

## Ehrlich の $\beta$ 顆粒に関する考察

近藤昌和<sup>†</sup>, 安本信哉

### A comment on Ehrlich's $\beta$ granules

Masakazu Kondo<sup>†</sup> and Shinya Yasumoto

**Abstract:** In many textbooks and research articles, Ehrlich's  $\beta$  granules are generally described as amphophilic granules that stain with both acidic and basic dyes, and are regarded as the specific granules of granular leukocytes corresponding to neutrophils in rabbits and guinea pigs. However, in Ehrlich's original publications,  $\beta$  granules are described as being present in immature eosinophils of various vertebrates, and their maturation is considered to lead to the formation of the eosinophil specific granules ( $\alpha$  granules). According to current knowledge, these  $\beta$  granules correspond to the azurophilic granules in immature eosinophils. This study examined historical and contemporary literature to clarify how the concept of Ehrlich's  $\beta$  granules became ambiguous over time. Amphophilic  $\beta$  granules were found to originate from a description in Schwarze's doctoral thesis, which was based on experiments carried out in Ehrlich's laboratory. This description is thought to have drawn on Ehrlich's personal correspondence. From the findings of this investigation, amphophilic  $\beta$  granules were likely a term used to describe the neutrophil granules of rabbits and guinea pigs during the transitional period before Ehrlich established the category of neutrophilic  $\epsilon$  granules.

**Key words:** Paul Ehrlich, Gustav Schwarze,  $\beta$  granules, amphophilic granules, indulinophilic granules, neutrophilic granules, azure granules

### 緒言

1900年前後の組織学の教科書的著書にはしばしば Ehrlich が提唱した5種類の特異顆粒 ( $\alpha$ - $\epsilon$  顆粒) が記載されている<sup>1-10</sup>。これらの特異顆粒は、白血球系の細胞の顆粒について、それらの染色性の違いに基づき Ehrlich によって命名された<sup>11,12</sup>。 $\alpha$  顆粒は好酸球の好エオジン性 (=好酸性) 顆粒を指し、 $\gamma$  顆粒は好塩基球の好塩基性顆粒と組織の肥満細胞の好塩基性顆粒に相当する (Ehrlich は好塩基球と肥満細胞を同種の細胞と考えていた)。また、 $\epsilon$  顆粒とは好中球の好中性顆粒のことである。 $\delta$  顆粒について Ehrlich は詳細な報告を残さなかったが、後年、 $\delta$  顆粒は

顆粒ではなくリンパ球の細胞質内の細網構造であったことを、顆粒名を示さずにほめかしている (p48)<sup>13</sup>。

多くの教科書的著書では、 $\beta$  顆粒は酸性色素にも塩基性色素にも染まり、ウサギやモルモットに見られる顆粒とされている<sup>1-10</sup>。この $\beta$  顆粒を有する細胞は好中球に相当すると考えられ、現在ではウサギやモルモットの好中球に付けられた名称である「偽好酸球」の顆粒とされている<sup>14,15</sup>。 $\beta$  顆粒に関する Ehrlich 自身の著作は Ehrlich (1879)<sup>11</sup> だけである\*<sup>1</sup>。著者らは前報<sup>16</sup>で Ehrlich<sup>11</sup> における $\beta$  顆粒の詳細な考察を行った。すなわち、Ehrlich<sup>11</sup> の $\beta$  顆粒は現在の知見では未熟な好酸球のアズール顆粒 (好塩基性顆粒) に相当し、これが完全に成熟した顆粒が好酸球の $\alpha$  顆粒であるこ

2025年12月16日受付; 2026年1月23日受理; 2026年2月27日発行 (Received 16 December 2025; Accepted 23 January 2026; Published 27 February 2026)

水産大学校生物生産学科 (Department of Applied Aquabiology, National Fisheries University)

<sup>†</sup> 責任著者 (corresponding author): kondom@fish-u.ac.jp

\*<sup>1</sup> Ehrlich (1879)<sup>11</sup> の内容は最初、ベルリン生理学会の講演論文集 [Verhandlungen der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin (1879)] に掲載され、後日、Archiv für Physiologie (= Archiv für Anatomie und Physiologie, Physiologische Abteilung) (1879) に再録された。前者の入手は困難であった。

とを報告した<sup>16)</sup>。また, Ehrlich<sup>11)</sup>が酸性色素として使用したインズリンは塩基性色素であった可能性についても言及した<sup>16)</sup>。さらに, 成熟した $\alpha$ 顆粒には好酸性成分だけでなく, 好塩基性成分も存在することを示唆した<sup>16)</sup>。なお, Ehrlich<sup>11)</sup>では $\beta$ 顆粒が塩基性色素に染まるとの記述はない。また, Ehrlich<sup>11)</sup>では主にウサギに関する観察結果が記述されているが, これは彼が使用した他の実験動物 [カエル, イモリ, ヒト, モルモット, イヌ, ウシ (子牛)] にも当てはまるとされている<sup>11)</sup>。

$\alpha$ 顆粒は好酸球の特異顆粒であるので, Ehrlich<sup>11)</sup>の $\beta$ 顆粒も好酸球に存在する。一方, 多くの教科書の著書にある $\beta$ 顆粒は好中球と考えられる白血球に存在する。したがって,  $\beta$ 顆粒を有する細胞が2種類存在することになり, 本顆粒はある特定の細胞に存在する顆粒, すなわち特異顆粒ではないこととなる。

酸性色素と塩基性色素の両方で染色される顆粒が白血球に観察された場合, その顆粒を $\beta$ 顆粒と呼ぶことは妥当なのか? 著者らは以前, マハタ *Hyporthodus septemfasciatus* の血液中の単球に, May-Grünwald (MG) 染色によって赤紫色を呈する顆粒が存在することを報告した<sup>17,18)</sup>。MG染色液は酸性色素のエオジンと塩基性色素のメチレンブルーが結合した中性色素であるエオジン酸メチレンブルーのメタノール溶液である。この顆粒は単独のエオジンと単独のメチレンブルーの両方にも染色されることから, MG染色による赤紫色はエオジンの色調とメチレンブルーの色調の混色によって生じると考えられた<sup>18)</sup>。この顆粒を $\beta$ 顆粒と呼ぶことが妥当か否かを明らかにするために, Ehrlichの $\beta$ 顆粒に関する文献を収集・解析した。本稿ではEhrlichの $\beta$ 顆粒がなぜ二義性 (=多義性ambiguity) を有するようになったのかを考察する。なお, Ehrlichは自身が開発した中性混合液によって紫色に染色される顆粒を好中性顆粒とし, この顆粒を有する白血球を好中球と呼んだが<sup>11)</sup>, 本稿では中性混合液による染色性が未定あるいは不明であっても好中球に相当すると考えられる顆粒性白血球を「好中球」と表記する。

## 結果および考察

教科書の著書<sup>1-10)</sup>には引用文献が明記されていない。しかし, Böhm und Davidoff の著書 (初版, 1895; 2版, 1898; 3版, 1903)<sup>1-3)</sup>にはEhrlichの5種類の特異顆粒を有する白血球の図 (白黒スケッチ) が示されており ( $\beta$ 顆粒を有する細胞の図はモルモットの血液由来とされている), 各図は

Müllerの標本に基づくとされている。Müllerの著作物を調べたところ,  $\beta$ 顆粒に関する記述のある論文が3編認められた<sup>19,21)</sup>。Müller (1889)<sup>19)</sup>には“Ehrlichは様々なアニリン色素を用いた時, 白血球がいくつかの種類に分けられることを発見した。”とあり, 続いて“この点に関して, Ehrlich, Westphal, Schwarze, Spelling, Einhornの研究を参照し, Ehrlichによって区別された種類を列挙する:  $\alpha$ - (好エオジン性, 好酸性 [Schwarze]),  $\beta$ - (両染性),  $\gamma$  (肥満細胞),  $\delta$ - (好塩基性) および  $\varepsilon$ - (好中性) 顆粒を有する白血球。”と記述されている (p230)。人名の右肩には文献番号が振られ, 該当する文献が脚注に示されている。しかし, 顆粒名には文献番号が振られていない。Müller (1889)<sup>19)</sup>のp231には $\beta$ 顆粒に関する短い記述がある: “Ehrlich自身は $\alpha$ 顆粒と $\beta$ 顆粒の密接な関係を強調している。さらに,  $\beta$ 顆粒を持つ白血球は全ての動物に見られるわけではなく,  $\alpha$ 顆粒と同様にエオジンでも染色される。”。この第1文はp230に示されたEhrlichの論文 (Ehrlich<sup>11)</sup>に相当する) 中からの引用であるが, 第2文に相当する記述はEhrlich<sup>11)</sup>にはない。

