

〔綜 説〕

IgE にまつわる秘話

ラホイヤアレルギー免疫研究所

石坂公成

Key words: reagin — γ E — E myeloma protein

免疫学の創世期の研究の中には、その当時の学問的常識からは予期しえないような実験的事実がきっかけとなって、新しい展開が得られたものが少なくない。一見「瓢箪から駒」のように見えるが、駒が出てきたのは多くの要因の集積の結果である。これらの要因は原著にも強調されていないものが多いが、実は、研究者の人生をいどころ人間関係もその要因の一つである。IgE の仕事にも様々なドラマがあった。これらの中には、現在の若い研究者の方々にもお役に立つ事もあるかも知れないと思ったので、この機会に IgE にまつわる逸話を残す事とした。

I. 何故、IgE の仕事をする事になったか？

1960年当時の我々の目的はアレルギー性反応の機序を明らかにする事であった。私が留学当時から研究していた事は、可溶性抗原抗体結合物を使ってモルモットにアレルギー性反応を起す事であったが、その結果わかってきた事は、「アレルギー性反応は細胞に結合している2分子の抗体が、多価の抗原によって架橋される事によって惹起されるのであろう」という事であった¹⁾。そこで私は、この principle がヒトのアレルギーにもあてはまるのではないかと考えたが、それを証明するためには、ヒトにアレルギーを起す抗体がどんな蛋白かを知る必要があった。私がレアギンに興味をもったのはそのためである。

レアギンが抗体の一種ではなかろうかという考えは、1950年代から免疫化学者の間にあった。彼等は種々の方法で患者血清を分画して、レアギンがどんな性質をもっているかをしらべたが、総合的にみて、レアギンは普通の抗体 (IgG) とは一寸異った性質を持っている様であった。所が、1950年代の終りから1960年代の初にかけて、抗体活性を持つ蛋白は一種類ではない事

がわかり、「免疫グロブリン」という概念が確立された。ここで、IgA を研究していた Heremans 等が、IgA の精製法を確立し、1962年にアレルギー患者血清中のレアギン活性が、殆んど全部 IgA 分画中に回収される事を報告した²⁾。この研究が動機になって、多くの人がレアギンに興味を持った結果、レアギンが IgA である事を支持する傍証が次々とあげられたため、1963年から1965年にかけては、私を含めて、大方の免疫学者は、「レアギンは IgA 抗体である」と考えていた。

前述の様に、我々の本来の目的はアレルギー性反応の機序を知る事にあつたので、私は IgA 抗体をこの目的のために使おうと考えた。しかし、アレルギー患者から数 cc の血清をとって、それから IgA を精製しても、とても免疫化学的な実験をする事は出来ない。そこで私は、Denver の小児喘息研究所の人達の中から血液型が B 型か O 型の人を選び、彼等を A 型物質で免疫し、1 liter 以上の免疫血清から IgA, IgG, IgM を精製して、その中にある抗 A 抗体の血清学的性質をしらべた。IgA isoagglutinin は強い血球凝集能をもっていたが、補体結合性もないし、モルモットに PCA を起す活性もなかった³⁾。私は本来、この抗体がヒトに Prausnitz-Küstner (P-K) 反応を起す事を期待していたのだが、IgG も IgM も IgA 抗体も P-K 反応を起さなかった。1~2 μ g の IgA 抗体を O 型のヒトの皮内に注射して、翌日、A 型物質でチャレンジしたが、結果は完全に陰性であった。つまり、私のアプローチは完全に失敗に終わった。

ところが、アレルギー患者の血清から同じ方法で IgA を精製してみると、Heremans の言ったように、この分画にレアギンの活性が回収された。しかもこの分画中には他の血清蛋白は検出できなかった。そこで、念のために、この分画に IgA に特異的な抗体を加えて、IgA を全部除いてみたのだが、P-K の titer は全然低下しない。この事は、IgA 分画中に存在するレアギンは、実は IgA ではないという事を示している⁴⁾。この

UNKNOWN EPISODES ON IgE

Kimishige Ishizaka

La Jolla Institute for Allergy and Immunology

様なデータは“negative data”であるから、IgE の発見の歴史の中では忘れられているが、私にとっては大切な data だった。殊に我々が精製した IgA isoagglutinin は大変きれいなものだったので、IgA 抗体がレアギン活性を持たないという結論には強力な証拠だった。

