

現代の免疫システム

宮澤正顯*

免疫反応はなぜ必要か

人体を構成するおよそ60兆個の細胞は、その全てがただ一つの受精卵に由来する。発生に伴う細胞分化の過程で、原則として体細胞ゲノムには変化が起こらず、おそらく全ての体細胞核に個体の発生に必要な全遺伝情報が保存されていることは、旧くは Gurdon によるツメガエルオタマジャクシ小腸細胞核移植による紫外線照射卵からの成体発生実験により、最近では各種哺乳類体細胞クローン個体の作製により、実証が行われている。理論的には、多細胞個体を構成する全ての体細胞が同一ゲノムを保有すべき必然性は必ずしも無い。このことは、果樹や園芸植物で「接ぎ木」が可能であることを想起すれば直ちに理解される。例えば、バラの苗はノイバラに接ぎ木して殖やしたものがほとんどであるし、ビニールハウスにおける野菜栽培では、連作障害を避けるため、カボチャの台木にキュウリを接ぎ木することなどが普通に行われている。それならば、ヒトの身体でも「臓器移植」(正しくは「器官」の移植)を行うことが出来て良さそうだが、実際には特別の場合を除き拒絶反応が起こって動物の器官は移植できない。これは何故かと考えることが、現代の免疫学を理解する出発点になる。

いま仮に、動物体で拒絶反応が全く起こらないと考える。拒絶反応は免疫反応そのものであるから、これは免疫系の無い動物個体を想定することと同じである。実際、胸腺を欠くヌードマウスや、重症複合型免疫不全症候群(SCID)マウスでは、同種あるいは異種の器官・組織移植が可能であ

る。将来移植手術の技術が飛躍的に発展したと考え、脳神経と脳に出入りする全ての血管を吻合して、「脳移植」を行うことが可能になったと仮定しよう。そこで、私の脳をあなたの頭蓋内に移植する。出来上がった被移植個体は外観上あなたそのものだが、果たして私だろうかあなただろうか？私の脳を移植されたあなたの身体が持つ意識は、まず間違いなく私のものであるから、この個体は私として行動するであろう。ところが、私の意識を持つこの個体が結婚して子供が生まれると、その子供の持つゲノムの半分はあなたのものである。私のゲノムは伝達されない。こうして、脳細胞の保有するゲノム情報と生殖細胞のそれとの間に乖離を生ずる。子供の成長を見るにつけ、あなたの身体の中の私の脳は悩みを持つことであろう。より現実的で、もっと大きな問題が生じうる思考実験を行ってみよう。かつてヨーロッパでは、中高年男性に「若返り」治療の目的でサル(注)の精巣を移植したとの記録がある¹⁾(同様の「若返り」治療がヒツジの胎盤を用いて現在でも行われているとの情報を目にしたことがある。何れも、人畜共通感染症や組換えウイルス出現の原因となりうる)。そこで、血管や精管を含めて、完璧な精巣の移植が行われ、しかも拒絶が起こらないと考えるとどうなるか。ヒトの脳を持ち、ヒトの外観を持ちながら、配偶子としてはサルの精子を産生する個体が生じることになる。このような動物個体は、種の維持を脅かす。

体細胞レベルでゲノム同一性を維持することの重要性は、別の思考実験により一段と鮮明に理解することが出来る。男性である著者の精巣からテストステロン産生細胞を取り出し、試験管内でがん遺伝子を導入して、増殖能を高めておく。この

*近畿大学医学部免疫学教室

細胞を女性の皮下に移植したと考える。免疫反応がなければ拒絶は起こらない。その結果、移植した細胞から産生されるテストステロンにより、被移植者の外観には男性化が起こるのであろう。このように、動物個体を構成する全ての細胞はただ一つの受精卵に由来する同一ゲノムを保持する必要があり、「非自己」ゲノムを持った細胞の侵入は、個体の同一性と種の維持に対して重大な脅威となりうる。この脅威に対抗して体細胞ゲノムの同一性を守るしくみが、動物の免疫系である。

