



Title	T細胞の抗原receptor
Author(s)	大原, 達; OHARA, Tohru
Citation	北海道大学免疫科学研究所紀要, 38, 1-12
Issue Date	1978-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26503
Type	departmental bulletin paper
File Information	38_P1-12.pdf



T 細胞の抗原 receptor

大 原 達

(北海道大学免疫科学研究所血清学部門)

(昭和 52 年 11 月 30 日受付)

B 細胞の表面には 10^5 個以上の免疫グロブリン分子が細胞膜と結合して存在しており、これが抗原に対する特異的リセプターとしての役割を担っていることは、既に確立された事実である^{1,2)}。すなわち B 細胞は、免疫グロブリン・リセプター (以下 Ig リセプター) によって対応する抗原と特異的に結合し、その刺激によって抗体産生細胞へと分化する。しからば T 細胞の抗原認識もまた、B 細胞と同様な機構によって行われるのであろうか？ 常識的な意味から言えば、抗原を認識しこれと特異的に結合する物質は抗体以外にないから、T 細胞の抗原リセプターも Ig であろうと考えるのは、十分理に適った推論である。しかし、かかる先験的期待にもかかわらず、現在までに行われたいろいろな実験成績は、T 細胞の抗原リセプターが Ig であるという考えを必ずしも肯定していない。ここでは、先ず T 細胞が Ig ないし Ig 様物質を持つという説について賛否両論を紹介した後、(i) T 細胞が Ig リセプターを持たないとすれば、どのような機構で T 細胞は抗原を認識し、且その場合の抗原リセプターはいかなる性状のものか、また (ii) もし Ig 様リセプターを持つとすれば、それは真に特異的な抗原リセプターであり、且 T 細胞自身が産生するものであるか否か、という点について先人諸家の業績を概観してみたと思う。

1. T 細胞の表面に免疫グロブリンは存在するか？

胸腺細胞には免疫グロブリンが検出されていないけれども (反対の成績もある、後述)、末梢の T 細胞には約 10^3 個の Ig 分子が存在することを Marchalonis ら^{3,4)} は報告した。この量は B 細胞の Ig に比し 1/100 の order に過ぎず、T 細胞表面に Ig が存在するにしても、極めて微量であることが、存否に関する論議を呼んだ原因の一端と考えるとよからう。Nossal ら⁵⁾ もこの成績と同様に、T 細胞の表面 Ig は B 細胞のそれに比し 2 桁ないし

3 桁低いことを認めている。しかし一方では、T 細胞の Ig が検出され難いのは、その大部分が細胞膜の内部に埋没しているためではないかという考え方があり、Grey ら⁶⁾ は ① detergent 処理、② urea-acid 処理、及び ③ 凍結融解の 3 つの方法で、B 細胞を除いた脾細胞および胸腺細胞について表面 Ig と total Ig を定量した。その結果、上記処理を受けたリンパ球は Ig 量が 2 ないし 4 倍に増加するのを認め、これを直ちに埋没した Ig とすることに躊躇しながらも、T, B 両細胞間に Ig のあまり大きな量的差違はなからうと述べている。Hämmerling ら⁷⁾ も同様な考えを示し、前記 Marchalonis ら⁸⁾ はその後、特殊な方法 (lactoperoxidase-catalyzed surface radioiodination と acid-urea による細胞融解の併用) によってマウスの T 細胞から表面免疫グロブリン (sIg) を分離することに成功し、sIg の平均値は T 細胞 1.7×10^4 分子、B 細胞 8×10^4 で、両細胞間に少なくとも order の違いはないことを観察した。T 細胞 sIg の性状に関して Grey ら⁶⁾ は、マウスに発生した Thy-1 (θ) 抗原保有のリンパ腫細胞について調べ、 κ 鎖と μ および γ_2 鎖の存在を同定している。また Bankhurst ら⁹⁾ は放射線標識抗 L 抗体によるオートラジオグラフィにおいて、6 時間露出では B 細胞だけにしか L 鎖を証明できなかったが、露出時間を 30 日以上に延長すると T 細胞にも L 鎖抗原が検出されるのをみた。これらの報告と反対に、Raff ら^{10,11)} は蛍光抗体法および immunoradio autography によって T 細胞の表面に Ig リセプターを認めることが出来ず、Pernis ら¹²⁾、Rabellino ら¹³⁾、Unanue ら¹⁴⁾、Lamelin ら¹⁵⁾、Takahashi ら¹⁶⁾、Vitetta ら¹⁷⁾、その他多くの学者¹⁸⁻²²⁾ は、T 細胞表面における Ig リセプターの存在を否定している。T 細胞に sIg の存在を肯定する所見に対し、否定論者の論拠は概ね次の如きものである。① T 細胞に見いだされる少量の sIg

Abbreviations: CFA, Complete Freund's adjuvant; Ig, immunoglobulin; sIg, surface immunoglobulin; MHC, major histocompatibility complex; MLC, mixed lymphocyte culture; NGPS, normal guinea pig serum; PAGE, polyacrylamide gel electrophoresis; PAR, product of antigen recognition; PFC, plaque-forming cell; RS, recognition structure; TCM, tissue culture medium 199.

は、他の細胞から受身に獲得したものに過ぎない。② pure な T 細胞から Ig を分離した実験といえども、通常 pure T cell には 1/400 量の B 細胞が含まれている事に基くものである。③ T 細胞は多くの抗原、例えばハプテンや TI 抗原を認識できないから、T 細胞と B 細胞は抗原認識の dictionary を異にする。④ 生体内で B 細胞に協同する因子は Ig でなく、組織適合抗原と関連する物質である。

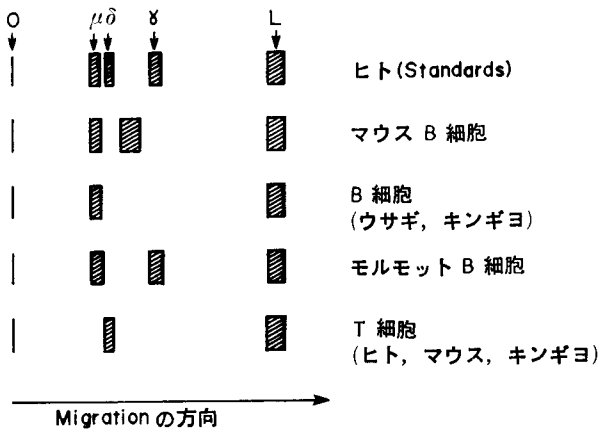
以上のうち④については次項で詳述するからここでは触れないが、①と②の可能性を完全に排除する実験条件設定の困難さは、確かに肯定論者にとって大きな弱点となっている。しかしこのような隘路を克服せんとした実験データも無いわけではない。T 細胞の sIg が受身の吸着によるものでないことを示す実験としては、Roelants ら^{23,24}による capping off 後に、(T,G)-A--L に対する特異リセプター再出現を証明した報告がある。また Hausteiner ら²⁵は 6 例の T cell lymphoma について全例に sIg の存在を確認し、更に彼ら²⁶は in vitro で培養したマウスの胎児胸腺細胞が、B 細胞を欠いているにも拘らず IgM 類似の sIg を持つのを観察した。その他 Harris ら²⁷、Krammer ら²⁸の報告にある実験は、いずれも継代培養されたリンパ腫細胞について sIg の存在を同定したもので、T 細胞が真に Ig リセプターを持つ証左として甚だ価値あるものと言ってよい。この場合に増殖した細胞は monoclonal なもので、T 細胞以外の cell type が contaminate している疑いや、exogenous に合成されたマウス蛋白の混入している可能性は全くないからである。一方下等脊椎動物については、胸腺細胞の表面に Ig の存在することが知られている。Marchalonis ら²⁹によると、金魚 (*Carassius auratus*) において、胸腺細胞の 95% は sIg を持つという。これが passive に吸着したものでないことを確かめるため、彼らは蛍光ラベルした sIg を shedding した後、これが再生するか否かを調べ、胸腺細胞は membrane immunoglobulin を再合成する能力があることを明らかにした。このデータは通常 sIg を持たないとされている哺乳動物胸腺の成績と一見著しいコントラストを示すようであるが、同様な観察は板鰐類に属する skate (ガンギエイ) *Raja naevus*³⁰、teleost に属するコイ^{31,37}、urodele amphibian のサンショウウオ³²、anuran amphibian の larval xenopus^{33,34} においてもなされており、いずれも胸腺細胞の大部分が sIg を持ち、且これを合成し得ることが蛍光抗体法によって証明されている。

