細菌免疫における不完全抗体の研究

堀 川 高 大
東京医科歯科大学 口腔細菌学教室

(昭和 36 年 8 月 2 日受付)

On the Incomplete Antibodies in Various Anti-bacterial Immune Sera

by

Takahiro Horikawa

Department of Microbiology, Tokyo Medical and Dental University

は し が き

最近の医学の進歩は誠に目覚ましいものがあり、疾病とその予防並びに治療の核相は戦前に比し全く一変したといつても過言ではなからう。伝染性疾患のみとりあげても、結核は往時の偉力を失い、腸チフスは殆んど影を潜めるに至つた。その主な原因として予防接種のごとき公衆衛生学的の普及も勿論ではあるが、抗生物質や化学療法剤が、相ついで発見され治療に応用されたためである事を疑う人はあるまい。しかしその反面いわゆる菌交代現象の出現による真菌症のごとき従来余り見られなかつたものが、実際には重要な疾病として登場するに至つた。つまり腸チフス菌や赤痢菌の場合でも最も論議されるのは薬剤耐性菌の出現であり、その対策が急がれておる所以である。

一方細菌免疫学においても感染の様式が変化すれば自ら抗体産生等も変化するのとは当然であつて、完全な腸チフス症が稀有の現在では、抗生剤投与の為昔より最も有用な免疫血清診断法であつた、かの Widal 反応等もその有用性を失いつつあると考えても差支はないであろう。よつて私は腸内細菌類による感染や免疫によつて不完全抗体の検出を行い、従来より施行されている完全抗

体のそれと比較対照し、その意義について考察を試みた次第である。

○不完全抗体について

従来の沈降反応や凝集反応として認められる抗体を完全抗体 complete antibody と呼び、沈降や凝集を示さないが、抗原と結合する抗体を不完全抗体 incomplete antibody という。後者はまた非沈降抗体 non-precipitating antibody ともいわれる。緒方は定型抗体と非定型抗体と呼ぶ事を主張しているし、抗原との結合価から完全抗体を二価抗体 bivalent antibody 不完全抗体を univalent antibody と呼ぶ学者もあり、またその様に記載された書物も多い。両者の差異を簡単に表示すれば第1表のごとくなる。これは Rh 因子についての比較であるが他の場合にも大体適用される。したがつてその性状は Rh 因子のごとき血液型抗体において最も詳細に研究されており、また新生児の血液疾患の原因として注目されている。

○不完全抗体の検査法

(1) 抗グロブリン試験 (antiglobulin test)

いわゆるクームス試験 (Coombs' test) として知られているもので原法は Antihuman globulin Serum と人血球を用いるものであるが、われわれの場合は免疫して作つた Antiglobulin serum と細菌を用いるので modified Coombs' test と称す

表1 A.S. Wiener(11949)による

抗体の名称	2 価 抗 体 (bivalent antibody)	1 価 抗 体 (univalent antibody)
免疫による抗体 出現の時期	早い (earlys antibody)	遅い (late antibody)
熱に対する抵抗 性	比較的不安定	比較的安定耐熱 性
食塩水中での血 球との反応	凝集反応示す	凝集反応を示さ ないが血球と結 合する
血漿或は血清中 での血球との反 応	凝集反応を示す	膠着反応により 血球凝集する (Conglutination)
新生児赤芽球症 時の役割 (Erythroblastosis)	な い	大いにある
胎盤の通過性	正常胎盤を通過 出来ない	通過しやすい
免疫反応	沈降性抗体	防禦抗体(?)
化学的性状	englobulin	pseudoglobulin
分子量	930,000	155,000

表2 細菌菌液を使用した Proteus 0X19
blocking test

可きものである。

(2) ブロッキング試験 (Blocking test)

細菌体とそれに対する 不完全抗体を結合せしめ、洗滌後凝集素血清を加えて凝集が阻止されるか否かを見るもので、上記の坑グロブリン試験とともに不完全抗体の検出によく使用されるもので

表3 多糖体感作血球を使用した不完全抗体証明法

表4 Proteus 0X19 多糖体の抽出法

表5 Proteus OX₁₀ 菌体多糖分割を使用した
免疫家兎血清の Coombs' test 及び blocking test

a) 細菌を使用したもの

血清希釈	1	1	1	1	1	1	1	対
	10	20	40	80	160	320	640	照
細菌凝集反応	-	-	-	-	-	-	-	-
Coombs test	+	+	+	+	+	-	-	-
blocking test	-	-	-	-	-	+	+	+

b) 感作血球を使用したもの

血清希釈	1	1	1	1	1	1	1	対
	10	20	40	80	160	320	640	照
感作血球凝集反応	-	-	-	-	-	-	-	-
Coombs test	+	+	+	+	+	+	-	-
blocking test	-	-	-	-	-	-	+	+