II. レアギンの同定

この時点で私は、どうしてもレアギンを試験管内で同定しようと考えた。勿論、患者血清を分画して、キレイな蛋白をとる事が普通のアプローチであるが、私は既に、レアギン活性をもつ蛋白は極めて微量な成分である事に気付いていた。前述の様に、reagin-rich の分画をとって、その中の IgA や IgG を除いてしまってもレアギン活性はほぼ完全に残っている。その中に存在する免疫グロブリンは $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度なのに P-K titer は1000倍もある。その分画の P-K titer は、元の血清の titer より高い事を考えると、元の血清中の“問題の蛋白”の濃度は、高々、 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ のオーダーである事になる。実を言うと、私はここで非常に困って、一週間ばかり考え込んだ。それは、当時のテクニックからすると、純粹の蛋白を少なくとも 1mg 位とらないと、その蛋白がどんなものかを結論する事は出来ない。所が、レアギン活性をもつ蛋白を 1mg とするためには、収率を考えると数リターの患者血清が必要だということになる。勿論、そんなに多量の血清を一人の患者からとる事は不可能である。従って、ここで根本的に自分達の研究の strategy を変えなければならない。ここで考えた事は、始めから pure な蛋白を充分に取る事が不可能なら、きれいにしないで、しかも、その蛋白がどういうものか言えるような方法はないものだろうか？という事である。私が、レアギンとだけ反応する抗体をつくり、それを使ってレアギンを同定しようとしたのはそのためである。

レアギンと反応する抗体をつくるために我々のとった方法は次の通りである。先ず、患者血清からとった reagin-rich の分画でモルモットやウサギを免疫し、とれた抗血清を既知の免疫グロブリンで吸収する。吸収後の抗血清をアレルギー患者の血清に加えた時、レアギンの活性がなくなれば、抗血清中にはレアギンに対する抗体が存在していた事になる。しかし、レアギン活性をもつ蛋白の絶対量はわからないから、このような方法で、その蛋白に対する抗体が出来るかどうかかわからない。その上、その当時は Immunosorbent などと

いうものはなかったから、IgA や IgG に対する抗体は、沈降反応で当量点で吸収するのだが、次のステップでは、吸収した抗血清の γ グロブリン分画を患者血清に加えたものを稀釈し、それをヒトに注射して P-K 反応を行う事になる。即ち、この方法ではヒトに兎の γ グロブリンを注射する事になるので、あまりホメられる事ではない。しかし自分達に注射する分には文句は言われないうらうと思った。実際には、数匹の兎を免疫して、部分採血をして、その抗血清をしらべ、booster を繰返しては、又抗血清をしらべるという事の繰返しであったが、漸く、免疫開始後10週位たって、一匹の兎の血清中にレアギン活性を吸収する抗体が出てきた。図1に示すのは初めて抗体が取れた時の結果である。IgE がみつかったのは、「レアギンとは反応するが、今迄わかっているどんな免疫グロブリンとも反応しない抗体」がとれたからである。私はこの抗体を anti- γ E と呼んだが、ひとたびこの様な抗血清がとれてしまえば、radioimmunodiffusion とか radioimmunoelectrophoresis を使って、アレルゲンに対する γ E 抗体を試験管内で検出する事が出来るようになった。そこで、患者血清を DEAE とか、ゲル濾過とか超遠心とか電気泳動を使って分画し、anti- γ E と反応して、しかもアレルゲンを特異的に結合する抗体を追いかけた。この様に、いろいろの方法で分画した時、radioimmunodiffusion でしらべた γ E 抗体の分布は、常に P-K 反応でしらべたレアギン活性の分布と一致したので、レアギンは γ E であると結論した⁵⁾。

