

後20614

医免疫学

山口康夫著



昭和53年10月20日 第1版発行
昭和54年7月20日 増刷印刷
昭和54年7月30日 増刷発行

医 免 疫 学

	学 生 版 定 価 ￥ 8,000. 送 料 ￥ 240.
--	--

© 1978

著 者 山 口 康 夫
発 行 者 金 原 秀 雄
印 刷 所 明 和 印 刷 株 式 有 限 公 司

113-91 東京都文京区湯島 2-31-14

発行所 金原出版株式会社

電話 (03)811-7161~5

振替 東京 2-151494

大阪支社：550 大阪市西区江戸堀 1-23-33

電話 (06) 441-2413 振替 大阪 6463

京都支社：602 京都市上京区河原町通り丸太町上ル

電話 (075) 231-3014 振替 京都 1227

Printed in Japan

3047-000150-0948

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更いたしません
乱丁 落丁のものは小社またはお買上げ書店にてお取替えいたします



F149/93 (日 5-4/321)

医学免疫学 第2版

P000430

序

現代免疫学のルーツは Pasteur, Metchnikoff, Pfeiffer, Ehrlich, Koch など偉大な先人達による 19 世紀末の開拓期までさかのぼるが、その後も永い間感染に対する防御免疫が主流となって発展してきた。そして免疫学は細菌学や微生物学の一部として取扱われて研究され、その対象もおもに感染防御免疫のしくみ、病原微生物の免疫血清学的な同定、分類や診断、ワクチンの開発と予防接種、血清療法などに限られていた。しかし、一方ではアレルギー反応や血清病、血清蛋白や血球に対する抗体産生、ABO 式血液型をはじめとする諸血液型の発見、人工合成抗原による抗体応答の解析など微生物や感染症に直接的関係のない免疫現象の存在も明らかにされてきた。1950 年以後になると、この免疫生物学的面の研究は免疫化学と相俟って目覚ましい発展を示し、免疫応答機構、免疫グロブリンの構造と機能、補体系、免疫寛容、組織適合性と同種移植免疫、免疫遺伝、腫瘍免疫などに関する解明が急速に進んで、現在免疫学は生命科学の最も重要な分野として位置づけられている。

他方、臨床医学上免疫と疾病とのかゝり合い、すなわち免疫の生体にとって“undesirable”な側面であるアレルギー疾患、血液型不適合、自己免疫病、免疫不全症候群、免疫増殖症候群、その他の病因、病態生理、診断や治療に基礎免疫学の知見や免疫学的手法が大いに役立ち、また免疫病の臨床から得られる経験的知見が“natural experiment”として免疫学の基礎的課題の究明へフィードバックされている。さらに臓器移植における donor の選択や同種免疫による拒絶反応の抑制、悪性腫瘍の診断や免疫療法にとっても免疫学の知識は不可欠である。ともかく現代免疫学の成果や考え方、その手法は奔流のごとく、微生物学、生化学、病理学、薬理学、法医学、公衆衛生学などの領域はもちろん、臨床医学各科にとりいれられている。

さて、最近における免疫学のあいつぐ知見の集積やおびただしい情報の氾濫は免疫学の専門家さえ消化不良になりかねない現状である。本書のねらいは免疫学の知見や情報をいかに要領よく整理して、医学生に将来医師になるための総括的かつ基礎的な知識を与え、また卒後の医師が学生時代に学んだ知識を review し、その後の新知見を学んで臨床実地に役立ててもらうことにある。しかし、このねらいにどの程度アプローチできるかは著者の浅学非才と勉強不足から甚だ危惧の念をもたざるを得ない。基礎および臨床免疫学を専攻している諸先生や読者諸氏から卒直な遠慮ない御教示とアドバイスをいただきながら、この拙著をより良い内容の充実したものに育てていきたい。

著者は多年にわたり、免疫学の研究にたずさわリ、また医学生や医師の卒後研修で免疫学の講義や実習を担当してきたが、彼らが「免疫学は難かしく、解らない」と愚痴をこぼすのをしばしば聞く。確かに免疫学は暗記の学問ではなく、難解なところが多いが、その基礎から努力して一つ一つ理解し、体系的に知識を積み重ねて行くことが必要である。また本書を読んで気がつくと思うが、数多くの難かしく、その意味や解釈の異なる専門用語が出てくるし、「……と考えられている。……といわれている。……は未だ明らかでない。」などあいまいな表現が多く、これにとまどうに違いない。あえてその理由をあげれば、免疫学はまさに古くて新しい、未知のところの多い学問であるからであり、そ

れだけに魅力的な学問のジャンルといえよう。ともかく「知は力なり」、若い医学生や医師諸氏が情熱と英知をもって免疫学の学習にチャレンジされるように切望する。

終りに本書の出版に際し、微生物学および免疫学を約二十数年間にわたり御教導賜った恩師の前日本大学教授故相沢憲先生、また東京大学名誉教授、東京都臨床医学総合研究所長山本正先生に衷心より謝意を呈し、さらに貴重な資料を提供し、またいろいろと御協力下さった学内外の諸先生に感謝する次第である。