ウイルスは「さまよえる遺伝子」である

「体細胞のゲノム同一性を守る」という見地から考えた場合、動物にとって最大の脅威となるのはウイルスである。ウイルスは生きた細胞内に侵入し、細胞の持つ核酸及びタンパク質の生合成機能を利用してウイルス遺伝子の産物を作らせ、ウイルスゲノムを複製させる。一旦細胞内に侵入したウイルス核酸は、細胞側から見た場合、自分自身がもともと持つ核酸との区別がほとんどつかない。同義コドン利用率の違いやRNAの二次構造形成、あるいは2本鎖RNAの存在により、宿主細胞ゲノム由来の核酸との区別が可能であったり、実際にインターフェロンの産生など宿主細胞側の防御反応を誘導する場合もあるが、多くのウイルスは、宿主側の核酸と高度に同化し、むしろより高い発現効率をもつ配列へと進化したゲノムを持つことで、宿主との相互作用に勝ち残って来たと考えられる。ウイルス感染細胞は明らかに、「受精卵に由来する、体細胞全てを通じて同一なゲノム」以外の遺伝情報を保有する細胞であり、これを排除できなければ、個体全体の生存が脅かされる。実際、ウイルス感染症が個体を死に追いやる可能性があることは、改めて説明するまでもない。

免疫系が「非自己遺伝子を持った細胞」を認識するしくみ

それでは、免疫系はどのようにして上記のような「非自己遺伝子を持った細胞」を認識し、排除しているのであろうか？体内の一つ一つの細胞が持つ核酸の塩基配列を全て読み取って、「非自己遺伝子」の存在を検出するのは不可能である。また、たとえ自己ゲノムに含まれるものとは異なっ

た塩基配列を持つ核酸を認識するしくみがあったとしても、生きた細胞内の核酸は、勿論外からその配列を読み取ることはできない。細胞膜を破壊することなく、細胞を外から調べることで、その内部で発現している遺伝子の塩基配列を確認する方法を、免疫系は持っていなければならない。実は、このために利用されているのが、最初「移植抗原」として発見された主要組織適合性遺伝子複合体 (Major histocompatibility complex: MHC) の産物である。MHC 遺伝子産物のうち、クラス I 分子と呼ばれる種類の分子は、核を有する細胞の全てに発現している。この分子は、ヒトの場合家系 (他種動物の場合系統) ごとにアミノ酸配列が少しずつ違う (遺伝的多型性のある) α 鎖と、種を通じて多型性のほとんど見られない β_2 ミクログロブリン鎖とから成るヘテロ二量体であり、小胞体で合成されて細胞表面に発現する。MHC クラス I 分子の α 鎖は細胞表面に露出した3つのドメインと膜貫通部からなり、アミノ末端の二つのドメインは β シートの上に二つの α ラセンが向かい合って置かれたペプチド結合溝を形成している (図1, 2)。

細胞はその時々々の機能的要求に従って異なったタンパク質を必要とし、細胞機能維持のため常時存在する必要があるタンパク質も、紫外線や放射線、あるいは酸化ストレスにより破壊され、変性に陥るので、生きた細胞内では常に多数のタンパク質が合成され続けている。一旦合成されたタンパク質がいつまでも細胞内に留まっていると、その時々に必要な機能とは異なる機能を持ったタンパク質が、本来必要な機能を持ったタンパク質のはたらきを阻害することも起こるのであろうし、細胞そのものが無限に巨大化することが求められてしまう。また、変性したタンパク質や、合成はされたが正しい立体構造の形成に失敗したタンパク質を、細胞内から取り除くしくみも必要である。即ち、細胞内でタンパク質を合成するしくみと全く同じ重要性を持って、細胞内のタンパク質を分解するしくみも存在しなければいけない。そこで、細胞質でタンパク質分解を行うしくみがプロテアソームである。

