T細胞レセプターと抗原認識

高垣洋太郎*

生体の免疫応答において、T細胞は中心的な役割を担っている。しかし、その重要さにもかかわらず、T細胞レセプターが抗原を認識する仕組みは、1980年代中ごろまで不明であった。ここでは、T細胞レセプターについて、発見されてから今日まで判明している知見を、特にその抗原認識に焦点をあてて紹介する。

免疫系は種々の細胞から構成されているが、外来の多様な抗原に対しては、B細胞が抗体である免疫グロブリンを産生し、T細胞が自らの表層にあるT細胞レセプターで特異的に抗原を認識して対処している。この免疫応答において免疫グロブリンを歩兵とするならば、T細胞は指令官である。T細胞には、ヘルパーT細胞とキラーT細胞がある。ヘルパーT細胞は、抗原を認識するとリンホカインを生産してB細胞やキラーT細胞を成熟・分化させる。キラーT細胞は、自己の細胞がウイルスに感染したりガン化すると、その変化を識別し、殺す。

免疫グロブリンは、溶液中の抗原を直接結合して処理する。免疫グロブリン自身は、ほとんどは体液中に分泌された遊離の分子であり、一部B細胞表面に膜結合型として存在し、後者は抗原に結合するとB細胞を活性化する。他方、T細胞レセプターが抗原を認識する仕方はややこしい。T細胞レセプターは、必ずT細胞の表層に存在しており、しかも抗原を直接には結合せず、他の細胞の表面に提示されたときのみ反応する。したがって、T細胞の抗原認識は、T細胞表層と抗原提示細胞表層の2つの細胞表面間の相互作用でなされる。抗原は多くの場合、抗原提示細胞の分解処理を受けてから提示される。ところで、抗原を提示する細胞は、それを認識するT細胞と同じMHC遺伝子産物をもたねばならない。これをMHC拘束性という⁽¹⁾。MHCとは、主要組織適合性複合体 (major histocompatibility complex) の略であ

る。免疫グロブリンでは、このようなことはない。したがって、T細胞の抗原認識は、細胞間の相互作用とMHC拘束との2点においてB細胞の抗原認識と本質的に違う。

免疫グロブリンが抗原認識する機構は、X線回折像などで微細なレベルまで判明している⁽²⁾。また、どのようにして免疫グロブリンが多様性を獲得するかについては、1976年の穂積と利根川の発見を端緒に、発生途上にゲノム遺伝子が再構成する機構が解明された^(3,4)。他方、T細胞レセプターについては、その分子の実態すら1980年代のなかばまで不明であった。現在、T細胞レセプターが多様性を獲得する機構は、本質的には免疫グロブリン遺伝子と同じように遺伝子の再構成によることが判明している^(5,6)。しかし、T細胞レセプターがどのようにして抗原を認識するかということについては、不明である。

本稿では、T細胞レセプターの抗原認識について、その発見以来ここ数年間に明らかになったことを振り返り、将来の応用の糸口を探ってみたい。

T細胞レセプター複合体の構造

ヘルパーとキラーのT細胞レセプターは、 α 鎖と β 鎖がジスルフィド結合を介してできたヘテロ二量体である。 α 鎖と β 鎖は、各々分子量約4万5千前後の糖蛋白質で、アミノ酸約100個からなるV (variable, 可変) 領域、ほぼ同じ大きさのC (constant, 定常) 領域と、膜貫通領域からなる(図1)。このヘテロ二量体は、1982年頃、特定のT細胞クローンやハイブリドーマに特異的に反応するモノクローナル抗体 clonotypic antibody が

T-cell Receptor and the Antigen Recognition

* Yohtaroh TAKAGAKI, 三菱化成生命科学研究所

図 1 ■ T細胞レセプターの構造および抗原認識を補助する分子

ICAM: inter-cellular adhesion molecule, LFA: lymphocyte function associated antigen, CD: cluster of differentiation

