

綜 説

T細胞およびT細胞由来可溶性因子による 抗体産生の調節

小 島 莊 明

信州大学医学部寄生虫学教室

REGULATION OF ANTIBODY PRODUCTION BY T CELLS AND THEIR PRODUCTS

Somei KOJIMA

Department of Parasitology, Faculty of Medicine,
Shinshu University

Key words: 抗体産生 (antibody production)

胸腺由来 (T) 細胞 (thymus derived (T) lymphocytes)

増強性細胞 (helper cells)

抑制性細胞 (suppressor cells)

可溶性因子 (soluble factor(s))

はじめに

周知のように、1960年代の半ばにおける免疫学の重要な発見の一つは、抗体産生には、胸腺由来リンパ球 (T細胞) と骨髄またはファブリキウス嚢由来リンパ球 (B細胞) との間に、何らかの相互作用がなければならないという事実の発見であろう。「何らかの」という意味は、その後の研究によって、そしてそれは今日もなお進行中であるのだが、この相互作用というものは、必ずしも単純なものではなく、たとえば、ある場合にはT細胞はB細胞に協力して抗体産生を増強し、ある場合には逆にそれを抑制する方向に作用するばかりでなく、それぞれのT細胞自体にも heterogeneity があり、それらの中で相互に作用し合い、一つのT細胞亜群が他のT細胞亜群に作用してその活性化を誘導する可能性まで示されてきているからである。また、B細胞がどのような機序でT細胞からの刺激を受けとり、抗体産生細胞へと分化していくかについても未だ不明の点が少ないからである。ただ、抗体産生というものが、マクロファージ (Mφ) (または antigen presenting cells) やB細胞を抜きにしては論じられないにしても、ほとんどの実験系におい

て、抗体産生の調節機構の主要な鍵を握っているものはT細胞であり、また、その機能は、T細胞から分泌される、または物理的に抽出可能な、可溶性物質によって媒介されていることは、多くの研究者が認めているところである。したがって、T細胞の特性なり、T細胞由来物質の性状を、現在の時点で整理・把握しておくことは、抗体産生機構に関心を抱く場合、極めて重要であろう。

そこで、本稿では、T細胞-B細胞相互作用の発見をもたらしたいいくつかの実験系と、現在、抗体産生機構において提唱されている主要なT細胞由来因子について概観してみたい。

増強性T細胞

In vivo における抗体産生に、少なくともT及びB細胞の2種類の細胞が必要であるという最初の直接的な証拠は、Claman ら (1966)¹⁾ による次のような実験成績から導き出された。すなわち、彼らは、胸腺細胞 (thymocyte) に抗体産生能があるのではないかとの予想を抱き、生理的条件下では働いている可能性のある "blood-thymus barrier" を除くため、正常マウスの胸腺を摘出して細胞浮遊液をつくり、これを致

死量のX線照射をした同系マウスに移入して、ヒツジ赤血球 (SRBC) で免疫し、数日後受容マウス脾臓中の抗体産生細胞を調べた。しかし、一度 SRBC で免疫しただけでは、抗体産生がおこらなかったため、初回免疫から3日後にもう一度抗原を投与し、さらに4日後に抗体を検出しようとしたところ、X線照射の影響で全ての個体が死亡してしまったのである。そこで、これを防止するために、正常骨髓細胞もあわせて移入したところ、今度はマウスが死ななかったのみならず、著明な抗体産生がみられた。そこで、この結果をもとに、もう一度実験系を組み直して、照射線量とマウスの系統をかえて同様の実験を試みたところ、胸腺細胞のみを移入した群では全く抗体産生が認められず、また、骨髓細胞のみを移入した群でもほとんど認められなかったのに対し、両者を混合して移入した群では、予想をはるかに上回った量の抗体産生が得られたのである。このことから、彼らは、両方の細胞の間にみられる協同作用は、骨髓細胞が抗体をつくり分泌する「効果」細胞の働きをし、胸腺細胞は何らかの方法で「補助」細胞として作用しているのであろうと推定した。このことはさらに、Miller と Mitchell (1967)⁶⁾ により、次のような実験によって、独立に確かめられた。すなわち、致死量のX線照射をしたマウスにおいて、あらかじめ新生時に胸腺摘出を受けていなければ、正常骨髓細胞を移入することによって、X線照射後2~4週間でSRBCに対する免疫応答能を回復することができるが、胸腺摘出を受けたものでは骨髓細胞移入によってももはや抗体産生が認められなかったのである。

一方、*in vitro* でも、脾臓のフラグメントを用いる時代を経て、培養液中にバラバラにした浮遊細胞を用いて抗体産生をおこさせることが可能となった結果^{3) 4)}、まず、SRBC に対する抗体産生には、マウス脾細胞中に含まれているプラスチックシャーレ付着性のMφと、非付着性のリンパ球との両者が必要であること⁵⁾、さらに、非付着性の細胞を胸腺摘出マウスの脾臓から得た場合には、正常動物のMφが存在しても反応がみられないが、胸腺移植動物から得た場合には反応することから、少なくとも3種類の細胞群が抗体産生に必要であることが明らかとなった⁶⁾。

このように抗体産生機構を細胞レベルで明らかにしようとする試みは、免疫化学の進歩と相俟って一層発展した。というのは、化学構造の明らかなハプテン基に対する特異的な免疫応答を惹起することが可能となり、したがって、その抗原決定基に対して特異的に反応する細胞の解析が容易になったからである。そして、細胞レベルでの解析のきっかけとなったのは、Ovary と Benacerraf (1963)⁷⁾ による“担体効果”(carrier effect) の発見である。すなわち、ハプテン結合蛋白抗原を用いて動物を免疫する場合、ハプテン基に対する2次免疫応答は、1次免疫に用いたと同じハプテン-蛋白結合物を使用した場合にのみ得られるという事実である。こうして、抗体産生には、ハプテン基と担体部分との両者が免疫担当細胞によって認識されねばならないことが明らかとなった。このことを最も鮮かに示したのは、Mitchison (1969)⁸⁾ の“3-mouse experiment”と呼ばれる実験モデルである(図1)。図に示すようにあらかじめハプテン基 NIP

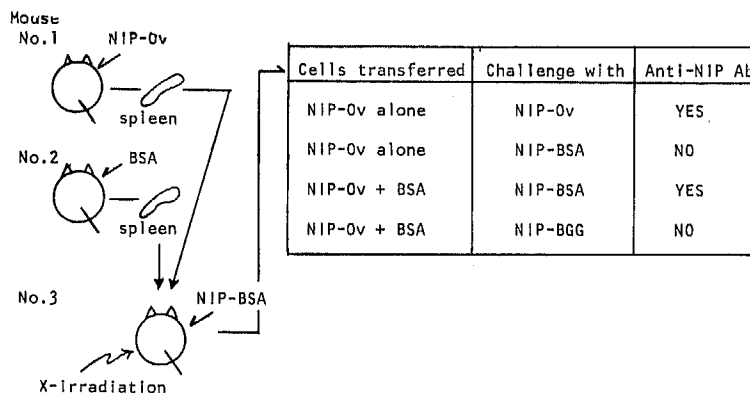


図 1

細胞移入実験のモデル
[Mitchison (1969)⁸⁾ を改変]

(4-hydroxy-3-iodo-5-nitrophenylacetic acid) を結合させた卵白アルブミン (Ov) で免疫したマウス (No.1) の脾細胞のみを、X線照射したマウス (No.3) に移入し、NIP-Ov で2次免疫を行うと、抗 NIP 抗体の産生がみられるが(担体効果)、No.1 のマウスを免疫するのに用いたのとは異なるハプテン結合抗原 (NIP-bovine serum albumin, BSA) で2次免疫した場合には、2次応答はみられない。しかし、その際、BSA で免疫したマウス (No.2) の脾細胞を No.1 の細胞と共に移入し、NIP-BSA で免疫すると、完全な2次免疫応答が得られる。この反応は、担体となる蛋白抗原に極めて特異的であって、免疫に用いたのとは無関係なハプテン蛋白結合物 (たとえば NIP-BGG) で2次免疫をしても、ほとんど抗体産生はおこらない。この実験から、抗ハプテン抗体を最大限に産生させるためには、ハプテンに反応する細胞は、担体に特異的に反応する細胞の協力を必要とすることが明らかとなった。さらに、担体特異的な細胞を抗 θ 血清と補体であらかじめ処理した後に細胞移入実験を行うと、抗体産生がおこらないことから、この担体特異的な補助 ("helper") 細胞は、胸腺由来細胞にほかならないことが証明された⁹⁾。その後、ハプテン結合蛋白またはハプテン結合 SRBC を用いて、*In vitro* で抗ハプテン抗体を産生させることが可能となり、後述のように、この系を用いて、各種の細胞をミリポア膜を隔てて分離した状態に置き、それぞれに由来する可溶性物質の生物学的活性を検討することも行われるようになった¹⁰⁾。

抑制性 T 細胞

抗体産生の調節には、産生されてくる抗体の免疫グロブリンクラス決定、抗体の親和性の変化などの問題も含まれている筈であるが、ここではT細胞の機能をみる上で最も著しい効果の認められる抗体産生を抑制する細胞の存在について述べてみたい。

