

綜 説

新たな免疫応答統御機構をめざして

鍛冶 良一¹⁾ 矢野 明彦²⁾

1) 信州大学医学部第二内科学教室

2) 信州大学医学部寄生虫学教室

TOWARDS THE NEW REGULATORY MECHANISM OF IMMUNE RESPONSIVENESS BY IDIOTYPE-ANTI-IDIOTYPE IMMUNE NET WORK

Ryoichi KAJI and Akihiko YANO

1) Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

2) Department of Parasitology, Shinshu University School of Medicine

Key words; 免疫応答統御機構 (regulatory mechanism of immune response)

Ir 遺伝子 (immune response gene)

抗原呈示細胞 (antigen presenting cell)

I はじめに

18世紀末, Edward Jenner は痘瘡流行時に牛を扱っている人が痘瘡に罹患しにくいことに着目し, 牛痘に罹患することが痘瘡の予防に関与しているのではないかと考えた。そして, 彼は初めてヒトに牛痘を接種して, 痘瘡の予防に成功した。また19世紀末に, Louis Pasteur はニワトリコレラ菌を継代培養して弱毒菌株を樹立し, この弱毒菌を抗原としてニワトリに免疫することにより, コレラを予防することに成功した。すなわち, 病原体の弱毒菌ワクチンの開発に成功したのである。さらに同じころ, Behring と北里はジフテリア菌および破傷風菌から出される毒素を中和する抗毒素を発見した。後にこの抗毒素はこれらの菌由来の毒素に対する抗体であることがわかった。

これらの仕事に代表される古典的免疫学は臨床医学に多大な貢献をしてきた。ところがここ20年の間に, 免疫学は急速な発展と変貌を遂げたのである。その大きい流れの1つは, 免疫担当細胞の発見とその機能の解析であり, さらに現代免疫学の主流となっている免

疫遺伝学の発展である。免疫担当細胞の発見の1つのトピックスは抗体産生を担うB細胞と移植の際に拒絶反応をおこすT細胞に大別されたことである。T細胞はさらにB細胞の抗体産生を助けるヘルパーT細胞, このヘルパーT細胞を抑制するサプレッサーT細胞に分類された。またツベルクリン反応でみられる遅延型過敏反応 (delayed type hypersensitivity, DTH) をおこすDTHエフェクターT細胞, 腫瘍や移植の拒絶反応に関与するキラーT細胞など, 種々のT細胞サブセットが免疫生物学的機能から細分された。そして, T細胞サブセット特有のマーカーも発見され, 機能的分類のみならず, 前述のT細胞サブセットが独立したクローンとして存在することが解明された。その結果, これらのさまざまな免疫担当細胞によって構成されている免疫応答機構の解析が急速に進み, 免疫担当細胞間相互作用の解析がなされた。さらには免疫応答性が遺伝的に統御されていることを示す報告が出された。そして1970年代にはいり, この免疫応答性を統御している遺伝子は免疫応答遺伝子 (immune response gene, Ir gene, Ir 遺伝子) と名づけられた。さら

に Ir 遺伝子が主要組織適合抗原遺伝子複合体に連鎖して存在していることが解明された¹⁾。

この綜説では、免疫担当細胞発見の経過および免疫担当細胞間相互作用とその統御機構について述べ、さらに現代免疫学の大きな問題として残されている Ir 遺伝子による免疫応答統御機構について、我々の研究成果を踏まえながら述べてみたい。

II 免疫担当細胞の発見と抗体産生機構について

抗体はどのような器官あるいは細胞によって産生されるのであろうか。この疑問に対する解明の過程で T 細胞と B 細胞が発見されたのである。

Glick はニワトリの総排泄孔近くにあるファブリキウス嚢を摘出すると抗体産生が低下することを発見した²⁾。このファブリキウス嚢由来のリンパ球は B リンパ球 (bursa fabricius derived lymphocyte, B 細胞) と呼ばれるようになった。一方, Aspinall はファブリキウス嚢を摘出したニワトリが皮膚移植を拒絶するが、しかし胸腺を摘出したニワトリでは皮膚が長期付着することを発見した³⁾。この事実は抗体産生細胞 (B 細胞) とは異なる機能をもつリンパ球が存在していることを示した。このリンパ球は胸腺由来リンパ球 (thymus derived lymphocyte, T 細胞) と名づけられたのである。

ところで、抗体産生の際にはこれら B 細胞と T 細胞との細胞間相互作用の必要ことが解明された。Miller と Mitchell はマウスを用いて抗体産生には B 細胞のみならず T 細胞の共存が必要であることを解