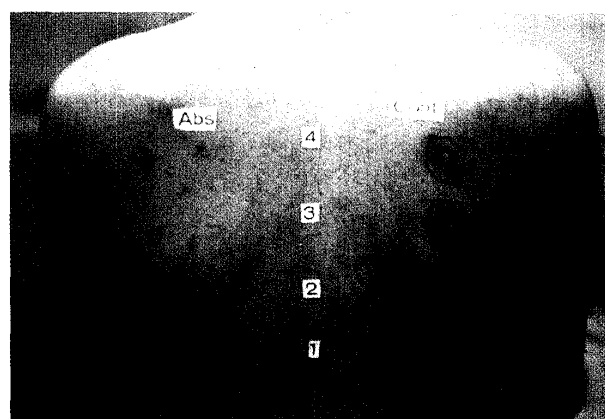


図1. anti- γ E によるレアギンの吸収。アレルギー患者血清に anti- γ E を加えて、遠心後、上清を倍数稀釈 ($100\times\sim 800\times$) して左側 (Abs) に注射した。同一患者血清を同様に稀釈したものを右側 (cont) に注射した。アレルゲンによるチャレンジは24時間後に行った。

但し、我々のデーターを再現する事は誰にも出来なかった (anti- γ E をとることが出来なかった) ので、レアギンが γ E であるという事については半信半疑の人が可成り多かった。我々が初めて γ E の事を学会で発表したのは1966年の2月であるが、それから一年たった頃、東部では「 γ E は存在しない」という噂があったようである。幸にして、我々は Denver に居たので、そのような雑音はあまり聞えてこなかったが、学会に行ってみると、「お前は γ E じゃなくて γ F を発見したと聞いたが本当か?」とか、「 γ E はまだ exist しているか?」などと尋ねられた。実は、その学会で我々は、患者血清のレアギンの titer はその中に存在する γ E 抗体濃度と相関するが、他の免疫グロブリンに属する抗体濃度とは全く無関係である事を発表したもので⁶⁾、そんなデータが出る所をみると γ E は矢張り存在するらしいという事になった。

III. γ E の精製と Alan Robel

この段階で、そろそろ、 γ E を精製して、レアギン活性が γ E に associate している事を証明する必要があるが、ここで我々は非常な幸運に恵まれた。私は、Denver の研究所に来て間もなく、小児科の医者に頼んで、ブタクサに sensitive な2人の患者の血清をとってもらったが、その内の一人は Alan Robel という名の子供だった。彼は体つきがしっかりしていて、主症状は喘息よりも皮膚炎であった。皮膚が肥厚しており、一寸異様な顔つきだったが、仲々よい子なので、私はその後この子から時々血清をもらっていた。勿論、その時には、アトピー性皮膚炎で IgE が高い事があるなどという事は知るよしもなかったが、 γ E 抗体を検出する方法が出来てみると、この子の血清中の“total γ E”の濃度はどうも高いのではないかと思われる結果が得られていた。

私は γ E を isolate するために三つの血清のサンプルを使った。一つは Montreal の McGill University からもらった約500ml の血清、一つは280ml の Alan Robel の血清、そして第三は Johns Hopkins からもらった約5 liter の血清のプールであった。当時、Johns Hopkins では白血球からのヒスタミン遊離の実験を始めていたので、血清はプールして凍結してあったのを送ってもらったのである。これらはすべて、ブタクサに sensitive な花粉症患者の血清であった。我々はこの三つの血清を別々に分画した。結果的にはどの血清からも、ほぼ純粋の γ E をとる事が出来たが、最もきれ

いに γ E を isolate 出来たのは Alan Robel の血清であった。その方法は、血清を先ず DEAE にかけて γ E 抗体の多く入っている分画をとり、それをゲル濾過にかけ、更に γ E の多い分画を DEAE-sephadex にかけて、 γ E 抗体を多く含む分画をとり、更に、僅かに残っていた IgG を IgG-抗 IgG の抗体過剰域の沈降物で吸収した。図2に示す如く、最後にとれたサンプル中には radioimmunodiffusion で γ E 抗体を検出できるが、他の免疫グロブリンや、それに属する抗体を含んでいない。しかも、このサンプルの P-K titer は16万倍であった。この事から我々はレアギンは γ E であると結論した⁷⁾。我々がみんなを納得させるデータを得る事が出来たのは、Alan Robel の血清があったからである。後に判明した事は、彼の血清中の IgE 濃度は8~10 μ g/ml であった。

