信州医誌，42(2)：105～116，1994

綜　説

抗細胞接着分子抗体による免疫寛容誘導とその分子機序に関する考察

磯　部　光　章*
信州大学医学部第1内科学教室

Induction of Specific Tolerance by Anti-Adhesion Molecule Antibodies in Special Reference to Its Molecular Mechanisms

Mitsuaki ISOBE
Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

Key words: tolerance, ICAM-1, LFA-1, rejection, transplantation
免疫寛容，ICAM-1, LFA-1, 拒絶反応，移植

はじめに

生体は自己の組織を非自己と認識し分け，自己の組織に反応せず，非自己を排除する。この一見当然の事実を説明することが免疫学の最も古く，かつ新しい未解決の基本命題であると言えよう。臨床的にも免疫寛容は癌や，自己免疫疾患の発症と深くかかわっており，また逆に臓器移植においては，寛容を誘導することが不可欠の条件となる。

細胞間接着分子の機能の解明の進歩により，これらの分子が様々な病態に重要な役割を果たしていることが示されてきた。なかでも，移植臓器の拒絶反応の病態の解明と治療への応用はとりわけ期待されている領域の1つであろう。移植免疫学の究極的な目標の1つは，抗原特異的な免疫寛容を移植患者に導入することにあるといってよい。現在臨床に用いられている免疫抑制剤は，臨床的に有用ではあるが，多剤を併用してもなおその効果は不十分であり，かつ感染や個々の薬剤に起因する問題もまた多い。抗原特異的で，生体の免疫機構に悪影響を及ぼさない免疫抑制療法が待たれる所以である。

細胞間接着分子の機能を抑制することにより，新しいタイプの抗原特異的な寛容が誘導できる[1]。本稿では実験の概要と，寛容導入の分子機序に関する考察を概説する。

* 別刷請求先：磯部　光章
〒390 松本市旭3－1－1　信州大学第1内科学教室

I　細胞間接着分子と免疫応答

図1に免疫系で主要な役割を果たしていると考えられる代表的分子群を示した。このうち抗原特異的接着に関与している分子は，T細胞受容体（TCR）＝CD3複合体と主要組織適合抗原（MHC）である。他の分子群は抗原非特異的結合に関与しており，いわゆる細胞間接着分子である。接着分子は構造の上から，いくつかのファミリーに属している。Intercellular adhesion molecule(ICAM)-1, -2, -3, -R, vascular celluar adhesion molecule(VCAM)-1, CD2, leukocyte function-associated antigen(LFA)-3, B7, CD4, CD8は免疫グロブリンスーパーファミリーに属し，LFA-1, very late activated antigen(VLA)-4はインテグリ

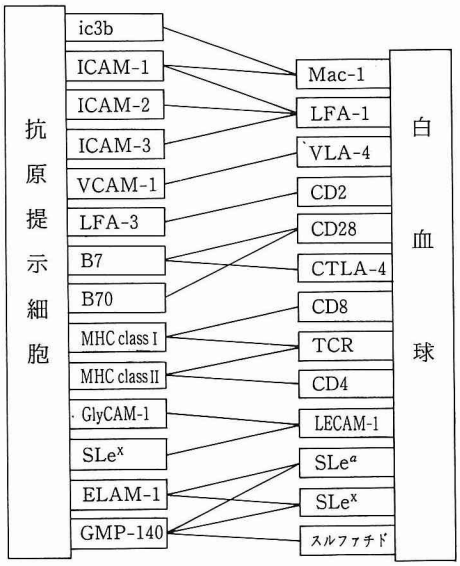


図1　白血球と抗原提示細胞の接着に関わる分子群

ンファミリーに属する[2)-4)]。これらの分子間の結合動態は，きわめて複雑で，リガンド＝カウンターレセプターのペアーには冗長性が見られることが特徴的である。たとえば，ICAM-1はLFA-1のみでなく，他の細胞表面分子であるMac-1[5)]やCD43[6)]とも結合することが知られている。

LFA-1のカウンターレセプターは従来ICAM-1が主要なものであると考えられてきたが，最近の研究により，ICAM-1と同じ免疫グロブリンスーパーファミリーに属する，ICAM-3[7)]，ICAM-R[8)]が，休止期の白血球上に広く存在していることから，より重要なレセプターである可能性が示されている。

T細胞が抗原を認識して，自己を活性化する過程において主要な役割を果たすのは，TCR＝CD3複合体である。TCRがMHC上に提示された抗原を認識することによって，免疫系の活性化がおこる。しかし効率のよい抗原認識とT細胞の活性化には，接着分子が必要である。静止期CD4陽性細胞は低濃度の抗TCR抗体で刺激した場合には，増殖は見られないが，種々の接着分子をプレート上に固相化して同様の刺激を行うと，増殖が亢進する[9)]。ことにICAM-1，VCAM-1，LFA-3からの刺激が加わると，その効果は著しい。逆に，混合リンパ球培養でのアロ抗原認識は，これらの接着分子に対する抗体を添加することによって，ほぼ完全に抑制することができる[10)]。

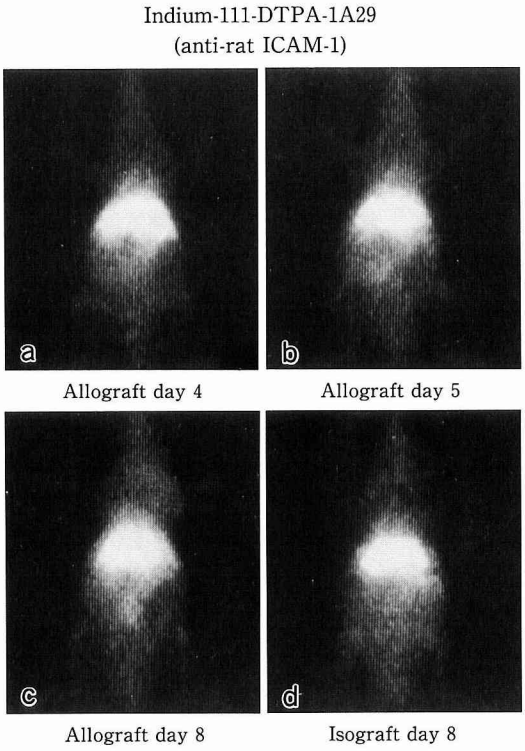


図2　抗マウスICAM-1抗体をインジウム111で標識して行ったラット移植心のシンチグラフィー
a．移植後4日目，b．移植後5日目，c．移植後8日目のアログラフト。d．イソグラフト（8日目）。5日目，8日目の拒絶心へのトレーサーの取り込みが見られるが，非拒絶心（a，d）ではトレーサーの取り込みが見られない。

