

JSI Newsletter

日本免疫学会会長就任に当たって

日本免疫学会会長 笹月 健彦

輝かしい栄光と伝統を誇る日本免疫学会の第13代会長(1995~1996)を仰せつかり、たいへん光榮に存じます。初代・山村雄一会長以来、その複雑多様な生命現象に魅せられ、免疫現象の本質の理解と医学への応用を夢みて学問専一に走ってきた日本の免疫学会の良き伝統を継承し、しかも激しく進展する時代の要請を先取りした改革と、新しい方向づけをも模索したいと考えております。若い学問、新しい学会といわれてきた免疫学会も設立以来四半世紀を経るに至り、いまや免疫学は成熟し、分子細胞生物学の中心となりました。学会もこの25年の間に、国際免疫学会を主催し、日本人免疫学者・利根川進博士のノーベル医学生理学受賞をはじめ、日本免疫学会会員からの世界へ向けての情報の発信は、その質と量において世界のトップレベルに躍りでる結果となりました。幸い、文部省科学研究費の特別推進研究、重点領域研究などの分野でも免疫学研究が認められ、期待をもって支援される状況となりました。免疫系の多様性と多型性の分子的基盤、自己寛容獲得の分子機構、さらには外来抗原に対する免疫応答の制御の分子機構などが、分子細胞生物学や発生工学の知識と技術を動員してその詳細がつつぎつつに明らかにされつつあり、免疫学はその歴史の中で、いま一つのピークを迎えようとしています。本来、臨床医学から出発した免疫学が、これら免疫機構の分子的理解に立脚して、もう一度臨床医学へ回帰し、現代医学が解決を迫られている先天性免疫不全やエイズ、アレルギー、自己免疫疾患、感染後の重篤疾患、移植に際しての拒絶反応など、免疫応答できないための疾病や、

免疫応答したための疾病に対し、根源的治療法を模索できる時代を迎えました。

前途有為な、ambitiousな若者が多数この近代分子免疫学に挑戦し、医学の難問の解決に貢献して欲しいと思います。そのためには、研究を始めたばかりの大学院生や若い研究者たちに対する、免疫学の各分野の第一線の研究者によるintensive courseを学会が経済的に支援すること、世界中に留学し活躍している若い学会員が、日本の年次学術集会を機会に一堂に会し、相互刺激を行うことなど工夫をこらす必要があると思われます。またわが国の医学部・医科大学をはじめ、理系の学生たちがどのような免疫学の教育を受けているのか、どのような講義と実習がなされているのか、その実態を学会として把握する必要があります。

現在わが国には、国立のがんセンター、循環器病センター、精神神経センターなどが設置され、それぞれ研究、診療の第一線を担っています。免疫学に関わるこのようなセンターを構想することは、研究対象の重要性と学問の進展度、すでに述べた免疫に関わる疾病の多様性と重症度と頻度とに鑑みて、たいへん重要で時宜を得たことだと思えます。このように考えてきますと、25年という時を経て成長した免疫学会が、いま為すべきことは少なくありません。国際的には次期IUIS多田富雄会長を支援し、IUISを通じて世界に貢献すべきであると思えます。

次の25年の間には、大きく花開いた免疫学が、臨床医学の分野で実を結ぶことは疑いありません。また、もう一度国際免疫学会を主催することになるでしょうし、ノーベル賞に相当する仕事を実を結ぶことも疑いありません。

そのためには、それぞれの世代の免疫学者が独創性を重んじながら未解決の難問に挑戦し、しかも協力しあいながら、深みのある成熟した学会を造り上げることが必要です。日本免疫学会全会員の一層の健闘を期待致します。

免疫学会に期待する

札幌医科大学病理 菊地浩吉

「免疫学会に期待する」という題をいただいたが、日本免疫学会の創設に参加したメンバーはたぶん私が最後だろうと思うので、我身を振り返って反面教師の役割を果たしたいと思う。

大学生の頃、Ehrlichの側鎖説の話を聞いて、とくにその図をみて、免疫学とは何と子供騙しなことかと失望した。毒素、抗毒素の結合、レセプターとかいうのがマンガに見えた。学問というものは、こんな幼稚なものであるわけではない。免疫学は絶対やるまいと思った。この仮説が分子論的に卓越したものであることが判ったのは、はるか後年になってからである。