この Alan Robel という子は、毎年2回ずつ我々に一単位 (500ml) の血液を提供してくれた。彼は16歳になって退院し、シカゴの家に帰ったが、その後も、我々が1970年に Johns Hopkins に移る迄、毎年、我々に血液をくれるために Denver にまでやってきた。勿論、旅費や謝礼を払ったのだが、彼はいつも帰る時にそのお金を病院の事務長の所において行った。小さい時からこの病院には大変世話になったから寄附したいといっておいていったそうである。彼の家は決して裕福ではなかったし、彼は退院後、電話の会社に勤めたが、決して金持ちであった筈はない。彼とは、まだクリスマスカードを交換している。

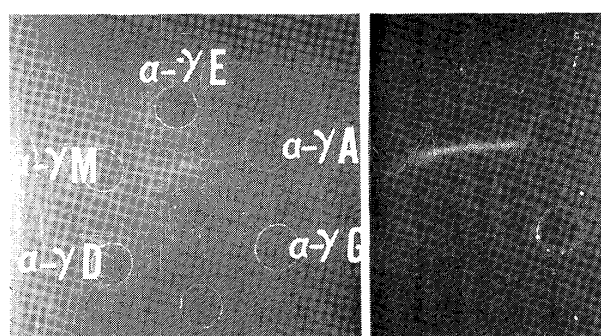


図2. ブタクサに sensitive な患者血清 AR から精製した γ E: 精製分画を中心のウェルに入れ、周囲のウェルに anti- γ E, anti-IgA, anti-IgG, anti-IgD, anti-IgM を入れて immunodiffusion を行い (左), 更に ¹²⁵I でラベルした ブタクサ 抗原 を用いて radioimmunodiffusion を行った (右). γ E 分画中には γ E 以外の免疫グロブリンは検出されない。

IV. 小児喘息研究所の人達

Alan Robel の話が出たので、私はここで Denver の研究所についてふれたい。この研究所は IgE がみつかるまでは、全く名もない、小さな研究所であった。元来、この施設は、喘息の子供のための Jewish の病院で、研究所はその病院に附属した小さな建物だった。従ってこの病院の Board member にしてみれば基礎研究などはどうでもよかったのだろう。Board はすべて Jewish の人で chairman は金持ちの Mr. Lorber という人であったが、幸にして彼は大変頭の切れる人であった。我々がこの研究所に来て数カ月たった頃、突然、彼が、私のオフィスにやってきた。「君はサイエンスとしては大変面白い事をやっているそうだが、この病院は喘息の子供達のための病院で、我々もそのためにこの病院をやっているのだから、君も是非、喘息の研究をしてもらいたい」と言った。要するに、自分達は喘息に興味があるので、他の事には興味はないのだという事を婉曲に説明するのである。私の方は、まだ、英語は達者ではないし、経営者に、“何故基礎研究が大切か” などと言ってもわからないので、相手は喘息の事ばかり言っている、そこで私は話題を変えて、「貴方はここから Airport に行く時に down town を通って行きますか？ それとも、遠回りだけれど high way を使いますか？」ときいてみた。彼は、「勿論私は high way を使う。down town なんか通ったら何時 Airport につけるかわからない。しかし、それがどうしたと言うんだ？」と不思議そうな顔をした。そこで私は、「今の喘息の研究とか治療とかは down town の traffic jam みたいなものです。何も理屈がなくてやっている。私がやろうとしているのは high way をつくろうという事です。その high way をみんなが使ってくれるかどうかは、出来てみなければわからない。しかし、traffic jam のある down town にもう一本、道を作ったってどうにもならない事は確かです。だから私は high way をつくってみたいんだ」と言った。彼は、ニヤリと笑って、しばらく黙っていたが、「そうか、わかった。君のやりたいようにやり給え」と言って立去った。しかし、それから後は、彼は我々の研究を全面的に支持してくれた。当時、私は毎晩、研究所にもどって実験をしていたが、彼は、時々夜遅くやってきて、私の実験をみていたし、「若し、金が必要なら直接、私に言ってくれ、何とかする」などと言った事もある。

