

Trypanosoma gambiense のマウス体内における 抗原変異機作について

中 林 敏 夫

大阪大学微生物病研究所 寄生虫原虫学部 (部長 森下 薫教授)

(指導 猪木正三教授)

(昭和30年11月2日受領)

まえがき

Trypanosoma の抗原変異はきわめて興味深い現象として知られている。この原虫が化学療法剤の検定に用いられた今世紀初頭以来、いったん治癒した後に何日かの潜在期間を経て自然再発を来した場合、この再発株が抗原変異株である事は多大の関心を集めていた。これに関する報告としては Franke (1905), Ehrlich (1909), Ehrlich et al (1909), Levaditi et Mc Intosh (1910), Neuman (1911), Ritz (1916), Mutermilch et Salomon (1928), Lourie et O'Connor (1937) 等があるが、その中で変異機作をめぐる今日まで対立する見解となっているのは Ehrlich 等の適応説と Levaditi 等の突然変異説である。

実験動物体内での潜在期間中の原虫の所在及び変異の様相については、まだ十分な知見は得られておらない。これは供試原虫である *T. gambiense*, *T. brucei* あるいは *T. equiperdum* 等の培養がきわめて困難な事や、動物体内での特殊な発育形態が知られていない事等による実験操作上の不便さのゆえや、遺伝学的解析が不備であった事等に因るものと思われる。

猪木等 (1949) (1952) (1953) は *T. gambiense* を用いて抗原型同様に agglomeration を応用し、再発抗原型を統一し、変異方向に規則性を与え、更に *in vitro* において各種の検討を加え、この変異が対応する抗体に対する原虫の適応変異であろうとの根拠を呈出した。

また、Paramecium の抗原変異についての Sonneborn 一派の研究 Ephrussi (1952), Beale (1954) は、原虫における細胞質遺伝学の新しい研究分野を開拓し、

Toshio Nakabayashi: On the mechanism of antigenic variation in *Trypanosoma gambiense* in mouse. (Department of Parasitology, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University.)

輝かしい業績を示している。

この観点に立つて、私は感染マウス体内における人血清治療後から再発までの潜在期間中の原虫の動向、すなわち、いつ、どこで、どの様にして抗原変異が行われるかを知る目的でこの実験を行った。

実験材料及び実験方法

使用した *T. gambiense* TR 1 株は当教室でマウス累代接種により保存中のものである。原虫接種、人血清による治療、抗血清採取、凝塊反応術式等の方法はおよそ既報、猪木等 (1949), (1952) の通りであり、ここには略記するに止める。

マウスへの原虫接種は感染マウスの尾端部よりの血液を材料とし、新マウスに腹腔内注射を施した。抗血清採取は毛細管法により尾端血液からか、断首し滴下する血液から血清を分離した。凝塊反応はスライド上に抗血清と感染マウス尾端血液とを混合し、顕微鏡下に原虫の集塊状態をみて判定した。本実験での治療は血液中の原虫数が鏡検 (320 倍) で1視野20~50に達した頃に新鮮正常人血清の0.15~0.3 ccを腹腔内に注射した。(より大量を注射すると完全治癒の傾向が強くなり、再発機作を探る目的に沿わなくなる。) 治療後24時間以内に原虫は流液中から消失するのが普通であるが、なお原虫が検出される時には再治療を行うかまたは実験外とした。

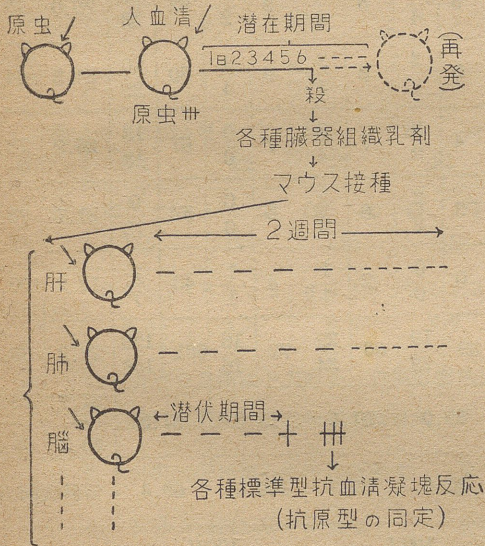
治療後のマウスは治療翌日から数えて1~9日の間の任意の時期を選んで殺し、各種の臓器または組織攪剤を作り、その各を健常マウスに皮下接種を行った。この期間を選んだのは、現在までの再発例約400の大半がこの期間中に観察されているからである。接種材料は脳、肺、肝、脾、腎、心、膵、血液の他に、背髄、胸骨部、大腿部または腹部筋肉、横隔膜等であるが、これらの中で1例の実験にはおよそ6~8種の材料を任意選択した。血液は殺す前の尾端部血液の約7~10滴を用いたが、1

