



Title	血清学的諸活性における γ M抗体と γ G抗体の比較：特に両抗体のavidityと γ M抗体の補体結合能を中心に
Author(s)	大原, 達; OHARA, Tohru
Description	
Citation	結核の研究, 30, 1-9
Issue Date	1970
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26799
Type	departmental bulletin paper
File Information	30_P1-9.pdf



血清学的諸活性における γ M 抗体と γ G 抗体の比較——特に両抗体の avidity と γ M 抗体の補体結合能を中心に——

大 原 達

(北海道大学結核研究所細菌部)

現在認められている免疫グロブリンの5つ classのうち、 γ D のみははまだ抗体活性を持つ事が確認されていないが、 γ E は atopy 型アレルギーに關与する reagin 活性を示すことが明らかになり、他のいわゆる 3 major class に属するグロブリン、すなわち γ G, γ M, γ A はいずれも、免疫操作によって、抗体としての活性を獲得することが既に知られている。しかし、これらクラスを異にする抗体間には、同じ抗原に対しても、血清学的な働きにおいて種々相違する点が認められる。ここでは、かなり詳細に調べられている γ M 抗体と γ G 抗体の両者について、いろいろな血清反応における活性を比較し、その相違点を纏めてみたいと思う。

1. 凝 集 反 応

両抗体とも凝集素活性を有する事は同じであるが、一般的にみると、 γ M 抗体の方が凝集素としては γ G 抗体より活性が強い (γ M > γ G と記載、以下これに同じ) と見る報告が多い。例えば、Greenbury¹⁾ らはヒト赤血球に対する γ M 抗体と γ G 抗体とを比較して、50% agglutination を起すために γ G は γ M の100倍量を必要とすること、分子レベルで計算すれば、50% agglutination を起すのに赤血球1個に対し γ G 抗体は平均1万9000分子を要するのに、 γ M は僅か25分子で十分な事を観察し、また Groff²⁾は、hapten を感作した血球に visible agglutination を起さしめる最少量を比較して、 γ M 抗体は 2.5 μ g, γ G 抗体は 7.8 μ g を必要とし、従って γ M 抗体は γ G 抗体より weight basis で約3倍、molar basis で約20倍 efficient であるとした。同様な成績は Shulman³⁾も報告している。われわれ⁴⁾もまた HSA で免疫したウサギ γ M 抗体と γ G 抗体の間接血球凝集反応(以下HA)における力価を比較し、 γ M 抗体は weight basis において γ G 抗体の50倍から350倍活性が強いことを観察した。バクテリア凝集能におい

て γ M > γ G と報告したものに Jacot-Guillarmod⁵⁾, Onoue⁶⁾, Hill⁷⁾がある。これらに対し、やや例外的な報告としては Heremans⁸⁾のものがあり、彼らは Brucella を凝集する能力において γ M 抗体と γ G 抗体は等しいと述べている。注目すべきは Osler⁹⁾の成績で、抗 HSA ウサギ抗体のうち、初期の γ G 抗体は微弱な hemagglutinating activity しか示さなかったが、hyperimmune sera の γ G 抗体は γ M よりも高い凝集能を示した、と報告している。

2. 沈 降 反 応

2, 3 の研究者⁴⁾¹²⁾¹³⁾は、血清アルブミンに対する γ M 抗体が殆んど、または全く沈降反応を起さないと報告しているが、 γ M にも沈降素活性が全くないわけではない。例えば、Mulholland¹⁴⁾は主として γ M 抗体から成る Senteritidis 抗体の定量沈降反応を報告しているし、Wei¹⁵⁾はゲル内沈降反応において、 γ M 抗体がはっきりと沈降線を作るのを観察している。更にまた、 γ M グロブリンと考えられる rheumatoid factor が正常 γ -globulin と沈降反応を起すことは、良く知られた事実である¹⁶⁾¹⁷⁾。これを要するに、 γ M 抗体も沈降反応を起す能力を有するが、その activity は γ G 抗体に較べ格段に劣る、と見るのが妥当なようである。ただし Jatou¹⁸⁾によれば、weight basis において γ M 抗体と γ G 抗体の precipitating activity は等しいと言う。なお彼らは同じ論文において定量沈降反応における pattern を比較し、 γ G 抗体と抗原の系では equivalence zone が狭いのに対し、 γ M 抗体系ではこれが非常に広い(沈降曲線における plateau の部分が長い)事を観察しているもので、ついでにこれを付け加えておく。

3. オプソニン作用

オプソニン活性を比較した場合、 γ M > γ G とするもの

と反対に $\gamma G > \gamma M$ とするものがあるが、成績の一致を見ていない。Robbins ら¹⁹⁾は生体内における bacteria の clearance から比較して γM 抗体の方が γG 抗体より活性が強いと述べ、Kabat ら²⁰⁾も同様に、 γM 抗体は γG の 500 倍から 1000 倍強いオプソニン活性を持つと記載している。これに対して Smith ら²¹⁾は逆の成績を得ており、*Proteus mirabilis* に対するオプソニン作用は、 γG 抗体の方が γM 抗体よりも大であった。彼らによれば、オプソニン作用ばかりでなく、一般に感染に対する防禦力は γG 抗体の方が強いと言うが、この点も前記 Kabat ら²⁰⁾の成績は反対で、 γM 抗体の bactericidal action は γG の 120 倍強かった。また Rowley ら²²⁾によると、腹腔内から 1 個の菌を除くに要する抗体の最少分子数は、 γM 抗体では 8 個、 γG 抗体 (γ_2) では 2200 個であると言う。