昭和53年10月

日本大学医学部微生物学教室にて

教授

山口 康 夫

目 次

1. 免疫学序説	1	4. 抗原——免疫原性	59
A. 免疫学の成立	1	A. 抗原とは何か、その働き	59
B. 免疫の機序をめぐる大論争	2	B. 抗原決定基	60
C. 免疫生物学のあゆみ	3	C. 免疫原性を決定する諸要因	61
D. 免疫血清学のあゆみ	5	D. 抗原の分類	63
E. 免疫化学のあゆみ	7	1. 抗原の由来による分類	63
F. 免疫遺伝学のあゆみ	8	2. 胸腺 (T細胞) 依存性による分類	63
G. 同種移植免疫学のあゆみ	9	E. 天然抗原	64
H. 腫瘍免疫学のあゆみ	9	1. 蛋白性抗原	64
I. アレルギー学のあゆみ	10	2. 脂質抗原	67
J. 免疫病学のあゆみ	12	3. 多糖体抗原	68
K. 免疫とは何か (概念)	13	4. 核酸抗原	70
1. 免疫の基本的特性	14	F. 人工抗原	70
2. 免疫の基本的機能	15	G. 免疫助成剤——アジュバント	73
L. 免疫学の分野と医学への応用	15	5. 抗体——免疫グロブリン	77
2. 免疫能の発達	23	A. 抗体とは何か、その存在様式	77
A. 免疫能の系統発生	23	B. 抗体の分類	77
1. 無脊椎動物の非特異的免疫	23	C. 免疫グロブリンの種類と一般性状	79
2. 脊椎動物の適応免疫	24	1. IgG	79
B. 免疫能の個体発生	27	2. IgA	80
1. 中枢および末梢リンパ性器官・組織の一般的性状	27	3. IgM	80
2. 中枢リンパ性器官・組織	28	4. IgD	81
3. 末梢リンパ性器官・組織	34	5. IgE	82
4. T細胞およびB細胞の分化とsubpopulation	36	D. 免疫グロブリンの基本構造	82
3. 免疫応答に関与する諸細胞	40	E. 各免疫グロブリンの構造と機能	84
A. 免疫関与細胞の種類と名称	40	1. IgG	84
1. 免疫応答の主役細胞	40	2. IgA	86
2. 免疫応答の脇役細胞	41	3. IgM	87
B. リンパ性細胞	42	4. IgD	87
1. 形態的特徴	42	5. IgE	88
2. 再循環と寿命	46	F. 免疫グロブリンの生合成と分泌	89
3. T細胞のマーカーと機能	46	1. H鎖, L鎖のポリペプチッド合成	89
4. B細胞のマーカーと機能	49	2. H鎖, L鎖の会合による抗体分子の形成	89
C. 単核食細胞 (単球——マクロファージ)	53	3. 細胞内移動, 多糖体付加と分泌	90
D. 多形核白血球 (顆粒白血球)	56	G. ヒト免疫グロブリンの代謝	91
		1. IgG 代謝	91
		2. IgM の代謝	91
		3. IgA の代謝	91

C0098530



2 目 次

4. IgD の代謝	92	1. Helper T 細胞 & Suppressor T 細胞	134
5. IgE の代謝	92	2. 感作Tリンパ球およびリンホカイン	134
H. 免疫グロブリン精製法	92	3. 活性化マクロファージおよびモノカイン	134
1. 非特異的精製法	93	4. Idiotype—抗 Idiotype 抗体	135
2. 特異的精製法	97	5. 血清中の調節因子	136
6. 補 体 系	99	8. 免疫不応答——免疫寛容と免疫抑制	137
A. 補体系とは何か, その働き	99	A. 免疫寛容およびその関連現象	138
B. 補体系の一般性状	100	1. 自然的免疫寛容	138
1. 各動物血清の補体活性	100	2. 獲得性免疫寛容	138
2. 補体の抗体との結合性	100	B. 免疫寛容の成立機序	142
3. 補体の安定性	100	1. T 細胞レベルの免疫寛容	142
C. 補体各成分の種類と物理化学的性状	101	2. B 細胞レベルでの免疫寛容	143
D. 補体各成分の活性化機序と諸免疫現象との関係	103	C. 免疫寛容の解消	144
1. 補体結合の誘起	103	D. 免疫寛容の臨床的意義	144
2. 正(古典的)経路	104	E. 免疫抑制の種類と作用点	145
3. 副経路	106	1. リンパ性細胞の除去	146
4. 補体系の制御機構	108	2. 抗原処理過程の抑制	146
7. 免疫応答——体液性および細胞性免疫	111	3. T, B細胞の増殖, 分化過程の抑制	146
A. 免疫応答の誘導	111	4. 免疫応答の発現過程の抑制	147
1. 抗原側要因	111	F. 免疫抑制法の臨床的応用と副作用	147
2. 生体側要因	112	1. 対象疾患	147
3. 抗原の抗与法	112	2. 副作用	147
B. 体液性免疫	113	9. 抗体産生論	149
1. マクロファージによる抗原処理	113	A. 抗体産生論の諸必要条件	149
2. Helper T 細胞, マクロファージの抗体産生促進効果	114	B. 指令説とその問題点	150
3. Suppressor T 細胞による抗体産生抑制効果	116	1. 直接鉋型説	150
4. 細胞間相互作用の遺伝的背景	116	2. 間接鉋型説	151
5. 一次免疫応答および二次免疫応答	117	C. 選択説とその問題点	151
C. 細胞性免疫	119	1. 側鎖説	151
1. リンホカインとは何か, その役割と意義	120	2. 自然選択説	152
2. リンホカインの種類と性状	121	3. クローン選択説	152
3. 細胞性免疫の発現	128	4. 遺伝子選択説	155
D. 免疫細胞傷害反応	130	D. 活性化—誘導説	155
1. 細胞傷害反応の機序	130	10. 抗原抗体反応(I)	158
2. 細胞傷害反応の意義	132	A. 抗原抗体反応の種類	158
E. 免疫応答の調節機構	133	1. 一次反応	158
		2. 二次反応	159
		B. 抗原抗体反応の機序	159
		1. 二相説	159

