骨髄キメラにおける寛容獲得と維持

北海道大学免疫科学研究所病理部門

小野江和則

Induction and maintenance of self-tolerance in allogeneic bone marrow chimeras in mice

Kazunori Ono

Section of Pathology, Institute of Immunological Science, Hokkaido University

はじめに

骨髄移植における今日の重要課題は、GVHRの克服、及び宿主の迅速な血液・免疫学的再建と考えられている。GVHRの主犯は骨髄細胞中に含まれる成熟型T細胞である。従って、骨髄よりT細胞を除くことによってGVHRは防げるが¹⁾、T細胞の除去によって逆に移植骨髄の拒絶率が増加したり²⁾、宿主の造血系細胞の再建が遅れること³⁾が報告されており、患者にとって最良の骨髄移植法が確立されたとは言えない⁴⁾。また、骨髄移植によって宿主の造血・免疫細胞が十分に再建されたとしても、宿主内における免疫系細胞の反応性、特に宿主抗原に対する寛容状態の詳細が明らかにならなければ、患者にとってより理想的な骨髄移植法開発の道へアプローチすることは困難と思われる。

本報告ではマウスを用いる実験によって、最初にGVHRを誘導する細胞と抗原について若干の知見を述べ、次に骨髄移植キメラのT細胞の示すドナー、宿主、第3者アロ抗原に対する反応性について、最近教室で行なわれた実験成績を紹介する。

実験方法

1. GVHR アッセイ

Simonsenの脾腫アッセイによって、GVHR誘導能を検索した。用いたマウスはB10(H-2^b), AKR(H-2^k), SJL(H-2^s), B10. A(4R)以下4R(H-2^{h4})、及びこれらの間で作製した一代雑種(F₁)である。先ず親系、又は骨髄キメラのリンパ系細胞を生後8日目のF₁マウス腹腔内に投与(ip)

した。さらに8日後にF₁マウスを屠殺し、体重、脾重量を計測、spleen index(SI:脾重量/体重)を算出した。実験群のSIをメEDIUMのみipしたコントロール群SIで割った値をGVHR indexとし、結果は全ての実験で6-8匹の平均±SEとして表示した。図1にB10マウス脾細胞を(B10×AKR)F₁にipする実験を例示した。

2. 細胞処理

GVHR誘導細胞を予かじめ抗Thy-1, MEL-14, KJ-16, J11d, 抗CD4, 抗CD8単クローン抗体とウサギ補体で処理した。但しMEL-14とKJ-16を用いる際は、補体とともに抗ラットIgを2次抗体として加えた⁵⁾。処理後の細胞はFACSCANで解析し、抗体と補体によって除去した細胞が、0.2%以下であることを確認した。

3. 脾腫構成細胞の解析

GVHR脾をホルマリン固定後、テクノヴィット包埋、HE染色して組織像を検討した。また同じ脾より単一細胞浮遊液を作製し、FACSCANにて脾腫の構成細胞を解析した。

4. 骨髄キメラ作製

既報のごとく⁶⁾⁷⁾、致死線量X線照射宿主に抗Thy-1抗体単独処理骨髄細胞を静注(iv)し、キメラを作製した。今回、用いたキメラマウスは[B10→AKR]完全異系、[B10→(B10×AKR)F₁]半異系、[4R→AKR]H-2K, I-A適合キメラである。但し、矢印前は骨髄ドナー、後は宿主を表わす。キメラは骨髄再建後2-3カ月で実験に用いた。

5. 骨髄キメラより得たリンパ系細胞の adoptive transfer

図1 Simonsen の脾腫アッセイ

親系 (B10) の脾細胞 (1×10^7 個) を生後 8 日の (B10 x AKR) F₁ 腹腔内に注射し, 8 日後に脾重量を計測する。B10 の脾細胞中の T 細胞が, AKR 抗原 (H-2^b, その他のマイナー組織適合抗原) に反応して, 脾腫を生じる。

図2 メディウムのみ(a), 又は B10 脾細胞を ip された(b), (B10 x AKR) F₁ 脾臓の光顕組織 (HE 染色 $\times 200$)。