Müller (1892a)<sup>20)</sup>のp859では $\beta$ 顆粒を“ $\beta$ - (両染性, インズリン好性) 顆粒”とし, “Ehrlichによるとウサギとモルモットの血液と白血病の血液に見られる。酸性および塩基性の色に染まる。エオジンとメチレンブルーで可視化する。Ehrlichはエオジン・ナフチルアミン・インズリン・グリセリンを用いる: ヘモグロビンは黄色, 核は黒色,  $\alpha$ 顆粒は赤色,  $\beta$ 顆粒は黒色に染まる。”と記述したのち, 括弧内に“この顆粒はまだ望ましい正確さでは研究されていないが, おそらくEhrlichの中性混合物の色調でも認識できる。”と記した。この論文では引用文献リストが冒頭にあり (p801-806), そこにEhrlich<sup>11)</sup>が記載されている。しかし, Ehrlich<sup>11)</sup>には $\beta$ 顆粒が両染性であるとの記述はなく, ウサギとモルモットの血液中に見られるとも書かれていない (ただし, 白血病の血液に見られるとは書かれている。この白血病はヒトについてのことであろう)。また, 「酸性および塩基性の色に染まる。」と「エオジンとメチレンブルーで可視化する。」との記述もEhrlich<sup>11)</sup>にはない。エオジン・ナフチルアミン・インズリン・グリセリンで $\beta$ 顆粒が黒色に染まるとの記述はEhrlich<sup>11)</sup>のp575にあるが [ナフチルアミンとはナフチルアミンイエローのことである。Ehrlichは, ナフチルアミンイエローとアウランシアを同様の色素として使用している。また, Ehrlichはインズリン (青色) の代わりにインズリンに類似した黒色色素のニグロシンも使用しているが, Ehrlich<sup>11)</sup>ではインズリンを使用した場合とニグロシンを使用した場合の記述が混同している。], こ

の標本が血液なのか骨髄なのかがEhrlich<sup>11)</sup>には記されていない。β顆粒の黒色とはニグロシンを用いた場合であろう。エオジン・ナフチルアミン (またはアウランシア)・インズリン (またはニグロシン)・グリセリンとは後年、Ehrlichのトリグリセリン混合物と呼ばれることになる染色液である<sup>16)</sup>。以後、各文献でこれに該当する染色液が記されている場合は、「トリグリセリン混合物」と記す。

Müller (1892b)<sup>21)</sup>では、p225において“よく知られているように、Ehrlichは好エオジン性顆粒形成の前段階としてβ、両染色性あるいはインズリン好性顆粒が形成されることを確立した。”とあり、Ehrlich<sup>11)</sup>が引用文献に挙げられている。この文章ではβ顆粒が両染色性であるとなっている以外はEhrlich<sup>11)</sup>の記述に合致する。

ウサギとモルモットの血液中の白血球に両染色性のβ顆粒が存在することを記した文献を明らかにするために、Müller (1889)<sup>19)</sup>が引用文献としてあげたEhrlich (1879, 1880), Westphal (1880), Schwarze (1880), Spelling (1880), Einhorn (1884) の原著を調べた。これらの文献のうち、Ehrlich (1879; 1880) 以外は学位論文であり、Einhorn (1884) は入手できなかった。Westphal (1880), Schwarze (1880) およびSpelling (1880) も原著は入手できなかったが、いずれの著者もEhrlich が所属する研究室で実験を行い、彼らの学位論文はEhrlichが編集して1891年に発行された論文集 [Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes (Gesammelte Mittheilungen), August Hirschwald, Berlin] に収録されていたので、こちらに再録された学位論文を調べた。Westphal<sup>22)</sup>とSpelling<sup>24)</sup>にはβ顆粒に関する記述はなかった。しかし、Schwarze<sup>23)</sup>に本顆粒に関する重要な記述があった。

### Schwarzeの学位論文におけるβ顆粒の記述

Schwarze<sup>23)</sup>は好エオジン性顆粒 ( $\alpha$  顆粒) について書かれた学位論文であるが、p75L18からの段落において次の様に記述している：“Ehrlichはこれまでにヒトと彼が研究した動物の白血球の中に5つの異なる特異顆粒を発見した。これらは合理的な分類がないので $\alpha$ — $\varepsilon$  顆粒と呼んでいる。これらのうち、最初のものが私の研究の主題であるので、他のグループ (Ehrlichがまだ発表していないものもある。) についてもここで言及することが望ましいと思われる。”

次の段落では各顆粒の簡単な説明があるが、その冒頭に“以下の分類はEhrlichの私信による。彼はまだβ顆粒と $\delta$  顆粒のような問題のグループについては何も発表していな

いからである。”と記している。以下にSchwarzeが記した各顆粒の説明を列記する：

1.  $\alpha$ -あるいは好エオジン性顆粒は全ての酸性色素で着色可能である。その調査が私の研究テーマである\*。
2.  $\beta$ -顆粒。丸みを帯びた微細な顆粒で酸性および塩基性色素に着色する (両染色性)。ウサギやモルモットの骨髄や多くの白血球に見られる。
3.  $\gamma$ -顆粒または肥満細胞顆粒は好塩基性である。Ehrlichの新知見によると、細長い八面体の微結晶でもある。発生: カエルからヒトまで、ある種の結合組織細胞 (肥満細胞) と血液中に存在する\*。
4.  $\delta$ -顆粒。微細な好塩基性顆粒で、Ehrlichは特に肥満細胞との鑑別診断について報告する予定である。発生: 特にヒト血液の単核球に見られる。
5.  $\varepsilon$ -顆粒または好中性顆粒。ヒト血液の多核要素 (多形核白血球を指す) 中に存在する。中性色素でのみ染色可能で、酸性色素や塩基性色素では染色できない\*\*。

アスタリスクは脚注に引用文献があることを示している。ページごとにアスタリスクが振られているので、1における引用文献と3の引用文献は異なる (1はp75に、2はp75-76に、3~5はp76に記載されている)。2のβ顆粒の記述がEhrlichのβ顆粒は両染色性であり、ウサギとモルモットに観察されると著書や論文で引用されてきたと考えられる。しかし、2のβ顆粒の記述はEhrlichからの私信にすぎない。

Schwarze<sup>23)</sup>のp88, p90およびp90-91にもβ顆粒に関する記述がある。p88では、“ウサギの骨髄細胞には2種類の顆粒 ( $\alpha$  顆粒とβ顆粒) があり、どちらもエオジンに着色する。ただし、そのうちの一つは水によって着色力が失われ、もう一つは失われまいという事実は、2つの性質の間に根本的な違いがあることを示している。”とし、p90では“多くの動物やヒトでは酸性色素で着色できる顆粒は一つだけ、つまり $\alpha$  顆粒のみであるため、すべての色素 (酸性色素のこと) で可視化することは困難ではない。エオジン、アウランシア、ボルドー、ボンソーのグリセリン飽和溶液、またはオレンジの濃水溶液が実際に推奨されている。ウサギでは酸性色素で染色される別の顆粒、つまりβ顆粒または両染色性顆粒があるため、 $\alpha$  顆粒のみを着色する溶液を使用して可視化する。これにはヘマトキシリンの水溶液と酸性フクシンの酢酸溶液が推奨される。”と記した。また、p90-91では“好エオジン性顆粒の形と大きさについては、Ehrlichは多くの場合均一な球形で、その大きさは動物によって粗大なものから微細なものまで様々であると報告している。この報告は我々の共同研究では完全には確認でき

なかったが、微細なものは別のもの、すなわち $\beta$ あるいは両染色性顆粒であることが発見された。”と述べている。

これらの記述の解釈には、Ehrlich<sup>11)</sup>やSchwarze<sup>23)</sup>がどのような実験を行ったのかを理解しておく必要がある。Schwarze<sup>23)</sup>はp87で、個々の顆粒を区別するために色素への着色性(染色性)とは別に2つの方法があるとし、1つは様々な液体(水、アルコール、グリセリン、強酸、弱酸など)で標本をあらかじめ処理すること、2つ目は標本を加熱することと記した。加熱はEhrlichが標本の固定に用いた方法であるが、Schwarze<sup>23)</sup>やEhrlich<sup>11)</sup>には加熱条件に関する詳細な記述がない。

Schwarze<sup>23)</sup>において加熱条件の違いによる染色性の変化に関する記述は以下の4つであるが、特異顆粒の染色性の変化については以下の①と②の $\alpha$ 顆粒についての記述しかない: ①トリグリセリン混合物による染色では、加熱温度が高いほど $\alpha$ 顆粒は黒、黒一赤、赤、赤一黄、黄色に着色される(p91)。②中性混合液[Ehrlich(1880)<sup>12)</sup>の酸性フクシンとメチレンブルーからなる中性混合液のこと。Schwarzeはこの混合液中の色素を中性色素と記述しているがこれは正しくない<sup>24)</sup>]による染色では、最も加熱温度の低い標本では $\alpha$ 顆粒は中性混合液の色調である紫色を帯び、より高い温度で加熱した標本では赤色を帯びる(p91)。③低温で加熱した標本を、アウランシアとエオジンを含む溶液(おそらく飽和グリセリン溶液)で染色するとヘモグロビンを含む赤血球はアウランシアの、 $\alpha$ 顆粒はエオジンの色調に染め分けされる(p93)。④高温で加熱した標本ではインズリン・グリセリン染色でヘモグロビン(赤血球のこと)は自然な色を保ち(染色されないことを意味する)、 $\alpha$ 顆粒は黒色を呈する(p93)。

