz F. K.  
 Schicht ニテ濾過シテ得タ淡黃色透明濾液。

B 抗原 10倍生理的食鹽水腦乳劑ヲ毎分3000  
 迴轉30分遠心沈澱シテ得タル帶白色稍々不透明  
 ナル上清。

兩種抗原トモ調製時期ノ異ナルニツレ抗元力ニ  
 差異ヲ生ズルノヲ惧レ、毎回130—150 ccヲ作り  
 可及的抗元力ノ均等ナランコトヲ期シタ。併シ調  
 製サレシ毎ニ抗原ヲ標準免疫血清ニヨリ測定シテ  
 其ノ抗元價ヲ決定スルコトハ行ハナクツタガ、同  
 一血清ニ就キ調製時ヲ異ニスル抗原ヲ以テ檢査シ  
 タ例モアルガ、其ノ間ニ差ヲ見出シ難ク、差ノ認  
 メラレタ場合モ1桁ニ止ツタ。カカル差ハ補體結  
 合反應ノ如ク幾多因子ノ介在スルモノニアツテハ  
 直チニ抗原ノミニ歸因スルトハ言ヒ難ク、他ノ因  
 子ニヨリテモ起リ得ルモノデ餘リ拘泥スル要ハナ  
 イト思フ。猶ホ抗原性ノ微妙ナルニ鑑ミ化學的變  
 化ヲ可及的ニ避ケルタメ防腐劑ノ投入ハ行ハナカ  
 ツタガ、新鮮抗原デハ抗補體作用及ビ單獨溶血作  
 用ハ認メラレナクツタガ、保存日數ニツレ抗補體

作用ノ増強ガ認めラレ、其ノ時期ニ關シテハ一律ニ言ヘナイガ、調製後着色瓶ニ入レ攝氏零度ニ保存シテ置イタモノデモ、A 抗原デハ2乃至3週後、B 抗原デハ既ニ1週ニシテ抗補體作用ノ増強ガ認めラレルモノガアリ、試ミニB 抗原ニ5000倍ノ割ニ「マーズン」ヲ加ヘタモノデ15日自抗補體價ノ上昇ガミラレタモノガアル。本邦諸家ノ報告ヲミルトカカル抗補體價ノ變動ニ關シ何等ノ言及モナシテキナイガ、抗補體價ノ動搖ハ倍少デアツテモ、夫レガ成績判定ヘノ影響ハ大デアルコトヲ思ヘバ戒心ノ要ガアリ、余等ハ抗補體價少シデモ上昇スレバ新ニ調製セル抗原ヲ使用シタ。コノ點猶ホ後述スル積リデアル。

## 2. 免疫血清

昭和16年4月末購入セル家兎ヲ防蚊装置内ニ飼養シ、日本脳炎病毒島村株罹患「マウス」腦（以下島村腦ト略）ヨリ上記ノ如ク作製シタA、B 抗原ヲ以テ夫々10匹宛隔日ニ1.0 cc, 1.5 cc, 2.0 cc, 2.5 cc, 3.0 ccト同一量ヲ2回宛遞増的ニ10回靜脈内ニ注射シ、各群2匹宛ハ長期ニ互ツタ血清中ノ補體結合性抗體ト中和物質ヲ追求シ、他ノ家兎ハ免疫終了後11日目を頸動脈ヨリ放血セシメ、其ノ血清ニ就テ詳細ナ檢討ヲ加ヘタ。免疫中斃死セルモノカナリ多ク、（飼料ノ關係カ）且分離、吸收操作中試験管破損ニヨリ血清ヲ失ツタモノモアリ、最後迄ノ試験ニ供シ得タノハ12匹デアツタ。猶ホ血清ハ中和實驗ニハ働性ノママ使用シタガ、補體結合反應ノ際ハ56°C 30分デ非働性ニシテ後氷室ニ貯ヘタモノヲ用ヒタガ、血清ノ保存永キニ及ブ時ハ再非働化ヲ行ツタ。後述スル如ク正常家兎血清ハ腦抗原ニ對シテ非特异性反應ヲ呈スルモノデ、コノ防止ニハ更ニ高温デノ非働化ヲ要スルト言ハレルガ<sup>2)</sup>カカル處置ハ必然的ニ特異抗體ノ破壊減少ヲモ招來スルコトガ豫想サレルカラ、腦炎病毒ニ對スル抗體ノ如ク特异性ノ未ダ判然タラザルモノニ對シテハ高温ニ於ケル非働化ハ避ケタ。

## 3. 補體結合反應術式

溶血系、牛溶血系ヲ使用シ、赤血球浮游液ハ2.5%ノモノヲ使用シ、溶血素ハ2單位ヲ用ヒタ。

補體、海狼2—3匹ノ心血ヲ採取シ、血清ノ分離ヲマチ、該血清ヲ氷室ニ2時間放置後使用シタ。

豫備試驗。本試驗ニ先立ツテ毎回Kolmerノ新法(9)ニ準據シ、補體各稀釋度ニ抗原ヲ加ヘ37°C 1時間後感作血球ヲ加ヘ、一方對照トシテ抗原ヲ加ヘザル補體稀釋度ニ感作血球ヲ混ジ、37°C 2時間後判定シ、抗原加ニヨリ對照ニ比シテ溶血ニ補體ノ多量ヲ要スル場合ハ其ノ抗原ハ使用シナカッタ。コノ方法ニヨリ普通ノ補體2單位加ニヨリテハ抗補體價ノ増加ガ窺知出來ナイ場合モ鋭敏ニ各抗原間ノ抗補體價ノ差異ヲ認メ得テ、成績判定ヘノ過誤ノ混入ヲ避ケ得タト信ズル。蓋シ腦抗原ニヨル補體結合反應ノ困難性ノ有力ナル因子ハ腦抗原ノ抗補體作用ニ懸ツテキルコトニ思ヒラ致セバ、毎回抗原ノ嚴重ナル檢定ガ必須條件タルコトハ易ク理解サレルトコロデアル。

本試驗。血清ハ生理的食鹽水ニヨリ5, 10, 25, 50, 100, ……ト段階的ニ稀釋シ(5倍稀釋血清中ニハ原血清0.1ccヲ含ム)之ニ豫備試驗ヲ決定シタ補體2單位ヲ加ヘ、更ニ抗原ヲ混ジ、37°C 1時間靜置器中ニ收メ、次デ感作血球ヲ加ヘ37°C 2時間後溶血程度ヲ觀察シ、猶ホ24時間後ノ成績ヲモ參考トシタ。各要素ハ0.5cc宛ヲ用ヒ、從ツテ全量ハ2.5ccトナツタ。對照トシテハ抗原ヲ加ヘザル可檢血清對照及ビ血清ヲ加ヘザル抗原對照ヲ置イタ。

成績判定。溶血防止度ヲ以テシ即チ

- 卅 完全溶血防止
- 卅 夫レヨリモ稍々弱キモノ
- 十 溶血著明ナルモ血球猶ホカナリ存スルモノ
- 十 殆ド溶血セルモ僅ニ血球殘存スルモノ
- 一 完全溶血

而シテ陽性ノ判定ハ十以上ヲ以テシタ。

吸收方法。吸收元トシテハ島村腦、ルイス腦、

正常腦ノ生理的食鹽水乳劑ヲ作り、之ヲ 3000 廻轉 30分シテ得タル沈渣ヲ生理的食鹽水デ 3 回洗滌セルモノヲ用ヒ、同量ノ被檢血清ヲ加ヘテ、37°Cノ孵卵器中ニ 2 時間保テ、次デ 1 晝夜水室ニ放置後 3000 廻轉 30 分、更ニ其ノ上清ヲ 4000 廻轉 15 分、得タル上清ヲ試験ニ供シタ。カカル血清ニ於テハ中ニハ抗原ヲ加ヘザル血清對照ニ於テモ又ハ士ノ程度ニ溶血防止ヲ示スモノガアツテ、吸收元ノ殘存ヲ思ハスモノガアツタガ、之等血清ニハ諸種抗原ヲ作用セシメテ、反應ノ差ヲ觀察スル故、血清自身ガ又ハ士ヲ示シテモ成績ノ綜合判定ニハ支障ハナイト思フ。

4. 中和實驗

Webster and Fite<sup>49) 50)</sup>ニヨリテ提唱セラレ、本邦ニ於テ竹内<sup>61) 7)</sup>、三田村<sup>18)</sup>教授ニヨリテ改良サレタル術式ヲ踏襲シタ。其ノ詳細ハ他ノ論文<sup>4)</sup>ニ記載シテキルカラ茲ニハ省略スル。獨ホ採點法ハ高橋ノ論文<sup>5)</sup>ヲ參照サレタイ。

第 3 章 實驗成績

1. 正常家兎血清ノ各種抗原ヘノ反應度ト中和抗體量

5/V 及ビ 19/Vニ採血セル 20 匹ノ家兎血清ガ諸種抗原ニ對スル反應様態ハ第 1 表ノ如クナル。

第 1 表 正常家兎血清ノ各抗原ヘノ反應度ト中和抗體量

家兎血清番號	A 抗 元									B 抗 元									中 和 力
	島 村 腦			正 常 腦			「ルイス腦」			島 村 腦			正 常 腦			「ルイス腦」			
	5	10	25	5	10	25	5	10	25	5	10	25	5	10	25	5	10	25	
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-	0
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-	0
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	0
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+ <sup>1</sup>
5	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	0
6	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+ <sup>1</sup>
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	0
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	0
13	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+ <sup>1</sup>
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	0
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	0
16	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	0
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-

即チ A 抗原ニハ總テ陰性ヲ示シテキルガ、内 4 匹 (5, 6, 13, 16 號)ニハ島村腦抗原トノ反應ニ於テ僅カク殘存赤血球ガミラレ、輕度ノ補體結合ガ起リ得タノカトノ觀ガアルガ、カカル 4 匹ノ血清モ

正常腦抗原トハ全ク反應ヲ示サナイガ、之ニ反シテルイス腦抗原トハ島村腦抗原ノ際ト全ク同様ノ反應ヲ示シテキル。併シ B 抗原ニ對シテハ全部ノ血清ガ 5—10 倍稀釋度 (原血清量 0.1—0.05 cc)ニ

於テ島村腦抗原ト反應ヲ呈シテキルガ、反應程度ハ必シモ強クナク完全溶血妨止(卅)ハ5, 16號血清ノ5倍稀釋度ニ於テミラレルノミデアツタ。次ニ正常腦抗原ヘノ反應ヲミルト島村腦抗原ニ比シテ同程度ノ反應ヲ示スモノガ5匹(3, 10, 11, 16, 20號)デ、他ハ總テ低價ヲ現ハシテキル。猶ホコノ5匹ニ於テスラ11號血清ヲ除キ各稀釋度ノ溶血妨止度ハ島村腦抗原トノ反應ノ際ヨリ強ク發揮サレテキルノガ窺ハレル。ルイス腦抗原ヘノ反應ハ島村腦抗原ト比較シテ同一程度ノモノ12匹、劣ルモノ8匹デ、ルイス腦抗原ニヨリ強ク反應スル例ハ存在シナイ。

之ヲ要スルニ健康家兎血清ハ各種B抗原ヘノ反應ニ於テ多少差ヲ示スモノデ、最モ強ク反應スルノハ島村腦抗原、次デルイス抗原デ、正常腦抗原トノ反應ガ最モ弱イ。併シ其ノ差ハ僅少デ高々1桁ニ過ギズ、且其ノ桁ニ於テモ完全溶血妨止ノ程度ニ迄至ツテキナイ。カクノ如ク正常家兎血清ガ既ニ弱度乍ラモ正常腦抗原ニ比シ島村腦抗原ニ高キ補體結合反應ヲ呈スルコトハ極メテ興味ガアリ之ヲ以テ直チニ腦炎病毒ニ對スル特異反應、換言スレバカカル家兎ノ總テ腦炎病毒ニヨル不顯性感染ノ結果血中ニ特異抗體ヲ產生シタコトヲ示唆スルモノアリヤ否ヤハ、遽ニ論斷ヲ許サナイトコロデ、コノ點後章デ考察ヲ加ヘタイ。兎ニ角免疫前既ニ血清ガ抗原ノ異ナルニツレ反應差ヲ呈スルコトヲ念頭ニ置カネバ、抗原注射ニ基ヅク特異性補體結合性抗體ノ檢索、判定ニ當リ過誤ヲ來ス惧レナシトシナイ。故ニ余等ハ免疫操作ニヨリテ生ジタ抗體檢索ニ當ツテ常ニ免疫前血清ガ豫メ保有セル各抗原ヘノ反應差ヲ參考ニシタ。

次ニ之等家兎ノ中和力ハ12匹ノ内3匹ノミ<sup>1</sup>デ誤差ノ範圍ヲ動搖シ他ハ總テ陰性デ、昭和15年秋期ノ家兎血清ト甚ダ趣ヲ異ニシテ興味ガアルガ、之ニ關シテハ本論文ノ主旨ト異ナルカラ省略スルガ、<sup>1</sup>ノ3匹ノ血清ガ必ズシモ他ノ血清ニ比シテ高度ノ反應ヲ示サズ、家兎4號デハ他ニ比

シテ却ツテ補體結合度ハ低イ。

以上觀察シタ如ク免疫前血清ガ諸種抗原ニ對シテ反應様態上多少ノ遲延ヲ示スト言フ事實ニ立脚シテ抗原注射後ノ抗體ノ消長ヲ以下檢討スルコトニスル。

## 2. 島村腦A抗原免疫家兎血清ノ長期觀察

家兎1, 2號ヲ13/Vヨリ島村腦A抗原ヲ以テ既述ノ如キ免疫方法ヲ實施シ31/Vヲ以テ免疫ヲ完了シ、其ノ血清ニ就テ免疫開始後1週間毎ニ抗體ノ消長ヲ追求シタ成績ハ第2表ニ示シタ。之ヲ十以上ヲ陽性トシテ圖示スレバ第3表ノ如クデアル。猶ホ中和抗體測定ノ詳細ナ成績ハ省略シ、其ノ結果ノミヲ記載スルコトニシタ。

