

医学博士石坂公成君の「免疫グロブリンEの発見とレアギン型アレルギーの機序に関する研究」に対する授賞審査要旨

抗体のはたらきをする人の血清蛋白には、免疫グロブリンG (IgG)・A (IgA)・M (IgM)・D (IgD)・E (IgE)がある。IgEは微量しか血清中に存在しないが、花粉病、食品薬品アレルギーに關与する抗体である。石坂君はIgEを発見して精製し、その性状を明らかにすると共にその産生細胞、感作細胞を明らかにし、IgE抗体と結合した感作細胞は特異抗原(アレルゲン)と反応してヒスタミン及びSRS-A (Slow-reacting substance)を放出することを明らかにした。

一九二二年、Prausnitz氏は、魚アレルギーであるKüster氏血清を自分の皮内に注射し、同じ場所に魚のエキスを注射するとそこに発赤が起ることを観察した。その後この血清中の作用物質はレアギンと呼ばれ、この反応はPrausnitz-Küster反応(PK反応)と呼ばれるようになった。以来、レアギンの研究は続けられ、石坂君の研究以前にはレアギンはIgAに属するというあいまいな結果が報告されていた。ところが石坂君は人の血液型物質に対する抗体IgG・IgM・IgAには人の皮膚を感作する能力がないことを明らかにし、^(1,2)また枯草熱患者の血清から精製したIgAにはレアギンの活性がないことを決定した。^(1~3)そこで石坂君はレアギンは新しい免疫グロブリンであると推定し、巧みな方法でこれを証明した。レアギン価の高い患者(枯草熱)血清を分画して得たレアギンを含む分画

で兎を免疫し、その免疫血清を既知の免疫グロブリンで吸収し、レアギンの蛋白に特異的な抗血清をつくった。この抗血清(抗 IgE)はレアギンを多量に含む分画と沈降線をつくり、放射性免疫電気泳動を行うと、この沈降線は131Iで標識したアレルゲンと特異的に結合した。かくして、このアレルゲンと結合する γ グロブリンは $IgG \cdot IgA \cdot IgM \cdot IgD$ 等の既知の免疫グロブリンと異った抗原構造を有し、しかも抗体活性を有することを明らかにし、石坂君はこの蛋白に IgE (それは後に国際的に IgE と呼ばれるようになった)という名称を与えた。(4, 5) 一九二一年に観察されたレアギンの本態は、石坂君によって一九六六年に明らかにされたが、この石坂君の研究は IgE の発見として免疫学界で高く評価されている。

更に石坂君は枯草熱患者のグロブリン分画から IgE を完全に精製した。 IgE は IgG より稍大きく、その分子量は約二〇〇、〇〇〇である。他の免疫グロブリンと同様に二本の軽いペプチド鎖は κ 及び λ 抗原決定群を有する。重いペプチド鎖(ϵ)は独特の抗原決定群を有する。その分子は K_{602} 或いは λ_{602} で表わされる。(7-9) IgE は一〇・七%の糖を含有する。また石坂君は枯草熱ばかりでなく他の花粉、馬皮膚、卵白、ペニンリン等に過敏症の患者のレアギンも IgE であることをその抗体で沈澱させて明らかにした。(8)

人にPK反応を起すに要する IgE 抗体の最小濃度は $0.04 \mu gN/ml$ ($4 \times 10^{-10} gN/ml$)である。猿の皮膚を感作するためにはその三〇倍の人の IgE 抗体を必要とする。(10, 11) PK反応による患者血清の皮膚感作能力はその中に含まれる IgE 抗体の濃度に平行する。 IgE 抗体は五六度C四時間の加熱でPK反応を起さなくなる。(12)

石坂君は患者血清に131I-アレルゲンを加え、更に IgE の抗体を加えて生ずる沈澱の放射能を計って IgE 抗体

を定量する方法を設定した。(10)

石坂君は螢光抗体法で IgE 産生細胞をしらべ、形質細胞に存在することを明らかにし、更に淋巴組織をしらべて呼吸器系粘膜下及び消化器系粘膜筋板及びその所屬淋巴節（扁桃、気管支、腸間膜淋巴節等）に IgE は比較的多く存在し、脾及び皮下淋巴節には少いことを明らかにした。(13) この所見は IgE は局所で産生され、その局所で起るアレルギー反応に関与することを示すものである。喘息患者の鼻腔洗滌液及び喀痰中にも IgE が証明された。(14)

石坂君は更に IgE に対する抗体を 131I で標識して、 IgE が結合する細胞を決定した。白血球のうち IgE は好塩基性白血球のみ検出され、また皮膚、腸間膜、小腸等の組織及び肺から得た細胞浮遊液では肥胖細胞にのみ検出された。(15) 好塩基球は人の血液に含まれるヒスタミンの大部分を含有すること、肥胖細胞は多くのヒスタミンを含有することはそれ以前に知られていたことである。更に C_1 fixation transfer test を応用することによって、人の好塩基性白血球の表面には約一〜四万の IgE が結合し、 IgE リセプターが飽和された場合には、それより二〜三倍となることを明らかにした。 IgE とリセプターの結合恒数は $10^8 \sim 10^9$ mole⁻¹ であることも確かめられた。(16)