卒業してまもなく、横浜で日本細菌学会があり、パーネット博士が招かれた。故・板倉克明君と二人、会員でもないのに身銭を切って、北海道くんだりからその講演だけを聞きに出かけた。しかし皆目理解できなかつた。英語のヒヤリングのせいだけではなかつた。板さんと二人、横浜のチャイナタウンで黙念と酒を食らった。私たち日本人、といて悪ければ、私たち戦後派は、どうも仮説を立てたり、理論を組み立てたりするのは苦手である。発想が貧困であり、目先に追われて枠を超えることがなかなかできない。欧米人をみていると、何をつまらんことをぐたくたとやっているか、と思っているうちにイデオタイプネットワーク説がでたり、FACS ができたりする。

これからの若い人はどうか常識の道を歩むことなく、発想豊かに哲学して欲しい。

大学院では腹水腫瘍の移植の仕事をさせられた。免疫とはすなわち血清抗体の作用である、と思っていたのに、癌を植えられた動物の抗体はさっぱり癌細胞を殺してくれなかつた。代わりにリンパ球やマクロファージがわんさと出てきて癌が治る。しかしそのアッセイ法はリンパ球の数を数えるか、移植拒絶現象を見るきりなかつた。in vitroのテクノロジーをやっと使えるようになったのはアメリカに留学してからの事だった。日本であれだけ苦労した細胞培養が嘘のように簡単にできた。細胞性免疫による癌細胞破壊の定量に⁵¹Cr遊離試験を用いて定量したが、この方法も溶血の定量に使われた方法を拝借したもので、私の独創ではない。

帰国後、リンパ球のT、B識別のため抗体を作ったが、

すぐにモノクローナル抗体が開発され追い越された。私たちもその後10年くらい、モノクローナル抗体に狂奔した。明けても暮れても細胞工学で、免疫学は飛躍的に進歩した。その次の波は、遺伝子工学である。分子生物学の方法論が進歩して物質の同定、構造決定に比類のない武器となった。

今までを振り返ってみると、残念ながらアメリカの尻ばかり追ってきたような気がする。それも4、5年遅れてようやく追いつくと、敵は次の方法論を開拓して先に進む、という具合であった。

これからの若い人は是非独創的な方法論を先に開拓して世界をリードして欲しい。

隣の芝生は青くみえるから、つい同じ草を植えたくなる。しかし学問の流れはサインカーブを描くから、10年、20年、30年、同じ事をやっているうちに、地味な仕事が陽の目を見る巡り合わせになることがある（一生陽の当たらないこともある）。したがって流行を追って右往左往しない方がよいと思う。

最近では「モレキュラー」が明快で、きれいなデータが出るので、若い人たちは、動物実験はおろか、細胞生物学もあまりやりたがらないが、分子生物学もバイオロジーで機能を確かめなければ意味がないから、結局はバイオロジーのドロドロした所でなければ宝は埋まっていなことを銘記すべきである。流行ばかりを追わずに芯の通ったオリジナルな仕事をして欲しい。

私にとっては、免疫は、最初は何が何だかわけのわからないものであった。そのうちに細胞工学、遺伝子工学の進歩によって、免疫の機序はきわめて明快に説明できると思われた。少なくともそのように解決されると思つた。リンパ球はTとBで、サイトカインはIL-1とIL-2で、CDは30ぐらいで、接着分子はLFA-1とICAM-1で片がつくと思つていた。しかし、事はそれほど単純ではなかつた。きわめて多くの因子が絡み合い、複雑なネットワークを作り、変幻自在、融通無碍な動きをしているらしい。生体には恒常性への復元というような大まかな目的があつて、何があつてもその方向へ丸め込んでいるようにも思われる。そのようなファジーな機構を調節している原理は一体何かをはっきりして欲しい。

さて、最後に「免疫学会への期待」という本題だが、免疫学会はただ一つ、若い人を自由に泳ぎ回らせることに努力を払えばよいと思う。何らかの走化作用を及ぼすよりも、若い研究者にブラウン運動させる方がよいと思う。動きやすいようにできる限りの支援を惜しまないことだと考える。