抗体産生を増強する機構があるなら、生体が homeostasis を保っていることからみて、それを抑制的に調節する機構も存在することが予想される。事実、抗体産生に抑制性細胞が機能している可能性は、肺炎双球菌由来多糖体 SⅢ に対する抗体産生が、マウスにおいて、抗リンパ球血清を投与すると増強されることや¹¹⁾、SRBC に対する免疫寛容の研究¹²⁾、において示された。

より明確な証拠は、Tada らによるラットの IgE 抗体産生に関する一連の研究によって明らかにされた¹³⁾。

すなわち、DNP (2, 4 dinitrophenyl) 結合蛔虫抗原 (DNP-Asc) と百日咳ワクチンでラットを免疫する際、適当な時期にX線照射 (400 R)¹⁴⁾、胸腺あるいは脾臓の摘出¹⁵⁾、または抗リンパ球血清の投与¹⁶⁾などを行うことにより、これらの処置をしなかった対照群と比較して、抗 DNP IgE 抗体産生に増強がみられ、かつ、それは高いレベルで持続した。さらに、このようなラットに、DNP-Asc, Asc, あるいは、DNP-BSA のいずれかで hyperimmune にしたラット、または正常動物の胸腺細胞ないし脾細胞を移入すると、DNP-Asc または Asc 免疫動物の細胞のみが抑制効果を示し、IgE 抗体価は急速に減少した¹⁷⁾。このような担体特異的T細胞による抑制効果は、それを移入する時期によって、IgG あるいは IgM 抗体産生にそれぞれ異なった現われ方をすることも見出された¹⁸⁾。

ところで、合成アミノ酸 terpolymer, L-glutamic acid-L-alanine-L-tyrosine (GAT) に対する免疫応答は、主要組織適合抗原を規定する遺伝子座の複合体 (major histocompatibility complex, MHC) に関連した免疫応答遺伝子によって制御されているが¹⁹⁾、最近、Kapp ら (1974) は、GAT を抗原として用い、responder マウスでは *in vivo* でも *in vitro* でも抗 GAT IgG 抗体が産生されるが、nonresponder では、メチル化した BSA に GAT を結合させた GAT-MBSA で免疫しない限り、抗 GAT 抗体を産生しないことを見出した²⁰⁾。そればかりか、極めて少量の GAT であらかじめ免疫しておくことにより、non-responder では GAT-MBSA による GAT 特異的な抗体産生は抑制されること²¹⁾、さらに GAT で免疫した動物の脾細胞を混入することによって、正常マウス脾細胞の GAT-MBSA に対する反応を抑制できるが、この抑制効果は、GAT 免疫細胞を抗 θ 血清と C で処理することにより失われることを示し、nonresponder マウスにおける非応答性が抑制性T細胞によるものであることを明らかにした²²⁾。さらに、GAT をハト赤血球 (PRBC) に結合させて nonresponder を免疫すると、抗 GAT 抗体の産生を誘導することができるが、GAT 特異的抑制性T細胞はこれを抑制し、PRBC に対する plaque forming cell (PFC) 反応を抑制しない。このことは、GAT 特異的抑制T細胞の活性は、PRBC 特異的補助T細胞ではなく、GAT 特異的なB細胞に向けられていることを示唆するものである。しかし、GAT-MBSA で免疫するか、または、Mφ に結合させた GAT を投与することにより、

GAT 特異的補助細胞を nonresponder においても誘導することが可能であるので²³⁾、この抑制性T細胞の標的細胞は補助T細胞である可能性も残されている²⁴⁾。

以上述べたように、抗体産生を positive にも negative にも調節するT細胞亜群の存在することは明らかとなったが、これらの細胞のもつ機能が、神経細胞のようなシナプスのない T-B 細胞の間で、どのように伝達されるのか、不明の点が少ない。しかし、現在、多くの研究者は、T細胞の機能は、T細胞から分離可能な可溶性物質によって伝達されると考えているようである。しかし、可溶性物質について述べる前に、その産生にも深い関係のある抗体産生の遺伝制御について、以下に簡単に触れてみたい。

MHC に関連した抗体産生の遺伝制御

移植組織片が排除されるか否かは、主要組織適合抗原を決定する遺伝子複合体 MHC によって決定されているが、近年、この MHC に関連して、合成ポリペプチド抗原あるいは低濃度の蛋白抗原に対する免疫応答性を支配する遺伝子群が存在することが明らかにされ、免疫応答遺伝子 immune response (Ir) gene と呼ばれている²⁵⁾。マウスの場合、これらの遺伝子は、第17番目の染色体上にあって主要組織適合抗原 *H-2* の特異性を決定する遺伝子座 (locus) *H-2K* と *H-2D* (より正確には *H-2K* と *Ss-Slp*) との間に組み込まれており、*Ir-1* 遺伝子座と呼ばれる位置に存在している²⁶⁾。現在、最も新しいと考えられる (という

のは、この領域の研究はまさに日進月歩であるので) *H-2-Tla* 遺伝子複合体の染色体地図を示せば、図2の如くなる²⁷⁾。すなわち、*H-2* 複合体は、K, I, S, G, D の5領域 (region) からなり、I 領域はさらにいくつかの亜領域に分けられている。I 領域は、mixed lymphocyte reaction (MLR) の反応性を支配する遺伝子を含み、したがって、この領域の遺伝子によって、リンパ球の細胞膜の同種抗原性が決定されていることが、K及びD領域の同一な recombinant マウスを用いることによって明らかにされた。この同種抗原 alloantigen は、immune associated antigen (Ia 抗原) と呼ばれ、これらに対する抗血清の特異性を検討した結果、少なくとも2つの遺伝子座 *Ia-1* 及び *Ia-3* が分離され、それぞれ *I-A* および *I-C* (*E*, *C*, *F*) 亜領域のマーカーとされている。また、後に述べるように、抑制性T細胞およびその由来物質の研究から、*I-J* 亜領域を区別する *Ia-4* 遺伝子座の存在も明らかにされた²⁸⁾²⁹⁾。

これまでに報告されているところでは、種々の合成ペプチド抗原あるいは蛋白抗原に対する免疫応答を支配する *Ir-1* 遺伝子のほとんどは、*I-A* 亜領域に局在している。そして、免疫応答性は、X線照射した nonresponder に、*Ir* gene をもつ動物の免疫担当細胞をもって移しかえることができることから、この遺伝子は、免疫応答に関与する細胞レベルでその形質を発現しているものと考えられる³⁰⁾。

先に、GAT を抗原として用いた場合、少量の抗原で前処置することにより、nonresponder において

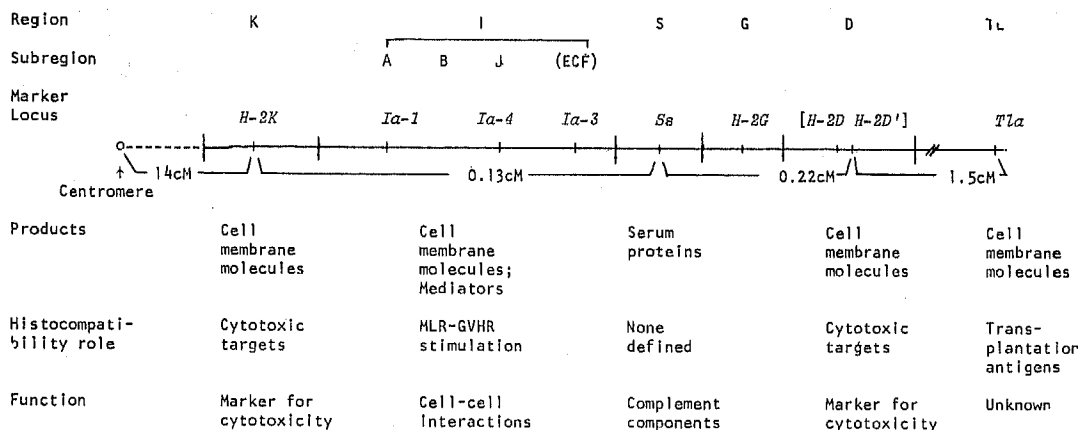


図 2 *H-2-Tla* 遺伝子複合体の産物と機能
[Shreffler (1977)²⁷⁾を改変]

GAT 特異的な抑制性T細胞が誘導されることを述べたが、同様の MHC 連関免疫応答は、L-glutamic acid と L-tyrosine のコポリマー (GT) に対してもみられ、GT-MBSA で免疫する前に、あらかじめ GT を投与することにより、GT 特異的な抑制性T細胞が誘導されて、IgG 抗体産生が抑制される。しかし、この抑制は、すべての系統のマウスにみられるのではなく、*H-2^{d, f, k, s}* では誘導されるが、*H-2^{a, b, q}* ハプロタイプのマウスにはみられない。そこで、いま、前者を suppressor 形質を有するもの、後者を nonsuppressor として、両者の間で F_1 マウスを得ると、suppressor 形質は優性遺伝するところから、この形質を支配する遺伝子は免疫抑制遺伝子 (Is gene) と呼ばれている³¹⁾。