部は断首時の滴下血液を使用した。他の材料はほぼ同大 (約 (0.5cm)³ を規準とした) のものを滅菌乳鉢中で磨碎し、生理的食塩水乳剤として用いた。各材料を注射されたマウスの尾端部血液を接種後 2 週間連日または隔日に鏡検し、出現した原虫についてあらかじめ準備した標準型抗血清との間に凝塊反応を施し、その抗原型を同定し変異の有無を判定した。

マウスはすべて体重15g 前後のものである。なお成績中の O, R₁, R₂ 等の記号は抗原型の表示として用いたもので O は原株, R は変異株で、数字はそれを更に分類するものである。

実験過程の 1 例を図示すると第 1 図となる。

第 1 図 実験方法



実験成績

1. 各日別及び材料別の感染及び変異成績

各日別及び材料毎に実験数、感染数及び変異数を表記すると第 1 表となる。ただし、例数の少ない材料は一括して他の項に示した。

1. 各日毎の感染及び変異成績

日毎に成績を通覧すると感染率は第 1 日 47.9%, 第 2 日 16.8%, 第 3 日 10.7% と低下するが第 4 日から 8 日までは逆に上昇の傾向を示し、第 9 日は再び低下している。この日毎の感染率の各材料間に見られる差は、検定により有意のものとは考えられなかった。

感染率の多少がマウス体内における当日の原虫数の多少を示すものとすれば、第 1 日は鏡検で検出できないが実際にはマウスのこれら臓器組織中に原虫はかなり多く

生存している事になる。第 2, 3 日と原虫は減少するが第 4 日以後は逆に増加する。この第 4 日以後は既報の様にマウス体内の抗体量が急速に増加しつつあるか、または最高値に達した時期に相当し、したがってこの時期に増殖する原虫は当然抗原型変異株、すなわち再発原虫でなければならぬ。この事は変異率が第 1 日から第 5 日へと急上昇し、以後ははなはだしい変動を示さずに持続する事からも首肯できる。この感染率及び変異率の日毎の変動は接種材料の各についても同様の傾向が察知しえられる。

2. 各接種材料別の感染及び変異成績

接種材料別に全日数を通じて成績を見ると感染率及び変異率は第 1 表に示す値をとる。接種材料間にはこれら両者の値にそれぞれ若干の差異が見られるが、等質性検定の結果、それらは共に有意の差を示すものとは考えられず、したがって感染率及び変異率は各の総合計率及びその 98% 信頼区間 27.3% ($31.7 \geq p \geq 23.3\%$) 及び 69.4% ($76.5 \geq p \geq 60.9\%$) によって代表される。ただ、変異率が感染率の比較的小さい脾、心等に高い傾向を示すのは、抗原変異遂行の前後における原虫の分布の差異を表わすものとも思われる。

2. 治療後の潜在原虫の所在

治療より再発までの潜在期間中の原虫の所在については Moore et Breinl (1907), Ehrlich (1909), Ritz (1916), Mutermilch et Salamon (1928) 等の報告があるにすぎないが、少なくとも *T. gambiense* についてはマウス体内での *leishmania* 型の發育環は知られていない。そこで本成績をこの点から検討した。

第 1 の検討は材料別感染率によって与えられる。感染率の高い臓器組織中程原虫潜在率が高い事が予測されるが、前記の様に感染率間には有意な差が認められず、たゞ変異前後の原虫の分布に若干の差異が考えられるのみである。

第 2 の検討は材料別平均潜伏日数に基づくものである。(第 2 表)