このように、この研究所では Board member まで我々の仕事に関心をもってくれたが、特に研究室の人

達は献身的な努力をしてくれた。我々の研究室は私の wife と fellow が一人とテクニシャンが3人だけなので、P-K 反応には私自身だけでなく私の wife の背中も随分使わせてもらったが、technician 達も、もう貴方の腕や背中を使いすぎだからどうか自分達の皮膚も使ってもらいたいと申し出てくれ、時々使わせてもらった。彼等は又、私が頼まなくても仕事が忙しければ土曜でも日曜でもやってきて仕事をしていた。当時のフラクションコレクターは下手をすると途中でフラクションが床に流れてしまう事があったので、critical な実験の時は、夜に時々もどってきて、チェックしていたが、自分達が寝袋をもってきて見張っているから、タマには家で休んでくれなどとも言ってくれた。そのテクニシャンは Evelyn Lee という黒人の女の子だったが、彼女の様によく働く technician は後にも先にも見た事がない。もう一人は専ら動物実験をやり、anti- γ E をとった Margaret Hornbrook という白人の女性であったが、ある時、anti- γ E をつくっていた兎が…あまりに booster を繰返すものだから、弱って死んでしまった事がある。その時、彼女はがっかりして食事もとれなくなってしまった。テクニシャンも、この位、仕事に夢中になると、大変、reliable である。我々が Denver の小さい研究所で IgE を発見する事が出来たのは、協同研究者を始めとして、多くの人達が我々の仕事をサポートしてくれたためだと思う。

V. E 骨髄腫にまつわる逸話

γ E について、1966年の夏頃迄にわかっていた事は、i) この蛋白が、ユニークな抗原決定基を持ち、他のアイソタイプに特有な決定基を持たない事、ii) 免疫グロブリン light chain をもつ事、iii) 分子量は約 200000 で、iv) 電気泳動的には γ 1 であり、v) 抗体としては、P-K 反応を起すというユニークな活性をもつ事であった⁹⁾。従って、この蛋白がユニークな免疫グロブリンアイソタイプであると結論するために残された唯一の条件は、同じ抗原構造を有する骨髄腫蛋白の存在のみであった。そこで私は National Cancer Institute の Dr. Bill Terry と相談して、骨髄腫の中で IgG とも、IgM とも、IgA とも同定されなかった患者血清の中に、我々の anti- γ E と反応する蛋白が存在するかどうかをしらべた。NCI ではこのようなサンプルを 50 例程もっていたが、残念ながらこの 50 例の中には E myeloma はみつからなかった。

所が、1967年の1月に私は一通の手紙をスウェーデ

ンから受取った。それによると、彼等は、非定型的な骨髓腫をみつけ、その蛋白の物理化学的性質をしらべたが、何とその蛋白の性質は、我々が前年、J. Immunol. に発表した γ E の性質⁵⁾に一致していた。「若しかすると自分達の骨髓腫は γ E のミエローマかも知れないから、よかったら一緒にしらべませんか？」という手紙であった。当時は蛋白を凍結状態で空輸する事は難しかったので、抗血清を交換した。彼等の骨髓腫蛋白に対する抗血清 (a-ND)、我々の anti- γ E とアレルギー患者血清から精製した γ E の間の反応を示したのが図3である。即ち、ブタクサに sensitive な患者血清からとった γ E は anti- γ E 及び anti-ND との間に identical specificity の沈降線を形成し、しかも radio-label したブタクサ抗原はこの沈降線に結合した。この γ E 分画中には他の免疫グロブリンは検出できない。この事から骨髓腫蛋白 ND に対する抗体は γ E と反応する事、従って ND 蛋白は E myeloma protein である事がわかる。しかも anti-ND をアレルギー患者血清に加えて incubate すると、レアギン活性が失われる事もわかった。

これらのデータは1967年の4月～6月にかけて得られたので、data を全部スウェーデンに送り、J. Immunology に投稿しようと提案したのだが、Johansson と Bennich からは返事がなかった。実は、彼等は我々のデータを WHO に送り、同時に、この蛋白は新しい免疫グロブリンだから“IgB”と呼ぼうと WHO に提案した。この時点では、ND 蛋白に関する彼等の原著は、また印刷中であった。WHO は、 γ E が ND よりも

