

免疫化学

大沢利昭 編集



1985年7月29日

10432

免疫化学

大沢利昭 編集



1985年7月29日

南江堂

著作権者と
の契約によ
り検印省略

免疫化学

定価 4,500 円

1983 年 7 月 15 日 第 1 刷発行

編集者 大 沢 利 昭 ©
発行者 小 立 武 彦
印刷所 壮光舎印刷株式会社
製本所 誠光社製本印刷株式会社

発行所 株式会社 南 江 堂
本店 113 東京都文京区本郷三丁目 42 番 6 号
電話 (03) 811-7234 振替東京 2-149
支店 604 京都市中京区寺町通御池南
電話 (075) 221-7841 振替京都 9-5050

落丁や乱丁などの場合にはおとりかえいたします。



Printed and Bound in Japan

© Toshiaki Osawa, 1983

3047-450111-5626

執筆 者

- 大沢利昭 東京大学薬学部教授
中村 弘 産業医科大学医学部教授
小山次郎 北海道大学薬学部教授
橘 武彦 東北大学抗酸菌病研究所教授
増子和恵 東北大学抗酸菌病研究所
渡邊清博 重井医学研究所生化学部門主任研究員
箱守仙一郎 ワシントン大学医学部教授
Fred Hutchinson Cancer Research Center
永井克孝 東京大学医学部教授
四宮範明 東京医科歯科大学医学部
佐内 豊 東京大学医学部
片岡達治 肺癌研究会癌化学療法センター基礎部主任研究員
川上正也 北里大学医学部教授

(執筆順)

カバー写真: Chediak-Higashi 異常症患者の血球細胞(リンパ球, 好中球, 好塩基球). 本症は遺伝性疾患で, 各種白血球内の異常顆粒の出現, 眼・皮膚における色素脱を特徴とする. 本症モデル動物としてページマウスが知られる(佐内 豊).

序

免疫化学の創始者は Landsteiner であると言ってよい。彼はすでに 1920 年代において、種々の合成ハプテン抗原を用い、抗原抗体反応がいかに特異的であるかを見事に示している。爾来、とくに Heidelberg 一門を中心に、抗原抗体反応の解析に化学的ないし物理化学的手法が導入され、その定量化、分子的基盤の解明が行なわれ、さらに Porter らや、Edelmann らによる免疫グロブリンの構造解明にまで進んだ。

この間、免疫化学をめぐる環境には大きな変化があった。1940 年代からのペニシリン、ストレプトマイシンをはじめとする抗生物質の登場は、抗微生物疾患機構としての免疫への関心をすたれさせ、抗原抗体反応の化学的解析の学問と見なされていた免疫化学も古典的学問の色彩を帯びるようになった。しかし Landsteiner らによる細胞性免疫機構の発見を契機として、免疫はその裾野をひろげ、単なる抗微生物疾患機構としての評価を脱し、ここに免疫に対する関心が再び急速に勃興するに至った。

こうして 1970 年代から細胞レベルでの免疫機構の解明がはなばなしく展開されている。ここで明らかにされた免疫における自他の認識、細胞間相互作用などもすべて化学的プロセスに基づくものであるから、免疫学は再び化学的手法への指向を強め、免疫化学は新しい魅力的な課題を得たことになる。しかしなにもぶんに特異的であると同時に鋭敏さを特徴とする免疫機構であり、そこではたらく化学的因子ないしはプロセスを化学的に解析するには、超微量化学や細胞工学的手法のさらに一段の発展を期待せねばならないのが現状である。

1980 年南江堂の“化学の領域”の編集者から、のちに教科書的な単行本とすることを前提に免疫化学についての連載企画の相談をうけたとき、免疫の化学を教科書的にとりあげるにはあまりに未確定なことばかりであるため

序

らったのであるが、たとえ化学的な記述が不可能でも、本質的に、あるいは少なくとも教育的基盤において、化学者または生化学者ではあるが、免疫学の領域ではたらく研究者達によって免疫学を記述することは現状においても充分意義のあることと考え、教科書的な項目にしたがって執筆を依頼し、1981年1月から掲載を開始した。幸いに好評を得て、ここに単行本として上梓することとなった。本書が領域外の研究者には近づき難いといわれる免疫学への、化学者、生化学者のための入門書となり得れば望外の幸いである。