平均潜伏期間とは各接種材料を新しいマウスにそれぞれ注射した後、そのマウスの流血中に原虫を始めて検出した日までの期間の全感染例についての材料別平均日数である。(治療後再発までの日数は潜在期間としてこれと区別した。) ゆえにこの値の小さい程その材料中の原虫数が多いと考えられる。材料別全例平均日数間には 4.3 より 5.0 までの差が見られるが、等平均値検定によれば有意の差とは認められない。また変異例及び不変異

第1表 日別及び接種材料別の感染及び変異成績

日数	1		2		3		4		5		6		7		8		9		計		感染率%	変異率%
	材料	E	V	E	V	E	V	E	V	E	V	E	V	E	V	E	V	E	V			
血液	7	$\frac{0}{4}$	14	$\frac{0}{1}$	18	$\frac{1}{2}$	6	$\frac{1}{1}$	14	$\frac{6}{6}$	11	$\frac{3}{4}$	4	$\frac{2}{2}$	8	$\frac{4}{4}$	10	$\frac{2}{2}$	92	$\frac{19}{26}$	28.3	73.1
脳	6	$\frac{0}{4}$	10	$\frac{0}{1}$	15	$\frac{0}{2}$	7	$\frac{1}{1}$	6	$\frac{1}{1}$	12	$\frac{2}{2}$	6	$\frac{3}{4}$	9	$\frac{4}{5}$	10	$\frac{3}{3}$	81	$\frac{14}{28}$	28.4	60.9
肺	5	$\frac{0}{2}$	11	$\frac{0}{2}$	14	$\frac{2}{4}$	6	$\frac{1}{3}$	11	$\frac{3}{3}$	13	$\frac{3}{3}$	6	$\frac{3}{4}$	9	$\frac{4}{5}$	9	$\frac{2}{2}$	84	$\frac{18}{28}$	33.3	64.3
肝	7	$\frac{0}{3}$	13	$\frac{1}{3}$	15	$\frac{0}{0}$	7	$\frac{2}{3}$	10	$\frac{3}{3}$	11	$\frac{2}{2}$	5	$\frac{2}{3}$	9	$\frac{4}{5}$	8	$\frac{2}{2}$	85	$\frac{16}{24}$	28.2	66.7
脾	7	$\frac{0}{2}$	16	$\frac{1}{3}$	15	$\frac{1}{1}$	8	$\frac{2}{3}$	11	$\frac{2}{2}$	12	$\frac{2}{2}$	6	$\frac{3}{4}$	8	$\frac{4}{4}$	9	$\frac{2}{2}$	92	$\frac{17}{23}$	25.0	73.9
腎	6	$\frac{0}{5}$	9	$\frac{1}{2}$	13	$\frac{1}{2}$	7	$\frac{1}{2}$	11	$\frac{2}{2}$	12	$\frac{2}{2}$	5	$\frac{2}{2}$	8	$\frac{3}{4}$	9	$\frac{4}{4}$	80	$\frac{16}{25}$	31.3	64.0
心	5	$\frac{0}{1}$	10	$\frac{1}{3}$	11	$\frac{0}{1}$	6	$\frac{2}{2}$	7	$\frac{2}{2}$	10	$\frac{3}{3}$	4	$\frac{2}{2}$	7	$\frac{3}{4}$	7	$\frac{0}{0}$	67	$\frac{13}{18}$	26.9	72.2
膝	4	$\frac{0}{2}$	8	$\frac{1}{2}$	10	$\frac{1}{1}$	4	$\frac{1}{1}$	7	$\frac{1}{1}$	9	$\frac{1}{1}$	3	$\frac{2}{2}$	6	$\frac{2}{2}$	6	$\frac{0}{0}$	57	$\frac{9}{12}$	21.1	75.0
他	1	$\frac{0}{0}$	10	$\frac{0}{0}$	11	$\frac{0}{0}$	1	$\frac{0}{0}$	7	$\frac{2}{2}$	7	$\frac{3}{3}$	0	$\frac{0}{0}$	2	$\frac{1}{1}$	4	$\frac{1}{1}$	43	$\frac{7}{7}$	12.2	100.0
計	48	$\frac{0}{23}$	101	$\frac{5}{17}$	122	$\frac{6}{13}$	52	$\frac{11}{16}$	84	$\frac{22}{22}$	97	$\frac{21}{22}$	39	$\frac{19}{23}$	66	$\frac{29}{34}$	72	$\frac{16}{16}$	681	$\frac{129}{186}$	27.3	69.4
感染率%	47.9		16.8		10.7		30.8		26.2		22.7		59.0		51.5		22.2		27.3		(31.7 ~ 23.3)	(76.5 ~ 60.9)
変異率%	0		29.4		46.2		68.8		100.0		95.5		82.6		85.3		100.0		69.4		信頼度98%	