これらの報告をみる限り、B 細胞のみならず T 細胞もまたそれ自身で sIg を合成している可能性はかなり高い

と思われる。しかし T 細胞の sIg が B 細胞の Ig リセプター及び血中に存在する免疫グロブリンと全く同じ構造ないし性状を持つものか否かについては議論の余地がある。よってここに、T 細胞の Ig について性状を調べた諸家の成績を簡単に纏めてみたいと思う。結論的に言うと T 細胞の sIg は IgM によく似た構造をもつ。しかしその μ 鎖は、B 細胞 Ig リセプター及び血中 Ig の μ 鎖と全く同じではない。このことは、T 細胞の sIg がマウス・ミェローマ蛋白の μ 鎖に対する抗血清とあまり反応しないこと^{35,36}や、血清 IgM の μ 鎖に対する抗血清のあるものとはしか反応しないことから窺われる。Hausteiner ら²⁵は、T cell sIg の heavy chain が血清 μ 鎖よりもやや速い mobility を持つ点を強調し、また T 細胞の sIg と B 細胞のそれは、¹²⁵I でラベルした細胞を nonionic な detergent で融解した場合、B 細胞の sIg は分離してくるのに、T 細胞に対してはこの操作が無効な点で違っている²⁹。この違いは heavy chain の性状にもよるであろうし、また sIg が細胞膜の lipid 成分と結合している様式にも関係しているであろう。いずれにせよ T、B 両細胞の sIg 間に物理化学的な違いや抗原的な差違の見られることは、問題にしている T 細胞の sIg が、B 細胞や形質細胞の contamination、並びに血清からの吸着によるものでないことの 1 つの傍証と言ってよいであろう。

T 細胞 Ig の抗原構造に関しては、これが L 鎖を欠くというデータを後に述べるので (後述のリセプターは厳密な意味では sIg と言うべきでないが)、ここでは L 鎖の存在を認めた成績のみを挙げて置く。

BALB/c マウスの T リンパ腫、WEHI-22 の sIg をポリアクリルアミド・ゲル電気泳動によって分析してみると、sIg の分子量は約 20 万で、還元により明らかに heavy chain と light chain に分れる。ラット³⁸、ヒト^{4,39}においても同様な報告があり、Hämmerling ら^{40,41}は放射性沃度で標識した T 細胞の sIg を Nonidet P-40/6 M urea で融解せしめた後、ニワトリ抗血清で沈降せしめて、約 20,000 ダルトンの L 鎖と 71,000 ダルトンの H 鎖とに分けた。なお Moroz とその共同研究者によると、ヒト及び C₅₇BL マウスの胸腺細胞に見出される Ig は、 μ 鎖と L 鎖が S-S bond による共有結合をしていないという。この場合の Ig は、他からの contamination と考えるにはあまりに多量の Ig が合成されること³⁹、及びその Ig 合成が anti-Thy-1 血清と補体によって block されること⁴²、から彼女らはこれを胸腺自身がつくったものと考えている。参考までに掲げた図-1 は、いろいろな動物種属の sIg について、



図—1 sIg ポリペプチド鎖の PAGE による
易動度の動物種属間における比較*

* Marchalonis, J. J. et al.: Cold Spring Harbor
Symposia Quant. Biol. 41, 261, 1976 より

SDS を含む buffer を用いた polyacrylamid gel electrophoresis による、ポリペプチド鎖の易動度を比較したものである。簡単に説明を加えると、この図はヒトの免疫グロブリン・ポリペプチド鎖の mobility をスタンダードとした模式図で、O は origin, μ , δ , α , λ はそれぞれヒトにおける同名鎖の易動位置を示す。図に見られるように、調べられた B 細胞の sIg は、すべて μ 鎖を持っている。このことは、IgM 抗体が進化の過程において最初に現われたものであろうとの考えに合致し、事実多くの下等脊椎動物は、IgM クラスの Ig しか持たないことを Marchalonis ら⁴³⁾ は報告している。一方ヒトおよびマウスの B 細胞は、2 種類の sIg を有し、ヒトにおいてこれらは IgM 及び IgD と同定され、両者は同一細胞上に存在し得る。マウスの場合、第 2 のクラスを IgD と同定するにはなお検討の余地を残しているが、大体においてこれに近いものと想像される。これに反し、ヒト、マウスの T 細胞はただ 1 種類の sIg を有し、その heavy chain は一応 μ 鎖に類似のものと考えられているけれども、前述の如く、抗原的、物理化学的、機能的にこれと区別される。いずれの sIg も L 鎖を持つことは図にみられる通りである。

以上は T cell receptor の性状を免疫化学的に調べた報告であるが、一方機能的な面からこれにアプローチした報告も幾つか挙げられる。例えば、T 細胞を抗 Ig 抗体で処理すると、T 細胞の function である GVH 反応や遅延型過敏性が低下すること⁴⁴⁾、ハプテン・キャリアー系抗体応答において、同じく T 細胞のヘルパー作用が障害されること⁴⁵⁾、マウスおよびヒト胎児胸腺細胞の

抗原結合能が抗 μ 鎖抗体によって阻止されること⁴⁶⁾、などはいずれも T 細胞の抗原リセプターが Ig nature であることを示唆する成績である。

2. T 細胞は B 細胞と全く異った抗原認識機構を持ち、その抗原リセプターは Ig でなく、組織適合抗原支配遺伝子の産物である。

T-B 協同作用によって抗体産生が行われる場合、T 細胞が直接 B 細胞と接触する必要はなく、T 細胞の分泌する液性因子、すなわち T cell factor によって代用されることは、Feldmann and Basten⁴⁷⁻⁴⁹⁾ の実験以来多くの学者によって認められている。この場合、B 細胞の Ig リセプターと抗体との関係と同様に、T 細胞の働きを担う T cell factor もまた、この細胞の抗原リセプターが細胞表面から release してきたものと考えられる。

最近 Munro and Taussig⁵⁰⁾ は、合成抗原 (T,G)-A--L に対して特異的に働く液性因子を T 細胞から分離した。方法の概略は、次の如きものである。i) 800 rad の X 線照射を行ったマウスに (T,G)-A--L 10 μ g を CFA と共に注射し、ii) 7 日後に脾をとっていわゆる 'educated' T cell の浮游液をつくり、iii) この細胞を組織培地に移した後、(T,G)-A--L を加えて 6~8 時間培養し、iv) 遠沈によって細胞を除く。得られた上清が抗原特異的な T cell factor である。この factor を骨髓細胞と共に X 線照射マウスに transfer し、抗原で challenge してみると、(T,G)-A--L に対してのみ PFC 応答を示し、無関係な抗原には応答しない。従って、この factor は抗原特異性を持つことが分る。