明した。図 1 に示すように、彼らは新生児期に胸腺摘出術を行い T 細胞の欠如したマウスを作った。このマウスには B 細胞は存在するが、抗原 羊赤血球 (sheep red blood cell, SRBC) で免疫しても抗体を産生できなかった。そこで T 細胞源として胸腺細胞を移入し、同時に抗原 SRBC で免疫すると、このマウスは抗 SRBC 抗体を産生できるようになった。これらの実験結果から、抗体産生には B 細胞のみならず T 細胞も必要であり、T 細胞には B 細胞を抗体産生細胞である形質細胞 (plasma cell) に分化させる作用があるのではないかと考察された⁴⁾。

さらに, Raff, Schimpl と Wecker によって、B 細胞から形質細胞に分化させる働きを持つ T 細胞について研究が進められた。Raff は、それ自身だけでは抗体産生を引き起こせない小分子であるハプテン (haptent: たとえば (4-hydroxy-3-iodo-5-nitrophenyl, NIP) と担体 (carrier) と呼ばれる大分子であるさまざまな蛋白、たとえばトリ γ-グロブリン (chicken γ-globulin, CGG) などを結合したハプテン-キャリアー抗原を用いて、ヘルパー T 細胞活性のより詳細な解析を進めた。彼のモデルのエッセンスは図 2 のようになる。NIP-CGG で免疫したマウスの脾細胞を X 線照射したマウスに移入して、NIP-CGG で追加免疫すると、抗 NIP 抗体が産生されるが、脾細胞を抗 Thy1 抗体 (T 細胞特異的抗体) と補体で処理して T 細胞を除くと、NIP-CGG で追加免疫しても抗 NIP 抗体は産生されない。しかしこの T 細胞を除いた脾細胞とともに、CGG で免疫したマウスの