註 1. E: 実験数 I: 感染数 V: 変異数 感染率 = $\frac{100 I}{E}$ 変異率 = $\frac{100 V}{I}$
 2. 材料別感染率の等質性検定 $\chi^2=11.31$ (d.f. 8, $P_r(\chi^2 \geq 11.507) = 0.05$)
 3. 材料別変異率の等質性検定 $\chi^2=5.27$ (" ")

例毎の検定の結果も同様に等平均値の仮説は棄てられない。(第2表, 註2, 3, 4) ゆえに平均潜伏日数は各の平均値及び95%信頼区間, すなわち全例 4.8日 ($5.10 \geq m \geq 4.50$ 日), 不変異例 5.6日 ($6.22 \geq m \geq 4.98$ 日) 及び変異例 4.4日 ($4.72 \geq m \geq 4.08$ 日) によつて代表される。次に全変異例及び全不変異例の平均日数間には明らかに有意の差が認められ, 前者は後者より短期間であるといえる。(第2表, 註5) これは前者が変異原虫の増殖中の材料に因るのに反し, 後者が不変異原虫の急速な消失途上の材料を基とするものである事によつて説明しえる。

第3の検討は1種または2種材料のみからの感染例を算出する事によつて得られる。これは数種の材料をそれぞれ接種されたマウス中でただ1種または2種の材料からのみ感染した例数を材料別に算出したもので, この数の多い程その材料中にのみ原虫が潜在する機会が多い事を示すものである。1種材料のみの感染数は血液3, 脳3, 肺6, 腎1で他は無く, 2種材料の場合は血液3, 腎3, 脳2, 脾1, 心1その他は無く, この結果のみからでは血液, 脳, 肺, 腎等に潜在の機会が多いと言える。

しかし以上の考察を総合すれば, この原虫潜在場所を

第2表 接種材料別の原虫潜伏日数

日 数	接 種 材 料										計	
	血 液	脳	肺	肝	脾	腎	心	脾	他			
1	2			1		1		1				7
2	4	1		1		1			1	1		8
3	1 3	1 2	1 1	4 1	4 1	2 1	2 3	3 3		2	2	22
4	1 3	2 7	4 4	5 3	4 2	6 1	4 1	3 3		3	1	36
5	5	2 1	1 1	4 4	3 1	4 3	6 6	2 1	3		2	30
6	2		1 2	1 3	4 4	3 3	1 1	2 2	1			13
7	2 1	1 1			1 2	1 1	1 3	2 2	1		2	8
8	1	1			1							1
9	1	1			1		1					1
10					1			1				2
11		1 1	1									1
12												
13				1								1
例 数	7 19	9 14	10 18	8 16	6 17	9 16	5 13	3 9		7	57 129	
計	26	23	28	24	23	25	18	12		7	186	
日 数	42 71	56 65	60 80	41 71	30 76	46 72	31 57	14 41		34	320 567	
計	113	121	140	112	106	118	88	55		34	887	
平均日数	6.0 3.7 4.3	6.2 4.6 5.3	6.0 4.4 5.0	5.1 4.4 4.7	5.0 4.5 4.6	5.1 4.5 4.7	6.2 4.4 4.9	4.7 4.6 4.3		4.9	5.6 4.4 4.8	