4. PCA 活性

γG 抗体のみが PCA 活性を有し、 γM 抗体にはこの活性がない事に諸家の成績は略々一致している^{15)23)~25)}。ただしモルモットの γS 抗体には $\gamma S \gamma_1$ と $\gamma S \gamma_2$ の 2 種類があって、後者は恐らくヒト γG に相当するものと思われるが、これには PCA 活性が全く無い²⁶⁾または極めて弱い²⁷⁾。前者すなわち $\gamma S \gamma_1$ はこれに反し、PCA も systemic anaphylaxis も共に伝達する²⁶⁾²⁷⁾。なお PCA 活性に関しては種属による差違が問題になるけれども、これについては Bloch²⁸⁾の綜説に譲りたい。

5. ウィールス中和能

γM , γG 両抗体は共に、口蹄疫ウィールス^{29)~31)}、ポリオ・ウィールス^{32)~34)}、インフルエンザ・ウィールス³²⁾、いろいろな arbovirus³⁵⁾、bacteriophage³⁶⁾などを中和する事が報告されている。これらの報告は特に γM と γG について活性の比較を行っていないが、全般的にみると、中和能力において $\gamma M > \gamma G$ と見るものが多い^{36)~39)} (反対の報告は Turner ら)。ウィールス以外に、毒素、enzyme に対してもその作用を中和する抗体の産生を見るが、この場全是些か趣きを異にする。Robbins⁴⁰⁾によれば γG ジフテリア抗毒素は toxin を inactivate するが γM 抗体にはこの働きがなく (毒素との結合は起る)、同様に lysozyme に対する γM 抗体も、酵素と結合するのみでその活性を中和する働きは無いと言う。

6. 補体結合反応

補体結合反応における両抗体の活性、特に補体結合性抗体としての γM 抗体の activity に関しては、これま

で非常に多くの報告に接しているけれども、その成績は上記のいずれの場合にも増して複雑である。 $\gamma M > \gamma G$ という成績と $\gamma G > \gamma M$ という反対の成績が対立しているのは勿論のこと、 γM 抗体に全然補体結合能を認めない報告も相当数みられ、更に本反応の場合には、特に抗原の種類、性状や反応実施の条件等が成績に多大の関係を持つようである。これらは互に関連しているので引き離して論ずる事は必ずしも適当でないが、ここでは便宜上諸家の報告を項目別に記述してみたいと思う。

a) γM 抗体の方が γG 抗体より effective に補体を結合するという報告。補体を必要とする抗体の代表的なものに溶血素があるが、 γM 溶血素は γG 溶血素に比べ、溶血能が遙かに強い事は諸家の成績が一致している。2, 3 の文献を次に挙げよう。Stelos & Talmage⁴¹⁾によれば、ヒツジ赤血球に対するウサギ γM 抗体は γG 抗体よりも 50 倍から 100 倍活性が高く、Wigzell ら⁴²⁾は molecular basis で計算して、マウスの γM 溶血素が γG の 100 倍から 1000 倍の効率を示したと述べている。電子顕微鏡を使った Humphrey ら⁴³⁾の報告も甚だ興味がある。彼らは溶血素と補体によって溶血するヒツジ赤血球を電顕的に調べ、血球は damage を受けると細胞膜に hole を生ずるが、1 つの hole を作るために γM 抗体ならば 2~3 個で十分であるのに、 γG 抗体はその 1000 倍もの分子が必要なことを観察した。このほか前記 Greenbury ら¹⁾、Shulman ら⁴⁾や Borsos ら⁴⁴⁾も同様 $\gamma M > \gamma G$ の成績を得ている。

b) γM 抗体には補体結合能が無いという報告。赤血球を抗原とした場合の成績が前項の如く一致しているのに反し、それ以外の抗原に対する両抗体の補体結合性は極めて区々である。その原因の一半は抗原の性状にあるようにも思えるが、Cowan ら³¹⁾、Bellanti ら³⁵⁾は、いろいろな arbovirus を接種されたモルモットにおいて γM 抗体は補体を結合しないと報告し、Rose ら⁴⁵⁾も、thyroglobulin に対する初期 γM 抗体は HA で証明し得るのに、補体結合反応では証明する事が出来ない述べている。Graves ら⁴⁶⁾は直接 γM 抗体の補体結合性を見てはいないが、モルモットに口蹄疫ウィールス・ワクチンを接種した場合、中和抗体は第 1 週で現われるに対して補体結合性抗体は 16 日以後になって初めて現われる事を観察し、この遅れは初期抗体が主として γM 抗体である事に帰せられると説明した。同様な結果はわれわれの教室においても得られている⁶⁾。すなわち HSA で免疫したウサギの γM 抗体は高力価の HA titer を示したにも拘らず補体結合反応は陰性であり、これをどのように濃縮しても陽性成績を得る事は出来なかった。この点