作製されたことにより発見された。α鎖とβ鎖は、各々のT細胞によりV領域が異なる多様性のある分子であるが、変化しないCD*3 γ鎖, δ鎖, ε鎖と, ζ(ゼータ)鎖-ζ鎖, またはζ鎖-η(イータ)鎖の二量体と非共有結合で会合した合計7本のポリペプチドからなる複合体を形成している(図1)。この複合体の細胞内部の部分は、抗原が結合するとシグナル伝達を開始するが、この時ζ鎖に蛋白質チロシンキナーゼであるp59fynが付着して作用しているらしい^(7,8)。

抗原によるシグナル伝達の開始には、上記のT細胞レセプター複合体だけでは不十分で、他に幾つかの分子の関与を必要とする。通常、キラーT細胞ではCD8と呼ばれる分子が、ヘルパーT細胞ではCD4と呼ばれる分子が必要である。これらの分子はp56lckというリンパ球に特異的に発現している蛋白質チロシンキナーゼを細胞内に付着し、MHC遺伝子産物の定常部を認識してシ

グナル伝達を増強する⁽⁹⁾。さらに、LFA-1, CD2などの接着分子と呼ばれる分子も関与する(図1)⁽¹⁰⁾。このように、T細胞の反応には多くの分子が関与し、T細胞と抗原提示細胞の2つの表面間の結合が強められている。しかし、多様な抗原を各々識別するのはT細胞レセプターだけである。

T細胞レセプター遺伝子のクローニング

T細胞レセプターの遺伝子については、第一にT細胞にのみ特異的に発現している、第二に遺伝子が再構成している、との予想をもって、スクリーニングが試みられた。1984年、DavisのグループとMakのグループがT細胞レセプターβ鎖をコードするcDNAを、また筆者を含む利根川のグループがα鎖とγ鎖をコードするcDNAをクローニングした。β鎖とα鎖については、後にアミノ酸のシークエンスから, clonotypic antibodyで検出されるT細胞レセプターと同一であることが判明し、また遺伝子導入実験によりキラーT細胞とヘルパーT細胞の抗原特異性を担うことが判明した⁽¹¹⁾。しかし予想外にも、T細胞に特異的に発現し、しかも再構成する第三の遺伝子であるγ鎖

* 元来、ヒト白血球分化抗原を認識するモノクローナル抗体を、各抗原決定基の生化学的特徴によって群別化した分類。1989年2月にCD78まで決定している。そのかなりのものが動物種を超えて相同抗原として存在し、それらは共通名称になっている。

cDNA がクローニングされた。この γ 鎖は、一時まったく謎の存在であったが、現在では $\gamma\delta$ T 細胞の T 細胞レセプターとして使用されていることが明らかとなっている⁽¹²⁻¹⁴⁾。

$\gamma\delta$ T 細胞

最初にマウスで発見された γ 鎖 cDNA の情報をもとに、ポリペプチド鎖に対する抗体が作製された。この抗体により、マウスのみならずヒトにおいても、 γ 鎖を細胞表層にもつ T 細胞が発見された。 γ 鎖は δ 鎖と呼ばれる第四の T 細胞レセプターとヘテロ二量体を形成していた。 γ 鎖と δ 鎖は、T 細胞レセプター $\alpha\beta$ 複合体と同様、ジスルフィド結合を介して共有結合しており、CD 3 の γ 鎖、 δ 鎖、 ϵ 鎖、 ζ 鎖や η 鎖のサブユニットと非共有結合の複合体を形成している。ヒトでは、ジスルフィド結合をしていない $\gamma\delta$ 複合体もある。

最初に発見された $\gamma\delta$ T 細胞は、胸腺や末梢血に存在する CD 3⁺ CD 4⁻ CD 8⁻ (double negative ; DN) という表現型をもつ細胞であった。胸腺内で T 細胞が分化成熟する過程において、CD 4⁻ CD 8⁻ (DN) $\rightarrow$ CD 4⁺ CD 8⁺ (double positive ; DP) $\rightarrow$ CD 4⁺ CD 8⁻ または CD 4⁻ CD 8⁺ (single positive ; SP) という表現型の変遷が観察される⁽⁹⁾。DN 細胞は一般に未成熟 T 細胞に分類されるので、 $\gamma\delta$ T 細胞ははじめ未成熟 T 細胞と考えられた。また、マウスの胸腺において、胎齢 16 日半頃から $\alpha\beta$ T 細胞が出現するのに先だち、胎齢 14 日頃から $\gamma\delta$ T 細胞が出現する。これらのことから、 $\gamma\delta$ T 細胞が $\alpha\beta$ T 細胞の先駆けであるとか、 $\gamma\delta$ T 細胞になりそこなうと $\alpha\beta$ T 細胞になるというモデルが提出され、教科書にも採択されている⁽¹⁵⁾。しかし、生産型の γ 鎖を導入したトランスジェニックマウスでも、なんら支障なく $\alpha\beta$ T 細胞が出現する。また、胎齢 14 日頃の $\gamma\delta$ T 細胞は胸腺を出て皮膚に移動し、 $\alpha\beta$ T 細胞に変化することはないので、これらのモデルは誤りである。