2. 格子説	161	2. 全身の防御免疫のしくみ	205
C. 抗原・抗体・補体各反応因子の量的関係	163	C. 細菌感染症と免疫	209
1. 免疫血清反応の基本様式	163	1. 抗菌性免疫	209
2. 最適比(等価点)	164	2. 抗毒素免疫	213
3. 地帯現象	164	3. 感染後免疫	213
4. 抗血清のR型およびH型	165	D. 真菌感染症と免疫	214
D. 抗原抗体反応の定量的表現法と鋭敏度	166	E. ウィルス感染症と免疫	215
1. 血清学的定量法	166	1. 感染局所の防御機構	216
2. 化学的定量法	167	2. 体液性免疫	216
E. 抗原抗体反応の特異性	167	3. 細胞性免疫	218
F. 交差免疫反応	169	4. 感染後免疫	218
11. 抗原抗体反応(II)	171	5. ウィルス感染による免疫応答の修飾	219
A. 沈降反応	171	F. 免疫予防および免疫療法	220
1. 液相沈降反応	171	1. ワクチンの種類	220
2. ゲル内沈降反応	173	2. 予防接種	222
3. 定量的免疫吸着法	177	3. 免疫療法	224
4. 標識抗体法	178	13. 血液型と輸血	225
5. 放射免疫測定法	181	A. ABO 式血液型	225
C. 凝集反応	184	1. 基本型	225
1. 凝集形成のしくみ	184	2. 亜型と Variant	226
2. 実施法	186	3. 血液型キメラおよびモザイク	227
3. 直接凝集反応	186	4. 分泌型と非分泌型	228
4. 受身凝集反応	188	5. A, B型抗原の分布	228
5. クームス試験(抗グロブリン試験)	189	6. 抗A, 抗B抗体の性状	229
6. 補体が関与する凝集反応	190	7. H抗原および抗H抗体	230
7. 特殊赤血球凝集反応	191	8. 遺伝様式	230
D. 溶解反応	192	9. A, B, H型物質の免疫化学的性状	231
1. 細胞溶解のしくみ	192	B. Rh 式血液型	232
2. 溶解反応の種類	194	1. Rh 式血液型の抗原因子	233
E. 補体結合反応	195	2. Rh 式血液型の表現型	235
1. 補体結合反応のしくみ	195	3. Rh 式血液型の遺伝子型	235
2. 実施法とその応用	196	C. Lewis 式血液型	237
F. 中和反応	196	1. 表現型と遺伝子型	238
1. 毒素中和反応	196	2. Lewis 抗体の性状	239
2. ウィルス中和反応	198	D. 白血球および血小板(栓球)型	239
3. その他の中和反応	199	1. 白血球型	239
G. 免疫抑制反応	199	2. 血小板(栓球)型	239
12. 感染防御免疫	201	E. 血清型——免疫グロブリン型	240
A. 防御免疫の成立機序による分類	201	1. 免疫グロブリン型の種類	240
B. 宿主の防御免疫機構	203	2. 各アロタイプの遺伝子支配	242
1. 局所防御免疫のしくみ	203	3. アロタイプ判定の原理	242
		4. 免疫グロブリンアロタイプ検索の意義	243

4 目 次

F. 輸血およびその副作用	244	2. 近交系動物による免疫応答遺伝子の解析	280
1. 全血輸血の一般原則	244	3. ヒトの免疫応答の遺伝子支配	283
2. 成分輸血について	245	C. HLA 抗原系と疾患感受性	283
3. 輸血の副作用	247	1. 調査研究方法	284
14. 母児間の免疫学的相関	253	2. HLA 抗原と諸疾患との関連性	284
A. 妊娠と移植免疫	253	3. 関連理由の考察とその意義	286
1. 子宮は免疫学的に特殊部位か “否、免疫反応は起こる”	254	16. 移植免疫	289
2. 胎児および胎盤に移植抗原はないのか “存在する”	255	A. 移植の分類と用語について	290
3. 母体は胎児の移植抗原に反応する証拠があるか “確かにある”	255	B. 移植の遺伝支配に関する法則	291
4. 妊婦の細胞性免疫能は低下するか “有意の低下はない”	255	C. 同種グラフト拒絶反応	292
5. 胎児、胎盤系ホルモンは細胞性免疫にどう影響するか “ある程度抑制的に働く”	256	1. 一次および二次拒絶反応	292
6. 胎盤は母児間の免疫学的障壁となっているか “効果的な barrier である”	257	2. 同種移植免疫の特異性	293
7. 細胞成分の経胎盤相互移行はあるか “認められる”	257	3. 同種移植免疫の受身移入	293
8. 諸知見のまとめと考察	258	D. 拒絶反応の発現機序	294
B. 胎児・新生児溶血性疾患	259	1. 同種移植免疫の誘導	294
1. Mhn の成立機序	260	2. グラフト傷害反応	294
2. わが国における Mhn の発生頻度	261	3. 同種移植腎の拒絶反応	295
3. 臨床症状	262	E. グラフト対宿主反応 (GVH 反応)	297
4. Mhn の診断	263	1. 動物の GVH 反応	297
5. 治療および予防	264	2. ヒトの GVH 反応	298
C. 母児間の受動免疫	266	F. 拒絶反応の防止	299
D. 母児感染——垂直感染	267	1. 組織適合性のしらべ方	299
1. 感染経路と感染症	267	2. 免疫抑制法	300
2. 僅奇性ウイルス感染症	268	G. 臓器移植の臨床	302
3. B型肝炎ウイルス	269	1. 臨床面の現状	302
4. トキソプラズマ感染症	270	2. 組織適合性と donor の選択	303
5. 先天性梅毒	270	3. 免疫抑制による副作用	304
15. 免疫遺伝	271	17. 癌と免疫	306
A. 組織適合性の遺伝子支配	272	A. 癌化に伴う細胞抗原の変化	307
1. マウスの組織適合抗原系	272	B. 腫瘍特異抗原の一般性状	308
2. ヒトの組織適合抗原系	275	C. 癌胎児性蛋白の一般性状	310
3. 他動物の組織適合抗原系	278	1. a-Fetoprotein (AFP)	311
B. 免疫応答の遺伝子支配	278	2. Carcinoembryonic antigen (CEA)	313
1. 雑系動物からの high or low responder 系の選択	279	D. 癌に対する宿主の免疫抵抗性	315
		1. 細胞性免疫による抗癌性	315
		2. 体液性免疫による抗癌性	316
		E. 癌の “Escape mechanism”	316
		1. 腫瘍特異抗原の低免疫原性	316
		2. 免疫促進	317
		3. Suppressor T 細胞による細胞性免疫の抑制	317
		4. 免疫寛容の誘導	317