プロテアソームは、細菌からヒトに至るまで多くの生物に普遍的に存在する多機能性のプロテアーゼ複合体である。プロテアソームは複数のサ

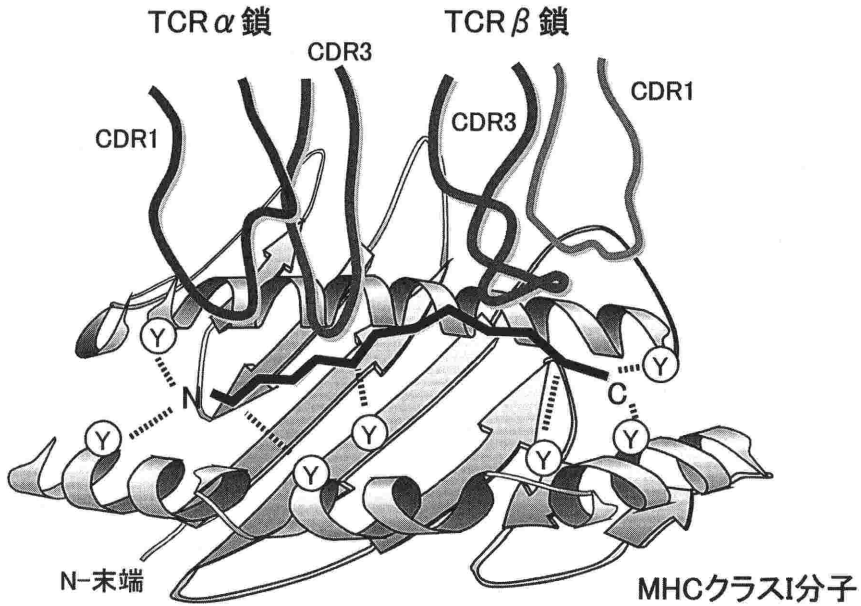


図1 MHC クラス I 分子によるペプチドの提示と T 細胞レセプターによる認識の模式図

MHC クラス I 分子のペプチド結合溝を手前斜め上から覗き込んだ様子を示す。MHC クラス I 分子は、ポリペプチドの二次構造をリボンモデルで示している。板状の矢印で示した β シートの上に、2本の α ヘリックスが対向している。向かい合う α ヘリックスの間に太い折れ線で示したのが、提示された抗原ペプチドの骨格構造。ペプチド結合溝の縁及び底に存在するチロシン残基 (Y) と、抗原ペプチドとの間に形成された水素結合を、太い破線で示す。図の上から降りているループ状のポリペプチドが、TCR を構成するポリペプチド鎖の一部。T 細胞クローンごとにアミノ酸配列が大きく異なる相補性決定部位 (Complementarity determining regions: CDRs) のうち、 α 鎖の CDR1 と CDR3、及び β 鎖の CDR3 が、特に抗原ペプチドを密接な分子間結合を形成する様子がわかる。