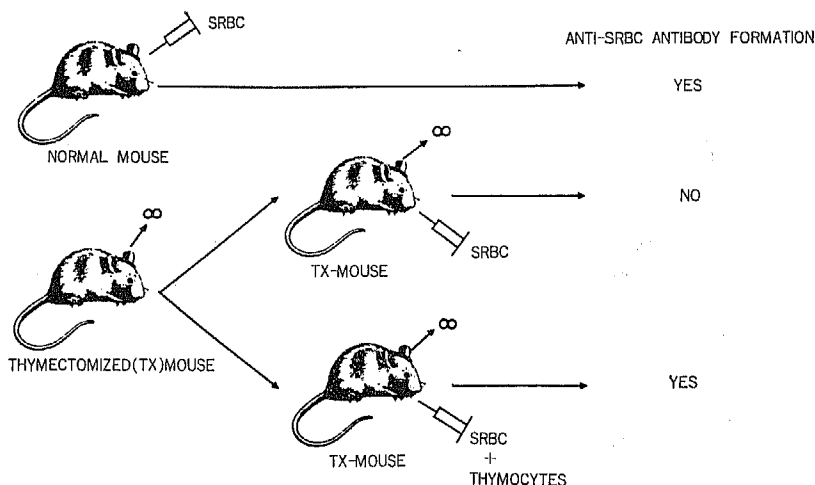


図 1 抗体産生における T 細胞・B 細胞共同作用

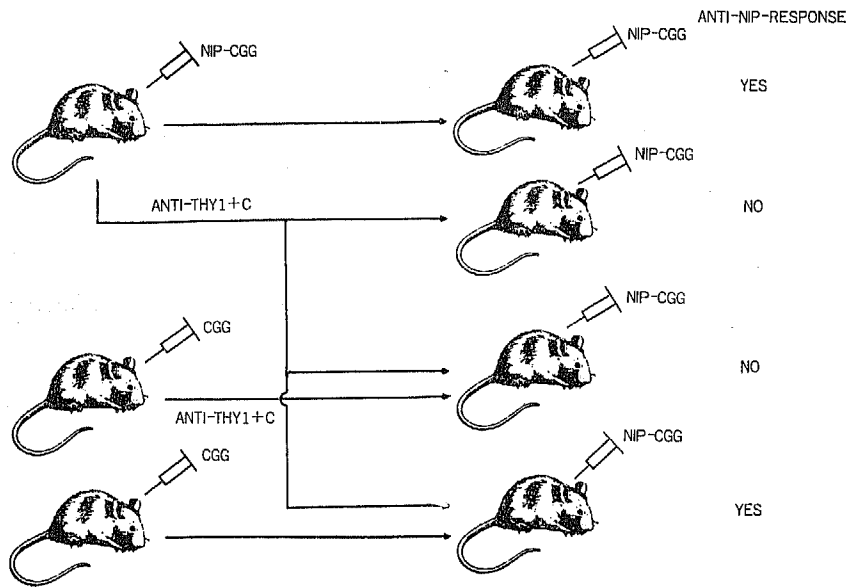


図2 抗体産生におけるキャリアー特異的、ヘルパー細胞がT細胞であることを証明する実験模式図

脾細胞を移入し NIP-CGG で追加免疫すると抗 NIP 抗体は再び産生されるようになる。しかし CGG で免疫したマウスの脾細胞を抗 Thy1 抗体と補体で処理してT細胞を除いておくと、NIP-CGG で追加免疫しても抗 NIP 抗体は産生されない。この結果は、キャリアーを認識したヘルパー細胞がT細胞であることを示している⁵⁾。

ところで、もし抗原が生体内に出現し、その抗原に対する抗体がとどまることなく産生し続けられたならば、多発性骨髄腫のように高蛋白血症となり、生体のホメオスタシスは崩れてしまうことになる。この抗体産生に対して抑制的に作用する免疫担当細胞としてサプレッサーT細胞が証明された。Gershon らによって最初にサプレッサーT細胞が発見された⁶⁾。さらにサプレッサーT細胞は Tada らによって独自に解析が進められ、抗原特異的に働くさまざまな抑制性T細胞および抑制性T細胞サーキットの解明へと進んでいったのである⁷⁾。

さらに、抗体産生における免疫担当細胞にはB細胞、T細胞のほかにはマクロファージがある。マクロファージによる免疫への関与を最初に唱えたのは Metchnikoff である。1886年、彼は腹腔内に異物を貪食する大型細胞すなわちマクロファージを発見したのである。この発見以後、マクロファージはその貪食作用という

側面からその解析が進められた。一方、マクロファージが抗体産生の免疫応答機構に関与していることを証明したのは Fishman である。彼は *in vitro* の抗体産生反応において、リンパ組織細胞からガラスに付着する細胞すなわちマクロファージを除くと、抗体産生能が低下することを報告した。そしてマクロファージを除いたリンパ球にマクロファージを加えると抗体産生能が回復することを発見した⁸⁾。すなわち、マクロファージが抗体産生にB細胞やT細胞とともに必須の細胞であることを証明したのである。しかしながら、抗体産生におけるマクロファージの役割の解析はそれ以後はあまり進められずにいた。そして次に述べる Ir 遺伝子の発見までは、免疫応答機構において、単なるアクセサリ細胞として甘んじていたのである。

III 免疫応答遺伝子 (immune response gene, Ir 遺伝子) の発見

Biozzi らは異種動物の赤血球でマウスを免疫すると、高い抗体価を示すマウス (high responder) から低い抗体価を示すマウス (low responder) までいることに着目して、high responder と high responder, low responder と low responder との継代交配を続け、16世代で high responder と low responder の2群のマウスを作った。すなわち、抗

表1 免疫応答遺伝子 (Ir-遺伝子) が主要組織適合抗原複合体 (MHC) に連鎖して存在することを示す実験結果

MHC	Mouse	Antigen		
		(T, G)-A-L	(PHE, G)-A-L	GAT
H-2 ^a	A, B10.A, A/SnSf	LOW	HIGH	HIGH
H-2 ^b	C57BL/6, C3H.SW, A.BY	HIGH	HIGH	HIGH
H-2 ^k	C3H, B10.BR, AKR, CBA	LOW	HIGH	HIGH
H-2 ^d	BALB/c, B10.D2, DBA/2J	INT. MEDIA	HIGH	HIGH