終りにすばらしい原稿をお寄せ下さった執筆の先生方、出版にあたりお世話になった南江堂編集部の皆様方に感謝する。

昭和58年6月

大沢利昭

目 次

1. 概 論	(大沢利昭) … 1
1・1 免疫学の発展	2
1・1・1 免疫学の黎明期	2
1・1・2 血清抗体の発見と血清学の発展	3
1・2 免疫化学の誕生	5
1・3 細胞性免疫の発見	7
1・4 免疫学的生体監視機構	9
1・5 免疫の系統発生	10
1・6 免疫応答の機構解明	10
2. 抗 原	(中村 弘) … 13
2・1 免疫反応の抗原による選択性	13
2・2 抗原に対する免疫反応の変化	15
2・3 抗原物質	18
2・3・1 タバコモザイクウイルスタンパク質	20
2・3・2 絹フィブロインタンパク	21
2・3・3 リボスクレアーゼ	22
2・3・4 リゾチーム	22
2・3・5 ミオグロビン	23
2・3・6 コラーゲン	24
2・3・7 合成アミノ酸ポリマー	26
2・3・8 脳炎抗原性タンパク質	27
3. 抗 体	(中村 弘) … 33
3・1 免疫グロブリンの分子構造	34
3・1・1 抗体の特異的活性構造	37
3・1・2 免疫グロブリンの生物学的機能	39
3・2 免疫グロブリンの抗原性と遺伝標識	42
3・2・1 アイソタイプ	42
3・2・2 アロタイプ	43
3・2・3 イディオタイプ	46
3・2・4 自己制御機構としてのイディオタイプネットワーク説	47
3・2・5 免疫グロブリンの構造多様性	48
3・2・6 レセプター抗体としての免疫グロブリン	49

4. 抗原抗体反応	(中村 弘)	53
4・1 抗原と抗体との結合		54
4・2 化学平衡反応としての抗原抗体反応		55
4・3 沈降反応とその機構		61
4・4 凝集反応とその原理		62
4・5 定量沈降反応		64
4・6 沈降反応の応用		67
4・6・1 重層法とゲル内沈降反応の原理		69
4・6・2 一元放射免疫拡散法の原理		73
4・6・3 免疫電気泳動法の原理		75
4・7 微量免疫定量法		79
4・7・1 放射免疫定量法		82
4・7・2 酵素免疫定量法		85
4・7・3 免疫蛍光法		86
4・7・4 蛍光測定による方法		87
4・8 補体が関与する抗原抗体反応		90
4・8・1 免疫粘着現象		91
4・8・2 免疫食菌反応		92
4・9 抗体による中和反応		92
5. 補体系	(小山次郎)	97
5・1 補体系のあらまし		97
5・2 補体系の活性化の古典的経路		100
5・2・1 抗原の認識		100
5・2・2 プロテアーゼ系の活性化		103
5・2・3 C4とC2からの活性フラグメントの生成		105
5・2・4 C3とC5よりの活性フラグメントの生成		108
5・2・5 細胞膜破壊複合体の形成		111
5・3 補体系の制御機構		113
5・4 補体系の活性化の第2経路		115
5・4・1 第2経路の機構		115
5・4・2 第2経路の因子		116
6. 免疫細胞と抗体産生理論	(大沢利昭)	119
6・1 抗体産生とその理論		119
6・1・1 抗体産生の kinetics		119
6・1・2 抗体産生細胞の検出法		120
6・1・3 抗体産生理論		121
6・1・4 クローン選択説を支持し、あるいはこれにより説明できる事実		123

6・1・5	抗体産生の調節と終息	126
6・2	免疫担当細胞の種類と特徴	127
6・2・1	免疫担当細胞の種類	127
6・2・2	T細胞とB細胞	128
6・2・3	T細胞, B細胞の特徴	130
6・2・4	Null細胞	133
6・2・5	マクロファージ	133
6・2・6	多形核白血球	134
7.	抗体産生における細胞間協同作用 (大沢利昭)	137
7・1	T細胞, B細胞の役割	137
7・2	T細胞による抗体産生の調節	138
7・2・1	ヘルパーT細胞	138
7・2・2	サプレッサーT細胞	141
7・3	抗体産生へのマクロファージの関与	144
7・3・1	マクロファージによる抗原の presentation	145
7・3・2	マクロファージによる可溶性因子の放出	147
7・4	T-B細胞間相互作用の様式	148
7・4・1	Feldmann の抗原特異的T細胞因子	148
7・4・2	Allogeneic Effect Factor	149
7・4・3	Taussing の抗原特異的T細胞因子	150
7・4・4	T cell Replacing Factor	151
7・4・5	T-B細胞間相互作用と主要組織適合遺伝子	152
7・5	細胞性免疫におけるT-T細胞間相互作用	152
8.	移植免疫 (橘 武彦)	155
8・1	移植免疫研究の歴史	155
8・1・1	近交系動物の開発	155
8・1・2	移植抗原の発見	155
8・1・3	移植免疫とリンパ球	156
8・1・4	主要組織適合抗原支配遺伝子——コンジェニックマウスの開発	156
8・1・5	ヒトの主要組織適合抗原	158
8・1・6	免疫応答と主要組織適合遺伝子複合体	158
8・2	主要組織適合遺伝子複合体 (MHC)	159
8・2・1	マウスの MHC の構成	159
8・2・2	ヒトの MHC の構成	159
8・3	主要組織適合抗原の多型性	161
8・3・1	マウス H-2 抗原 (クラス I MHC 抗原)	161
8・3・2	マウス Ia 抗原 (クラス II MHC 抗原)	163
8・3・3	ヒト HLA 抗原	164