なぜ、他の特異顆粒、特に $\beta$ 顆粒の染色性と加熱温度の関係についてSchwarzeは記述しなかったのであろうか? また、 $\alpha$ 顆粒はエオジンのような酸性色素にのみ染色され、塩基性色素には一切着色しないのであろうか? 前報においてEhrlichが酸性色素として使用したインズリンは塩基性色素である可能性を指摘した<sup>10)</sup>。また、Ehrlichは低温で加熱した血液中の $\alpha$ 顆粒は、エオジン・インズリン・グリセリンで染色するとインズリンに染まり、高温加熱した場合はエオジンに染まると報告していることから<sup>11)</sup>、 $\alpha$ 顆粒には好酸性成分と好塩基性成分が存在し、高温加熱では好塩基性成分が変性して好塩基性を失うと考察した<sup>16)</sup>。Ehrlichは、「ある特定の細胞の顆粒のみが酸性色素または塩基性色素で染色される加熱条件」を探していたと考えられる。

Schwarzeは $\beta$ 顆粒がウサギやモルモットの骨髄や多くの白血球に見られ、酸性および塩基性色素に着色する(両染色性)と記述した<sup>23)</sup>。多くの白血球とは血液中に最も多く存在する顆粒性白血球である好中球を指すと考えられる。ウサギとモルモット以外の動物の好中球には酸性および塩基性色素に着色する顆粒は存在しないのか? これについて著者らは前報<sup>25,26)</sup>において、ヒトの好中球の特異顆粒は酸性色素(エオジン)にも塩基性色素(メチレンブルー)にも染色されることが文献上明らかになっていることを示した。なぜEhrlichはウサギやモルモットに両染色性の $\beta$ 顆粒が存在することをSchwarzeに伝えたのか?

Schwarzeが学位論文<sup>23)</sup>に記した $\beta$ 顆粒とは、Ehrlichが $\epsilon$ 顆粒というカテゴリーを確立するまでの過渡期におけるウサギやモルモットの好中球顆粒の名称であったと推察した。Ehrlichは各種実験動物の血液を種々の温度で加熱し、酸性色素や塩基性色素で染色すると、ある(低い)温度では好中球の顆粒は酸性色素と塩基性色素の両方で染まるが、温度を上げることによって、好酸球の顆粒のみが酸性色素のみに、好塩基球の顆粒のみが塩基性色素のみに染まることを見出したと考えられる。なお、前者の温度が後者の温度と同じとは限らない。この過程で、ある温度では多くの動物種の好中球の顆粒は酸性色素と塩基性色素のどちらにも染まらなくなったが(酸性色素で染まらなくなる温度と、塩基性色素で染まらなくなる温度は異なるかもしれない)、ウサギとモルモットの好中球顆粒は依然、酸性色素にも塩基性色素に染まった(ウサギとモルモットの好中球顆粒が酸性色素にも塩基性色素に染まらなくなる加熱温度をEhrlichが見つけたのか否かは不明)。この研究結果が出た時点で、Ehrlichは好酸球顆粒を $\alpha$ 顆粒、好塩基球顆粒を $\gamma$ 顆粒とし、好中球顆粒のうち、ウサギとモルモットのそれを中間型の $\beta$ 顆粒としたと考えられる。このことをEhrlichがSchwarzeに伝え、Schwarzeが自身の学位論文<sup>23)</sup>にEhrlichからの私信として記述したと推察される。なお、Ehrlichはこの時点ではウサギとモルモット以外の実験動物種の好中球顆粒については命名せず、さらなる染色法を模索したと思われる。ウサギとモルモット以外の動物種の好中球も低温の加熱では顆粒が酸性色素と塩基性色素の両方に染まるので、酸性色素と塩基性色素を混合して使えば、いずれの動物種においても好中球顆粒は混合色になると考え、のちにtriacid染色と呼ぶこととなる染色法を開発することになったと思われる(引用文献26のp40を参照)。Triacid染色は最初ヒトの好中球に対して開発されたが、ウサギとモルモットを含む各種実験動物の好中球顆粒も紫

色に染まり、好酸球や好塩基球と区別できたので、好中球顆粒を  $\epsilon$  顆粒と呼んだのであろう ( $\delta$  顆粒の名はすでにあった)。この結果、それまでウサギとモルモットの好中球顆粒に使用していた「 $\beta$ 顆粒」が不要となったため、 $\alpha$  顆粒に変化する顆粒に「 $\beta$ 顆粒」の名をつけたと推察される。

著者らは前報<sup>26)</sup>において、Ehrlich<sup>12)</sup>のp557における記述を考察した。Ehrlichは“白血球の大部分が酸性または塩基性色素で可視化できる顆粒を含んでいなかったとしても、色素で可視化できる別の顆粒を持っている可能性がある。しかしこの場合、新しい種類の色素を使用しなければならず、酸性色素や塩基性色素は適さないで、中性色素しか使用できなかった。”と記した。白血球の大部分とは好中球を指す。続けてEhrlichは“私の最初の研究は、中性色素がほとんど水に溶けないという事実のために失敗に終わったが、私はすぐにこれら化合物のいくつかは過剰な酸性色素に溶けること、そしてそのような溶液が組織学的に有利に使用できることに気づいた。”としている。前報<sup>26)</sup>では、Ehrlichが好中性顆粒は酸性色素にも塩基性色素にも染まらないとした理由について、酸性色素液と塩基性色素液の混合に特段の注意をせず、すなわちtriacid染色液となるような混合をせずに染色に用いた場合、好中性顆粒が酸性色素にも塩基性色素にも染まらなかったことを述べていると推察した。本研究のこれまでの考察から、Ehrlichは新しい染色液を開発するだけでなく、標本の加熱温度も検討したと考えられる (Ehrlich<sup>12)</sup>にはそれに関する記述がない)。Ehrlich<sup>12)</sup>の“白血球の大部分が酸性または塩基性色素で可視化できる顆粒を含んでいなかったとしても、”の記述は、 $\alpha$  顆粒のみが酸性色素に染まり、 $\gamma$  顆粒のみが塩基性色素に染色されるような加熱温度ではヒトを含む多くの動物では好中球の顆粒が酸性色素にも塩基性色素にも染色されないことを述べていると考えられる。また、“色素で可視化できる別の顆粒を持っている可能性がある。”は、加熱温度を変えれば好中球顆粒が酸性色素や塩基性色素に染まることを暗示していると思われる。さらに、“しかしこの場合、新しい種類の色素を使用しなければならず、酸性色素や塩基性色素は適さないで、中性色素しか使用できなかった。”との文章は、好中球の顆粒が酸性色素や塩基性色素で染色される温度で加熱した標本では、酸性色素を使用すると好中球顆粒だけでなく、好酸球顆粒 ( $\alpha$  顆粒) も染まり、塩基性色素では好中球顆粒とともに好塩基球顆粒 ( $\gamma$  顆粒) も染色されるので、好中球顆粒のみを識別する色素には酸性色素や塩基性色素は適していなかったのであろう。したがって、Ehrlich<sup>12)</sup>が記した“白

血球の大部分が酸性または塩基性色素で可視化できる顆粒を含んでいなかったとしても、”の記述は、2つの意味を有すると推察される。

Ehrlichは染色だけではなく、加熱温度等の条件を変えて識別できる顆粒を特異顆粒としていたこととなる。このことは、上述したSchwarze<sup>23)</sup>における加熱条件の違いによる染色性の変化に関する記述②からも読み取れる。ここでは好中球の特異顆粒である  $\epsilon$  顆粒が紫色に染まる中性混合液 (triacid染色のこと) で、加温の低い標本では  $\alpha$  顆粒は紫色を帯び、加温の高い標本では赤色を帯びるとある。この記述は  $\epsilon$  顆粒について記述されたEhrlich<sup>12)</sup>にはない。Ehrlichは  $\epsilon$  顆粒のみが紫色に染まるような加熱温度を設定したと考えられる。また、記述②から  $\alpha$  顆粒は加熱温度を上げると好酸性度が高くなり、その好酸性度では中性混合液中の色素複合体 (総体として酸性色素と見なせる<sup>25,26)</sup>) が解離し、生じた酸性色素と  $\alpha$  顆粒が結合すると推察される。Ehrlich<sup>12)</sup>が設定した  $\epsilon$  顆粒のみが紫色に染まるような加熱温度では当然、 $\epsilon$  顆粒の好酸性度では中性混合液中の色素複合体は解離せず、さらに加熱温度を上げるとヒトなどでは  $\epsilon$  顆粒の好酸性は失われると上段で推察した。しかし、ウサギやモルモットの好中球の場合、ヒトなどで  $\epsilon$  顆粒の好酸性が失われる加熱温度でも好酸性が認められると考えられる。ウサギやモルモットの好中球の特異顆粒 ( $\epsilon$  顆粒= $\beta$ 顆粒) では、 $\alpha$  顆粒と同様に加熱温度の上昇によって好酸性度が高くなる可能性がある。これについては後述する加藤<sup>14)</sup>の記述に対する考察の所でさらに議論する。