5. Antigenic modulation および Immunoselection	317	8. 治療および予防の原理	347
6. 癌組織の免疫抑制因子産生	318	C. 細胞傷害型過敏症	350
7. くぐり抜け Sneaking through	318	1. 細胞溶解型反応	350
F. 癌の免疫学的診断	318	2. 細胞毒型反応	350
G. 癌の免疫療法	318	D. 免疫複合体型過敏症	351
1. 特異的免疫療法	320	1. 抗体過剰	351
2. 非特異的免疫療法	321	2. 抗原過剰	352
3. 免疫療法の評価と限界	325	E. 遅延型過敏症	353
18. 加齢と免疫異常	327	1. 発現機序	354
A. 老化はどうして起こるか——そ の原因と進行の機序について	327	2. 感染アレルギー	354
B. 加齢による免疫系の変化	329	3. 非感染性アレルギー	355
1. 胸腺およびファブリウス嚢	329	4. Jones-Mote 反応	356
2. リンパ性幹細胞	330	20. 自己免疫と自己免疫病	357
3. T細胞系	330	A. 自己免疫と自己免疫病の概念	357
4. B細胞系	331	B. 自己免疫の成立機序	358
5. 単核食細胞系	331	1. 抗原側の要因による自己抗体産生	358
C. 加齢による免疫機能の変化	332	2. 生体側の要因による自己抗体産生	359
1. 体液性免疫機能	332	C. 自己免疫病の発病機序	361
2. 細胞性免疫機能	334	1. おもに第Ⅰ型(アナフィラキシー, レアギン型)反応によるもの	361
D. 免疫機能の低下に伴う疾患	335	2. おもに第Ⅱ型(細胞溶解型, 細胞毒 型)反応によるもの	362
1. 感染症	335	3. おもに第Ⅲ型(免疫複合体型)反応 によるもの	362
2. 自己免疫	335	4. 第Ⅳ型(遅延型)反応によるもの	363
3. 悪性腫瘍	337	D. 自己免疫病の分類	363
19. アレルギー(過敏症)	338	1. 全身性自己免疫病	364
A. アレルギー(過敏症)の概念と 分類	338	2. 臓器特異的自己免疫病	365
1. 即時型アレルギーと遅延型アレル ギの比較	339	E. 全身性自己免疫病	365
2. Coombs & Gell の分類	340	1. 全身性エリテマトーデス	365
B. アナフィラキシー・レアギン型 過敏症	340	2. 慢性関節リウマチ	371
1. アナフィラキシーショック(全身 アナフィラキシー)	340	3. Sjögren 症候群	373
2. 局所アナフィラキシー	341	4. 進行性全身硬化症	373
3. アトピー性疾患	341	5. 結節性多発動脈炎, 結節性動脈周囲炎	374
4. レアギン抗体と肥満細胞, 好塩球の 結合	342	F. 臓器特異的自己免疫病	374
5. アレルギー反応の発現機序	343	1. 慢性甲状腺炎, 橋本病	374
6. 化学的メジエーター (Chemical mediator) 遊離の調節機構	344	2. 自己免疫性溶血性貧血	377
7. 化学的メジエーターの諸性状	345	3. 自己免疫性糸球体腎炎	379
		4. 重症筋無力症	383
		5. 多発性硬化症	384
		6. 潰瘍性大腸炎	385
		7. 悪性貧血	386