$\gamma\delta$ T 細胞は成熟マウスにおいて、リンパ系には少数(全数の約 20%)みられるだけで、50%以上は皮膚にあり、これは別名 Thy-1 陽性樹枝状表皮細胞 (dendritic epidermal cells ; DEC) と

呼ばれる。また、小腸、大腸や舌などの消化器にも、子宮や陰などの生殖器にもみられるが、これらの $\gamma\delta$ T 細胞は、各々の上皮細胞に随伴している⁽¹⁶⁾。以上の臓器は、消化器も生殖器も個体と外界の境界となっているが、他方、そうでない臓器である肝臓、脾臓、腎臓、心臓、脳、睾丸にはみられない。したがって、 $\gamma\delta$ T 細胞は、少数がリンパ系にあるほかは、個体が外界と接する境界に位置しており、これらを総称して上皮内リンパ球 (intraepithelial lymphocyte ; IEL) と呼ぶ。なお、マウス小腸の $\gamma\delta$ T 細胞はすべて CD 8⁺ で、その半数は、Thy-1⁻であった。また、リンパ系でも DP や SP の $\gamma\delta$ T 細胞がかなり観察されている。

ヒトの場合、 $\gamma\delta$ T 細胞の分布はマウスとやや異なっている。すなわち、正常の場合、小腸に少数観察され、皮膚にはほとんどみられない。しかし、結核型ライ患者のレプロミン皮膚テスト陽性の肉芽腫や、アメリカ皮膚リーシュマニア症の肉芽腫中では、CD 3⁺ 細胞の 20% から 35% が $\gamma\delta$ T 細胞である。また、コリアック病(栄養失調症、不良消化便、腹部膨満を主症状とした慢性疾患)の患者では、小腸の $\gamma\delta$ T 細胞が増加する⁽¹⁴⁾。

$\gamma\delta$ T 細胞の機能は、未だ明確ではない。しかし、上皮系 $\gamma\delta$ T 細胞は、病変損傷した上皮を除去したり補修したりする機能をもっているのではないかと考えられている。また、一部の $\gamma\delta$ T 細胞がストレス蛋白質を認識することが示され、感染などはストレス蛋白質の産生を誘導するので、この T 細胞は感染防御機構の重要な役割を担っているものと考えられている⁽¹⁷⁾(詳細は吉開による本誌 29, 5 (1991) を参照)。DN のものを含め、 $\gamma\delta$ T 細胞は $\alpha\beta$ T 細胞と同様に T 細胞のサブセットとして、固有の機能を担っていると思われる。

T 細胞レセプターのゲノムの遺伝子

T 細胞レセプターのゲノムの遺伝子は、免疫グロブリン遺伝子と基本的な点において同じである。すなわち、T 細胞レセプター各鎖とも、複数の V 遺伝子と J 遺伝子を有し、T 細胞が発生分化する途上に、離れて存在していた V と J 遺伝子が連続した遺伝子に組み換わり再構成する。V/J

図 2 ■ マウス T 細胞レセプター (TCR) 遺伝子のゲノム構造
 黒塗りは実遺伝子, 白塗りは偽遺伝子, C 領域のみエクソン構造を示した. γ 鎖遺伝子については長さがあまりわかっていない.