Murray ら⁴⁷⁾の研究は興味深いものがある。彼らの観察した primary typhus において、補体結合反応は通常 negative であったが、非常に大量の抗原を用いると反応は陽転する。この現象を彼らは high antigen requirement phenomenon (HAR 現象) と名付けこいるが、この成績からみると、 γ M 抗体と γ G 抗体間には抗原要求量において差があるらしく思われる。

c) 補体結合能の有無は抗原の種類および性状 (形状) によるという報告。Cunniff ら⁴⁸⁾によれば、 γ M 抗体が補体を結合するか否かは、用いられた抗原 (免疫原または反応原としての) の種類、性状に左右されるとし、補体結合能を有する γ M 抗体を産生せしめる抗原として bacterial lipopolysaccharide, 変性 DNA, カルジオライピン, adenosine-poly-L-lysine, adenosine-lysine rich histone 等を挙げ、逆に補体を結合せしめない抗原としては, hemocyanin, adenosine-HSA, adenosine-ribonuclease 等を挙げている。しかしいずれの抗原に対しても、対応する γ G 抗体が補体結合能を有することは言うまでもない。免疫に用いた抗原の種類ばかりでなく、彼らは反応原として用いる抗原の形状 (conformation) を特に重視している。この意味で、彼らの観察した次の事実は注目しに値する。すなわち、adenosine-HSA で免疫したウサギの γ M 抗体について色々に形を変えた抗原で補体結合反応を行なってみると、免疫原とは heterologous な adenosine-poly-L-lysine や変性 DNA を反応原とした場合に最も強い反応が現われ、同じく heterologous な adenosine-KLH でも軽微ながら陽性成績が得られるのに、homologous な adenosine-HSA (免疫原そのもの) を用いた場合には全く反応が現われなかった。この成績からみて、抗原の分子量が大きい事は必ずしも反応成立の必要条件ではないらしい。何となれば、分子量 100 万以上の adenosine-KLH があまり有効でなかったからである。むしろこの場合抗原の形状の方が問題で、HSA や分子量の大きい hemocyanin (KLH) は比較的 compact な形をしているために反応原として有効でなく、変性 DNA や polylysine は physiologic pH において random coil の形をとるため有効に働くと考えられる。かくて Cunniff ら⁴⁸⁾は、補体結合反応を起すための抗原側の条件として (i) 比較的大きな分子形態 (分子量でなくて) を持つこと、(ii) determinant が一定の間隔において繰り返えられること、の 2 つを挙げた。このような conformation dependence は Ishizaka ら⁴⁹⁾によっても報告されている。彼らによれば、A 型血球とその抗体との反応系において、粒子状抗原すなわち血球自体を抗原として用

いた場合には γ M 抗体の方がより効率的に C'1a を結合し、液状の A 型物質を抗原とした場合には γ G 抗体の方が良く C'1a を結合すると言う。

d) 反応温度の違いに関する報告。 γ M, γ G 両抗体間には反応の至適温度に相違のある事が多くの学者¹⁸⁾⁴⁸⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾によって指摘されている。一般に γ G 抗体は、抗原との反応を 4°C で 18 時間行なわせた方が 37°C 1 時間の反応よりも強く補体を結合するが、 γ M 抗体はこれと反対の態度を示す。例えば抗 DNA 抗体での実験において⁵⁰⁾⁵¹⁾, γ M 抗体の力価は 37°C で反応を行なうと 4°C で行なった場合よりも 10 倍から 20 倍高い。従ってこのような temperature dependence を考慮に入れない比較は、両抗体の補体結合能についてしばしば間違った結果を導き出すことになりかねない。

e) その他。Deutsch ら⁵²⁾によれば、これ迄述べた成績とは反対に、肺炎双球菌に対するウマの抗体のうち補体結合反応を起すのは γ M のみで、 γ G 抗体は補体を結合しないと言う。補体結合能において、このような種属による違いもあるのかも知れない。もう 1 つ興味あるのは Plotz ら⁵³⁾の報告で、彼らはヒツジ赤血球で免疫したマウス血清中に、2 つの型の γ M 抗体を見いだしている。その 1 つは補体を結合し hemolytic であるが、第 2 の型のものは補体を結合する事が出来ない。このような補体不結合性 γ M 抗体の存在は、マウスばかりでなくモルモット⁵⁴⁾, ウサギ⁵⁵⁾⁵⁶⁾においても報告されている。

7. Avidity

avidity という術語と次の項の affinity という言葉の概念は今日非常に混乱している。avidity の定義が学者によって必ずしも一定していない上に、しばしば affinity という術語と混同して用いられたり、或いはまた両者が全く同じ意味に用いられたりするからである。元來 avidity という術語は 1900 年代のはじめに Kraus らによって提唱されたもので、彼らはジフテリア抗毒素の治療効果が必ずしも抗毒素の量と平行しない事を観察し、“antitoxin units”として現わされる性状のほかには中和の“rate”をきめる性状を別に考え、これに avidity という名を与えたのに始まる。しかしこの言葉はその後いろいろの修飾を受けるようになった。その 2, 3 を次に挙げてみよう。