拒絶反応の過程においても細胞間接着は重要な役割を果している。ICAM-1は正常の状態では，血管内皮細胞，マクロファージなど抗原提示細胞に限って存在が認められ，心筋細胞や腎臓の尿細管細胞などでの発現は認められない。ところが，ICAM-1は移植後きわめて早期，すなわち，血管周囲や間質に細胞浸潤が始まるころより，これらの細胞上に発現が誘導され，急速にその発現が増強する[11)12)]。また次項に述べるように，ICAM-1が拒絶反応の早期から心筋細胞上に誘導されてくることを，診断に応用することも可能である。

II　ICAM-1シンチグラフィーによる心拒絶の早期診断

細胞表面抗原の発現増強は，抗体を用いた免疫シンチグラフィーで画像の上で捉えることができる[13)14)]。図2は抗ICAM-1抗体をインジウム111で標識して，

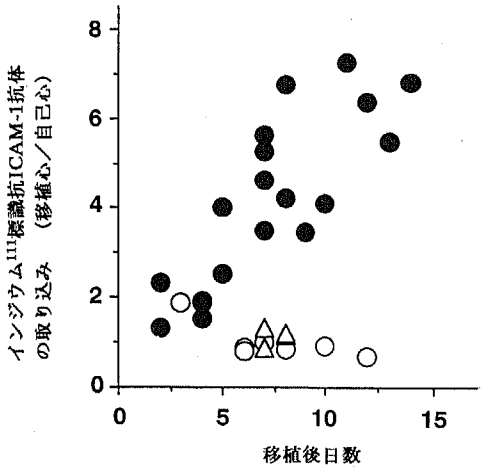


図3　ラット移植心におけるインジウム111標識抗ラットICAM-1抗体取り込みの経時的変化
●無治療アログラフト，○イソグラフト，△FK506で治療したアログラフト

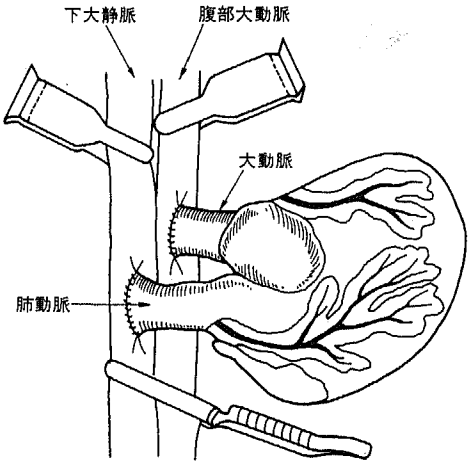


図5　マウス心移植手術
ドナー心の大動脈と肺動脈をレシピエントの腹部大動脈と下大静脈にそれぞれで端側吻合する。

異所性心移植をしたラットに注射した後，ガンマシンチカメラで撮像したシンチグラムである[11)15)]。免疫反応を伴わないイソグラフトと比べて，拒絶を伴うアログラフトでは心筋壊死が始まる前よりアイソトープの取り込みが見られる。この取り込みは急速に増加し，心筋壊死が出現する6日目ころにピークに達する（図3）。これらの所見はICAM-1とLFA-1の接着が拒絶反応の発症，進展に重要な役割を果たしていることを示している。また，ICAM-1の誘導発現はシンチグラムによって非侵襲的に捉えることができ，拒絶反応の早期診断に有用であることがわかる。

拒絶反応は臓器移植における最も深刻な合併症である。心拒絶反応の治療における問題点の1つは，その早期診断にある。早期拒絶反応は症状に乏しく，現状では有効な非侵襲的な診断法がない。したがって，心移植を受けた患者は頻回に心内膜下心筋生検により，拒絶の有無についての検査が行われている[16)]。本シンチグラフィーを拒絶反応のスクリーニングとして使うことができれば，臨床的有用性は高いと思われる。また，ICAM-1が増加する病態は，拒絶反応だけではなく，膠原病，悪性腫瘍，各種炎症，心筋炎，拡張型心筋症，心筋梗塞，動脈硬化などがある。発現量にもよるが，本シンチグラフィーにより，これらの病変を画像で捉えられる可能性がある。