抗体産生が、 $M\phi$ 、T細胞あるいはB細胞間の相互作用であるならば、それでは一体どの細胞に、これらの免疫応答遺伝子が表現されているのだろうか。この点に関して、T細胞の特徴的反応である細胞性免疫応答は Ir gene の存在なしにはおこり得ないこと²⁵⁾、また、Ir gene は、ハプテン担体結合物を用いた場合、担体部分に対する応答に関与していること²⁵⁾、そして nonresponder において抗体産生がおこらないことはB細胞ではなくT細胞に依存していること²⁰⁾、などから、MHC 連関 Ir gene は、主としてT細胞の機能の発現に関与しているものと考えられ、おそらくT細胞の抗原認識機構を支配しているものとされている²⁵⁾。しかし、免疫応答遺伝子のあるもの (*H-2* に連関していない場合もある) はB細胞レベルで表現されている例も報告されており³²⁾、さらに、Ia 抗原のあるものは確かにT細胞上のマーカーでもあるが、その特異性の多くはB細胞に表現されていること²⁷⁾、そして、Ia 抗原と免疫応答を支配する Ir genes との間には密接な連関があって、抗 Ia 血清は *in vitro* で Ir gene の支配下にある抗原に対する反応を抑制することも知られていること³³⁾、などを考え合わせると、免疫応答遺伝子の発現をT細胞のみに限定する必要はないであろう。事実、感作T細胞は、 $M\phi$ 結合抗原によって *in vitro* で刺激を受けて増殖するが、このとき抗原を "present" する $M\phi$ は、T細胞と *I-A* 亜領域において compatible であるとき、最も高い反応がみられることから、 $M\phi$ とT細胞の相互作用に Ir gene の産物が重要な役割を果しているものと考えられている³⁴⁾。いずれにしても、ここでは、ただ、T細胞の機能あるいはT細胞由来物質の活性を解析してい

く上で、Ir genes とその産物が重要な鍵を握っていることを指摘しておきたい。

T細胞由来可溶性因子

上に述べたように、非自己である抗原に対する抗体産生は、T細胞-B細胞相互作用の結果として捉えられるものであり、また、多くの場合、免疫応答遺伝子による制御を種々の細胞レベルで受けているわけであるが、 $M\phi$ を含めて、これらの細胞間の相互作用の機序については、今日もなおいろいろな方向から研究され、次々と新しい事実が明らかにされつつある。

Dutton ら (1971)¹⁰⁾ は、T-B 細胞間相互作用の機序として、次の4つの仮説を提出した。すなわち、

(1) 抗原濃縮説 (antigen concentration): T細胞はその表面に抗原を結合して、多数の抗原分子を濃縮し、B細胞表面の一群のレセプターに提供するというもので、B細胞表面の免疫グロブリンレセプターに構造上の変化がおこり、そのシグナルがB細胞を活性化すると考えられる。

(2) B細胞-T細胞の表面相互作用説 (surface interaction): このモデルでは、抗原は単に T-B 両細胞の間に、細胞表面の密接かつ十分な範囲の接触をおこさせるために役立つとするものである。

(3) キャリヤー抗体説 (carrier antibody): B細胞は、それ自身のレセプターからのシグナルと、T細胞上またはT細胞由来のレセプターからのシグナルの両者を受け取った場合にのみ活性化されるとする。

(4) T細胞由来伝達物質説 (thymus-derived mediator): この場合にも、B細胞の活性化には2つのシグナルが必要であり、第1のシグナルは、抗原とB細胞上の免疫グロブリンレセプターの結合によるもので、第2は、T細胞から分泌される化学伝達物質である。したがって、この説では、T-B 細胞が互に密着している必要はなく、化学物質が活性を失わずに到達できる範囲にB細胞が存在すればよいことになる。

これらの4仮説は、現在でも有効であるが、(1) から (3) までは、これにあてはまらない事実があるか (4) で説明できる場合もあり、多くの実験事実は、第4の説をより支持しているように思われる。そして、Dutton ら¹⁰⁾ の実験成績は、*in vitro* の抗体産生に著しい増強効果を与える抗原非特異的T細胞由来物質の存在を示すものであった。その後、種々の実験

系において、増強性及び抑制性T細胞因子が見出されたが、これらは、作用機序の面から2種類に大別できる。第1は、抗原特異的因子であり、因子の誘導に用いたのと同じ抗原に特異的な免疫応答の場で作用するものであり、第2は、抗原非特異的に作用する因子で、Dutton らの実験系のように、因子を産生させる刺激としては、alloantigen であってもよいし、あるいは感作に用いた抗原であっても、または mitogen によるものであってもよい。以下に、それらの主なものについて要約してみたい。

A. 増強性T細胞因子

1. IgT

Feldman ら³⁵⁾³⁶⁾は、抗原 (keyhole limpet hemocyanin, KLH) 特異的なT細胞をミリポア膜で仕切った Marbrook 培養器の一方に入れ、他方に DNP-flagellin で感作したB細胞を入れて、両者を抗原 DNP-KLH で刺激したところ、両者を同じ小室内で混合培養したときと同様の抗体産生が得られることを見出した。一方、KLH 感作T細胞の代わりに、faul rG (FrG) で感作したT細胞を入れても、さらには、B細胞の小室に他のT依存性抗原であるロバ赤血球を入れてB細胞を刺激しても、このような反応はおこらないことから、KLH 感作T細胞から抗原特異的な活性物質が分泌され、膜を通してB細胞に作用するものと考えられた。さらに、B細胞の側からMφを取り除くと抗 DNP 抗体産生がおこらないこと、KLH 感作T細胞由来物質は、抗 Ig カラムで吸収することにより活性を失うことなどから、この物質はT細胞に由来する 7s IgM すなわち IgT というべきものであり、抗原と結合してMφに吸着され、そのハプテン基がB細胞の分化を促進するように効果的に提供されるものと推論した。

2. Taussig らの因子

合成ポリペプチド (Tyr. Glu)-poly-D, L-Ala--poly-L-Lys ((T, G)-A--L) に対する抗体産生が、*Ir-1* gene によって支配されていることは知られていたが、Taussig らは、responder マウスの (T, G)-A--L 感作胸腺細胞をX線照射した同系マウスに移入し、さらに抗原刺激を与えた後その脾細胞を取り出して、*in vitro* で抗原と共に6~8時間培養することにより、上清中にT細胞におきかえ得る増強性因子が得られることを見出した³⁷⁾。この因子は *in vivo* でもその活性を発揮し、B細胞を同系マウスに移入し、

(T, G)-A--L で免疫する際、B細胞と共に混合して投与することにより、増強効果を与える。この因子について興味深い点は、(T, G)-A--L に対して responder である C3H.Sw (*H-2^b*) から、nonresponder である C3H/HeJ (*H-2^k*) から、増強性因子を得ることができるが、その作用は、responder のB細胞にのみ及ぼされて、nonresponder B細胞による抗体産生は増強されないという点である³⁸⁾。このことは先に MHC 連関 *Ir* gene の発現がどの細胞レベルで担われているかに関して述べたように、その発現はT細胞のみに限定されるものではなく、(T, G)-A--L に対する抗体産生の場合には、B細胞レベルで *Ir* gene の発現に欠陥のあることを示すものである。さらに、*H-2* 複合体内で遺伝子組み換えをおこさせた recombinant マウスを用いて、*H-2* の一定の領域または亜領域に対する抗血清を得ることができるが、このような抗血清で、この因子の活性が吸収されるか否か検討したところ、この因子は *I-A* 亜領域の産物であることが判明した³⁹⁾。その後、low responder にも、T細胞因子を産生できないもの、T, B両細胞のレベルで反応できないものなど、いろいろな組み合わせが存在し得ることが明らかとなった(表1)⁴⁰⁾。このことは、(T, G)-A--L に対する反応を司る *Ir* gene は2つあって、一つはT細胞因子(抗原に対するレセプター)に関係し、他の一つはB細胞上のアクセプターに関係していることを示唆する。そこで、2種類の low responder マウス、すなわち、C3H/HeJ 型の反応を示すマウス (*I/st, H-2^j*) と、B10.M との間で交配し F₁ マウスを得たところ、この F₁ は high responder となり、この仮説が確かめられたとしている⁴⁰⁾。

表 1 Cellular defects in the antibody response to (T, G)-A--L

Strain	<i>H-2</i>	Response	T cell factor	B cell response
C3H. Sw	b	High	Yes	Yes
C3H/HeJ	k	Low	Yes	No
B10. M	f	Low	No	Yes
SJL	s	Low	No	No

(Taussig and Munro (1976)⁴⁰⁾を改変)

3. 抗原非特異的増強因子

T細胞を alloantigen で刺激することにより、増強性因子が得られることは、Dutton ら (1971)¹⁰⁾に

よってはじめに証明されたが、その後、Schimpl と Wecker (1975) はこれについてさらに詳細な研究を行って、T cell-replacing factor (TRF) として記載しており⁴¹⁾、また、Katz からも同種抗原で感作されたT細胞を標的細胞と共に *in vitro* で培養して得られる上清中に増強性因子を見出し、allogeneic effect factor (AEF) と呼んでいる⁴²⁾⁴³⁾。TRF は、unprimed の細胞を用いており、また、ConA で刺激することによっても得られるのに対し、AEF は、たとえばA系の胸腺細胞をX線照射した同系マウスに移入し、これを2500R で *in vitro* 照射した (A × B) 系 F₁ マウス脾細胞で免疫して、"alloantigen-activated" T細胞をつくり、さらにこのT細胞を *in vitro* で F₁ 細胞と共に混合培養して得られるものである。また、TRF は、H-2 抗原をもっていないのに対し、AEF の活性は抗 Ia 血清で吸収することができるなど、種々の違いが認められる。