Eisen⁵⁷⁾は Harvey Lecture において、辞書および多くの免疫学者によれば avidity と affinity は同義語だと述べたのち、両者を区別して、affinity とは単純な haptens (例えば DNP, azobenzene arsonate, isomaltose) に対する結合恒数 (average intrinsic association constant) を

言い、avidity とは抗体分子が高分子の抗原（通常は蛋白質）と安定した複合物を作る傾向を指す、と定義している。avidity に関しては Pike⁵⁸⁾, Finkelstein ら⁵⁹⁾ も略々同様な見解をとり、前者は avidity を抗原抗体間における結合の固さと解し（The firmness with which antibody binds to antigen is a property often referred to as avidity）、後者は avidity を“relative capacity to form stable complexes with antigen”と定義している。これに対し Murray ら⁴⁷⁾ の概念はかなりこれと異なり、抗原抗体反応における“increased antigen requirement”を avidity と考えており、Weiser ら⁶⁰⁾はその教科書において avidity と affinity を区別せず同義語として取り扱っている。また Celada ら⁶¹⁾は高分子抗原と complex を作る抗体の“average tendency”を avidity と定義し（The term avidity is used to indicate average tendency to form complexes with a macromolecular antigen）、その強さを Farr test における抗原の dilution effect によって測定しているから、この場合の avidity は後に述べる affinity の概念に近い。同様な方法で avidity を測定しているものには Dixon の一派⁶²⁾⁶³⁾があり、抗原稀釈の影響を受けない抗体を avidity が高いものとしている。

このように1つの術語がいろいろ異った意味に使われる事は不便なことであるが、いずれの定義をとるべきかについては客観的な基準がないのであるから、現在のところこれを統一する事は難かしいであろう。しかし著者の見解を述べるならば、avidity と affinity とは少なくとも概念の上では区別した方が便利であり、その区別は次のように考えたいと思う。affinity とはその名の如く抗原に対する親和力を意味し、一定単位の抗体が持つ抗原結合力の大小を示すものである。換言すれば affinity の強い抗体は多量の抗原を自己に引きつけてこれと結合し、affinity の弱い抗体は少量の抗原しか結合する事が出来ない。このように一定量の抗体（あるいは一定分子数の抗体）と結合する抗原量の大小を現わすものが affinity であり、方法論的には average intrinsic association constant (K_0) を測定することにより（例えば平衡透析、fluorescence quenching などの方法で）結合抗原量が求められる。avidity はこれに反し、結合した抗原量の大小ではなく、結合する力の強弱を意味する。従って Pike の言うように、avidity の低い抗体は抗原との complex から容易に解離し、avidity の高い抗体は解離しにくい。方法論的には dissociation rate を測ることによって avidity の強弱を比較する事が出来る。例えば抗原抗体複合物は過剰の抗原を加えることによって

解離するから、初めの抗原を同位元素でラベルして放射能を持った complex を作って置き、これにラベルしない抗原を加えて解離してくる radioactive antigen を経時的に測れば良い。このように avidity は抗原抗体間の結合の固さを現わす概念であるから、それは必ずしも結合抗原量の大きさを意味しない。少量の抗原しか結合しなくても結合力自体は非常に強固な抗体もあるし、逆に大量の抗原と結合しても、抗原抗体間の結合そのものはゆるい場合もあり得る。かくて Finkelstein ら⁵⁹⁾も述べているように、avidity が高いことは必ずしも affinity が強い事にはならないのである。

このように affinity と avidity の概念をはっきりと区別する事は容易であるが、実は方法論に問題があるので、上記のように割り切った定義をして良いか否かは議論の余地がある。何となれば抗原抗体反応は可逆反応であって、例えば平衡透析にしても一方的に association だけを測る事は出来ず、同時に起っている dissociation の影響を絶えず受ける。結果的には両者が平衡に達した状態で K_0 を求めるのであり、結合と解離を切り離して考える事は出来ない。従って上記の区別は多分に概念的なものと言わざるを得ないが、少なくとも定義の上では両者を区別する事が可能であり、定義自身には何ら矛盾する点はないと考える。しかしながら現段階においては、原著者の用語例を尊重するよりほかはない。以下の記述に当って、avidity および affinity なる術語はすべて原著に書かれているまま引用したので、その意味は必ずしも同じでない事を断っておく。

a) γ M 抗体と γ G 抗体の比較。両抗体の avidity は一般にいずれが強いか、と言う点に関して諸家の報告は甚だまちまちである。先ず γ M > γ G と言う成績を得たものを文献的に拾ってみると、Finkelstein ら⁵⁹⁾はバクテリオファージ ϕ X174 抗体について、Greenbury¹⁾, Goodman ら⁶⁴⁾はヒトまたはヒツジ血球に対するウサギ抗体について、Taliaferro ら⁶⁵⁾は Forssman 抗体について、また Webster⁶⁶⁾はインフルエンザ抗体について、いずれも γ M 抗体の方が avidity の強い事を観察している。これと反対に、Raynaud⁶⁷⁾はジフテリア抗毒素について、Robbins ら¹⁹⁾は *S. typhimurium* 抗体について、Svehag³⁴⁾はポリオ中和抗体について、それぞれ avidity は γ G 抗体の方が強いと言う結果を得た。またもし前記の如く、Farr test において dilution effect を受け易い抗体は avidity が低いと言う前提に立てば、かかる方法をとった研究者の成績⁶¹⁾⁶²⁾⁷⁰⁾はすべて、特に断っていない場合にも γ G > γ M なる結果を示した事になるだろう。Grey¹²⁾の報告はこれらの中間に立つもので、ウ

