

放射免疫檢定法

蘇賢錫

國立臺灣師範大學物理系

一、前言

西元 1977 年 12 月 10 日，諾貝爾獎頒獎典禮在斯德哥爾摩音樂廳隆重舉行了。卡爾十四世國王與西兒薇亞王后在舞台右側入席之後，諾貝爾獎得主們在評審委員帶領之下依序進場。醫學及生理學獎的一半頒給身穿藍色絲質長衣的女性科學家亞婁(Rosalyn Sussman Yalow, 1921-)，而其餘一半則頒給吉耳曼(Roger Charles Louis Guillemin, 1924-)及謝利(Andrew Victor Schally, 1926-)。亞婁的表情高高興興，但吉耳曼與謝利這一對卻是彼此面部呆板沒有笑容。他們二人是多年的競爭對手，互相憎恨。傾注全部精力於腦的肽激素分離與胺基酸排列的二人，始終未能擊敗對方而深感遺憾，因為他們都無法獨佔學術界最高的榮譽。

亞婁微笑著注視他們二人。她心中暗想，共同開發放射免疫檢定法(Radioimmunoassay 或 Immunoradiometric assay)的伙伴巴生(Solomon A. Berson, 1918-1972)如果在場，那該多好啊！巴生在 5 年前因心臟病而去世，享年 53 歲。不過，假如巴生活著，吉耳曼、謝利這一對與亞婁、巴生這一對，其中一對一定是不能得獎的，因為依照規定，諾貝爾獎得主每次最多是 3 名。這件事實亞婁竟然沒有想到了。

二、亞婁與巴生

羅莎琳·沙司曼(Rosalyn Sussman)是道地的紐約人，1921 年 7 月 19 日出生，1941 年紐約市立大學畢業後在伊利諾大學專攻物理學。在此期間她與同班同學亞婁(Abraham Yalow, 1919-)十分親密，1943 年在求學期間就結婚。二人都是研究原子核物理學，1945 年贏得博士學位。起初二人都擔任紐約電信研究所技師，但不久後，妻子就任母校紐約市立大學講師，而丈夫則當社會大學柯柏協會(Cooper Union)的教師。1966 年他成為物理學教授。他對其妻的研究工作頗有理解，同時也是兩個小孩的慈父。

西元1947年，紐約郊外布隆克斯（Bronx）榮民醫院創立放射性元素研究室，物理學家羅莎琳由市立大學被挖去了。她想把放射性元素應用在醫學上而幹勁十足地開始工作了。然而，該研究室缺少能夠處理鼯鼠、鼠、土撥鼠等實驗動物的醫學家，住院實習醫師不到半年就不喜歡這種無味枯燥的工作而辭職了。

到了1950年，亞婁請求醫學部長指派適任人員，結果部長推荐了不久就在該醫院實習期滿的巴生。前來會面的巴生是充滿活力的人，他滔滔不絕地說話。最後甚至搬出數學問題，而亞婁勉強給予正確解答。巴生酷愛數學，自己渴望成為數學家。他的棋力頗強，在業餘棋士中，他是最強者之一。而且他也是小提琴的名手，真是才華橫溢的男人。

認真勤苦工作而有點不機靈的亞婁與能幹的熱血男兒巴生，乍看之下這一對好像性情不合。巴生也是紐約人，1918年4月22日出生，紐約大學醫學院畢業。他曾經在紐約市立大學當過講師，因此，他們二人不怕沒有共同的話題。

三、血中胰島素的分析

亞婁與巴生為動物注射放射性碘，研究血中濃度變化與甲狀腺疾病之間的關係，在1952年指出，這研究可以應用在甲狀腺異常患者的診斷。西元1954年，他們利用放射性碘、鈣、磷來測定血液中紅血球的體積，又以碘當標記，追蹤血清白蛋白(albumin)的變動。

西元1952年，細胞生物學家馬斯基主張，中年人患上糖尿病是起因於肝臟胰島素分解酵素，而不是起因於胰島素分泌的降低。亞婁與巴生看過這篇論文之後認為，只要追蹤血中胰島素的消長，即可得到答案。以他們最拿手的放射性碘來標記的胰島素，將它注射給病患，再調查其血中濃度隨時間的變化就可以了。

他們立刻開始做實驗。由於糖尿病患者每天接受豬胰島素的注射，只要加上少量放射性標記即可。然後血糖測定用採血的一部分送去測定輻射能。結果與預測相反，患者血中胰島素濃度的減少遠較正常者為慢。注射後3小時，患者的胰島素濃度較正常者高出5倍之多。