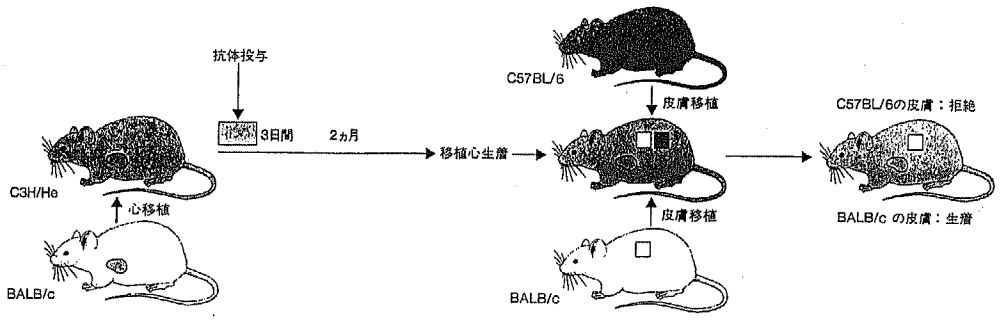


図4　マウスの心移植の系における寛容誘導実験

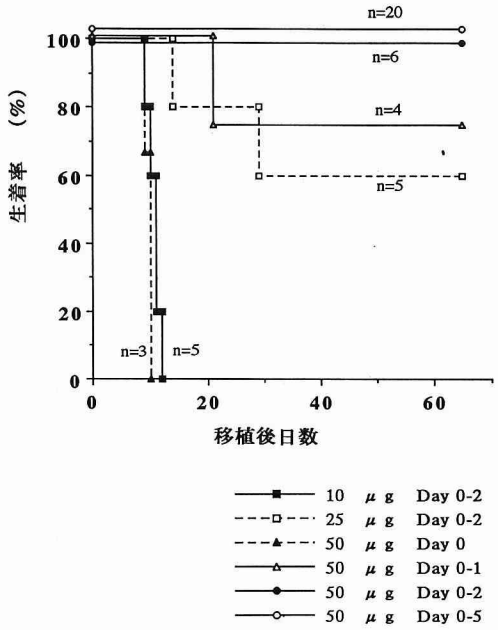


図6　各種抗体投与群での移植心生着日数
抗ICAM-1と抗LFA-1抗体を抗与したマウスでは全例無期限に移植心が生着した。またこの効果は抗体の抗与量に依存性であった。

III　マウス移植心を用いた寛容誘導

A　実験方法（図4）

手術は実体顕微鏡下で行った。ドナー心の大動脈と肺動脈をレシピエントの腹部大動脈と下大動脈にそれぞれナイロン系で端側吻合する（図5）。血流再開後直ちに心拍動は再開する。通常，虚血による心筋壊死はごくわずかである。拒絶の判定は腹壁上からの触診で，心拍動を確認することによるが，容易であり，信頼性，再現性が高い。イソグラフトでは1年以上にわたり，心拍は持続する。

C3H/He(H-2^k)にBALB/c(H-2^d)の心臓を移植した[13)17)]。両者はMHCクラスI，クラスIIを通じた完全不適合である。用いた抗体は抗マウスICAM-1(YN1/1.7)[18)]と抗マウスLFA-1(KBA)[19)]である。両抗体ともそれぞれ，*in vitro* での細胞間接着を阻害する。抗体はいずれも，精製の後100μgを手術直後より，腹腔内に投与した。

B　生着日数とチャレンジテスト

図6に示したように，無治療のマウスは全例10日以内に移植心を拒絶した。抗ICAM-1抗体と抗LFA-1抗体を半量（50μg）ずつ投与したマウスは全例が長期間移植心を受け入れた。術後3日間抗ICAM-1抗体と抗LFA-1抗体を投与するだけで心臓は無期限に生着する。同じ量の抗体を，既に拒絶反応が発症している術後5日目から投与しても，半数以上のマウスで長期生存が得られた。

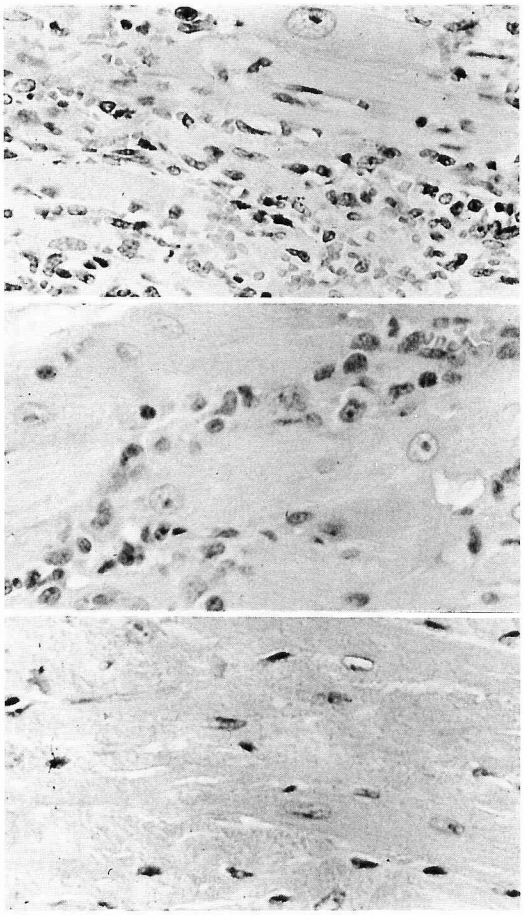


図7　移植心グラフトの病理所見
上　無治療マウスの移植心。7日目。著明な細胞浸潤，心筋壊死，出血を認める。
中　抗ICAM-1と抗LFA-1抗体を投与したマウスの移植心。7日目。散在性の細胞浸潤を認めるのみであり，活動性の拒絶反応は見られない。
下　同40日目。組織はほぼ正常である。

図7は，抗ICAM-1抗体と抗LFA-1抗体を投与したマウスの，70日目に得た病理所見である。活動性の拒絶反応を示す所見は見られない。

免疫学的寛容（トレランス）の存在を示す最も確実



図8　移植心の生着後行った皮膚移植によるチャレンジテスト
移植心のドナーストレイン（BALB/c）とthird party（B6）からの皮膚を同時に移植した。B6の皮膚は正常に拒絶され，BALB/cの皮膚は写真のように生着した。

な方法は，チャレンジテストである。抗ICAM-1抗体と抗LFA-1抗体により，移植心を受け入れたマウスに，心移植後70日目に皮膚移植を行った。各マウスに心移植のドナーと同じマウス（BALB/c）とサードパーティー（C57BL/6）の皮膚を同時に移植したところ，C57BL/6の皮膚は1～2週間で全例正常に拒絶され，BALB/cの皮膚は全例が生着した（図8）。しかも，皮膚移植によっても，移植心の拍動には特別な変化がみられなかった。これらの結果は，心移植と同時に行った抗ICAM-1抗体と抗LFA-1抗体の投与により，抗原特異的な免疫学的寛容が誘導されたことを明瞭に示している。