ある。

(3) Passive hemagglutination test によるもの
進藤, 歌橋の創意によるもので Middlebrook
Dubos の Passive hemagglutination test と Coombs'
test を組合せた複雑な方法であり, 結核抗体の証
明に使用された。

Proteus 菌免疫血清での実験に使用した方法を
図示すれば Blocking test は第2表。passive he-
magglutination による方法は第3表のごとくであ
る。

○赤痢菌免疫血清について¹⁾

赤痢菌を用いてウサギを免疫する場合, 不完全
抗体が著明に見られることは Morgan 等³⁾が指適
しているところであるが, 赤痢菌の菌型により大
きな差があり, Sh. dysenteriae 1 (志賀菌)では不
完全抗体価の4倍以上にもなり Morgan らの成
績と一致するが Sh. flexneri 2a では両者の差は
見られない。またここで見られる不完全抗体は感
染防禦能と関係がある様であり, また blocking
を示した血清が in vivo において長期間を経て再
検査した時クームス試験価は変らないが, bloc-
king 能を消失している例があり, 不完全抗体と
blocking 能という問題に興味深い知見であり, ま
た中和抗体の本質ともつながるもので極めて重要

図1 Sh. dysenteriae 免疫家兎
※免疫 ホルマリンワクチン I 0.2 mg (皮下)
II 0.2 mg (皮下) III 0.2 mg (皮下)
IV 0.5 mg (腹腔内) V 0.5 mg (静脈内)

図2 Brucella 感染例における血中抗体
な示唆を含んでいると思う(図1)。

プロテウス菌免疫血清²⁾について^{3) 4)}

Proteus O X₁₉ 菌を用いて赤痢菌と同様な実験
を行つたが, この場合には菌体より抽出した多糖
体で動物を免疫した所, 菌体を用いた場合とは著
しく様相を異にした現象を示した。

すなわち菌体多糖体は粗製の場合は凝集反応陽
性の完全抗体を産生するが, 精製が進むとともに
完全抗体は見られず, 不完全抗体のみ産生されて
おり, また血球を多糖体で感作したものとのいわ
ゆる感作血球凝集反応 (passive hemagglutination)

よりは補体を加えた場合の溶血反応のみが陽性となり、溶血抗体と不完全抗体とが密接な関係にあることを示しており(第4表, 第5表)進藤らの主張を裏書きするものであった。

○ブルセラ菌免疫血清⁵⁾

ブルセラ菌を用いる凝集反応は prozone がよく出現し、實際上困難な事が多い。また、ブルセラ症患者よりの菌検出も仲々困難であるので海外では不完全抗体が注目され始めている。われわれも、*Brucella melitensis*, *Brucella suis* 等を用いて、ヤギを免疫し、あるいは体感染例についてその血清中の不完全抗体を検出してみた。この場合では完全抗体はその消長が極めて不定であるに拘らず、不完全抗体は長期間存在し、本症の診断や治療にきわめて重要なものである事を物語っている(図2)。

ま と め

上述のごとき種々の腸内細菌を用いて動物を免疫するときには、従来よりの沈降素や凝集素の外に不完全抗体が著明に産生されている事が分る。この抗体は完全抗体とは異り、耐熱性であり、防禦抗体としての作用を持つものと考えられるし、また溶血抗体と一部は同一でないかとも想像される。まえがきで述べた様な種々の薬剤を用いた感染症の場合には完全抗体の出現する時間的余裕はないであろうと思われるが不完全抗体の場合は如

何であろうか? late antibody とされているが、かかる時にも不完全抗体の検出はさらに重要になるであろう。また比較的小分子の不完全抗体から通常の大分子の完全抗体へ推移するか?あるいは完全抗体が degenerate して不完全抗体に移行するか?等はわれわれが日常取扱っている血清中の抗体は完全抗体と不完全抗体の混合しているものと考えられるのでなおさら興味深い問題を促供しているのである。

さらに近時アレルギーやアナフィラキシーの研究が進むとともに、これらにも不完全抗体の介入を指適する人もあり、血液型抗体において急速に進歩した不完全抗体の研究は細菌免疫学においても漸く重要視されるに至っている。わが国における不完全抗体の研究は緒についたばかりといえるがその大様は進藤⁶⁾⁷⁾により明解に紹介されており御参照願いたい。

文 献

- 1) 日比成夫: 三重医学, 1958, 2457.
- 2) Morgan, W. T. J. & Schütze, H.: Brit, J. Exp. Path. 1946, 27, 279.
- 3) 野村仲三郎: 通信医学, 1959, 11, 1327.
同上, 1960, 12, 45.
- 4) F. Fujita et al.: Mie. Med. J. 1959, 11, 305.
Mie. Med. J. 1959, 91, 316.
Mie. Med. J. 1959, 11, 324.
- 5) 伊藤徹也: 三重医学: 1958, 2, 339.
- 6) 進藤宙二: 医学のあゆみ, 1959, 31, 555.
- 7) 進藤宙二等: 最新医学, 1961, 16, 1078.