彼らの実験結果を要約すると、T cell factor は次のような性状を有する。i) T cell factor は、抗原に対する特異的な結合部位を持つ。従って抗原を coat したカラムにかけて濾過すると、factor はカラムに吸着される。ii) T cell factor は抗 Ig 血清と反応しない。ゆえにこの factor は免疫グロブリンでない。分子量が約 50,000 に過ぎないことも Ig でないことを裏付ける。iii) これに反し、T cell factor はマウスの抗 H-2 血清と反応する。region-specific な抗血清を用いて調べた結果によると、この factor を支配する遺伝子は、MHC の I region に存在する。この factor は、前述の如く T 細胞の抗原認識に与かるリセプターが細胞表面からはずれてきたものと考えられるので、T 細胞の認識機構は MHC の I 領域に支配され、Ig structural gene の支配を受ける B 細胞とは、全く違った機構を持つことになる。

I 領域には immune response gene (Ir gene) が含まれているので、上記のような成績から、T cell factor は恐らくこの遺伝子の産生物であろうと考えられる。その意味で、ある抗原に対する low responder は、この factor を生産する能力を欠くのではないかと Munro らは考えた。しかし実験成績はこの考えに一致せず、(T,G)-A--L に対して low responder である C3H/HeJ (H-2^k) も、high responder である C3H/SW (H-2^b) も、factor 産生能において何ら差違が認められなかった。low responder から得た factor と、high responder から得たそれとは、potency において変りはないが、両者とも high responder の B 細胞としか協同作用を営まない。従って C3H/HeJ が low responder であるのは、T 細胞に欠陥があるためでなく、B 細胞に何らかの欠陥があると考えてよい。表-1 の成績は、これを実験的に示したものである。この場合の T cell factor としては、(T,G)-A--L に対して low responder である B10·BR (H-2^k) マウスのものを用いた。X 線照射したマウスにこの factor を注射し、同時に low responder

(B10.A) の骨髄細胞、high responder (B10) の骨髄細胞、または (B10·A×B10) F₁ 骨髄細胞のいずれかを transfer して抗原で challenge すると、PFC 応答は B cell source に左右されることが分る。すなわち、high responder 及び F₁ の骨髄細胞が与えられた時にはよく応答するのに対し、low responder のそれが与えられた場合には、ほとんど応答がみられない。この事実は、Ir gene の少くとも一部が B 細胞にも表現されていること、及び B 細胞には T cell factor を受け入れる acceptor が存在し、それが Ir gene によって code されていること、を示唆する。acceptor 存在の直接的な証明は Taussig らによってなされた。表-2 に示す如く、factor を low- 及び high responder の骨髄細胞で吸収してみると、後者は factor の活性を完全に吸収し去るのに対し、前者にはこの能力がない。表の成績は、骨髄細胞で吸収後の factor を F₁ の骨髄細胞と混ぜ、抗原と共に X 線照射 F₁ に transfer してその PFC 応答 (day 14) を調べたものである。この成績から、low responder の骨髄細胞は、T cell factor に対する acceptor を有しないことが分る。acceptor の T cell factor 結合能は、抗 H-2 血清によってブロックされる。この場合、high responder の haplotype に対する抗血清 (ここでは抗 H-2^b 血清) は acceptor をブロックするが、low responder haplotype に対する抗血清 (ここでは抗 H-2^a 血清) はブロックしないから、acceptor もまた H-2 complex gene の支配を受けていることは明らかである。

しからば、low responder の責任はすべて B 細胞にあるのであろうか? この点を明らかにするため、彼らは多数のマウス系統について調べてみたところ、(T,G)-A--L に対して多くの strain は B 細胞のみに defect を見出したが、被検マウスのうち B10·M (H-2^f) は T 細胞だけ (B 細胞は正常) に defect があり、他の strain, SJL (H-2^s) は T, B 両細胞に defect があった。この事実は、抗体応答に 2 つの Ir gene が関与している可能性を暗示する。その 1 つは T 細胞に表現されるもので、抗原認識と細胞間協同作用に関する液性因子を支配し、他の 1 つは B 細胞に表現されて、acceptor の存否を支配するものと考えられる。同じく Dorf ら⁵¹⁾ も、合成ペプチド GLPhe に対するマウスの応答から、2 つの Ir gene 支配のある可能性を観察している。

かかる 2 つの遺伝子は当然異ったタイプのものであり、しかも T cell factor と acceptor は鍵と鍵穴の如く、ぴったり合っていないと結合しないから、両者を code する遺伝子は I 領域内で一組になって存在しなけ

表-1 high 及び low responder の B 細胞と T cell factor の協同*

T cell factor ¹⁾	骨髄細胞の donor	¹ log ₁₀ PFC/脾
- ²⁾	B10 (high responder)	1.311
+	B10 (high responder)	4.623
+	B10·A (low responder)	1.462
+	(B10×B10·A) F ₁	4.724

- 1) low responder マウス、B10·BR (H-2^k) につくらせた (T,G)-A--L 特異的な factor
 - 2) factor を与えずに抗原チャレンジを行った対照
- * Munro, A. J. and Taussig, M. J., 1975⁵⁰⁾ より

表-2 high 及び low responder の骨髄細胞による T cell factor の吸収*

T cell factor ¹⁾	吸収に用いた骨髄細胞の由来	log ₁₀ PFC/脾 ²⁾
-	none	1.261
+	none	4.230
+	B10 (high responder)	1.799
+	B10·A (low responder)	4.518

- 1) B10·BR (H-2^k) マウスにつくらせた (T,G)-A--L specific factor
 - 2) 吸収後の factor を adoptive transfer system で調べた
- * Munro, A. J. and Taussig, M. J., 1975⁵⁰⁾ より

ればならない。この意味から言っても、Katz ら^{52,53)}が報告している如く、T細胞とB細胞が Ir gene の barrier を超えて協同することは出来ないわけである。

Taussig ら⁵⁰⁾は彼らの二遺伝子説に基づいて、T、B間協同作用に関する新しいモデル(図-2)を提出した。この模型図は、T細胞の抗原リセプター及びこれに対するB細胞の acceptor, ならびに Ig リセプターの関係を明快に示して興味深い。図のようにT細胞の抗原結合部位は T cell factor の一部をなし、B細胞の acceptor が T cell factor と結合すると、これによって Ig リセプターはその variable region によって抗原と結びつく。この際、いかなるシグナルによってB細胞が trigger され抗体産生を営むのか、という点についての追求は、今後に残された大きな課題である。なお模型図によると、T cell factor は Ia 抗原 (=I-region associated antigen) を持っており、この抗原は MHC の I 領域に対する抗血清により検出される。