以上の考察をもとに、上述したSchwarze<sup>23)</sup>の $\beta$ 顆粒に関する記述を解釈する。p88の記述は、p87にある個々の顆粒を区別する方法の一つ目 (標本を染色前に種々の液体で処理する) の例であり、染色前に水で標本を処理した場合、ウサギの骨髄に存在する好酸球の  $\alpha$  顆粒はエオジンで染色されるが、好中球の顆粒 ( $\beta$ 顆粒) は染色されないことを示している。ただし、水処理を加熱固定後に行うのか、加熱前の標本を処理するのかは不明である。また、水で処理したのちに加熱固定するのか否かも明記されていない。p90では多くの動物やヒトでは酸性色素で着色できる顆粒は  $\alpha$  顆粒のみであるため、これだけを可視化するには種々の酸性色素を使えば良いことを記している。色素としてエオジンなどを挙げているが、ここにはインズリンが入っておらず、その理由は明記されていない。色素を単独で列記していることから染色はそれら色素の単独染色であり、複数の色素を混合した染色ではないと思われる。Ehrlich<sup>11)</sup>によれば、血液中の好酸球の  $\alpha$  顆粒は低温加熱ではインズリンに

染まるが高温ではインズリンには染まらずエオジンに染まる。したがって、Schwarze<sup>23)</sup>のp90における記述は血液標本を使用した場合のものであり、加熱温度が高く、 $\alpha$ 顆粒がインズリンには染まらないので、 $\alpha$ 顆粒を可視化する色素の中からインズリンを除外したのかもしれない。骨髓には $\alpha$ 顆粒に変化する $\beta$ 顆粒が存在し、この $\beta$ 顆粒はインズリンに染色されることから<sup>11)</sup>、ここの記述は骨髓の標本ではなく、血液の標本であると考えられる。p90ではウサギの $\alpha$ 顆粒のみを着色する方法としてヘマトキシリンの水溶液と酸性フクシンの酢酸溶液が挙げられている。これらは混合して使用するものと推察される。ヘマトキシリン水溶液の詳細は不明であるが、これは塩基性色素として働くとされる。これと酸性色素の酸性フクシンを混合して染色すると $\alpha$ 顆粒が染色されるが、 $\beta$ 顆粒は染まらないことを述べている。この染色法でウサギの好中球の $\beta$ 顆粒がなぜ染まらないのかの考察はないが、著者らが前報<sup>16)</sup>で示した酸性色素と塩基性色素の混合液の染色原理を適用すると、 $\alpha$ 顆粒は好酸性度が染色液中の塩基性色素(ヘマトキシリン)のそれよりも高いので、酸性フクシンが $\alpha$ 顆粒に結合できるが、 $\beta$ 顆粒の好酸性度はヘマトキシリンよりも低いので酸性フクシンは $\beta$ 顆粒に結合できないこととなる。p90-91の $\alpha$ 顆粒の形と大きさについての記述中にある $\beta$ 顆粒について、Schwarzeは動物名を明記していないが、おそらくウサギとモルモットの場合についてであると思われる。

Schwarze<sup>23)</sup>にはインズリン単独染色やインズリンと他の色素(エオジン、オーランシア)の混合染色(トリグリセリン混合物)におけるウサギやモルモットの好中球の $\beta$ 顆粒の染色性について何も書かれていない。Schwarzeはインズリンについて、“その性質についてははっきりしたことは何も特定できていない。”としている<sup>23)</sup>。また、p83-86の「差別的組み合わせ染色」の章において、まず、2種類の酸性色素を混合した場合の被染色物の染色性に関する原理が述べられているが、p85-86にかけて“2種類以上の色素を含む染色液にもこの原理が適用できることは言うまでもないが、3種類の色素で行った実験で簡潔な結果が得られたため、原理の理論的補足は無視できると考えている。”とし<sup>23)</sup>、説明を避けている。続けてトリグリセリン混合物の調整法とその染色結果[エオジンは $\alpha$ 顆粒を、アウランシアはヘモグロビン(赤血球の核)を、インズリン(ニグロシンを指す)は核を染色する]が示されていることから、3種類の色素で行った実験とはトリグリセリン混合物による染色のことを指すと思われる。次に、これら3種の色素は個別に使用した場合、いずれも $\alpha$ 顆粒、赤血球および核

を染色するが、混合して使用することで色素間の相互作用によってそれぞれの色素で染色される部位が変わるとしているが( $\alpha$ 顆粒がインズリンでも染色されるとしていることから、この時の加温温度は低いと考えられる)、この相互作用についての説明はない。Schwarzeの $\beta$ 顆粒はトリグリセリン混合物中のいずれの色素にも染色されなかったため、その解釈ができず理論的補足を断念し、インズリンの性質についてははっきりしたことは何も特定できていないと記述したと推察される。著者らが前報<sup>16)</sup>で指摘したように、トリグリセリン混合物の調整に塩基性色素のインズリンを使用したとすれば、Schwarzeの $\beta$ 顆粒の好酸性度は染色液中のインズリンの好酸性度よりも低く、また、 $\beta$ 顆粒の好塩基性度は染色液中のエオジンやアウランシアの好塩基性度よりも低かったために、 $\beta$ 顆粒がいずれの色素にも染色されなかったと考えられる。

Schwarze<sup>23)</sup>にはEhrlich<sup>11)</sup>の $\beta$ 顆粒に相当する記述が全くない。Schwarzeはトリグリセリン混合物による染色を施したウサギを含む各種実験動物の骨髓標本を観察していないのかもしれない。

## Schwarzeの引用文献

Schwarze<sup>23)</sup>には引用文献が4編あり、いずれもEhrlichの5種類の特異顆粒を説明する箇所(p75-76)で引用されている。本項ではSchwarzeがEhrlich<sup>11)</sup>の $\beta$ 顆粒の存在を知っていたのか否かを考察する。p75の脚注には $\alpha$ 顆粒の説明の引用文献として、“cf. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. z. Berlin vom 25. Juli 1879.”と記されている。この文献を文献①とする。p76の脚注には $\gamma$ 顆粒についての引用文献として2編の文献が挙げられ、“cf. a) Verhandl. d. physiol. Gesellsch. z. Berlin 4. Febr. 1879. b) Inaug. Dissert. von Westphal. Berlin, Jan. 1880.”となっている。aおよびbの文献をそれぞれ文献②および文献③とする。p76には $\epsilon$ 顆粒の説明箇所で使用された引用文献も脚注にあり、“cf. Zeitschrift f. Klin. Medizin. B. 1. Heft 3.”と記述されている。これを文献④とする。文献③はWestphalの学位論文であり<sup>22)</sup>、文献④は*Zeitschrift für Klinische Medizin*の1巻に掲載されたEhrlichの論文<sup>12)</sup>である。文献①と②の正式な雑誌名は*Verhandlungen der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin*(以後、*Verhandlungen*と称す)であり、ベルリン生理学会の講演論文集(proceedings)である。1879年発行の*Verhandlungen*は入手できなかったが、入手できた巻のうち、最も古い1888年発行の13巻(ただし、5号から7号は欠落している)によれば、*Verhandlungen*には発行年の前年の

後半期と発行年の前半期の間に、ベルリン生理学会で発表された内容が収録されている (13巻は1887年の10月から1888年の8月までの内容を収録)。原則、学会の回ごとに号が出版されるが、合併号もある。Verhandlungenには学会で発表された内容の論文が掲載されているが、期限までに原稿が提出されなかった場合には、発表者名と演題のみが掲載され、期限後に原稿が提出された場合には、その論文は後の号に掲載される。一般に学会の開催日以降にVerhandlungenは発行されているが、17号の発行日は第17回の学会の開催日 (1888年6月22日) と同じである。これは、学会開催日より前に原稿が提出され、印刷する余裕があったためであろう。Verhandlungenに掲載された論文は、Archiv für Physiologie (= Archiv für Anatomie und Physiologie, Physiologische Abtheilung) に再録されるが、拒否することも可能であったようである。文献②は1879年2月4日に発行されたVerhandlungenに掲載された論文を指すと思われる。前述したように1879年発行のVerhandlungenは入手できなかったが、Archiv für Physiologieに再録されたEhrlichの論文は入手可能であった [1879年4月18日発行の1/2号 (合併号) に掲載されている]。これを精査したところ、再録前の論文が掲載されたVerhandlungenの発行日の表記に違いは認められるものの<sup>2)</sup>、 $\gamma$ 顆粒を有する肥満細胞についての論文であった (本文中に「肥満細胞」は出ているが、「 $\gamma$ 顆粒」や「特異顆粒」という用語は使われていない<sup>27)</sup>。Archiv für Physiologieに再録されたこの論文には不可解な点がある。まず、再録前の論文が掲載されているVerhandlungenの発行日が脚注に記されていることである<sup>2)</sup>。Archiv für Physiologie (1879) に再録された他の論文 (この中にはEhrlich<sup>11)</sup>も含まれる) ではこのような発行日の表記はない。次に、表題と内容が一致しない。表題には「顆粒状結合組織細胞」と「エオジン好性白血球」が書かれているが、内容は前者についてのみである。さらに、論文中の主語に「講演者は」や「彼は」が使われているが、文脈からこれらはともにEhrlich自身を指す。自分の論文で「講演者は」や「彼は」を使うことは通常ない。Verhandlungenに掲載された論文をArchiv für Physiologieに再録する際、編集上の都合で論文を短くする必要があり、その対応として脚注に再録前の論文が掲載されているVerhandlungenの発行日と号を明記することと、論文執筆者の主語を「私は」ではなく「講演者は」や「彼は」とするようEhrlichが指示したと考