文献³⁻⁵⁾の記載をもとに作製した仮想的な模式図で、必ずしも実験データを正確に反映するものではない。

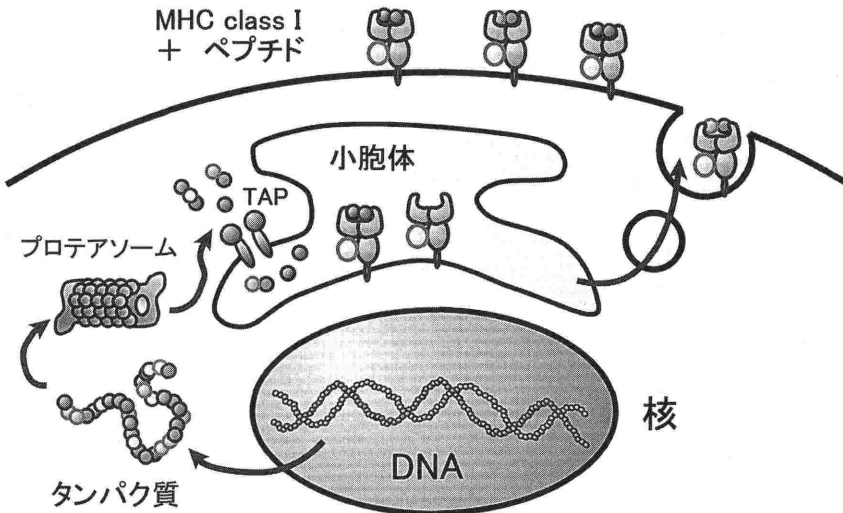


図2 MHC クラス I 分子による抗原提示の経路

細胞質内のタンパク質がプロテアソームにより分解され、生じたペプチドが TAP トランスポーターによって小胞体の内腔に運ばれる。実際には TAP トランスポーターと MHC クラス I 分子とは、小胞体膜の内側でタパシンを介して引き寄せられ、ペプチド結合溝に抗原ペプチドを結合したクラス I 分子はタパシンから離れて細胞膜に運ばれる。

ブユニットからなる分子量約200万の巨大蛋白質複合体で、蛋白質を分解する触媒因子と、ユビキチン化された蛋白質を認識し、蛋白質分解を制御する調節因子とから構成されている²⁾。ユビキチンの結合した細胞質内タンパク質がプロテアソームによって分解されることによって生じたオリゴペプチドは、小胞体膜に存在するATP依存性の運搬体であるTAPトランスポーターを介して小胞体内腔に取り込まれる(図2)。取り込まれたペプチドはMHCクラスI分子のペプチド結合溝に結合し、ペプチドを結合したことによって立体構造の安定化したMHCクラスI分子は、輸送小胞を介して細胞膜に運ばれ、細胞表面にクラスI分子-ペプチド複合体が現れる。TAPトランスポーターによって運び込まれたペプチドを結合していないMHCクラスI分子は、小胞体から離れることができず、細胞表面には運ばれない。従って、細胞表面に発現しているMHCクラスI分子は、実は全てが細胞質タンパク質由来ペプチドとの複合体である。

Tリンパ球による抗原認識

ほ乳動物の免疫系を特徴づけるTリンパ球は、全ての有核体細胞表面に発現しているMHCクラスI分子と結合する受容体、T細胞レセプター(TCR)を持つ。Tリンパ球が認識するのは、MHCクラスI分子のペプチド結合溝に細胞内タンパク質由来ペプチドが結合してできた、MHCクラスI分子-ペプチド複合体全体の立体構造である。MHCクラスI分子のペプチド結合溝の底を形成するアミノ酸の側鎖、および溝の縁を形成する α らせんの側鎖と、中に結合したペプチドのアミノ酸側鎖との間には、それぞれのアミノ酸配列に応じてイオン結合や水素結合が生じる。その結果、結合するペプチドのアミノ酸配列に従ってMHCクラスI分子ペプチド結合溝の形や幅も変化し、最も安定な結合を形成した状態で、ペプチドを構成するアミノ酸のうちどの側鎖が溝の内側に埋まり、どれが表面から突き出すかも物理化学的に決まってくる³⁾。Tリンパ球レセプターは、このMHCクラスI分子-ペプチド複合体に結合し、溝を構成するアミノ酸の側鎖と、溝から突き出しているペプチド構成アミノ酸の側鎖とに対し、イオン結合や水素結合を形成して、全体が物

理化学的に安定な3分子複合体を形成する。これが、Tリンパ球レセプターによる抗原認識の実体である(図1)^{4,5)}。

このしくみから明らかな通り、Tリンパ球は結局、全ての体細胞の表面で、そこに提示されている細胞内タンパク質由来ペプチドのアミノ酸配列を読み取っていることになる。MHCクラスI分子によって提示されたペプチドのアミノ酸配列は、そのペプチドが由来する(分解前の)細胞内タンパク質のアミノ酸配列を反映し、タンパク質のアミノ酸配列はそれをコードする遺伝子の塩基配列によって決まっているから、非自己遺伝子を発現している細胞は、細胞表面のMHCクラスI分子上に非自己ペプチドを持つ細胞として認識できるわけである。

自己非自己の区別が、結局はTリンパ球の認識する抗原ペプチドのアミノ酸配列に基づいて行われていることは、「病原体に対する免疫反応は、それを代表する抗原ペプチドに対する免疫反応によって置き換えられる」という事実により実証されている。例えば、たった十数アミノ酸からなる合成ペプチドを唯一回投与するという「ワクチン接種」によって、致死的なウイルス感染症に対してほぼ完璧な防御免疫反応を誘導することができる⁶⁾。