の接合点は, 切断位置の曖昧さや, 削除や挿入 (nucleotide addition) によるヌクレオチド配列の多様性などを生じる. β 鎖と δ 鎖は, 免疫グロブリンの重鎖と同様に V と J の間に D 遺伝子をはさみ持つので, D/J と V/D の二段階の再構成を必要とする. 複数ある V, D と J 遺伝子は, 各々 1 つずつ使用され, 再構成した V-(D)-J 遺伝子 (カッコ内は β 鎖と δ 鎖の

み) は, T 細胞レセプター蛋白質の V 領域をコードする. 例外的に, δ 鎖の D 遺伝子は, マウスでは 2 個直列に (ヒトでは 3 個直列!) 連なって使用されるので, V/D_{β1}, D_{β1}/D_{β2}, D_{β2}/J の三段の再構成を必要とし, その分, 接合点における多様性 (junctional diversity) が増加する.

図 2 に, マウス T 細胞レセプター遺伝子の染色体上の構造を示した. 大きな特徴は, δ 鎖の D,

表 1 ■ マウス免疫グロブリン (Ig) と T 細胞レセプター (TCR) の再構成接合部位の多様性⁽⁵⁾

		Ig		$\alpha\beta$ TCR		$\gamma\delta$ TCR	
		H鎖	κ 鎖	α 鎖	β 鎖	γ 鎖	δ 鎖
推定V遺伝子数		250~1,000	250	100	25	7	10
D遺伝子数		10	0	0	2	0	2
J遺伝子数		4	4	50	12	4	2
CDR1と2 決定部分	V遺伝子組合せ数	62,500~250,000		2,500		70	
CDR3 決定部分	N配列可能域	V-D		V-D		V-D ₁	
		D-J	なし	V-J	D-J	V-J	D ₁ -D ₂
	接合点組合せ数	~10 ¹¹		~10 ¹⁵		~10 ¹⁸	

Ig の CDR1 と 2 でみられ, TCR ではみられていない体細胞突然変異については, 考慮に入っていない.

J と C 遺伝子が α 鎖の V と J 領域にはさまれていることである. これは, α 鎖の再構成が起こると δ 鎖が失われるので, T 細胞が $\alpha\beta$ 型になるか $\gamma\delta$ 型になるかの分岐に支配的な意味をもつ. 表 1 は, これらゲノムの解析から得られた情報を遺伝子数からまとめたものである. V 遺伝子の数は, 免疫グロブリンの重鎖と軽鎖の κ 鎖が多いので, 2 本の組合せで生じる可能な多様性は, T 細胞レ

セプターより圧倒的に高い。他方、T細胞レセプターでは、 α 鎖はJ遺伝子数が多く、 δ 鎖はD遺伝子を複数個直列に使用し、N配列と呼ばれるヌクレオチドの挿入も高い。したがって、接合点での多様性が大きく、特に $\alpha\beta$ より $\gamma\delta$ のほうがこの傾向が圧倒的に高い。

免疫グロブリンは抗原を直接結合するのに対し、T細胞レセプターは抗原を MHC 遺伝子産物に拘束された状態で認識する。この認識様式の違いは、上記の多様性の高い部分の違いと関係するのであろうか。これを考察するためには、MHC 遺伝子産物の立体構造を知らなければならない。

MHC 遺伝子産物

MHC 遺伝子産物は、皮膚移植の拒絶反応から明らかになった細胞表層抗原である。この自己と非自己を区別する標識は、マウスでは H-2 複合体に、ヒトでは HLA 複合体遺伝子にコードされる遺伝子群の産物である。MHC 遺伝子産物は、クラス I とクラス II とに分類される。クラス I 抗原は、分子量約 4 万 4 千の多型性をもつ糖蛋白質が、 β_2 ミクログロブリンと非共有結合で会合し

ている。クラス II は、 α 鎖と β 鎖の 2 本の各々分子量約 3 万 5 千と約 2 万 8 千の糖蛋白質が非共有結合で会合している。クラス I 分子は、ほとんどすべての細胞に発現しているが、クラス II 分子は、B 細胞、マクロファージや樹状細胞などの一部の細胞にしか発現しない。通常、キラー T 細胞は殺す標的細胞のクラス I 分子を認識するが、ヘルパー T 細胞は、抗原提示細胞上のクラス II 分子を認識している。