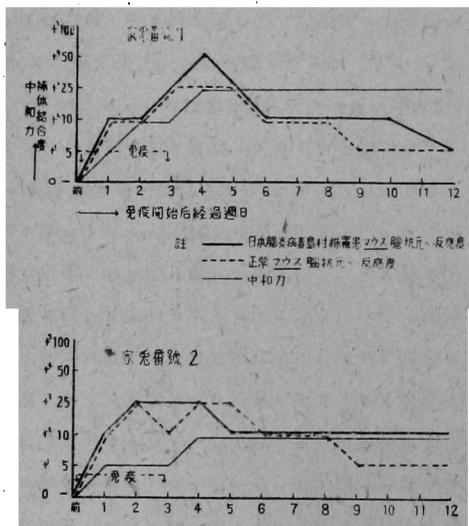
第2, 3表ニ就テ觀察スルト島村腦抗原ニ對シ兩家兎トモ1週後既ニ抗體ノ發生ヲミ、2號家兎ハ第2週目早ク最モ最高値ニ達シ、新ナル抗原ノ注射ニヨリテモ上昇ノ認メラレナイノニ對シ、1號家兎血清ハ免疫完了後ノ第4週ニ於テ最高値ヲ示シテキル。而シテ下降ハ免疫完了後2週ニシテ(免疫開始後第5週目)兩者軌ヲ一ニシテ始マル。コノ島村腦抗原ニ對スル反應ヲ正常抗原ヘノ夫レト對比スルト家兎1號デハ最高ヲ示ス第4週、2號家兎デハ第3週ニ於テ島村腦抗原ニ1桁高キ反應ヲ示スガ、2號家兎デハ第5週ニ却ツテ正常腦ニ對シ高キ結合度ヲ現シテキル。夫レ故第8週迄ノ成績カラ正常腦抗原ト對比シテ、島村腦抗原ニ特異性アリト決定スルコトハ不可能デアル。猶ホ2號家兎血清ハ正常腦抗原ヘノ反應ガ第3週目ニ於テ其ノ前後ノ値ニ比シ低下シ、タメニ曲線ニ凹凸ガミラレルガ、カカル差ハ既ニ抗原ノ項デ述ベタ如ク調製時ヲ異ニセル抗原ニヨリテモ生ジ得ルシ、又其ノ都度ノ各要素間ノ多少ノ變動ニヨリテモ起リ得ルモノデ實驗ニ起リ勝チナ誤差ト解スベキデアラウ。Wischart and Craigie<sup>51)</sup>ノ痘毒ニ於ケル抗體消長曲線ニ於テモ余等ト同様ナ凹凸ガミラレル。興味深キハ9週以後ノ成績デ茲ニ於テハ島村腦抗原ハ正常腦抗原ヨリモ1桁優位ノ反應

第 2 表 A 抗原免疫家兎長期観察群

		家 兎 番 號 1										家 兎 番 號 2											
抗 元	血 清 稀 釋	島 村 腦					健 康 腦					中 和 力	島 村 腦					健 康 腦					中 和 力
		5	10	25	50	100	5	10	25	50	100		5	10	25	50	100	5	10	25	50	100	
免 疫 前	5/V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
免 疫 後	19/V	卅	卅	±	—	—	卅	卅	—	—	—	+ <sup>1</sup>	卅	卅	—	—	—	卅	卅	+	—	—	+ <sup>1</sup>
	26/V	卅	卅	±	—	—	卅	卅	—	—	—	+ <sup>2</sup>	卅	卅	+	—	—	卅	卅	+	—	—	+ <sup>1</sup>
	2/V	卅	卅	卅	—	—	卅	卅	+	—	—	+ <sup>2</sup>	卅	卅	卅	—	—	卅	卅	—	—	—	+ <sup>1</sup>
	9/V	卅	卅	卅	+	—	卅	卅	+	—	—	+ <sup>3</sup>	卅	卅	+	—	—	卅	卅	+	—	—	+ <sup>2</sup>
	16/V	卅	卅	卅	—	—	卅	卅	卅	—	—	+ <sup>3</sup>	卅	卅	±	—	—	卅	卅	+	—	—	+ <sup>2</sup>
	23/V	卅	卅	±	—	—	卅	卅	±	—	—	+ <sup>3</sup>	卅	+	—	—	—	卅	卅	—	—	—	+ <sup>2</sup>
	30/V	卅	卅	—	—	—	卅	卅	±	—	—	+ <sup>3</sup>	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	—	+ <sup>2</sup>
	7/V	卅	卅	—	—	—	卅	+	—	—	—	—	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	—	—
	14/V	卅	卅	—	—	—	卅	—	—	—	—	+ <sup>3</sup>	卅	卅	—	—	—	卅	±	—	—	—	—
	21/V	卅	+	—	—	—	卅	—	—	—	—	—	卅	卅	—	—	—	卅	—	—	—	—	—
	3/V	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+ <sup>3</sup>	卅	+	—	—	—	+	—	—	—	—	+ <sup>2</sup>

註 免疫ハ13/V ヲリ開始シ隔日10回施行シテ31/V完了. 血清ハ免疫開始後1週毎ニ採取ス

第 3 表 A 抗原免疫家兎長期観察群



ヲ呈シテキル。コノ點西浦氏<sup>12)</sup>ガ免疫後経過日数多キ程病毒腦抗原ト正常腦抗原ノ差ガ著明トナルトノ所見ト一致シテキル。但シ1號家兎デハ12週目ニ兩抗原ヘノ反應ハ同程度ニナツテキル。次ニ中和抗體ハ第1週ニ上昇ヲ始メ、第4週ニ最高ニ達シ、コノ際略ボ補體結合性抗體ノ消長ト符節ヲ合シテキルガ、1週以後何等下降ノ形勢ヲ

示サズ最後迄同値ヲ保持シテキルノハ趣ノ異ナルトコロデアル。猶ホ抗原ハ作製後1週以上ヲ經タモノヲ3週位ニ互リ免疫ニ使用シタノデ抗原中ノ病毒力ハ著明ニ減少シ、之ガ中和力ガ+<sup>2</sup>—+<sup>3</sup>ニ止ツタ原因デアラウト考ヘラレル。各抗原中ノ生病毒量ヲ第4表ニ就テミルト、作製2週後ハ極メテ少量デアリ、從ツテ病毒力如何ガ中和力產生ノ因子ト考ヘラレル。カカル病毒ノ減少ガ補體結合性抗體ノ上昇ニモ關與シ得タカ否カハ知ル由モナイガ、西浦氏<sup>10)</sup>ノ如ク著明ナル特異抗體ノ生成ヲ見得タモノニ於テモ抗原ハ「カルボール」ヲ投入シテ保存シ得タト言ツテキルカラ病毒力ノ著明ニ減少ハ充分豫想シ得ルシ、他ノ諸家ハ抗原中ノ病毒量ニ就テハ何等言及シテキナイカラ余等ノ成績ト對比スベクモナイ。猶ホ第4表デミルト、B抗原ヲ作製シ、其ノ一部ヲ氷室ニ保存シ、他ハ凍結融解ヲ行ツタ後1晝夜氷室ニ放置シ、失レヨリ3000廻轉30分、其ノ上清ヲトリ、其ノ一部ハ保存シ、他ハ更ニSeitz濾過ニヨリA抗原ヲ作り、3抗原ニ就キ同時ニ各稀釋液ヲ作ツテ3匹宛「マウス」腦内ニ注射シタ。島村株ノ病毒力ハ普通最少致死

第4表 各抗元中ノ病毒量

抗元	抗元稀釋度	IO-1	IO-2	IO-3	IO-4	IO-5	IO-6	IO-7
		● ● ●	● ● ●	● ● ●	● ● ●	● ● ●	● ● ●	● ● ●
作製直後	B 抗元	5 5 6	6 6 7	6 7 7	× 5 7 7	7 7 8	7 7 8	× 5 8 12
	凍融	5 5 5	5 5 5	6 7 7	7 7 7	7 7 8	7 7 8	● ○ ○
	A 抗元	6 6 6	6 6 6	6 7 7	7 7 8	7 8 8	○ ○ ○	○ ○ ○
2週間後	B 抗元	● ○ ○ 9	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○		
	凍融	● ● ○ 8 10	× ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○		
	A 抗元	× ○ ○ 4	○ ○ ○	○ ○ ○	× ○ ○	○ ○ ○		

量  $10^{-9}$ — $10^{-10}$  デアルガ、「マウス」腦採取ヨリ A 抗元作製後注射迄ニハ 3 日ノ間ガアルタメ、最初ヨリ各抗中ノ毒力ハ低下シテキルガ、更ニ 2 週間保存セルモノデハ著明ナル毒力ノ減少ガミラレ、A 抗元デハ生病毒ヲ證明シ得ナクツタガ勿論「マウス」腦内ヘノ 1 代移植ノミデハ該抗元中ニ全く生病毒ハ存在シナイト斷言出來ナイ。B 抗元ト凍結融解抗元間デハ前者ニ  $10^{-7}$  デ 1 匹多ク死亡シテキルノデ 1 桁ノ毒力差ガ出來タガ、2 週後ニハ後者ニ於テ却ツテ 1 匹餘計ニ「マウス」ガ死亡シテキルカラ兩抗元間ニハ殆ド差ガナイト認メラレル。即チ病毒含有腦乳劑ヲ凍結融解シテモ細胞内ヨリヨリ以上ノ病毒ノ析出ハ期待出來ナイ様ニミエルガ、B 抗元ヘ作製後直チニ氷室ニ收メルニ反シ、凍結融解ニ際シテハ融解スルノニ室温ニ放置シタリシタメ其ノ間多少ノ病毒ノ消耗ガアリ得ルカモシレナイ。

次ニ A 抗元ニテ免疫シ免疫完了後 11 日目ニ屠殺セル家兔群ニ就テ、免疫開始ヨリ屠殺迄ノ兩抗體ノ消長ヲ第 5、6 表ニ記シタ。免疫開始後島村腦抗元ヘノ反應値ガ最高ニ達スルノハ家兔 3、6 號デハ第 3 週、4、5 號デハ第 2 週目デ、其ノ内 5 號家兔デハ 4 週過ギニハ既ニ下降ガミラレル。之ヲ前記長期觀察群ト一括シテミルト、未ダ免疫完了セザル 2 週ニ於テ最高値ヲ示スモノハ半数ヲ占メ、

次デ 3 週目ガ 2 匹デ、コレヨリシテ或ル限界ニ達スルト新ナル抗元注射ニヨツテモ抗體ハ上昇シナ

第5表 A 抗元免疫家兔短期觀察群 (免疫完了後 11 日目迄ノ成績)

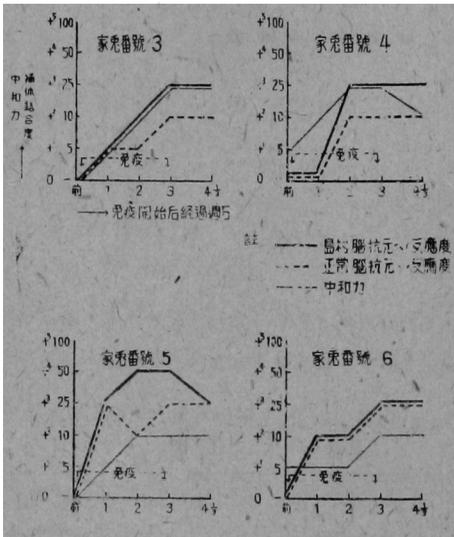
家兔番號	抗元 血清採取日	島村腦				正常腦				中和力		
		5	10	25	50	100	5	10	25		50	100
		5/V	—	—	—	—	—	—	—		—	—
3	免疫前	5/V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
	免疫後	19/V	±	—	—	—	+	—	—	—	—	+1
		26/V	±	+	—	—	+	—	—	—	—	+2
		2/V	±	±	±	—	±	±	—	—	—	+3
		11/V	±	±	+	—	±	±	—	—	+3	
4	免疫前	5/V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+1
	免疫後	10/V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+2
		26/V	±	±	+	—	±	±	—	—	—	+3
		2/V	±	±	+	—	±	±	—	—	—	+3
		11/V	±	±	+	—	±	±	—	—	+2	
5	免疫前	19/V	±	—	—	—	—	—	—	—	—	0
	免疫後	26/V	±	±	+	—	±	±	+	—	—	+1
		2/V	±	±	±	+	—	±	±	—	—	+2
		9/V	±	±	±	+	—	±	±	+	—	+2
		18/V	±	±	±	±	—	±	±	±	+2	
6	免疫前	19/V	±	—	—	—	—	—	—	—	—	+1
	免疫後	26/V	±	±	±	—	±	±	—	—	—	+1
		2/V	±	±	—	—	±	±	—	—	—	+1
		9/V	±	±	±	—	±	±	±	—	—	+2
		18/V	±	±	±	±	—	±	±	+	+2	

註 免疫ハ一群(3,4號)ハ 13/V ヨリ他(5,6號)ハ 19/V ヨリ開始シ夫々 31/V, 6/V ニ完了。

イノガ判ル。次ニ島村, 正常兩抗原ヘノ反應ヲ比較スルト家兔 3, 4, 5 號デハ 2 週以後總テ島村腦抗原ニヨリ高キ補體結合度ヲ示シテキル。之ニ反

ニ正常腦ニ比シ島村腦抗原ヘ優越的ニ反應ヲ示スモノハ家兔 6 號ヲ除ク總テミラレ, 其ノ内 1 乃至 4 週ノ間デ唯 1 週ノミカカル現象ノミラレタノガ 2 例, 他ノ 3 例ハ 3 週ニ互ル。之ヨリシテ全體的ニハ正常腦ニ比シ島村腦抗原ガ反應上優位ニケリ, 且免疫前ノ正常家兔血清ハ兩抗原ヘ均シク陰性ナルコトヨリスレバ, 島村腦 A 抗原中ニハ正常腦臟器成分以外ノ特異抗原ノ發來ガアリウルノデハナイカト思ヘレル。コノ短期觀察群ニ於テモ中和力ハ大體補體結合性抗體ト一致シテ最高ニ達シテキル。

第6表 A 抗原免疫家兔短期觀察群 (免疫完了後 11 日目迄ノ成績)



シ 6 號家兔デハ兩抗原ヘノ反應ノ消長曲線ハ全ク一致シ其ノ間ニ遲差ハ認めラレナイ。長期觀察群ト總括的ニ考ヘルト, 免疫開始後 1 乃至 4 週ノ間

3. 島村腦 B 抗原免疫家兔血清ノ長期觀察

島村腦, 正常腦抗原ヘ免疫前血清ガ同程度ノ反應ヲ示ス 11 號家兔ト, 島村腦抗原ヘ 1 桁高キ反應度ヲ呈スル 12 號家兔ヲ, 13/V ヨリ島村腦 B 抗原ヲ以テ既述ノ如ク免疫ヲ施行シ, 31/V 免疫ヲ完了シ, 免疫開始後 1 週目毎ノ血清ニ就テ検査シテ成績ハ第 7, 8 表ノ如クデアル。兩家兔共島村腦抗原ニ對シ免疫完了直後ノ第 3 週ニ於テ最高値ニ達シ, 最高値ノ高キ 11 號家兔デハ下降ハ既ニ第 4 週ニ始マルニ對シ, 12 號家兔デハ 5 週ニシテ下降ガ

第 7 表 B 抗原免疫家兔長期觀察群 其ノ 1

家兔番號 11.