C　T細胞機能試験とFACS分析

アログラフトを移植したマウスでは，アロ抗原に対する抗原特異的なキラー細胞が形成され，その活性はリンパ球を用いた細胞障害試験（CTLアッセイ）により知ることができる。C3H/Heマウス（H-2^k）の心臓を移植したレシピエント（BALB/c，H-2^d）の脾細胞を術後7日目，40日目にとりだし，クロミウム51で標識した標的細胞（RDM4，H-2^k）と4時間混合し，上清中に放出されたクロミウムによりCTL活性を測定した。

無治療マウスの脾細胞のCTL活性に比べて，抗ICAM-1抗体/抗LFA-1抗体で6日間治療したマウスのCTL活性は，移植後7日目においても40日目，70日目においてもほぼ完全に抑制されていた[20]（図9左）。

脾細胞のFACS分析では，無治療マウスでは，移植後にICAM-1陽性細胞が増加するが，LFA-1陽性細胞には変化がない（図10）。それぞれに対する抗体投与により，これらの抗原はマスクされ，陽性細胞は著減する。この結果は移植早期，すなわちアロ抗原によ

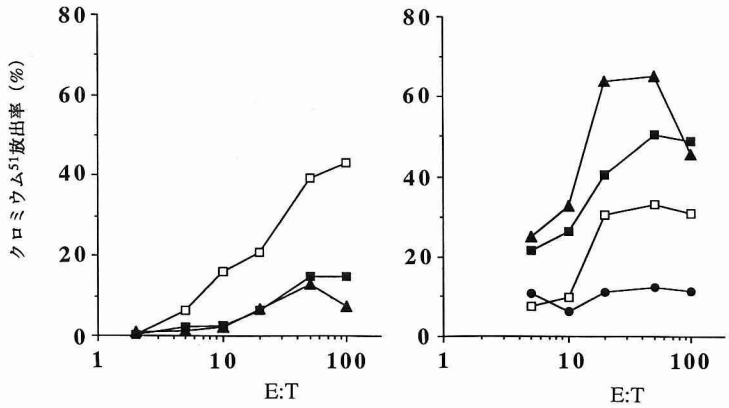


図9　脾細胞を用いたドナーアロ抗原に対する細胞傷害試験
左：混合培養前，右：ドナーアロ抗原との混合培養後
■：無治療の心移植マウス，▲：抗ICAM-1抗体と抗LFA-1抗体で治療した心移植マウス，□：無処置コントロールマウス，●：無処置，非混合培養コントロールマウス
培養前の脾細胞は，抗体治療マウスでドナーアロ抗原に対する細胞傷害活性が完全に抑制されている。しかしこれらの細胞はドナーアロ抗原との培養に反応して細胞傷害活性を示す。

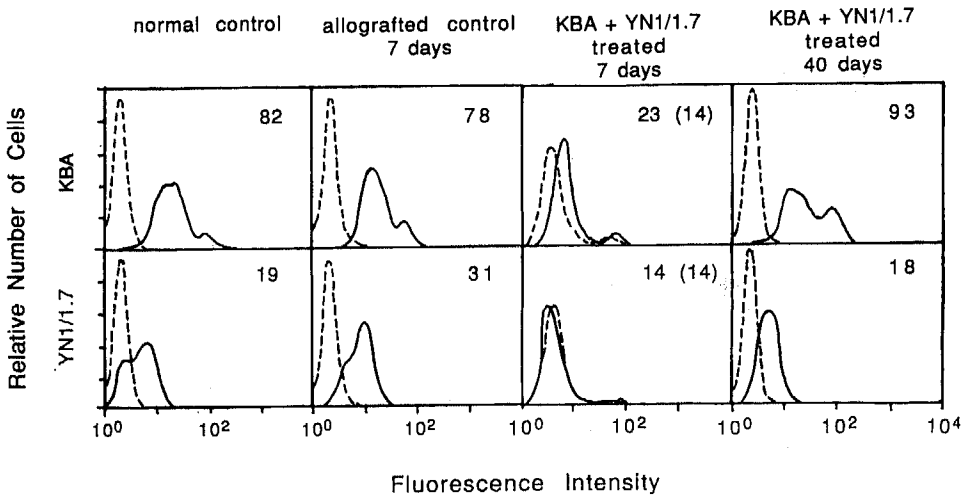


図10 レシピエント脾細胞のFACS分析（間接法）
数字は陽性細胞のパーセンテージ，括弧内はバックグラウンド（二次抗体のみで染色される細胞の比率）。

る刺激が始まった時点で，ICAM-1/LFA-1間の接着が阻害されることにより，トレランスが誘起されることを示している。ただし，抗体投与中止後1カ月以上たった時点では，ICAM-1，LFA-1陽性細胞は正常に復しており，にもかかわらず，拒絶が抑制され，トレランスの状態が持続していることは，トレランスの維持が，細胞間接着の阻害以外のメカニズムによっていることを示している。

LFA-1陽性細胞の減少が細胞の枯渇（depletion）を伴うか，単に抗原がマスクされているのかを知るために，末梢血の白血球数と脾臓から取れる脾細胞数のカウントを行った。抗ICAM-1抗体，抗LFA-1抗体で治療したマウスでは，陽性細胞の著減にもかかわらず，白血球数，脾細胞数は正常マウスと変化がなかった。これはCD4陽性細胞を枯渇させるGK1.5投与マウスで白血球数が減少したことと際だった違いであった。

D ゼノグラフトにおける検討

前述したように，ICAM-1は広くAPC上に発現しており，LFA-1は全ての白血球上に発現している。したがって，移植片，宿主ともに両者を発現しているわけであり，2つの抗体投与はその全てをブロックしていることになる。しかし，拒絶反応やGVHD（graft versus host disease）において移植片，宿主のどちら側の，どの接着分子がより大きな役割を果しているかは重要かつ，興味深い問題である。