〔B10→AKR〕又は、〔B10→(B10×AKR) F₁〕キメラより脾、骨髓、リンパ節細胞を採取し、前日1,800rad照射B10マウスに1×10⁸個移入した⁸⁾。5日後に宿主(B10)脾よりキメラ細胞を回収し、(B10×AKR) F₁にipしてGVHR誘導能を調べた。

結 果

1. GVHRにより生じた脾腫の組織像と構成細胞のFACS分析

B10脾細胞を(B10×AKR) F₁にipして生じた脾腫(図1に例示)の組織像を図2に示した。GVHR脾(b)ではコントロール(a)と比べて、大型の造血系細胞が増加しており、相対的にリンパ系細胞が減少していた。これら脾の単一浮遊細胞よりsIg⁺(B)細胞を除去して、FACSCANで解析すると、GVHR脾では2C11(抗CD3抗体)で染色されるT細胞が減少し(図3a)、J11d⁺の造血系細胞⁹⁾が増加していることが示された(図3b)。更にここでは示さないが、T細胞画分の比較では、Thy-1.2⁺, Thy-1.1⁻のドナーT細胞が約10%認められた。又、CD4、CD8二重染色による解析で、GVHR脾ではCD4/CD8比が減少していることが判明した。

2. GVHR誘導細胞のフェノタイプ

次にB10脾細胞をF₁にipする前に種々の抗体で処理し、脾腫誘導細胞のフェノタイプを調べた。図4に示すように、脾腫は抗Thy-1又はMEL-14と補体処理で消失、J11dと補体処理でT細胞数を増加すると促進された⁹⁾。従って、GVHRを生ずる細胞はMEL-14⁺T細胞であることが確認された。更に、抗CD4、又は抗CD8と補体で処理した脾細胞単独、又は両者の混合細胞を同数、F₁にipしてGVHR活性を比較した結果、CD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞の間で相乗効果のあることが示された(図5)。

3. GVHR誘導抗原

GVHRの標的抗原を明らかにするために、(4R×AKR) F₁又は4Rマウス脾細胞を(B10×AKR) F₁にipした。表1に示したように(4R×AKR) F₁の細胞は(B10×AKR) F₁宿主にとって非自己と識別されないため拒絶されず、逆に宿主のK^b, A^b抗原を識別、反応し脾腫を生じた。一方B10.A(4R)マウスの脾細胞は、K^b, A^b抗原に加えてE^k, D^k, AKRのマイナー組織適合抗原に反応し、脾腫を生じたが、両者{(4R×AKR) F₁と4Rマウス}のGVHR indexに差は認められなかった。更に4R脾細胞を

図3 脾腫構成細胞のFACS解析

この図は、sIg⁺細胞を除いた画分を比較した。a. GVHR脾では(—)2C11陽性(CD3⁺T細胞)の割合が、コントロール脾(……)と比べて減少。b. GVHR脾では(—), J11d陽性造血系細胞がコントロール脾(……)と比べて増加している。

(4R×AKR) F₁にipしても有意の脾腫を生じないことから、E^k, D^k及びAKRのマイナー抗原はGVHR誘導能を殆ど示さず、H-2K及びI-A抗原が強い免疫原性を持つことが判明した。

4. 骨髓キメラ脾細胞のGVHR活性

今回用いたキメラを表2左列に示した。カッコ内にはドナー、宿主マウスのH-2マップ(K, A, E, D/L)を示している。これらのキメラは屠殺時に胸腺細胞のタイピングによってキメリズムをチェックし、全て(>95%)ドナータイプを示すことを確認した。これら3種の骨髓キメラより得た脾細胞を

図 4 GVHR 誘導細胞のフェノタイプ
B10脾細胞による脾腫は抗 Thy-1, MEL-14と補体処理で減少, J11d と補体処理で増加している。KJ-16は TcR の V β 8 サブファミリーを認識する単クローン抗体である。

図 5 GVHR 誘導細胞のフェノタイプ
B10脾細胞による脾腫は抗 CD 8 又は抗 CD 4 と補体処理によって減少する。しかし, 両細胞群を半数づつ混合して ip とすると, CD 8⁺T 細胞と CD 4⁺T 細胞の相乗効果により GVHR 指数は増加する。