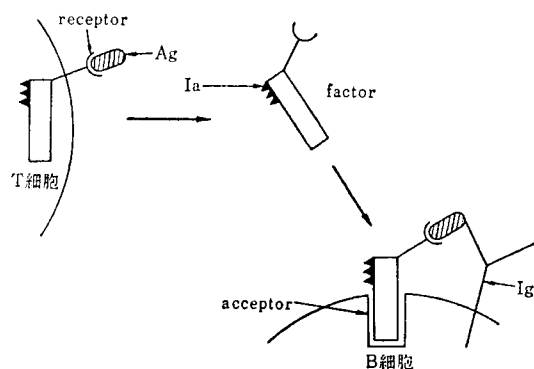


図-2 T-B細胞間協同作用の機序を示す Munro and Taussig のモデル*

* Munro, A. J. and Taussig, M. J., 1975⁵⁰⁾より

3. T細胞はB細胞のIgリセプターと同じ idiotype を持ち、これが抗原認識機構として働く。

a) idiotype について idiotype という言葉は、語源的にいうと 'proper to one' の意味を持ち、allotype の概念に対して、個体 «an individual» ないし «small group of individuals» に特有な抗原を指す術語である。免疫グロブリンの V-region, 特に hypervariable region におけるアミノ酸置換によって、構造の異なったいろいろな抗原結合部位 (antigen-combining site) の形づくられることは言うまでもないが、この部分自身は、同時に個体に unique な抗原決定基となる。Oudin ら⁵⁴⁾は、かかる抗原決定基を "idiotypic" と名付けた。1つの idiotypic は、ある一定の特異性をもつ抗体と関

連を有し、抗イデオタイプ抗体 (anti-idiotypic antibody, 以下 a-Id) 誘導の抗原として用いられる。Hopper ら⁵⁵⁾によれば、a-Id は「抗体分子可変部にある抗原結合部位、もしくはこの分子に unique な部分に対して特異性を持つ抗体」と定義される。このような a-Id を用いることによって、B細胞の Ig リセプターと、血中に存在する同じ特異性の抗体とは、同一の idio type を共有することが現在広く認められている^{56~59)}。

しからばT細胞の表面にも、B細胞及びこれが分泌する血中抗体の idio type と同じものが表現されるのであろうか? T細胞に関しては夥だしい数の研究がなされ、その成績はかなり conflicting であるけれども、最近ではこれを肯定する意見が次第に勢力を得つつあるように思われる。この事を裏付けるには、先ず ① T細胞における idio type 存在の証明、② それがB細胞及びその産物(抗体)のもつ idio type と同じであることの証明、③ idio type が抗原リセプターであることの証明、④ a-Id によってT細胞に機能的障害が起ることの証明、などについての記述が必要であらう。ただしこれらのチェック・ポイントは互に関連性を有し、且 idio typic receptor の性状(並びに機能)はこれらを総合して論ずべきものであるから、以下の記述は、上記の項目別に順を追って述べたものではない。

b) alloantigen に対するT細胞リセプターの自然遊離 B細胞と違って、T細胞の抗原リセプターに関する研究が遅れている最大の原因は、後者が十分な density のリセプターを持っていないことにある。T cell receptor の density がB細胞のそれに比し、1/100の程度に過ぎないことは既に述べたが、最近 Ramseier⁶⁰⁾はその理由について注目し意見を発表した。すなわち、T細胞は極めてダイナミックな細胞で、その表面にリセプターが少ないのは、絶対量の不足 (scarcity) を示すものでなく、つくられたリセプターの異常に早い turnover ないし release (shedding) を示すものである、と彼は説く。この考えは、plasma細胞が現実には多量の免疫グロブリンを産生しているにも拘らず、その細胞表面にほとんど Ig を検出し得ない事実^{61,62)}を考へ併せると、肯けないこともない。それはともかく、Ramseier⁶⁰⁾は in vitro の実験において、alloantigen に対するT細胞リセプター、言い換えれば recognition structure (RS) が spontaneously に、しかもかなりの速さ(およそ2時間)でメジウム中に放出されることを見いだした。これがT細胞に由来するリセプター(ないし RS)であることは、PAR assay⁶³⁾(PAR=product of antigen recognition; 方法の詳述については原著に譲る)、及び抗-RS

産生能⁶⁴⁾によって証明した。彼の実験結果は概略次の如きものである。

alloantigen の認識は細胞に結合したリセプターよりも培養上清の方が強い。これは T 細胞から遊離したリセプターが培養液に accumulate するためと考えられる。リセプター放出は連続的でなく、 10^6 個の C57BL/6 の脾細胞を TCM 中で培養し、2 時間ごとに cell-free の培養上清を集めて (C57BL/6×CBA) F₁ の脾細胞に働かせ、F₁ 上にある CBA 抗原の認識を PAR assay で調べてみると、図-3 に示す如く約 8 時間の interval で山と谷を持つ波状の放出がみられた。このリセプター放出は temperature dependent で、37°C では起るが、4°C では放出がみられない。かかるリセプター (RS) の shedding は正常脾細胞を培養した場合のみならず、脾細胞を anti-Ig で処理して B 細胞を deplete した場合にも同程度に観察される。しかし細胞を anti-Thy 1 で

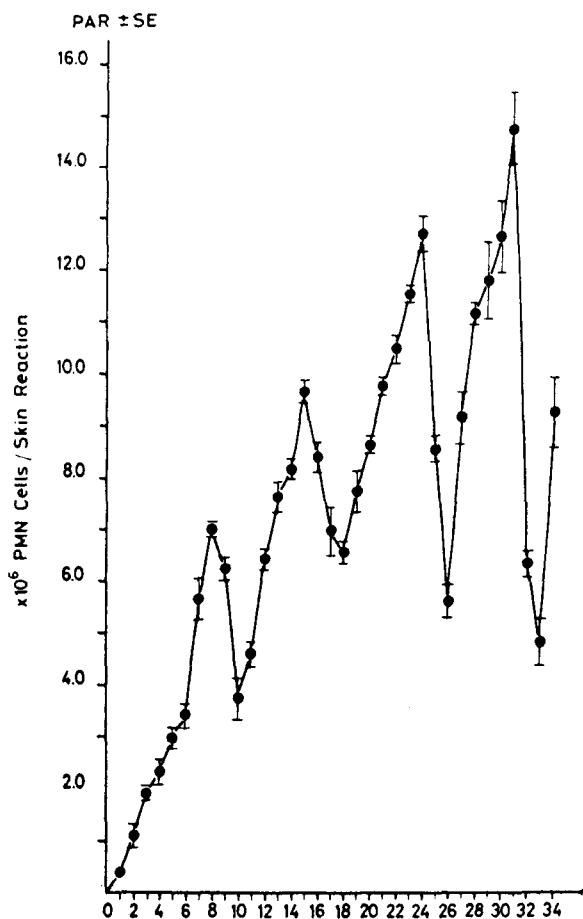


図-3 T細胞リセプター release の dynamics

Ramseier, H.: J. Exp. Med., 140, 603, 1974 より

処理して T 細胞を deplete すると receptor release は見られず、また T 細胞を欠くヌードマウスの脾細胞はリセプターを放出しない。さらに、微量の T 細胞を含む骨髓細胞^{65,66)}の浮游液は微量のリセプターを出す、functional な T 細胞がないとされている胸腺細胞⁶⁷⁻⁶⁹⁾では receptor release が全くみられない。以上の事実は、メジウム中に放出されるリセプターがすべて T 細胞に由来することを強く示している。なお T 細胞の alloantigen がメジウム中に遊離して行くことはなく、この抗原は細胞膜を構成する蛋白の一部であることが示唆される。表-3 は上記実験の続報において、放出された T cell receptor または cell free の上清を適当な F₁ hybrid recipient に接種した場合の、anti-recognition structure antibody (anti-RS) 産生を調べたものである。F₁ hybrid に parental strain のリンパ球を接種したとき、F₁ の血清中には 2 種類の抗体が含まれる。1 つは F₁ のリンパ球がつくる anti-RS 抗体であり、もう 1 つは, inoculum 中に含まれる B cell によってつくられる抗アロ抗体 (alloantibody) である。前報⁶³⁾と同じく, inoculum を anti- θ と補体で処理して T 細胞を除くと, 抗 RS 抗体は出現しない。一方 24 時間培養脾細胞