この問題に答えるために，ラットの心臓をマウスに移植し，抗マウスICAM-1抗体，抗マウスLFA-

表1 異種移植片（ラット→マウス）の生着

抗体				
抗マウス		抗ラット		
ICAM-1	LFA-1	ICAM-1	LFA-1	生着日数
−	−	−	−	5,5,5,6,7
+	+	−	−	6,6,7,7,8
+	−	−	+	6,6,7,7,8
−	−	+	+	6,6,6,7,7
−	+	+	−	10,10,11,12,13

表2　寛容マウスへのリンパ球の移注

正常リンパ球	＞100，＞100，＞100，＞100，＞100
活性化（拒絶リンパ球）	＞100，＞100，＞100，＞100，＞100，＞100

1(CD11a) 抗体，抗ラットICAM-1抗体，抗ラットLFA-1(CD11a) 抗体（後2者は宮坂昌之博士のご厚意により使用させていただいた）を組み合わせて投与して，生着日数を比較検討した[21]。それぞれの抗体にはラットーマウス間の交叉反応はない。無治療マウスは5～7日で全例ラット心を拒絶した。抗体治療群では，抗マウスLFA-1抗体と，抗ラットICAM-1抗体を同時に投与した場合にのみ生着が約倍に延長したが，他の組合わせはほぼ無効であった（表1）。この結果は，移植片側のAPC上のICAM-1，宿主側の白血球上のLFA-1が免疫抑制に重要な役割を果していることを示唆していると言えよう。さらに，抗ICAM-1抗体と抗LFA-1抗体によって，異種間移植の生着延長にも効果があることも示唆している。

Ⅳ　本免疫寛容の免疫学的特徴

細胞間接着の阻害により免疫寛容が誘導されることは，これまでに報告がなく，この寛容がどのような免疫学的特徴を有しているか興味がもたれる。この点に関していくつかの実験により検討を行った。

A　胸腺摘出マウスにおける寛容誘導

本寛容導入において胸腺が果たしている役割について検討を行った。すなわち，4週齢のマウスの胸腺を摘出し，さらに4週後に心移植を行った。胸腺を摘出しても無治療では，移植心は全例10日前後で拒絶された。抗ICAM-1抗体と抗LFA-1抗体を短期投与したマウスでは，全例が移植心を受け入れた。寛容導入において胸腺内でのT細胞成熟過程が本質的な役割を担っていることを否定するデータである。

B　VCAM-1, VLA-4

ICAM-1，LFA-1と同様にT細胞と抗原提示細胞の接着に関与する接着分子として，VCAM-1/VLA-4，CD2/LFA-3，CD28/B7などのペアーが知られている。心移植症例での検討では，VCAM-1は拒絶に伴って心筋細胞上に誘導発現する。ICAM-1は正常心でも血管を中心に発現が見られるのに比べて，VCAM-1は正常心での発現がほとんどなく，初期から中期の拒絶反応に特異的であるという報告[22]，逆にVCAM-1の発現はICAM-1の発現と差がないという報告がある[23]。マウスでの心移植実験でも同様の報告がある[24]。腎，肝，膵でも拒絶に伴って，それぞれ血管内皮細胞を中心に発現が増強する[25)-27]。

上述のマウスの心移植モデルで，抗VCAM-1抗体，抗VLA-4抗体の投与実験を行った[28)29]。いずれの抗体も，術後5日間の単独投与で著明な生着延長効果を示し，最長70日前後の生着を得た。両抗体の併用投与では，半数のマウスで移植心は75日以上生着した。長期生存例での皮膚移植片によるチャレンジテストでは，ドナーの皮膚の生着はサードパーティーの皮膚の生着より有意に延長しており，この免疫抑制が抗原特異的であることが示された。FACS分析の結果から，この免疫抑制が抗体の直接効果ではなく，何らかの免疫系の変化によるものであることが示されている。抗ICAM-1抗体，抗LFA-1抗体で得られる寛容導入と同様の機作が働いているものと予想されるが，2つの異なった接着分子系を阻害すると同様な結果が得られるわけであり，これらの接着分子の生理的機能分担，あるいは接着分子に特徴的なredundancyの意義とからめて，興味深い現象である。マウスの心移植系での抗VCAM-1抗体投与実験はOroszら[30)31]によっても報告されており，同様の結果が得られている。

C　細胞の移注と寛容の破綻

成立した寛容が正常リンパ球あるいは，活性化リンパ球によって破綻するか否かは，寛容のstability, transferabilityを論ずるうえで重要である。抗ICAM-1抗体と抗LFA-1抗体によって寛容を誘導したマウスにレシピエントと同じストレインの無治療正常マウスから採取したリンパ球，5×10^7個を静注した。しかし，全例移植心の拍動に変化はなく，寛容状態が破綻することはなかった（表2）。さらに，同じマウスの組合せを用いて無治療で心移植を行い，拒絶反応をおこしたレシピエントマウスから同様にリンパ球（primed recipient lymphocytes）を採取して寛容マウスに静注した。この場合も，正常リンパ球と同様寛容が破綻した例はなかった。以上より，本寛容はきわめて安定であることが示された。

表3 IL-2の投与による寛容の破綻

抗体投与	アログラフト／イソグラフト	IL-2 投与量／7日	IL-2 投与期間	生着日数	死亡マウス（死亡日）
Day 0-2	アロ	2.5×10^4	Day 0-7	20,＞60,＞60,＞60,＞60	12
Day 0-2	アロ	10×10^4	Day 0-7	11,12,21,23,25,＞60,＞60	10,11
Day 0-2	アロ	25×10^4	Day 0-7		8,10,11,13
None	イソ	10×10^4	Day 0-7	＞60,＞60,＞60,＞60,＞60	
Day 0-2	アロ	10×10^4	Day 50-55	＞60,＞60,＞60,＞60,＞60	