- 註 1. 各列の左側は不変異例，右側は変異例数を示す。
2. 材料別不変異例の等平均値検定 $F = \frac{4.15}{2.37} = 1.75$ (d.f. $\frac{49}{7}$ $P_r(F \geq 3.322) = 0.05$)
3. 材料別変異例の等平均値検定 $F = \frac{6.02}{3.14} = 1.92$ (d.f. $\frac{8}{120}$ $P_r(F \geq 2.016) = 0.05$)
4. 材料別全例の等平均検定 $F = \frac{4.37}{1.67} = 2.62$ (d.f. $\frac{177}{8}$ $P_r(F \geq 2.962) = 0.05$)
5. 全不変異例と全変異例の等平均値検定 $F = \frac{58.72}{3.96} = 14.83$ (d.f. $\frac{1}{184}$ $P_r(F \geq 6.775) = 0.01$)
6. 各総平均日数の 98% 信頼区間，不変異例 $6.22 \geq m \geq 4.98$ 変異例 $4.72 \geq m \geq 4.08$
 全例 $5.10 \geq m \geq 4.50$

簡単に推定する事は不可能と言わねばならず，また trypanosoma 型以外の形態が認められていない事からも，本原虫は潜在期間中も流血中やその他の体液中あるいは各種臓器組織中の毛細血管腔内に生息していると解釈するのが最も妥当と思われる。

3. 各実験例における感染原虫の抗原型

第 3, 4 表にその 2 例を示す様に 1 回の実験例でそれぞれのマウスに出現した原虫はすべて同一の抗原型を示す。換言すれば，治療後のある時期のマウス体内の原虫は常に同一抗原型を有する。これは変異機作を論ずる上

にきわめて興味深い事実で，原虫適応説の 1 根拠ともなるほか，これに基づいて第 1 表とは別に日別の成績をまとめる事ができる。

4. 日別感染及び変異成績

第 5 表は毎日のマウス体内の原虫の存否及び抗原型変異の有無を第 1 表より簡単に表現したものとなる。

既述の様に第 4 日以後の感染は変異原虫が主役となる事は変異率からも首肯できる。ゆえに第 1~5 日頃間の感染率の変動は変異前後の原虫の消長に因るものと考えられる。第 6, 7, 8 日の各 1 例の不変異感染例はこ

の時期まで原虫が不変異のまま潜在しえる可能性を示したものと言えよう。

5. 自然再発を基準とした実験成績

自然再発 438例の人血清治療後の各日別の累積頻度及

第3表 実験 45 (不変異例)
マウス No. 304 (抗原型 R₂)

30日/10月 (原虫接種), 1/11 卍 (人血清 0.2 cc),
3/11 (殺)

マウス	材料	接種日	検査日												
			4	5	6	7	8	10	12	14	16	18			
1	脳	3日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	肺	〃	-	-	-	+	卍 (R ₂)								
3	肝	〃	-	-	-	+	卍 (R ₂)								
4	脾	〃	-	-	-	+	卍 (R ₂)								
5	腎	〃	-	-	-	+	卍 (R ₂)								
6	膀胱	〃	-	+	卍 (R ₂)										
7	血	〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	心	〃	-	-	-	+	卍 (R ₂)								

第4表 実験 63 (変異例)
マウス No. 316 (抗原型 O)

10日/11月 (原虫接種), 15/11 (人血清 0.2 cc),
16/11 -, 20/11 -, 23/11 (殺)

マウス	材料	接種日	検査日										
			26	27	28	29	30	2/12	4	7			
1	脳	23日	-	+	卍 (R ₂)								
2	肺	〃	+	卍 (R ₂)									
3	肝	〃	-	-	+	卍 (R ₂)							
4	脾	〃	-	-	+	卍 (R ₂)							
5	膀胱	〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	血	〃	+	卍 (R ₂)									
7	腹筋	〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

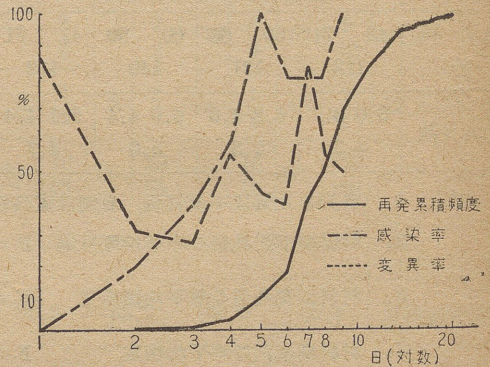
第5表 日別感染成績及び変異成績

日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	計
実験数	7	16	18	9	14	13	6	9	10	102
感染数	6	5	5	5	6	5	5	5	5	47
感染率 %	85.7	31.3	27.8	55.0	42.8	38.5	83.5	55.0	50.0	46.1
変異数	0	1	2	3	6	4	4	4	5	29
不変異数	6	4	3	2	0	1	1	1	0	18
変異率 %	0	20.0	40.0	60.0	100.0	80.0	80.0	80.0	100.0	61.7