這是為什麼？這些糖尿病患者都是依靠胰島素注射來維持糖代謝。雖然如此，他們能夠保持高濃度的胰島素。馬斯基的假設完全不能適用。

亞婁與巴生二人熱烈討論了，他們的結論是，血中胰島素的狀態必須詳細調查。或許因為再三的注射而患者血液中產生抗體，而使大量胰島素變成惰性結合體也說不定。

可是，因胰島素注射而發生抗原抗體反應導致的副作用，這種例子從來沒有聽過。

亞婁利用濾紙電泳分析法 (electrophoretic analysis)，分離了自由胰島素 (free insulin，簡稱F)及與蛋白質結合的胰島素 (bound insulin，簡稱B)。F停留在原點，而B則在濾紙上移動。於是，電泳後，將濾紙切片的輻射能測定與蛋白質染色予以比較，便知F與B的量比。分析結果是，正常人的血液中胰島素，幾乎都是自由狀態 (F)，而患者是結合狀態 (B) 較多。

其次，將血清與放射性胰島素混合後，再做同樣的電泳，發現患者血清中的免疫球蛋白 (globulin)與胰島素結合在一起。顯然是胰島素抗體生成，而與胰島素結合在一起。將加上去的胰島素濃度提高，結合胰島素 (B) 就減少，而自由胰島素 (F) 增加了。這件事實表示，抗原與抗體形成結合體的平衡反應。初步計算顯示，胰島素與抗體的結合常數為 10^9 ，這數值較波倫 (Linus Pauling, 1901 -) 所稱的 10^6 大1000倍。亞婁與巴生不由得面面相覷。果真如此？巴生對自己的計算頗有自信，他斷言計算沒有錯。事實上，抗體與抗原的結合是強到如此的程度。

四、放射免疫檢定法

巴生與亞婁以放射性胰島素為記號，改變無標記胰島素的濃度來研究自由 (F) 與結合 (B) 胰島素的量比。這項研究持續了好幾年。血液中的抗體以一定結合常數而與抗原胰島素結合在一起。起初，只用放射性胰島素來測定F與B的放射性。其次，加上無標記的胰島素，則這胰島素與放射性胰島素互相競爭來結合在抗體上。結果，與起初狀態比較，B的放射性減少而F的放射性增加。B/F 也發生變化。首先，改變加上去的非放射性胰島素量來測定B / F 值的變化，預先製作校正曲線 (calibration curve)，然後用待測試料來測定B / F 值，即可由校正曲線求出胰島素量，這就是1960年亞婁與巴生共同樹立的放射免疫檢定法。

在體內對豬胰島素生成的抗體，科學家已知這種抗體與人類胰島素的反應相當薄弱。後來經過各種試驗之後，科學家又知，將豬胰島素注射土撥鼠所得到的抗體，始能與人類胰島素發生強烈的反應。利用這土撥鼠的抗血清製成F / B 圖，即可正確求出人類血中胰島素濃度，其數值很低，大約每1 ml 10億分之1 g，而結合常數為 10^{10} 左右。

亞婁與巴生的放射免疫檢定法，除胰島素外，一切肽性激素 (腦下垂體激素等) 也可以應用。他們二人親自測定自己的胃泌激素 (gastrin) 濃度，其精確度高達每1 ml 1兆分之1 g。至於血液中的激素濃度，大約 $10^{-10} \sim 10^{-12}$ M。此外，放射免疫檢定法

又應用在類固醇 (steroid) 與其他作用物質〔維生素A，環狀腺苷酸 (adenosine monophosphate，簡稱AMP) 等〕，乃是較化學定量法更加敏銳的定量法，普受廣泛採用。

五、結 語

巴生與亞婁一直共同研究，從1952年到1973年為止，共同發表論文多達220篇。西元1972年4月11日巴生去世，亞婁繼續留在榮民醫院，另在大學兼課。巴生與亞婁這二人配搭起來真是相得益彰，在科學上造成罕見的生產力。他們二人之中，如果缺少一人，放射免疫檢定法就可能無法問世了。

參考資料

1. 蔡光超等編譯「醫用微生物學(上册)」第17版 藝軒圖書 (1987)
2. T. Chard 著 北川常廣ほカ訳「ラジオイムノアツセイ」 東京化學同人 (1990)
3. J.H. Howantiz and P.J. Howantiz "Radioimmunoassay and Related Techniques" in J.B. Henry, ed., Clinical Diagnosis and Management, 16th. ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia. Pa., (1979)
4. "Academic American Encyclopedia" Areté Publishing Company, Inc. Princeton, New Jersey (1981)