(B10 $\times$ AKR)F₁に ip して, GVHR 活性を調べた。
表 2 に示すように, [B10 $\rightarrow$ AKR]完全異系キメラと [B10 $\rightarrow$ (B10 $\times$ AKR) F₁] 半異系キメラの脾細胞は (B10 $\times$ AKR) F₁宿主内では全く GVHR を生ぜず, これらの T 細胞がドナーと宿主両抗原に寛容であることが確認された。しかし, 表下段の [4 R $\rightarrow$ AKR], H-2K, I-A 適合キメラ脾細胞は, (B10 $\times$ AKR) F₁内で有意の GVHR を生じ, この場合, 標的抗原はキメラのドナーと宿主には発現されていない K^b, A^b抗原と考えられた。

[4 R $\rightarrow$ AKR] キメラ脾細胞の中で GVHR を誘導する細胞のフェノタイプは, 正常 B10(図 4, 5) と殆ど変らなかった。但しこの組み合わせの場合, CD 4⁺T 細胞が CD 8⁺T 細胞より強い GVHR 活性を示すことが判明した(表 3)。しかし表下に示すように, [4 R $\rightarrow$ AKR]キメラ脾細胞を予め J11d と補体で処理して T 細胞の割合を増加した後, さらに抗 CD 8 又は抗 CD 4 抗体と補体で処理した場合, 残った細胞画分は(表カッコ内)CD 4⁺T 細胞, CD 8⁺T 細胞いずれも強い脾腫を生じた。更にこの表から

表1 Target antigens of GVHR induced by spleen cells from B10.A (4 R) and (4 R×AKR) F₁ mice in (B10×AKR) F₁ and (4 R×AKR) F₁ recipient mice

Cells injected	Recipient	Target antigens	GVHR index
medium	(B10×AKR)F ₁	—	1.0
(4 R×AKR)F ₁	"	K ^b , A ^b	2.20±0.22
k/k, k/k, b/k, b/k	b/k, b/k, b/k, b/k		
B10, A (4 R)	"	AKR minor	2.02±0.08
k/k, k/k, b/b, b/b	b/k, b/k, b/k, b/k	K ^b , A ^b , E ^k , D ^k	
(4 R×AKR)F ₁	(4 R×AKR)F ₁	—	1.04±0.08
B10, A (4 R)	"	AKR minor E ^k , D ^k	1.10±0.10

表2 Donor and recipient specific tolerance of spleen cells in various kinds of bone marrow chimeras

Spleen cells injected	Recipient mice	Target antigens	GVHR index
medium	(B10×AKR)F ₁ b/k, b/k, b/k, b/k	—	1.0
B10 (b b b b)	"	AKR	3.25±0.04
[B10→AKR] (bbbb→kkkk)	"	—	1.17±0.02
[B10→(B10×AKR)F ₁] (bbbb→b/k, b/k, b/k, b/k)	"	—	0.96±0.03
[4 R→AKR] (kkbb→kkkk)	"	K ^b , A ^b	2.79±0.31

も CD 4⁺T細胞と CD 8⁺T細胞間の相乗効果が示唆された。

次に [B10→AKR], 又は [B10→(B10×AKR)F₁] キメラ脾細胞を (B10×SJL) F₁ に ip すると, これらは正常 B10の細胞と同程度の脾腫を生じ, これらが第3者の SJL 抗原に反応性を示すことが判明し, キメラ脾細胞の寛容がドナーと宿主に特異的

であることが確認された (表4)。

5. 骨髄キメラ胸線細胞の GVHR 活性

骨髄キメラの寛容が, 分化のどのレベルで獲得されるかを見るために, [B10→AKR] と [4 R→AKR] キメラ胸線細胞を (B10×AKR)F₁ に ip して, その GVHR 活性を調べた。表5に示すように [B10→AKR] の胸線細胞は非分画のまま, 又は J11d と

表 3 Subsets of GVHR inducing cells in spleens from〔4 R → AKR〕 chimeras in(B10×AKR)F₁ recipient mice