抗 元	島 村 腦										正 常 腦										中 和 力
	血清稀釋										血清稀釋										
血清採取日	5	10	25	50	100	250	500	1000	2500	5	10	25	50	100	250	500	1000	2500			
免疫前	5/V	+	+	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	0		
免疫後	19/V	+	+	+	+	+	—	—	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—	+ <sup>1</sup>		
	26/V				+	+	+	±	—				+	+	±	—	—	—	+ <sup>1</sup>		
	2/V				+	+	+	+	—				+	+	+	—	—	—	+ <sup>1</sup>		
	9/V				+	+	+	+	—				+	+	+	—	—	—	+ <sup>2</sup>		
	16/V				+	+	+	—	—				+	+	—	—	—	—	+ <sup>1</sup>		
	23/V				+	+	+	±	—				+	+	—	—	—	—	+ <sup>1</sup>		
	30/V				+	+	—	—	—				+	+	—	—	—	—	+ <sup>1</sup>		
	7/V		+	+	+	+	—	—	—		+	+	+	+	—	—	—	—			
	14/V		+	+	+	—	—	—	—		+	+	—	—	—	—	—	—	+ <sup>1</sup>		
	21/V		+	+	+	—	—	—	—		+	+	—	—	—	—	—	—			
3/V		+	+	+	—	—	—	—		+	+	—	—	—	—	—	—	+ <sup>1</sup>			

註 免疫開始 13/V 完了。31/V 血清ハ免疫開始後 1 週毎ニ採取。

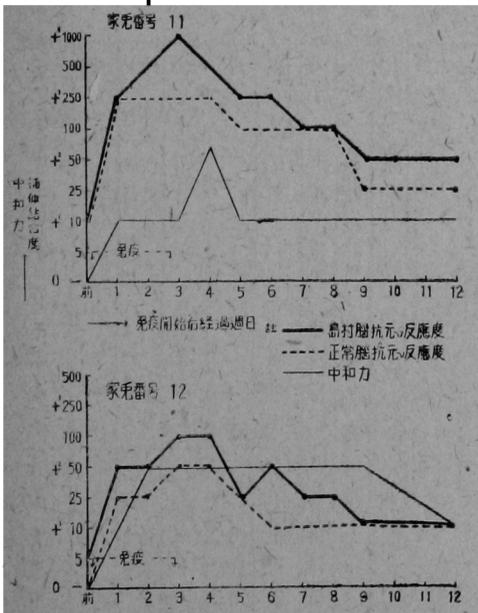
第7表 B抗原免疫家兔長期觀察群 其ノ2

家兔番號 12

抗 元 血清稀釋 血清採取日	島 村 腦							正 常 腦							中 和 力
	5	10	25	50	100	250	500	5	10	25	50	100	250	500	
免疫前 5/V	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
免疫後 19/V	卅	卅	卅	+	-	-	-	卅	卅	+	-	-	-	-	+1
26/V		卅	卅	卅	±	-	-		卅	卅	-	-	-	-	+2
2/V		卅	卅	卅	+	-	-		卅	卅	+	-	-	-	+2
9/V		卅	卅	卅	+	-	-		卅	卅	+	-	-	-	+2
16/V		卅	卅	-	-	-	-		卅	+	-	-	-	-	+2
23/V	卅	卅	卅	+	-	-	-	卅	卅	-	-	-	-	-	+2
30/V	卅	卅	卅	-	-	-	-	卅	卅	-	-	-	-	-	+2
7/VII	卅	卅	卅	-	-	-	-	卅	卅	-	-	-	-	-	
14/VII	卅	卅	±	-	-	-	-	卅	+	-	-	-	-	-	+2
21/VII	卅	卅	-	-	-	-	-	卅	+	-	-	-	-	-	
3/VIII	卅	卅	-	-	-	-	-	卅	卅	-	-	-	-	-	+1

註 免疫開始 13/V 完了 31/V 血清ハ免疫開始後 1 週毎ニ採取

第8表 B抗原免疫家兔長期觀察群



起ル。下降ハ段階的デアルガ、9週以後ハ12週迄同一値ヲ示シテケルガ、コノ間12號家兔デハ5、6週ノ間凹凸ガミラレル。正常腦抗原ニ對シテハ11號家兔血清ハ免疫前島村腦抗原ニ對スルト同程度ノ反應ヲ示シテキタニモ拘ラズ、反應ガ高

値ヲ示ス2乃至6週ニ於テ常ニ補體結合度ハ島村腦抗原ニ劣リ、且A抗原免疫家兔群ニ於テミラレタト同様ニ9週以後ニモ島村腦抗原ハ優位ヲ保持シテキタ、茲ニ島村腦抗原ノ特異性ノ片鱗ヲ覗ヒ得ル。併シ12號家兔ハ稍々趣ヲ異ニシ、免疫前既ニ兩種抗原ニ對スル反應上1桁ノ差ガアリ、高値ヲ示ス3、4週ニ於テモ兩抗原ヘノ反應差ハ1桁ヲ出デズ、5週ニハ同値トナルガ、6週ニハ2桁ノ差ヲ島村腦抗原ニ強ク反應ヲ呈シテケル。併シ9週以後ノ興味アル所見ハミラズシテ、却ツテ兩種抗原ヘノ反應値ハ同一トナリ、免疫前既ニ1桁ノ差ガアツタノニ比シ一見奇異ニミエルガ、各稀釋度デノ反應ハ第7表ニミル如ク依然島村腦抗原ニ強イコトガ首肯サレル。兎モ角12號家兔ノ成績カラハ島村腦抗原ノ特異性ハ明言出來ナイ。因ミニ11號家兔ヘ血清1000倍稀釋迄陽性ニ達シタノニ反シ12號家兔デハ血清100倍稀釋陽性ガ最高値デ、カカル現象ガ島村腦抗原ノ特異性發見ヲ困難ナラシムニ與ツタカモシレナイ。之等家兔ノ中和抗體ハ11號家兔デハ4週目、12號家兔デハ2週目ニ最高トナリ大體同價ヲ保持シ、補體結

合性抗体ノ曲線ト異ナリ單調ナ消長曲線ヲ示シテ  
 キル。補體結合性抗体ノ高度ナル11號家兎ガ必  
 ズシモ中和抗体產生ニ於テモ勝ルトハ限ラナイト  
 言フ事實ハ注目スベキデアルガ、コノ點前述ノ如  
 ク病毒含量少キ材料デ免疫セルタメ中和抗体量ノ  
 上昇ガ著明デナク確言スルニハ猶ホ檢索ヲ要ス  
 ル。前項ノA抗原免疫家兎群ニ於テモ血清稀釋50  
 倍迄陽性ナリシ2例ハ中和力夫々 $10^2$   $10^3$ デ他ノ  
 4例ハ25倍迄陽性デ中和力 $10^1$   $10^2$   $10^1$ 例、  
 $10^3$   $10^1$ 例デアツタ。但シ理論的ニハ一種ノ抗体產生  
 能高キ家兎ハ他種抗体ヲモヨク生成シ得ルト思ハ  
 レルカラ、カカル一見理論ニ反セル事象ハ茲ニ呈  
 示スルニ止メル。

次ニB抗原免疫家兎デ免疫完了後屠殺セルモノ  
 ニ就テ屠殺迄ノ抗体ノ消長ヲ辿ルト第9, 10表ノ

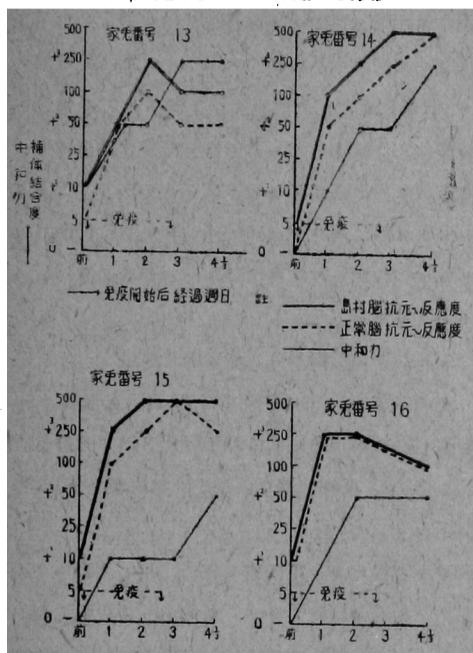
如クデアル。即チ16號家兎ヲ除ク他ノ家兎ハ第2  
 乃至3週ニ於テ最高値ヲ示シ、13, 16號家兎デハ  
 新ナル抗原注射ニモ拘ラズ下降ヲ示シテキル。兩  
 種抗原ニ對スル反應度ハ免疫前既ニ正常腦抗原ヨ  
 リモ島村腦抗原ニ對シ1桁高キ反應値ヲ示ス 13,  
 14, 15家兎血清ハ免疫後モ大體ニ於テ島村腦抗原  
 ガ勝ツテキルガ、其ノ差ハ依然トシテ1桁ニ止リ  
 且免疫前兩抗原ヘノ反應度ガ合致シテキタ16號  
 家兎デハ免疫後モ兩抗原ニ對スル反應曲線ハ全ク  
 一致シテキル。之ニヨツテミレバ免疫操作ニヨリ  
 島村腦抗原ニ特異ナル抗体ガ產生シタトハ言ヒ難  
 イ。コノ短期觀察群ト前記長期觀察群ヲ總括シテ  
 ミルト、島村腦抗原ハ常ニ正常腦抗原ニ比シ優位  
 ノ反應ヲ示シ、劣ルコトハナイ。併シカカル現象  
 ハ免疫前血清ニ於テモ既ニミラレルノデ、免疫操

第9表 B抗原免疫家兎短期觀察群  
 (免疫完了後11日目迄ノ成績)

家兎番號	抗 元 血清採取日	島 村 腦										正 常 腦										中 和 力
		5	10	25	50	100	250	500	1000	2500	5	10	25	50	100	250	500	1000	2500			
13	免疫前 5/V	+	+	-							+	-	-							$10^1$		
	免疫後 19/V	+	+	+	+	-	-	-			+	+	+	-	-	-				$10^2$		
	26/V				+	+	+	-	-	-			+	+	-	-	-			$10^2$		
	2/V				+	+	+	-	-	-			+	+	-	-	-			$10^3$		
	11/V			+	+	+	-	-	-	-			+	+	-	-	-			$10^3$		
14	免疫前 5/V	+	-	-							-	-	-							0		
	免疫後 19/V	+	+	+	+	+	-	-			+	+	+	-	-	-				$10^1$		
	26/V				+	+	+	-	-	-			+	+	-	-	-			$10^3$		
	2/V				+	+	+	+	-	-			+	+	+	-	-			$10^2$		
	11/V				+	+	+	+	±				+	+	+	+	-			$10^3$		
15	免疫前 19/V	+	+	-							+	-	-							0		
	免疫後 26/V			+	+	+	+	-	-		+	+	+	+	-	-	-			$10^1$		
	2/V				+	+	+	+	-	-			+	+	+	+	-	-		$10^1$		
	9/V				+	+	+	+	+	-			+	+	+	+	+	-	-	$10^1$		
	18/V				+	+	+	+	+	-			+	+	+	+	-	-		$10^2$		
16	免疫前 19/V	+	+	-							+	+	-							0		
	免疫後 26/V			+	+	+	+	-	-				+	+	+	+	-	-		$10^1$		
	2/V				+	+	+	±	-	-			+	+	+	+	-	-		$10^2$		
	9/V				+	+	+	±	-	-			+	+	+	+	-	-		$10^2$		
	18/V			+	+	+	±	-					+	+	+	-	-			$10^2$		

註 免疫開始ハ一群(13, 14號)ハ13/Vヨリ、他(15, 16號)ハ19/V、完了ハ夫々31/V, 6/V。

第10表 B 抗原免疫家兎短期觀察群  
(免疫完了後11日自送ノ成績)



作ニヨリ確實ニ島村腦抗原ニ特異ナル反應ノ上昇ヲ認メ得ルカト思ヘレルノハ11號家兎ノミデ他ノ家兎血清デハ認メ得ラナイ。

次ニ補體結合性抗體ハ2乃至3週デ最高ニ達スルガ、中和抗體ハ大體之ヨリ1乃至2週遅レテ最高値ヲ示シ其ノ價ハ $10^2$ — $10^3$ デ、補體結合性抗體ノ上昇度強キモノ必シモ中和抗體モ亦高値ナリトハ限ラナイ。併シ作ラキノ差僅ニ $10^1$ ニ過ギナイカラ確實出來ナイガ。