表-3 10^6 親系脾細胞またはその 24 時間培養上清接種による F₁ マウスの応答*

recipient	接種細胞 (上 2 段) 又は 培養上清 (下 2 段)	F ₁ anti-PRS ¹⁾	抗アロ抗体 ²⁾
(C57BL/6 × CBA) F ₁	C57BL/6 無処置	512 ³⁾	32
	C57BL/6 anti-Ig+C	1024	0
	C57BL/6 anti- θ +C	0	32
(BALB/c × C57BL/6) F ₁	BALB/c 無処置	2042	256
	ヌードマウス 無処置	0	256
(CBL/6 × CBA) F ₁	C57BL/c 無処置	6000	0
	C57BL/6 anti-Ig+C	6000	0
	C57BL/6 anti- θ +C	0	0
(BALB/c × C57BL/6) F ₁	BALB/c 無処置	11000	0
	ヌードマウス 無処置	0	0

- 1) F₁ anti-Parent recognition structure
- 2) F₁ に接種された donor 細胞による抗 alloantigen 抗体
- 3) この場合は (C57BL/6×CBA) F₁ マウスの産生する C57BL/6 の RS (CBA のアロ抗原を認識するリセプター) に対する抗体

* Ramseier, H.: Eur. J. Immunol 5, 23, 1975. より引用。原表を簡略化して示した。

胞の cell-free supernatant を接種した場合には、表の如く当然 alloantibody は産生されないが、抗 RS 抗体はむしろ細胞自身よりも強く見られ、anti-RS induction で調べた成績は、PAR assay によるそれとよく一致する。

c) Bing and Wigzell による T 細胞イデオタイプの研究 Bing and Wigzell⁷¹⁻⁷⁶) は、前項 Ramseier の観察、特に Ramseier and Lindenmann⁷⁰) の実験デザインを利用して、T 細胞リセプターの解明に大きく寄与する一連の研究を行った。以下彼らの研究を中心に、T 細胞イデオタイプの性状に関する諸家の業績を紹介してみたいと思う。いま MHC 遺伝子を異にする 2 つの strain の F₁ hybrid に、一方の親系リンパ球を接種すると、F₁ は inoculum 中にあるリンパ球のうち、他方の親のアロ抗原を特異的に認識する idiotypic receptor を持つ細胞のみを foreign と認め、これに対する抗体 (a-Id) を作る。F₁ は inoculum に含まれる残りの部分を認識できないので、得たる血清は何ら吸収操作を施さないでも、inoculum のイデオタイプに highly specific である。片方の parental strain を他方の親系リンパ球で免疫して得られる alloantibody を F₁ に注射した場合にも、同じ結果が得られる。親系リンパ球を F₁ に接種する場合、inoculum が T 細胞のみ、または T 細胞と B 細胞の混合から成るときは F₁ に a-Id を産生せしめ得るが、後者において、B 細胞の存在はむしろ a-Id 産生を抑える傾向があり^{71,77})、もし inoculum 中に B 細胞しか存在しなければ、a-Id 産生は全くみられない。しかし、それにも拘らず B 細胞の表面に idiotype-positive のリセプターが存在することは、a-Id を B 細胞によって特異的に吸収し得ることから証明される^{71,75,78})。なぜ T リンパ球のみが a-Id 産生の免疫原として高い potency を持つのか、その理由は分らない。恐らく T 細胞には、GVH 反応による allogeneic effect のあることが関係しているのであろうか。

力価の高い a-Id を得るにはマウスよりもラットが適している^{71,78})、Bing らの実験は近交系ラットを用いたものが多い。(Lewis × DA) F₁ ラットに Lewis ラットの T 細胞を接種すると、anti-(Lewis-anti-DA) が F₁ によって作られ、この抗血清は Lewis-anti-DA alloantibody を coat したヒツジ赤血球のみを凝集し、Lewis-anti-BN alloantibody を coat した血球は凝集しない。また anti-idiotypic antisera と T 細胞上のイデオタイプとの結合は、radioimmunoassay によって直接肉眼で見ることができる⁷⁵)。

高度に purify した末梢 T 細胞に対して F₁ が作った

抗血清は、T 細胞のイデオタイプ決定基と反応するばかりでなく、この抗血清は同時に、定型的な B cell product である IgG とも特異的に反応する。このことは、T 細胞と B 細胞が、同じ抗原結合特異性を示す idiotypic な決定基を共に持っていることを意味する。

しかしこの場合、contaminate している B 細胞ないし B 細胞の product が anti-B idiotypic antibody を産生したのではないか、という疑いも否定はできない。かかる可能性を除外し、T 細胞リセプターに対する a-Id と IgG alloantibody に反応する molecule とが、同じ抗体であることを証明するために、Binz らは高度に精製した IgG alloantibody を Sepharose に結合させた immunosorbent を作り、T 細胞リセプターに reactive な a-Id をこのカラムにかけて、これを通過する画分とカラムに結合する画分とに分けた。おのおの画分について T 細胞結合能を調べた結果によると、予期の如くカラムを通過した部分には T 細胞イデオタイプに反応する抗体活性が見い出されず、結合した抗体を酸で溶出してみると、この部分に idiotypic な T 細胞リセプターと反応する活性のすべてが証明された。この実験は、T 細胞リセプターと同じ特異性をもつ IgG 分子に、T 細胞イデオタイプの full repertoire が表現されていることを示すものである。

一方 alloantigen 以外の抗原についてイデオタイプの研究を行った学者も多く、Cosenza ら⁷⁹) は phosphorylcholine (PC)、Cazenave ら⁸⁰) は anti-rabbit RNase、Nisonoff ら⁸¹) は anti-azophenylarsonate (Ar)、Krawinkel ら⁸²)、Rajewsky ら⁸³) は anti-A-CHO (後述) 等、それぞれの系において、いずれもイデオタイプが T 細胞、B 細胞及びその産物である IgG の 3 者間に、共通して存在するのを観察している。

d) 抗原および a-Id によるリンパ球の刺激 抗体分子の variable region は、この領域に特異的な抗原決定基、すなわちイデオタイプを持つわけであるから、すべての抗体は特異抗原と結合するばかりでなく、a-Id とも結合する。従って a-Id は、関連するイデオタイプをもつリンパ球の抗原リセプターに対して、抗原と同じく特異的に反応し、この意味で、免疫学的なリンパ球の活性化を起すに当り、a-Id は抗原の代役を果すことができる。すなわち、マウスを予め特異的 a-Id で前処置しておく、特異抗原刺激に対して B 細胞を不応性にした⁸⁴)、あるいは活性化⁸⁵) したりする。また a-Id は特異抗原に対するヘルパー T 細胞の発現を誘導する^{85,86})。この場合、同じ a-Id が T 細胞をも B 細胞をも共に刺激することは、両方の細胞が同一の抗原認識機構を備え

ていることの一証と考へ得る。a-Id による刺激と抗原による刺激が、T 及び B 両細胞の priming に同じ効果を持つとは言え、ただ1つだけ異なる点がある。それは抗原刺激によって増殖するリンパ球が多クローン性であり、生ずる抗体が heterogeneous であるのに反し、a-Id によって生ずる抗体は完全に homogeneous で、同じイデオタイプを持つリンパ球のみによってつくられることである。