HIGH : high responder

INT. MEDIA : intermediate response

LOW : low responder

体産生能が遺伝することを示したのである⁹⁾。このような免疫応答性の遺伝的統御はさらに純系マウスを用いて、その解析が進められた。くしくも Snell と Stimpfling らにより純系マウスの開発が進められていた。そして彼らは皮膚などの移植の際にその移植の可否を決定する抗原決定基を形成する主要組織適合抗原遺伝子複合体 (major histocompatibility complex, MHC) における純系マウスを確立した。この MHC はマウスでは第17番目の染色体上にあり、H-2 と名づけられた。このような時代的背景のもとに、1972年 McDevitt と Benacerraf は免疫応答性を統御する Ir 遺伝子がこの MHC に連鎖して存在することを発見した。彼らは Snell や Stimpfling らの純系マウスに合成ポリペプチドを抗原として免疫してその抗体産生能を調べた。その結果、マウスの系により高応答性を示すものから低応答性を示すものまで免疫応答の多様性が見られた。そして応答性によりマウスを分類してみると、応答性は MHC による分類と一致したのである (表1)¹⁾。たとえば互いに皮膚移植可能な C57BL/6 と A.BY はともに tyrosine, glutamic acid, alanine, lysine, phenylalanine よりなる合成ポリペプチド抗原 (T, G)-A-L や (Phe, G)-A-L に対して高応答性 (high responsiveness) を示し抗体産生をおこす。一方、C3H と B10.BR はやはり互いに皮膚移植が可能なこの二種のマウスとともに (T, G)-A-L に対しては低応答性 (low responsiveness) を示すが (Phe, G)-A-L に対しては高応答性である。このようにさまざまな純系マウスの、さまざまな合成ポリペプチド抗原に対する免疫応答性を解析することにより、Ir 遺伝子が MHC に連鎖して存在することを証明したのである。

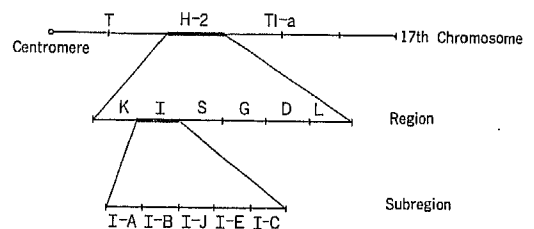


図3 マウス主要組織適合抗原複合体 H-2 模式図

後になって、マウスの Ir 遺伝子は図3に示されるように H-2 内に存在することがわかった。すなわち H-2 は K 領域と D 領域との2つの遺伝子群よりなると考えられていたが、Ir 遺伝子がこの K 領域と D 領域との間に存在することがわかり、Ir 遺伝子の存在する領域を I 領域と名づけたのである。このように、免疫応答の多様性によって発見された Ir 遺伝子の発現形式および免疫応答統御機構の解析という大きい流れが免疫学のなかに生まれたのである。

VI Ir 遺伝子の発現機序の追求

Ir 遺伝子発現の解析の第一歩はまず Ir 遺伝子が存在する I 領域遺伝子によって作られた遺伝子産物の発見からはじまった。David らおよび Hauptfeld は、I 領域のみが異なるマウスの組合せで互いに免疫し合うことにより、I 領域の遺伝子産物 (Ia 抗原, I region associated antigen) に対する抗体を作ることに成功したのである。David らは、A.TH マウスと A.TL マウスとの脾細胞を抗原として用いて互いに免疫することにより、免疫原に用いた脾細胞を補

表2 I領域遺伝子産物 (Ia 抗原) に対する抗 Ia 抗体の作製

Mouse	H-2			Anti-serum
	K	I	D	
A. TH	s	s	d	A. TH anti-A. TL =anti-I ^k
A. TL	s	k	d	A. TL anti-A. TH =anti-I ^s
B10. AQR	q	k	d	B10. AQR anti-B10. T(6R) =anti-I ^q
B10. T(6R)	q	q	d	B10. T(6R) anti-B10. AQR =anti-I ^k

表3 マクロファージ-T細胞間相互作用の遺伝的統御

Tcell	Macrophage (APC)	Cell interaction
Strain 2	Strain 2	Yes
	Strain 13	No
	(ST.2 × ST.13)F ₁	Yes
Strain 13	Strain 2	No
	Strain 13	Yes
	(ST.2 × ST.13)F ₁	Yes
(ST.2 × ST.13)F ₁	Strain 2	Yes
	Strain 13	Yes
	(ST.2 × ST.13)F ₁	Yes

体の存在下で殺す抗体を得たのである¹⁰⁾。また Hauptfeld は同じように I 領域のみが異なる B10. AQR マウスと B10. T(6R) マウスを用いて抗 Ia 抗体の作製に成功した¹¹⁾ (表2)。これらの抗 Ia 抗体は主に B細胞を殺すことがわかった。しかしながら、B細胞のもつ Ia 抗原の機能は未解決の問題として残されている。現在、Ia 抗原はT細胞の一部およびマクロファージの一部にも存在していることが証明されている。