T 細胞がどのようにして抗原も MHC 分子とともに識別するかについては、抗原と MHC 分子別々の 2 種類のレセプターを考える二重認識 (dual recognition) 説や、抗原と MHC 分子の結合体が認識されとする連合認識説などが提出され、長く論争されてきた。しかし、1987 年 Bjorkman らによるヒト MHC クラス I 分子の X 線回折像が、一挙に解答を与えた⁽¹⁸⁾。すなわち、図 3 に示したように、MHC クラス I 分子は、細胞外に向いた面に 2 本の α ヘリックス鎖を平行に配列しており、その中央の溝に抗原断片をくわえこんでいるというものである。クラス II 分子はクラス I とは異なった構造で、まだ X 線回折像はないも

図 3 ■ ヒト MHC クラス I 分子 HLA-A2 の X 線回折像⁽¹⁸⁾

a) 細胞膜を下側、細胞の外側を上にして横からみた場合、b) a) を上部より見た図。

の、アミノ酸配列から、 α 鎖、 β 鎖のN末端側がクラスIと同様な2本の α -ヘリックスと中央の溝を形成していると想像されている。

以上のことは、MHC拘束とは、その本質はMHC分子が抗原断片をその溝にくわえこむことにあり、T細胞は、くわえ込まれた抗原断片をMHC分子とともにまるごと認識することを物語っている。逆に、外来抗原がT細胞に提示されるためには、断片化されてMHC分子の溝にはめこまれる必要がある。

抗原はどのようにして断片化されMHC分子の溝にはめこまれるのであろうか。断片化には、抗原を提示する細胞の分解過程が関与している。外来抗原は、マクロファージやB細胞の食作用でリソゾームにとり込まれ、蛋白質分解酵素で断片化される。粗面小胞体で合成されたクラスII分子は、同時に合成される invariant chain (Ii) と呼ばれる分子量3万1千の蛋白質と結合してリソゾームなどの分解系に移動し、そこでIiがはずれて抗原断片を溝にはめこみ、細胞表層に移動する。他方、クラスI分子は小胞体で合成されるが、Iiとは結合せず、合成された場所近傍にあるペプチド断片を溝にくわえこみ、リソゾームに寄り道せず細胞表層に移動する。小胞体中にあるペ

プチドは、自己の細胞質の蛋白質が分解されて移動したものである。したがって、クラスI分子は、外来抗原を提示することではなく、内在性蛋白質の断片を提示する。もし、その細胞がウイルスに感染して細胞質で増殖していれば、その断片を内在性抗原として提示する⁽¹⁹⁾。

T細胞レセプター抗原認識部位の特徴

免疫グロブリンの抗原結合部位は、X線回折像により、かなり詳細なレベルまで判明している。他方、T細胞レセプターの抗原結合部位については、蛋白質が多量に得られないためまだ解析されていない。しかし、遺伝子から読まれるアミノ酸配列は、T細胞レセプターと免疫グロブリンのV領域に非常に高い相同性があることを示しており、ほぼ同じ立体構造をとっていると予測されている⁽²⁰⁾。ここでは、仮にこの予測が正しいとして考えてみよう。

図4-aは免疫グロブリン重鎖V領域の立体構造である。CDRは、complement determining regionの略で、抗原を結合する部分である。CDR1と2はV遺伝子によってコードされるが、CDR3はV-D-Jの接合部位によってコードされる。この図の手前側は、軽鎖のV領域と会合している

図4 ■免疫グロブリン分子抗原結合部位と類比されるT細胞レセプターのMHC結合

免疫グロブリン重鎖はa)のようにフォールドして抗原結合部位 CDR 1, 2 と3ができる(黒ぬり)。CDR 1 と2はV遺伝子にコードされ、CDR 3はV-D-J接合点によりコードされる。この重鎖は点々のところで軽鎖と付着して、b)のような抗原結合部位をつくる(黒ぬり)。b)の免疫グロブリン部分は、V領域の他にC領域を伴ったいわゆるFabフラグメントであるが、これはほぼT細胞レセプターに等しいと予想されている。c)は、もしT細胞レセプターの抗原結合部位がb)と同じと仮定した場合、MHCの2本の α -ヘリックスとCDR 1, 2 と3の位置関係を示した。