び第5表の感染率及び変異率を図示すると第2図となる。

日別再発頻度は 8.3日を頂点とする対数正規型分布をとる事が推測されたが、適合度検定の結果、その仮説は棄却された。しかしその値により日毎のおよそその変動を知る事ができる。再発数は第4, 5日より急速に増加し、第8~9日を頂点として減少する。変異率が第2~5日間に急上昇するのはこの期間中に抗原変異が起る機会が急速に増加する事を示している。感染率は第2, 3日と著明に下降し、第4日以後はやや上昇に転じている。この下降期は不変異原虫の死滅期に当り原虫は減少の一途をたどるが、第3日頃を移行期の頂点として抗原変異が起るのである。マウス体内での変異とその増殖による再発との間には当然2~3日の増殖期間が必要である。ゆえに再発累積頻度曲線と変異率曲線とは2~3日のずれをもつて相重なるものと考えられ、第2図は明瞭にその事実を裏づけている。

第2図 自然再発頻度を基準とした変異及び感染率



日数	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11-15	16-20	計
再発数	1	1	14	31	33	97	42	87	29	86	17	438

考察及び綜括

Trypanosoma の再発に伴う抗原型変異の中心問題として興味を持たれたことがらは、マウス体内のいつ、どこで、どの様にして変異が起つたかの疑問であつた。私はこの実験でその幾分かをでも解明しようと試みた。

一度変異した原虫はマウス累代接種により永続的にその抗原型を維持し続けるゆえに、この変異機作の説明には遺伝学的考慮を踏まずしてはその具体性の乏しきを補いえなかつた。古くから両立する見解は Ehrlich の適応説と Levaditi の淘汰説である。Ehrlich 等によると、治療後の原虫は可級の抗体の作用を受け難いどこかに逃避し、抗体の作用に抗して積極的に自らの抗原型を変異するとの考であり、新 *Rezeptoren* 生成を以てその説明の論拠とし、いわゆる Ehrlich's method 及び *re-infection test* がこの見解の基礎となつている。他方、Levaditi 等は当初より混在する *spontaneous mutant* である抗体抵抗性原虫が再発原虫の由因であるとし、抗体は単なる淘汰条件としてのみ意義あるものとした。以来この両説をめぐる多くの論説を見る事ができる。

最近、猪木等は再発株の種類や出現頻度あるいは変異の方向性を統一し、*in vitro* において抗血清が変異を誘導する事実を認め、原虫適応説に 1 論拠を与えた。

本成績で治療後のある時期には常に同一抗原型が出現し、決して混在しない事実(第 3, 4 表)は少なくとも無方向に起る突然変異によるとしては説明し尽しえず、むしろ抗体に抗して原虫が同時に同一方向の変異を遂行したと考える方がより妥当と思われる。

今日まで *T. gambiense* に関しては *leishmania* 型の発育環が確認されていないために再発までの潜在期間中の原虫の所在については明らかでない。Moore et Breinl (1907) はいわゆる *latent body* となつて造血臓器中に残存するものとして、変異及び再発もこれによつて説明した。また Minchin は *chromidial buds*, Henry et al は *infective granules* なる特殊な形態の存在を呈出した。しかし Mutermilch et Salamon (1928) は原虫の主要な生息場所は血液であるとし、その淘汰説主張の寄り所とした。

今日、これらの特殊な形態の存在は認められるに至らず、また原虫の変性途次の形態とも見られている。本実験でも原虫の特殊な潜在部位を認める事はできず、むしろ血液その他の体液中あるいは組織内毛細血管中に広く分布するもの様に思われた。この潜在部位についての考察と先に述べる抗体適応の考察とは互に相容れぬもの