この Ia 抗原の発見とほとんど期を一にして、Fishman 以後あまり免疫応答への関与について解析されていなかったマクロファージが、再び重要な免疫担当細胞として登場してきた。それは、Ir 遺伝子がマクロファージ-抗原特異的T細胞間相互作用に関与する可能性が検討され始めたからである。Ir 遺伝子とマクロファージ-T細胞間相互作用の解析は、She-

vach と Rosental によって進められた。彼らは純系モルモットである strain 2, strain 13 を用いてマクロファージ-T細胞間相互作用における遺伝的統御を解析した。すなわち、strain 2, strain 13 の抗原特異的T細胞は同系のマクロファージのみによって活性化されることを示したのである (表3)¹²⁾。この事実は、Ir 遺伝子がマクロファージ-T細胞間相互作用を統御していることを強く示唆している。

さらに Yano らは、詳細な遺伝的解析を行うために、マウスを用いて研究を進めた。合成ポリペプチド [poly (Glu⁶⁰ Ala⁸⁰ Tyr¹⁰), (GAT)] 抗原に対する抗体産生を統御する Ir 遺伝子 (Ir-GAT) は I 領域に存在していることが解明されていた。筆者らは、マクロファージに代表される Ia 抗原陽性細胞と GAT 特異的T細胞が I 領域に共通の遺伝子をもつ場合のみ、細胞間相互作用がおき、T細胞の活性化がおこることを発見した¹³⁾。このように抗原特異的T細胞を活性化する能力をもつ Ia 抗原陽性細胞を抗原呈示細胞 (antigen-presenting cell, APC) と名づけたのである¹⁴⁾。彼らは、さらに GAT に対して高応答性のマウスと低応答性のマウスとの交配によって得た GAT 特異的 F₁ T細胞は F₁ および高応答性の親由来の APC によってのみ活性化され、低応答性の親由来の APC によっては活性化されないことを示した¹³⁾。このことは、T細胞に対する APC のT細胞活性化能力こそが Ir 遺伝子の機能であると考えられた。

最近、Ir 遺伝子が APC に表現されていることを示唆する証拠が報告されるようになってきた¹⁵⁻¹⁷⁾。また Ia 抗原に対する抗体によって APC と抗原特異的T細胞との相互作用が阻止されることから¹⁸⁾¹⁹⁾、APC がもつ Ia 抗原がT細胞の活性化に重要な働きをしていることが示唆されている²⁰⁾²¹⁾。矢野は Ir 遺伝子が表現されている APC の免疫応答機構における機能として、APC がさまざまなT細胞クローンの中からある特定のクローンを選択的に誘導することができることを証明した²²⁾。すなわち、図4に示すように、抗原ジニトロフェノール化卵白アルブミン (DNP-OVA) に対して共に高応答性であるマウス C57BL/6(B6) と A/J(A) とを交配した (B6×A)F₁ マウスを DNP-OVA で免疫し、この F₁ T細胞を F₁ および両親である B6 あるいはAの APC と培養する。このようにして選択した F₁ T細胞を再び活性化させる際に DNP-OVA を認識させた F₁, B6, A の APC とそれぞれ作用させて、選択的T細胞の活性化を調べた。