4. A 抗原免疫家兎血清ノ吸收試驗

島村腦A 抗原免疫完了後11日ニ屠殺セル家兎血清ニ就キ島村腦、正常腦、ルイス腦ヲ以テ既述ノ如キ吸收操作ヲ加ヘタ結果ハ第11表ニ示ス如クデアル。

第3號家兎血清ハ島村腦抗原ニ對シ他抗原ヨリモ優位ノ反應ヲ示シテキルガ、吸收操作ニヨル各抗原ヘノ反應低下ハ何レノ吸收操作ニヨツテモ一

第11表 A 抗原免疫家兎血清ノ吸收試驗成績

家兎 番號	抗 元 被檢血清		島 村 腦					正 常 腦					ル イ ス 腦					中 和 力
			5	10	25	50	100	5	10	25	50	100	5	10	25	50	100	
3	免 疫 後	前	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
		非 吸 島 腦 正 腦 ル 腦	收	卅	卅	+	—	—	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	+ <sub>3</sub>
			吸	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	
			吸	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	
4	免 疫 後	前	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	
		非 吸 島 腦 正 腦 ル 腦	收	卅	卅	+	—	—	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	+
			吸	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	
			吸	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	
5	免 疫 後	前	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—	—	0	
		非 吸 島 腦 正 腦 ル 腦	收	卅	卅	卅	±	—	卅	卅	卅	±	—	卅	卅	卅	±	+
			吸	卅	卅	卅	+	±	卅	卅	卅	+	—	卅	卅	卅	±	
			吸	卅	卅	卅	+	—	卅	卅	卅	+	—	卅	卅	卅	±	
6	免 疫 後	前	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—	—	+	
		非 吸 島 腦 正 腦 ル 腦	收	卅	卅	+	±	—	卅	卅	+	—	—	卅	卅	+	—	+
			吸	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	
			吸	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	—	卅	卅	—	—	

様デアツテ差ヲ見出し難イガ、仔細ニ各稀釋度ノ反應態度ヲ觀察スルト健康腦吸收血清ハ他ノ吸收血清ニ比シ健康腦抗原ニ對スル反應ハ同様ナルニモ拘ワズ、島村腦抗原ニハ稍々強キ反應ヲ呈シ、健康腦ニヨリテハ吸收サレザルモ島村腦ニヨリテハ吸收サレル特異性ノ部分ガアルカノ感ヲ懷カセリ。

4 號家兔血清デハ使用セル吸收方法ニヨツテハ認めベキ吸收ハ起ラズ特異性ノ判定ハ不可能デアツタ。5 號家兔血清ハ吸收前及ビ後何レモ各抗原ニ對スル反應上毫モ遲延ナク、吸收操作ニヨリ各抗原ヘノ反應低下ハ總テ同一デ特異性ヲ見出し難イ。6 號家兔血清デハ3 號家兔血清ト同様ナコトガ該當スル。

以上ヲ總括スレバ免疫前血清ガ各種抗原ニ總テ陰性ナル4 匹ノ家兔ニ島村腦A 抗原ニヨリ免疫ヲ加ヘルト其ノ半数(3, 4 號家兔)ハ島村腦抗原

ニ對シ、他抗原ヨリモ1 桁高キ反應ヲ呈スルガ、之ニ吸收操作ヲ加ヘルト各種抗原ヘノ反應低下稀釋度ハ如何ナル吸收操作ニヨルモ同程度デアリガ、該稀釋度内デノ反應狀態ヲ窺フト3, 6 號家兔血清デハ島村腦抗原ニ對シ島村腦吸收血清ヨリモ健康腦吸收血清ガ稍々強ク反應シテアリ、之ヨリシテ正常腦ニヨリテハ吸收サレザルモ島村腦ニヨリテハ吸收サレル特異性ノ部分ノ存在ヲ思ハシメルモノガアル。

5. B 抗原免疫家兔血清ノ吸收試驗

島村腦B 抗原デ免疫完了後11 日目ニ屠殺セル血清ニ就テ前項ト同様ノ吸收操作ヲ加ヘ各種B 抗原ニ對スル反應ノ變化ヲ調査シテ成績ハ第12 表ニ示シタ。

13 號家兔血清ハ免疫前島村腦、ルイス腦ニ1 桁高位ノ結合ヲ示シテアリ、免疫後モ島村腦抗原ハ依然トシテ他抗原ヨリモ1 桁優位ニアル。之ニ各種

第 12 表 B 抗原免疫家兔血清ノ吸收試驗成績

家兔番號	抗 元 血清稀釋		島 村 腦								正 常 腦								ル イ ス 腦								中和力	
			5	10	25	50	100	250	500	1000	5	10	25	50	100	250	500	1000	5	10	25	50	100	250	500	1000		
	檢 査 血 清	非 島 腦		正 腦		ル 腦		非 島 腦		正 腦		ル 腦		非 島 腦		正 腦		ル 腦		非 島 腦		正 腦		ル 腦				
13	免 疫 前	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+ <sup>1</sup>
	免 疫 後	非 島 腦	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+ <sup>3</sup>
		正 腦	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	
		ル 腦	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	
14	免 疫 前	+	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	
	免 疫 後	非 島 腦	+	+	+	+	+	+	±	+	+	±	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	±	-	-	-	+ <sup>3</sup>	
		正 腦	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-		
		ル 腦	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-		
15	免 疫 前	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	0	
	免 疫 後	非 島 腦	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+ <sup>2</sup>	
		正 腦	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-		
		ル 腦	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-		
16	免 疫 前	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	0	
	免 疫 後	非 島 腦	+	+	-	-	-	-	±	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+ <sup>2</sup>	
		正 腦	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	±	-	-	-		
		ル 腦	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-		

吸收操作ヲ加ヘルト正常腦、ルイス腦抗原ヘノ反應低下ハ略ボ一樣ナルニモ拘ラズ、島村腦抗原ヘノ反應ハ島村腦吸收血清ト健康腦及ピルイス腦吸收血清トノ間ニハ明カニ差ガ認メラレ、島村腦ニヨリテハ吸收サルモ、他ノ腦ニヨリテハ吸收サレザル特異部分ノ存在ガ取テサレ。次ニ14號家兎デモ同様ノコトガミラレルガコノ際ハルイス腦抗原ニ對シテモ正常腦吸收血清ニ比シ他ノ吸收血清デハ殘存抗體少ク、之ハルイス腦抗原ガ島村腦抗原ヘノ類屬反應ヲ有スルタメト解スベキデアラウカ。15號家兎ニ於テハ吸收操作ニヨリ前二者ニ比シ島村腦抗原ノ特異性ハ更ニ著明ニ認メラレ、又14號ノ際ト同ジクルイス腦抗原モ他ノ吸收血清ニ比シ健康腦吸收血清ニハ稍々高ク反應スルヲミル。16號家兎デハ免疫前、免疫後トモ各抗原ヘノ反應ハ同程度ニ止リ島村腦抗原ノ特異性ヲ認メガタイニモ拘ラズ、吸收操作ヲ加ヘルト島村腦抗原ノ特異性ヲ輕度ナガラ認メ得ルノデアル。

之ヲ要スルニ免疫前血清ガ示ス島村、正常腦兩抗原間ノ反應差ヲ考慮スレバ、免疫完了ニヨリテ島村腦抗原ヘノ特異抗體產生ノ斷定ハ憚カラレルガ、之ニ吸收操作ヲ加レバ島村腦ニヨリテハ吸收サルモ他ノ腦ニヨリテハ吸收サレザル島村腦抗原ヘノ特異抗體ノ存在ガ認メラレ、且其ノ半数(14, 15號)デハルイス腦抗原ト島村腦抗原トノ類屬反應ノ存在ヲ思ハスモノガアツタ。

#### 附 人血清ニ就テノ成績

抗原ハ島村腦、正常腦、ルイス腦ヲ10倍生理的食鹽水乳劑トシ、之ニ凍結融解ヲ行ヒ1晝夜氷室ニ放置後毎分3000迴轉30分、其ノ上清ニ5000分ノ1ノ割ニ「マーゾニン」ヲ加ヘテ着色瓶ニ入レ密封シテ保存シタ。カカルモノデモ15日以後抗補體價ノ上昇ガ認メラレタモノガアル。既述ノ術式ト異ナル點ハ、抗體產生少量ナルコトガ豫想サレルカ、抗原、抗體間ノ結合ヲ充分惹起サセルタメ、抗原、血清、補體混合後約8°Cノ氷室ニ15時間放置シテ溶血系ヲ加ヘタ。其ノ結果腦炎患者佐藤ノ

3, 10, 17, 24日ノ血清ハ陰性ニ終リ、不全型腦炎患者林ノ3, 10病日ノ血清ニ就テモ同様デ、其ノ他結核性及ビ化膿性腦膜炎患者3例、腸チフス、赤痢患者3例、其ノ他ノ患者5例ノ血清モ全ク陰性デ、畜1人漿液性腦膜炎ノ診斷ヲウケタ患者草原ニノミ弱陽性ヲ示シタ。草原ノ中和力ハ $10^{+1}$ デ、佐藤、林ハ夫々 $0, +3$ 他ノ者ハ $0, 3$ 例、 $+1, +2, +3, +5$ 各1例デアツタ。猶ホ正常人腦抗原ヲ作製シテ之等血清ト反應セシメタ成績ハ陰性デアツタ。

腦炎患者1名デ且其ノ抗體發生ノ追究モ中斷シタタメ今後猶ホ檢索ヲ要シ、非腦炎患者ノ成績モ例數寡少ナル故結論ヲ得ルコトハ不可能デ故ニ記載スルニ止メル。

## 第4章 考 按

### 1. 抗原

使用抗原如何ガ成績ヲ左右スルコトハ論ヲ俟クナイ。故ニ以下少シク諸家ニヨリ使用サレシ抗原ニ就キ鳥瞰シテミタイ。先ツ脊髄前角炎病毒ニ於テハ患者ノ腦脊髄液ニ就テ53.5%ノ陽性率ヲアゲ、診斷上ニ價値アリト唱ヘタ Neustaedter and Banzhaf<sup>37)</sup>ノ抗ルハ羅患猿ノ腦、脊髄ノ5%水溶液ヲ Berkefeld<sup>38)</sup>デ濾過シ、夫レニ Trypsin<sup>39)</sup>ヲ加ヘ消化シタモノニ Tricresol<sup>40)</sup>ヲ投入シタモノデアルガ、之ヲ追試シタ Schultz等<sup>41)</sup>、Kolmer<sup>35)</sup>、Harrison<sup>30)</sup>ハ何レモ陰性ノ結果ヲ得、Schultz等<sup>44)</sup>ハ Neustaedter等<sup>37)</sup>ノ得タ陽性成績ハ非特異性ノモノデアラウト主張シテキル。次ニ腦、脊髄ヲ「エーテル」ニテ處理シ抗原ヲ作ツタ Schultz等<sup>44)</sup>、Harrison<sup>30)</sup>ノ試ミハ無效ニ終ツテキル。蓋シ「エーテル」處置ハ抗補體作用ノ根幹ヲナス「リポイド」ヲ除去シ、抗原ノ安定性獲得ヲ目的トシタモノト解スベキデアラウ。猶ホ「アルコール」浸出抗原ヲ使用シタ Kolmer<sup>34)</sup>ノ企テモ水泡ニ歸シ、Römer等<sup>42)</sup>ハ羅患人及ビ猿ノ脊髄水溶液並ニ「アンチホルミン」浸出液ヲ用ヒ失敗シ、其ノ際「アンチホルミン」抗原ハ抗補體作用強ク少量シカ

用ヒラレナカツタト記載シテキル。更ニ抗原ノ純化、濃縮ヲ目指シテ Aluminum-gelニテ處理シテ抗原ヲ以テノ Harrison<sup>30)</sup>, Raffel等<sup>40)</sup>ノ成績モ陰性デアル。カクノ如ク苦心ヲ拂ツタ諸種抗原モ特異性ノ發見困難ナル反面、單純ナル腦、脊髓ノ水溶液及ビ生理的食鹽水液ヲ抗原トシタ際ノ成績ヲミルト、Kolmer and Freese<sup>34)</sup>ハ患者血清デハ2—4%、脊髓液デハ6—16%ノ陽性率ヲミタガ反應ハ不規則ニシテ診斷上價値ナシト言ヒ、更ニ Kolmer and Rule<sup>35)</sup>ハ前記 Neustaedter等<sup>37)</sup>ノ抗原ト併セテ罹患猿脊髓ノ10%生理的食鹽水液ヲ用ヒ、人間デハ全ク陰性ニテ利用價値ナキモ、免疫猿デハ後者抗原ニヨリ補體結合性抗體ヲ檢出シ得ルモ未ダ中和抗體ノ代用ヲナスニ至ラズト述ベテキル。Harrison<sup>30)</sup>ハ既述ノ純化抗原ト並行シテ罹患猿脊髓ノ生理的食鹽水乳劑ノ上清、夫レノ Seitz 濾液及ビ凍結融解抗原ヲ使用シテ免疫猿血清ヲ檢査シテキルガ陰性ニ終始シテキル。カクノ如ク諸家ノ純化、濃縮抗原作製ノ努力モ報ヒラレズ、却ツテ比較的簡單ナ Neustaedter等<sup>37)</sup>ノ Trypsin 消化抗原、Kolmer等<sup>34)</sup>ノ生理的食鹽水溶液ガ陽性ヲ示シテキルニ過ギナイ。併シカカル簡單ナル抗原ニ於テハ抗補體價ノ變動ヲ來シ易ク、充分ナル豫備試驗ト對照ヲ必要トスルモノデコノ點後述スル。

目ヲ轉ジテ狂犬病毒ヲ顧ミレバ、從來ノ文獻的考察ノ上ニ立ツテ本邦ノ平井氏<sup>13)</sup>ハ各種抗原ノ比較ヲ試ミ、罹患家兔腦ヨリ Kraus等<sup>36)</sup>ノ推奨セル煮沸及ビ「グリセリン」抗原ノ他「アルコール」並ニ「エーテル」浸出抗原ト凍結融解抗原ヲ作リテ比較試驗ヲ行ツタ結果、凍結融解抗原ノ最モ優レルヲミ、本操作ハ組織ノ自家融解ヲ促シテ以テ細胞内ノ隨伴物質及ビ病毒ヲ多量ニ浸出セシメ、且透明ナル液ヲ得ルノニ最適ナリト強調シテキル。次ニ馬腦脊髓炎、ルイス腦炎、淋巴球性脈絡膜腦膜炎ノ各病毒ニ於テ Howitt<sup>32)</sup>ガ初メテ成功セル腦抗原ノ製作ハ、腦ヲ凍結シテ眞空中デ乾燥シ、之