えられる。結果として、表題は変更できないので「エオジン好性白血球」が残り、内容は「顆粒状結合組織細胞」だけになったと推察される。なお、「顆粒状結合組織細胞」とは肥満細胞のことである。Archiv für Physiologieに再録された論文<sup>27)</sup>には「エオジン好性白血球」に関する記述はないが、再録前のVerhandlungenに掲載された論文には「エオジン好性白血球」に関する記述があることがEhrlich<sup>11)</sup>のp572で簡単に触れられている: “これらの顆粒 (特異顆粒のこと) の中で最も重要なものは好エオジン性または $\alpha$ -顆粒であり、これについては今年の1月17日にすでに学会で報告することができた。”。

文献①の表記は文献②と似ているが、Verhandlungenと年月日の間に“vom”が入っている。これは「1879年7月25日のVerhandlungen」と解釈でき、号の発行日ではなく、号中に記された学会の開催日と考えられる。Ehrlich<sup>11)</sup>は1879年5月16日に学会で発表しているのだから該当しない。また、文献①が引用されている文が“その調査が私の研究テーマである。”であることから、これにEhrlich<sup>11)</sup>を引用することは、Schwarze<sup>23)</sup>が学位論文であることから考えにくい。さらに、Schwarze<sup>23)</sup>のp75で、“彼 (Ehrlichのこと) はまだ $\beta$ 顆粒と $\delta$ 顆粒のような問題のグループについては何も発表していない。”と記していることから、文献①はEhrlich<sup>11)</sup>に該当しないと思われる。おそらく文献①はSchwarze自身の発表であると考えられる。実際、Archiv für Physiologieに再録された論文の中には、1879年7月25日の第10回学会で発表された論文がある。ただし、Schwarzeの発表はArchiv für Physiologieに再録されていないので、その内容は不明である。

以上から、Schwarze<sup>23)</sup>の引用文献にはEhrlich<sup>11)</sup>はないと判断した。しかし、Schwarze<sup>23)</sup>にはEhrlichが“以前の出版物”で誤って記載した内容が指摘されている (p92)。この出版物はEhrlich<sup>11)</sup>ではなく、Ehrlich<sup>27)</sup>に掲載されなかった「好エオジン性顆粒」に関する記述を含むVerhandlungenであると推察される。Ehrlich<sup>11)</sup>にも該当する箇所があることから (p573)、Ehrlich<sup>11)</sup>にはEhrlich<sup>27)</sup>に掲載されなかった「好エオジン性顆粒」に関する内容を多数含んでいると思われる。

Schwarze<sup>23)</sup>が記述したEhrlichの5種類の特異顆粒の説明は、Ehrlichの私信によるとされているが、 $\gamma$ 顆粒と $\varepsilon$ 顆粒には引用文献が示されていることから、実際に私信に相

<sup>2)</sup>Schwarze<sup>23)</sup>の記した1879年2月4日はVerhandlungenの発行日と考えられるが、Archiv für Physiologieに再録されたEhrlichの論文<sup>27)</sup>の第1頁 (p166)の脚注には、“1月17日の講演は、1月31日発行のVerhandlungen (5号) に初めて掲載された。”と記されている。

当するのは $\beta$ 顆粒と $\delta$ 顆粒であろう。 $\varepsilon$ 顆粒に関する Ehrlich の文献<sup>12)</sup>には前述したように $\alpha$ 顆粒と $\beta$ 顆粒について書かれた Ehrlich<sup>11)</sup>が引用されているが、この文献の存在を Schwarze は見逃したのかもしれない。また、Ehrlich<sup>11)</sup>には、“調査は脊椎動物(カエル、イモリ、ウサギ、モルモット、イヌ、子牛、ヒト)のみで行われ、血液と血液を造る器官に限定された。ここでは全部で5種類の特異顆粒が発見されたが、合理的な呼称がないため、仮に $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $-\varepsilon$ 顆粒と呼ぶこととする。”と記述されている(p572)。ここで重要な点は実験動物にカエル、イモリ、ウサギ、モルモット、イヌ、子牛、ヒトが用いられていることである。Schwarze<sup>29)</sup>では $\beta$ 顆粒はウサギとモルモットに認められるとされており、 $\varepsilon$ 顆粒はヒト血液に存在するとあるが、カエル、イモリ、イヌ、子牛の好中球顆粒については触れられていない。一方、Ehrlich<sup>12)</sup>では実験動物名を出さずに、5種類の特異顆粒を $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $-\varepsilon$ 顆粒と呼ぶと書かれており(p555)、 $\varepsilon$ 顆粒を紫色に染色する中性混合液の開発をまずヒトで行ったとしている。このことから、Schwarze は Ehrlich<sup>11)</sup>を読んでいないと言える。なぜ、Schwarze は Ehrlich<sup>11)</sup>を引用しなかったのか? Ehrlich は Schwarze の学位論文を校閲しなかったのか? Schwarze と Ehrlich の関係は不明であるが、Ehrlich が Schwarze に対して積極的に自身のデータや自己論文を提示しなかったと考えられる。Ehrlich は Schwarze の研究指導教官や論文審査教官ではなかったのかもしれない。

以上のように、Ehrlich の $\beta$ 顆粒と称される顆粒には、Ehrlich の論文<sup>11)</sup>に記載された顆粒と、Schwarze<sup>29)</sup>に記された Ehrlich からの私信に基づく顆粒があることが明らかとなった。両者の $\beta$ 顆粒の記述が Müller<sup>19,21)</sup>によって十分に整理されないまま、Böhm und Davidoff<sup>1-3)</sup>に引用され、これが他の著書にも部分的に採用されたと考えられる。

### Müller の論文と各著書における $\beta$ 顆粒

ここで Müller の論文と各教科書的著書に記された $\beta$ 顆粒について考察する。また、Ehrlich の60歳の誕生日を祝う記念論文集に掲載された Lazarus の論文<sup>28)</sup>中における $\beta$ 顆粒の記述も解析する。なお、以降では Schwarze<sup>29)</sup>に記された $\beta$ 顆粒を $\beta$ 1顆粒、Ehrlich<sup>11)</sup>に記載された $\beta$ 顆粒を $\beta$ 2顆粒とする。

Müller (1889)<sup>19)</sup>のp231の記述のうち、“Ehrlich 自身は $\alpha$ 顆粒と $\beta$ 顆粒の密接な関係を強調している。”の $\beta$ 顆粒は $\beta$ 2顆粒に相当する。一方、“さらに、 $\beta$ 顆粒を持つ白血球は全ての動物に見られるわけではなく、 $\alpha$ 顆粒と同様にエオジ

ンでも染色される。”とは $\beta$ 1顆粒に関する記述である。

Müller (1892a)<sup>20)</sup>のp859における“ $\beta$ -(両染色性、インズリン好性)顆粒”のうち、「両染色性」は $\beta$ 1顆粒の、「インズリン好性」は本来 $\beta$ 2顆粒の特徴である。しかし、Müller は自身の観察結果から $\beta$ 1顆粒をインズリン好性とした可能性もある(下記の Böhm und Davidoff の著書<sup>1-3)</sup>の箇所を考察する)。また、“Ehrlich によるとウサギとモルモットの血液と白血病の血液に見られる。”のうち、「ウサギとモルモットの血液」に見られるのは $\beta$ 1顆粒であり、「白血病の血液」に見られるのは $\beta$ 2顆粒である。“酸性および塩基性の色に染まる。エオジンとメチレンブルーで可視化する。”のは $\beta$ 1顆粒であるが、Schwarze<sup>29)</sup>には「メチレンブルーで可視化する」との記述はない。“Ehrlich はトリグリセリン混合物を用いる:ヘモグロビンは黄色、核は黒色、 $\alpha$ 顆粒は赤色、 $\beta$ 顆粒は黒色に染まる。”との記述は本来 $\beta$ 2顆粒についてのものであるが、原著<sup>11)</sup>の記述に不備がある。原著<sup>11)</sup>では標本が血液なのか骨髓なのか書かれていない(骨髓が正しい)。 $\beta$ 1顆粒がトリグリセリン混合物で染色されない可能性は上述した(Schwarze<sup>29)</sup>には本染色時の $\beta$ 1顆粒の染色性が書かれていない)。Müller (1892a)<sup>20)</sup>のトリグリセリン混合物による $\beta$ 顆粒の染色性の記述は Müller 自身にとっては $\beta$ 1顆粒についてのものかもしれない。これについては後述する Böhm und Davidoff の著書<sup>1-3)</sup>のところで考察する。Müller (1892a)<sup>20)</sup>のp859における括弧内の記述“この顆粒はまだ望ましい正確さでは研究されていないが、おそらく Ehrlich の中性混合液の色調でも認識できる”は $\beta$ 1顆粒に対する Müller の予想である。この中性混合液とは、Ehrlich<sup>12)</sup>で発表された酸性フクシンとメチレンブルーからなる中性混合液ではなく、Ehrlich がのちにヒトの血液を対象に開発した酸性フクシン、オレンジおよびメチルグリーンからなる中性混合液を指すと考えられる(Ehrlich は後者をヒト以外の動物に適用していない)。Müller の予想は後年、Tamassia<sup>29,30)</sup>、Ilberg<sup>31)</sup>および Furno<sup>32)</sup>によって正しいことが明らかにされている。