そのほか、後述するように、ある抗原で感作されたT細胞を、その抗原で *in vitro* で刺激することにより、別の抗原に対する抗体産生を増強する因子も得られている。

B. 抑制性T細胞因子

1. Tada らの TsF

Tada らは、その一連の研究において、感作T細胞及びその抽出物が、抗原特異的に IgG 抗体産生を抑制することを報告した¹⁸⁾⁴⁴⁾。すなわち、比較的大量の抗原 KLH で免疫したマウスから胸腺または脾細胞を得、これを DNP-KLH で免疫した同系マウスに、免疫後いろいろの時期に移入したところ、免疫と同時にまたは2日後に移入した群で、IgG 抗体産生が著明に抑制された。また、同様にこの抑制性T細胞から、超音波破砕によって得られた可溶性因子は、*in vivo* 及び *in vitro* の IgG 抗体産生を抑制し、その効果は、T細胞の感作に用いたと同じ抗原を担体とした DNP-担体結合物に特異的であった。その因子の分子量は35,000~60,000ダルトンの範囲にあり、その活性は抗 H-2 血清 (より正確には抗 I 血清) で吸収された⁴⁵⁾。その後、さらに、I 領域内の重鎖領域の異なるマウスを用いて検討した結果、TsF は新しい重鎖領域 (I-J) に存在する遺伝子の産物であることが明らかとなった²⁸⁾。I-J 重鎖領域の存在は、アロタイプ抑制性T細胞の表面抗原を支配する遺伝子座 (Ia-4) が、この位置に存在することからも確かめられている²⁹⁾。

それでは、Tada らの TsF の標的となる細胞は何であろうか。彼らのその後の研究によると、この問題はかなり複雑な様相を呈している。まず、TsF は、*in vivo* でも⁴⁵⁾、*in vitro* でも⁴⁶⁾、histoincompatible な系では効果を発揮せず、標的細胞も H-2 特に I-A および I-B (I-E を含む) 重鎖領域に存在する遺伝子によって支配される抗原性を TsF と共有していなければならないことが判明した。このことは、標的細胞の上に、この領域の遺伝子によって支配されるアクセプターを想定することにより説明がつくと考えられた。事実、A/J マウスは、TsF を産生できないが、A/J マウスの細胞は他の H-2 適合マウスの TsF を吸収し、しかも、その吸収能力は、細胞を抗 θ 血清と C で処理することによって失われることから、T細胞 (B細胞でも M ϕ でもなく) の表面に、このような遺伝子の支配を受けたアクセプターが存在することが示された⁴⁶⁾。

ところで、T細胞は、その機能の面からばかりでなく、T細胞表面の同種抗原 Lyt に関しても heterogeneity があることが知られており、これをマーカーとして、T細胞を、Lyt-1⁺、Lyt-23⁺、Lyt-123⁺ の3種のサブセットに分けることができる⁴⁷⁾。脾及びリンパ節細胞の混合した状態で、末梢T細胞中におけるこれらの比率は、それぞれ、30%、7%、50% であるという⁴⁷⁾。さらに、この抗原は、T細胞の分化に関係があるとされており、また、T細胞の機能に関しても、この抗原をマーカーとすることができる⁴⁸⁾。

また、T細胞は、ナイロンウールへの付着性によって、付着性細胞と非付着性細胞の2群に分けることができ、この方法によれば、非付着性細胞にはB細胞の混入が少なく、比較的純度の高いT細胞集団を得ることができる⁴⁹⁾。

そこで、Tada らは、これらのどのT細胞サブセットによって TsF が産生され、また、受容されるのかについて検討した⁵⁰⁾。その結果、TsF は、Lyt-23⁺ の細胞によって産生されること、また、ナイロンウール非付着性の KLH 感作T細胞 (Th₁, Ia⁻) は抗原 DNP-KLH の刺激により DNP-KLH 感作B細胞と協同して、抗 DNP IgG 抗体を産生するが、この系に TsF のみを作用させても抑制効果は認められず、少量の KLH 感作付着性細胞を混入して作用させた場合にはじめて抑制効果が出現することを見出した。また、この付着性細胞は、T細胞であり、TsF の donor との間に、同一の I-J 重鎖領域でコードされた遺伝子を

有している場合に、抑制効果が認められた。さらに、付着性細胞を、抗原 KLH の存在下で、KLH 特異的 TsF を加えて *in vitro* で 48 時間培養することにより、付着性細胞群に抑制性 T 細胞を誘導することができる ("induced T") が、このとき、培養後に、もし付着性細胞を抗 Lyt-23⁺ 血清と C で処理すると、抑制性細胞の活性は失われるのに対し、抗 Lyt-1⁺ 血清で処理しても、それは失われないことから、TsF が Lyt-123⁺ 細胞に働き Lyt-23⁺ に変えるか、あるいはまた、Lyt-123⁺ 細胞の存在下で Lyt-23⁺ 前駆細胞に作用して抑制性細胞を誘導するか、2つの可能性がある」と指摘している。

一方、TsF の場合と同様の方法で免疫したマウスの KLH 感作細胞 (Lyt-1⁺) から、増強性因子 (TaF) が得られることも明らかにされている⁵⁰⁾⁵¹⁾。TaF は、TsF と異なり、*I-A* 亜領域にコードされる遺伝子の産物であり、DNP-KLH 感作細胞の *in vitro* 二次応答において培養 2～3 日目に加えたときに、最大の増強効果を発揮する。*I-A* 亜領域には、主として B 細胞上の Ia 抗原を支配する *Ia-1* 遺伝子座が存在しているが、TaF は T 細胞表面のみに表現される産物であることから、*Ia-1* とは異なる *I-A* 内の新しい遺伝子座 (*Ia-6*) に位置する遺伝子の支配を受けているものと考えられる。TaF の標的細胞は、TsF のそれと同様、特異抗原に感作されたナイロンウール付着性の細胞であり、そのアクセプターは、TaF 産生細胞と同じ *I-A* 亜領域内の遺伝子の支配を受けている必要があるという。

しかし、これらの TsF あるいは TaF に関する研究の中で、抗原特異的な因子がナイロンウール付着性 T 細胞に作用した結果、"induce" された T 細胞は、特異的抗原 (KLH) の存在下で、抗原非特異的にも作用し、DNP-Ov に対する反応を抑制または増強することが示されている⁵⁰⁾。また、極めて最近の研究では、付着性増強性 T 細胞 (Th₂) (Lyt-1⁺, Ia⁺) の中に、*I-A* ではなく、*I-J* 亜領域遺伝子によってコードされている表面抗原を有する細胞が存在するとも報告されている⁵²⁾。もし、そうであるなら、第 1 の事実は、抗原特異的抑制因子 TsF は、付着性細胞の存在下で、Th₁ による増強効果を担体特異的に抑制すると共に、付着性細胞のあるサブセットを "induced suppressor T 細胞" に分化させ、抗原 KLH の存在下で polyclonal な抑制効果を発揮することになる。つまり、TsF は、KLH primed の付着性細胞に作用

するものであるから、その段階では特異的でなければならないので、polyclonal な抑制効果を発揮するものは、次の段階で付着性細胞から出てくる何者かであるのかも知れない。また、第 2 の事実は、増強性因子 TaF が *I-A* 亜領域の産物であり、かつ、*I-A* 亜領域の遺伝子によってコードされた表面抗原を有する Th₂ 細胞に作用するとした彼らの以前の成績⁵⁰⁾と考え合わせると、付着性細胞の一層の heterogeneity をうかがわせるものである。すなわち、付着性細胞のうち、増強性細胞 Th₂ と呼ばれるものの中に *I-A* あるいは *I-J* 亜領域遺伝子産物を表面抗原とするものがあり、前者及び後者の一部は、DNP-Ov+KLH という priming に用いたハプテンと担体が同一分子上にないような抗原刺激に反応して増強性効果を発現し、後者の一部は、Th₁ と同様、ハプテンと担体が同一分子上にある抗原 DNP-KLH に反応して、B 細胞と "cognate interaction" を示し、増強性効果を発揮することになる。もちろん、後者の同じサブセットが両方の作用をしている可能性もある。いずれにしても、T-B 細胞間相互作用の機序は決して単純なものではなく、その解明には、まだまだ多くの問題が残されている。