面で、2つのV領域両方のトリプトファン(W)がこの会合に重要な役割を担っている。図4-bは2つが会合した模式図で、中央に両者の計6個のCDRが抗原結合部位を形成している様子を示している。T細胞レセプターの抗原結合部位がこれと同じであれば、抗原+MHC分子を認識する仕方として、図4-cが可能であろう。すなわち、三角形で書いたT細胞レセプターの各鎖のCDRの位置を、両鎖のCDR1と2がMHC分子の α -ヘリックスを認識し、CDR3が2本の α -ヘリックスの間の溝にはまりこんだペプチド鎖を認識する配置である。MHC分子はその多形性に限度があるので、T細胞レセプターでは比較的变化の少ないCDR1と2が対応すると都合よく、他方、溝にはまったペプチドは多様性が高いと期待されるので、多様性の非常に高いCDR3が対応すると都合よい。実際にこの予測が当たっているのかどうかは、大量にT細胞レセプターを調製して分析する必要がある。これは、T細胞レセプター研究の残された一つの大きな課題であり、激しい研究競争が展開されつつある。

T細胞レセプターの認識するペプチド

T細胞が抗原として認識するペプチドは、MHC分子の溝にはまらなければならないが、そのための条件があるのか、それともどんなペプチドでも抗原になるのであろうか。蛋白質を断片化してHPLCで分画してみると、非常に限られた部分しかT細胞に認識される抗原性を保有していないことがわかる。Rothbardら⁽²¹⁾は、MHC分子によって提示され、ヘルパーT細胞やキラーT細胞に認識される部分に共通のアミノ酸配列を探したところ、以下の法則性がみられたという。すなわち、①抗原になるためには、最小限8~12個のアミノ酸を必要とし、②すべてのMHC分子にはまる共通なシークエンスとして、2個か3個の疎水性アミノ酸と、その両端に荷電アミノ酸かグリニンがある4merか5merが必要で、しかも③この4mer/5mer中の疎水性アミノ酸から両側の3つ離れたアミノ酸がMHC分子のタイプを見分けるという。他方、ペプチドが α -ヘリックスを

巻いたとしてできる円柱の一側面に疎水性のアミノ酸が5個連続した場合、MHC分子によって提示されるとの考え方も、よく抗原性を予言するという⁽²²⁾。その他、ペプチドの抗原性を予測するコンピュータプログラムが作成されており、ある程度の中率をもつ⁽²³⁾。しかし、これらはまだ進歩の余地が大きい。MHC分子の溝にはまり、T細胞が認識できるペプチドはワクチンとして生産できるのであろう。そのような狙いから、この種の研究は今後盛んになると期待される。

スーパー抗原

1個のペプチド抗原に対して反応するT細胞は、高々全T細胞中 10^5 個に1個であらう。他方、全T細胞中5%から25%もが反応する一群の抗原があり、これらはスーパー抗原と呼ばれている。食中毒を起こす黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)のエンテロトキシンやタンポンの長期着用で死者を出す原因となった毒性ショック症候群の毒素などがその例である。マウスでは、自己のMls(minor lymphocyte stimulating)遺伝子の産物が自己スーパー抗原として知られている⁽²⁴⁾。

スーパー抗原はT細胞レセプターを介してT細胞を刺激する。またMHCクラスII分子によって提示されることや、反応にCD4の介助を必要とする点は、通常のT細胞に認識される抗原と同じである。しかし、MHC拘束性がなく抗原提示細胞が必要なのに、断片化はされない。また、現在知られている限りでは、T細胞レセプターのある V_β 鎖に特異的に反応するが、V-D-Jの接合点には無関係である。したがって、スーパー抗原を V_β 選択因子と呼ぶべきだという提案もなされている。エンテロトキシンの研究では、この抗原はMHCクラスII分子の溝には入っておらず、恐らくMHCの外縁に付着しているとの示唆が得られている。すなわち、T細胞がスーパー抗原を認識する様式は、他の抗原に対する様式とはまったく異なっていると考えられる(図5)。