8. 自己免疫性とみられる肝疾患	387	22. 免疫増殖症候群	421
9. 交感性眼炎, 水晶体過敏性眼内炎	387	A. 免疫増殖症候群の分類とその概要	421
10. リウマチ熱	388	1. リンパ球増殖症候群	421
11. 特発性アジソン病	389	2. 形質細胞増殖症候群	422
12. 若年性糖尿病	389	3. 細網細胞増殖症候群	422
13. 男性不妊症	390	B. 単クローン性免疫グロブリン異常症	422
21. 免疫不全症候群	391	1. MG の諸病型	423
A. 原発性免疫不全症の分類基準とその病型	392	2. M 蛋白の検出と MG の診断	424
B. 免疫系個体発生や免疫応答過程の障害部位と各病型の関係	394	3. 多発性骨髄腫	425
C. 免疫不全症候群の臨床症状と合併症	396	4. 原発性マクログロブリン血症	427
D. 免疫学的診断と治療方針	399	5. H 鎖病	430
E. 体液性 (B 細胞性) 免疫不全症候群	400	6. その他の原発性悪性型 MG	434
1. 小児伴性無 (低) γ -グロブリン血症 Bruton 型無 γ -グロブリン血症	400	23. 免疫学的診断	436
2. 選択的 IgA 欠損症	402	A. T, B 細胞および細胞性免疫の検査	436
3. 遅発性原発性低 γ -グロブリン血症	403	1. T 細胞, B 細胞の検出法	436
F. 細胞性 (T 細胞性) 免疫不全症候群	404	2. 遅延型過敏症の検査法	439
1. 先天性胸腺無 (低) 形成症	404	3. リンパ球幼若化試験	440
2. Nezelof 症候群	405	4. マクロファージ遊走阻止試験	441
3. 慢性粘膜皮膚カンジダ症	406	5. 標的細胞傷害試験	441
G. 細胞性および体液性免疫不全症候群	407	B. 食細胞の機能検査	442
1. 重症複合免疫不全症	407	1. NBT (nitroblue tetrazolium) 還元能試験	442
2. 毛細血管拡張性運動失調性	408	2. 白血球遊走試験	443
3. Wiskott-Aldrich 症候群	409	3. 白血球殺菌能試験	443
H. 食機能異常症候群	411	C. 血液型および血液型不適合検査	444
1. 慢性肉芽腫症	412	1. ABO 式血液型の判定法	444
2. その他の先天性食機能異常症	413	2. Rh 式血液型の判定法	446
I. 補体異常症候群	414	3. 交差適合試験と適合血の選択	447
1. 先天性補体異常症	414	4. 血液型不完全抗体の検出法	448
2. 後天性補体異常症	417	5. 血液型不完全抗体の検出と同定法	449
J. 続発性免疫不全症候群	418	6. 抗血小板抗体の検出法	450
1. 免疫臓器組織の病変による続発性免疫不全症	418	D. ヒトの組織適合性検査	452
2. 免疫構成成分の異化作用と漏出の亢進	419	1. リンパ球の HLA 抗原型の判定法	452
3. 続発性免疫不全の診断と臨床上の問題点	419	2. リンパ球混合培養試験	453
		3. DR(Ia) 抗原検査法	453
		E. 感染症の検査	454
		1. ASLO 試験 (抗streptolysin O の測定)	454
		2. 抗streptolysin キナーゼの測定	455
		3. 抗ヒアルロニダーゼの測定	456
		4. Middlebrook-Dubos 反応	456

5. Widal 反応 (チフス症の診断).....	457	の解釈.....	474
6. Antibody-coated bacteria (ACB) の検出法.....	458	F. 自己免疫病の免疫血清検査.....	476
7. Weil-Felix 反応 (リケッチア症の 診断).....	458	1. 抗核因子の検出法.....	476
8. 寒冷血球凝集反応.....	459	2. リウマトイド因子 (RF) の検出法.....	479
9. ウイルス病の血清学的検査法.....	460	3. Donath-Landsteiner 反応.....	480
10. Paul-Bunnell 反応.....	461	4. 甲状腺自己抗体の検出法.....	480
11. 赤血球凝集抑制試験 (HI).....	462	5. 抗内因子抗体の検出法.....	482
12. B型肝炎 ウィルス (HBV) 関連抗 原・抗体系の検出法.....	463	6. その他の臓器特異性自己抗体の検出 法.....	482
13. 風疹の血清学的検査法.....	468	G. その他の免疫血清学的検査法.....	483
14. 類脂質抗原による梅毒血清反応.....	469	1. CRP 試験 (C-反応性蛋白検出法) について.....	483
15. Wassermann 反応 (緒方法).....	470	2. α -Fetoprotein (AFP) の測定法.....	484
16. 梅毒トレポネーマ抗原に対する抗体 検出法.....	472	3. 癌胎児抗原 (CEA) の検出法.....	485
17. TPHA 試験 (梅毒トレポネーマ感 作血球凝集反応).....	473	4. 免疫学的妊娠反応 (HCG の血清学 的測定法).....	486
18. 梅毒の血清学的検査法の組合せとそ の解釈.....		免疫学用語解説.....	488

A. 免疫学の成立

人類は数千年の昔からある伝染病にかかって癒ると、二度とかからないという経験的な知恵をもっていた。黒死病（ペスト）が流行すると、一度罹患したことのあるヒトが患者の看護にあたる風習もこのような生活の知恵から生まれたものである。中国では15世紀頃には既に痘瘡 *variola*, *small pox* 患者の痂皮を日光で乾燥した粉末を鼻から吸入させて免疫を得させる予防法が行われていた。この予防風習はシルクロードに沿ってやがて中近東へ伝えられるところとなった。そして18世紀の初め、トルコに駐在していたイギリス大使の Wortley Montague 夫人は自分の息子に試み、さらに1721年帰国してこの予防法をイギリスに伝えた。しかし、痘瘡患者材料による予防法 *variolation* は当然大きな危険をおかさなければならず、実際に発病する場合もイギリスではかなりあったという。その後、Jenner (1798) は牛痘にかかったことのある搾乳婦は痘瘡にかからないという農民の経験に着目し、ウシ *vacca* の牛痘 *vaccinia* の膿疱を用いて、免疫学の黎明を告げる画期的な種痘法 *vaccination* を創始した。

Jenner の種痘後約 80 年経て、Pasteur (1881—1885) は鶏コレラ菌の陳旧培養、炭疽菌の高温培養、狂犬病の固定毒（ウサギ）の弱毒生ワクチンをつくって、これらの伝染病の予防に見事な成功を収めた。特に、Pasteur が炭疽菌を 42~43°C で培養して弱毒化した生菌を用いて行った Pouilly-le-Fort 村における野外公開実験は有名である。すなわち、あらかじめ、この弱毒生菌の接種をしておいたヒツジ 24 頭、ヤギ 1 頭、ウシ 6 頭は強毒株のチャレンジを受けても全然感染発症しなかったが、予防接種を受けなかった対照の家畜はほとんど定型的な炭疽病で斃死してしまったのである。当時 Pasteur の考えや研究に激しい批判を浴びせていたフランスの医学界にとってはまさに驚天動地の出来事であった。この Pasteur の輝かしい業績は王室や医学界の認めるところとなり、有名なパスツール研究所が創立された。なお、Pasteur は Jenner の牛痘による種痘法を讃えて、伝染病の予防接種を一般に痘瘡の場合に限定することなく *vaccination* と呼び、これに用いる微生物株をワクチン *vaccine* と呼ぶことを提唱し、今日これらの用語が使われている。