ヲ粉末トシテ「エーテル」ヲ加ヘ更ニ遠心沈澱ヲ行ヒ、得タル沈澱ヨリ「エーテル」ヲ除去シ、食鹽水ヲ加ヘテ凍結融解ヲ施シ、更ニ之ヲ遠心沈澱シ得タル上清ヲ抗原トシタガ、カカル操作ニヨリ抗補體作用ヲ呈スル部分ガ除去サレ永ク保存ニ耐フルニ至ルト言フ。然ルニ Smadel等<sup>46)</sup>ハ Howitt<sup>32)</sup>ノ方法ヲ追試シ、淋巴球性脈絡膜腦膜炎病毒デ否定的ナ成績ヲアゲテキル。刮目スベキハ最近 Casals<sup>21)</sup>等ガ腦炎、馬腦脊髓炎、狂犬病ノ各病毒ニ於テ、且 Smadel等<sup>46)</sup>ガ淋巴球性脈絡膜腦膜炎病毒ニ於テ夫々成功シタル抗原製作法デ、夫レハ腦ノ生理的食鹽水乳劑ヲ超遠心沈澱シテ得タル上清ニヨルモノデアル。併シ脊髓前角炎病毒デハ Raffel等<sup>40)</sup>ガ試ミテキルガ陽性成績ヲ見ルニ至ラナイ。

續ツテ本邦腦炎ニ於ケル諸家ノ使用抗原ヲミルニ、三田村教授<sup>17)</sup>ハ罹患「マウス」腦ノ3%生理的食鹽水乳劑、青木氏<sup>1)</sup>ハ50倍生理的食鹽水乳劑ノ濾液ヲ用ヒ何レモ余等ノB抗原ヨリモ濃度ニ於テ劣リ、西浦氏<sup>10)</sup>ノ非精製抗原ガ濃度ニ於テモ亦製法ニ於テモ余等ノB抗原ト全ク一致スル。教室ノ藤井氏<sup>15)</sup>ハ前記狂犬病毒ノ平井氏<sup>13)</sup>ガ使用シタト同一抗原ヲ作製シテ試ミタガ凍結融解抗原ガ最良ナルモノノ如クデアル。其ノ他西浦氏<sup>10)</sup>ハ等電點法ニヨリ得タルモノヲ精製抗原ト命名シテ使用シテアラレル。蓋シ抗原ガ充スベキ條件トシテハ抗補體作用ヲ及ボサザル稀釋度ニ於テ特異反應ヲ呈スルニ足ル抗元力ヲ保持スルコトデアル。然ルニ抗原トシテ腦ヲ用フル際ノ困難ハ Craigie<sup>23)</sup>ガ指摘セル如ク腦抗原ノ抗補體作用ニ懸ツテキル。Casals<sup>21)</sup>ハ凍結融解後超遠心沈澱ニヨリ抗補體作用ハ減少スルト言ヒ、Harrison<sup>30)</sup>モ既述ノ純化精製ニヨリ抗補體價減退ヲミタリ、諸家ノ種々ナル腦ノ處理法モ總テ抗補體價ノ減少ト抗元力ノ增強ヲ眼目トシタ線ニ沿ツテキル。併シ乍ラ最近ノ超遠心沈澱ニヨル抗原以外ハ猶ホ甲論乙駁ガアル。余等ハ抗原性ノ微妙ナルニ鑑ミ可及的抗

元ノ化學的變化ヲ蒙ルヲ避ケルタメ牧室藤井氏<sup>15)</sup>ノ成績ニ於テ最モ良果ヲ得タカノ觀ガアル凍結融解抗元ニ就テ其ノ濃度ヲ高メテ10%ヲ使用シ、更ニ Seitz E. K. Schicht デ濾過シテ透明液ヲ用ヒタ。コノ操作ハ超遠心沈澱ガ使用シ得ラレナイタメ、其ノ代リトシテ可及的ニ粗大ナル夾雜物ヲ除去シ抗補體價ヲ減少セシメントシタニ他ナラナイ。猶ホ凍結融解ノミニヨルモ然ラザル場合ニ比シ透明ニナル。

更ニ三田村<sup>17)</sup>、青木<sup>1)</sup>、西浦<sup>10)</sup>ノ諸氏ガ使用サレタ「マウス」腦ノ生理的食鹽水乳劑ノ上清ヲB抗元トシタガ、コノ際濃度ハ10%デ、コノ濃度ハ三田村<sup>17)</sup>、青木<sup>1)</sup>氏ノ勝リ、西浦氏<sup>10)</sup>ノ夫レト等シイモノデアアル。Howitt<sup>32)</sup>ノ抗元モ Smadel 等<sup>46)</sup>ノ追試デハ否定サレ、其ノ他既述ノ如ク諸家ノ吸着、透析、「エーテル」處理等ニヨル精製抗元モ威力ナク、寧ろ複雑ナ操作ヲ加ヘザル Kolmer 等<sup>34)</sup>、<sup>35)</sup>ノ抗元デ陽性ナルニ鑑ミ、本邦諸家ノ成績ノ追試ノ意味モ含メテ操作ニヨリ變化ヲウケナイト思ハレルB抗元ヲ使用シ、罹患「マウス」腦中ノ抗元性物質ノ特異性ヲ發見セント試ミタ。而シテコノ際余等ハ實驗方法ニ於テ述ベタ如ク抗補體價ノ變動ヲ其ノ都度嚴重ニ測定シ成績ヘノ過誤ナカラントヲ期シタ。カクスレバ諸家ガ種々操作ニヨリ抗補體作用ヲ妨止セントシタ意圖ハ代償サレル譯デアアル。毎回豫備實驗ニ於テ補體測定時ニ抗元ヲ加ヘテ檢索スルコトノ必要ハ Howitt<sup>32)</sup>ガ強調シテキルトコロデアアルガ、本邦諸家ハ抗元ノ抗補體作用ニ關シテハ言及セズ、獨リ青木氏<sup>1)</sup>ハ抗元ハ常ニ新鮮ナルモノヲ使用シタト記載シテキルノミデアアルガ、余等モA、B兩抗元トモ作製時ニハ青木氏<sup>1)</sup>ノヨリモ濃度大ナルニモ拘ラズ抗補體作用ハ認メラレナカツタ。西浦氏<sup>10)</sup>ハ永ク保存ノ要アル時ハ Carbol ヲ加ヘタト述ベテキルガ、之ニヨリ抗補體作用ノ増強ハ妨止サレ得タカ否カニハ觸レテキナイ。

猶ホ Harrison<sup>30)</sup>、Raffel<sup>40)</sup>、西浦氏<sup>10)</sup>等ハ所謂

精製抗元ヲ作ツテキルガ果シテ抗元物質及ビ病毒ヲ濃縮シ得タカ否カハ明カナ證明ヲ與ヘテキナイ。抗元中ノ病毒保有量ニ關シテハ前述ノ如クデアアルガ、2週間ニシテ極メテ減少シコノ影響ガ補體結合反應ニ如何ナル影響ヲ及ボスカ試ミナカツタガ、諸家ノ成績ニ於テハ抗元中ノ病毒量ニ關シテハ言及ナク、Howitt<sup>32)</sup>ノミガ氏ノ作製セル抗元中ノ生病毒ハ2週間目ニハ減少シテキルガ、病毒生存度ト抗元ノ間ニハ關係ハナイト述ベテキル。病毒ト抗元性物質ノ關係ハ後述スルガ、カカル問題ハ病毒ノ純粹分離ガ可能トナツテ始メテ知り得ルコトデアアルガ、腦炎病毒ノ如ク20—30 m $\mu$ ノ大キサノモノデハ純粹分離ハ猶ホ困難ナ状態ニアル。

茲ニ附言シタキハ Harrison<sup>30)</sup>ガ粗製腦乳劑ノ上清ニハ動物組織蛋白ノ共存ノタメ、病毒ノ抗體ニ對スル活性ニ干渉スルカト考ヘラレルトノ言デアアル。然リトセバ抗元性ハ病毒自身ニヨリ發揮サレルトノ前提ヲ容認セネバナラナイガ、後述スル如ク隨伴物質ニヨルトセバ問題ハ異ナリ、病毒ニヨル組織蛋白ノ變化コソ特異抗元部分トナルノデ精製ニヨル組織蛋白ノ除去ハ却ツテ抗元性ノ減少ヲ來スコトニナル。

猶ホ Andremes and Smith<sup>13)</sup>ハ heterolog ノ動物組織ヨリノ抗元ハ免疫力ガ劣ルト言ヒ、之ニ對シ Eaton<sup>21)</sup>ハ反對シテキル。余等ノ成績ハ「マウス」腦抗元ヲ以テ家兎ヲ免疫シタ故、heterolog ノ抗元ヲ使用シタコトニナリ、之ガ成績ニ如何程影響ヲ與ヘタカハ不明デアアル。

## 2. 免疫血清

今述ベタ heterolog 抗元ノ問題ヲ除外シテ考ヘテモ、免疫血清ハ抗元ト同種ノ動物ニヨルノガ良果ヲアゲ且成績ノ判定モ正確ナルコトハ論ヲ俟タナイ。即チ heterolog ナル抗元ヲ使用スレバ正常腦成分ヘノ抗體ガ產出セラレ、其ノタメニ特異抗體ノ發見ヲ困難ナラシメルカラデアアル。然リトセバ余等モ「マウス」免疫血清ヲ用ヒネバナラナイ

ガ、事實上検査=必要量ノ血清ヲ充分=「マウス」ヨリ採取スルコトハ困難デアリ、又多數ノ「マウス」ヨリノ血清ヲ集メネバナラナイ關係上、抗體產生ノ個人差モ混入シ特ニ長期觀察ニハ不適當デアル。依ツテ余等ハ家兎血清ヲ使用シタガ、三田村教授<sup>17)</sup>ハ馬血清(コノ際抗元ハ「マウス」腦)青木<sup>1)</sup>、藤井<sup>15)</sup>、西浦<sup>10)</sup>氏ハ何レモ家兎血清ヲ用ヒテキルガ、Howitt<sup>32)</sup>、Casals<sup>21)</sup>ハ「マウス」免疫血清ニ依ツテキル。

家兎血清ニ於テ留意スベキハ既ニ免疫前ニ抗元ト反應ヲ來スベキコトデ、余等ノ第1表ニミル如クA抗元デハカナル事實ハ認メラレナカッタガ、B抗元デハ常ニミラレ、同様ノ現象ハ藤井<sup>15)</sup>、西浦<sup>10)</sup>、青木<sup>1)</sup>ノ諸氏ノ成績ニモ看取サレ、之ハ後述スル如ク非特異性反應ニヨルモノト思惟サレル。平井氏<sup>13)</sup>ハ狂犬病毒ニ於ケル從來ノ補體結合反應ノ特異性ニ關スル大ナル障礙ハ免疫前ノ非特異反應ニアルト指摘シ、コノ反應ハ中村教授<sup>9)</sup>ニヨレバ56°Cヨリ更ニ高キ65—70°C30分ノ加温ニヨリ消失スルモ、カカル操作ニヨレバ特異抗體ノ破壊モ亦免ガレザルモノデアルト言フ。從ツテ平井氏<sup>13)</sup>ハ豫メ非特異性反應ヲ呈セザル家兎ヲ選ンデ免疫シ、非働化ハ通常ノ56°Cヲ用ヒ、西浦氏<sup>10)</sup>ハ「一々使用家兎ノ健常血清ヲ検査シ、腦炎病毒抗元ニ對シテ何等補體結合反應ヲ呈セザルモノノミヲ選擇シテ、之ニ免疫ヲ施スハ理想ナルモ實際上容易ナル業ニアラズ」ト言ツテキル。余ノ成績ニ於テモ抗元如何ニヨツテハ非特異性反應ハ必發デアリ、反面腦炎病毒ノ如ク特異抗體ノ出現未ダ必シモ明カナラザル場合、高温ニ於ル非働化ニヨリ特異抗體ノ消滅ヲ避ケルニハ、免疫前血清ノ各抗元ニ對スル反應ヲ考慮シテ免疫後血清ヲ批判スルノ止ムナキ状態デアル。カカル免疫前血清ノ反應ニ就テハ西浦氏<sup>10)</sup>ハ上記ノ如ク述べラレテキルガ、免疫後成績判定ニ當ツテハ必ズシモ免疫前ノ各抗元ヘノ反應ヲ考慮シタトハ言ヘナイ節ガアル。又他ノ諸氏モ之ヲ餘リ顧慮シテキナイ憾ミガアル。

### 3. 特異性

余等ハA、B兩抗元ヲ作り特異性反應ガ腦炎病毒ニ於テ存在スルヲ否ヤヲ檢出スルニ當リ、既述ノ如ク毎回豫備實驗ニ於テ抗補體作用ヲ測定シ且免疫血清ガ抗元トハheterologニシテ、非特異反應ヲ呈シ易キ家兎血清ニヨツタタメ、免疫前血清ノ各抗元ヘノ反應様態ノ差ヲ免疫後ノ成績判定ノ基準トシタガ、カカル免疫前ノ健常家兎血清ガ病毒腦抗元ニ對シテ示ス反應ヲ諸家ノ成績ニ就テ檢スルト、青木氏<sup>1)</sup>ノ成績デハ健康人、馬ニ於テハ中和力陰性ナルモ、病毒腦、正常抗元ニ陽性ナルモノガアリ、且兩抗元ヘノ反應ハ前者ニ大ナリト報ジ、藤井氏<sup>15)</sup>ハ健常家兎8匹中半数ハ凍結融解抗元ニ反應シ、而モ何レモ正常腦ニ比シ病毒腦ガ常ニ高位ノ反應ヲ示スノヲミテアリ、コノ際中和力ハ未檢ニ終ツテキル。西浦氏<sup>10)</sup>ハ健常家兎血清20匹ノ反應ヲ檢シ、正常腦ヘハ陰性ニ終始スルニ反シ病毒腦ニハ、總テ陽性ノ反應ヲ呈シテキル。其ノ結論トシテ「夏期腦炎病毒抗元ガ健常家兎血清ニ對シテ補體結合反應ヲ營ム際ニハ、該病毒含有抗元内ノ病毒ノ多寡ガ本實驗成績ヲ左右スルモノナラン事ヲ信ズルニ至レリ」トシテキル。之ヨリ推論スレバ病毒腦ガ正常腦ニ比シ病毒含有スルガタメニ健常家兎血清ニ對シ陽性反應ヲ示レ、精製抗元デハ更ニ病毒量ガ増スタメ反應高度ニナルト解釋サレ、然ラバカカル現象ハ家兎ガ不顯性感染ヲウケタタメ腦炎病毒ニ對スル特異抗體ヲ產生シタト解スベキカ將又病毒介入ニヨル腦抗元ノ非特異性反應ノ増強ト解スベキカ。之ニ對シテハ西浦氏<sup>10)</sup>ハ説明ヲ加ヘラレズ、且中和抗體モ未檢ニ終ツテキル。併シコノ疑問ハ免疫後血清中ノ特異抗體檢索ノ發端ヲ形成スルモノデアリ解決ノ必要ヲ迫ルモノガアル。余等ノ成績デハ20匹ノ正常家兎血清デA抗元ニハ何等反應ヲ示サナイノニ、B抗元ニ對シテハ5例ヲ除キ總テニ於テ島村腦抗元ハ正常腦抗元ヨリモ僅カク優位ノ反應ヲ呈シテキル。之等家兎ハ4月末購入シ、5月初旬