以上の点に関する Black ら⁸⁵⁾の実験成績を表-4, 5 に示した。彼らの実験は A/J マウスを group A streptococci (strep. A) で免疫し、このマウスの A5A clone (A5A-idiotype は Ig-1^e allotype locus に link した単一遺伝子, A5A⁺ によって支配される) の産生する抗 A-CHO 抗体 (A-CHO は Strep. A の group specific

表-4 Strep. A または anti-A5A Id 免疫マウス脾細胞の抗 A-CHO 応答におけるイデオタイプ特異性*

免疫原	PFC-inhibitor	抗 A-CHO PFC
Strep. A	—	184 (1.1) ¹⁾
”	20 μ g A-CHO	49 (1.2)
”	1:250 NGPS	137 (1.3)
”	0.5 μ g anti-A5A	111 (1.2)
anti-A5A	—	156 (1.1)
”	20 μ g A-CHO	31 (1.1)
”	1:250 NGPS	142 (1.1)
”	0.5 μ g anti-A5A	5 (1.0)

1) 数字は direct PFC/culture の幾何平均, 括弧内は Standard deviation coefficient.

* Black, S. J. et al. 1977⁸⁵⁾ より

表-5 anti-A5A 免疫 A/J マウス脾細胞の in vitro ハプテン応答における T 細胞依存性*

免疫細胞	正常細胞	抗 TNP-PFC
—	10 ⁶	13 (1.1)
10 ⁶	—	152 (1.1)
NMS+C 処理, 10 ⁶	—	123 (1.1)
anti-Thy 1.2+C, 10 ⁶	—	5 (1.3)
10 ⁶	—	550 (1.2)
ナイロンウール通過, 10 ⁶	—	1 (1.1)
”	4 \times 10 ⁶ 6 \times 10 ⁵ B細胞	410 (1.1)
—	10 ⁶ B細胞	14 (1.3)

* Black, S. J. et al., 1977⁸⁵⁾ より

carbohydrate) を用いて a-Id を作ったものである。anti-A5A (a-Id) は, A5A クローン産生抗体の antigen-combining region 内またはその近くに結合するから、これの存在はブラック形成を阻止する筈であり、表-4 の成績はこれを裏付けている。anti-A5A が anti-A5A 免疫脾細胞の抗 A-CHO 応答を完全に抑えたのに対し、Strep. A 免疫脾細胞のそれを部分的にしか抑えないのは、後者の応答が multiple clone によって起るためである。表-5 は, anti-A5A priming によってヘルパー T 細胞が誘導されることを示したものである。表から明らかのように、a-Id 免疫脾細胞を TNP-Strep. A で challenge してハプテン応答をみると、応答の成立は感作細胞 (免疫細胞) の存在に依存しており、且これが anti-Thy-1.2 処理によって eliminate することから、ヘルパー活性を持つ細胞は、T 細胞であることが分る。

次に, anti-A5A または Strep. A で免疫されたヘルパー T 細胞のイデオタイプ特異性と抗原結合特異性を解析するため、同じ実験系で Black らは inhibition experiment を行った。inhibitor として用いたのは A-CHO, C-CHO (group C streptococcal carbohydrate), anti-A5A 及び NGPS (対照) の4つである。これらはいずれも day 0 に培養液に加えた。表-6 にみられるように、交叉反応しない C-CHO はほとんど応答を阻止しないのに反し、A-CHO は anti-A5A 免疫脾細胞のハプテン応答を強度に、Strep. A 免疫脾細胞のそれを弱度に抑え、また anti-A5A は前者の応答を

表-6 anti-A5A または Strep. A 免疫ヘルパー T 細胞のイデオタイプ特異性及び抗原結合特異性の解析*

免疫原	inhibitor	anti-TNP
—	—	5 (1.4)
Strep. A	—	203 (1.1)
”	0.1 μ g C-CHO	312 (1.2)
”	0.1 μ g A-CHO	133 (1.2)
”	1:500 NGPS	151 (1.0)
”	0.05 μ g anti-A5A	133 (1.2)
—	—	3 (1.3)
Anti-A5A Id	—	186 (1.1)
”	0.1 μ g C-CHO	215 (1.2)
”	0.1 μ g A-CHO	39 (1.2)
”	1:500 NGPS	169 (1.2)
”	0.05 μ g anti-A5A	31 (1.4)

* Black, S. J., 1977⁸⁵⁾ より

ほぼ完全に抑えた。この表の成績は、i) anti-A5A によって免疫された T 細胞は、A-CHO 特異性を持つイディオタイプを保有していること、及び ii) Strep. A によって免疫された T 細胞は、A-CHO 特異性を持つ idiotypic-positive cell とそれ以外の streptococcal antigens に特異性を持つ idiotypic-negative cell との混合であること、をはっきりと示している。なおついでに述べると、A5A のイディオタイプに対する a-Id は IgG₁ と IgG₂ とに分画されるが、IgG₂ に属する a-Id はサブレッサー T 細胞を刺激し⁸⁷⁾、IgG₁ クラスの a-Id はヘルパー T 細胞を刺激する⁸⁸⁾ことが知られている。

e) a-Id による T 細胞機能の障害 T 細胞表面にある idiotypic receptor が、一定の抗原と特異的に結合するリセプターとして働くことは、これまでの記述によって明らかと思われる。これを更に裏付けするため、Binz ら⁷⁵⁾は function の面から T 細胞の示すさまざまな働き、例えば GVH 反応惹起、移植片拒否、MLC 活性などの作用が、a-Id によって減弱ないし阻止されることを実験的に示した。ここでは煩雑を避け、GVH 反応の阻止のみについて記述することにしたい。

DA ラットの皮膚移植片を拒絶した Lewis ラットの血清、すなわち Lewis anti-DA alloantiserum を、2 週間隔で (Lewis × DA) F₁ ラットに 2 回注射し、1 週後に 5 × 10⁶ 個の Lewis リンパ球を足趾に注射して、F₁ の膝蓋リンパ節における GVH 反応を観察した。成績は表-7 に示す如くである。GVH 反応が起ったか否かは取り出したリンパ節の重量を測って判定した。表においては、上記と逆の組合せ、すなわち DA anti-Lewis 血清で F₁ を免疫した後、DA のリンパ球を接種した場合の成績も示してある。表にみる如く、Lewis anti-DA alloantiserum で免疫された F₁ ラットは、親の Lewis リンパ球による GVH 反応を著明に抑えたが、DA のリンパ

表-7 活動免疫された (L × DA) F₁ ラットにおける GVH 反応の抑制*

Host	免疫原	"Lewis" node の平均重量 (mg ± S.E.) ¹⁾	"DA" node の平均重量 (mg ± S.E.)
(L × DA) F ₁	L anti-DA ²⁾	38.74 ± 3.08	86.05 ± 4.64
(L × DA) F ₁	DA anti-L	71.78 ± 3.53	43.63 ± 3.82

1) Lewis lymphocyte 接種を受けた F₁ リンパ節の重量。20 lymph nodes の平均

2) DA alloantigen に対する Lewis ラットの抗血清
* Binz, H. and Wigzell, H.: Contemp. Top. Immunobiol, 1977⁷⁵⁾ より