Müller (1892b)<sup>21)</sup>のp225の記述“よく知られているように、Ehrlich は好エオジン性顆粒形成の前段階として $\beta$ 、両染色性あるいはインズリン好性顆粒が形成されることを確立した”のうち、「両染色性」は $\beta$ 1顆粒の特徴であるが、他の記述は $\beta$ 2顆粒の特徴に該当する(上述のように、Müller は自身の観察結果から $\beta$ 1顆粒をインズリン好性とした可能性もある)。

Böhm und Davidoff<sup>1-3)</sup>は $\beta$ 顆粒を両染色性であり、インズリン好性でもあり、酸性および塩基性アニリンの両方

で染色され、ヒトには存在しないが、例えばモルモット、ウサギ、ニワトリの血液中に見られるとした。この特徴は「インズリン好性」以外は $\beta 1$ 顆粒の特徴である。なお、Ehrlich<sup>11)</sup>とSchwarze<sup>23)</sup>にはニワトリについての記述はない。Böhm und Davidoff<sup>1-3)</sup>はトリグリセリン混合液で染色することで、 $\beta$ 顆粒は黒色、 $\alpha$ 顆粒は赤色、核は黒色、赤血球のヘモグロビンは黄色に染まると記した。これは上述したMüller (1892a)<sup>20)</sup>からの引用に相当し、ここの $\beta$ 顆粒は本来 $\beta 2$ 顆粒である。Böhm und Davidoff<sup>1-3)</sup>の図の説明文中における $\beta$ 顆粒は「 $\beta$ 両染色性顆粒」とされ、数は少なく不規則に分布しているとされている。両染色性であり、モルモットの血液由来の標本からの図なので、この図の $\beta$ 顆粒は $\beta 1$ 顆粒である。図は白黒のスケッチであるが、顆粒が黒く塗りつぶされている。染色法は図の説明文中には明記されていないが、本文からこの図の顆粒はトリグリセリン混合物による染色で黒く染まったと考えられる。このことは、標本上の $\beta 1$ 顆粒が染色液中のエオジンではなくインズリン(ニグロシン)に染まること意味している。Müllerが提供した標本から作図されているので、Müllerも当然この観察結果を知っていることとなる。したがって、Müller (1892a)<sup>20)</sup>やMüller (1892b)<sup>21)</sup>における「インズリン好性」の $\beta$ 顆粒は、 $\beta 2$ 顆粒ではなく $\beta 1$ 顆粒に関する記述かもしれない。同様にトリグリセリン混合物による染色時の $\beta$ 顆粒の記述も $\beta 1$ 顆粒についての観察結果かもしれない。

トリグリセリン混合物によって被染色物がエオジンに染まるかインズリンに染まるのか、あるいはどちらにも染まらないのかは、インズリンが塩基性色素であった場合、染色液中の両者の比率に基づくそれぞれの色素の好染色度(好酸性度あるいは好塩基性度)と被染色物の好染色度の関係で決まる<sup>16)</sup>。Müllerが作成したトリグリセリン混合物はEhrlich<sup>11)</sup>やSchwarze<sup>23)</sup>が使用したそれよりもインズリン濃度が高かったと推察される。ウサギの好中球の顆粒( $\beta 1$ 顆粒)の場合も報告者によってトリグリセリン染色性は様々である<sup>16)</sup>。

Ewing<sup>4)</sup>は、 $\beta$ 顆粒は両染色性であり、塩基性色素と酸性色素の両方に染まり、いくつかの骨髄細胞に見られると記した。 $\beta$ 顆粒を有する動物名と細胞名は書かれていない。両染色性は $\beta 1$ 顆粒の特徴であるが、骨髄細胞が骨髄に存在するある特定の細胞種を指すのか、骨髄の細胞集団全てを指すのか明らかではない。したがっていくつかの骨髄細胞に見られる $\beta$ 顆粒が $\beta 1$ 顆粒なのか、 $\beta 2$ 顆粒なのか判断できない。

Baileyの著書では、初版(1904)から3版(1910)までに $\beta$ 顆粒の記述がある[1916年発行の4版からはEhrlichの特異

顆粒( $\alpha - \epsilon$ 顆粒)に関する記述がない<sup>5-7)</sup>。Baileyは $\beta$ 顆粒を両染色性とし、“これらは非常に微細な顆粒であり、酸性色素と塩基性色素の両方に反応する。通常、ヒト血液には見られず、いくつかの下等動物の血液に見られる。”と記した。 $\beta$ 顆粒を有する細胞名や下等動物の種名は明記されていないが、 $\beta 1$ 顆粒に相当する記述であると考えられる。

Jordan and Ferguson<sup>8)</sup>は、Ehrlichによる白血球顆粒の分類を示す箇所では、“ $\beta$ 顆粒は両染色性すなわちエオジンにもダリアやその類似色素にも染まる。”と記した。ダリアは塩基性色素である。この記述はJordanの単著となった2版(1920)<sup>9)</sup>や8版(1940)<sup>10)</sup>にも認められるが、いずれの版においても $\beta$ 顆粒を有する動物名と白血球名が明記されていない。両染色性とされていることから $\beta 1$ 顆粒に相当すると思われる。

Lazarus<sup>28)</sup>は“Ehrlichがウサギの肋骨髄で初めて発見し、のちにモルモットでも発見した $\beta$ 顆粒は、前述の顆粒( $\alpha$ 顆粒のこと)と非常に類似しており、おそらくその前駆体であると考えられている。 $\beta$ 顆粒は密度が低く、より微細で水分含有量が高く、主に両染色性である点、すなわち酸性色素だけでなく塩基性色素でも染色される点において $\alpha$ 顆粒とは異なる。”と記した。第一文の $\beta$ 顆粒は $\beta 2$ 顆粒に相当し、第二文の「密度が低く」と「水分含有量が高く」はEhrlich<sup>11)</sup>が記した $\beta 2$ 顆粒の特徴に合致する。しかし、「より微細で」と「両染色性である点」は $\beta 1$ 顆粒に関する記述である。

加藤<sup>14)</sup>はp444において、 $\beta$ 顆粒は偽エオジン好性細胞の顆粒であるとし、ウサギの血液に独特のものとしている。また、トリグリセリン混合物による染色で、核は黒色、 $\alpha$ 顆粒は黄色、 $\beta$ 顆粒は暗赤色、 $\gamma$ 顆粒は暗灰色から黒色に染まると記している。佐野<sup>15)</sup>は加藤<sup>14)</sup>を引用文献に挙げており、p303の記述は加藤<sup>14)</sup>に類似するが、 $\beta$ 顆粒を偽酸好性白血球の顆粒とし、ウサギやモルモットに独特としている。トリグリセリン混合物による染色性の記述も加藤<sup>14)</sup>に類似するが、 $\gamma$ 顆粒は暗灰黒色を呈するとしている。偽エオジン好性細胞と偽酸好性白血球はともにウサギやモルモットの好中球である偽好酸球のことであることから、両者とも $\beta 1$ 顆粒に関する記述と考えられる。しかし、トリグリセリン混合物に対する染色性の記述は上述のMüller (1892a)<sup>20)</sup>やBöhm und Davidoff<sup>1-3)</sup>が $\alpha$ 顆粒を赤色、 $\beta$ 顆粒を黒色としているのに対し、加藤<sup>14)</sup>と佐野<sup>15)</sup>は $\alpha$ 顆粒が黄色を、 $\beta$ 顆粒が暗赤色を呈すると記している。おそらく加藤<sup>14)</sup>は実際にウサギの血液標本にトリグリセリン混合物による染色を施して観察し、その結果を記したと考えられる。