2. 合成ポリペプチド抗原特異的抑制性因子

Kapp ら (1976) は、GAT で感作した nonresponder の T 細胞から、GAT-MBSA または GAT-PRBC に対する同系正常マウスの IgG 抗体産生を、GAT 特異的に抑制する因子を抽出した²⁴⁾。この因子は、GAT-responder マウスの反応は抑制しない⁵³⁾。また、GAT に特異的に結合し、*I* 領域の産物を有している⁵⁴⁾。一方、合成コポリマー GT に対する抑制性 T 細胞は、*Is* gene の制御を受けていることはすでに述べたが³¹⁾、この "suppressor" ハプロタイプの T 細胞因子は、GAT 特異的抑制因子と同様、GT に特異的に結合し、その分子量は 50,000 ダルトン以下である。しかし、GAT 特異的因子が responder マウスの反応を抑制しないのに対し、GT 特異的因子は、histocompatibility barrier を越えて作用し、"nonsuppressor" マウスの反応を抑制する⁵⁵⁾。にもかかわらず、この因子も、*I-J* 亜領域によって支配される抗原決定基を有している⁵⁶⁾。

IgE 抗体産生と T 細胞並びにその活性因子

IgE 抗体の産生は、T 細胞に依存しており他のクラ

スの抗体と異なり、その産生には、抗原の種類、免疫方法（抗原量やスケジュール、抗原の投与部位など）、使用するアジュバント、動物の種類などに関し、種々の制約が存在する¹³⁾⁵⁷⁾。DNP-SⅢ、DNP-Ficoll など、いわゆるT細胞非依存性抗原では、IgE 抗体の産生を誘導することはできない⁵⁸⁾⁵⁹⁾。

IgE 抗体産生に、T細胞が関与している直接的な証拠は、Tada ら¹³⁾¹⁵⁾、Hamaoka ら⁶⁰⁾の細胞移入実験、あるいは、Kishimoto と Ishizaka⁶¹⁾のウサギ腸間膜リンパ節細胞を用いた *in vitro* 実験により得られた。線虫類や吸虫類などの寄生虫感染によって、その寄生虫に特異的な IgE 抗体が比較的容易に産生される⁶²⁾⁶³⁾、その原因を明らかにするため、寄生虫由来抗原（アレルゲン）に関する種々の研究が行われたが⁶⁴⁾、宿主側の応答の面から細胞レベルで検討されたことは少なく、Kojima と Ovary (1975) によりはじめて、IgE 抗体産生に極めて効果的に作用する補助T細胞が寄生虫感染によって誘導されることが、細胞移入実験などにより明らかにされた⁶⁵⁾。

寄生虫感染の際には、このような寄生虫抗原に特異的な IgE 抗体のみならず、血清中及び、胸水貯留の認められる場合には、胸水中の総 IgE 値が非特異的に上昇する^{66)~68)}。類似の現象は、実験動物のレベルでは、ラットにおいて報告された⁶⁹⁾。すなわち、寄生虫と無関係な蛋白抗原に対して、あらかじめ IgE 抗体の産生されているラットに、あるタイミングで寄生虫を感染させることにより、蛋白抗原に対する IgE 抗体が一過性に非特異的に増強され⁶⁹⁾、この上昇と血中 IgE 濃度の上昇とが一致して認められる⁷⁰⁾。マウスでは、むしろ、寄生虫感染を先行させた場合に、DNP-Ov に対する抗 DNP IgE 抗体産生が著しく増強された⁷¹⁾。*Nippostrongylus brasiliensis* 感染動物を DNP-Nb (DNP 結合寄生虫由来抗原) で免疫して抗 DNP IgE 抗体価を測定すると、感染によって誘導された担体効果が最大となる時期に、この非特異的増強がほぼ一致していることから、Nb に感作されたT細胞がこの非特異的な増強効果にも関係しているものと考えられる。事実、細胞移入実験において、DNP-KLH 感作B細胞を感染動物の細胞と共に同系マウスに移入し、priming に用いた抗原とも、寄生虫とも、無関係な DNP-Ov で2次刺激を与える際、抗原 Nb を同時に投与することにより、はじめて抗 DNP IgE 抗体の産生が増強される。抗原 Nb そのものにはアジュバント的増強作用のないことは、感染動

物の細胞の代りに正常動物の細胞を移入して、同様の抗原の組み合わせで免疫した対照群では、全く増強のみられないことから明らかである。さらに、このような増強効果は、感染動物の細胞を抗T細胞抗原血清 (anti-brain associated θ serum) と補体であらかじめ処理した後に移入した場合には認められなくなることも、また主としてナイロンウール非付着性細胞に増強活性がみられるが、胸腺細胞 (thymocyte) には認められないことから、Nb に感作された末梢T細胞のあるサブセットが関与しているものと考えられる⁷²⁾。また、感染マウスの脾及び腸間膜リンパ節細胞を、*in vitro* で抗原刺激後24時間培養することにより、上清中に増強性因子 (potentiating factor, PF) が分泌されることも確かめられた⁷²⁾。興味深いことは、Ov に対して nonresponder である系のマウス (C3H/He, H-2^k) では、上記の細胞移入実験の系で、DNP-Ov と Nb で抗原刺激をしても増強がみられないが、C3H/He が反応できる DNP-BGG を DNP-Ov の代りに使用すると増強効果が認められることで、2次刺激に用いる抗原の担体部分に反応できるT細胞の存在下で、PF が活性を発揮できるものと考えられる。このことは、この因子の標的細胞が、担体抗原に sensitive な *a priori* に存在する “precommitted” のT細胞クローンであることを示唆するものである。但し、DNP-B 細胞に直接作用するものでないことは明らかであるにしても、担体部分に反応できるT細胞が存在して DNP 担体結合物による1次刺激を受けたB細胞に、2次的に作用する可能性も完全には否定できない。また、この因子は、IgE 抗体産生系のみを非特異的に増強し、IgG クラスの抗体産生には影響を与えない⁷¹⁾⁷²⁾。

このような IgE クラス特異的・抗原非特異的増強因子の存在を示す成績は、Kishimoto と Ishizaka のウサギリンパ節細胞を用いた実験成績⁷³⁾とも一致している。すなわち、彼らはブタクサ花粉 (Rag) で感作したウサギリンパ球を *in vitro* で Rag で刺激して上清を得、これを DNP-Asc 感作細胞を DNP-KLH で刺激する *in vitro* の系に加えたところ、抗 DNP IgG 及び IgE 抗体の産生が著しく増強された。さらに、この因子をゲル濾過により分画した結果、IgE 抗体を増強する因子は、IgG 抗体を増強するそれとは、分子量の点からも異なった物質であることを見出した⁷⁴⁾。さらに、彼らは、この因子は、抗原または抗 Ig 抗体でB細胞が刺激を受けた後に、抗原

非特異的な第2のシグナルとして、B細胞の抗体産生細胞への分化増殖を促すものであることを示した⁷⁵⁾。

なお、最近、Urban らは、*N. brasiliensis* の感染が、いわゆるBラット(胸腺由来細胞を取り除く処置を施した)においても、腸間膜リンパ節内の IgE-B(Be)細胞を増加させることを報告したが⁷⁶⁾、この細胞が IgE 分泌細胞へと分化するためには、Nb 感作T細胞が必須であろうと述べている⁷⁷⁾。

ところで、細胞移入実験において、DNP-KLH 感作B細胞と、もう一つの担体抗原(たとえば Asc)感作T細胞とを合わせて移入し、これらの抗原とは関係のないハプテン蛋白結合抗原(DNP-Ov)で2次免疫を行うと、通常、抗DNP抗体の2次応答はみられない。ところが、2次免疫抗原DNP-Ovに、ハプテン基の結合していないフリーの担体抗原(Asc)を加えて免疫すると、抗DNP IgE 抗体産生がおこる。このことから、Hamaoka らは、IgE B細胞は、IgG B細胞とは異なって、補助T細胞からのシグナルに感受性が強いものと推定した⁸⁰⁾。現在のところ、いろいろな実験成績から、IgE B細胞とIgG B細胞とは異なるとする考え方が承認されているようである。この点に関し、極めて最近、重本らは、B細胞クローンの中にある種の欠損があるために、ホスホリルコリン(Pc)に対して抗体を産生しないとされているCBA/Nマウスを用いて、興味深い実験事実を報告した。すなわち、彼らは、このマウスをPc-KLHで免疫することにより、抗Pc IgM 抗体は全く産生されないが、抗Pc IgE 抗体は1:80~1:160の抗体価で産生されることを見出した。さらに、(CBA/N×BALB/c)F₁の雄マウスは、高抗体価のIgE 抗体を産生するが、抗Pc IgM 抗体は全く産生しないのに対し、F₁の雌では、この関係が逆転すること、また、雄における抗Pc IgE 抗体はT-15イディオタイプをもっており、したがって産生された抗体の特異性はPc-KLHの結合部位に向けられたのではなく、Pcに向けられたものであることを示した。これらの結果は、CBA/Nマウス及びそのF₁の雄マウスには、Pc特異的IgE B細胞は存在するが、IgM B細胞は欠損していることを示している。このことから、IgE B細胞は、IgM B細胞とは異なったsubpopulationに属すると結論している⁷⁸⁾。

これに対し、T細胞のレベルで、IgE-Tと呼ぶべきサブセットがあるか否かは未だ明らかでないが、われわれ⁷¹⁾⁷²⁾やKishimotoとIshizaka⁷⁴⁾の実験成績