また、石坂君は皮内に注射した IgE は注射後二〜三日間に五〜一〇％に減ずるが、他の免疫グロブリンと異り、その後は長時日存在することを明らかにした。(15)

また、 IgE は好塩基球に結合し、結合後アレルギーを加えるとヒスタミンが放出され、ヒスタミン顆粒が消失することも確認された。(15,17)

(15,17) 人の IgE 抗体で感作された猿の肺組織にアレルギーを作用させるとヒスタミン及び SRS-A (Slow-reacting substance of anaphylaxis) が放出されることも明らかにされた。(18,19) SRS-A は人の気管支平滑筋を

収縮させ、喘息の発現に重要な役割を有するのではないかとして注目されている物質である。

石坂君は、なお正常人の皮膚に抗 $I_{25}E$ 抗体を注射するとアレルギー反応を起し、抗 $I_{25}E$ 抗体を白血球に作用させるとヒスタミンを放出し、それは組織細胞に存在する $I_{25}E$ と抗 $I_{25}E$ 抗体の間になる逆アレルギー反応であることを明らかにした。(20)この逆アレルギー反応 $I_{25}E$ 抗体とアレルギーでアレルギー反応を起す機序、(21) $I_{25}E$ の重合体によるアレルギー反応を解析して、(22)レアギン型アレルギー反応の機序について、 $I_{25}E$ はその F_c 部分で好塩基球や肥胖細胞に結合し、導入されたアレルギーは細胞に結合した $I_{25}E$ 抗体と抗原抗体反応を起し、その結果 $I_{25}E$ 間にブリッジがつくられ、これらの細胞の顆粒に含まれるヒスタミン等の化学誘発物質が放出され、種々のアレルギー症状が発現することが明らかにされた。(15)なお、石坂君はノルエピネフリン等で $cAMP$ を増加させるとヒスタミン、SRS-Aの放出が阻止されることも明らかにした。 $cAMP$ の分解酵素の阻害物質(例えばテオフィリン)もジブチル $cAMP$ も阻止作用を示す。

最近石坂君は細胞培養で $I_{25}E$ 抗体産生の機序について重要な知見を得ている。免疫したウサギの腹腔リンパ節細胞に抗原を作用させた後、細胞培養を行うことによって、ハプテンに特異的な $I_{25}E$ 抗体を試験管内で産生させることに成功した。(25)この培養系を用いて $I_{25}E$ 産生に関与するリンパ球が解析されたが、その産生には胸腺由来(T)及び骨髄由来(B)のリンパ球を必要とするが、 $I_{25}E$ を産生するB細胞、T細胞は他の抗体、例えば $I_{20}G$ の産生に関与するB細胞、T細胞とは異なる細胞であることが明らかにされた。(26)

なお、石坂君の $I_{25}E$ の発見は臨床にも貢献している。 $I_{25}E$ 抗体は長期にわたる脱感作療法により徐々に下降する

こと、また未治療の患者では IgE 抗体が花粉の季節の後上昇することも明らかたされてゐる。

アメリカのアレルギー学会は一九六九年にその創立二五周年を記念して、種痘の創始者 Edward Jenner にちなむる古今の免疫学、アレルギー学の発展に貢献した五五の業績を収録した“Excerpts from Classics in Allergy”を刊行したが、石坂君の IgE の発見はその中に収録されてゐる。また、石坂君の IgE の研究はアメリカの Passano Award 一九七二年を、また西独の Paul-Ehrlich und Ludwig-Darmstadter-Preis 一九七三年を授けらるゝ。

以上述べたように、石坂君の研究は一九六六年の免疫学ロンドン大会 IgE の発見と精製とは共に、ノムキン型ヘルギーの機序に及ぶものであるが、神秘的で未開の分野であったアレルギーの機序を免疫化学的方法によつて研究することを可能にし、また、アレルギー疾患の解明、診断等に多く寄与してゐるといふことが出来る。

主要な論文目録

1. K. Ishizaka and T. Ishizaka: Physicochemical Properties of Reaginic Antibody. I. Association of Reaginic Activity with an Immunoglobulin Other Than γ A- or γ G-Globulin. *J. Allergy*, 37, 169 (1966).
2. K. Ishizaka, T. Ishizaka, and E. H. Lee: Physicochemical Properties of Reaginic Antibody. II. Characteristic Properties of Reaginic Antibody Different From γ A Isohemagglutinin and γ D Globulin. *J. Allergy*, 37, 336 (1966).
3. K. Ishizaka and T. Ishizaka: Physicochemical Properties of Reaginic Antibody. III. Further Studies on the Reaginic Antibody in A-Globulin Preparation. *J. Allergy*, 38, 108 (1966).
4. K. Ishizaka, T. Ishizaka, and M. M. Hornbrook: Physicochemical Properties of Reaginic Antibody. IV. Presence of a Unique Immunoglobulin as a Carrier of Reaginic Activity. *J. Immunol.*, 97, 75 (1966).
5. K. Ishizaka, T. Ishizaka, and M. M. Hornbrook: Physicochemical Properties of Reaginic Antibody. V.