佐野<sup>15)</sup>は加藤を引用しつつ、モルモットの好中球も偽好酸球と呼ばれることを知っていたため(例えばMaximow<sup>33)</sup>、ウサギやモルモットに独特としたと推察される。トリグリセリン混合物による染色における $\beta$ 1顆粒の色調の違いには、トリグリセリン混合物中のエオジンとインズリン(またはニグロシン)の比率が影響すると考えられるが<sup>16)</sup>、これ以外にも染色前の標本の加熱温度も影響するかもしれない。すなわち、加熱温度の上昇にともなって $\beta$ 1顆粒の好酸性度が高くなって $\alpha$ 顆粒の好酸性度と同じになれば、 $\beta$ 1顆粒は $\alpha$ 顆粒と同様にトリグリセリン混合物によってエオジン好性(赤色)を示すと思われる。加藤<sup>14)</sup>と佐野<sup>15)</sup>の記述では $\alpha$ 顆粒は黄色、 $\beta$ 顆粒は暗赤色となっているが、Schwarze<sup>23)</sup>によれば $\alpha$ 顆粒はトリグリセリン混合物による染色の場合、加熱温度が高いほど黒、黒一赤、赤、赤一黄、黄色に着色される(p91)。 $\alpha$ 顆粒の黄色はトリグリセリン混合物中のナフチルアミン(またはアウランシア)によるとと思われる。加藤<sup>14)</sup>が行った染色時の加熱温度は、 $\alpha$ 顆粒が黄色を呈することから非常に高かったと推察され、同じ標本上で $\beta$ 顆粒は暗赤色を呈している。エオジンは赤色を示すが、被染色物に多数のエオジンが結合すると光の透過率が低下し、被染色物は黒みを帯びるとと思われる。以上の考察から、ウサギ(おそらくモルモットにおいても)の好中球(=偽好酸球)の $\beta$ 顆粒は加熱温度の上昇にともない好酸性度が高くなり、多数のエオジンが結合することで暗赤色を呈すると考えられる。加藤<sup>14)</sup>において $\gamma$ 顆粒が暗灰色から黒色に染色されるとの記述は、インズリンやニグロシンが塩基性色素であれば当然起こり得る結果であるが、加藤<sup>14)</sup>には $\gamma$ 顆粒の色調に関する解説はない。なお、Müller(1892a)<sup>20)</sup>やBöhm und Davidoff<sup>1-3)</sup>には $\gamma$ 顆粒のトリグリセリン混合物に対する染色性に関する記述はない。

以上のように、多くの著作物において、Ehrlichの $\beta$ 顆粒と称される顆粒に関する記述には、2種類の異なる白血球(好酸球とウサギやモルモットの好中球)の顆粒の特性が混在している。また、著者自身の観察結果が含まれている可能性もある。ウサギやモルモット以外の動物(例えばヒト)の好中球の顆粒も両染色性であると考えられること、好酸球の $\alpha$ 顆粒も加熱温度によっては塩基性色素(インズリン)にも染色される(両染色性)と推察されることから、「両染色性」という用語は、特異顆粒の染色特性を表す用語には採用できないと思われる。緒言に記したマハタ単球の両染色性の顆粒は確かに両染色性であるが、これを $\beta$ 顆粒と呼ぶことは妥当ではないと考えられる。

Ehrlich<sup>11)</sup>の $\beta$ 顆粒は、 $\alpha$ 顆粒に変化する顆粒とされたの

で、この $\beta$ 顆粒は現在の知見では未熟な好酸球のアズール顆粒に相当する。しかし、アズール顆粒は未熟な他の顆粒性白血球(好中球、好塩基球)にも最初に出現する顆粒(一次顆粒)である。Ehrlich<sup>11)</sup>は好中球や好塩基球のアズール顆粒を認識していたのか? おそらく、Ehrlich<sup>11)</sup>が観察した骨髄のトリグリセリン染色標本上におけるインズリン好性の $\beta$ 顆粒には、未熟な好中球や好塩基球のアズール顆粒も含まれていたが、標本の加熱温度によって、ウサギとモルモット以外の動物種の好中球では好酸性と好塩基性が失われていたので特異顆粒が染色されず、インズリン好性の $\beta$ 顆粒のみが観察されたと考えられる。一方、ウサギとモルモットの好中球では、前記と同じ温度では好酸性と好塩基性は失われませんが、Ehrlich<sup>11)</sup>が使用したトリグリセリン混合液では特異顆粒が染色されないと考えられるので<sup>16)</sup>、他の動物種と同様に好中球にはインズリン好性の $\beta$ 顆粒のみが認められたと思われる。好塩基球の場合は、好塩基性の特異顆粒もインズリンに染まったために、インズリン好性の $\beta$ 顆粒と区別できなかつたと推察される。したがって、Ehrlich<sup>11)</sup>は解釈が容易な $\alpha$ 顆粒とインズリン好性の $\beta$ 顆粒の関係についてのみ記述したと言える(インズリンで青色に染まる $\beta$ 顆粒からエオジンで赤色に染色される $\alpha$ 顆粒への成熟途中の顆粒は両色素の混合色を呈する<sup>11)</sup>)。

### Ehrlichによる特異顆粒の新たな分類

Ehrlichは2種類の $\beta$ 顆粒( $\beta$ 1顆粒と $\beta$ 2顆粒)の関係について記述した著作を残さなかつた。Ehrlichは、一旦は $\epsilon$ 顆粒に含めたウサギとモルモットの好中球顆粒( $\beta$ 1顆粒)を他の動物種の $\epsilon$ 顆粒とは区別し、好中球顆粒を再・細分類すべきと考えたのかもしれない。実際に、Ehrlichは1887年に、これまでの自身の特異顆粒に関する分類体系を破棄するような一文を*Charité-Annalen*の12巻に掲載された論文<sup>34)</sup>に記した(p292): “好中性および好酸性顆粒の診断的価値について論じてきたところで、これらの細胞封入体の重要性に関して私が長年にわたり発展させてきた見解を簡単に概説しておこう。細胞質の濁った不透明な性質が、様々な細胞に存在する顆粒に起因すると考えたのは私が初めてであるとする。これらの顆粒は染色反応によって検出・区別できる。これまでに血液および造血器官の検査においてこのような顆粒が7つ発見されている。このうち、好酸性顆粒と肥満細胞性顆粒の2つは検査した全ての動物に存在していたが、その他の顆粒は狭い範囲に分布している。好中性顆粒はヒトのみ、他の2つはウサギとモルモットのみ、最後に2つは鳥類のみに認められた。”この記述がそ

の後の血液学研究, 特に顆粒性白血球の分類に与えた影響は大きく, Ehrlichが暗示した顆粒について多くの研究者が様々な解釈をし, また, 種々の動物を使用した研究を進める契機となった。Ehrlichは好中性顆粒 ( $\epsilon$  顆粒) はヒトのみにあるとしているが, これはヒト以外の動物に  $\epsilon$  顆粒が存在しないことを意味しない。この文章はEhrlich<sup>12)</sup>以降にヒトに対して開発された新たな中性混合液 (酸性フクシン, オレンジG, メチルグリーンを含む) をヒト以外の動物では試していないことを示す記述と考えられる。Ehrlichはウサギとモルモットのみにある2つの顆粒と, 鳥類に認められる2つの顆粒について詳しい説明をしなかった。これらの顆粒のうち, 少なくともウサギとモルモットのみにある2つの顆粒とは, Ehrlichの研究室で実験を行ったロシア人研究者Kurloffの論文<sup>35,36)</sup>に記述されることとなる顆粒を指すと考えられる。Kurloffは1889年の論文<sup>35)</sup>の脚注に, 偽好酸球とニグロシン好性細胞の顆粒の特徴について短く記した。「偽好酸球」と「ニグロシン好性細胞」という細胞名はこの論文で初めて使用され, 前者は現代でも使われる用語である。両細胞の顆粒はSchwarzeの学位論文<sup>23)</sup>の両染色性の $\beta$ 顆粒 ( $\beta$ 1顆粒) と関連付けられ, 特に偽好酸球 (ウサギとモルモットの好中球) の特異顆粒は現代でも両染色性であるとされている。次報ではKurloffの原著論文<sup>35,36)</sup>に示された「偽好酸球」と「ニグロシン好性細胞」の特徴について考察する