MHC分子上に非自己ペプチドを持つ細胞は全て排除されるべきか

ところで、細胞表面のMHC分子が全て上記のような機能を持つクラスI分子であり、この分子上に非自己ペプチドを提示している細胞は全てTリンパ球による攻撃・排除の対象になるとすると、いささか困ったことが生じる。体内には好中球やマクロファージのように、異物処理を専門に行っている細胞群がある。これらの細胞は、細菌やウイルス粒子、あるいはそれらに由来するタンパク質を取り込み、細胞内で加水分解している。好中球やマクロファージが食作用で取り込んだ細菌やウイルス粒子由来のペプチドもMHCクラスI分子上に提示されると、それを認識したTリンパ球は、折角細菌やウイルスを処理しようとしているこれら食細胞を破壊することになる。もしそのようなことが起これば、食細胞系の機能を阻害するばかりか、分解途中のウイルス粒子を周囲

にまき散らして感染を拡大させることにもなりかねない。生体防御系全体のためには、むしろ細菌やウイルス粒子を取り込んだマクロファージなどは、その食作用を一層活性化させてやらなければならないはずである。

そこで、これら食細胞が細胞外から取り込んだタンパク質由来のペプチドは MHC クラス I 分子に結合することがないように、巧みな予防措置が取られている。即ち、細胞外からクラス II 被覆顆粒内に取り込まれたタンパク質は、エンドソームと呼ばれる膜に囲まれた小胞の中でリソソーム酵素によって分解され、これにより生じたペプチドは TAP トランスポーターによる輸送系には入らない。一方、マクロファージなど免疫系の特定の細胞だけに強く発現する別の MHC 分子があり、先のクラス I 分子と区別するため、MHC クラス II 分子と呼ばれる。この分子は α 鎖と β 鎖のヘテロ 2 量体で、クラス I 分子と同様ペプチド結合溝を持つが、小胞体における生合成の過程では、インバリエント鎖というポリペプチドによりこの溝がふさがれている。クラス II 分子が輸送小胞により細胞表面に運ばれる過程で、細胞外から取り込んだタンパク質由来のペプチドを含むリソソームと輸送小胞とが融合し、インバリエント鎖が外れることによって溝が露出して、クラス II 分子にペプチドの結合が起こる。こうして、MHC クラス II 分子には TAP トランスポーターによって取り込まれた細胞質内タンパク質由来のペプチドは結合せず、マクロファージなどが細胞外から取り込んだタンパク質由来のペプチドは、クラス II 分子により細胞表面に提示されることとなる。

機能の異なる 2 種類の T リンパ球

これに伴い、T リンパ球にも機能の異なる二つのグループが出現することとなった。体内の全ての有核細胞に発現する MHC クラス I 分子上のペプチドを認識する T リンパ球は、提示されているペプチドが非自己のものであれば、対象細胞を非自己遺伝子を発現する細胞として破壊する。この種の T 細胞は、細胞表面に MHC クラス I 分子と強く結合する補助レセプター分子を持つが、これが CD8 分子である。一方、MHC クラス II 分子上のペプチドを認識する T リンパ球は、この分子により抗原提示を行っている細胞を破壊するこ

となく、むしろ活性化しなければいけない。そこで、この種の T リンパ球は MHC クラス II 分子をクラス I 分子と区別して結合するための別の補助レセプター、CD4 を発現している。MHC クラス I 分子上の非自己ペプチドを認識して活性化した CD8 陽性 T リンパ球は、細胞質内に標的細胞の細胞膜を破壊するパーフォリン分子や、タンパク質分解酵素であるグランザイムを蓄え、細胞傷害性 T 細胞へと分化する。一方、抗原刺激を受けて活性化した CD4 陽性 T リンパ球は、抗体産生細胞やマクロファージ、あるいは他の T リンパ球を活性化するサイトカインを産生するヘルパー T リンパ球群へと分化する。

