

ジフテリア治療血清の定量とその理論的背景 (抜粋^{*1})

UDie Wertbemessung des Diphtherieheilserums und deren theorische Grundlagen

Ehrlich P. Klin Jahrbuch 6:299-326,1897

B. 抗毒素の作用 — 免疫の理論

ベーリングの抗毒素機能の発見以来、この現象の性質への関心が各方面で高まっていることは、多くの関連論文の示すところである。筆者は、最近の論文 (Fortschritte der Medizin, No.2, 1897年) でこの問題の現状を要約し、試験管内の実験により、リシンについて毒素と抗毒素が化学的に直接関係することの予備的な証拠を提示した。この一連の研究における別の実験について特に述べると、試験管内の実験では、毒素と抗毒素の結合は、低濃度溶液より高濃度溶液で速やかに起こり、加熱により結合が促進し、冷却で遅延する。同様の現象は、純粋な化学でもしばしば見られるが、これは主に複塩形成におけるものである。従って、毒素の抗体による中和は、複塩形成によることが考えられる。いずれにせよ、これらの観察結果、とくに抗体を精密に滴定できること (現状の方法で好条件下では誤差1%) から、毒素と抗毒素の作用は、純粋に等価則に従うことが分かる。1分子の毒素は、常に等量の抗体と結合する。

この抗体と結合する能力は、毒素複合体の特異的な原子団の存在によるもので、これは抗毒素複合体の特定の原子団に対して最大限の特異性を示し、良く知られているエミール・フィッシャー (Emil Fischer) が提唱する鍵と鍵穴の関係のように結合する。毒素と抗毒素が、互いに符号して結合するという想定は、抗毒素の謎を容易に説明しうるものである。多くの研究者は、抗体は生体が産生する反応産物であり、導入された毒素の変換産物ではないとするベーリングの説を支持している [1]。しかし、このような反応過程を説明することには、相当な困難がある。もし化学者に、アルカロイドその他の毒物に対して、生理学的、化学的に無害で、毒物を破壊せず、沈澱もさせず、いかなる量の毒物も無毒化するような解毒剤を作れといえ、そのような課題は荒唐無稽だとして拒絶するであろう。

しかし、生物はこの課題を数日にして、そして様々な毒素に対していとも簡単に解決することができる。生

体というよりむしろ細胞が、必要に応じて新たな原子団を作る創造力を有すると言ってしまうと、自然哲学の時代に戻ることになる。細胞機能、特に生合成に関する我々の知識を以てすれば、抗体の産生は、新たな原子団の創製ではなく、正常な細胞機能の発現であると考え必要がある。生体の細胞には、特異的に結合する抗体原子団に対する生理学的類似物質が存在するはずである。

しかし、全く別の方法で同じ論理的結論を得ることもできる。最も分かりやすいのは破傷風の例である。少量の破傷風毒素を動物に投与すると、毒素はただちに中枢神経系、おそらくは運動神経節細胞に強く結合する。中枢神経系は他の臓器よりも破傷風毒素を吸収しやすく、いったん吸収されると著しく高度に結合することが知られている。神経系への指向性、ならびに症状が緩徐に発現する一方で長期間持続する事実は、破傷風毒素に高度の特異性をもつ抗体原子団が神経系あるいは神経節細胞に存在することを示すものである。

筆者は、生体の酸素需要に関する論文^{*2}の中で、すべての機能性原形質には、核、機能核^{*3}、これに結合する様々な機能をもつ側鎖が存在すると仮定した。このような側鎖が特異的な結合原子団があると仮定すれば、破傷風毒素の現象は非常に簡単に説明できる。この側鎖によって、破傷風毒素は細胞に強く結合しており、これが結合している限り細胞質は毒素の持続的な生理学的作用を受け、このため緩徐発症、長期にわたる機能異常をきたすことになる。長期に経過することが、側鎖と毒素の持続的結合を意味するとすれば、抗体産生をうまく説明できる。

常態においてこの特異的結合基が一定の生理学的機能を果たしていることは全く自然なことであり、これが特定の毒素 (ジフテリア、破傷風、蛇毒、アドリン、リシン、クロチン) に結合する特性を有するとすれば、これは正常細胞機能とは全く無関係なものであり、いわば偶発的なものといえる。しかし、一度この結合が起こると、側鎖はその持続的な性質によって生理学的に除去され、特にC. ワイゲルトが最近提唱しているように、除去されたものと同じ化学基が生成されて置換される。適当な時間間隔で、適当な量の毒素を新たに

*1 この論文の構成は以下のようにになっているが、本稿はこのうち「側鎖」の概念が登場するIII Bの抜粋である。

- I. 確実な尺度の取得
- II. 試験法の改良
- III. 定量法の理論
 - A. 毒素の分析
 - B. 抗毒素の作用—免疫の理論
 - C. トキソイド
 - D. 試験技術の観点によるトキソイドの分類
— L₀ 値, L 値, D 値の意義
 - E. 免疫単位の結合力の絶対評価

*2 訳注: Ehrlich P. Sauerstoff-Bedürfniss des Organismus. (Verlag von August Hirschwald, 1885)

*3 訳注: Leistungs-kern. ここではベンゼン環を意味しており、これを核として、これにいろいろな側鎖が着くことにより、特有の機能をもつ化学物質となるとしている。

加えると、新生された原子団に再び毒素が結合し、側鎖のさらなる二次生成がおこる。典型的な免疫の過程では、細胞がいわば馴化して、該当の側鎖を増産する。この再生過程では、補充ではなく過剰補充が原則で、毒素量を著しく多くすると、この余剰に産生された側鎖が、細胞にとっていわば重荷となり、不要物質として排泄される形で血中に放出される。この考え方によれば、抗体は細胞原形質で余剰に産生され、廃棄された側鎖であり、従って毒素に特異的な関係をもつ。遊離した側鎖は、破傷風毒素と同じ関係を有するのみならず、元来の原形質複合体との関係よりも指向性が強い可能性があり、少なくとも抗体がもつ免疫機能、特に治癒機能はこのことを示唆するものである。

筆者はこの理論を、抗毒素を産生する毒素全般に拡張するつもりはない。よく知られているように、結晶化した毒物、有毒アルカロイド、配糖体、その他化学物質は、いずれも抗毒素産生能力を欠く。これは毒素、発酵物質、トキシアルブミンなどに限定されるもので、

現在の化学では未解明の非常に特異な毒素の原子団を想定する必要がある。このような物質はすべて、枢要な臓器に毒素指向性原子団を結合する能力を持っている場合に限って、生体に毒性作用を及ぼすことができると考えられる。この特性を欠く場合、当該物質は毒性を持たないことになり、先天的免疫の例もこの現象に帰せられる可能性がある。従って、このような可溶性側鎖の存在が毒性発現の前提条件であるとすれば、これは抗体産生を一定の原理によって最も簡単に説明しうるものである。

この考え方に従えば、抗毒素の生成は再生過程に類似することになるが、その帰結についてはのちほど詳述する。