Cell injected	Treatment	GVHR index
medium	—	1.0
〔4 R → AKR〕	C	2.66±0.10
〃	anti-Thy-1.2+C	1.04±0.10
〃	J11d+C	3.36±0.07
〃	anti-CD 8 +C	1.80±0.05
〃	anti-CD 4 +C	1.18±0.04
〃	J11d+anti-CD 8 +C(CD 4 ⁺)	2.63±0.69
〃	J11d+anti-CD 4 +C(CD 8 ⁺)	2.61±0.34
〃	(CD 4 ⁺ +CD 8 ⁺)	3.27±0.17

表 4 GVHR by spleen cells of〔B10→ AKR〕 or〔B10→(B10×AKR) F₁〕 chimeras in(B10×SJL)F₁ recipients

Cells injected	Recipient mice	Target antigens	GVHR index
medium	(B10×SJL)F ₁	—	1.0
B10	〃	SJL	2.15±0.49
〔B10→ AKR〕	〃	〃	2.22±0.58
〔B10→(B10×AKR)F ₁ 〕	〃	〃	2.19±0.16

表 5 Donor and recipient specific tolerance of thymocytes in〔B10 → AKR〕 or〔4 R → AKR〕 bone marrow chimeras

Thymocytes injected	Treated with	Recipient mice	Target antigens	GVHR index
medium	—	(B10×AKR)F ₁	—	1.0
〔B10→ AKR〕	—	〃	—	1.10±0.15
〃	J11d+C	〃	—	0.97±0.06
〔4 R → AKR〕	—	〃	K ^b A ^b	2.40±0.28
〃	J11d+C	〃	〃	3.65±0.48

表6 Failure of [B10→AKR] spleen cells to suppress GVHR induced by B10 spleen cells in (B10×AKR) F_1 recipients

Number of B10 spleen cells injected	Number of [B10→AKR] spleen cells mixed	GVHR index
medium	—	1.0
1×10^7	—	3.00 ± 0.45
1×10^7	5×10^6	2.93 ± 0.32
1×10^7	1×10^7	3.38 ± 0.13
1×10^7	2×10^7	3.22 ± 0.12

補体で処理して成熟型胸線細胞を ip した場合⁹⁾, いずれも GVHR を生じなかった。しかし [4 R→AKR] の胸線細胞は (B10×AKR) F_1 に有意の脾腫を生じた。さらにこの活性は J11d と補体処理によって, 成熟型胸線細胞数を増加し ip すると増強した。従ってこれらの実験から, 骨髓キメラの同種抗原寛容性, 反応性は胸線レベルで既に確立されていることが判明した。

6. [B10→AKR] キメラ脾細胞寛容維持のメカニズム

[B10→AKR] キメラ脾細胞はドナー (B10), 宿主 (AKR) 抗原に特異的に無反応となることが判明したが, この無反応性が抑制性細胞によるか否かを調べるために, 種々の数のキメラ脾細胞と正常 B10 脾細胞とを混合し, (B10×AKR) F_1 に ip した。表6に示すように [B10→AKR] キメラ脾細胞は表に示した細胞数の範囲では, B10脾細胞の抗 AKR 抗原 GVHR 反応には全く抑制効果を示さなかった。

次に [4 R→AKR] キメラ脾細胞を GVHR 誘導細胞として, [B10→AKR]脾細胞がドナー抗原に対する反応に抑制活性を示すか否かを調べた。前にも示したように [4 R→AKR] 脾細胞は (B10×AKR) F_1 宿主の中で B10側の K^b , A^b 抗原に反応して脾腫を生じる。そこで [4 R→AKR] 脾細胞と [B10→AKR] 脾細胞を同数 (1×10^7) 混合し (B10×AKR) F_1 に ip したが, 抑制効果は全く示されなかった (表7)。

これらの結果より, [B10→AKR]脾細胞の示すドナー, 宿主両抗原に対する寛容には, 抑制性細胞の関与がないことが判明した。

表7 Failure of [B10→AKR] spleen cells to suppress GVHR induced by [4 R→AKR] spleen cells in (B10×AKR) F_1 recipients

Spleen cells injected	Spleen cells mixed	GVHR index
medium	—	1.0
[B10→AKR]	—	1.05 ± 0.03
[4 R→AKR]	—	3.46 ± 0.35
[4 R→AKR]	[B10→AKR]	3.77 ± 0.34