第24回日本免疫学会学術集会 を終えて

第24回学術集会副会長

京都大学胸部疾患研究所免疫学分野 桂 義元

第24回学術集会は、1994年11月29日から12月1日まで3日間、村松 繁・京都大学教授を会長として京都国際会館にて開催された。有料参加者2,865名、提出演題数1,176は、いずれもおそらく過去最高であり、発足後四半世紀を迎えつつある日本免疫学会がなお発展途上にあることを思わせるにぎわいであった。

今回の集会を特徴づけた試みは、演題の約半数以上をポスターとワークショップを組み合わせた発表方式(PW)としたことである。応募演題数は増え続けており、数年前から15分間の口演だけでは10会場を使っても3日間の会期中消化しきれない数に達している。今回はさらに増えることも予想されていた。ポスターに頼るしか解決の方法がないのであるが、ポスターの評判は主催者の御努力にもかかわらず必ずしも芳しくなかった。衝立で間仕切りされた会場のあちこちで同時進行する短時間の口演は、実際には最前列の数人しか理解できず、発表者にとっても1年間の仕事の締めくくりとしてはむなしが残る。一般口演に劣らない、魅力ある方法で短時間に多くの発表を行うことができればということで採用したのがPW方法である。1つのテーマのもとに約20演題を集めることができれば、それを1つのPWとする。PWの演題はイベントホールにポスターを出すとともに、各PWは別会場で3時間の討論を行うことにした。発表者は3~5分間で仕事のエッセンスだけを話し、3人の座長の采配で討論中心のワークショップを行う。応募演題をPWにするか一般口演にするかは、研究内容の良し悪しでなく、単に約20題を一括りにできるか否かで決めたものである。こうして30のPWを作り、647題がここで発表できることになりプログラム委員一同まずは安堵した。ところが、実際に30のPWテーマを選んでみると、どうしても話題性のあるものが並ぶことになる。各3人の座長はなるべく若い人を選び大幅な裁量権を与えたことで、たいへん意欲的な会になったようである。しかし、なによりもPWを盛り上げたのは、20演題の共同演者を加えれば100人を越える人びとが、それぞれのPWで主体的な参加意識をもって討論できる場が作られたことではなかっただろうか。我々は耳障りの良い意見ばかりを聞いているのかもしれないが、面白かったという感想を多くいただいて実行委員一同緊張がほぐれる思いであった。

30のPWのタイトルはそのまま現在の免疫学会のトピックスを反映していると考えてよいだろう。アポトーシ

ス関連で2つのセッションが作られたのは、この現象が免疫系の発生分化や免疫応答に深くかかわっていることを反映していることは論を待たないが、FasやFasリガンドがわが国の研究者によって発見され、この分野の発展に大きく貢献したからでもある。シグナル関連分野は4セッションを数えた。これはもはや免疫学というより免疫細胞を利用した分子生物学という方が適切であろう。細胞に対する外からの作用が細胞内部に伝えられ、特定の遺伝子の発現を惹起する機構の研究は生物学研究の最先端分野の1つであるが、免疫学がこの種の研究の母体の1つとなっていることは単に喜ばしいという以上に、これらの知見の多くが免疫学の全体を革新していく原動力となっていることの意義が大きい。ペプチドワクチンはエイズやインフルエンザなど免疫が成立しにくい病原体に対して、主にT細胞免疫を誘導する安全な免疫法と目されている。いまだ確固としたものとは言えないが、将来性を買われた形で登場している。これら分子生物学、遺伝子工学的な華やかなものに混じって、粘膜免疫や細菌寄生虫感染など古典的免疫学の主流のような分野もPWに取り上げられた。一方、一般口演の方でも、T、Bリンパ球の機能、アレルギー、自己免疫等々の興味深い発表が数多くなされた。