- Correlation of Reaginic Activity with γE Globulin Antibody. *J. Immunol.*, **97**, 840 (1966).
6. K. Ishizaka and T. Ishizaka: Identification of γE Antibodies as a Carrier of Reaginic Activity. *J. Immunol.*, **99**, 1187 (1967).
 7. K. Ishizaka, T. Ishizaka, and W. D. Terry: Antigenic Structure of γE Globulin and Reaginic Antibody. *J. Immunol.*, **99**, 849 (1967).
 8. K. Ishizaka and T. Ishizaka: Human Reaginic Antibodies and Immunoglobulin E. *J. Allergy*, **42**, 330 (1968).
 9. T. Ishizaka, K. Ishizaka, H. Bennich, and S. G. O. Johansson: Biologic Activities of Aggregated Immunoglobulin E. *J. Immunol.*, **140**, 854 (1970).
 10. K. Ishizaka, T. Ishizaka, and M. M. Hornbrook: Allergen-Binding Activity of γE , γG and γA Antibodies in Sera from Atopic Patients. In *Vitro* Measurements of Reaginic Antibody. *J. Immunol.*, **98**, 490 (1967).
 11. K. Ishizaka, T. Ishizaka, and C. E. Arbesman: Induction of Passive Cutaneous Anaphylaxis in Monkeys by Human γE Antibody. *J. Allergy*, **39**, 254 (1967).
 12. K. Ishizaka, T. Ishizaka, and A. E. O. Menzel: Physicochemical Properties of Reaginic Antibody. VI. Effect of Heat on γE , γG , and γA Antibodies in the Sera of Ragweed Sensitive Patients. *J. Immunol.*, **99**, 610 (1967).
 13. T. Tada and K. Ishizaka: Distribution of E Forming Cells in Lymphoid Tissues of the Human and Monkey. *J. Immunol.*, **104**, 377 (1970).
 14. K. Ishizaka and T. Ishizaka: The Significance of Immunoglobulin E in Reaginic Hypersensitivity. *Annals of Allergy*, **28**, 189 (1970).

15. K. Ishizaka and T. Ishizaka: Mechanism of Reaginic Hypersensitivity. A Review. *Clinical Allergy*, 1, 9 (1971).
16. T. Ishizaka, C. S. Soto, and K. Ishizaka: Mechanisms of Passive Sensitization. III. Number of IgE Molecules and Their Receptor Sites on Human Basophil Granulocytes. *J. Immunol.*, 111, 500 (1973).
17. T. Ishizaka, K. Ishizaka, S. G. O. Johannson, and H. Bennich: Histamine Release from Human Leukocytes by Anti- γ E Antibodies. *J. Immunol.*, 102, 884 (1969).
18. T. Ishizaka, K. Ishizaka, R. P. Orange, and K. F. Austen: The Capacity of Human Immunoglobulin E to Mediate the Release of Histamine and Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A) From Monkey Lung. *J. Immunol.*, 104, 335 (1970).
19. T. Ishizaka, K. Ishizaka, R. Orange, and K. F. Austen: Release of Histamine and Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A) by γ E System from Sensitized Monkey Lung. *J. Allergy*, 43, 168 (1969).
20. K. Ishizaka and T. Ishizaka: Reversed Type Allergic Skin Reactions by Anti- γ E Globulin Antibodies in Humans and Monkey. *J. Immunol.*, 100, 554 (1968).
21. K. Ishizaka, and T. Ishizaka: Immune Mechanisms of Reversed Type Reaginic Hypersensitivity. *J. Immunol.*, 103, 588 (1969).
22. K. Ishizaka and T. Ishizaka: Induction of Erythema-Wheal Reactions by Soluble Antigen- γ E Antibody Complexes in Humans. *J. Immunol.*, 101, 68 (1968).
23. K. Ishizaka, T. Ishizaka, and E. H. Lee: Biologic Function of the Fc Fragments of E Myeloma Protein. *Immunochimistry*, 7, 687 (1970).
24. T. Ishizaka, K. Ishizaka, R. P. Orange, and K. F. Austen: Pharmacologic Inhibition of the Antigen-Induced Release of Histamine and Slow-reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A) from Monkey Lung

- Tissues Mediated by Human IgE. *J. Immunol.*, **106**, 1267 (1971).
25. K. Ishizaka and T. Kishimoto: Regulation of Antibody Response in vitro. II. Formation of Rabbit Reaginic Antibody. *J. Immunol.*, **109**, 65 (1972).
 26. T. Kishimoto and K. Ishizaka: Regulation of Antibody Response in vitro. VI. Carrier-specific Helper Cells for IgG and IgE Antibody Response. *J. Immunol.*, **111**, 720 (1973).