8・4	MHC 遺伝子産物の構造	165
8・4・1	H-2 抗原および HLA 抗原の構造	165
8・4・2	H-2 抗原および HLA 抗原のアミノ酸配列	168
8・4・3	Ia 抗原および HLA-DR 抗原の構造	170
8・5	主要組織適合遺伝子産物の役割	171
8・5・1	クラス II MHC 抗原の役割	172
8・5・2	クラス I MHC 抗原の役割	173
8・5・3	T細胞の分化と自己認識機構	174
8・6	同種移植片拒絶にみられる細胞性免疫の生体内表現	175
8・6・1	移植組織内の反応	176
8・6・2	移植片拒絶にたずさわるリンパ球	177
8・7	移植免疫における細胞性免疫の試験管内表現	178
8・7・1	混合リンパ球(培養)反応	178
8・7・2	細胞介在性リンパ球溶解現象	179
8・7・3	キラーT細胞の標的同種抗原	179
8・7・4	MHC 抗原以外の抗原に対するキラーT細胞の抗原認識	180
8・7・5	キラーT細胞生成におけるリンフォカインのカスケード反応	181
8・7・6	キラーT細胞の標的細胞障害機構	184
8・8	移植片対宿主反応	185
8・9	移植片拒絶反応の抑制法	186
8・9・1	MHC の適合度	186
8・9・2	非特異的免疫抑制	187
8・9・3	特異的免疫抑制	187
9.	免疫応答の遺伝子による支配 (橋 武彦・増子和恵)	189
9・1	主要組織適合遺伝子に連鎖した免疫応答遺伝子	189
9・1・1	<i>H-Ir</i> 遺伝子の発見	189
9・1・2	<i>H-Ir</i> 遺伝子座のマッピング	191
9・1・3	2つの遺伝子によって支配される免疫応答	195
9・1・4	2つの遺伝子の作用で支配される免疫抑制作用	198
9・2	細胞間相互作用にみられる I 領域遺伝子産物による支配	199
9・2・1	<i>H-Ir</i> 遺伝子の特性	199
9・2・2	マクロファージ-T細胞間相互作用	201
9・2・3	T-B細胞間相互作用	205
9・2・4	T-T細胞間相互作用	206
9・2・5	<i>H-Ir</i> 遺伝子の機能はどの細胞レベルで発現されるか	208
9・2・6	<i>H-Ir</i> 遺伝子と Ia 抗原との関連	209
10.	血液型と免疫 (渡邊清博・箱守仙一郎)	211
10・1	歴史	211