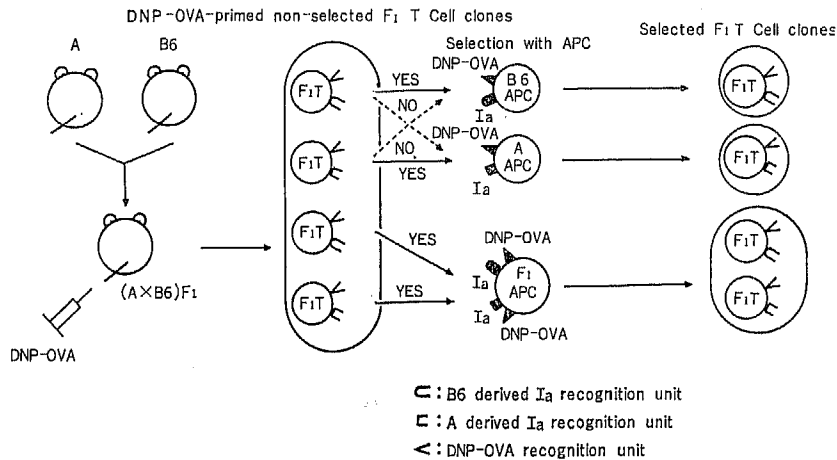


図4 両親由来の抗原提示細胞がもつ遺伝的マーカーの特異性によってF₁ T細胞を選択する実験模式図

表4 両親由来の抗原呈示細胞がもつ遺伝的マーカーの特異性による F₁ T細胞の選択

APC	F ₁ の APC で選択した F ₁ T細胞		B6 の APC で選択した F ₁ T細胞		A の APC で選択した F ₁ T細胞	
	CPM	ΔCPM	CPM	ΔCPM	CPM	ΔCPM
F ₁ (－)	8,600±2,100		4,200±600		4,600±100	
(＋)	43,800±2,700	35,200	55,000±1,300	50,800	29,000±100	24,400
B6 (－)	5,600±100		11,600±300		4,700±40	
(＋)	29,400±600	23,800	80,700±3400	69,100	5,800±300	1,100
A (－)	3,500±200		1,800±200		3,800±40	
(＋)	23,300±1,500	19,800	6,500±200	4,700	55,700±600	51,900

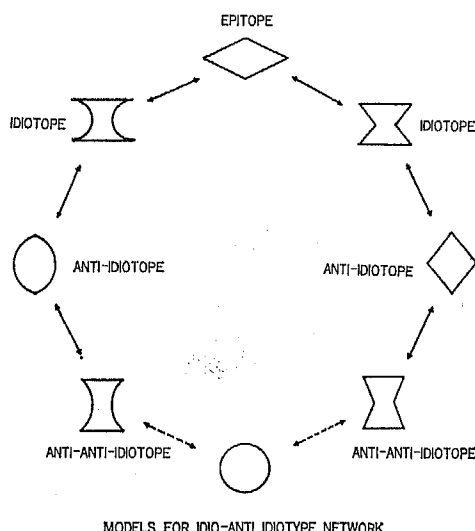
(-) は抗原をパルスしない APC を加えたことを, (+) は DNP-OVA をパルスした APC を加えたことを示している。

その結果、表4のように、F₁ T細胞は、抗原とともに親のどちらか一方の遺伝的マーカーをも認識していることが示された。すなわち、抗原だけでなく APC に表現されている遺伝子マーカーでも T細胞を選択できることを示した。この結果は、Ir 遺伝子が APC に表現されていることを強く示唆したのである。しかし Ir 遺伝子が APC の T細胞活性化にどのように関わりあっているのか、また T細胞に Ir 遺伝子が発現されているか否かはまだ解明されていない。

V 新たな免疫応答統御機構

今まで述べた様にT細胞がただ単に抗原，たとえばDNP-OVA を認識しているのみでなく自己 (self)

である APC 上の Ia 抗原を認識していることが解明された。このことは、未だ現代免疫学の大きな謎である T 細胞レセプターは何なのかという疑問に光明を与えたのである。それともう 1 つ大きな概念がこれらの結果から出されたのである。それは Pasteur から始まった免疫学は、生体さらに免疫担当細胞が外来の抗原を認識し、それに反応すると考えられてきた、しかし外来由来の抗原のみならず、その生体に対しても免疫反応は惹起されており、この生体に対する免疫反応こそ本来の役割なのではないかという考えである。ほかの生体反応系たとえばホルモンのフィードバック機構、神経系の刺激伝達・認識・反応機構で見られる様に、第一次の刺激すなわち抗原が生体の反応系に常に



MODELS FOR IDIO-ANTI IDIOTYPE NETWORK

図5 イデオタイプ-抗イデオタイプによる免疫応答ネットワークの模式図

関与しているという今までの考え方はむしろ不自然な様に思われるのである。

この疑問に対して興味ある仮説が出され、やがて idiotypic-anti-idiotypic による免疫応答統御機構の存在が追求され始めてきたのである。Jerne によって epitope (抗原と考えてよい) を認識する paratope は同時に生体内では idiotype として存在し、それを認識する anti-idiotypic set が存在し idiotype を統御する。さらにその anti-idiotypic に対して anti-anti-idiotypic が存在し、さらに、……、という network theory が出された²³⁾。しかし、この考え方では1つの epitope (抗原決定基) に対して無数のクローンが必要となり、実際には図5に示される idiotype-anti-idiotypic……のような circle network による免疫応答の統御機構が考えられる²³⁾。ともあれ、Jerne の仮説は抗体レベルで証明され、epitope すなわち抗原に結合するある抗体, idiotype や anti-idiotypic が発見されるに至ったのである²⁴⁾。さらには、抗体産生における統御機構にもこの概念は広がり、Yano らによって idiotype-anti-idiotypic によるヘルパーT細胞の統御機構が考えられ始めたのである²⁵⁾。すなわち APC によって生体がもつと考えられる約 $10^6 \sim 10^7$ のクローンの中からある特定のクローンを選択的に増殖、分化させることによってまず特定の免疫応答性が決定される。さらに APC によって増殖、分化したT細胞がもつ特異的抗原決定基(すな