検査シタモノデ、其ノ生長ハ病毒ノ撒布最モ少キ時期ヲ經過シタモノデ、中和力ハ3匹ニ $10^{11}$ ノ他總テ陰性デアツタ。之ヨリシテ略ボ不顯性感染ハ否定シテ差支ヘナキモノト思ハレ、從ツテ非特異性反應ト見做スノガ適當ト信ズル。譬ヘ感染ヲ蒙ツテキルトシタモ夫レハ極メテ弱度ノモノト考ヘラレルカラ、夫レニヨリ特異抗體ガ產生サレタモノトスルノハ、從來諸家ガ超免疫血清ニ於テモ特異抗體ノ檢出ハ困難デアルトノ知見ニ徴シ否定サレ得ルト思フ。カクノ如ク血清ノ側ノ特異性ガ抹殺サレルトセバ、正常家兎血清ニ對スル各抗原ノ反應差ハ抗原自體ノ中ニ求メネバナラナイガ、其ノ本體ハ病毒ノ含有如何ニ歸スベキデアラウカ、病毒ニヨリ變化ヲ蒙ツタ臟器成分ニヨルノデアラウカ、或ハ罹患腦ハ、充血著明故洗滌ニヨルモ除去サレザル血液含量ノ差ニ基クノデアラウカ。何レニシテモ正常家兎血清ヘノ反應カラノミデモ抗原性ニ於テ病毒腦ハ些少ナガラモ正常腦ト異ナルヲ示唆スル。

猶ホ三田村教授<sup>17)</sup>ハ免疫馬血清デハ腦炎病毒ニヨル特異反應ヲ認め難イトサレタモノニ反シ、健康人及ヒ馬ノ血清デハ正常腦抗原ニ比シ病毒腦抗原ガ強キ陽性反應ヲ呈シ、且健康人血清デハ中和抗體トカナリ一致スルコトヨリ、大體ニ於テ腦炎病毒抗體反應ニ由來スルモノト考ヘラレルト述ベテラレルガ、人血清ハ既述ノ家兎血清ト異ナリ非特異反應モ少ク、且中和力陽性デ不顯性感染ノ事實モ明白デアルカラ腦炎病毒ニ特異的ナモノトノ三田村教授<sup>17)</sup>ノ主張モ首肯出來ル。但シ健康馬血清デ易ク特異反應ガ見出サレルノニ免疫馬血清デハ却ツテ特異反應ノ發見ハ困難ニナルトノ知見ハ些カ奇異ノ觀ガアル。其ノ他人血清デノ成績ヲミルト青木氏<sup>1)</sup>ハ健康人10名中6名ニ陽性者ヲミ、コノ際中和力トハ並行セズ、且腦炎患者デハ總テ陰性ナリト言ヒ、藤井氏<sup>15)</sup>ハ腦炎患者及ヒ健康人ノ血清ニ就テ正常腦ニハ陰性ナルモ病毒腦ニハ半数ガ陽性ナリトシ、且中和抗體トハ一致セズト報

ジ、腦炎ニ特異ナルモノトノ斷定ヲ保留シ、西浦氏<sup>11)</sup>ハ前記諸氏ヨリモ稍々濃厚ナル抗原ヲ用ヒタニモ拘ラズ、健康人血清50例總テ陰性ナリシヲ報ジテキルガ、中和力ハ未檢デアル。カク健康人、腦炎患者デノ成績ハ報告者ニヨリ異ツテキルガ、カカル撞着ハ反應術式如何、被檢血清選擇方法、或ハ使用抗原ノ差異ニヨリ解釋サルモノデアラウカ。

余等ハ三田村<sup>17)</sup>、藤井<sup>15)</sup>、青木<sup>1)</sup>氏ヨリモ濃度高キ抗原ヲ用ヒ且抗原抗體反應ヲ充分ナラシムルタメ氷室結合ヲ行ツタニモ拘ラズ、非腦炎患者及ヒ腦炎患者共ニ中和力ノ有無ト關係ナク陰性デアツタ。例數尠キタメ茲ニ附記スルノミデ批判ノ資料トハナリ難イガ、不顯性感染ニヨリ果シテ健康人血清ニ特異抗體ノ發來アリヤ否ヤハ猶ホ檢討ヲ要スルモノト思ハレル。猶ホ罹患「マウス」腦ヲ用ヒテ人血清ヲ検査スルノハ特異反應ハ病毒自身又ハ動物種屬ヲ超越セル腦組織ニ出現スル特異抗原性物質ニヨルトノ前提ニヨルモノデ、前者ニヨル場合ハ不顯性感染ニ於テモ特異抗體ノ出現ハ可能デアルガ、後者ニヨルモノトセバ腦ノ病變ノ期待シ得ザル不顯性感染ニヨリ特異抗體ガ生ズルトハ思ハレナイ。

次ニ日本腦炎罹患「マウス」腦ヲ以テ免疫シテ得タル血清ニ就テ検査シタ諸家ノ成績ヲ窺フト、三田村教授<sup>17)</sup>ハ病毒腦ハ正常腦ニ比シ稍々強ク反應スルモ、吸收試驗ニヨリ何レノ抗原ニ對スル反應モ一樣ニ低下スルタメ特異反應ハ認め難ク、反應ハ主トシテ抗原中ニ含マレル「マウス」正常腦成分ニヨルモノナラントシ、特異性ヲ否定シ、藤井氏<sup>15)</sup>ハ健康腦、病毒腦ハ免疫血清ニ同程度ニ反應スルモ吸收ニヨリテ病毒腦抗原ニ特異性ヲ認め、青木氏<sup>1)</sup>ハ免疫家兎血清デハ正常腦ト病毒腦ヘノ反應ハ同一デアルガ、免疫馬血清デハ病毒腦トノ反應ガ高イガ、健康馬血清デモ同様故特異性ノ斷定ヲ躊躇サレテキル。猶ホコノ際吸收操作ハ加ヘテキナイ。西浦氏<sup>10)</sup>ハ免疫家兎血清ニ於テ正常腦

抗原ニ比シ病毒腦抗原トノ反應ガ勝ルノヲミテイルガ、コノ際該血清ノ免疫前ノ兩抗原ヘノ反應ノ記載ヲ缺キ、又免疫血清ヲ正常腦ニヨリ吸收スレバ正常腦抗原ヘノ反應ハ殆ド陰性トナルモ病毒腦抗原ニハ陽性ニ止ルコトヨリ特異性ヲ是認サレテイルガ、表ニ就テミルト吸收後血清ノ兩抗原ヘノ反應減退ハ同程度デ、更ニ病毒腦ヲ以テ吸收シタ成績ト對比セテバ吸收操作ニヨル特異性發見ノ有無ハ結論出來ナイノデハナイカト愚考スル。兎モ角既述ノ如ク免疫血清ト heterolog ナル「マウス」腦抗原ヲ用ヒタタメ特異ナル抗體部分ノ檢出ハ確實ニハ吸收試験ニヨラネバナラナイ。

余等ノ成績デハ A 抗原使用時ニハ免疫前ニハ反應ガ陰性デアルガ、免疫後ニハ 4 匹中 2 匹ノ家兎血清ハ正常腦抗原ニ比シ島村腦抗原ガ 1 桁高キ反應ヲ示スガ、島村腦、正常腦、ルイス腦ニヨリ吸收スレバ、何レノ吸收血清ニ於テモ各抗原ヘノ反應低下ハ略ボ同様デアルガ、陽性反應域ノ各種釋度ノ反應程度ヲヨク考察スレバ、島村腦抗原ニ 2 匹ノ家兎ハ稍々特異ナル抗體ヲ産生シ得タカノ形跡ヲ認メ得ル。

B 抗原使用ノ時ハ免疫前血清ガ既ニ島村腦抗原ニ 1 桁高キ反應スルモノガアルガ、之ヲ念頭ニ置イテ免疫後血清ヲ考察スルト、非吸收ノママデハ島村腦抗原ヘノ特異抗體ト見做スベキモノノ發見ハ困難デアルガ、吸收操作ヲ加ヘルト島村腦デハ吸收サルモ正常腦、ルイス腦デハ吸收サレザル島村腦抗原ヘノ特異性ノ部分ノ存在スルニ反シ、他ノ抗原ヘノ反應ハ如何ナル吸收操作ニヨルモ同程度ニ低下シ、從ツテ明カニ島村腦抗原抗體反應ノ特異性ヲ看取スルコトガ出來タ。而シテ 4 匹中 2 匹デハルイス腦抗原ニ對シテモ正常腦デハ吸收シ難キ部分ガ殘存シ、島村腦抗原トルイス腦抗原間ノ類屬反應ヲ思ハスモノガアツタ。本知見ハ教室ノ藤井氏<sup>15)</sup>ノ業績ヲ再確認シタモノト信ズル。因ニ Schultz 等<sup>44)</sup>及ビ Harrison<sup>30)</sup>ハ脊髓前角炎病毒ニ於テ免疫家兎血清ヲ使用シタガ、對照

抗原ニモ反應スルコトヨリ非特異性ノモノトシ、Harrison<sup>30)</sup>ハ陽性度ノ限界スラ求メズニ終ツテイルガ、heterolog ノ抗原故正常腦成分ヘノ抗體出現ハ當然デ、Schultz 等<sup>44)</sup>ノ成績ヲミルト病毒腦ト正常腦ニ免疫血清ハ同程度ノ反應ヲ示シテイルガ、反應程度ハ前者ニ強イカラ吸收シテミタラ興味アル知見ガ得ラレタカモ知レナイ。

次ニ免疫後長期ニ互ル觀察ハ獨リ西浦氏<sup>12)</sup>ガ試ミラレテイルニ過ギナイガ、余等ノ成績デハ A 抗原使用時ニハ 2 匹中 1 匹デハ免疫開始後 2 週目ニ最高ニ達シ、新ナル抗原ノ注射ニヨルモ抗體ハト界シナカツタガ、之ハ西浦氏<sup>12)</sup>ノ所見ト一致シテイル。而シテ島村腦ト正常腦ヘノ免疫血清ノ反應差ハ 8 週日迄ハ認メ難イガ、9 週以後ニハ 1 桁ノ差ヲ以テ島村腦抗原ガ優位ニアル。本所見ハ西浦氏<sup>12)</sup>ガ非精製抗原デハ 10 週以後、精製抗原デハ 7 週以後ニ病毒腦ト正常腦ノ兩抗原間ノ差ガ明カトナルト言ツタ事實ト略ボ合致シテ興味ガアル。

B 抗原使用時ニハ 2 匹中反應値低度ニ止リシモノデハ兩抗原ヘノ反應ニ島村腦抗原ノ特異性見出シ難キニ反シ、反應高値ニ達セル家兎デハ免疫前血清ハ兩抗原ニ同程度ノ反應ヲ示スニモ拘ラズ、免疫後ハ 1, 7, 8 週ヲ除ク總テノ時期ニ島村腦抗原ハ正常腦抗原ニ比シ優位ノ反應ヲ呈シテイル。西浦氏<sup>12)</sup>ガ余等ノ B 抗原ト全ク同様ノ抗原ヲ使用シ、13 週迄檢索シタ成績ニ比スレバ、余等ノ成績デハ病毒腦抗原ノ反應ノ優越度ハ低ク、西浦氏<sup>12)</sup>ノ如ク著明ナ反應差ハ認メラレナカツタ。

猶ホ附言シタキハ 6 匹中 4 匹ノ反應高値ニ達スル 2 乃至 4 週ノ血清及ビ 2 匹ノ長期觀察群ノ 9 週以後ノ血清ハ A 抗原使用時ニ島村腦抗原ニ對シ正常腦抗原ヨリモ優位ナ反應ヲ示スガ、之ニ吸收操作ヲ加ヘタ時ハ島村腦抗原ノ特異性ハ見出シ難ク、之ニ反シ B 抗原デハ島村腦抗原ヘノ反應部分ハ正常腦抗原ヘノ反應ニ覆ハレテイルガ吸收試験ニヨリ明カニ特異性ガミラレ且 A 抗原ノ免疫力ハ B 抗原ノ夫レニ比シ遙ニ劣ツテイル。カカル現象ハ A

抗原ノ際ハ吸收ガ充分ニ起リ難カツタコトカヲ説明シ得ラレルカモ知レナイ。又一方 Seitz 濾過ニヨリ B 抗原中ノ家兎血清ニ對スル非特異反應ヲ惹起スル部分ノ除去竝ニ抗原ヲヨリ安定化セシメルコトハ可能デアルガ、同時ニ正常腦成分ト共ニ特異抗原部分モ吸收サレタメトモ解釋シ得ラレル。Fairbrother<sup>26)</sup>ハ流感病毒罹患「マウス」肺乳劑ノ 13000 廻轉遠心上清ニミラレル補體結合反應ヲ誘起スル可溶性抗原ハ、Seitz 濾過ニヨリ大部分吸收サレト言ヒ、之ニ反シ Smadel 等<sup>46)</sup>ハ淋巴球性脈絡膜腦膜炎病毒デハ罹患海狼ノ各臟器食鹽水乳劑ヲ超遠心沈澱後、上清ヲ Seitz デ濾過スルト病毒ハ消失スルモ、補體結合性抗原ハ些カモ損傷サレザルヲ報ジテキル。