日本免疫学会ほどの大きな学会となると、学術集会の運営はとてつもない量の雑用の連続であり、私自身は学会会場にはほとんど出席できなかった。しかし、学会発足当初からの会員の多くがなお健在であり、中堅、若手の研究者が数多く加わって研究はますます広く深く展開していくこの学会の学術集会を裏側から眺める機会を得て、おそらく日本免疫学会の将来は明るいものであらうとの感想を持つことができた。将来はもっと多くの演題が集まるようになるに違いない。その場合は、すべてをPW方式にするのも一案かもしれない。また、今回実現できなかったことを追加するとすれば、受け付けの開始を集会前日の夕方とするのはどうだろうか。引き続き懇親会を行うこともできるし、なにより初日午前中の講演がゆったりと開始できるかと思う。

第25回日本免疫学会総会学術集会 について

大会長・九州大学生体防衛医学研究所遺伝学部門
笹月 健彦

日本免疫学会総会学術集会の第25回記念大会を、渡邊武・副会長（九大・生医研・教授）とともに平成7年11月28～30日の3日間、福岡市・アクロス福岡にてお世話することとなった。

日本免疫学会は、その第1回学術集会から、伝統的に、学会員の一般講演だけで、会長講演、特別講演、シンポジウムなどは行わないというものであった。しかしながら、第20回大会を過ぎた頃から、このような学術集会のスタイルを再考する必要があるのではないか、という意見が会員の中から聞かれるようになり、学会の将来検討委員会で討議した結果、第21回から5年間、各大会長の自由裁量で、ワークショップ、ポスターセッション、シンポジウムなどを試験的に取り入れ、5年間の試験期間を経た後、もう一度、検討しようということになった。今回がその試行の最後の年であり、また日本免疫学会設立25周年記念大会の年でもあることから、一般演題はすべてポスターセッションで発表し、その他に現代免疫学の全領域をカバーする18テーマのシンポジウムを行うこととした。シンポジウムは3会場で午前と午後、同時進行することによって1日6テーマをこなし、その中の午前と午後1テーマずつ、3日間で合計6テーマについては、欧米からの招待者を含む英語によるシンポジウムということにした。なおポスターセッションの間はもちろんシンポジウムは行わないので、全員ポスターセッションに参加して充分な討論をお願いしたい。

シンポジウムは、世界の第一線の免疫学者約30名を招いて、6テーマの英語によるシンポジウムと12テーマの日本語によるシンポジウムを計画している。

すでに出席の快諾を得ている欧米からの招待者は以下の通りである。

Frederick W. Alt (U. S. A.)
Mark M. Davis (U. S. A.)
Ronald N. Germain (U. S. A.)
Gunter J. Hammerling (Germany)
Stanley J. Korsmeyer (U. S. A.)
Dan R. Littman (U. S. A.)
Dennis Y. Loh (U. S. A.)
Tak W. Mak (Canada)
Philippa Marrack (U. S. A.)
Diane Mathis (France)
Hugh O. McDevitt (U. S. A.)

Andrew McMichael (United Kingdom)
Fritz Melchers (Switzerland)
Klaus Rajewsky (Germany)
Susumu Tonegawa (U. S. A.)

*このほかにフランスを含め欧米から10～15名が加わる予定である。

シンポジウムを行うことによって、あるテーマに関し、討論・質疑応答を通じて、納得のいく最新の情報を得るだけではなく、それぞれの問題点が明らかとなり、今後進むべき方向も明らかとなるであろう。このような趣旨で以下の18のテーマを選定した。

- *1 B細胞分化の分子機構
- *2 T細胞の分化と成熟
- *3 MHCとペプチド/TCR
- 4 T, B細胞の活性化と細胞間相互作用
- *5 自己寛容獲得の分子細胞学的機序
- *6 抗原プロセッシングと提示
- 7 T, B細胞内情報伝達機構
- 8 T細胞サブセットと免疫制御
- *9 免疫システムにおけるアポトーシス
- 10 接着分子・分化抗原の機能
- 11 サイトカインによる免疫制御
- 12 サイトカインリセプターと遺伝子発現の調節
- 13 初期防御のeffector (C, NK, $\gamma\delta$)
- 14 アレルギーの分子機構
- 15 自己免疫疾患の分子機構
- 16 臓器移植における免疫応答の制御
- 17 エイズ
- 18 腫瘍免疫の展望

(*印は外国招待者を含む英語によるシンポジウム)