10・2	赤血球膜より ABH 型活性糖脂質の分離	212
10・2・1	ABH 型糖脂質の多様性	213
10・2・2	Ii 型活性糖脂質	216
10・2・3	赤血球膜に存在する ABH 型および Ii 型活性糖脂質とガングリオシドとの相関関係並びに Ii 型活性の発現機構	219
10・2・4	赤血球膜の糖タンパク質性 ABH 型および Ii 型抗原	220
10・2・5	赤血球膜上の ABH 型および Ii 型抗原の分布	222
10・2・6	エンド- β -ガラクトシダーゼを用いた赤血球膜抗原の分析	223
10・3	分化に伴う赤血球膜血液型活性糖脂質および糖タンパク質の変化	223
10・3・1	糖脂質の変化	223
10・3・2	糖タンパク質の変化	224
10・4	直鎖型および分枝型糖鎖の生物学的意義	226
10・5	血液型と疾患	226
11.	アレルギー	(大沢利昭) 231
11・1	アレルギーとは	231
11・2	アレルギー反応の分類	231
11・3	即時型過敏症の発症機序	233
11・3・1	I 型アレルギー (アナフィラキシー型反応)	233
11・3・2	II 型アレルギー (細胞障害反応)	237
11・3・3	III 型アレルギー (免疫複合体反応)	238
11・4	遅延型過敏症 (IV 型アレルギー)	239
11・4・1	遅延型過敏症にはたらく細胞	239
11・4・2	リンフォカイン	240
12.	自己免疫	(永井克孝・四宮範明・佐内 豊) 245
12・1	実験的アレルギー性脳脊髄炎	247
12・2	溶性(抗体)媒介性自己免疫疾患としての重症筋無力症	258
12・2・1	Ach R と抗 Ach R 抗体	259
12・2・2	MG 患者の抗体産生調節機構の異常	260
12・3	ニュージーランドマウス	264
12・3・1	B 細胞異常	264
12・3・2	T 細胞異常	265
13.	癌と免疫	(片岡達治) 271
13・1	癌抗原の存在とその分子的性状	271
13・2	癌抗原分子の生物学的意義	274
13・2・1	癌抗原と組織適合抗原	274
13・2・2	癌抗原と胎児性抗原	275

目次

13・2・3 TL(thymus-leukemia)抗原と酵素活性277

13・3 癌抗原に対する生体の免疫応答277

13・3・1 細胞性免疫277

13・3・2 液性免疫280

13・3・3 癌に対する免疫応答の抑制281

13・4 癌細胞の破壊282

13・4・1 癌抗原の認識に基づく場合282

13・4・2 癌抗原の認識に基づかない場合283

14. 免疫グロブリン遺伝子..... (川上正也) ...287

14・1 免疫グロブリンの構造遺伝子287

14・1・1 Igの構造288

14・1・2 Ig分子の特徴(遺伝学的マーカー)289

14・1・3 Ig遺伝子の配列291

14・2 Ig遺伝子DNAの構造294

14・2・1 DNA構造解析の方法295

14・2・2 V・C隔在の証明297

14・2・3 どのようにして多様な特異抗体がうまれるか299

14・2・4 抗体クラス変換301

14・3 染色体との関係302

14・4 抗体産生はどのように制御されているか303

索引305

1. 概 論

近年、10年ほどの間に免疫学(immunology)に対する興味が急速に高まって来た。各種薬物による薬害が社会的な関心を集め、薬物療法への反省をよび、癌をはじめとする種々の難治疾患の薬物による治療にも限界が感ぜられるに及んで、生体固有の抵抗性機構があらためて注目され始めたことにもよるし、免疫という概念が1960年代後半から急速にその裾野をひろげ、単なる抗微生物性疾患機構ではなく、生体の恒常性を保つために不可欠な、生命にとってより本質的な機構であることが広く認識されて来たことにもよる。

免疫(immunity)なる語は、元来“賦役や税金からの解放”を意味する“immunis”というラテン語から由来していることが示すように、従来、何千年にもわたって人類を悩ましつづけた微生物による感染性疾患からの解放を意味して来た。後述するように、19世紀の終りに、PasteurやBehringなど、古典免疫学の大先達によって抗原、抗体の概念が確立され、1930年代までに血清中抗体による各種感染疾患からの生体防御の機構、抗原抗体反応の現象論的解析がはなばなしく展開し、免疫学における“第一の黄金期”を画したのであるが、この時期の免疫学はあくまで当時人類最大の課題の一つであった微生物による感染性疾患の克服を目標とするもので、したがって免疫学は微生物学の一部門として位置づけられていた。

1940年代に入り、スルホンアミドをはじめとするサルファ剤や各種抗生物質が登場し、多くの感染性疾患を生体の防御機構によらずに克服できるようになって、これらの疾患からの防御という観点からの免疫の意義は急速にすたれた。しかし細胞性免疫(cell-mediated immunity)の発見を契機とし、免疫は単なる“抗微生物性疾患機構”ではなく、われわれの生体組織を常に正しく、清潔に保つために不可欠な機構であり、より本質的な意義をもっていることが明らかとなり、さらに免疫応答発現の機構が細胞レベルで詳

1. 概 論

しく解析されるに及んで、“第2の黄金期”ともいわれる現在の免疫学の隆盛を迎えたのである。

しかし細胞レベルでの免疫の解析もすでに限界近くまで進み、いまや免疫学は近々10年の高度成長期から、再び低成長期へ入ろうとしているように思える。本章ではまず現在までの免疫学発展の歴史をふりかえりつつ免疫学の成り立ちを概観し、さらに免疫学の今後についても展望してみよう。