一年以上も以前に publish されている事を知っていたので、一方的にスウェーデンの proposal を受ける事も出来ないので、会議を開いてきめようという事になり、1968年の初めにスイスで会議を開いた。この時には、WHO では初めから IgE という名称を考えていたようである。これで γ E は正式に IgE となったのである。

所が、スウェーデンのグループはそれから、 γ E と ND 蛋白の関係を証明した我々のデータを雑誌に投稿しなかった。時々、たずねてやると、何か、実験をやっているから、それも加えたいと言うのだが、一向にラチがあかない。こちらも自分達の仕事が忙しいのでそのままになってしまい、そのデータは1969年の春になって漸く publish された。しかも内容は、我々が Denver でやった実験の結果だけで、入ったのは彼等の名前だけであった。

彼等が何故そのような事をしたかは不可解であったが、後になってその理由がわかった。彼等は1967年の秋に RAST のパテントを出したので、パテントが取れるまでは我々のデータを公表したくなかった。又、ミエローマ患者のプラスマは全部 Pharmacia に買占められていて（彼等の実験にそれを使う事は出来たが）外に出す事は禁止されていた。WHO すらミエローマ蛋白は分与されなかった。そのような契約を結ぶ事によって、彼等は莫大な研究費を得たし、個人的にも Millionaire になったと思う。

私はパテントには興味がなかったが、それから十数年たってから、彼等のパテントを見る機会があった。それは、他の会社が抗-IgE 抗体を使って RAST と似た方法をつくったのを Pharmacia が告訴したためだった。私は、その時初めてパテントをみて驚いた。それはミエローマ蛋白とそれに対する抗体を使って IgE 抗体を検出する方法のパテントなのだが、そのミエローマ蛋白を如何にして IgE と同定するかという事が全然書かれていなかった。実は、この根拠は我々が得たものだから、彼等のパテントの中に書くわけにゆかない。書けば我々とパテントを share しなければならなくなる。しかし、ヤトラに myeloma protein をもってきて、それに対する抗体をつくっても、IgE 抗体を測定する方法が出来る筈もないのだから、このパテントは無意味だと思うのだが、不思議なことにこのパテントは成立し、Pharmacia は大もうけをしたわけである。尤も、十数年後の告訴では、その点をつかれて Pharmacia は負けて、このパテントは無効となった。考えてみると、このパテントは学問的には功罪半ばし

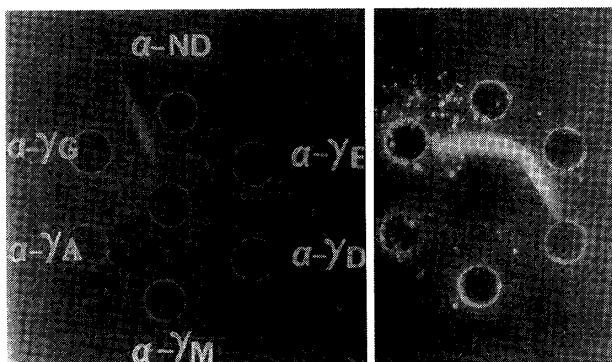


図3. γ E とミエローマ蛋白 ND に対する抗体との反応：ブタクサに過敏な患者血清から得られた γ E 分画を中心のウェルに入れ、ND 蛋白に対する抗血清 (a-ND) 及び各免疫グロブリンに特異的な抗体を周囲のウェルに入れて immunodiffusion (左) 及び radioimmunoassay (右) を行った。

た感がある。RAST は臨床的研究には大いに役立ったし、診断にも役に立ったが、Pharmacia は RAST の kit の一部としてしか anti-IgE を出さなかったし、ND protein は我々も含めて誰も使う事が出来なかったもので、anti-IgE, IgE の system をアレルギーの基礎研究に使う事は我々以外には出来なかった。

