

## Kabat 博士和他的免疫化學傳奇

微生物所、小兒科、分醫所 謝奇璋

【編按】：

醫學中心同仁都是「讀書郎／娘」，在學與問的過程中，常有獲得知識的莫名喜悅。我們特別願願這個「分享閱讀的喜悅」專欄，鼓勵同仁也將個人學、問的喜悅與醫學中心同仁分享。



Elvin A. Kabat (1914-2000)

熟悉免疫學的人一定會記得著名的 Kabat - Wu Plot。使用嶄新的氨基酸定序技術，Elvin A. Kabat 博士與精專於數學電腦分析和生物物理的吳博士（Tai-Te Wu）在 1969 年共同發現：在抗體蛋白質鏈的 N 端一百一十個氨基酸，有三段獨特的區域，其蛋白質結構組成，有極大的變異性。使用簡單的公式：

$$\text{變異性} = \frac{\text{指定位置的出現的氨基酸數}}{\text{指定位置最常出現的氨基酸出現頻率}}$$

找出來的這三段區域稱為 CDR，就是決定抗體附著特異性的蛋白質序列。

這個 plot 替七十到八十年代利根川進博士（Dr. Susumu Tonegawa），Mark Davis 等人揭露免疫細胞接受體多樣性分子機轉的奧秘鋪下堅固的基礎。

貧苦中義無反顧的學術選擇

Kabat 博士從小學業表現優異。十八歲就從大學畢業，主修化學。當時正值二十年代晚期開始的經濟大蕭條，他必須半工半讀才能繼續學業。他曾經申請進康乃爾和哥倫比亞大學的醫學院，但都因沒有獎學金而作罷。他的家人和親友並不看好他的研究生涯。一位熟識的醫師半開玩笑地說：窮人的小孩是不能做研究的。但是因為對生物醫學的濃厚喜好，Kabat 從試驗室技工做起，開始他橫跨六十年的免疫化學生涯。連他開始到 Dr. Micheal Heidelberger 的實驗室當技術員的機遇也充滿了傳奇色彩。

Kabat 大學畢業後沒有找到工作，他母親需要變賣衣物來應付家裡的開銷。Dr. Heidelberger 的夫人來買舊衣服時，Kabat 的母親央求她代為介紹試驗室的工作。Heidelberger 夫人教 Kabat 直接到研究室找 Dr. Heidelberger。Kabat 同意擔任高中畢業生做的技術員工作，但請求 Dr. Heidelberger 讓他參與研究。Kabat 這才半工半讀完成博士學業，成為 Dr. Heidelberger 訓練的第一個 PhD。

當時技術員月薪 90 元，Kabat 必須支付 50 元家裡的房租。直到 1937 年他得到博士學位到瑞典去做博士後研究，仍然必須確定家裡每月房租可以支付才能成行。經濟蕭條時期生活的艱困可見一斑。

現代免疫化學的開路先鋒

從早期在 Heidelberger 試驗室中對紅血球表面多醣體的研究開始，Kabat 和糖生物學以及免疫球蛋白研究結下不解之緣。他的研究工作，幫助釐清了 ABO 血型的結構化學基礎。由此出發，他用定量的方法探索出抗體（包括 IgG, IgM）和血型不合所導致的溶血間的關係。深入探索多醣體抗原和抗體之間的互動，也成為他幾十年中研究細菌（如肺炎雙球菌）表面多醣體抗原免疫反應的基礎。這些研究所得到的知識和輸血相容

## Kabat 博士和他的免疫化學傳奇

性，疫苗研發等重要的問題都有密切的關係。

他對解決醫學問題有尖銳的洞見和興趣。他首先設計出用蛋白質分析的方法來診斷多發性硬化症，並且建立引發自體免疫實驗性過敏腦脊髓炎的動物模式。

Kabat - Wu plot 的成功並非天上掉下來的神來之筆。Kabat 長年來對抗體的研究使他成為對抗體反應的結構基礎最有知識的人。例如：對不同數目 Dextran polymer 抗體的研究，讓我們首次瞭解單一分子抗原抗體接觸面的大小。隨著純株抗體（如 Bence Jones proteins）的分離和單株抗體技術的發明，Kabat 才能運用敏銳的才智快速的發現出抗體分子變異性的奧秘。

Kabat 實驗室訓練的研究者人才輩出，其中最出名是 Baruj Benacerraf（1980 年諾貝爾獎）。他延續 Kabat 在免疫相容性上的研究，最後發現了 MHC 基因。從科學的衝擊的程度和知識發展的歷程來說，Heidelberger 和 Kabat 其實都對這個最高榮譽都可當之無愧。

西班牙內戰的衝擊

一九三八年，Kabat 結束瑞典的研究，返回美國以前，短暫探訪了內戰中的西班牙。當時西班牙殘酷的內戰，是世界關懷的焦點。佛朗哥元帥率領的法西斯叛軍長期包圍馬德里，企圖推翻左派民選政府。在為正義而獻身的口號下，許多國際著名的知識份子都投身反法西斯的戰火。這包括美國的海明威，英國的歐威爾，法國的馬爾侯等名作家。美國國際志願軍稱為林肯軍團，有兩千八百人。Kabat 在西班牙期間訪視了美國傷兵治療的醫院，感受到戰爭中缺乏食物和醫療物資的困境。他返回美國後也帶回了親共份子的長期烙印。

麥卡錫主義（McCarthyism）下犧牲的學術研究

五十年代，在共產主義威脅下的美國，保守主義擴張。雖沒有如台灣發展成天怒人怨的白色恐怖，以參議員麥卡錫為首的右派政治勢力，以政府力量，壓制了思想和學術的自由。

根據八十年代公布的政府檔案，包括兩度獲得諾貝爾獎的 Linus Pauling 和 Kabat 等人，都被當時的國安機構列入逮捕和拘禁的危險人物名單中。他們在進行的研究計畫也都被停止。Pauling 的研究計畫需要更換主持人才能繼續拿到研究經費。Kabat 的實驗室經費則突然地終止。當時 Kabat 實驗室正在進行自體免疫中樞神經系統病變的動物模式研究，因為研究經費的終止，實驗無以為繼，只好把實驗動物的猴子全部撲殺。

因為這些麥卡錫主義近乎荒謬的舉措，反而使 Kabat 博士在七十至八十年代的生物醫學界成為良心的象徵。口才便給下筆成章的他更繼續參與政治、社會、與科學的論辯。他在七〇年寫信給尼克森總統主政的白宮，建議邀請懷疑司法公正的蘇聯科學家到美國參觀共產黨員的司法審判，藉以表現美國社會的自信和司法的公平，就是這種負責而積極的參與主義的表現。

Kabat 博士出身紐約市，大半的研究在紐約的哥倫比亞大學和麻塞諸塞州的 Woods Hole 實驗室完成。他退休後遷居 Boston 地區，2000 年在 Newton 過世。

### 參考讀物

Kabat, E.A. (1983). Getting started 50 years ago - experiences, perspectives, and problems of the first 21 years. *Annu. Rev. Immunol.* 1:1-32., 1-32.

Kabat, E.A. (1988). Before and after. *Annu. Rev. Immunol.* 6:1-24., 1-24.