## 引用文献

- 1) Böhm AA, von Davidoff M: Lehrbuch der Histologie des Menschen: Einschliesslich der Mikroskopischen Technik. J. F. Bergmann, Wiesbaden (1895)
- 2) Böhm AA, von Davidoff M: Lehrbuch der Histologie des Menschen: Einschliesslich der Mikroskopischen Technik (zweite umgearbeitete Auflage). J. F. Bergmann, Wiesbaden (1898)
- 3) Böhm AA, von Davidoff M: Lehrbuch der Histologie des Menschen: Einschliesslich der Mikroskopischen Technik (dritte umgearbeitete Auflage). J. F. Bergmann, Wiesbaden (1903)
- 4) Ewing J: Clinical Pathology of the Blood. A Treatise on the General Principles and Special Applications of Hematology (2nd edition). Lea Brothers, New York & Philadelphia (1903)
- 5) Bailey FR: A Textbook of Histology. William Wood, New York (1904)
- 6) Bailey FR: A Textbook of Histology (2nd edition). William Wood, New York (1906)
- 7) Bailey FR: A Textbook of Histology (3rd edition). William Wood, New York (1910)
- 8) Jordan HE, Ferguson JS: A Text-book of Histology. D. Appleton, New York & London (1916)
- 9) Jordan HE: A Text-book of Histology (2nd edition). D. Appleton, New York & London (1920)
- 10) Jordan HE: A Textbook of Histology (8th edition). D. Appleton-Century, New York & London (1940)
- 11) Ehrlich P: Ueber die spezifischen Granulationen des Blutes. *Archiv für Anatomie und Physiologie, Physiologische Abtheilung (Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin 1878-1879)*, 571-579 (1879)
- 12) Ehrlich P: Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukocyten. *Zeitschrift für Klinische Medizin*, **1**, 553-560 (1880)
- 13) Ehrlich P, Lazarus A (Mitverfasser): Die Anaemie: Normale und Pathologische Histologie des Blutes. Alfred Hölder, Wien (1898)
- 14) 加藤勝治: 血液學研究法. 南山堂, 東京 (1948) [No author name and book title in a foreign language (Kato K: Histological Technics, Theoretical and Applied). Nanzando, Tokyo (1948) (in Japanese)]
- 15) 佐野 豊: 組織学研究法 (第5版). 南山堂, 東京 (1976) [Sano Y: Histological Technics, Theoretical and Applied (fifth edition). Nanzando, Tokyo (1976) (in Japanese)]
- 16) 近藤昌和, 安本信哉, 木村美智代: 酸性色素と塩基性色素の混合液における染色原理. 水産大学校研究報告, **73**, 45-54 (2025): <https://doi.org/10.57348/0002014031> [Kondo M, Yasumoto S, Kimura M: Staining principle in the mixtures of acidic and basic dyes. *Journal of National Fisheries University*, **73**, 45-54 (2025) (in Japanese with English abstract)]
- 17) 近藤昌和, 近藤啓太, 高橋幸則: マハタ白血球の形態学のおよび細胞化学的特徴. 水産増殖, **58**, 363-371 (2010): <https://doi.org/10.11233/aquaculturesci.58.363> [Kondo M, Kondo K, Tahakashi Y: Morphological and cytochemical characteristics of leukocytes in sevenband grouper *Epinephelus septemfasciatus*.

- Aquaculture Science*, **58**, 363-371 (2010) (in Japanese with English abstract)]
- 18) 近藤昌和, 近藤啓太, 高橋幸則: マハタの単球二次顆粒の染色性. 水産大学校研究報告, **60**, 33-34 (2011): <https://fra.repo.nii.ac.jp/records/2011966> [Kondo M, Kondo K, Tahakashi Y: Staining properties of monocyte minor granules in sevenband grouper, *Epinephelus septemfasciatus*. *Journal of National Fisheries University*, **60**, 33-34 (2011) (in Japanese with English abstract)]
  - 19) Müller HF: Zur Frage der Blutbildung. *Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Class, Abtheilung III*, **98**, 219-294 + 5 Tafeln (I-V) (1889)
  - 20) Müller HF: Die Methoden der Blutuntersuchung. *Centralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie*, **3**, 801-820 & 850-872 (1892a)
  - 21) Müller HF: Ueber Mitose an eosinophilen Zellen. Beitrag zur Kenntniss der Theilung der Leukocyten. *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, **29**, 221-236 + 1 Tafel (I) (1892b)
  - 22) Westphal E: Ueber Mastzellen (Inaugural-Dissertation, am 31. Januar 1880). In: Ehrlich P (Herausgeber) *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes (Gesammelte Mittheilungen)*. August Hirschwald, Berlin, 17-41 (1891)
  - 23) Schwarze G: Ueber Eosinophile Zellen (Inaugural-Dissertation, am 10. August 1880). In: Ehrlich P (Herausgeber) *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes (Gesammelte Mittheilungen)*. August Hirschwald, Berlin, 72-95 (1891)
  - 24) Spilling E: Ueber Blutuntersuchungen bei Leukämie (Inaugural-Dissertation, am 9. August 1880). In: Ehrlich P (Herausgeber) *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes (Gesammelte Mittheilungen)*. August Hirschwald, Berlin, 51-71 (1891)
  - 25) 近藤昌和, 安本信哉, 木村美智代: 好中性顆粒の“好中性”に関する文献上の考察: “好中性”とは何か? 水産大学校研究報告, **72**, 89-102 (2024): <https://doi.org/10.57348/0002010421> [Kondo M, Yasumoto S, Kimura M: Literature review on the “neutrophilic” of neutrophilic granules: What is “neutrophilic”? *Journal of National Fisheries University*, **72**, 89-102 (2024) (in Japanese with English abstract)]
  - 26) 近藤昌和, 安本信哉, 木村美智代: Triacid染色液中の色素複合体の特徴. 水産大学校研究報告, **73**, 35-43 (2025): <https://doi.org/10.57348/0002014030> [Kondo M, Yasumoto S, Kimura M: Characterization of the dye complexes in triacid staining solutions. *Journal of National Fisheries University*, **73**, 35-43 (2025) (in Japanese with English abstract)]
  - 27) Ehrlich P: Beiträge zur Kenntniss der granulirten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocyten. *Archiv für Anatomie und Physiologie, Physiologische Abtheilung (Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin 1878-1879)*, 166-169 (1879)
  - 28) Lazarus A: Histologie und Klinik des Blutes. In: Paul Ehrlich. Eine Darstellung seines wissenschaftlichen Wirkens (Festschrift zum 60. Geburtstage des Forschers). Gustav Fisher, Jena, 58-75 (1914)
  - 29) Tamassia A: Valore delle granulazioni neutrofile dei Globuli bianchi nella determinazione specifica del sangue. *Giornale di Medicina Legale*, **1**, 272-275 (1894)
  - 30) Tamassia A: Valore delle granulazioni neutrofile dei Globuli bianchi nella determinazione specifica del sangue. *Gazzetta Medica Lombarda*, **54**, 12-13 (1894)
  - 31) Ilberg F: Das Blut des Menschen und der Tiere in forensischer Beziehung, mit besonderer Berücksichtigung der neutrophilen Granulationen. Inaugural-Dissertation welche zur Erlangung der Doctorwürde in der Medicin und Chirurgir mit Zustimmung der medicinischen Facultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin (1895)
  - 32) Furno A: Beiträge zur Kenntnis der vergleichenden Hämatologie der Spezialleukozyten-Granulationen einiger Laboratoriums-Säugetiere. *Folia Haematologica: Internationales Magazin für Klinische und Morphologische Haematologie, I. Teil, Archiv*, **11**, 219-252 (1911)
  - 33) Maximow AA: A Text-book of Histology (completed and edited by Bloom W). W. B. Saunders, Philadelphia & London, 66 (1930)
  - 34) Ehrlich P: Ueber die Bedeutung der neutrophilen Körnung. *Charité-Annalen*, **12**, 288-295 (1887)
  - 35) Курлов МГ: Объ измѣненіяхъ крови у безселез

еночныхъ животныхъ въ теченіи перваго года по удаленіи селезенки. *Врачь*, **10**, 515-518 & 538-543 (1889) [Kurloff MG: About blood changes in spleenless animals during the first year after spleen removal. *Vrach*, **10**, 515-518 & 538-543 (1889) (in Russian)]

36) Курлов МГ: Объ измѣненіяхъ крови у безселезеночныхъ морскихъ свинокъ въ теченіи втораго года послѣ операціи. *Врачь*, **13**, 469-474 (1892) [Kurloff MG: About blood changes in spleenless guinea pigs during the second year after surgery. *Vrach*, **13**, 469-474 (1892) (in Russian)]

## Ehrlichの $\beta$ 顆粒に関する考察

近藤昌和, 安本信哉

**要旨:** 多くの教科書の著書や論文では, Ehrlichの $\beta$ 顆粒とは一般に酸性色素にも塩基性色素にも染色される両染色性の顆粒であり, ウサギとモルモットの好中球に相当する顆粒性白血球の特異顆粒であるとされている。しかし, Ehrlich自身の著作物では,  $\beta$ 顆粒は種々の脊椎動物の未熟な好酸球に存在し,  $\beta$ 顆粒が成熟することで好酸球の特異顆粒 ( $\alpha$ 顆粒) になるとされている。この $\beta$ 顆粒は現代の知見では未熟な好酸球におけるアズール顆粒に相当する。Ehrlichの $\beta$ 顆粒に関する文献を収集・解析し, Ehrlichの $\beta$ 顆粒が二義性 (=多義性ambiguity) を有するようになった理由を考察した。両染色性の $\beta$ 顆粒は, Ehrlichが所属する研究室で実験を行ったSchwarzeの学位論文の記述に由来することが明らかとなった。その記述はEhrlichからの私信に基づくとされている。考察の結果, 両染色性の $\beta$ 顆粒とは, Ehrlichが好中性顆粒 ( $\varepsilon$ 顆粒) というカテゴリーを確立するまでの過渡期において, ウサギとモルモットの好中球顆粒に与えられた名称であったと推察された。