D IL-2の投与による寛容の破綻

後述するように，免疫寛容が導入されるメカニズムには不明な点が多いが，IL-2の産生低下が関与している可能性がある。この点を検証するために移植マウスに，寛容導入時，または寛容成立後にIL-2を投与して寛容が破綻しうるか否かを検討した。上記と同様の方法で抗ICAM-1抗体と抗LFA-1抗体を心移植マウスに投与した。IL-2は表3のように，2.5万単位から25万単位を腹腔内に浸透圧ポンプを用いて投与した。

25万単位を投与したマウスは全例が死亡した。IL-2の毒性によるものと考えられる。10万単位を投与したマウスでは9匹中2匹が死亡したが，残り7匹中5匹では心拒絶が誘発され，寛容となったのは2匹であった。2.5万単位を投与したマウスでは，6匹中1匹が死亡，4匹が寛容となり，1匹で拒絶が誘発された。IL-2 10万単位をイソグラフトを植えたマウスに投与したが，心拍動に変化はなかった。以上の結果は，抗接着分子抗体による寛容導入はIL-2の投与によって防止されることを示している。したがって，本寛容の成立には何らかのIL-2の産生異常，または機能異常が関与していると考えられる。

また，寛容マウスと拒絶マウスの移植心におけるIL-2，γ-Interferonのm RNAをノーザンブロット法で比較してみると寛容マウスではこれらのサイトカインの産生が著明に抑制されている。

V 寛容導入の機序に関する考察

抗ICAM-1抗体と抗LFA-1抗体による寛容導入の機序については，現在解析中であるが，いくつか興味ある知見が得られている。上述のように，無治療マウスの脾細胞のCTL活性に比べて，抗体で治療したマウスのCTL活性は，完全に抑制されている。ところが，これらのリンパ球を，放射線照射したドナーの脾細胞と4日間混合培養したのち，同様の細胞障害試験を行うと，正常マウスの脾細胞と同程度のCTL活性を示す（図9右）[20]。また，上述のように寛容導入時に抗体と同時にrecombinant IL-2を注射すると，寛容が成立しないことがあり，また，胸腺を摘除したマウスでも寛容の導入は可能である。これらの結果は寛容が末梢性に，clonal anergyによって，成立している可能性を示しているVLA-4やCD28は，LFA-1と同様にT細胞の活性化に必要なcostimulatory signalを産生することが知られている。上述のように，VLA-4とVCAM-1に対する抗体を併用しても，LFA-1/ICAM-1に対する抗体で得られるのと似た免疫寛容が導入されることを観察している。またLenschowら[32]はCD28分子のカウンターレセプターであるB7と結合するCTLA4Igという遺伝子工学産物をマウスに注射すると，移植されたヒト膵島細胞が長期間生着し，特異的寛容が成立することを報告している。これらの結果も上記の仮説を支持するものと言えよう。ただし，いずれの場合もclonal deletionの関与を否定しうるものではない。さらに寛容の維持機構については，また別のメカニズムが働いている可能性があり，なお今後の検討が必要である。

次の疑問は，リガンドーリセプターに対する2つの抗体が何故協同的に働くのかという点である。理由はこの実験結果からは明らかでないが，1つには，これらの接着分子間の組合せが，複雑で錯綜していることが挙げられる。LFA-1にはICAM-1，ICAM-2[33]，ICAM-3，ICAM-Rと，多数のリガンドがあることが示唆されている。またICAM-1はLFA-1の他，Mac-1やCD43（sialophorin）にも結合する[5][6]。すなわち，リガンドーリセプターの一方の阻害だけでは，細胞間接着，あるいはcostimulatory signalの十分な阻止はできないのかも知れない。

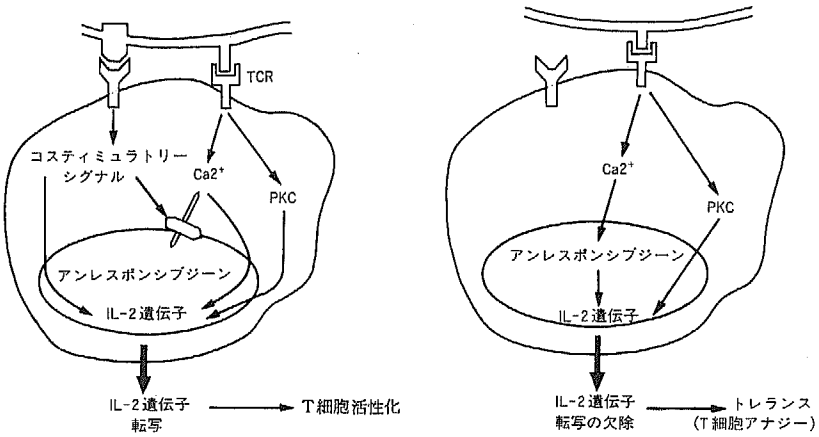


図11　トレランス誘導のメカニズムに関する仮説
Schwartz らの提唱したモデル。PKC＝プロテインキナーゼ C,
TCR＝T細胞受容体

VI　クローナルアナージー

最近，接着分子は単にT細胞と抗原提示細胞との間の結合力を高めるだけでなく，それら自身が，T細胞の活性化に不可欠な重要な信号を産生していることが示されてきた。Mueller ら[34]，Schwartz[35]はT細胞の活性化に関して図11の様なモデルを提唱している。すなわち，休止期T細胞の IL-2産生と増殖には TCR，抗原，MHC に由来するシンナルに加えて第２のシグナル（costimulatory signal）が必要であり，第２のシグナルが欠如した状態で抗原刺激が起きるとT細胞の不活化から寛容が誘導される。このメカニズムにより末梢性に自己抗原に対する寛容が成立しているとした。さらに anergy に陥ったT細胞が外因性の IL-2存在下では反応性を示すことから，anergy は IL-2産生低下により生じているとした。さらに，anergic T cell において，IL-2遺伝子の転写因子の１つである AP-1の発現が低下しており，この低下が IL-2の添加によって回復することが報告されている[36]。Shaw ら[37]は T-APC 間の相互作用においては，LFA-1が ICAM-1との結合によってこのシグナルを産生していることを示しており，Morimoto ら[38]，Shimizu ら[39]は VLA-4，Harding ら[40]は CD28がそれぞれ同様のシグナルを産生していることを報告している。ただ，この costimulatory signal の実体についてはほとんど知られていない。たとえば，これらいくつかの接着分子が産生している signal が同じものであるのか否か，細胞内での伝達機構，何故多様な経路が存在するのかなど，今後の研究課題は尽きない。