サギ抗 BSA 抗体について調べてみると、同時期の γ M 抗体と γ G 抗体は dissociation rate が同じであり、従って avidity は等しいと考えられる。

b) 免疫過程における avidity の変化。一般に抗体の avidity は免疫の経過が進むにつれて次第に増強する事が知られている。 γ G 抗体に関しては, bacteriophage 抗体について Jerne ら⁶³⁾, 抗ヒツジ赤血球抗体について Goodman ら⁶⁴⁾, Taliaferro ら⁶⁹⁾, BSA 抗体について Grey⁴²⁾, Farr⁷⁰⁾, Talmage ら⁷¹⁾ らがこのような avidity の変化を追求した。同様に γ M 抗体について avidity の増強を報じたものには前記 Finkelstein ら⁵⁹⁾, Taliaferro ら⁶⁹⁾, Svehag ら⁷²⁾がある。なお Svehag によれば γ M 抗体には avidity の明らかに違う2つの population があって、1つは low avidity の 19S β -globulin であり、他の1つは high avidity の 19S γ_1 -globulin であると言う。

8. Affinity

γ M, γ G 両抗体の affinity に関する比較においても、諸家の成績は一致していない。Mäkelä ら⁷³⁾によれば、免疫後5週の期間を通じて、 γ G 抗体の K_0 値(ただしこの場合の K_0 は通常用いられる K_0 と異なり、affinity を表わすものではあるが、抗原結合価の半分を free に残す hapten 濃度の逆数で表わしている)は同時に存在する γ M 抗体の約100倍も高かったのに対し、Onoue ら⁷⁴⁾によれば γ G と γ M 抗体は同じ binding affinity を示した。Klinman ら⁷⁵⁾の成績は前者と同じく γ G > γ M であり、Jaton ら¹⁸⁾のそれは後者と同様 γ G = γ M であった。

抗体の affinity も免疫が進むにつれて上昇する。この事を明確に示したのは Eisen & Siskind⁷⁶⁾であるが、同じ論文において彼らが明らかにしたもう1つの事実は非常に興味深い。すなわち抗体の affinity は免疫の経過によって異なるばかりでなく、同じ動物の同じ時期に採取した血清中の抗体といえども affinity は極めて heterogeneous で、association constant (K_0) を測定してみると、強いものと弱いものとの間には1万倍にも及ぶ違いがあると言う。affinity の上昇に関する報告は幾つもあるが、ここでは上記のほかにも興味あるものとして同じ group に属する Steiner ら^{77,78)}の文献を挙げるにとどめる。

結 び

免疫グロブリンの5つの class のうち特に γ M class と γ G class の抗体について、血清学的な態度の相違を

この小論において比較して来た。免疫グロブリンに関する研究はここ10年間に驚異的な発展を遂げ、ここに述べた γ M, γ G 両抗体の機能に関しても夥しい数の文献が蓄積されている。本論文に引用したのはその一部分に過ぎない。すべてを網羅する事は煩わしいばかりでなく、いたずらに混乱を招くに過ぎないからである。しかしそれにしても、上述した成績はすべての項について基だ一致を欠く。これには抗体分離・精製法の相違、抗原抗体系の違い、immunoassay の相違、その他不明のいろいろな factor が関与しているのであろう。今後更に多くの研究が積み重ねられる事によって、 γ M, γ G 抗体の活性・機能に関する data が次第に整理されて行くことを期待したい。

文 献

- 1) Greenbury, C. L., Moore, D. H. & Nunn, L. A. C. : Reactions of 7S and 19S components of immune rabbit antisera with human group A and AB red cells. *Immunology*, 6, 421, 1963.
- 2) Groff, J. L. & Shulman, S. : Comparative agglutinating activity of 7S and 19S anti-arsanilate antibodies. *Fed. Proc.*, 24, 635, 1965.
- 3) Groff, J. L., Ferber, J. M. & Shulman, S. : Inhibitory effect of analogues of phenyl-arsonate on purified 19S and 7S antibodies specific for azophenylarsonate. *Immunology*, 12 (2), 219-24, 1967.
- 4) Shulman, S., Hubber, L. & Witebsky, E. : Antibody responses to immunization by different routes. *Science*, 145, 815-7, 1964.
- 5) Shulman, S., Groff, J. L. & Swanborg, R. H. : A comparison of the hapten-binding affinities of 7S and 19S antibodies. *Int. Arch. Allergy*, 30 (5), 417-27, 1966.
- 6) 大原達, 木村卓郎 : γ M, γ G 両抗体の赤血球凝集反応および Farr test における反応性, 特にその感度について, 結核の研究27/28集, 35-40, 昭43.
- 7) Jacot-Guillarmod, H. & Isliker, H. : *Vox Sanguinis*, 9, 31, 1964.
- 8) Onoue, K., Tanigaki, N., Yagi, Y. & Pressman, D. : IgM and IgG anti-hapten antibody: Hemolytic, hemagglutinating and precipitating activity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 120, 340, 1965.
- 9) Hill, W. C. & Cebra, J. J. : Horse anti-SI immunoglobulins. I. Properties of γ M-antibody,