7. [B10→AKR], [B10→(B10×AKR) F_1] キメラ細胞の宿主に対する寛容維持と寛容原の提示

最近 Morecki ら⁸⁾は, 半異系キメラを用いて, 宿主側の寛容原を除いた環境下では, ドナー由来 T 細胞は宿主に対する寛容性を失うことを示した。そこで, [B10→AKR] 又は [B10→(B10×AKR) F_1] キメラのリンパ系細胞を 1,800rad 照射ドナー (B10) マウスに移入し, AKR 抗原の不在下で 5 日間放置後 (parking), B10宿主の脾より移入したキメラ細胞を回収し, (B10×AKR) F_1 に ip して GVHR 誘導能を検討した。結果は表8に示すように, 寛容原不在状況に 5 日間置かれたキメラ細胞は抗宿主反応性を回復せず, (B10×AKR) F_1 に脾腫を生じなかった。これらの結果から, B10由来のキメラ T 細胞が依然として AKR 抗原に対して寛容であることが判明した。従ってここで用いたキメラの寛容維持に対して, 寛容原の存在は少なくとも 5 日間程度の期間では不要であることが示唆された。

8. (B10×AKR) F_1 における B10脾細胞の GVHR 誘導に及ぼす AKR 骨髓細胞の抑制効果

これまでの結果はキメラ T 細胞がドナー, 宿主両抗原に寛容であり, この寛容誘導, 維持には抑制性メカニズムが働かないこと, 従ってクローン欠失が寛容の主要なメカニズムであることを示してきた。本報告で用いた完全異系キメラ [B10→AKR] は, B10 骨髓細胞を抗 Thy-1抗体のみで処理し, その後の補体処理は行なわないで AKR に静注して作製した。従ってオプソナイズされた骨髓中のドナー T 細胞が, AKR 宿主内で選択的に除かれると考えられる。しかし我々の前の報告では, T 細胞数の多いポピュ

表 8 Failure of abrogation of the tolerance of spleen cells from allogeneic chimeras in the absence of tolerogens

Cells injected	Treatment	GVHR index
medium	—	1.0
[B10→AKR]	—	1.10±0.10
[B10→AKR]	parked in 1,800R irradiated B10 mice	1.03±0.05
B10	"	2.09±0.31
medium	—	1.0
[B10→(B10×AKR)F ₁]	—	0.96±0.03
[B10→(B10×AKR)F ₁]	parked in 1,800R+irradiated B10 mice	1.10±0.04
B10	"	2.24±0.14

表 9 Inhibition of GVHR induced by B10 spleen cells in (B10×AKR)F₁ recipients by addition of AKR bone marrow cells

Spleen cells injected	Bone marrow cells added	Days after ip injection			
		7	8	9	10
B10	—	100 %	100 %	100 %	100
%					
B10	AKR	57±9	64±6	72±4	88±7
B10	B10	ND	ND	99±1	94±23
B10	B10. BR	ND	82±1	ND	77±5
B10	AKR irradiated cells	ND	108±3	ND	98±28

レーションを用いる実験においては、このような処置のみではT細胞が完全に消去されないことが示されている¹⁰⁾。そこで宿主に移植された後、僅かながらも残存したと考えられるT細胞がGVHRを生じないメカニズムを明らかにするために、B10脾細胞とAKR 骨髄細胞を混合し、(B10×AKR) F₁に ip した。その結果、AKR 骨髄細胞の中にはB10の抗AKR 抗原 GVHR を抑制する細胞が存在すること

が判明した(表 9)。AKR 骨髄中の抑制細胞は放射線感受性で、この抑制効果は移植後早期に強い傾向が認められた。

考 案

今回の実験では、最初に正常マウスと F₁の組合せを用い GVHR を誘導する細胞ポピュレーションの解析、GVHR 誘導標的抗原、さらに GVHR によっ

て生じた脾腫構成細胞の分析を行なった。GVHR誘導細胞は従来より明らかなようにT細胞である。ただ今回明らかになった点はこれまでホーミングレセプターを識別すると考えられてきたMEL-14陽性T細胞が¹¹⁾, GVHRの主犯であることが判明したことである。更にCD 4⁺, CD 8⁺ T細胞間で相乗効果のあることも判明した。