#### 4. 補體結合性抗體ト中和抗體ノ關係

本邦腦炎病毒ニ於ケル中和抗體ト補體結合性抗體トノ相關々係ニ就テハ、三田村教授<sup>17)</sup>ハ健康人、馬ノ血清ニ於テ兩者カナリヨク一致スルトノ所見ヲアグラレタニ反シ、教室ノ藤井氏<sup>15)</sup>ノ腦炎患者ノ成績デハ補體結合反應ノ特異性ノ論斷ハ保留シツツ兩抗體ノ間ニ何等並行的關係ノ認メ得ザルヲ報ジテキル。コノ際兩氏ノ成績ハ顯性乃至不顯性感染後ノ或ル一定時期ノ血清ニ就テ檢索サレタル靜的觀察ニ止リ、兩抗體ノ差異ヲ察知スルニハ蓋シ免疫後兩抗體ノ發生消長ヲ動的ニ觀察スルコトニヨリ始メテ可能デアラウト思ハレル。前記西浦氏<sup>12)</sup>ノ補體結合性抗體ノ長期觀察ニ於テモ中和抗體ノ檢索ハ試ミラレタキナイ。從來腦炎病毒ノ唯一ノ特異抗體トシテ承認サレテキル中和抗體トノ相關々係ヲミルコトガ、補體結合性抗體ノ特異性認識上ノミナラズ免疫學ノ諸問題解決ノ上ニモ興味アルトコロデアル。余等ノ成績ニ於テ A 抗原ノ際ハ最高値ニ達スルノハ兩抗體トモ符節ヲ合シテキルガ、補體結合性抗體ハ 5 乃至 6 週デ下降ヲ示スニ反シ、中和抗體デハ減少ヲミズレテ 12 週迄續イテキル。B 抗原使用時ニハ中和抗體ハ補體結合性抗體ニ比シ 1 乃至 2 週遲レテ最高値ニ達シ、

且其ノ價ヲ永ク保持シテキル。勿論コノ際補體結合性抗體ハ既述ノ如ク正常腦成分ヘノ反應ヲ主トシテキルモノデアル故之ヲ以テ直チニ腦炎病毒ニ於ケル兩抗體ノ關係ヲ論ズルノハ背棄ニ中ラナイガ、家兎生體内デノ病毒ニ對スル中和抗體ノ產生機轉ト病毒ヲ含有スル腦組織ヘノ反應機轉トヲ論ズル上ニハ興味ガアル。但シ屢述ノ如ク免疫ニ使用セル抗原中ノ生病毒寡ナルコト竝ニ免疫後期ニ至ルニツレ益々病毒減少セルコトガ、中和抗體產生ニ及ボシ得ル影響ヲ考慮スレバコノ點猶ホ檢討ノ餘地ガアル。

茲ニ諸種病毒ニ於ケル中和抗體ト他ノ抗體トノ關係ヲ論ジタモノヲ 2, 3 摘記スレバ Hughes<sup>33)</sup>ハ黃熱病毒ニ於テ血清ニ出現スル沈降元ト病毒ハ並行セズ、從ツテ夫レニヨリ誘起サル抗體即チ沈降素及ビ補體結合性抗體ト中和抗體ハ無關係ナリトシ、沈降元ハ病毒ニヨル組織細胞ノ傷害ニ由來スルト言フ。Rivers, Ward and Smadel<sup>41)</sup>ハ傳染性粘液腫病毒ニ於テ病毒ヲ除去シテ得タル可溶性抗原ハ、沈降素ハ作ルモ中和力ハ生ジナイト唱ヘ、Smadel, Baird and Wall<sup>45) 47)</sup>ハ淋巴球性脈絡膜腦膜炎病毒ニ於テ、免疫後補體結合性抗體及ビ沈降素ハ早期ニ出現シ且早期ニ消失スルニ反シ、中和抗體ハ遲レテ生ジ、且永ク保持サレ猶ホ吸收試驗ニ徴シテモ兩種抗體ハ別個ナリト主張シ、流感病毒デハ Fairbrother and Hoyle<sup>26)</sup>ハ兩種抗體ノ差異ヲ認メ、Eaton and Nicewonger<sup>25)</sup>モ亦中和抗體ハ早期ニ陽性トナルモ補體結合性抗體ハ遲レテ生ズルト報ジ、痘毒ニ於テモ Parker and Rivers<sup>38)</sup>ハ中和力ト沈降素ノ不一致ヲミ、又 Parker<sup>39)</sup>ハ S 抗原ニヨリ沈降素、補體結合性抗體ハ生ズルモ中和抗體產生ハ殆ドミラレナイト言フ。更ニ Howitt<sup>32)</sup>ハ馬腦脊髓炎病毒デハ中和抗體ハ補體結合性抗體ニ先キンジテ現レルガ、セントルイス腦炎デハ逆ニサツテキルヲミテキル。茲上ノ知見ト反對ニ Friedewald and Kidd<sup>39)</sup>ハ papilloma 病毒ニ於テ中和抗體ト補體結合性

抗體が全く並行シ、他ノ病毒ト趣ヲ異ニスルト言ヒ、平井氏<sup>14)</sup>ハ狂犬病毒ニ於テ兩抗體ノ消長ハ一致スルト報シテキル。カカル兩抗體ノ異同ヲ廻ル論争ハ勢ビ之等抗體ヲ產生セシムル抗原ノ問題ニ及ブガ、之ニ關シ兩抗體ノ一致ヲ認メタ Friedewald等<sup>20)</sup>ハ papilloma 病毒デハ病毒自身ニヨリテ產生サレト言ヒ、最近ノ Bryan and Beard<sup>21)</sup>ノ同一病毒ノ研究ニヨレバ中和反應、沈降反應、凝集反應ノ際血清學的因子ノ基本性質ハ同一ニシテ中和抗體モ病毒ト試験管内デ結合スルト主張シテキル。同ジク兩抗體ノ一致ヲ説イタ平井氏<sup>13)</sup>ハ前者ト反對ニ病毒ニヨリ變性ヲ蒙ツタ組織ニ發生セル隨伴物質ニヨルモノデアルトシ、病毒自身ノ抗原性ニハ疑問ヲ披瀝サレテキルガ、痘毒ニ於テハ中村教授<sup>8)</sup>ニヨレバ中和抗體モ隨伴物質ニヨルモノデアルト言フ。次ニ兩抗體ノ不一致ヲ説ク者ハ總テ補體結合反應ハ病毒ヲ含有セザル可溶性特異物質 (Soluble Specific Substance 略シテ S.S.S.) ニヨルモノナラントノ意見ニ一致シテキルガ、カカル可溶性抗原ガ果シテ病毒自身ニ由來スルカ又ハ病毒ニヨリ變化サレシ組織蛋白ニヨルカニ就テハ一致ヲミテキナイ。即チ Sabin<sup>43)</sup>ハ中村教授<sup>8)</sup>ト同様ニ病毒感染ニヨリ細胞内ニ生ズル特異物質ヲ抗原ナリト言ヒ、Hughes<sup>33)</sup>モ同意見ヲ述ベテキル。Parker and Rivers<sup>35)</sup>ハ痘毒ニ於テ基本小體、可溶性抗原何レニヨルトモ凝集素、沈降素ノ產生ハ認メラレルガ中和抗體ハ前者ニヨリテノミ生ズルト言フ。Craigie and Wischart<sup>22)</sup>ハ Sabin<sup>43)</sup>ノ意見トハ反對ニ、痘毒ニ於テハ可溶性抗原ハ病毒自身ト密接ノ關係ガアリ寧ろ生體外デハ病毒破壊ニヨリ生ズルモノデ、病毒ニヨル變性組織ニ由來スルモノニ非ズト唱ヘ、Hoffstadt and Pilcher<sup>31)</sup>モ粘液腫病毒デ可溶性抗原ハ病毒自身又ハ夫レト密接ナル關係アルモノニ由來スト言ヒ Smadel等<sup>40)</sup>ハ淋巴球形脈絡膜腦膜炎病毒デ同様ノ意見ヲ述ベテキル。カクノ如ク生病毒又ハ基本小體ヲ含マザル可溶性抗原ハ病毒ニヨル變性組織ニ由來スル

カ、或ハ諸操作ニヨリ病毒ガ生體外デ破壊サレテ抽出サレタカニ關シテハ意見ノ相違ガミラレル。

本邦腦炎病毒デハカカル抗原性物質ノ由來ニ就テハ藤井氏<sup>15)</sup>ハ「マウス」腦正常成分ノ他ニ病毒ニヨル何物カガ關與シテキルガ、夫レガ病毒自身カ又ハ中村教授<sup>8)</sup>ノ所謂隨伴物質カハ不明ナリト言ヒ、西浦氏<sup>10)</sup>ハ「蛋白含有量大ナル抗原 (非精製抗原)ニ於テハ結合度低ク、蛋白含量僅少ナル抗原 (精製抗原)ニ於テハ結合度大ナル點ヲ見テ余ハ本病毒補體結合反應ノ主要ナル因子ハ實ニ Virus 夫レ自身或ハ Virusニ起因セル結果ト認メ得ベク、從ツテ隨伴蛋白ハ寧ろ免疫元トシテハ夾雜因子ニ過ギザルモノナラント推論シ得ルナリ」と言ハレテキルガ之ニハ稍々疑義ガアル。ト言フノハ氏ハ精製ニヨリ臟器成分ノ夾雜因子特ニ蛋白ヲ除去シ得タリト言フモ、然リトセバ正常腦ヲ精製スレバ非精製抗原ニ比シ夾雜蛋白除去ノタメ反應ハ低下スルベキ筈ナルモ、事實ハ之ト反シテ正常腦ニ於テモ精製抗原ガ優位ニアル、即チ氏ハ「Virusノ存否ニ拘ラズ常ニ精製法ヲ施行セシ抗原ニ於テ優位ニ結合ヲ見タリ」と言ハレテキル。從ツテ病毒含有抗原ニ於テ精製ニヨリ反應優位トナルモ、之ヲ直チニ病毒ノタメト速斷スルノハ疑問ノ餘地ガアル。余等ノ A 抗原デ Seitz 濾過ニヨリ夾雜分子ヲ除去シタ際ハ正常腦成分ニヨル抗體產生ハ著明ニ減少シ、且免疫前血清ニ於テモ非特異反應ハ誘起サレナクナツテキル。

カク本邦腦炎病毒デハ補體結合反應ハ病毒ニヨルノカ、又ハ可溶性抗原ニヨルノカハ未定デアルガ若シ後者ニヨルモノデ且 Sabin<sup>43)</sup>、中村教授<sup>8)</sup>ノ主張ノ如ク夫レガ變化ワウケン組織成分ニ依ルトセバ不顯性感染ノ如ク腦ノ病變ノ豫想シ難キモノデハ病毒腦抗原ニ對スル補體結合性抗體ハ期待出來ナイコトニナル。更ニ腦炎患者ニ於テ若シ補體結合性抗體ノ產生可能ナリトセバ夫レニ先行シテ血中ニ抗原性物質 (病毒ニセヨ、可溶性抗原ニセヨ)ノ證明ガ理論的ニハ可能ナルガ、然ラバ早

期病日ニハ抗體ヨリモ寧ロ抗原性物質ニ注意スベキデハアルマイカ。

終リニ余等ノ成績デハ既述ノ如ク Seitz 濾過ニヨリ腦炎病毒ニ特異ナル抗原部分ガ一見 A 抗原中ニハ見出シ難クナリシニ反シ、病毒量ノ減少ハ $10^2$ ニ止リ且免疫ニヨル中和抗體上昇度ハ A, B 抗原トモ大差ナキ事實ハ抗原性物質ノ問題上興味ガアルガ、余等ノ抗原中ニ生病毒含量少ク、從ツテ中和抗體ノ上昇輕度ニ止リシコト竝ニ正常腦抗原ヘノ反應大ナルコトヲ顧ミレバ速斷ニ差控エネバナラナイ。カカル腦炎病毒補體結合反應ノ抗原性物質如何ノ問題ハ病毒ノ純粹分離、從ツテ病毒ヲ含マザル可溶性抗原ノ抽出ニヨリ始メテ明カニサレルデアラウ。

## 第5章 結 論

本邦夏期流行性腦炎病毒ヲ以テスル補體結合反應ノ特異性ニ關シテハ動物實驗上猶ホ諸家ノ成績ガ歸一セザル現状ニ鑑ミ、實地臨牀上腦抗原ヲ以テ患者血清ニ就キ補體結合反應ヲナスニ當リ、其ノ必須前提條件タル罹患腦中ニ果シテ特異抗原物質ノ發生ガミラレ得ルヤ否ヤノ問題ハ充分再検討ニ値スルト信ジ、日本腦炎病毒島村株罹患「マウス」腦、セントルイス腦炎病毒罹患腦、正常腦ヨリ A, B 兩抗原ヲ作製シ、島村腦抗原ニヨリ免疫サレタ家兎血清中ニ、果シテ正常腦抗原ニ比シテ病毒腦抗原ニ特異的ニ作用スル抗體ガ出現シ得ルヤヲ檢索シタ。コノ際腦抗原ノ抗補體價ノ易變性ニ留意シ、又免疫前既ニ B 抗原ニ對シ家兎血清ガ示ス反應様態ヲ念頭ニフキ成績ヲ判定シタ。猶ホ從來本邦腦炎病毒ノ唯一ノ特異抗體トシテ承認サレテアル中和抗體ヲ補體結合性抗體ト並行的ニ檢索シ、兩抗體ノ消長ヲ動的ニ觀察シタ。

其ノ結果ハ次ノ如クデアル。

1. 免疫前既ニ健全家兎血清ハ A 抗原 (「マウス」腦 10 倍生理的食鹽水乳劑ヲ凍結融解シ、其ノ上清ヲ Seitz デ濾過セルモノ) ニハ反應陰性ナル

モ、B 抗原 (「マウス」腦 10 倍生理的食鹽水乳劑ノ遠心沈澱上清) ニハ反應陽性デ、且其ノ際 20 匹ノ家兎血清中 5 例ヲ除ク總テニ於テ正常腦抗原ヨリモ島村腦抗原ニ稍々優位ノ反應ヲ示スガ、血中中和抗體ハ殆ト全例ニ於テ陰性デアリ、且顯性感染ニヨル特異補體結合性抗體ノ產生モ考ヘラズカカル現象ハ非特異性反應ト解釋サレル。カク非特異性反應ニ於テモ稍々島村腦抗原ノ勝レテキルノハ、島村腦ガ病毒ヲ含ム故カ、或ハ他ノ原因ニヨルカハ不明デアル。