- Biochemistry, 4, 2575, 1965.
- 10) Heremans, J. F., Vaerman, J. P. & Vaerman, C : Studies on the immune globulins of human serum. II. A study of the distribution of anti-Brucella and anti-diphtheria antibody activities among γ_{SS} , γ_{IM} and γ_{IA^-} globulin fractions. *J. Immunol.*, 91, 11, 1963.
 - 11) Osler, A. G., Mulligan, Jr. J. J. & Rodriguez, E, : Weight estimates of rabbit antihuman serum albumin based on antigen-binding and precipitin analysis: specific hemagglutinating activities of 7S and 19S components. *J. Immunol.*, 96, 334-44, 1966.
 - 12) Grey, H. : Studies on changes in the quality of rabbit bovine serum albumin antibody following immunization. *Immunology*, 7, 82-90, 1964.
 - 13) Riha, I: The formation of specific 7S and macroglobulin type antibodies in chickenens, p253-59. In J. Sterzl (Ed), *Molecular and Cellular Basis of Antibody Formation*, Czechoslovak Academy of Science, Prague, 1965.
 - 14) Mulholland, J. H., Welff, S. M., Jackson, A. L. & Landy, M. : Quantitative studies of febrile tolerance and levels of specific antibody evoked by bacterial endotoxin. *J. Clin. Invest*, 44, 920-8, 1965.
 - 15) Wei, M. M. & Stavitsky, A.B. : Molecular forms of rabbit antibody synthesized during the primary response to human albumin. *Immunology*, 12 (4), 431-43, 1967.
 - 16) Epstein, W., Johnson, A. M. & Ragan, C. : Observations of a precipitin reaction between serum of patients with rheumatoid arthritis and a preparation (Cohn Fraction II) of human gamma globulin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 91, 235-7, 1956.
 - 17) Henny, C. S. & Stanworth, D. R. : The reactivity of rheumatoid factor with human gamma G globulin. *Immunology*, 9, 139-50, 1965.
 - 18) Jaton, J-C., Ungar-Waron H. & Sela, M. : Comparison of IgG and IgM antibodies specific for uridine. *European J. Biochem.*, 2, 106-14, 1967.
 - 19) Robbins, J. B., Kenny, K. & Suter, E. : The isolation and biological activities of rabbit 7M- and 7G-anti-Salmonella typhimurium antibodies. *J. Exp. Med.*, 122, 385, 1965.
 - 20) Kabat, E. & Mayer, M. M. : *Experimental Immunochemistry*, 2nd Edition p. 245. Charles C Thomas, 1961.
 - 21) Smith, J. W., Barnett, J. A., May, R. P. & Sanford, J. P. : Comparison of the opsonic activity of 7G- and 7M-anti-proteus globulins. *J. Immunol.*, 98 (2), 336-43, 1967.
 - 22) Rowley, D. & Turner, K. J. : Number of molecules of antibody required to promote phagocytosis of one bacterium. *Nature (Lond)*, 210, 496, 1966.
 - 23) Ovary, Z., Fudenberg, H. & Kunkel, H. G. : Anaphylactic reactions in the skin of the guinea pig with high and low molecular weight antibodies and gamma globulins. *J. Exp. Med.* 112, 953, 1960.
 - 24) Ovary, Z. & Karush, F. : Studies on the immunological mechanism of anaphylaxis II. Sensitizing and combining capacity in vitro of fractions separated from papain digests of antihapten antibody. *J. Immunol.*, 86, 146, 1961.
 - 25) Lindqvist, K. & Bauer, D. C. : Precipitin activity of rabbit macroglobulin antibody. *Immunochemistry*, 3, 373-84, 1966.
 - 26) White, R. G. Jenkins, G. C. & Wilkinson, P. C. : The production of skin sensitizing antibody in the guinea pig. *Intern. Allergy Appl. Immunol.*, 22, 156-65, 1963.
 - 27) Ovary, Z., Benacerraf, B. & Bloch, K. J. : Properties of guinea pig 7S antibodies. II. Identification of antibodies involved in passive cutaneous and systemic anaphylaxis. *J. Exp. Med.*, 117, 951-64, 1963.
 - 28) Bloch, K. J. : The anaphylactic antibodies of mammals including man. *Progr. Allergy*, 10, 84-150, 1967.
 - 29) Brown, F. : A β -globulin antibody in the sera of guinea pigs and cattle infected with foot-and-mouth disease. *J. Immunol*, 85, 298-303, 1960.
 - 30) Brown, F., Cartwright, B. & Newman, J. F. E. : Further studies of the early antibody in the sera of cattle and guinea pigs infected with foot-and-mouth disease virus. *J. Immunol.*, 93, 397-402, 1964.
 - 31) Cowan, K. M. & Trautman, R. : Antibodies