GVHR誘導抗原としては、従来H-2KよりH-2D抗原が強い活性を持つと報告されているが¹²⁾, 今回著者の用いた組合せでは、I-E, H-2D抗原は強いGVHR誘導能を示さないことが明らかになった。

脾腫構成細胞は、J11d⁺の造血系細胞が主体をなし、T, Bリンパ球の割合は相対的に減少していた。又、GVHR脾T細胞画分には約10%のドナー由来T細胞が認められた。これらは恐らく非自己宿主抗原によって活性化され、各種のリンフォカインを産生することにより、宿主のJ11d陽性細胞の増殖を促進したと考えられた。しかしここでは示さなかったが、GVHR脾T細胞と正常脾T細胞で、IL-2レセプターの発現率には明確な差は見出されなかった。ただ今回のFACS解析で判明したことは、GVHR脾ではT細胞のCD 4⁺/CD 8⁺比が著明に減少することで、このような変化が何を意味するかは今後の課題と考えられる。

骨髓キメラマウスを用いた実験結果から重要なポイントを挙げると、キメラの免疫・造血系細胞は完全にドナー側に置換しており、これらはドナー、宿主両抗原に特異的に寛容であった。しかし、キメラリンパ球は第3者抗原には反応性を示した。これは著者らの前の報告⁶⁾¹³⁾に一致していた。更にキメラの寛容特異性と反応性は、胸腺レベルで既に確立されていることが明らかになった。キメラT細胞の寛容には抑制細胞は関与せず、又寛容原の存在しない状態に5日間放置されても反応性が回復しなかったため、この寛容はクローン欠失によると考えられた。

文

- 1) 小野江和則, 森川和雄: 骨髓移植の問題点とその克服. 臨床免疫13: 81-97 1981
- 2) Gale RP, Reisner Y: Graft rejection and graft-versus-host-disease: mirror images. Lancet i: 1468-1470 1986
- 3) Martin PJ, Hansen JA, Storb R, Thomas ED: Human marrow transplantation: an immunologic perspective. Adv Immunol 40: 379-

これは最近提出されたMarrackら¹⁴⁾の一連の報告と一致する。彼らは胸腺内に発現されている自己I-E抗原に反応性を示すT細胞抗原レセプター(TcR)発現細胞が、分化の過程で消去されることを、このTcRに対する単クローン抗体(KJ-23)を用いて証明した。胸腺内の寛容誘導には、胸腺上皮とマクロファージ、樹状細胞が重要な役割を果していると考えられている¹⁵⁾。著者の教室で最近[B10→SJL]キメラを用い、胸腺内に比較的早期(2週間)に既に骨髓ドナー由来のIa陽性細胞が出現し、しかも同部位にドナー由来のTcR β 鎖陽性(KJ-16⁺)胸腺細胞が観察されることを報告している¹⁶⁾。恐らくこのようなドナーIa⁺細胞とTcR陽性細胞の局在の一致が、寛容誘導を説明するのではないかと考えられる。

しかし骨髓キメラの胸腺内では、寛容誘導と同時に自己Ia拘束特異性の獲得も行なわれている¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾。これらに対して胸腺基質細胞と呼ばれる上皮、マクロファージ、樹状細胞が、それぞれどのような役割を果たすか、今後興味の持たれる所であるが、同時に骨髓移植された患者の、真の免疫学的再建を考えていく上でも重要課題と考える¹³⁾。

最後にマウス骨髓細胞中に、自己に対するGVHRを抑制する細胞が観察された。これらの抑制細胞の解析はまだ進んでいないので、どのようなポピュレーションに属するかは不明である。ただ著者の教室で既に報告している²¹⁾骨髓中のveto細胞と比較すると、放射線に感受性であること、抗原特異性があることなど類似点が認められる。従って今回の結果は、生体内に胸腺以外の寛容誘導機構が働いていることを意味することになり、今後詳細な検討が必要と考えられる。

献

- 1987
- 4) Good RA: Toward safer marrow transplantation. New England J Med 306: 421-423 1982
- 5) Ogasawara K, Iwabuchi K, Kobayashi S, Ishikawa N, Ikeda H, Natori T, Ogasawara M, Geng L, Good RA, Onoé K: An epitope on class II antigens that is maintained across species barriers and important in immunologic functions.