体内を監視する樹状細胞

マクロファージのように細胞外から異物を取り込み、これを分解して MHC クラス II 分子上に非自己ペプチドを提示できる細胞群を抗原提示細胞と総称する。B リンパ球は細胞表面の抗原レセプターである膜型免疫グロブリン（膜結合抗体）を介して抗原分子を細胞内に取り込み、矢張り MHC クラス II 分子上にペプチドとして提示することができるので、抗原提示細胞の一種である。実際、B リンパ球が抗体産生細胞に分化する過程では、膜型免疫グロブリンを介して取り込んだ抗原分子由来のペプチドを、B 細胞が自らの発現する MHC クラス II 分子上に提示し、これを認識する CD4 陽性ヘルパー T リンパ球と結合してサイトカイン刺激を受けるといふ現象も起こる（これを抗体産生における T-B 細胞間相互作用と呼ぶ）。

ところで、T リンパ球が初めて抗原を認識して活性化する場合には、マクロファージや B リンパ球表面の MHC 分子上に提示された抗原ペプチドと TCR との相互作用だけでは十分でなく、樹状細胞と呼ばれる特別な抗原提示細胞によるペプチドの提示を必要とする。樹状細胞は、リンパ節の T 細胞集簇領域に認められる樹枝状の突起を持った大型の細胞として以前から知られていたが、最近この細胞の前駆細胞が常時末梢血液中を循環しており、体内の異物侵入局所から抗原を採取してリンパ節に運び、そこで T リンパ球を活性化する、いわば免疫系の先兵の役割を果たしていることが明らかとなってきた⁷⁾。

末梢血中の樹状細胞前駆細胞は、いわゆる単球 (monocyte) の分画に含まれる。細胞表面には低密度の CD4 分子や細菌内毒素である LPS のレセプター (CD14) を発現しており、この点でも単球の特徴を備える。ひとたび身体の物理的バリアが破られて、体外から異物が侵入すると、そこには必ず急性炎症反応が起こるが、炎症の現場で血管から組織に遊出した単球の中には、樹状細胞の前駆細胞が含まれている。炎症局所で異物を取り

込んだ未熟樹状細胞はリンパ管に流れ込み、リンパ節に到達して、T細胞が集まった領域で次々と細胞間の接触を重ねていく。流れ込んだ未熟樹状細胞が、その表面の MHC 分子上に提示した抗原ペプチドを認識できる Tリンパ球と偶然接触すると、両細胞間の相互作用によって樹状細胞は成熟し、Tリンパ球を活性化するための副刺激分子を発現して、初めて抗原を認識する Tリンパ球を活性化できるようになる (図3)。リンパ節内