わちイデオタイプ-レセプターと考えてよいだろう)を認識した抑制性T細胞が存在し、この細胞によって APC によって惹起された免疫応答を統御している可能性が示されたのである。

VI 今後の展望

それではこのような抑制性T細胞は実際の様にしてヘルパーT細胞に作用してその免疫活性を統御しているのであろうか。この問題に、我々はいくつか取り組んでおり、この抑制性T細胞がキラーT細胞であることが示唆されてきた。このことは、取りも直さず、今まで液性免疫あるいは細胞性免疫とに分けられていた免疫応答性が、生体内では有機的な絡み合いをして生体の恒常性を維持するという役割をもつと考えられるのであり、今後の研究発展が待たれる。

さらに、今まで主にマウスを用いて得られてきた研究成果はヒトに還元され始めている。大久保らはヒトにおいても PPD 特異的 DNA 合成T細胞を用いて APC の存在することを証明し²⁶⁾、さらに結核の病因にいかに関与しているのかということにその解析努力がなされている。また、前沢らは Vogt-小柳-原田病において melanocyte に対するキラーT細胞の存在を示唆している²⁷⁾。

1980年度のノーベル賞医学・生理学部門の対象となった“Ir 遺伝子の発見”は、実は未だその実体がわからず、多くの研究努力が続けられている。一方、Ir 遺伝子の発見、それによって引き起こされた免疫遺伝学の進歩は、正常のヒトにおける免疫応答の解析が進められ、ひいては病気の免疫学的解析、治療への努力が進められつつあるのが現状である。今後、基礎免疫学と臨床医学との有機的な network による免疫学の発展が望まれる。

なお、この綜説は信州大学医学部2年生植村一幸、伊藤卓郎、加園恵三、小池譲治、河野 仁、須原 聡、矢田 毅、黒柳隆之と昭和伊南総合病院眼科前沢信義先生らとの基礎演習における抄読会での内容を我々がまとめたものである。