そこで我々は引き続き E myeloma を探していたが、1968年の秋に New York の Mr. Sinai Hospital から送られてきた血清が、我々の anti- γ E と強い沈降線をつくった。これが2例目の E myeloma である。この患者はダートマス大学でミエローマの診断で、血清が Mr. Sinai Hospital に送られたが、IgG でも IgA でも IgM でもないというので我々の所に送られてきたものであった。当時のダートマスの Oncology の Head は Dr. Ross Mckintire という人だったが、この人が直ちに患者に話して、「貴方の血清中には非常に珍らしくて、しかも医学研究のために非常に役に立つ蛋白がたくさん入っている事がわかった。血清をとるという事は、貴方の病気をなおすための治療にはならないが、その蛋白を医学研究のために使わしてくれないか？」という事を申し入れた。患者の Peter Shackford は田舎のおじいさんだったが、直ちにこれに賛成して、毎週一回、息子さんが病院につれてきて2単位の血漿交換をする事になった。珍しい病気なので、骨髓細胞を培養して cell line を確立したいという人もあったし、我々も、白血球からのヒスタミン遊離とか、IgE 抗体による感作の実験をしたいという事になった。患者が生きている内に実験をさせてもらおうというわけで、翌年の2月に、彼が病院に来る日をねらって実験をするために wife と一緒にダートマスに行った。所が、病院の Onchology の unit は、実験が出来るような設備は全然なかったので、遠心機のローターから、siliconize した遠心管、試験管、pipette や試薬などを全部、Denver からかついで行った。この病院に行くためには Hanover という小さな飛行場に下りるのだが、天気が悪いと飛行機が降りられない。風が強くて飛行場は close されるというような所だった。丁度真冬だったので、その時はボストンからバスで行く事にした。所が、Boston を出る頃からもう雪が降ってきた。バスは雪の中をヒタスラ走るのだが、まわりには何もない。暗闇の中に吸い込まれるように何時間も走り続けるのだった。地獄行きのバスの様な感じだった。実は wife が後で言ったのだが、その時ばかりは「大変な人と結婚してしまった」と思ったそうである。

この患者は、診断がついてから約一年たって、死亡したが、それ迄、毎週2unit ずつの血漿交換を受けたので約40リットルのプラスマが取れた。彼の血漿中には100cc あたり2~4gram の E myeloma protein (PS) を含んでいたから、大量の IgE を得る事が出来た。

PS protein が得られた時、私は精製蛋白を WHO に送った所、彼等は、アメリカの3つの会社とヨーロッパの3社を選択して、それ等の会社蛋白を送る様に要請してきた。私は、これらの会社に精製した PS 蛋白を送り、彼等はそれで羊や山羊を免疫して、初めて市販の抗-IgE 抗体をつくった。其の後、いろいろの会社が抗-IgE 抗体をつくったが、現在に至る迄、市販の抗-IgE は殆んどすべて、PS 由来の E myeloma protein で免疫してつくられたものである。勿論、E myeloma protein は多くの人達の実験に使われた結果、アレルギー性反応の機序の解明や多くのモノクローナル抗体の作製に役立った。このように、その後のアレルギー研究の進展は Peter Shackford に負う所が極めて大であったと思う。

VI. アレルギー抗体としての IgE

この時点で IgE はユニークな免疫グロブリンアイソタイプであると正式に認められたし、IgE 抗体が、P-K 反応をおこす“レアギン”である事も万人の認める所となった。又、anti- γ E が、白血球からのヒスタミン遊離を起す事から、アレルギーによるヒスタミン遊離も IgE 抗体によるものである事が明らかとなった⁸⁾。しかし、皮膚以外の組織や臓器でおこるアレルギー性反応も IgE によっておこるものかどうかについては疑問をもつ人が多かったが、IgE 抗体がサル肺組織を感作し、アレルギーのチャレンジによってヒスタミンやロイコトリエンの遊離が起る事⁹⁾、更に IgE はヒトの好塩基球や肺のマスト細胞に選択的に結合して、これらの細胞を感作し¹⁰⁾¹¹⁾、しかもマスト細胞に結合した IgE を抗 IgE 抗体で cross-link するとヒスタミンやロイコトリエンが遊離する事¹²⁾が証明されるに至って、IgE 抗体はアレルギーを起す抗体である事が確立された。即ち、IgE は1966年にみつけれられたのであるが、アレルギーにおける IgE の意義が一般に認められたのは、5、6年後の事なのである。