を蔵する様であるが、少なくとも抗原変異誘導因子として抗体の存在は重要な環境条件たる事は疑の余地がない。原虫の抗原変異については *Paramacium aurelia* において Sonneborn 等が確立した細胞質遺伝の新しい観点より考察されねばならず、本原虫についても *nucleo-cytoplasmic relation* の立場よりその変異が究明されるべきである。

変異時期については成績を綜括して次の様に表現しえる。治療後の原虫は多くの場合、第 2, 3 日まで急速に減少し(完全治癒の場合は原虫は消滅する。), 第 3 日前後を頂点として再び増加に転じる。抗原変異はこの最減少期頃より第 5 日の間に遂行され、その 2~3 日後に自然再発となる。ゆえに第 3 日以後の原虫増加は変異原虫に由来する。またこの時期はマウス体内に初めの感染原虫と同型の抗体が急速に増加し、ある時期に当るが、変異株はその抗体になんらの抵抗を受ける事なく増殖し再発となるのである。

不変異原虫が第 7, 8 日頃まで残存しえる事は潜在原虫が不変異のまま存続しえる可能性を示すものと考えられ、これが長期日後の再発の一由因でもあろうが、果してどのような条件下に残存しえたかは明らかではなく、なお追求されねばならぬものであろう。

むすび

T. gambiense 感染マウスの人血清治療後から自然再発までの原虫潜在期間中の原虫の所在及び抗原変異機作を探索し次の結論を得た。

1. 接種材料別感染率及び変異率はそれぞれ 27.3% 及び 69.4% で示される。材料別平均潜在日数は全例 4.8 日、不変異例 5.6 日、変異例 4.4 日である。不変異例と変異例間に認められる有意の差は、原虫減少期と増加期の材料差に因るものと推測される。

2. 治療後の潜在原虫の所在を明確に指摘する事はできなかったが、これはむしろ血液及びその他の体液あるいは組織内毛細血管腔内等に広く分布し生息するものと考えられる。

3. 原虫数は治療後第 2~3 日の間は急速に減少しつづけるが第 4 日以後は逆に増加の傾向に転じる。

4. 原虫数の最減少期頃より第 5 日頃に原虫の抗原変異は遂行され、以後の原虫数の増加は変異原虫の増殖に因るものである。この推定の正しさは日別自然再発累積頻度曲線により裏づけられた。

5. 治療後のマウス体内の原虫は常に同一の抗原型を示し、異抗原型原虫が混在する事はない。

6. 時に原虫が治療後第7, 8日頃まで不変異のまま潜在する場合がある。

7. マウス体内での原虫の抗原変異は対応する抗体への適応現象と考える事ができるが, その詳細な分析や変異方向に関与すべきマウス体内条件等については今後の解明を待たねばならない。

稿を終るに当り, 御懇篤な御指導及び御校閲を賜った森下薫教授並びに猪木正三教授に深謝し, また種々の有益な御助言をいただいた伏見純一博士及び尾崎文雄, 福喜多重光両氏に感謝します。

本研究は文部省科学研究費により支弁される事が多大であつた。附記して謝意を表する。(猪木正三)