スーパー抗原のもつ生物学的意味は不明である。最近、マウスのMlsが、染色体に挿入したレ

図 5 ■ 通常の抗原（左側）とスーパー抗原（右側）の認識様式の違い
黒が抗原。

トロウイルスの遺伝子産物であることが判明した。自分に反応する T 細胞は発生分化の過程で除かれるので、当然、自己スーパー抗原を有するマウスでは、それに反応する V_{β} 鎖をもつ T 細胞が除かれる。レトロウイルスは、かくして生き延びる。他方、エンテロトキシンなどの外来スーパー抗原では、多くの T 細胞が刺激され反応が過激すぎて個体の死を招くことがある。もし自己スーパー抗原がある種の V_{β} 鎖を除去したことにより、このような死を回避できるのなら、自己スーパー抗原をもつことは有利なことであろう。このような解釈が正しいかどうかは不明であるが、ウイルスと宿主の共生という観点から興味深い。

自己免疫疾患と T 細胞レセプター

T 細胞レセプターは、自己の MHC 分子と抗原を認識する。T 細胞レセプターが形成される過程で、自己の MHC 分子を認識できないものは不必要なので排除される。他方、自己 MHC 分子と自己成分の複合体を認識してしまうものも排除される。このような選択は、T 細胞が DP から SP に分化する過程で起こる。胸腺では、成熟個体の場合 80% の T 細胞が DP であるが、常にこの 90% 以上が死滅しているという。しかし、自己抗原反応性の T 細胞のすべてが除去されているの

ではない。一部の自己反応性の T 細胞は、反応しない状態 (anergy) にある。このような T 細胞の調節が破綻すれば、自己免疫疾患になるであろう。さらに、ウイルス感染や薬剤などによって自己成分が変化したり、外来抗原が自己抗原と交差反応を起こす T 細胞を誘導したり、免疫系に接触することがなかった自己成分が外傷などで免疫系に浸入したり、様々な原因で自己免疫疾患が発生しうる。

T 細胞が関与している自己免疫疾患に、何か法則性はないか。Hood のグループでは、マウスの実験的自己免疫性脳脊髄炎で、病変部から得られたミエリン塩基性蛋白質に特異的な T 細胞クローンを多数樹立し、レセプターを調べたところ、大部分が同一の α 鎖と β 鎖を使用していたという⁽²⁵⁾。この場合、この T 細胞レセプターに特異的な抗体を投与して、マウスは治療された。これが特殊な例か、一般性があるか、今後疾患部にみられる T 細胞レセプターの解析が盛んになるであろう。

*

Köhler と Milstein がハイブリドーマでモノクローナル抗体を作製したのは 1975 年である⁽²⁶⁾。以来、免疫グロブリンが直接特異的に抗原を結合

する能力は、医療の現場のみならず、工業的にもモノクローナル抗体が kg 単位で量産され、使用されている。T細胞レセプター遺伝子が発見されたのは1984年である。以来、それまで未知であったT細胞の抗原認識機構について急速に理解が深まりつつある。T細胞の応答を人為的に制御することによって、疾患治療や臓器移植などの医療が将来飛躍的に進展するであろうことは想像に難くない。

動物は、多様な外来抗原に対処するために、遺伝子を再構成させて多様な産物を作り出す戦法をとった。再構成される遺伝子は、免疫グロブリンとT細胞レセプターだけなのであろうか。T細胞レセプターは、 α 鎖、 β 鎖、 γ 鎖と δ 鎖だけなのであろうか。まだまだバイオサイエンスのフロンティアは広い。

文献

- 1) P. Marrack & J. Kappler : *Sci. Am.*, 254, 36 (1986).
- 2) L. M. Amzel & R. J. Poljak : *Ann. Rev. Biochem.*, 48, 961 (1979).
- 3) N. Hozumi & S. Tonegawa : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 73, 3628 (1976).
- 4) S. Tonegawa : *Nature*, 302, 575 (1983).
- 5) M. M. Davis & P. J. Bjorkman : *Nature*, 334, 395 (1988).