Costimulatory signal の欠如によって誘導される寛容は抗原特異的である。これをもし人為的に生体内で誘導することができれば，免疫機能の全般的な低下を伴わない，新しい免疫抑制法として応用できる可能性がある。

おわりに

これらの実験結果は，ICAM-1/LFA-1による細胞間接着が拒絶反応の発症，進展において，中心的な役割を果していること，細胞間接着の阻害により，免疫トレランスが誘導できることを示している。メカニズムについては，さらに多くの実験を重ねる必要があるが，T細胞における costimulatory signal 理論の妥当性，clonal anergy を証明する方向で研究はすすめられるであろう。また逆にこの移植モデルは，この理論を検討するのに相応しい系であるとも考えられよう。寛容の成立，維持にヘルパーT細胞の亜分画である Th1/Th2の分化が関係していることを示唆する所見が示されており，免疫抑制法としての応用の可能性もあり，今後の研究の発展が期待される。

移植における細胞間接着分子の役割に関する研究はまだ始まったばかりである。しかし，以上示したように抗接着分子抗体によって，拒絶反応を制御することが可能である。さらに細胞間接着には ICAM-1/LFA-1の他にも LFA-3/CD2，VCAM-1/VLA-4はじめ多く

の分子が関与しており，その機構はきわめて複雑である。これらの分子も含めて，なお今後の課題は尽きない。

拒絶反応は人為的に誘起するきわめて強い免疫反応であり，それ故に，*in vivo* における免疫調節，制御を研究するための格好のモデルを提供しているとも考えられる。細胞間の接着機能や免疫トレランスの機構についても，拒絶反応における研究により，多くのことが解明されうるのではないだろうか。今後の研究の発展を期待したい。

文　献

1) Isobe M, Yagita H, Okumura K, Ihara A : Specific acceptance of cardiac allograft after treatment with anti-ICAM-1 and anti-LFA-1. Science 255 : 1125-1127, 1992
2) Springer TA, Dustin ML, Kishimoto TK, Marlin SD : The lymphocyte function-associated LFA-1, CD2 and LFA-3 molecules : cell adhesion receptors of the immune system. Annu Rev Immunol 5 : 223-252, 1987
3) Springer TA : Adhesion receptors of the immune system. Nature 346 : 425-433, 1990
4) Arnaout MA : Structure and function of the leukocyte adhesion molecules CD11/CD18. Blood 75 : 1037-1050, 1990
5) Diamond MS, Staunton DE, Marlin SD, Springer TA : Binding of the integrin Mac-1 (CD11b/CD18) to the third immunoglobulin-like domain of ICAM-1 (CD54) and its regulation by glycosylation. Cell 65 : 961-971, 1991
6) Rosenstein Y, Park JK, Hahn WC, Rosen FS, Bierer BE, Burakoff SJ : CD43, a molecule defective in Wiskott-Aldrich syndrome, binds ICAM-1. Nature 354 : 233-235, 1991
7) Fawcett J, Holness LL, Needham LA, Turley H, Gatter KC, Mason DY, Simmonds DL : Molecular cloning of ICAM-3, a third ligand for LFA-1, constitutively expressed on resting leukocytes. Nature 360 : 481-484, 1992
8) Vazeux R, Hoffman PA, Tomita JK, Dickinson ES, Jasman RL, St. John T, Gallatin WM : Cloning and characterization of a new intercellular adhesion molecule ICAM-R. Nature 360 : 485-488, 1992
9) Damle NK, Klussman K, Linsley PS, Aruffo A : Differential costimulatory effects of adhesion molecules B7, ICAM-1, LFA-3 and VCAM-1 on resting and antigen-primed CD4+T lymphocytes. J Immunol 148 : 1985-1992, 1992
10) Tamatani T, Kotani M, Miyasaka M : Characterization of the rat leukocyte integrin, CD11/CD18, by the use of LFA-1 subunit-specific monoclonal antibodies. Eur J Immunol 21 : 627-633, 1991
11) Ohtani H, Strauss HW, Southern JF, Tamatani T, Miyasaka M, Isobe M : Imaging of intercellular adhesion molecule-1 induction in rejecting heart : a new scintigraphic approach to detect early allograft rejection. Transplant Proc 25 : 867-869, 1993
12) Cosimi AB, Conti D, Delmonico FL, Preffer FI, Wee S, Rothlein R, Faanes R, Colvin RB : In vivo effects of monoclonal antibody to ICAM-1 (CD54) in nonhuman primates with renal allografts. J Immunol 144 : 4604-4612, 1990
13) Isobe M, Narula J, Strauss HW, Khaw BA, Haber E : Imaging the rejecting heart : in vivo detection of MHC class II antigen induction. Circulation 85 : 738-746, 1992
14) Isobe M : Scintigraphic imaging of MHC class II antigen induction in mouse kidney allografts : a new approach to noninvasive detection of early rejection. Transplant Int 6 : 263-269, 1993
15) Isobe M, Ohtani H, Yagita H, Okumura K, Strauss HW, Yazaki Y : Detection of cardiac rejection in mice by radioimmune scintigraphy using 123iodine-labeled anti- ICAM-1 monoclonal antibody. Acta Cardiol XLV III : 235-243, 1993
16) Billingham M, Cary N, Hammond M, Kemnitz J, Marboe C, McCallister H, Snovar D, Winters G, Zerbe