稿を終えるにあたり、御援助を戴いた古田精市信州大学医学部第二内科学教授、小島莊明信州大学医学部寄生虫学教授に深謝いたします。

さらにこのすばらしい図や表を作製して下さった大橋敦子氏、村山孝子氏に心から感謝いたします。

文 献

- 1) Benacerraf, B. and McDevitt, O. : Histocompatibility linked immune response genes : A new class of genes that controls the formation of specific immune responses has been identified. *Science*, 175 : 273-279, 1972
- 2) Glick, B., Chang, T. S. and Jaap, R. G. : The bursa of fabricius and antibody production. *Poult Sci*, 35 : 224-225, 1956
- 3) Aspinall, R. L., Meyer, R. K., Graetzer, M. A. and Wolfe, H. R. : Effect of thymectomy and bursectomy on the survival of skin homografts in chickens. *J Immunol*, 90 : 872-877, 1963
- 4) Miller, J. E. A. P. and Mitchell, G. F. : Cell to cell interaction in the immune response : I. Hemolysin-forming cell in neonatally thymectomized mice reconstituted with thymus or thoracic duct lymphocytes. *J Exp Med*, 128 : 801-820, 1968
- 5) Raff, M. C. : Role of thymus-derived lymphocytes in the secondary humoral immune response in mice. *Nature*, 226 : 1257-1258, 1970
- 6) Gershon, R. K., Cohen, P., Hencin, R. and Liebhaver, S. A. : Suppressor T cells. *J Immunol*, 108 : 586-590, 1972
- 7) Tada, T., Taniguchi, M. and Takemori, T. : Properties of primed suppressor T cells and their products. *Transplant Rev*, 26 : 106-129, 1975
- 8) Fishman, M. : Antibody formation in tissue culture. *Nature*, 183 : 1200-1201, 1959
- 9) Biozzi, G., Asofsky, R., Lieberman, R., Stiffel, C., Mouton, D. and Benacerraf, B. : Serum concentration and allotypes of immunoglobulins in two lines of mice genetically selected for "high" or "low" antibody synthesis. *J Exp Med*, 132 : 752-764, 1970
- 10) David, C. S., Shreffler, D. C. and Frelinger, J. A. : New lymphocyte antigen system (Lna) controlled by the Ir region of the mouse H-2 complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 70 : 2509-2514, 1973
- 11) Hauptfeld, V. : Serological identification of an Ir-region product. *Science*, 181 : 167-168, 1973
- 12) Shevach, E. and Rosenthal, A. S. : Function of macrophages in antigen recognition by guinea pig T lymphocytes. II. Role of the macrophage in the regulation of genetic control of the immune response. *J Exp Med*, 138 : 1213-1229, 1973
- 13) Yano, A., Schwartz, R. H. and Paul, W. E. : Antigen presentation in the murine T lymphocyte proliferative response. II. Ir-GAT-controlled T lymphocyte responses require antigen-presenting cells from a high responder donor. *Eur J Immunol*, 8 : 344-347, 1978
- 14) Yano, A., Schwartz, R. H. and Paul, W. E. : Antigen presentation in the murine T-lymphocyte proliferative response. I. Requirement for genetic identity at the major histocompatibility. *J Exp Med*, 146 : 828-843, 1977
- 15) Erb, P. and Feldmann, M. : The role of macrophages in the generation of T-helper cell induction with soluble antigens. *J Exp Med*, 142 : 460-472, 1975
- 16) Singer, A., Cowing, C., Hathcock, K. S., Dickler, H. B. and Hodes, R. J. : Cellular and genetic control of antibody response *in vitro*. III. Immune response gene regulation of accessory cell function. *J Exp Med*, 147 : 1611-1620, 1978
- 17) Yamashita, U. and Shevach, E. M. : The histocompatibility restrictions on macrophage T-helper cell interaction determine the histocompatibility restrictions on T-helper cell B-cell interaction. *J Exp Med*, 148 : 1171-1185, 1978
- 18) Schwartz, R. H., David, C. S., Dorf, M. E., Benacerraf, B. and Paul, W. E. : Inhibition of dual Ir gene-controlled T-lymphocyte proliferative response to poly (Glu⁵⁰, Lys³⁵, Phe⁹)_n with anti-Ia antisera directed against products of either the I-A or I-C subregion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 75 : 2387-2391, 1978
- 19) Schwartz, R. H., Yano, A., Stimpfling, J. H. and Paul, W. E. : Gene complementation in

- the T-lymphocyte proliferative response to poly (Glu⁵⁵, Lys³⁵, Phe⁰)_n. J Exp Med, 149 : 40-57, 1979
- 20) Yano, A. : Characterization of the antigen-presenting cell in a murine T-lymphocyte proliferation assay. Fed Proc, 37 : 1469, 1978
 - 21) Schwartz, R. H., Yano, A. and Paul, W. E. : Interaction between antigen-presenting cells and primed T lymphocyte : An assessment of Ir gene expression in the antigen-presenting cell. Immunol Rev, 40 : 153-180, 1978
 - 22) 矢野明彦 : 免疫応答機構における抗原 Presenting 細胞の役割—抗原 Presenting 細胞による抗原特異的マウスT細胞の選択的活性化—. アレルギー, 28 : 1—12, 1979
 - 23) Jerne, N. K. : Towards a network theory of the immune system. Ann Immunol (Paris), 125 : 373-389, 1974
 - 24) Kuettner, M. G., Wang, A. and Nisonoff, A. : Quantitative investigation of idiotypic antibodies. VI. Idiotypic specificity as a potential genetic marker for the variable regions of mouse immunoglobulin polypeptide chains. J Exp Med, 135 : 579-595, 1972
 - 25) Yano, A., Kanamori, S., Taniguchi, M., Fujimoto, S. and Tada, T. : In "Suppression of antibody response by the cell recognizing antigen-specific helper T cell," Preud'Homme, J. L. and Hawken, V. A. L. (eds.), 4th International Congress of Immunology of the International Union of Immunological Societies, suppl. 2.5.19, Palais des Congres, Paris, 1980
 - 26) Ohkubo, Y., Kusama, S. and Yano, A. : Analyses of surface antigen of purified protein derivative (PPD) -specific human proliferative T lymphocytes and Ia antigen presenting cells. Fed Proc, 40 : 1033, 1981
 - 27) Maezawa, S., Kaji, R., Wakabayashi, S. Taniguchi, M. and Yano, A. : Killer T cells in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Fed Proc, 40 : 1042, 1981 (55.12.12 受稿)