ついで、Salmon & Theobald Smith (1886) は鶏コレラ菌の加熱死菌体でも予防効果のあることを認め、これが死菌ワクチンの嚆矢となって、腸チフス、バラチフスその他の死菌ワクチンが開発される道がひらかれた。一方、自然感染による免疫やワクチン接種による免疫が特異的なものであることは経験的にわかっていたが、Pfeiffer (1889) はモルモットに *Vibrio cholerae* と *Vibrio metchnikovii* の死菌ワクチンのいずれか一方を接種しておいた場合、当該菌株には免疫となるが、他菌株



図 1-1. Edward Jenner (1749~1823)



図 1-2. Louis Pasteur (1822~1895)

には全く免疫が成立しないことを明らかにし、免疫現象がきわめて特異性が高いことを実験的に証明した。

以上のごとく、伝染病の二度なし現象 *l'absence de récidence* (Pasteur) についての人類の経験的な知恵は Jenner, Pasteur や Salmon & Theobald Smith らによる予防接種法の創始となって結実し、Koch 一派のあいつぐ病原菌の発見と相俟って免疫学 immunology の基礎は確立されたのである。

B. 免疫の機序をめぐる大論争

Pasteur は予防接種の成功にもかかわらず、防御効果がなぜ現われるかについては漠然とした考えしか持たず、微生物の最初の感染によって、その増殖に必要な栄養物が消耗してしまったという “exhaustion theory” を示したに過ぎなかった。しかし、この免疫のしくみについて諸学者の関心はいよいよ高まり、パスツール研究所の Metchnikoff による免疫の細胞説 “cellular theory” とドイツ Koch 一派の体液説 “humoral theory” の有名な大論争が展開されるに至った。

Metchnikoff はロシアのハリコフ生まれの生物学者であり、パスツール研究所にくる前から、既にゾウリムシのアメーバ様の遊走細胞が *Monospora bicuspidata* という真菌の胞子を食食し、その増殖を抑制することを認め、これを “phagocytosis” と名づけた。そして、このアメーバ様食細胞による phagocytosis は栄養物の摂取と有害物の破壊除去という生理作用であるとの考えであった。さらに彼はウサギやヒトなどの哺乳動物の白血球が細菌を食食し、ワクチン接種をうけている場合には

一般に食菌が促進されることを観察し、食細胞は多形核白血球とマクロファージであることを明らかにした。以上の知見から、免疫にはある程度の液性因子が関与するにしてもその主体は食細胞の食菌作用によるとのいわゆる免疫の“cellular theory”を主張し、当時感染症の病理組織学的研究にとりこんでいた多数の病理学者の支持を得た。

他方、Nuttall (1888), Buchner (1889) は血液(血清)の殺菌作用を認め、易熱性殺菌因子(alexin)の存在を明らかにし、また Behring & 北里(1889) はジフテリアや破傷風の毒素で免疫した動物の血清中に抗毒素抗体が産生されていることを発見した。ついで Pfeiffer & Isaef (1894) はコレラ菌が免疫モルモットの腹腔内で溶菌されること、また *in vitro* でも免疫血清で溶菌されることを明らかにした (Pfeiffer 現象)。このように体液、血清中に諸種の抗体が見出され、免疫の“humoral theory”が Koch 一派によって主張され、Metchinikoff の“cellular theory”と鋭く対立した。ところが、皮肉にもパスツール研究所で Metchinikoff の弟子でベルギー人の Bordet (1895) は免疫血清による溶菌反応は耐熱性の特異的な“sensitizer (溶菌素)”と alexin (補体) の協同作用によることを証明し、これは恩師の“cellular theory”と矛盾するものであった。

やがて、20 世紀の初頭になると、この大論争は一応の收拾を迎えることになった。すなわち、イギリスの Wright ら (1903) は食細胞(白血球)による食菌作用が免疫血清によって著しく増強されることを観察し、その抗体を opsonin (調理素)、食されやすくすることを opsonization (味つけ) と名づけた。このオプソニン抗体による白血球の食菌作用の促進は免疫の“cellular theory”と“humoral theory”の相反する見解を巧みに橋渡しするもので、ここに両説の妥協の接点が見出されたのである。そして、現代免疫学からみても“humoral theory”と cellular theory”は両説とも正しかったわけであり、感染防御免疫(第 12 章)のところで詳述するごとく、免疫グロブリン抗体による体液性免疫、食細胞(好中球、マクロファージ)ーオプソニン、感作 T リンパ球ーリンホカインーマクロファージ (Mackness 1967) による細胞性免疫の中に受けつがれているといえよう。

C. 免疫生物学のあゆみ

Bordet (1898) は異種血球を注射した動物の血清が補体と協同してその血球を溶血することを認め、Landsteiner (1901) はヒトの ABO 式血液型を発見した。Bordet (1899), Uhrenhuth (1898) は動物血清や異種蛋白に対する抗体が産生されることを報告した。さらに Forssman (1911) によって異なる種属間に共通して存在する、いわゆる異好抗原 heterophile antigen が発見された。以上のように微生物に関係なく、赤血球や異種蛋白に対する抗体が産生される事実が明らかになるに伴い、伝染病の二度なし現象、すなわち感染防御という意味の免疫の考えを拡大し、抗体産生をひろく生物学的な反応として考えざるを得なくなった。