近々、各シンポジウムのオーガナイザーを決定し、演者の選定などをお願いすることになっている。

ポスターセッションへは、シンポジウムで口演することは前提とせず、全員応募していただきたい。ポスターセッションに提出した研究成果が、シンポジウムに選ばれても、ポスターセッションではそのまま発表していただくことにしている。

本記念大会が、日本の免疫学の成熟ぶりを内外に示す良い機会となるよう、そしてなによりも、日本の免疫学研究が、輝かしい新たな25年を迎えるための第一歩となる記念すべき大会となるよう、全会員とともに期待したい。

なお、学会前夕、公開市民講座「免疫学の新しい潮流—アレルギーからエイズまで(仮題)」を岸本忠三、多田富雄、利根川進(依頼中)の三氏により行う。また、学会第1日夜に会員懇親会、第2日夜、九州交響楽団による演奏会を行う予定である。

このような記念大会への多数のご参加をお待ちいたしております。

気になる研究

京都大学医学部 本庶 佑

1989年のCold Spring Harbor Symposium "Immunological recognition" では、TcRとMHC分子による抗原認識に関する研究が大きく花開いた。この学会ではJack Stromingerのグループの長年の努力が実を結び、HLA分子の立体構造が解明されたこと、HLAとペプチドが*in vitro*で実際に結合することが報告された結果、TcRの抗原認識機構の研究が分子レベルで解析可能となったことが強く印象付けられた。HLAとペプチドの結合に関連した演題が、これでもかこれでもかとおたまたまかける様子は、まさしく、すべての人が金鉱を求めて西部をめざすバンドワゴン現象を示していた。この学会でsummary presentationを行ったG. Nossal博士と会期中のある晩、このような学問の進め方は欧州にも日本にもなく、まさしくアメリカ的であるとしみじみと語り合った。学会や多くの一流誌に米国のグループが競うように面白いが似た内容の論文を次々に発表するときには誰しも圧倒されて戦意喪失のような気持ちになる。しかし、米国の生命科学の強さを支えているものはこのようなバンドワゴン現象だけではなく、一方でStrominger博士のように人知れずこつこつとまったくだれもが注目しない時から、重要な分野や物質の研究を積み重ねている人がかなりの数存在するからである。この二つの側面、一方では谷川に丸木橋を架けたり、或いは谷川を渡って金鉱を求めて徘徊するような人々と、いったん丸木橋が役に立つとわかればたちまちにしてコンクリートの橋に作り替え、ついには鉄道まで敷いてしまうような大きなエネルギーとがあいまって、米国の研究が発展しているのである。

1989年、われわれは遺伝子組換え酵素の単離をめざして、DNA結合蛋白質RBP-J κ を単離した。この蛋白質には今日まで知られているDNA結合因子のモチーフがなく、かわりにバクテリアの組換え酵素にみられるインテグラーゼ様モチーフが存在したことから、われわれはこれは遺伝子再構成に関与する蛋白質ではないかと考え、その機能解析に力を入れた。この蛋白質のショウジョウバエ相同体をみつけ、ハエの遺伝学を駆使してこれが神経系の発生に関与するSuppressor of Hairless [Su(H)] 遺伝子であることを確定した。さらにこの蛋白質が遺伝子の再構成ではなく、遺伝子発現の制御に関わっていることを明らかにした。この遺伝子の破壊によってマウスは胎生9日前後で死亡することから、RBP-J κ は発生初期に必須の遺伝子であることが判明した。さらに、1994年に入っ

て思いがけない大きな展開が2つ現われた。第1は、この蛋白質がEBウイルスの感染によるヒトBリンパ球の不死化に必須のEBNA 2蛋白質と会合して、ウイルスおよびB細胞遺伝子発現の制御に関わるという発見がわれわれのグループも含めて世界中3カ所から次々に発表されたことである。第2はショウジョウバエのSu(H)すなわちRBP-J κ 相同体分子が、細胞膜リセプターNotchと細胞内で直接結合し、NotchのリガンドであるDeltaがレセプターと結合すると、細胞核内にすみやかに移行することを示唆する事実が、Yale大学のグループによって報告された。この二つの知見によって、RBP-J κ が細胞の増殖と分化にきわめて重要な役割を持つ予想もしなかった新しい機能を持った蛋白質であることが示唆され、突如として多くの人の注目を集めることとなった。これまでRBP-J κ を可愛がるかのように、ゆっくりと楽しみながら研究してきたわれわれは、突如としてバンドワゴンが走る速度においていかれないように、必死でこれにしがみつくと運命となったのである。