球に対しては通常の GVH 反応を起す。DA anti-Lewis 血清で免疫した場合の成績はこの逆である。なお、GVH 反応抑制を示した動物の血清中には a-Id が証明され、その力価と抑制の程度は、大体平行する⁸⁹⁾。Binz らは、かかる a-Id を passive に与えた場合にも、GVH 反応の抑制が起ることを観察している。

f) T 細胞イディオタイプの抗原構造 T 細胞リセプターに対する a-Id は、B 細胞の Ig リセプターと完全に cross-react するが、この逆は必ずしも真でない。B 細胞リセプターのイディオタイプに対して抗血清をつくった場合、得たる a-Id は、T 細胞のイディオタイプによって完全には吸収されないことが知られている。すなわち Ig 分子のイディオタイプに対する抗血清には 2 つのタイプの a-Id が含まれ、1 つは T、B 両細胞に共通なイディオタイプと反応するものであり、もう 1 つは B 細胞のみに特異なイディオタイプと反応するものである。すなわち T 細胞の full idiotypic は B 細胞に表現されているが、後者は更に付加的なイディオタイプを持つ。

T 細胞イディオタイプの抗原構造を知るには、これを T 細胞から分離することが必要であり Krawinkel ら⁹⁰⁾、Rajewsky ら⁸³⁾の一派は、T および B 細胞が抗原を coat したナイロンに粘着するという Kiefer ら^{91,92)}の観察に従って、両リンパ球から抗原結合部位を分離する方法を考案した。方法のアウトラインを示せば、ハプテンを coat したナイロンに 4°C で細胞を結合せしめた後、温度を 25°C に上げると細胞は nylon fiber から遊離してくるから、これを酸性の buffer または free のハプテンを含む buffer で溶出して antigen-binding material を得る。この方法で免疫マウスの脾細胞から抗原リセプターを分離すると、T 細胞リセプターと B 細胞リセプターの 2 つが得られ、その抗原結合特異性は対応するハプテンを coat した T₄ バクテリオファージの不活化試験によって確かめられる。phage 不活化活性をもつ 70~80% の major fraction は、anti-Ig と結合するので B 細胞リセプターであるが、残る minor fraction はかかる immunosorbent と反応せず、T 細胞由来と考えられる。

polyvalent の anti-Ig に結合しない material は、既知の H 鎖、γ, μ, α, δ のいずれとも反応せず、また κ 鎖や λ 鎖とも反応しない⁹⁰⁾。またこれ迄のところ、anti-Ia 血清がこの material と反応する成績は得られておらず、この点は Munro and Taussig ら⁵⁰⁾の成績と鋭い対立を示すものである。

4. 結 び

これまで述べて来たように、T細胞の抗原リセプターは免疫グロブリンなのか(1節)、これと全く関係のないH-2 linked typeの物質なのか(2節)、あるいはIg構造の一部(V region)は共有するものの、既知の constant region structureやL鎖構造を持たないイデオタイプ分子なのか(3節)、われわれはその取捨選択に迷わざるを得ないのが現状である。これらの矛盾を解く最も安易な途は、T細胞のリセプターに2つのクラスを想定することで、1つは conventionalなIgまたはこれと関連するリセプターであり、他の1つはMHCに支配されるリセプターであると考えれば、一応の説明はつく。この2つのリセプターは、すべてのT細胞に表現されていると考えてもいいし、それぞれ異った subpopulationのT細胞に表現されていると考えてもよからう。B細胞の場合、Igリセプターの合成を支配する遺伝子は、MHC regionとlinkしていないことが確立しているのにして、T細胞の場合は、抗原リセプターの合成を支配する遺伝子と、Ir geneとがlinkしているという考え方が、一部に強く存在する。しかしどのような仮説を立てても、やはり説明困難な事実にぶつかるとは否めないように思われる。本稿においては、T cell idio-typeについて比較的多くの紙数を割いたが、Jerneによって提唱された network theoryがイデオタイプと深い関連を持つことからみても、この方面の研究は今後更に進展するに違いない。一方、T細胞の認識機構に関して、T細胞は抗原そのものを認識するのではなく、抗原とMHC産物との complex、換言すれば“altered self”を認識するという考え(Zinkernagel)が、一部には強く支持されて来つつある。この説がT細胞リセプターに関するいろいろな矛盾を今後どのように解決していくか、甚だ興味深いことに思われる。現在T細胞リセプターの本態について分っていることは、それが極めて矛盾に満ちている、ということだけであろう。われわれは今いたずらに結論を急ぐことなく、問題解明への努力をたゆみなく続けて行きたいと考えるものである。

引用文献

- 1) Warner, N. L.: *Adv. Immunol.* **19**, 67, 1974.
- 2) Katz, D. H. and Benacerraf, B.: *Adv. Immunol.* **15**, 1, 1972.
- 3) Marchalonis, J. J., Cone, R. E. and Atwell, J. L.: *J. Exp. Med.*, **135**, 956, 1972.
- 4) Marchalonis, J. J., Atwell, J. L. and Cone, R. E.: *Nature (Lond.) New Biol.* **235**, 240, 1972.
- 5) Nossal, G. J. V. et al.: *J. Exp. Med.*, **135**, 405, 1972.
- 6) Grey, H. M., Kubo, R. T. and Cerottini, J.-Ch.: *J. Exp. Med.*, **136** (5), 1323, 1972.
- 7) Hämmerling, U. and Rajewsky, K.: *Eur. J. Immunol.* **1**, 447, 1971.
- 8) Marchalonis, J. J.: *Contemp. Topics Mol. Immunol.* Vol. 5, 125, 1977.
- 9) Bankhurst, A. D., Warner, N. L. and Sprent, J.: *J. Exp. Med.*, **134**, 1005, 1971.
- 10) Raff, M. C., Sternberg, M. and Taylor, R. B.: *Nature (Lond.)*, **225**, 553, 1970.
- 11) Raff, M. C.: *Immunology*, **19**, 637, 1970.
- 12) Pernis, B., Forni, L. and Amante, L.: *J. Exp. Med.*, **132**, 1001, 1970.
- 13) Rabellino, E., Colon, S. et al.: *J. Exp. Med.*, **133**, 156, 1971.
- 14) Unanue, E. R. et al.: *J. Exp. Med.*, **133**, 1188, 1971.
- 15) Lamelin, J.-P. et al.: *J. Exp. Med.*, **136**, 984, 1972.
- 16) Takahashi, T. et al.: *J. Exp. Med.*, **134**, 815, 1971.
- 17) Vitetta, E. S. et al.: *J. Exp. Med.*, **136**, 81, 1972.
- 18) Lisowska-Bernstein, B. et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **70**, 2879, 1973.
- 19) Abney, E. R. and Parkhouse, R. M.: *Nature (Lond.)* **252**, 600, 1974.
- 20) Fröland, S. S. and Natvig, J.: *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.* **41**, 248, 1971.
- 21) Crone, M. M., Koch, C. and Simonsen, M.: *Transpl. Rev.* **10**, 36, 1972.
- 22) Mond, J. J., Luzzati, A. L. and Thorbecke, G. J.: *J. Immunol.* **108**, 466, 1972.
- 23) Roelants, G. E., Forni, L. and Pernis, B.: *J. Exp. Med.*, **137**, 1060, 1973.
- 24) Roelants, G. E., Ryden, A., Hagg, L. and Loor, F.: *Nature (Lond.)* **247**, 106, 1974.
- 25) Haustein, D. and Goding, J. W.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **65**, 483, 1975.
- 26) Haustein, D. and Mandel, T. E.: 1976. cited from *Contemp. Top. Mol. Immunol.* Vol. 5.
- 27) Harris, A. W. et al.: *J. Immunol.* **110**, 431, 1973.
- 28) Krammer, P. H. et al.: *Cell. Immunol.* **21**, 97, 1976.
- 29) Marchalonis, J. J. et al.: *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, **41**, 261, 1976.
- 30) Ellis, A. E. and Parkhouse, R. M. E.: *Eur. J. Immunol.* **5**, 726, 1975.