は、IgE T細胞の存在の可能性を示唆している。一方、抑制性T細胞については、IgEクラス特異的な抑制性細胞をDNP-mycobacterium感作によって誘導することができ、この細胞から抑制性因子も得られることが明らかにされている⁷⁹⁾。さらに、この方法で誘導した抑制T性細胞を、腫瘍性T細胞株とポリエチレングリコールにより融合させて、IgEクラス特異的抑制性hybridクローンも作成された⁸⁰⁾。

Hamaoka らは、正常動物を免疫するよりも、一端X線照射した動物に、同系マウスのprimed T及びB細胞を移入して免疫した方がより高い抗体価の免疫応答が得られることから、一つの可能性として、受容体マウスのマスト細胞が、X線照射のために異常を来し、IgEを結合できないため、血中に見かけ上IgE抗体が多く産生されるようになるのではないかと推論した⁸⁰⁾。この点に関して、KojimaとOvaryは、彼らが用いたと同様の線量をもってX線照射をしても、マスト細胞には、IgEレセプターに関しても、化学伝達物質の遊離に関しても、何らの障害もみられないことを、*in vivo*と*in vitro*の両面から証明した⁸¹⁾。この事実は、後に、正常マウスに存在する抗原非特異的抑制性T細胞の発見とも結びついた。すなわち、いろいろな蛋白抗原に対し、non-またはlow responderであるSJLマウスに、寄生虫感染によってNb抗原特異的な補助T細胞を誘導することにより、抗DNP IgE 抗体産生を誘導することができる⁸⁵⁾。ところが、奇妙なことに、他のほとんどの系統のマウスでは、産生されたIgE抗体は高い抗体価を維持するのに対し、SJLでは極めて短期間に抗体価は著しく減少することが認められた。さらに、このようなSJLマウスを、DNP-Nbで2次免疫後1~3日目に540RでX線照射をしたところ、抗体価の急激な減少は起こらず、抗体価は比較的持続することがわかった。そこで、X線照射により、抗体産生をnegativeに調節する作用が除かれたと考えられ、細胞移入実験の結果、このような抑制は、正常動物のT細胞によって行われていることが判明した⁸²⁾。さらに、この抑制性T細胞は、Tadaその他多くの研究者によって報告された抗原特異的抑制性T細胞と異なり、Lyt抗原性はLyt-1+である点が特徴的である⁸³⁾。この抑制性T細胞の発現は、一つの対立遺伝子による劣性遺伝を示し、*H-2*とは関連していない⁸²⁾。その後、このような正常細胞中に含まれているX線照射に感受性のある抑制性T細胞の存在は、Katzらによっても追認された⁸⁴⁾。

このような抑制性T細胞が, unprimed の細胞集団からどのようにして誘導されるのか, その機序については未だ不明であるが, Tada らの TsF に関する研究ともあわせ考えると, 少数の primed helper または suppressor の存在のもとに抗原非特異的抑制性T細胞が誘導されるのかも知れない。

最近, IgE 抗体が寄生虫感染の防御に一役を担っていることを示す報告が出されてきており, われわれも, この観点から仕事を進めるべく, マウスで日本住血吸虫成虫抗原 (Sj) に対する IgE 抗体の産生を試みたところ, 抗原 Sj に対する免疫応答は, $H-2^k$ と関連し, しかも, おそらくは, $I-E$ 亜領域より左側に存在する Ir gene によって制御されているものとみられる成績が得られた⁸⁵⁾。ところが, BALB/c マウス ($H-2^d$) は, 全く同じ方法で免疫しても, Sj 抗原に対しては low responder である。にもかかわらず, 感染によって Sj 特異的な補助細胞を誘導することができる⁸⁶⁾。そこで, いま, 図3のように, 抗原 Sj の1分子上に, responder B細胞によって認識されるハプテン様決定基 (a) と, 補助T細胞によって認識される抗原決定基 (b) とを想定すると, $H-2^k$ マウスでは, 抗原決定基 (a) があたかも DNP-担体結合物における DNP 基の役割を果たしてB細胞上の

レセプターと結合し, さらにT細胞からの増強性因子による2次刺激をアクセプターによって受けとめ, 抗原決定基 (a) に対する抗体産生細胞へと分化増殖するであろう。ところが, nonresponder マウスではB細胞のレベルで抗原決定基 (a) を認識するレセプターがないために, B細胞は抗体産生細胞へと分化増殖することができないのではないかと考えられる。もう一つの可能性としては, B細胞に, Taussig らのいうT細胞因子を受けとるアクセプターがないために, B細胞が trigger されないのではないかと考えられる。なぜなら, 抗原 DNP-Sj に対する応答 (担体効果並びに細胞移入実験による補助T細胞の存在により証明) は十分あるので, $H-2^d$ マウスに, T細胞レベルで欠損があるとは考えにくい。したがって, B細胞上の抗原決定基 (a) に対する Ig レセプターに欠陥があるか, そのクローンのB細胞のみ抗原の結合後も何らかの理由で活性化されず, T細胞因子のアクセプターを形成することができないのかも知れない。そうすると, B細胞のレベルで $H-2$ 関連 Ir gene の制御を受けている可能性も考えられる。今後これらの点について, 抗原 Sj に対する Ir 遺伝子の mapping とも併せ, さらに検討を重ねる必要がある。

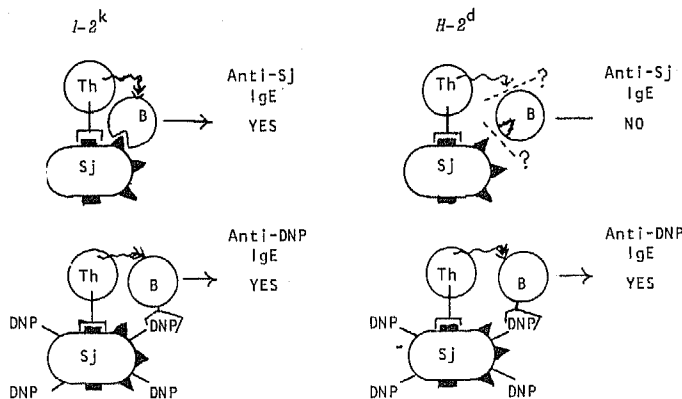


図3 Responder ($H-2^k$) 及び nonresponder ($H-2^d$) マウスにおける Sj 抗原に対する反応模式図 (仮説)

- (a) ▲ Sj 抗原分子上のハプテン様抗原決定基
- (b) ■ 同上担体抗原決定基
- (c) → T細胞増強性因子 × そのアクセプター
- (d) /^{DNP} dinitrophenyl 基
- (e) → B細胞の抗体産生細胞への分化増殖

おわりに

以上、抗体産生の場合に限定して、種々の heterogeneity を有する T-B 細胞間相互作用に関し、免疫遺伝学的背景にも触れながら最近の研究の動向について述べた。しかし、一見してわかるように、ここに述べられたことは、著者の知識に限られているためもあって、今日の免疫学の話題のほんの一部に過ぎず、かつ、それ自体流動的なものである。免疫学は、まさに若者のような勢いで進展しつつあり、流動的であるということは、この分野には、まだまだ解決されるべき問題が山積していることを示すものであり、寄生虫免疫学をことさらに意識する一人として、若い研究者に期待するところ大である。

文 献

- 1) Claman, H. N., Chaperon, E. A. and Triplett, R. F.: Thymus marrow cell combinations. Synergism in antibody production. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 122 : 1167-1171, 1966
- 2) Miller, J. F. A. P. and Mitchell, G. F.: The thymus and the precursors of antigen reactive cells. Nature, 216 : 659-663, 1967
- 3) Mishell, R. I. and Dutton, R. W.: Immunization of dissociated spleen cell cultures from normal mice. J. Exp. Med., 126 : 423-442, 1967
- 4) Marbrook, J.: Primary immune response in cultures of spleen cells. Lancet, 2 : 1279-1281, 1967
- 5) Mosier, D. E.: A requirement for two cell types for antibody formation *in vitro*. Science, 158 : 1573-1575, 1967
- 6) Mosier, D. E., Fitch, F. W., Rowley, D. A. and Davies, A. J. S.: Cellular deficit in thymectomized mice. Nature, 225 : 276-277, 1970
- 7) Ovary, Z. and Benacerraf, B.: Immunological specificity of the secondary response with dinitrophenylated proteins. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 114 : 72-76, 1963
- 8) Mitchison, N. A.: In "Immunological Tolerance", Eds. Landy, M. and Braun, W., pp. 149-151, Academic Press, New York, 1969
- 9) Raff, M. C.: Role of the thymus-derived lymphocytes in the secondary humoral immune response in mice. Nature, 226 : 1257-1258, 1970
- 10) Dutton, R. W., Falkoff, R., Hirst, J. A., Hoffmann, M., Kappler, J. W., Kettman, J. R., Lesley, J. F. and Vann, D.: In "Progress in Immunology I" Ed. Amos, D. B., pp. 355-368, Academic Press, New York, 1971
- 11) Baker, P. J., Barth, R. F., Stashak, P. W. and Amsbaugh, D. F.: Enhancement of the antibody response to type IV pneumococcal polysaccharide in mice treated with anti-lymphocyte serum. J. Immunol., 104 : 1313-1315, 1970
- 12) Gershon, R. K. and Kondo, K.: Cell interactions in the induction of tolerance; the role of thymic lymphocytes. Immunology, 18 : 723-738, 1970
- 13) Tada, T.: Regulation of reaginic antibody formation in animals. Progr. Allergy, 19 : 122-194, 1975
- 14) Tada, T., Taniguchi, M. and Okumura, K.: Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat. II. Effect of X-irradiation. J. Immunol., 106 : 1012-1018, 1971
- 15) Okumura, K. and Tada, T.: Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat. III. Effect of thymectomy and splenectomy. J. Immunol., 106 : 1019-1025, 1971
- 16) Okumura, K., Tada, T. and Ochiai, T.: Effect of anti-thymocyte serum on reaginic antibody formation in the rat. Immunology, 26 : 257-268, 1974
- 17) Okumura, K. and Tada, T.: Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat. VI. Inhibitory effect of thymocytes on the homocytotropic antibody response. J. Immunol., 107 : 1682-1689, 1971
- 18) Tada, T. and Takemori, T.: Selective roles of thymus-derived lymphocytes in the antibody response. I. Differential suppressive effect of carrier-primed T cells on hapten-specific IgM and IgG antibody response. J.