1・1 免疫学の発展

1・1・1 免疫学の黎明期

感染性の疾患から回復した人が、その疾患に対する抵抗性を獲得していることは、かなり古くから知られていたらしい。古代中国において天然痘にかかった人のかさぶたを粉にして健康人に吸入させ、予防効果をあげたという。またトルコにおいても古くから、天然痘のかさぶたを静脈中に注入して天然痘の予防を行っていたらしい。しかしより科学的で安全な、人間への最初の免疫の試みは Jenner による種痘の試みであろう。Jenner は開業医の助手をしているうちに、英国の乳しぼりの婦人のうち、一般に症状の軽い牛痘にかかった人々は、その後重症の天然痘にかかりにくいことに気づき、1796年少年のうでに牛痘(vaccinia) 滲出液を接種し、6週間後、さらにその少年に天然痘のうみを接種したが感染が起こらなかった。1798年 Jenner はこれらの結果を公表し、牛痘滲出液による天然痘予防法が創始された。この時代では牛痘の病原体が何であるか、また抵抗性獲得のしくみについても全く判明していなかった。この Jenner の偉大な業績は100年近くを経てフランスの Pasteur によってひきつがれることになる。

1881年、Pasteur はニワトリコレラ菌を長く培養すると弱毒化し、これを接種したニワトリはその後強毒菌を接種してもコレラを発病しなくなることを発見した。これが病原菌弱毒化(attenuation)の最初の例である。その後 Pasteur は、炭疽、ブタ丹毒、狂犬病などの弱毒生菌による予防接種法を開発し、微生物を用いてそれによる感染を予防する方法を Jenner を記念して vaccination と呼んだ。

Vaccination は生体が病原体にさらされ、自らそれに対する抵抗性を獲得するもので、いわゆる能動免疫(active immunization)の一種である。感染

性疾患の克服を目標とする免疫学の第1の黄金期は、これらの Pasteur の研究からはじまったと考えてよいだろう。

Pasteur とほとんど同じ時期に、Metchnikoff は感染に対する抵抗力は生体のある種の細胞に依存しているにちがいないという考えをおし進め、貪食細胞を発見している。彼はミジンコ (*Daphnia*) の研究を通じ、これに対し病原性をもつ酵母菌が貪食細胞により貪食され消化されることを観察し、免疫の機序がここにあると考え、さらに高等動物における貪食現象について研究を進めた。この Metchnikoff の考えは現在の細胞性免疫という概念の基礎となった。

1・1・2 血清抗体の発見と血清学の発展

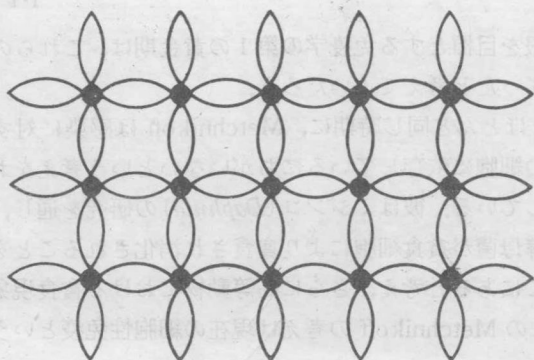
1881年、Behring と北里は、ジフテリアから回復した動物の血清中に、ジフテリア菌が産生する毒素を中和する特異的な物質（抗毒素）が存在することを見出した。これにより、血清中の特異的な抵抗力物質—抗体と、それを産生させる物質—抗原の概念が誕生した。

Behring と北里はさらに、抗体を含有する血清を抵抗力を獲得していない動物に移入することにより抵抗力を移すことができることを発見し、実際にヒツジでつくったジフテリア抗血清をジフテリア患者に注射して劇的な成功をおさめ、ここに他個体によってつくられた抗体による免疫、すなわち受動免疫 (passive immunization) による血清療法 (serum therapy) が創始された。これをきっかけにして、感染性疾患の克服に役立つ血清中抗体を解析する学問、血清学 (serology) が始まり、Behring、北里以後、以下に述べるような血清学上の重要な現象が次々と発見された。