- produced by guinea pigs infected with foot-and-mouth disease virus. *J. Immunol.*, 94, 858-67, 1965.
- 32) Bellanti, J. A., Artenstein, M. S. & Buescher, E. L. : Characterization of virus neutralizing antibodies in human serum and nasal secretions. *J. Immunol.*, 94, 344-51, 1965.
 - 33) Svehag, S. & Mandel, B. : The production and properties of poliovirus neutralizing antibody of rabbit origin. *Virology*, 18, 508-10, 1962.
 - 34) Svehag, S. : The formation and properties of poliovirus neutralizing antibody. IV. Normal antibody and early immune antibody of rabbit origin : a comparison of biologic and physico-chemical properties. *J. Exp. Med.*, 119, 517-35, 1964.
 - 35) Bellanti, J. A., Russ, S. B., Holmes, G. E. & Buescher, E. L. : The nature of antibodies following experimental arbovirus infection in guinea pigs. *J. Immunol.*, 94, 1-11, 1965.
 - 36) Uhr, J. W. & Finkelstein, M. S. : Antibody formation, IV. Formation of rapidly and slowly sedimenting antibodies and immunological memory to bacteriophage ϕ X 174. *J. Exp. Med.*, 117, 457-77, 1963.
 - 37) Bauer, D. C., Mathies, M. J. & Stavitsky, A. B. : Sequences of synthesis of γ -1 macroglobulin and γ -2 globulin antibodies during primary and secondary responses to proteins, Salmonella antigens, and phage. *J. Exp. Med.*, 117, 889-907, 1963.
 - 38) Onoue, K., Yagi, Y., Grossberg, A.L. & Pressman, D. : Number of binding sites of rabbit macroglobulin antibody and subunits. *Immunochemistry*, 2, 401, 1965.
 - 39) Economidou, J., Hughes-Jones, N. C. & Gardner, B. : The reactivity of subunits of IgM anti-B. *Immunology*, 13, 235, 1967.
 - 40) Robbins, J. B. : Studies on the interaction of immunoglobulins towards protein antigens with biological activity, p. 241-51, In J. Sterzl (Ed.), *Molecular and Cellular Basis of Antibody Formation*. Czechoslovak Academy of Science Prague, 1964,
 - 41) Stelos, P. & Talmage, D. W. : The separation by starch electrophoresis of two antibodies, to sheep red cells differing in hemolytic efficiency. *J. inf. Dis.*, 100, 126-35, 1957.
 - 42) Wigzell, H., Möller, G. & Anderson, B. : Studies at a cellular level of the 19S immune response. *Acta. Path. Microbiol. Scand.*, 66, 530-40, 1966.
 - 43) Humphrey, J. H. & Dourmashkin, R. R. : Electron microscope studies of immune cell lysis, p. 175-89. In G. E. W. Wolstenholm and J. Knight (Eds), *Ciba Found. Symp. Complement*, 1964.
 - 44) Borsos, T. & Rapp, H. J. : Complement fixation on cell surfaces by 19S and 7S antibodies. *Science*, 150, 505, 1965.
 - 45) Rose, N. R., Kite, J. H., Doebber, T. K., Spier, R., Skelton, F. R. & Witebsky, E. : Studies on experimental thyroiditis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 124, 201, 1965.
 - 46) Graves, J. H., Cowan, K. M. & Trautman, R. : Characterization of antibodies produced by guinea pigs inoculated with inactivated foot-and-mouth disease antigen. *J. Immunol.*, 92, 501-6, 1964.
 - 47) Murray, E. S., Gaon, J. A., O'Conor, J. M. & Mulahasanovic, M. : Serologic studies of primary epidemic typhus and recrudescence typhus (Brill-Zinsser disease). I. Differences in complement-fixing antibodies : High antigen requirement and heat lability. *J. Immunol.*, 94 (5), 723-33, 1965.
 - 48) Cunniff, R. V. & Stollar, B. D. : Properties of 19S antibodies in complement fixation I. Temperature dependence and role of antigen structure. *J. Immunol.* 100 (1), 7-14, 1968.
 - 49) Ishizaka, T., Tada, T. & Ishizaka, K. : Fixation of C' and C' la by rabbit γ G and γ M antibodies. *Fed. Proc.*, 26, 530, 1967.
 - 50) Stollar, B. D. & Sandberg, A. L. : Comparisons of antibodies reacting with DNA. I. Systemic lupus erythematosus sera and rabbit antibodies induced by DNA-methylated bovine serum albumin complexes. *J. Immunol.*, 96, 755-63, 1966.
 - 51) Sandberg A. L. & Stollar, B. D. : Comparisons of antibodies reacting with DNA. II. Rabbit antibodies induced by nucleoside-protein con-