結語

IgE の仕事にはユニークな点がいくつかあった。第一は、我々がこの仕事をした Denver の小児喘息研究

所は全く名もない研究所であったことである。又、この仕事に使われた材料は殆んどすべて、アメリカやカナダの友人の研究者達が送ってくれたものと、Alan Robel の血清であった。そして、この実験に使われた実験動物は我々研究者であった。この仕事を始めた時には、果して、レアギンを同定出来るかどうかはわからなかった。IgE が学会で認められる迄は、私は若い fellow にはこの研究をさせなかった。若しうまく行かなかったら、自分は自業自得だから仕方ないが、彼等の将来が台なしになる事をおそれたからである。従って、この実験をしたのは wife と私自身と technician たちであった。それなのに何故この仕事が出来たのか？ それは、実験に関与した人達は勿論、研究所全体の人達が本当に我々の仕事に親身になって support してくれたからだと思う。その当時のアメリカにはまだ人種的偏見があった。我々の研究所は Jewish の研究所、我々は日本人、そして technician は黒人と白人だった。所が、IgE の仕事が始まってみんなが一生懸命になったら、人種の違いなどは誰も考えなくなってしまった。wife が細かく気を配って、みんなの間に暖かい人間関係をつくってくれた事が大きな factor であったが、恐らく、我々がもった人間関係は他の研究機関にはみられないものであったと思う。又、Scientific な面では、我々は IgE を通して蛋白を大切に扱う事を学んだ。IgE は不安定な蛋白だから tender care が必要だった。我々が他の人達に比べて IgE をより大切に取扱ったために、IgE は我々にいろいろの事を教えてくれたのだと思う。私が強調したい事は、「研究は研究者がするものであり、そして、研究者は人間である」という事である。IgE の仕事は、研究が成功するか否かは、知識と技術だけで済まるものではないという事を我々に教えてくれた。

あとがき

第9回日本アレルギー学会春季臨床大会において、特別講演の機会を与えられた富岡玖夫会長に深謝する次第である。

文 献

- 1) Ishizaka, K.: Gamma globulin and molecular mechanisms in hypersensitivity reactions. *Progress in Allergy* 7, 32-106, 1963.
- 2) Heremans, J.F. and Vaerman, J.P.: β 2A globulin as a possible carrier of allergic reagenic activity. *Nature* 193, 1091-1092, 1962.
- 3) Ishizaka, K., Ishizaka, T., Lee, E.M. and Fudenberg, H.H.: Immunochemical properties of human γ A isoagglutinin I. Comparisons with γ G and γ M antibodies. *J. Immunol.* 95, 197-208, 1965.
- 4) Ishizaka, K. and Ishizaka, T.: Physicochemical properties of human reagenic antibody III. Further studies on the reagenic antibody in γ A globulin preparations. *J. Allergy* 38, 108-119, 1966.
- 5) Ishizaka, K., Ishizaka, T. and Hornbrook, M. M.: Physicochemical properties of human reagenic antibody V. Correlation of reagenic activity with γ E globulin antibody. *J. Immunol.* 98, 840-853, 1966.
- 6) Ishizaka, K., Ishizaka, T. and Hornbrook, M. M.: Allergen-binding activity of γ E, γ G and γ A antibodies in sera from atopic patients. In vitro measurements of reagenic antibody. *J. Immunol.* 98, 490-501, 1967.
- 7) Ishizaka, K. and Ishizaka, T.: Identification of γ E antibodies as a carrier of reagenic activity. *J. Immunol.* 99, 1187-1198, 1967.
- 8) Ishizaka, K. and Ishizaka, T.: Human reagenic antibodies and immunoglobulin E. *J. Allergy*. 42, 330-363, 1968.
- 9) Ishizaka, T., Ishizaka, K., Orange, R.P. and Austen, K.F.: 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, 335-343, 1970.
- 10) Ishizaka, K., Tomioka, H. and Ishizaka, T.: Mechanisms of passive sensitization I. Presence of IgE and IgG molecules on human leukocytes. *J. Immunol.* 105, 1459-1467, 1970.
- 11) Tomioka, H. and Ishizaka, K.: Mechanisms of passive sensitization II. Presence of receptors for IgE on monkey mast cells. *J. Immunol.* 107, 971-978, 1971.
- 12) Ishizaka, T., Ishizaka, K. and Tomioka, H.: Release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) by IgE-anti-IgE reactions on monkey mast cells. *J. Immunol.* 108, 513-520, 1972.