すなわち、1896年に Grüber と Durham はコレラ菌に対する抗血清が菌を凝集させることを観察した。これが抗体による粒子状抗原の凝集反応 (agglutination reaction) の発見である。Widal も同時に、独立に、この現象を見出して、チフスの診断に患者血清によるチフス菌の凝集反応を応用した。凝集反応が起こるためには、抗体は二つ以上の結合部位をもち (2価以上である)、抗原もいくつもの結合部位 (抗原決定基, antigenic determinant) をもつことが必要である。われわれにとって最も身近な凝集反応の例は、ABO 式血液型の判定であろう。

凝集反応につづいて発見された血清学上重要な反応は沈降反応 (precipita-

1. 概 論



● 抗原分子 ○ 抗体分子

図1・1 多価の抗原と2価の抗体による格子形成

tion reaction)である。1897年 Kraus は、細菌の培養上清、あるいは菌体をすりつぶした抽出液と、その細菌に対する抗血清とを混合すると沈降物が生成することを見出した。この沈降反応の場合も抗体は2価以上、抗原は多価であることが必要であり、図1・1のような格子形成が行なわれ沈降物が生成する。

これらの凝集反応や沈降反応の発見に先立って、1892年 Pfeiffer は、コレラ菌で免疫しておいたモルモットの腹腔内にコレラ菌を入れると速やかに溶菌される現象、いわゆる Pfeiffer 現象を発見した。免疫していないモルモットでは溶菌は起こらないが、この現象は Bordet による補体の発見で説明できるようになった。すなわち1899年 Bordet は、異種赤血球で免疫した動物の血清には、免疫に用いた赤血球を溶血させる能力があることを見出し、この溶血のためには、血清中に存在する熱に不安定な因子、補体(complement)が必要であることをたしかめた。補体は通常は何らかの作用をもたないが、抗原と結合した抗体があると直ちにこれと結合して作用を発現する。したがって抗体で蔽われた赤血球や細菌があるとそれに補体が結合し、その結果溶血や溶菌がもたらされる。

この現象を応用し、Bordet と Gengou は補体結合反応(complement fixation test)による抗体検出法を案出した。この重要な血清学的反応は、まず抗原と、それに対する抗体が存在する可能性がある血清を混合し、これに一定量の補体(一般に正常モルモット血清を用いる)を加えたのち、凝集が起

きない程度に抗ヒツジ赤血球抗体で表面をまぶしたヒツジ赤血球を加えると、もし被検血清中に抗体があれば、その抗原抗体複合体によって加えた補体が消費されてしまい、後から加えたヒツジ赤血球-抗体の系に結合すべき補体なくなるのでヒツジ赤血球の溶血は起こらない。しかし被検血清中に抗体がないと、加えた補体はヒツジ赤血球-抗体の系に用いられて溶血が起こる。加える補体量を変化させ、溶血の程度を観察することにより抗体の定量をも行なうことができる。補体結合反応を用いた最も有名な反応には、Wassermannによる梅毒鑑別法——いわゆる Wassermann 反応がある。補体は熱に不安定なことが特徴で、凝集反応や沈降反応に用いる抗血清は、補体結合反応が起きないように、56°C、30 分間加熱して補体を殺しておかねばならない。この操作を補体の不働化とよぶ。

こうして 20 世紀初頭までに血清学上の三大反応(凝集反応、沈降反応、補体結合反応)が発見された。当時これらの反応を誘導する血清中抗体はそれぞれ別ものと考えられて、凝集素、沈降素、溶血素などと呼ばれて来たが、現在ではこれらはすべて同じ抗体が起こし得ることがわかっている。これらの反応を用いて 1930 年ごろまでに抗原抗体反応の現象論的解析が詳しく行なわれ、免疫学の“第 1 の黄金期”を現出した。1920 年代には抗原や抗体の物質論的な研究も始まり、いわゆる免疫化学 (immunochemistry) が勃興を見るに至った。

1・2 免疫化学の誕生

免疫化学の祖は Landsteiner であるといつてよい。彼は 1917 年～1930 年にかけて各種ハプテン抗原を用いた広汎な研究を展開し、抗体がいかに微細な化学構造のちがいまでを見分けることができるか、すなわち抗体の結合特異性がいかに高いものであるかを示した。物質が抗原たり得るためにはいくつかの条件があるが、その一つが抗原分子の大きさである。一般に分子量が 5,000 以下の物質は抗原たり得ないといつてよい。抗原はこのように高分子であるから、それらの抗原決定基を化学的に同定するのはむずかしい仕事である。しかし低分子物質でも抗原性を有する高分子物質に結合させて動物に投与すると、その低分子物質の構造に対応した抗体をつくることができ、その低分子物質はその抗体と特異的に結合する。このように抗体と特異的に結