本論文要旨は第21回日本寄生虫学会総会において発表した。

文 献

- 1) Beale, G. H. (1954): Genetics of *Paramecium aurelia*. Cambridge Univ. Press. — 2) Browning, C. H. and Mackie, T. J. (1949): Textbook of Bacteriology. Oxford Univ. Press, 673. — 3) Ehrlich, P. (1909): Über Partialfunktion der Zelle. Münch. Med. Woch., 56, 217-222. — 4) Ehrlich, P., Roehl, W. und Gulbrausen, R. (1909): Über serumfeste Trypanosomenstämme. Bemerkungen zu der Arbeit von Levaditi und Mutermilch. Ztschr. f. Immunitätf., 3, 296-299. — 5) Ephrussi, B. (1952): Nucleo-cytoplasmic relation in microorganisms. Oxford Univ. Press, 51-78. — 6) Franke, E. (1905): Über Trypanosomentherapie. Münch. Med. Woch., 52, 2059-2060. — 7) 猪木正三, 北浦敏行, 中林敏夫, 黒河内寛(1949): 原虫 *Trypanosoma gambiense* の免疫学的変異に関する研究. 第1報. 阪大医誌. 1(3), 29-38. — 8) Inoki, S., Kitaura, T., Nakabayasi, T. and Kurogochi, H. (1952): Studies on the immunological variations in *Trypanosoma gambiense*. Med. J. Osaka Univ., 3(2, 3), 357-371. — 9) Inoki, S. (1952): A new experimental method and genetical interpretation on the antigenic variation in *Trypanosoma gambiense*. Med. J. Osaka Univ., 3(1), 81-86. — 10) Inoki, S., Kitaura, T., Kurogochi, Y., Osaki, H. and Nakabayasi, T. (1952): Genetical studies on the antigenic variation in *Trypanosoma gambiense*. Japanese J. Genetics, 27(3, 4), 85-92. — 11) 猪木正三(1952): 原虫の細胞質遺伝(抗原変異の問題を中心に) I, II. 生物科学 4(1, 2), 9-16, 63-67. — 12) 猪木正三(1953): 生物の変異性. 岩波. 60-74. — 13) 猪木正三(1953): 細胞化学シンポジウム I. 丸善. 133-148. — 14) Levaditi, C. et Mc Intosh, J. (1910): Mécanisme de la création de races de trypano-

somes résistances aux anticorps. Bull. Société Path. Exot., 3, 368-376. — 15) Lourie, E. M. and O'Connor, R. (1937): A study of *Trypanosoma rhodesiense* relapse strains in vitro., Ann. Trop. Med. Parasit., 31, 319-340. — 16) Mutermilch, S. et Salamon, E. (1928): Contribution à l'étude du mécanisme de la création des races des Trypanosomes du Nagana anticorps-résistantes. Compt. Rend. Soc. Biol., 98(1), 345-347. — 17) Mutermilch, S. et Salamon, E. (1928): Contribution à l'étude du mécanisme de la crise chez le Cobaye Trypanosomié. Compt. Rend. Soc. Biol., 98(1), 348-350. — 18) Neuman, R. (1911): Zur Kenntnis der Immunität bei experimenteller Trypanosomeninfektion. Ztschr. f. Hyg. und Infektionskr., 69, 109-134. — 19) Ritz, H. (1916): Über Rezidive bei experimenteller Trypanosomiasis. Arch. f. Schif-u-trop-hyg., 20, 397-420. — 20) Salvin-Moore, J. E. et Breinl, A. (1907): The cytology of the Trypanosomes. Ann. Trop. Med. Parasit., 1, 441-481.

Summary

The relapse strains of *T. gambiense* in mice are always differentiated from the original one by either agglomeration or the other serological tests. Regarding to this antigenic variation in *T. gambiense*, adaptation theory by Ehrlich and selection theory by Levaditi have set up an opposition since the beginning of this century. Inoki and his colleagues gave the results in which the variation could be induced directly by antiserum in vitro as well as in vivo and the conclusion that this should be explained by the consideration of the cytoplasmic inheritance.

To solve the questions when, where and how this antigenic variation in mouse body can be conducted in the latent period after the temporary cure with the human serum injection, the following experiments were carried out. The saline emulsions of various organs or tissues of the mouse treated with human serum were inoculated separately in normal mice and their blood were examined for two weeks. And if the parasites appeared in these mice, they were subjected to the type determined by agglomeration.

The results obtained were itemized below:

- 1) The parasites do not invade into the organ- or tissue-cells.
- 2) After the serum injection, the parasites disappeared quickly from the blood of mouse, but increased from 3rd or 4th days. This in-

crease was found to be caused by antigenic variants.

3) Occasionally, it was found that the parasites had remained invariably in mouse for over 7 to 8 days.

4) It was assumed that the antigenic variation in *T. gambiense* should be understood by the adaptation to antiserum. In further studies,

however, it will be necessary to analyse it in detail.

5) The infection rate of each of the inoculated materials is represented by 23.3 per centages and the variation rate of it is represented by 69.4 per centages. The average incubation periods of them are 4.8 days in all cases, 4.4 in variation cases and 5.6 in non-variation cases.