- Exp. Med., 140 : 239-252, 1974.
- 19) Martin, W. J., Maurer, P. H. and Benacerraf, B. : Genetic control of immune responsiveness to a glutamic acid, alanine, tyrosine copolymer in mice. I. Linkage of responsiveness to H-2 genotype. J. Immunol., 107 : 715-718, 1972
- 20) Kapp, G. A., Pierce, C. W. and Benacerraf, B. : Genetic control of immune responses *in vitro*. I. Development of primary and secondary plaque-forming cell responses to the random terpolymer L-glutamic acid⁶⁰-L-tyrosine¹⁰ (GAT) by mouse spleen cells *in vitro*. J. Exp. Med., 138 : 1107-1120, 1973
- 21) Kapp, J. A., Pierce, C. W. and Benacerraf, B. : Genetic control of immune responses *in vitro*. III. Tolerogenic properties of the terpolymer L-glutamic acid⁶⁰-L-alanine³⁰-L-tyrosine¹⁰ (GAT) for spleen cells from non-responder (*H-2^s* and *H-2^a*) mice. J. Exp. Med., 140 : 172-184, 1974
- 22) Kapp, J. A., Pierce, C. W., Schlossman, S. and Benacerraf, B. : Genetic control of immune responses *in vitro*. V. Stimulation of suppressor T cells in nonresponder mice by the terpolymer L-glutamic acid⁶⁰-L-alanine³⁰-L-tyrosine¹⁰ (GAT). J. Exp. Med., 140 : 648-659, 1974
- 23) Kapp, J. A., Pierce, C. W. and Benacerraf, B. : Genetic control of immune responses *in vitro*. VI. Experimental conditions for the development of helper T cell activity specific for the terpolymer L-glutamic acid⁶⁰-L-alanine³⁰-L-tyrosine¹⁰ (GAT) in nonresponder mice. J. Exp. Med., 142 : 50-60, 1975
- 24) Kapp, J. A., Pierce, C. W., De La Croix, F. and Benacerraf, B. : Immunosuppressive factor(s) extracted from lymphoid cells of nonresponder mice primed with L-glutamic acid⁶⁰-L-alanine³⁰-L-tyrosine¹⁰ (GAT). I. Activity and antigenic specificity. J. Immunol., 116 : 305-309, 1976
- 25) Benacerraf, B. and McDevitt, H. O. : Histocompatibility-linked immune response genes. Science, 175 : 273-279, 1972
- 26) McDevitt, H. O., Deak, B. O., Shreffler, D. C., Klein, J., Stimpfling, J. H. and Snell, G. D. : Genetic control of the immune response. Mapping of the *Ir-1* locus. J. Exp. Med., 135 : 1259-1278, 1972
- 27) Shreffler, D. C. : In "Progress in Immunology III", Eds. Mandel, T. E., Cheers, C., Hosking, C. S., McKenzie, I. F. C. and Nossal, G. J. V., pp.311-321, Australian Academy of Science, Canberra, 1977
- 28) Tada, T., Taniguchi, M. and David, C. : Properties of the antigenspecific suppressive T-cell factor in the regulation of antibody response of the mouse. IV. Social subregion assignment of the gene(s) that codes for the suppressive T-cell factor in the *H-2* histocompatibility complex. J. Exp. Med., 144 : 713-725, 1976
- 29) Murphy, D. B., Herzenberg, L. A., Okumura, K., Herzenberg, L. A. and McDevitt, H. O. : A new *I* subregion (*I-J*) marked by a locus (*Ia-4*) controlling surface determinants on suppressor T lymphocytes. J. Exp. Med., 144 : 699-712, 1976
- 30) McDevitt, H. O. and Benacerraf, B. : Genetic control of specific immune responses. Adv. Immunol., 11 : 31-74, 1969
- 31) Debré, P., Kapp, J. A., Dorf, M. E. and Benacerraf, B. : Genetic control of immune suppression. II. *H-2*-linked dominant genetic control of immune suppression by the random copolymer L-glutamic acid⁵⁰-L-tyrosine³⁰ (GT). J. Exp. Med., 142 : 1447-1454, 1975
- 32) Shearer, G. M., Mozes, E. and Sela, M. : Contribution of different cell types to the genetic control of immune responses as a function of the chemical nature of the polymeric side chains (poly-L-prolyl and poly-DL-alanyl) of synthetic immunogens. J. Exp. Med., 135 : 1009-1027, 1972
- 33) Benacerraf, B. and Germain, R. N. : The immune response genes of the major histocom-

- patibility complex. Immunol Rev., 38 : 70-119, 1978
- 34) 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 complex. J. Exp. Med., 146 : 828-843, 1977
- 35) Feldmann, M. : Cell interactions in the immune response in vitro. V. Specific collaboration via complexes of antigen and thymus-derived cell immunoglobulin. J. Exp. Med., 136 : 737-760, 1972
- 36) Feldmann, M., Cone, R. E. and Marchalonis, J. J. : Cell interactions in the immune response in vitro. VI. Mediation by T cell surface monomeric IgM. Cell. Immunol., 9 : 1-11, 1973
- 37) Taussig, M. J. : T cell factor which can replace the activity of T cells *in vivo*. Nature, 248 : 234-236, 1974
- 38) Taussig, M. J. : Antigen-specific thymus cell factors in the genetic control of the immune response to poly-(tyrosyl, glutamyl)-poly-D, L-alanyl-poly-lysyl. J. Exp. Med., 140 : 301-312, 1974
- 39) Taussig, M. J. : Antigen-specific T-cell factor in cell cooperation. Mapping within the I region of the H-2 complex and ability to cooperate across allogeneic carriers. J. Exp. Med., 142 : 694-700, 1975
- 40) Taussig, M. J. and Munro, A. J. : Antigen-specific T-cell factor in cell cooperation and genetic control of the immune response. Fed. Proc., 35 : 2061-2066, 1976
- 41) Schimpl, A. and Wecker, E. : A third signal in B cell activation given by TRF. Transplant. Rev., 23 : 176-188, 1975
- 42) Armerding, D. and Katz, D. H. : Activation of T and B lymphocytes *in vitro*. II. Biological and biochemical properties of an allogeneic effect factor (AEF) active in triggering specific B lymphocytes. J. Exp. Med., 140 : 19-37, 1974
- 43) Katz, D. H. and Armerding, D. : The role of histocompatibility gene products in lymphocyte triggering and differentiation. Fed. Proc., 35 : 2053-2060, 1976
- 44) Tada, T., Taniguchi, M. and Takemori, T. : Properties of primed suppressor T cells and their products. Transplant. Rev., 26 : 106-129, 1975
- 45) Takemori, T. and Tada, T. : Properties of antigen-specific suppressive T-cell factor in the regulation of antibody response of the mouse. I. *In vivo* activity and immunochemical characterizations. J. Exp. Med., 142 : 1241-1253, 1975
- 46) Taniguchi, M., Tada, T. and Tokuhisa, T. : Properties of the antigen-specific suppressive T-cell factor in the regulation of antibody response of the mouse. III. Dual gene control of the T-cell-mediated suppression of the antibody response. J. Exp. Med., 144 : 20-31, 1976
- 47) Cantor, H. and Boyse, E. A. : Functional subclasses of T lymphocytes bearing different Ly antigens. I. The generation of functionally distinct T-cell subclasses is a differentiative process independent of antigen. J. Exp. Med., 141 : 1376-1389, 1975
- 48) Shiku, H., Kisielow, P., Boyse, E. A. and Oettgen, H. F. : Immunogenetic identification of functional T-cell subsets. Transplant. Proc., 8 : 381-385, 1976
- 49) Julius, M. H., Simpson, E. and Herzenberg, L. A. : A rapid method for the isolation of functional thymus-derived murine lymphocytes. Eur. J. Immunol., 3 : 645-649, 1973
- 50) Tada, T., Taniguchi, M. and Okumura, K. : In "Progress in Immunology III", Eds. Mandel, T. E., Cheers, C., Hosking, C. S., McKenzie, I. F. C. and Nossal, G. J. V., pp. 369-377, Australian Academy of Science, Canberra, 1977
- 51) Tokuhisa, T., Taniguchi, M., Okumura, K. and Tada, T. : An antigen-specific I region gene product that augments the antibody