他方、あいつぐ抗体の発見は当然諸学者の関心を抗体がどのようにして産生されるかに向けさせ、Ehrlich (1897) は有名な側鎖説 Seitenkettentheorie, side chain theory を提唱し、抗体産生論の嚆矢となった。すなわち抗体産生細胞表面には抗原と特異的に結合するレセプター(側鎖)があり、これが抗原によって刺激されると、細胞膜に同一の側鎖が過剰に再生され、これが血中に遊出したものが抗体であると論じ、抗原抗体反応の特異性は鍵(抗原)と鍵穴(抗体)の関係によると主張

4 免疫学序説

した。この側鎖説は一種の選択説であり、これが Jerne (1955) の自然選択説、さらに Burnet (1958) のクローン選択説へと発展して行った。一方、1930 年頃から当時蛋白質化学の研究がさかんになり、この知見を背景として Breinl & Haurowitz は抗体蛋白は抗原が鋳型となって相補的につくられ、Pauling (1940) は蛋白合成の知見をもとに γ -グロブリン抗体はこれを構成するペプチッドが二次、三次元構造を形成する過程で抗原を鋳型としてつくられるという鋳型説“template theory”をたてた。しかし現代免疫学の知見からは鋳型説は否定されつつあり、クローン選択説は最近 T、B 細胞の細胞膜にそれぞれ抗原と結合する抗体様レセプター (IgT) や sIg レセプターの存在が明らかにされ、その基本的な考えが裏づけられつつある。

つぎに免疫にあずかる細胞についてであるが、1948 年に Fragraeus が抗体は形質細胞によって産生されることを蛍光抗体法によって明らかにした。Glick (1956) はニワトリヒナのファブリシウス嚢 bursa of Fabricius を孵化時に摘除すると抗体産生が著しく低下することを発見し、ここからリンパ球 (bursa-derived lymphocyte, B 細胞) が放出されてリンパ節や脾などへ移動、定着し、抗体産生にあずかること、Miller (1961) はマウスの生下時胸腺摘除により、遅延型アレルギー反応、異種血球や異種蛋白に対する抗体産生能が低下、消失することを見出し、胸腺で細胞性免疫を担当するリンパ球 (thymus-derived lymphocyte, T 細胞) がつくられ、これが全身のリンパ性組織へリベレートされることを明らかにした。なお鳥類のファブリシウス嚢に相当する器官組織は腸管のパイエル板、虫垂、扁桃、アデノイドなどの gut-associated lymphoid tissue (GALT, Good 1964) が想定されているがまだ確証はない。いずれにしても胸腺やファブリシウス嚢 (相当器官) がそれぞれ T 細胞、B 細胞を形成し、末梢リンパ性器官への放出によっていわゆる中枢性リンパ性器官としての役割を果たすことが解明された。さらに Miller & Mitchell (1966) によって B 細胞系による抗体産生に helper T 細胞が必要であるとの T & B 細胞相互作用が報告された。また Gershon & Kondo, Baker et al, 多田ら (1971) により、時を同じくして別々に B 細胞系による抗体産生を抑制する suppressor T 細胞の存在が報告され、さらに最近 suppressor T 細胞は抗体産生のみでなく細胞性免疫成立にも抑制的に働き、免疫寛容の誘導にも機能することが明らかとなった。このようにして T 細胞は免疫応答の調節にも関与することが知られ、T 細胞をめぐる研究はいわゆる T-ology として免疫生物学のハイライトとなったのである。J

免疫寛容、すなわち特定の抗原に対して抗体が産生されないという現象が 1940 年代から報告されるようになった。すなわち Felton (1942) は肺炎球菌莢膜多糖体の過量投与ではかえって抗体産生が抑制されること (免疫麻痺 immune paralysis) を認め、また Owen (1945) はウシが 2 つの血液型の血球をもつキメラを記載し、ついで Dunsford ら (1953) はヒトの ABO 式血液型キメラを発見し、当然他個体の異型血球に対して起こるべき抗体産生が認められず、異型血球が排除されることなく存在する自然免疫寛容が明らかにされた。ついで Billingham ら (1953) は異なる 2 つの近交系のマウスを用い、生下時の幼若マウスに他系の成熟マウスの脾細胞を移入することによって、人為的免疫寛容の誘導に成功した。

以上のごとく、免疫は感染症の防御反応に限られず、生体が自己にとって異質な抗原を識別して、これを排除しようとする生物生理学的な反応として、これにあずかる免疫のしくみと特性が次第に解明されてきたのである。

D. 免疫血清学のあゆみ

免疫血清中の抗体が *in vitro* で対応する抗原と結合しいろいろな免疫反応を惹起することが 19 世紀末からつぎつぎに発見され、感染症や諸疾患の診断、法医学的検査に利用されてきた。

凝集反応 Gruber & Durham (1893) はコレラ菌やチフス菌浮遊液にそれぞれの既知免疫血清を加えると凝集沈殿することを発見した。やや遅れて Widal (1896) はチフス患者の血清にチフス菌を加えると凝集反応が起こることを認め、チフス症の血清学的診断のヴァイダール反応を開発した。また Bordet (1898) によってウサギ血球で免疫したモルモット血清が抗原のウサギ血球を凝集することが報告された。また Landsteiner (1900) が同種血球凝集反応によって ABO 式血液型を発見した。プラハ (チェコスロバキア) の細菌学者 Felix がドイツ人医師 Weil と協同して発疹チフス患者血清が変形菌 *Proteus* OX19 を凝集することを発見し、Weil-Felix 反応としてリケッチア症の血清学的診断を確立した。