2. A 抗原免疫家兎血清ヲ長期ニ互リ觀察スルト、免疫前ハ島村腦、正常腦兩抗原ニ共ニ反應陰性デアリ、免疫後 8 週迄ハ兩抗原間ノ差ハ見出シ難イガ、9 週以後 12 週迄島村腦抗原ガ 1 桁優位ノ反應ヲ示ス。猶ホ免疫時抗體量ガ或ル一定値ニ達スレバ新ナル抗原ノ注射モ無效デアツタ。

3. B 抗原免疫家兎血清ヲ長期ニ互リ觀察スルト、免疫前 1 桁既ニ島村腦抗原ニ高キ反應ヲ示シタモノデハ、免疫後島村腦抗原ニ對シ正常腦ニ對スルトハ異ナル特異抗體ヲ產生シ得タトノ知見ハ得ラレナカツタガ、免疫前兩抗原ニ對シ同一反應ヲ呈シ、且免疫後抗體產生高度ニ達シタ家兎血清デハ 1, 7, 8 週ヲ除ク總テノ時期ニ島村腦抗原ハ正常腦抗原ニ比シ優位ノ反應ヲ示シタ。

4. 免疫後補體結合性抗體ト中和抗體ノ消長ヲ檢索比較スルト、A 抗原免疫家兎デハ兩抗體トモ符節ヲ合シテ免疫開始後 2 乃至 4 週ニ於テ最高ニ達スルガ、補體結合性抗體ガ 5 週ニ入ルヤ下降ヲ始メルノニ反シ、中和抗體ハ何等下降ヲ示サズ 12 週迄持續シテキル。B 抗原免疫家兎デハ補體結合性抗體ハ 2 乃至 3 週ニ於テ最高ニ達スルガ、中和抗體ハ之ヨリ 1 乃至 2 週遲レテ最高ニ達シ、且前者ヨリモ長ク繼續スルガ如クデアル。勿論補體結合性抗體ハ主トシテ正常腦成分ヘノ反應結果故、之ヲ以テ直チニ腦炎病毒ニ於ケル兩抗體ノ異同ヲ論ズルノハ早計デアルガ、家兎生體內デノ病毒ニ對スル中和抗體ノ產生機轉ト病毒ヲ含有スル「マ

ウス」腦組織へノ反應様態トヲ論ズルノニ興味ガアル。

5. 免疫血清ヲ島村腦, ルイス腦, 正常腦ヲ吸收シ, 以テ各抗原ヘノ反應變化ヲ窺フト, A抗原免疫家兎血清デハ吸收ハ充分起リ難ク, 且吸收ニヨル各抗原ヘノ反應低下ハ略ホ同様デアルガ, 陽性反應域ノ各稀釋度内デ反應程度ヨリ推スト4匹中2匹ノ家兎血清デハ島村腦抗原ニ對シ稍々特異ナル抗體ヲ產生シ得タカト思ハレル。之ニ反シB抗原免疫家兎血清デハ非吸收血清デハ島村腦抗原ヘノ特異性ハ見出シ難イガ, 吸收操作ニヨリ島村腦抗原ニ對スル特異抗體ノ產生ヲ明カニ認め得, 且4匹中2匹ノ家兎血清ニ於テハ島村腦抗原トルイス

腦抗原トノ間ノ類屬反應ヲ思ハスモノガアツキ, 猶ホカカル特異抗體部分ハ病毒自體ニヨリ產生サレルカ, 特異可溶性抗原物質ニヨルカハ今後ノ研究ニ俟タネバナラス。

拙筆スルニ當リ御懇篤ナル御指導, 御校閲ノ勞ヲ賜ハリタル恩師北山教授ニ滿腔ノ謝意ヲ表ス。又衛生學教室大川講師ノ御盡力ヲ得技ニ感謝ス。猶ホ本邦研究ノ學術振興會ノ援助ノ下ニナサレタモノデ詎シテ深謝ス。

(本論文ノ要旨ハ昭和17年1月日本學術振興會第3小委員會席上北山教授ニヨリテ發表サレタ。)

## 文 獻

1) 青木, 醫學研究, 第12卷, 841頁, 昭和13年。  
2) 金子, 東京醫事新誌, 第3006號, 3185頁, 昭和11年。  
3) 高木, 他3名, 東京醫事新誌, 第3075號, 716頁, 昭和13年。  
4) 高橋, 日本傳染病學會雜誌, 16卷, 22頁, 昭和16年。  
5) 高橋, 近刊。  
6) 竹内, 他7名, 東京醫事新誌, 第2968號, 384頁, 昭和11年。  
7) 竹内, 醫界展望, 第66號, 5頁, 昭和11年。  
8) 中村, 北海道醫學雜誌, 第15年, 2789頁, 昭和12年。  
9) 中村, 細菌學血清學検査法, 昭和16年。  
10) 西浦, 成醫會雜誌, 第58卷, 1161頁, 昭和14年。  
11) 西浦, 成醫會雜誌, 第58卷, 1352頁, 昭和14年。  
12) 西浦, 成醫會雜誌, 第58卷, 1876頁, 昭和14年。  
13) 平井, 北海道醫學雜誌, 第12年, 549頁, 昭和9年。  
14) 平井, 北海道醫學雜誌, 第12年, 579頁, 昭和9年。  
15) 藤井, 東京醫事新誌, 第3124號, 568頁, 昭和14年。  
16) 松田, 日本傳染病學會雜誌, 第15卷, 175頁, 昭和15年。  
17) 三田村, 他6名, 第11回聯合微生物學會記録, 254頁, 昭和12年。  
18) 三田村, 他4名, 東京醫事新誌, 第3030號, 1225頁, 昭和12年。  
19) Andrews, C. H. & Smith, W., z. n. (24).  
20) Bryan, W. R. & Beard, J. W., J. Infect. Dis., 68, 133, 1941.  
21) Casals, J. & Palacios, R., Science, 93, 162, 1941.  
22) Craigie, J. & Wischert, F. O., J. Exp. Med., 64, 803, 819, 1936.  
23) Craigie, J., Handbuch d. Virusforschung., 1106, 1939.  
24) Eaton, M. D., J. Immunol., 39, 43, 1940.  
25) Eaton, M. D. & Nicewonger, C. R., Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 45, 439, 1940.  
26) Fairbrother & Hoyle, z. n. Handbuch d. Virusforschung., 1128, 1939.  
27) Fleener, S., Clark, P. F. & Amoss, H. L., J. Exp. Med., 19, 205, 1914.  
28) Fleener, S. & Amoss, H. L., J.

Exp. Med., 38, 11, 1918. 29) Friedewald, W. F. & Kidd, J. G., J. Exp. Med., 72, 531, 1940. 30) Harrison, J. A., J. Immunol., 37, 233, 1939. 31) Hoffstad, R. E. & Pilcher, K. S., J. Infect. Dis., 65, 103, 1939. 32) Howitt, B. F., J. Immunol., 33, 235, 1937. 33) Hughes, T. P., J. Immunol., 25, 275, 1933. 34) Kolmer, J. A. & Freese, A. E., J. Immunol., 2, 327, 1917. 35) Kolmer, J. A. & Rule, A. M., J. Immunol., 29, 199, 1935. 36) Kraus, R. u. Michalka, J., Z. Immunit. forsch., 47, 504, 1926. 37) Neustaedter, M. & Banzhaf, E. J., J. Infec. Dis., 21, 515, 1917. 38) Parker, R. F. & Rivers, T. M., J. Exp. Med., 63, 69, 1936. 39) Parker, R. F., J. Exp. Med., 67, 361, 1938. 40) Raffel, S. & Schultz, E. W., J. Immunol., 39, 265, 1940. 41) Rivers, T. M., Ward, S. M. & Smadel, J. E., J. Exp. Med., 69, 31, 1939. 42) Röwner, P. H. u. Joseph, K., Münch. Med. Wochr., 57, 568, 1910. 43) Sabin, A. B., J. Immunol., 29, 73, 1935. 44) Schultz, E. W., Gebhardt L. P. & Bullock, L. T., J. Immunol., 21, 171, 1931. 45) Smadel, J. E., Baird, R. D. & Wall, M. J., Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 40, 71, 1939. 46) Smadel, J. E., Baird, R. D. & Wall, M. J., J. Exp. Med., 70, 53, 1939. 47) Smadel, J. E., Wall, M. J. & Baird, R. D., J. Exp. Med., 71, 43, 1940. 48) Takaki, J., Bonis, A. u. Koref, O., Z. Immunit. forsch., 47, 431, 1926. 49) Webster, L. T. & Fite, G. L., z. n. Zbl. Bak. Ref., 113, 573, 1934. 50) Webster, L. T., Fite, G. L. & Clow, A. D., J. Exp. Med., 62, 827, 1935. 51) Wischert, F. O. & Craigie, J., J. Exp. Med., 64, 831, 1936.

*Aus der Medizinischen Klinik der Med. Fakultät Okayama.*

(Vorstand: Prof. Dr. K. Kitayama)

## Experimentelle Studien über die Komplementbindungsreaktion bei der japanischen Sommerencephalitis.

Von

Dr. Sunao Wada, Dr. Keiji Takahasi und Dr. Kazuo Yamane.

*Eingegangen am 11. Dezember 1942.*

In Anbetracht der gegenwärtigen Lage, dass bezüglich der Spezifität der Komplementbindungsreaktion des japanischen Sommerencephalitisvirus die Ergebnisse verschiedener Forscher im Tierexperiment noch nicht ganz zusammenfallen, haben die Verf. bei mit Encephalitis infizierten weissen Mäusen eine Nachprüfung nach der Frage vorgenommen, ob spezifische Antigene im Gehirn dieser encephalitischen Mäuse wirklich zu finden sind.

Als Antigen diente dabei einmal das Filtrat, welches, unten A-Antigen genannt, dadurch gewonnen wurde, dass zuerst durch Zusatz physiologischer Kochsalzlösung zum Gehirn encephalitischer sowie gesunder Mäuse eine 10%ige Emulsion hergestellt wurde, deren überstehende Flüssigkeit, die durch mehrmaliges Einfrieren und Auftauchen der Emulsion entstanden war, durch den Seitz-Filter E. K. filtriert wurde. Anderes Mal wurde zunächst ebenfalls durch Versetzung des Mäusegehirns mit physiologischer Kochsalzlösung eine 10%ige Emulsion hergestellt, welche dann in einer Zentrifuge mit einer Geschwindigkeit von 3000 Tourenzahl pro Minute 30 Minuten lang zentrifugiert und die dadurch gewonnene überstehende Flüssigkeit als B-Antigen benutzt wurde.

Das in Anwendung gezogene Immuns Serum bestand aus Sera der 20 Kaninchen, welche mit je A- und B-Antigen der Gehirne der die japanische Encephalitis erlittenen Mäuse 10 Mal immunisiert worden waren. Die Technik der Komplementbindungsreaktion richtete sich nach dem Verfahren von Kolmer. Ganze besondere Beachtung wurde dabei der Labilität antikomplementärer Wirkung der Antigene geschenkt und bei der Beurteilung der Ergebnisse wurde die Reaktion, welche das Kaninchenserum gegenüber dem B-Antigen bereits vor der Immunisierung zu zeigen hatte, genügend in Rücksicht genommen. Ferner haben die Verf. im Parallelismus zu den komplementbindenden Antikörpern auch virusneutralisierende Antikörper untersucht. Die Ergebnisse waren wie folgt:

1) Das Serum normaler Kaninchen reagierte auf das B-Antigen bereits vor der Immunisierung. Was den Grad der Reaktion anbetrifft, so ist festgestellt worden, dass bei den Sera von 15 unter den 20 Kaninchen das Antigen, welches aus dem Gehirn der die japanische Encephalitis erleidenden Mäuse gewonnen wurde (unten wird dieses

Antigen kurz als J. E. Antigen bezeichnet), im Grad der Reaktion das aus dem Gehirn normaler Mäuse erhaltene Antigen (N. Antigen) einigermaßen übertrifft. Mit Rücksicht auf die Tatsache, dass im Serum normaler Kaninchen fast keine virusneutralisierenden Antikörper enthalten waren und dass bei diesen Kaninchen eine latente Infektion durch Encephalitisvirus nicht möglich war, ist es kaum anzunehmen, dass das J. E. Antigen durch sein Überwiegen in der Reaktion über das N. Antigen eine spezifische Reaktion darstelle. Überhaupt muss es dahingestellt bleiben, ob das Verhältnis, dass das J. E. Antigen auch in dieser unspezifischen Reaktion das N. Antigen übertrifft, daher komme, weil das J. E. Antigen das Virus enthält oder ob noch andere Gründe dafür vorhanden sind.

2) Aus der in einem längeren Zeitraum vorgenommenen Untersuchung der mit A-Antigen immunisierten Kaninchensera ging hervor, dass bis zur 8. Woche nach der Immunisierung kein Unterschied zwischen dem J. E. Antigen und dem N. Antigen in der Reaktion auf die Sera zu konstatieren war, während von der 9. bis zur 12. Woche nach der Immunisierung sich das J. E. Antigen in der Reaktion als ein Grad höher als das N. Antigen erwies.

3) Eine langfristige Untersuchung der mit B-Antigen immunisierten Kaninchensera ergab, dass bei einem Kaninchen das J. E. Antigen ebenso wie das obige auf die Sera stärker reagierte als das N. Antigen, dass aber bei einem anderen Kaninchen irgendein Unterschied in der Reaktion zwischen den beiden Antigenen kaum feststellbar war.

4) Wenn man beiden immunisierten Kaninchensera das Schicksal der komplementbindenden Antikörper dem der virusneutralisierenden Antikörper gegenüberstellt, so liegt die Annahme nahe, dass die letzteren in viel längerer Zeit ihren höchsten Wert behalten können.

5) Aus der Untersuchung der Reaktionsveränderungen der immunisierten und mit Absorptionsverfahren manipulierten Kaninchensera in der Gegenwart des einen oder des anderen Antigens stellte sich heraus, dass beim Gebrauch des A-Antigens keine Abweichung des einen von dem anderen Antigen in der Reaktion auf die Sera beobachtet wurde. Beim Gebrauch des B-Antigens hingegen trat unverkennbar deutlich hervor, dass in den immunisierten Kaninchensera spezifische komplementbindende Antikörper für J. E. Antigen gebildet worden waren. Die Frage aber, ob diese komplementbindende Methode zur praktischen Diagnostik der Patienten anwendbar ist, muss weiteren klinischen Untersuchung vorbehalten bleiben. (Autoreferat)