- response. J. Immunol., 120 : 414-421, 1978
- 52) Tada, T., Takemori, T., Okumura, K., Nonaka, M. and Tokuhisa, T. : Two distinct types of helper T cells involved in the secondary antibody response ; Independent and synergistic effects of Ia⁻ and Ia⁺ helper T cells. J. Exp. Med., 147 : 446-458, 1978
- 53) Kapp, J. A., Pierce, C. W. and Benacerraf, B. : Immunosuppressive factor(s) extracted from lymphoid cells of nonresponder mice primed with L-glutamic acid⁶⁰-L-alanine⁹⁰-L-tyrosine¹⁰ (GAT). II. Cellular source and effect on responder and nonresponder mice. J. Exp. Med., 145 : 828-838, 1977
- 54) Theze, J., Kapp, J. A. and Benacerraf, B. : Immunosuppressive factor(s) extracted from lymphoid cells of nonresponder mice primed with L-glutamic acid⁶⁰-L-alanine⁹⁰-L-tyrosine¹⁰ (GAT). III. Immunochemical properties of the GAT-specific suppressive factor. J. Exp. Med., 145 : 839-856, 1977
- 55) Waltenbaugh, C., Debré, P., Theze, J. and Benacerraf, B. : Immunosuppressive factor (s) specific for L-glutamic acid⁵⁰-L-tyrosine⁵⁰ (GT). I. Production, characterization, and lack of H-2 restriction for activity in recipient strain. J. Immunol., 118 : 2073-2077, 1977
- 56) Theze, J., Waltenbaugh, C., Dorf, M. E. and Benacerraf, B. : Immunosuppressive factor (s) specific for L-glutamic acid⁵⁰-L-tyrosine⁵⁰ (GT). II. Presence of I-J determinants on the GT-suppressive factor. J. Exp. Med., 146 : 287-292, 1977
- 57) Ishizaka, K. : Cellular events in the IgE antibody response. Adv. Immunol., 23 : 1-75, 1976
- 58) Shinohara, N. and Tada, T. : Hapten-specific IgM and IgG antibody responses in mice against a thymus-independent antigen (DNP-salmonella). Int. Arch. Allergy, 47 : 762-776, 1974
- 59) Watanabe, N., Kojima, S. and Ovary, Z. : Tolerizing effect of DNP-Ficoll on IgE antibody production, J. Immunol., 118 : 251-255, 1977
- 60) Hamaoka, T., Katz, D. H. and Benacerraf, B. : Hapten-specific IgE antibody responses in mice. II. Cooperative interactions between adoptively transferred T and B lymphocytes in the development of IgE response. J. Exp. Med., 138 : 538-556, 1973
- 61) Kishimoto, T. and Ishizaka, K. : Regulation of antibody response *in vitro*. III. Role of hapten-specific memory cells and carrier-specific helper cells on the distribution of anti-hapten antibodies in IgG, IgM and IgE classes. J. Immunol., 109 : 612-622, 1972
- 62) Kojima, S., Yokogawa, M. and Tada, T. : Production and properties of reaginic antibodies in rabbits infected with *Clonorchis sinensis* or *Schistosoma japonicum*. Exp. Parasitol., 35 : 141-149, 1974
- 63) 小島莊明 : IgE 産生と寄生虫感染. 感染・炎症・免疫, 5 : 123-139, 1975
- 64) 小島莊明 : 現代のアレルギー学. 熊谷 朗, 多田 富雄, 金原出版, 東京, 印刷中
- 65) Kojima, S. and Ovary, Z. : Effect of *Nippostrongylus brasiliensis* infection on anti-hapten IgE antibody response in the mouse. I. Induction of carrier specific helper cells. Cell. Immunol., 15 : 274-286, 1975
- 66) Johansson, S. G. O., Melbin, T. and Vahlquist, B. : Immunoglobulin levels in Ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (IgND). Lancet, 1 : 1118-1121, 1963
- 67) Kojima, S., Yokogawa, M. and Tada, T. : Raised levels of serum IgE in human helminthiasis. Am. J. Trop. Med. Hyg., 21 : 913-918, 1972
- 68) Yokogawa, M., Kojima, S., Araki, K., Tomioka, H. and Yoshida, S. : Immunoglobulin E : Raised levels in sera and pleural exudates of patients with paragonimiasis. Am. J. Trop. Med. Hyg., 25 : 581-586, 1976
- 69) Orr, T. S. C. and Blair, A. M. J. N. : Potentiated reagin response to egg albumin and

- conalbumin in *Nippostrongylus brasiliensis* infected rats. Life Sci., 8 (II) : 1073-1077, 1969
- 70) Jarrett, E. E. E. and Bazin, H. : Elevation of total serum IgE in rats following helminth parasite infection. Nature, 251 : 613-614, 1974
- 71) Kojima, S. and Ovary, Z. : Effect of *Nippostrongylus brasiliensis* infection on anti-hapten IgE antibody response in the mouse. II. Mechanism of potentiation of the IgE antibody response to a heterologous hapten-carrier conjugate. Cell. Immunol., 17 : 383-391, 1975
- 72) Kojima, S., Kamijo, T. and Ovary, Z. : Non-specific enhancement of mouse anti-hapten IgE antibody response. I. Involvement of a T-cell subpopulation and its product for the potentiation (Manuscript in preparation)
- 73) Kishimoto, T. and Ishizaka, K. : Regulation of antibody response *in vitro*. VII. Enhancing soluble factors for IgG and IgE antibody response. J. Immunol., 111 : 1194-1205, 1973
- 74) Kishimoto, T. and Ishizaka, K. : Immunologic and physicochemical properties of enhancing soluble factors for IgG and IgE antibody responses. J. Immunol., 114 : 1177-1184, 1975
- 75) Kishimoto, T., Miyake, T., Nishigawa, Y., Watanabe, T. and Yamamura, Y. : Triggering mechanism of B lymphocytes. I. Effect of anti-immunoglobulin and enhancing soluble factor on differentiation and proliferation of B cells. J. Immunol., 115 : 1179-1184, 1975
- 76) Urban, J. F. Jr., Ishizaka, T. and Ishizaka, K. : IgE formation in the rat following with *Nippostrongylus brasiliensis*. II. Proliferation of IgE-bearing cells in neonatally thymectomized animals. J. Immunol., 118 : 1982-1986, 1977
- 77) Suemura, M. and Urban, J. F. Jr. : Differentiation of rat B cells to IgE forming cells *in vitro*. Fed. Proc., 37 : 1678, 1978
- 78) 重本昌三, 岸本忠三, 渡辺 武, 山村雄一 : CBA/N マウスにおける phosphorylcholine (Pc) 特異 IgE B-cell 存在の証明. 日本免疫学会総会記録, 8 : 377, 1978
- 79) Suemura, M., Kishimoto, T., Hirai, Y. and Yamamura, Y. : Regulation of antibody response in different immunoglobulin classes. III. *In vitro* demonstration of "class-specific" suppressor functions of DNP-mycobacterium-primed T cells and the soluble factor released from these cells. J. Immunol., 119 : 149-155, 1977
- 80) 円山誓信, 渡辺 武, 木本雅夫, 岸本忠三, 山村雄一 : 細胞融合法による IgE クラス特異的サブレッサーハイブリッドクローンの作成. 日本免疫学会総会記録, 8 : 9-10, 1978
- 81) Kojima, S. and Ovary, Z. : Radioresistance of some biologic properties of mouse mast cells. J. Immunol., 113 : 673-676, 1974
- 82) Watanabe, N., Kojima, S. and Ovary, Z. : Suppression of IgE antibody production in SJL mice. I. Nonspecific suppressor T cells. J. Exp. Med., 143 : 833-845, 1976
- 83) Watanabe, N., Kojima, S., Shen, F.-W. and Ovary, Z. : Suppression of IgE antibody production in SJL mice. II. Expression of Ly-1 antigen on helper and nonspecific suppressor T cells. J. Immunol., 118 : 485-488, 1977
- 84) Chiorazzi, N., Fox, D. A. and Katz, D. H. : Hapten-specific IgE antibody responses in mice. VI. Selective enhancement of IgE antibody production by low doses of X-irradiation and by cyclophosphamide. J. Immunol., 117 : 1629-1637, 1976
- 85) Kojima, S., Kamijo, T. and Nakajima, K. : Preliminary studies on genetic control of IgE antibody production in murine schistosomiasis and a role of the antibody in protective immunity. 13th U. S.-Japan Joint Conference on Parasitic Dis. (Abstract), pp. 32-33, 1978
- 86) Kojima, S., Fusejima, K. and Yakogawa, M. : IgE antibody responses : generation and tissue distribution of helper T cells in murine helminthiasis including schistosomiasis. 11

T細胞およびT細胞由来可溶性因子による抗体産生の調節

th U. S.-Japan Joint Conference on Parasitic Dis. (Abstract), pp.14-15, 1976

(53. 11. 30 受稿)