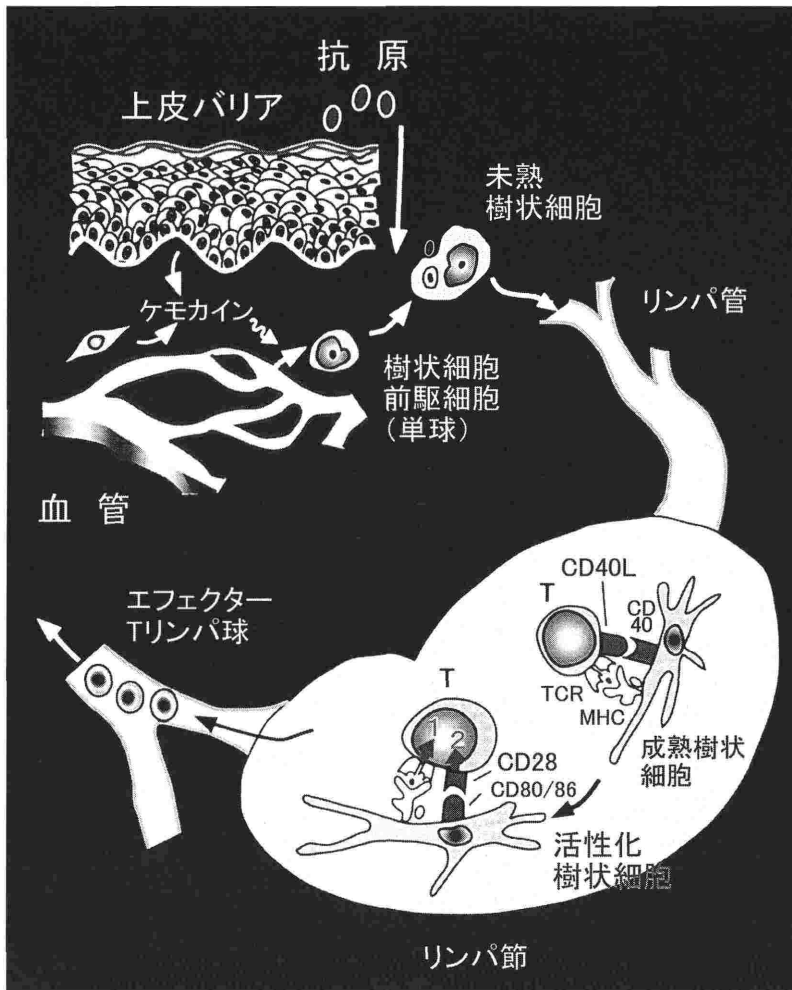


図3 樹状細胞による抗原の取り込みと提示

体内の抗原侵入部位では急性炎症反応が起こり、流血中の単球が組織に遊出して未熟樹状細胞となる。抗原を取り込んだ未熟樹状細胞はリンパ管を介してリンパ節に入り、そこでTリンパ球と接触する。TCRを介して樹状細胞上の抗原を認識したTリンパ球は細胞表面に CD40L 分子を発現し、樹状細胞上のレセプター CD40 を刺激する。これによって活性化した樹状細胞は副刺激分子 CD80/CD86 を発現し、これにより、初めて抗原を認識した Tリンパ球も活性化できるようになる。活性化した Tリンパ球は分裂してクローンを拡大し、エフェクター細胞へと分化して血中に入る。

で成熟樹状細胞からの抗原提示を受けて活性化したTリンパ球は、同一レセプターを持つクローンとして増殖し、細胞傷害細胞あるいはヘルパーT細胞としての機能を持ったエフェクター細胞へと分化する。分化したエフェクター細胞はリンパ節を離れ、血流に乗って全身に流れていくが、ことの起こりとなった抗原侵入の局所に近づくと、その部位の血管は炎症反応によりエフェクターリンパ球が接着しやすい状況となっているため、血管外に遊出して標的細胞を攻撃する。一方、リンパ節内で樹状細胞に接触して増殖したTリンパ球の一部は、エフェクター細胞に分化せずに増殖を止めてリンパ節内に留まり、次の抗原侵入に備えてメモリー細胞となる。最近、エフェクター細胞として異物侵入の局所に移動するリンパ球の一部も、侵入局所に、あるいは末梢血中にメモリー細胞として長く留まることが知られるようになり、これをエフェクターメモリー細胞、リンパ節中に長く残るメモリー細胞をセントラルメモリー細胞と呼んで区別することもある。

再び「守るべき自己ゲノム」について考える

ところで、免疫系は身体を構成する全ての細胞が受精卵に由来する同一ゲノムを持ち続けるよう監視していると最初に述べた。このことは、免疫系にとっては受精ゲノムに含まれる全ての遺伝子の発現産物が原理的に自己抗原であり、それらに対しては免疫応答が起こらないはずであるということの意味する。この点は既に実証済みであって、例えばオワンクラゲの緑色蛍光タンパク質であるGFP (green fluorescent protein) の遺伝子を受精卵に注入して作られたGFP導入マウスは、全身の全ての細胞にこの異種タンパク質を発現し、暗闇で紫外線を照射すれば緑色に発光するが、決してGFPに対する免疫反応は起こさない。これを敷衍すると、生殖細胞の染色体に組込まれ、DNAの形で受精ゲノム上に存在する「外来遺伝子」は、免疫系による監視を逃れると考えられる。それはもはや「外来遺伝子」ではなくなるのである。