沈降反応 Kraus (1897) はコレラ菌の免疫血清が本菌の培養濾液と反応して混濁沈降が生じることを見出した。その後 Tschistovitch (1899) はウサギ血清、ウマ血清、Bordet (1899) は牛乳、カゼインを動物に注射して得た免疫血清と対応抗原が沈降反応を起こすことを認めた。さらに Uhlenhuth (1901) は沈降反応の特異性に着目し、トリの卵白蛋白、肉類、各種動物血清などを沈降反応によって鑑別できることを見出し、法医学領域の血痕鑑別、肉類の鑑別が可能となった。

つぎに沈降反応を寒天ゲル内で行い諸種の抗原抗体反応系を解析する方法が開発されるようになった。Oudin (1946) は一次元免疫拡散法、Ouchterlony (1948) は二次元免疫拡散法を創案した。Grabar & Williams (1953) は原理的に電気泳動と Ouchterlony 法を組合わせた免疫電気泳動法を開発し、現在諸種の血清蛋白や酵素蛋白の分析や半定量にさかんに利用されている。

溶解反応 Bordet (1894) は Pfeiffer によって発見された免疫モルモットの腹腔内容菌現象が *in vitro* でも起こることを認め、さらに抗体 (溶菌素) と補体の協同作用によることを明示した。また彼はウサギ血球で免疫したウサギ血清に補体として正常血清を加えることによりウサギ血球が溶血することを認めた。Ehrlich & Morgenroth (1899) は溶血反応における抗体と補体の協同作用を明らかにした。その後補体 complement は C1, C2, C3, C4 の 4 成分よりなることが明らかにされ、Mayer (1961) はこれら 4 成分の結合順序 C1-4-2-3 を解明し、赤血球細胞膜の 1 カ所が溶血素と補体系の反応によって傷害されると溶血するという “one hit theory” をたてた。ついで Müller-Eberhard (1966), Nishioka & Linscott (1967) によって C1 が C1q, C1r, C1s の 3 成分、さらに C3 が C3b, C3a までの 6 成分に分れ、補体は合計 11 成分よりなること、その反応機序、さらに各中間生成物の生物学的活性が解明された。

補体結合反応 Bordet (1900) は溶血素抗体と結合した感作血球に補体血清を加えると溶血反応が起こり、一定時間後溶菌素抗体を感作したコレラ菌を加えても溶菌が起こらなくなり、したがって前段の溶血反応で補体が消費され、後段の反応の際はメジウム中に補体が存在していないことがわかった。もちろん感作血球の代りに正常血清で処理した赤血球を用いれば、後段の溶菌反応が起こる。以上の諸知見に基づいて Bordet & Gengou (1900) は今日の補体結合反応の原理と方法を確立した。この補体結合反応を応用して Wassermann (1906) は梅毒肝エキスを抗原とする梅毒血清反応（いわゆるワッセルマン反応）を考案し、梅毒の血清診断法として一躍有名になった。そして Pangborn 女史 (1941) が牛心より抽出した磷脂質 cardiolipin を抗原として用いるようになってから、Wassermann 反応の特異性と鋭敏度が一層高くなり、現在も日常検査として広く行われている。

Ehrlich (1900) は補体結合反応に関与する抗体は抗原と結合する手と補体を結合する手の 2 つをもっているとし、双受体 amboceptor と呼んだが、現今の免疫グロブリン抗体の知見、すなわち H 鎖と L 鎖の N 末端可変部が抗原との結合部位であり、Fc 部分が補体結合能をもつことに符合して、先人の偉大な学問的洞察力に感嘆させられる。

毒素中和反応 Behring & 北里 (1890) によって、破傷風毒素やジフテリア毒素を抗毒素免疫血清と反応させてから動物に注射しても発症することがなく、毒素が中和されることを明らかにした。また細菌毒素以外でも、例えば ricin (ヒマシ油から抽出される溶血毒、致死毒) の毒性もその抗血清によって中和されることが Ehrlich (1900) によって発見された。当初、この毒素中和反応は毒素が抗毒素によって破壊されると考えられていたが、Buchner (1893) は毒素と抗毒素の結合が毒性を消失させるとみなした。また Ehrlich は毒素と抗毒素の中和反応は強酸と強アルカリの中和反応のようなものと論じた。Danysz (1902) はリシンと抗リシン抗体の中和反応で、両者を一度に混合した場合は完全に中和されるが、同量のリシンを一定量の抗体に 2 度に分けて混合すると毒性がかなり中和されずに残っていること (Danysz 現象) を認め、Ehrlich の化学反応論的な考えを批判した。

レンサ球菌の産生する溶血毒 streptolysin O による溶血作用がそれに対する anti-streptolysin O (ASLO) によって中和されることを利用した ASLO 試験が Rantz & Randall (1945) によって開発され、レンサ球菌感染症やこれによる感染アレルギー性疾患 (リウマチ熱、糸球体腎炎) の臨床診断に利用されている。

Muir (1906) は抗体と結合した赤血球がウシ血清とウマの補体を加えることによって凝集する膠着反応 *conglutination* を発見し、これはウシ血清中の膠着素によることが Bordet & Streng (1909) によって明らかにされた。

以上の諸免疫血清学的反応のほか、免疫血清学の発展で特筆すべきものを述べる。Coons (1941) によって蛍光抗体法が開発され、抗体の産生部位や抗原の存在部位を知る免疫組織学の出発点となり、Singer (1959) によるフェリチン抗体法、Nakane (1966) による酵素抗体法の開発へと進展した。Coombs (1945) によって血液型不完全抗体を検出する抗グロブリン試験が考案され、血液型不適合による輸血副作用や新生児溶血性疾患、自己免疫性溶血性疾患の診断に有用不可欠な検査法となった。