A: A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. J Heart Transplant 9: 587-593, 1990

17) Isobe M, Haber E, Khaw BA: Early detection of rejection and assessment of cyclosporine therapy by indium-111 antimyosin imaging in mouse heart allografts. Circulation 84: 1246-1255, 1991

18) Takei F: Inhibition of mixed lymphocyte response by a rat monoclonal antibody to a novel murine lymphocyte activation antigen (MLAL-2). J Immunol 134: 1403-1407, 1985

19) Nishimura T, Yagi H, Yagita H, Uchiyama Y, Hashimoto Y: Lymphokine-activated cell-associated antigen involved in broad-reactive killer cell-mediated cytotoxicity. Cell Immunol 94: 122-132, 1985

20) Isobe M, Ihara A: Tolerance induction against cardiac allograft by anti-ICAM-1 and anti-LFA-1 treatment: T cells respond to in vitro allostimulation. Transplant Proc 25: 1079-1080, 1993

21) 磯部光章：細胞間接着の阻害による特異的免疫寛容の誘導．細胞工学 11：357-367，1992

22) Carlos T, Gordon D, Fishbein D, Himes VE, Coday A, Ross R, Allen MD: Vascular cell adhesion molecule-1 is induced on endothelium during acute rejection in human cardiac allografts. J Heart Lung Transplant 11: 1103-1109, 1992

23) Taylor PM, Rose ML, Yacoub MH, Pigott R: Induction of vascular adhesion molecules during rejection of human cardiac allografts. Transplantation 54: 451-457, 1992

24) Pelletier R, Ohye RP, Kincade P, Ferguson R, Orosz C: Monoclonal antibody to anti-VCAM-1 interferes with murine cardiac allograft rejection. Transplant Proc 25: 839-841, 1993

25) Briscoe BM, Pober JSS, Harmon WE, Cotran RS: Expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human renal allografts. J Am Soc Nephrol 3: 1180-1185, 1992

26) Steinhoff G, Behrend M, Schrader B, Duijvestijn AM, Wonigeit K: Expression patterns of leukocyte adhesion ligand molecules on human liver endothelia. Lack of ELAM-1 and CD62 inducibility on sinusoidal endothelia and distinct distribution of VCAM-1, ICAM-1, ICAM-2 and LFA-3. Am J Pathol 142: 481-488, 1993

27) Bacchi CE, Marsh CL, Perkins JD, Carithers JrRL, McVicar JP, Hudkins KL, Benjamin CD, Harlan JM, Lobb R, Alpers CE: Expression of vascular adhesion molecule(VCAM-1) in liver and pancreas allograft rejection. Am J Pathol 142: 579-591, 1993

28) 磯部光章，鈴木淳一，八木田秀男，奥村 康，矢崎義雄：抗VCAM-1抗体および抗VLA-4抗体による免疫抑制：移植心と蛋白抗原に対する免疫寛容の誘導：厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班，平成5年度研究報告書，pp188-191，1994

29) Isobe M, Suzuki J, Yagita H, Okumura K, Sekiguchi M: Effect of anti-VCAM-1 and anti-VLA-4 monoclonal antibodies on cardiac allograft survival and response to soluble antigens in mice. Transplant Proc, in print

30) Orosz CG, van Buskirk A, Sedmak DD, Kincade P, Miyake K, Pelletier RP: Role of the endothelial adhesion molecule VCAM in murine cardiac allograft rejection. Immunol Lett 32: 7-12, 1992

31) Orosz CG, Ohye RG, Pelletier RP, Buskirk AM, Haung E, Morgan C, Kincade PW, Ferguson RM: Treatment with anti-vascular cell adhesion molecule 1 monoclonal antibody induces long-term murine cardiac allograft acceptance. Transplantation 56: 453-460, 1993

32) Lenschow DJ, Zeng Y, Thistlethwaite JR, Montag A, Brady W, Gibson MG, Linsley PS, Bluestone JA: Long-term survival of xenogeneic pancreatic islet grafts induced by CTLA4Ig. Science 257: 789-792, 1992

33) de Fougerolles A, Stacker S, Schwarting R, Springer T: Characterization of ICAM-2 and evidence for a third counter-receptor for LFA-1. J Exp Med 174: 253-267, 1991

34) Mueller D, Jenkins M, Schwartz R: Clonal expansion versus functional clonal inactivation: a cos-

timulatory outcome of T cell antigen receptor occupancy. Annu Rev Immunol 7: 445-480, 1989
35) Schwartz RH: A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy. Science 248: 1349-1356, 1990
36) Kang S, Beverly B, Tran A, Brorson K, Schwartz RH, Lenardo MJ: Transactivation by AP-1 is a molecular target of T cell clonal anergy. Science 257: 1134-1138, 1992
37) van Seventer GA, Shimizu Y, Horgan KJ, Shaw S: The LFA-1 ligand ICAM-1 provides an important costimulatory signal for T cell receptor-mediated activation of resting T cells. J Immunol 144: 4579-4586, 1990
38) Nojima Y, Humphries MJ, Mould AP, Komoriya A, Yamada KM, Schlossman SF, Morimoto C: VLA-4 mediates CD3-dependent CD4+T cell activation via the CS1 alternatively spliced domain of fibronectin. J Exp Med 172: 1185-1192, 1990
39) Shimizu Y, van Seventer GA, Horgan KJ, Shaw S: Roles of adhesion molecules in T-cell recognition: fundamental similarities between four integrins on resting human T cells (LFA-1, VLA-4, VLA-5, VLA-6) in expression, binding, and costimulation. Immunol Rev 114: 109-143, 1990
40) Harding FA, McAurthur JG, Gross JA, Raulet DH, Allison JP: CD28-mediated signalling co-stimulates murine T cells and prevents induction of anergy in T-cell clones. Nature 356: 607-609, 1992

(5. 12. 21 受稿)