- Transplantation 43 : 427-432 1987
- 6) Onoé K, Fernandes G, Good RA : Humoral and cell-mediated immune responses in fully allogeneic bone marrow chimera in mice. JExp Med 151 : 115-132 1980
 - 7) Onoé K, Yasumizu R, Oh-ishi T, Kakinuma M, Good RA, Morikawa K : Restricted antibody formation to sheep erythrocytes of allogeneic bone marrow chimeras histoincompatible at the K end of the H-2 complex. JExp Med 153 : 1009-1014 1981
 - 8) Morecki S, Leshem B, Eid A, Slavin S : Alloantigen persistence in induction and maintenance of transplantation tolerance. J Exp Med 165 : 1468-1480 1987
 - 9) Bruce J, Symington FW, McKeane TJ, Sprent J : A monoclonal antibody discriminating between subsets of T and B cells. J Immunol 127 : 2496-2501 1981
 - 10) Onoé K, Yasumizu R, Oh-ishi T, Kakinuma M, Good RA, Fernandes G, Morikawa K : Specific elimination of the T lineage cells : Effect of in vitro treatment with anti-Thy-1 serum without complement on the adoptive cell transfer system. J Immunol Methods 49 : 315-322 1982
 - 11) Jalkanen S, Reichert RA, Gallatin WM, Bargatze RF, Weissman IL, Butcher EC : Homing receptor and the control of lymphocyte migration, Immunol Rev 91 : 39-60 1986
 - 12) Klein J, Park JM : Graft-versus-host reaction across different regions of the H-2 complex of the mice. J Exp Med 137 : 1213-1225 1973
 - 13) 小野江和則 : 骨髓キメラと免疫細胞の適応分化, 細胞工学 17 : 288-296 1988
 - 14) Marrack P, Lo D, Brinster R, Palmiter R, Burkly L, Flavell RH, Kappler J : The effect of thymus environment on T cell development and tolerance. Cell 53 : 627-634 1988
 - 15) 小野江和則, Good RA : 胸腺の個体発生・マウスとヒトにおけるT細胞系と細胞性免疫, 免疫科学 山村雄一, ロバートAグッド, 石坂公成 編 岩波書店 東京 pp.223-290 1985
 - 16) 畠山鎮次, 荒瀬尚, 小笠原一誠, 岩渕和也, 勝目千雅子, 小野江和則 : マウス骨髓キメラにおける胸腺 MHC class II 陽性細胞とT細胞抗原受容体発現の経時的観察, 臨床免疫 20 : 770-776 1988
 - 17) Onoé K, Yasumizu R, Noguchi M, Iwabuchi K, Ogasawara M, Kakinuma M, Okuyama H, Good RA, Morikawa K : Analyses of H-2 restriction specificity of helper T cells in fully allogeneic bone marrow chimera in mice. Immunobiol 169 : 60-70 1985
 - 18) Onoé K, Yasumizu R, Geng L, Iwabuchi K, Ogasawara M, Kakinuma M, Okuyama H, Good RA, Morikawa K : Analyses of Ia restriction specificity of helper T cells in H-2 subregion compatible bone marrow chimera in mice. Immunobiol 169 : 71-82 1985
 - 19) Onoé K, Good RA, Yamamoto K : Anti-bacterial immunity to *Listeria monocytogenes* in allogeneic bone marrow chimera in mice. J Immunol 136 : 4264-4269 1986
 - 20) Iwabuchi K, Ogasawara K, Ogasawara M, Yasumizu R, Noguchi M, Geng L, Fujita M, Good RA, Onoé K : A study on proliferative responses to host Ia antigens in allogeneic bone marrow chimera in mice : Sequential analysis of the reactivity and characterization of the cells involved in the response. J Immunol 136 : 18-25 1987
 - 21) Ogasawara M, Iwabuchi K, Good RA, Onoé K : Bone marrow cells from allogeneic bone marrow chimeras inhibit the generation of cytotoxic lymphocyte responses against both donor and recipient cells. J Immunol 141 : 3306-3312 1988