



## 免疫學的展望

免疫學是很有前途的一門科學，許多專家們認為：它不但能解開「癌症之謎」，同時還能提供更好的器官移植方法。而在此屆諾貝爾醫學獎頒給研究免疫學的兩位學者後，免疫學更受到大家的注意。談起免疫學，其歷史很長，早在二千五百年前，已經有人注意到，得過某一種病的人，即不會再得到相同的病。但是免疫學研究範圍的擴充，以及研究性質的改變，還是過去二十年中的事。在此之前，其重心是在微生物免疫學 (Microbial Immunology) 以及免疫化學 (Immunochemistry) 方面。後因磺胺類藥物 (Sulfonamides) 及青黴素 (Penicillin) 的發現，而使採用抗血清治療肺炎、腦膜炎等病的抗血清療法 (Immunotherapy) 的熱潮逐漸消退，而免疫學的其他方面，如 Tumor Immunity, Hypersensitivity 才漸漸開始受到注意。除此之外，近代免疫學技術的進步，精確度以及靈敏度的增加，也是促成此項改變的重要原因。

在一九五八年至一九五九年間，有關免疫球蛋白 (Immunoglobulin) 的一些實驗曾經造成了免疫學觀念的革新。這些實驗包括波特 (Porter) 使用由木瓜取之蛋白酶 (Papain)，艾迪曼 (Edelman) 使用半胱氨酸 (Cysteine) 等化學物，及尼索諾夫 (Nisonoff) 使用胃蛋白酶 (Pepsin) 來切斷抗體分子，使成為數部分 (Fragments) 的工作，並且進一步研究分子本身的「抗原性構造」「機能分佈」及「與特異抗原的結合位置」 (Antigen-Combining Site)。他們

的實驗，除了確立免疫球蛋白分子的二個有名的模型外 (Edelman and Nisonoff Models)，更促使世界衛生組織在一九六四年，舉行了一次會議，在會中，十四位國際知名的免疫學家，共同為免疫球蛋白下了一個定義——所謂免疫球蛋白就是來自動物體，且具有抗體功能的蛋白質，或與此蛋白質有相關抗原構造的其他蛋白質。從此以後，免疫學家才能以分子的結構 (Structure) 來討論免疫球蛋白。

波特和艾迪曼在當時及後來的一連串實驗中，利用木瓜蛋白酶及半胱氨酸將免疫球蛋白分為二個 Fab 和一個 Fc。以後又得知在 Fab 與重鏈 (Heavy Chain) 結合的部分，具有「特異抗原結合位置」，而 Fc 除了能決定免疫球蛋白的「補體結合性質」「皮膚親和力」和「由母體經胎盤傳至胎兒」等性質外 (Complement Fixation, Skin binding affinity, placenta penetration)，還具有其本身的抗原性 (Antigenicity)。而艾迪曼在一九六九年，又完成了一項伽瑪球蛋白的分子模型，此分子模型由一萬九千九百九十六個原子形成。而且他還知道，因為抗體分子具有一些容易改變的氨基酸鏈 (Flexible Amino-Acid Chains)，所以身體才能在不同的症病時，製造出各種不同的特異抗體。他們兩人的發現，為免疫學的進一步研究，奠定了一個很穩固的基礎，所以共同得到了一九七二年的諾貝爾醫學獎。他們雖然未曾正式合作過，但事實上，從一九五九年開始，他們已經循着同樣的途徑前進。目前，

免疫學家已開始將他們二人的研究結果用在風濕性熱及關節炎 (Rheumatic fever, Arthritis) 等病的研究中。

早在一九四〇年，鮑林 (Pauling) 在他的「抗體形成學說」中已經提到抗體分子是由一個僵硬的中心體 (Rigid Centerpiece) 及二個具有「特異抗原結合位置」的尾端 (Flexible Ends) 所形成。只是當時並沒有明確的證據，也沒有言及這三個部分在分子中的相關位置。

隨着免疫球蛋白研究的進步，及對其了解的加深，也有人認為，有朝一日，人工合成的抗體，將可以取代現在所使用的來自生物體的抗血清，而且在人工合成時，可以依照人類免疫球蛋白的模型來製造。所得的抗體，注射在人身上，不像馬血清，可能產生血清病的副作用，也不像人血清，有傳染肝炎的可能。但是人工合成，在目前來說，仍有許多困難存在。