レトロウイルスは粒子内に逆転写酵素を持ち、感染細胞への侵入後、一本鎖RNAのウイルスゲノムは二本鎖DNAへと変換されて宿主細胞染色体上に組込まれる。免疫系の完成後に体細胞に感

染したレトロウイルスに対しては、当然免疫反応が起こるのであって、ヒト免疫不全症候群ウイルス(HIV)感染細胞に対しても細胞傷害性Tリンパ球が誘導されるから、このウイルスに感染したCD4陽性Tリンパ球が「非自己遺伝子を発現する細胞」として排除され、その最終局面でCD4陽性Tリンパ球が枯渇して、免疫系そのものが破綻する。これがエイズである。

ところで、レトロウイルスのプロウイルス組込みが生殖細胞で起これば、その配偶子に由来する子孫個体では全ての細胞が最初から染色体上にウイルスゲノムを含んでいるということになる。実際、ヒトを含む脊椎動物の染色体上には、このようにして親から子へとDNAの形で受け継がれている内在性レトロウイルスが非常にたくさん存在している。ゲノム計画が明らかにしたところは、ほとんどウイルス粒子を作ることができるほど構造遺伝子を完備したものに限っても、ヒト染色体の1%以上が内在性レトロウイルスで占められているという事実であった⁸⁾。自己染色体構成成分である内在性レトロウイルスの発現産物は、当然自己抗原である。これに対する免疫応答が生じるとすればそれは自己免疫反応そのものであり、それによって組織傷害が生じれば、それは自己免疫病以外の何ものでもない。

全身性エリテマトーデスや関節リウマチなど、ヒトの代表的な自己免疫疾患と類似した病変・病態を自然発症する自己免疫病モデルマウスで、以前から内在性レトロウイルス遺伝子産物に対する自己抗体の存在が知られていた。最近著者らは、このようなモデルマウスから内在性レトロウイルス遺伝子産物と反応する抗体クローンを多数分離し、それらを同系正常マウスに移入すると、糸球体や動脈に破壊性の炎症病変を再現できることを示した⁹⁾。このような実験系は、免疫系にとって自己とは何かを分子レベルで問い直す格好のモデルを提供しており、免疫反応の破綻が病変形成に結び付くメカニズムを明らかにする上で極めて有用であると考えられる。

文 献

- 1) Yet more monkey business from the AIDS scientist. African AIDS (<http://www.africanids.org/media/chimp.pdf>). 本論文で言及されている、ロシア出身でフラン

- スで活動した生理学者 Serge Voronoff については, Youngson, R., Schott, I. 危ない医者達 (北村美都穂 訳) 青土社, 東京, 1997, pp141-146にも記載されている.
- 2) Tanaka K, Tanahashi N, Tsurumi C, et al : Proteasomes and antigen processing. *Adv Immunol* 64 : 1-38, 1997
 - 3) Madden DR : The three-dimensional structure of peptide-MHC complexes. *Annu Rev Immunol* 13 : 587-622, 1995
 - 4) Janeway CA, Travers P, Walport M, et al : *Immunobiology*, 5th ed. New York, Garland Publishing, 2001, pp.1-731
 - 5) Kastrup IB, Andersen MH, Elliot T, et al : MHC-restricted T cell responses against posttranslationally modified peptide antigens. *Adv Immunol* 78 : 267-289, 2001
 - 6) Miyazawa M, Fujisawa R, Ishihara C, et al : Immunization with a single T helper cell epitope abrogates Friend virus-induced early erythroid proliferation and prevents late leukemia development. *J Immunol* 155 : 748-758, 1995
 - 7) Banchareau J, Briere F, Caux C, et al : Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 18 : 767-811, 2000
 - 8) International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409 : 860-921, 2001
 - 9) Tabata N, Miyazawa M, Fujisawa R, et al : Establishment of monoclonal anti-retroviral gp70 autoantibodies from MRL/lpr lupus mice and induction of glomerular gp70 deposition and pathology by transfer into non-autoimmune mice. *J Virol* 74 : 4116-4126, 2000