- 31) Emmrich, F., Richter, R. F. and Ambrosius, H.: *Eur. J. Immunol.* **5**, 76, 1975.
- 32) Charlemagne, J. and Tournefier, A.: In "Immunologic Phylogeny" (W. H. Hildemann and A. A. Benedict, eds) p.251, Plenum Press, New York, 1975.
- 33) Du Pasquier, N., Weiss, N. and Loor, F.: *Eur. J. Immunol.* **2**, 366, 1972.
- 34) Du Pasquier, L.: In "Comparative Immunology (J. J. Marchalonis, ed) p.390, Blackweel, Oxford, 1976.
- 35) Baylstone, A. W. and Mowbray, J. F.: *Immunology* **27**, 855, 1974.
- 36) Burckhardt, J. J. Guggesberg, F. and von Feltenberg, R.: *Immunology*, **26**, 521, 1974.
- 37) Warr, G. W., DeLuca, D. and Marchalonis, J. J.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1976 in press.
- 38) Smith, W. I. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, **382**, 506, 1975.
- 39) Moroz, C. and Hahn, J.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **70**, 3716 1973.
- 40) Hämmerling, U., Mack, C. and Pickel, G.: *Immunochemistry*, 1976, in press.
- 41) Hämmerling, U., Pickel, H. G., Mack, C. and Masters, D.: *Immunochemistry*. 1976 in press.
- 42) Moroz, C. and Lahat, N.: *Cell. Immunol.* **13**, 397, 1974.
- 43) Marchalonis, J. J. and Edelman, G. M.: *J. Exp. Med.*, **122**, 601, 1965.
- 44) Mason, S. and Warner, N. L.: *J. Immunol.* **104**, 762, 1970.
- 45) Lesley, J. F., Kettman, J. R. and Dutton, R. W.: *J. Exp. Med.*, **134**, 618, 1971.
- 46) Dwyer, J. M., Warner, N. L. and Mackay, I. R.: *J. Immunol.* **108**, 1439, 1972.
- 47) Feldmann, M. and Basten, A.: *J. Exp. Med.*, **136**, 49, 1972.
- 48) Feldmann, M. and Basten, A.: *J. Exp. Med.*, **136**, 722, 1972.
- 49) Feldmann, M. and Basten, A.: *Nature, New Biol.*, **237**, 13, 1972.
- 50) Munro, A. J. and Taussig, M. J.: *Nature*, **256**, 103, 1975.
- 51) Dorf, M. E., Stimpfling, J. H. and Benacerraf, B.: *J. Exp. Med.*, **141**, 1459, 1975.
- 52) Katz, D. H., Hamaoka, T. and Benacerraf, B.: *J. Exp. Med.*, **137**, 1405, 1973.
- 53) Katz, D. H. et al.: *J. Exp. Med.*, **138**, 734, 1973.
- 54) Oudin, J. and Michel, M.: *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci. (Paris)*, **257**, 805, 1963.
- 55) Hopper, J. E. et al.: *Adv. Immunol.*, **13**, 58, 1971.
- 56) Cosenza, H. and Köhler, H.: *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **69**, 2701, 1972.
- 57) Hart, D. A. et al.: *J. Exp. Med.*, **135**, 1293, 1972.
- 58) Eichmann, K.: *Eur. J. Immunol.* **2**, 301, 1972.
- 59) Lee, W., Cosenza, H. and Köhler, H.: *Nature*, **247**, 55, 1974.
- 60) Ramseier, H.: *J. Exp. Med.*, **140**, 603, 1974.
- 61) Takahashi, T. et al.: *J. Exp. Med.*, **134**, 815, 1971.
- 62) Nossal, G. J. V. and Lewis, H.: *J. Exp. Med.*, **135**, 1416, 1972.
- 63) Ramseier, H.: *J. Exp. Med.*, **130**, 1279, 1969.
- 64) Ramseier, H.: *Eur. J. Immunol.* **5**, 23, 1975.
- 65) Miller, J. F. A. P. et al.: *Cell. Immunol.* **2**, 469, 1971.
- 66) Raff, M. C., Nase, S. and Mitchison, N. A.: *Nature (Lond.)*, **230**, 50, 1971.
- 67) Ramseier, H.: *Nature (Lond.)*, **246**, 351, 1973.
- 68) Ramseier, H.: *Cell. Immunol.*, **8**, 177, 1973.
- 69) Ramseier, H.: *Cell. Immunol.* **12**, 422, 1974.
- 70) Ramseier, H. and Lindenmann, J.: *Pathol. Microbiol.*, **34**, 379, 1969.
- 71) Binz, H. and Wigzell, H.: *J. Exp. Med.*, **142**, 197, 1975.
- 72) Binz, H. and Wigzell, H.: *J. Exp. Med.*, **142**, 1231, 1975.
- 73) Binz, H. and Wigzell, H.: *Scand. J. Immunol.*, **4**, 591, 1975.
- 74) Binz, H. and Wigzell, H.: *J. Exp. Med.*, **142**, 1218, 1975.
- 75) Binz, H. and Wigzell, H.: *Contemp. Topics Immunobiol.* **7**, 113, 1977.
- 76) Binz, H. Wigzell, H.: *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. Vol. 41*, 275, 1977.
- 77) Binz, H.: *Scand. J. Immunol.* **4**, 79, 1975.
- 78) Binz, H. and Askonas, B. A.: *Eur. J. Immunol.* **5**, 618, 1975.
- 79) Cosenza, H., Julius, M. H. and Augustin, A. A.: *Immunol. Rev.* **34**, 3, 1977.
- 80) Cazenave, P.-A., Cavailion, J. M. and Bona, C.: *Immunol. Rev.* **34**, 34, 1977.
- 81) Nisonoff, A. Ju, S.-T. and Owen, F. L.: *Immunol. Rev.* **34**, 89, 1977.
- 82) Krawinkel, U. et al.: *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **41**, 285, 1977.
- 83) Rajewsky, K. and Eichmann, K.: *Contemp. Top. Immunobiol.*, **7**, 69, 1977.
- 84) Cosenza, H. and Köhler, H.: *Proc. Nat. Acad.*

- Sci. (US), **69**, 2701, 1971.
- 85) Black, S. J. et al.: In "Leukocyte Membrane Determinants Regulating Immune Reactivity" (Eijsvoegel, V. P. et al. eds), p.149, Acad. Press, 1977.
- 86) Eichmann, K. and Rajewsky, K.: Eur. J. Immunol, in press.
- 87) Eichmann, K.: Eur. J. Immunol., **5**, 511, 1975.
- 88) Eichmann, K. and Rajewsky, K.: Eur. J. Immunol. **5**, 661, 1975.
- 89) Mckearn, T. J. et al.: Nature (Lond.), **251**, 648, 1974.
- 90) Krawinkel, U. and Rajewsky, K.: Eur. J. Immunol. **6**, 529, 1976.
- 91) Kiefer, H.: Eur. J. Immunol. **3**, 181, 1973.
- 92) Rutishauser, U. and Edelman, G. M.: Proc. Nat. Acad. Sci., **69**, 3774, 1972.