一、免疫球蛋白是由十二個多肽鏈 (Polypeptide Chains) 單位所組成，每個單位具有一百一十個左右的氨基酸。而多肽鏈之合成，及十二個單位之連結，都需要高度的技術。

二、抗體具有 Biological Heterogeneity，即身體所產生的抗體種類，因免疫時期而異 (Immunological state)。例如在許多種感染時，19S 抗體 (如 IgM) 之出現，常早於 7S 抗體 (如 IgG 等)。而且，不同時期的抗體，所具的「補體結合性質」「皮膚親和

力」「由母體經胎盤傳至胎兒」等性質，也不相同。這種 Heterogeneity 也是人工合成時必需考慮的問題。

三、人工合成的抗體，必需具有特異性 (Specificity)，才能分別對抗各種疾病。同時，抗體分子本身的二個「特異抗原結合位置」的特異性相同時，效果最好。所以在人工合成時，應力求同一分子內，具有同種的重鏈 (Heavy Chain) 以及同種的輕鏈 (Light Chain)，即儘量避免混合物 (Hybrid) 的產生。

四、有人主張，除去抗體分子上對人體發生不利反應的部分，也就是說合成一種不完全抗體蛋白，也許可以減少抗體所產生的副作用。事實上，血清病之發生，乃因異種動物抗體蛋白分子不同於人類抗體蛋白分子 (Species specificity)。所以依人類免疫球蛋白模型所製出的「人類完全抗體分子」，即應不易發生血清病。同時，不完全抗體蛋白分子較小，能在體內停留而發生作用的期間也有疑問。所以合成時，仍以完全抗體較理想。也較合乎自然法則。

免疫學是一門日新月異的科學，新的研究隨時可能推翻它本身既有的學說，也可能使遺傳學及生化學上的一些理論改觀。在過去幾十年中，免疫學雖有輝煌的成就，但因其範圍很廣，也包含了研究對於維持「身體完整性」 (Integrity of the Body) 很重要的「免疫機轉」 (Immune Mechanism)，仍有許多需要進一步研究證實的地方。

(轉載自 37 期青杏林季珍訪居小燕代主任)

## 醫史軼事

Willian Beaumont (1785 - 1852)，在 1812 年戰爭爆發時，參與軍醫工作，戰後在故鄉 plattburg New York 開業，至 1820 年又重入軍隊，並被派駐 Fort Mackinac 當軍醫。在此處他組織了一個醫院，包括印度人的分院及他自己的居處。當時該地只有居民五百人。方圍三百哩之內，他是唯一的醫師。在 Fort Mackinac 懸壺濟世不久，在 1822 年 6 月 6 日夏天的交易時節，海灘停泊許多大小船隻，裝滿獵獲的皮毛，預備售與美國皮質公司。印度人和航海家，男女老幼加上站崗的兵士，情況一片紊亂，然後人群中爆出一聲槍響，男童 Alexis st. Martin 應聲倒地。

Beaumont 立刻被召出診急救，三十六小時內，施與手術，將壞死組織剷除，一根斷肋骨接回原位，而最重要者乃將穿破之胃與外部皮膚縫合，此時 Beaumont 已堅信 pt 能活下去。

但過了十個月以後，傷口仍未痊癒，而病人一貧如

洗，其雇主欲送 Martin 回一千五百哩之遙的故鄉。Beaumont 極力反對，只得由自己收留在家，每天更換傷口的敷藥，每天二次，連續二年不斷照顧，傷處始終沒有收口，到 1825 年，仍留有一極狹的小口，為皮肉遮蓋。

有這個非常的病案，於是 Beaumont 利用這一副天然的實驗材料直接觀察胃內部活動情形以研究消化的狀況。有時以外科縫線繫著小肉塊置入胃內，半小時後再抽出檢視，或抽取胃液作分析，或倒入化學品 (如酒精) 以觀察對胃壁的影響。

這種 test 直到 Martin 恢復健康後，Beaumont 仍繼續著消化的研究，1833 年出版胃液的試驗和觀察及消化的生理，這在十九世紀是很大的進步。畢竟欲以一般大眾作為研究對象談何容易。Martin 最後以 83 歲的高齡去逝。