- 6) 高垣洋太郎 : *Cell Science*, 6, 619 (1990).
- 7) 小安重夫 : *Med. Immunol.*, 20, 331 (1990).
- 8) 南 康博, 島田真路 : 実験医学, 8, 939 (1990).
- 9) 金川修身 : 実験医学, 8, 933 (1990).
- 10) T. A. Springer, M. L. Dustin, T. K. Kishimoto & S. O. Marlin : *Ann. Rev. Immunol.*, 5, 223 (1987).
- 11) Z. Dembić, W. Haas, S. Weiss, J. McCubrey, H. Kiefer, H. von Boehmer & M. Steinmetz : *Nature*, 320, 232 (1986).
- 12) S. Tonegawa *et al.* : *Cold Spring Harb. Quant Biol.*, LIV, 31 (1989).
- 13) M. B. Brenner, J. L. Strominger & M. S. Krangel : *Adv. Immunol.*, 43, 133 (1988).
- 14) 高垣洋太郎 : 実験医学, 8, 946 (1990).
- 15) W. E. Paul : "Fundamental Immunology", 2nd ed., Raven Press, 1989, p.12.
- 16) S. Itoharu, A. G. Farr, J. J. Lafaille, M. Bonneville, Y. Takagaki, W. Haas & S. Tonegawa : *Nature*, 343, 754 (1990).
- 17) W. Haas, S. Kaufman & C. Martinez-A : *Immunol. Today*, 11, 340 (1990).
- 18) P. J. Bjorkman, M. A. Saper, B. Samraoui, W. S. Bennett, J. L. Strominger & D. C. Wiley : *Nature*, 329, 506 (1987).
- 19) C. J. Hackett : *Nature*, 349, 655 (1991).
- 20) C. Chothia, D. R. Boswell & A. M. Lesk : *EMBO J.*, 7, 3745 (1988).
- 21) J. B. Rothbard & W. R. Taylor : *EMBO J.*, 7, 93 (1988).
- 22) V. E. Reyes *et al.* : *Mol. Immunol.*, 27, 1021 (1990).
- 23) D. C. Feller & V. F. de la Cruz : *Nature*, 349, 720 (1991).
- 24) C. Janeway : *Nature*, 349, 459 (1991).
- 25) V. Kumar, D. H. Kono, J. L. Urban & L. Hood : *Ann. Rev. Immunol.*, 7, 657 (1989).
- 26) G. Köhler & Milstein : *Nature*, 256, 495 (1975).

お知らせ

日本動物細胞工学会大会

日時：平成3年7月4日(木) 10:00より

場所：東京大学山上会館(東京都文京区7-3-1)

プログラム：

シンポジウム「動物細胞工学における新しい潮流」

動物細胞工学の展開・村上浩紀(九大)/動物細胞における免疫分子の産生・上野川修一(東大)/細胞から人工臓器へ・小林 明(神奈川科学技術アカデミー)/効率の培養システムの開発における新展開・渡嘉敷道之(帝人(株))/培養動物細胞による生物機能評価・篠原和毅(農水省食総研)/高分子タンパク製剤の品質管理・大島武博(サントリー(株))

会員一般講演(ポスター)

参加費：会員無料、非会員3,000円

懇親会費：3,000円

問合せ先：九州大学農学部大学院遺伝子資源専攻

村上浩紀(☎ 092-641-1101 内線 6408)

第4回日本動物細胞工学会国際シンポジウム (JAACT '91)

日時：平成3年11月13日(水)~15日(金)

場所：福岡市博多サンヒルズホテル

本例会は内外の代表的な動物細胞工学領域の研究者が最新の情報を討論するものです。主なセッションは、下記の通りです。なお、使用語は英語です。

High density culture/Cell culture system/Enhancement of cellular productivity/Serum-free culture/Expression of recombinant animal genes in animal cells/Expression of recombinant animal genes in microorganisms/Enhancement of productivity (genetically and physiologically)/New cell lines as expression vehicles/Cell characterization and validation/Down stream processing/Specific products and their characterization/Biological properties of proteins produced by animal cells/*In vitro* systems for toxicology, pharmacology and carcinogenesis/Culture of differentiated cells for detecting bioactive substances/Cell culture method for assessment of physiologically functional substances in food

サーキュラーの請求などは下記に御連絡ください。

〒812 福岡市東区箱崎 6-10-1

九州大学農学部大学院遺伝子資源専攻 村上浩紀

(☎ 092-641-1101 内線 6408)