- jugates. *J. Immunol.*, 96, 764, 1966.
- 52) Deutsch, G. & Amiraian, K. : A study of the complement fixing properties of equine antisera. *Immunology*, 15 (5), 623-32, 1963.
 - 53) Plotz, P. H. Colten, H. & Talal, N. : Mouse macroglobulin antibody to sheep erythrocytes : A non complement-fixing type. *J. Immunol.*, 100 (4), 752-5, 1963.
 - 54) Hyslop, N. E. Jr. & Matheson, D. M. : Two functional types of macroglobulin antibody in the primary immune response of guinea pigs. *Fed. Proc.*, (Abstr.) 26, 530, 1967.
 - 55) Hoyer, L. W. Borsos, T., Rapp, H. J. & Vannier, W. E. : Cited from 53).
 - 56) Mage, M : Cited from 53).
 - 57) Eisen, H. N. : The immune response to a simple antigenic determinant. In *Harvey Lectures*, 60, 1-34, 1966.
 - 58) Pike, R. M. : Antibody heterogeneity and serological reactions. *Bact. Review*, 31, 157-74, 1967.
 - 59) Finkelstein, M. S. & Uhr, J. W. : Antibody formation. V. The avidity of γ M and γ G guinea pig antibodies to bacteriophage ϕ x 174. *J. Immunol.*, 97 (5), 565-76, 1966.
 - 60) Weiser, R. S., Myrvik, Q. N. & Pearsall, N. N. : *Fundamentals of Immunology for Students of Medicine and Related Sciences*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1969.
 - 61) Celada, F., Schmidt, D. & Strom, R. : Determination of avidity of anti-albumin antibodies in the mouse. Influence of the number of cells transferred on the quality of the secondary adoptive response. *Immunology*, 17 (2), 189-93, 1969.
 - 62) McConahey, P. J. & Dixon, F. J. : A method of trace iodination of proteins for immunologic studies. *Int. Arch. Allergy*, 29, 185, 1966.
 - 63) Cerottini, J-C. Mc Conahey, P. J. & Dixon, F. J. : The immunosuppressive effect of passively administered antibody IgG fragments. *J. Immunol.*, 102 (4), 1008, 1969.
 - 64) Goodman, H. S. & Masaitis, L. : The dissociation of hemolytic antibody from sensitized cells as measured by cell-to-cell transfer. *J. Immunol.*, 85, 391-7, 1960.
 - 65) Taliaferro, W.H. & Taliaferro, L. G. : Intercellular transfer of gamma-1 and gamma-2 Forssman hemolysin. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.A.*, 713- 24, 1961.
 - 66) Webster, R. G. : The immune response to influenza virus. III. Changes in the avidity and specificity of early IgM and IgG antibodies. *Immunology*, 14 (1), 39-52, 1963.
 - 67) Raynaud, M. : Heterogeneity of diphtheria antitoxin, p. 27-46, In J. H. Shaffer, G. A. Long-Grippe, and M. W. Chase (Ed.), *Mechanisms of Hypersensitivity*. Little, Brown & Co, Boston, 1959.
 - 68) Jerne, K. N. & Avegno, P. : The development of the phage-inactivating properties of serum during the course of specific immunization of an animal : reversible and irreversible inactivation. *J. Immunol.* 76, 200, 1956.
 - 69) Taliaferro, W. H., Taliaferro, L. G. & Pizzi, A. K. : Avidity and intercellular transfer of hemolysin. *J. inf. Dis.*, 105, 197, 1959.
 - 70) Farr, R. S. A quantitative immunochemical measure of the primary interaction between I* BSA and antibody. *J. inf. Dis.*, 103 239, 1953.
 - 71) Talmage, D. W. : The kinetics of the reaction between antibody and bovine serum albumin using the Farr method *J. inf. Dis.* 107, 115-32, 1960.
 - 72) Svehag, S-E. : The formation and properties of poliovirus neutralizing antibody. 5. Changes in the quality of 19S and 7S rabbit antibodies following immunization. *Acta Path. Microbiol. Scandinav.* 64, 103, 1965.
 - 73) Mäkelä, O., Kostianen, E., Koponen, T. & Ruoslahti, E. : The timing and quality of IgA, IgG and IgM response in rabbits immunized with a hapten. In *Nobel Symposium 3. Gamma Globulins* (Ed. J. Killander) Stockholm p512, 1967.
 - 74) Onoue, K., Yagi, Y., Grossberg, A. L. & Pressman, D. : Number of binding sites of rabbit macroglobulin antibody and its subunits. *Immunochemistry*, 2, 401, 1965.
 - 75) Klinman, N. R., Rockey, J. H., Frauenberger,

- G. & Karush, F.: Equine anti-hapten antibody. III. The comparative properties of γ G- and γ A-antibodies. *J. Immunol.*, 96, 537, 1966.
- 76) Eisen, H. N. & Siskind, G. W. : Variations in affinities of antibodies during the immune response. *Biochemistry*, 3 (7), 996—1008, 1964.
- 77) Steiner, L. A. & Eisen, H. N. : Sequential changes in the relative affinity of antibodies synthesized during the immune response. *J. Exp. Med.*, 126 (6), 1161—33, 1967.
- 78) Steiner, L. A. & Eisen, H. N. : The relative affinity of antibodies synthesized in the secondary response. *J. Exp. Med.*, 126 (6), 1185—1205, 1967.