1984年、われわれが、IL-2レセプター α chain cDNAを単離し、最初のリンフォカインレセプターの構造を決めた時から、私には長らく疑問として残ることがあった。それは増殖因子レセプターの情報伝達の特異性は、どのようにして保持されるのであろうかという問題であった。1986年、さらにIL-4とIL-5のcDNAを単離した以降も、この問題はますます大きな疑問として私の頭を離れなかった。最近になってsignal transduction pathwayのいくつかはショウジョウバエや酵母の研究から明らかにされるようになった。もっとも最近に明らかになったJakキナーゼとSTAT分子の組み合わせによって、特異性の問題解決にも大きな前進が得られた。しかしながら、私にはなぜ細胞からのシグナル伝達が蛋白質のリン酸化を介する複雑で、また入り組んだステップをとり、そして相互に交差するような情報伝達系をとるのか、また進化の過程でどのようにしてこのような複雑な機構が導入されたのかが、依然として心に引っかかった。ところが、Su(H)とNotchレセプターとが直接会合し、またNotchによるシグナル伝達が1つの分子の膜から核への直接移行によって行われるとの様式は、もしこれが高等生物においてもそのままではまるなら、シグナル伝達のもっとも単純なおそらく進化的にもっとも古い形式ではないかと考えられる。この機構はおそらく、外界との適応を始めた生命体のもっとも古い細胞膜-核信号伝達経路ではなかろうか。そしてその分子を通じて、EBウイルスが細胞増殖を制御していること、またNotchは神経系および免疫系の細胞分化と増殖に関わることを合わせて考えると、われわれが発見したRBP-J κ は当初の予測とはまったく違う方向で細胞生物学の新たなページを開く可能性を秘めた分子ではないかと考えられるようになった。

免疫学への思い

新潟大学医学部医動物学 安保 徹

免疫現象の中に潜む謎を解いて、一挙に難病を解決したいという思いが強くなっている。1989年に、NK細胞が豊富にある肝臓をすりつぶしていたら、TCRやCD3の発現の少ないT細胞を見つけ、以後、肝を主体として胸腺外分化するこのintermediate TCR細胞を研究している。若いヒトやマウスではintermediate TCR細胞は少ないが、加齢が進むと数もふえ、肝のみならず、脾、リンパ節、肺、骨髄など、いたるところで見つかるようになる。若い時期でも、妊娠、担癌状態、感染症（とくに細胞内寄生のもの）、自己免疫疾患、慢性GVH病で活性化してくる。intermediate TCR細胞が増えてくるときは、胸腺は退縮し、末梢でもhigh TCR細胞（胸腺由来のT細胞）が減少し始める。

前置きが長くなったが、胸腺外分化するintermediate TCR細胞が、これまで理解しがたかったいろいろな状態の免疫現象と深く関係しているということを、皆さんに知ってもらいたい。驚くべきことは、マウスで、正常でも、免疫抑制剤使用時でも、X線照射時でも、自己応答性の禁止クローンはintermediate TCR細胞分画にしか存在しないことである。多くの免疫学者は胸腺内での分化の失敗で、禁止クローンが生じると信じているが、high TCR細胞に禁止クローンがでてくることには、現在のところ出くわしていない。

さて、これらの論文を通すのにかなり難渋しつづけている。その理由は、T細胞の胸腺外分化が、いろいろな場所で少なからず起こっているので、レフリーを説得するのが大変だからである。とくに、胸腺の髄質にさえintermediate TCR細胞をつくる経路がある。この分野の研究者は世界にかなりいて、 T_{NK} 細胞、NK1.1⁺T細胞などと呼んで研究している。また、この経路をalternative intrathymic pathwayとって、胸腺の主要な経路（CD4⁺8⁺を通る）と区別している。これらは筆者らのintermediate TCR細胞そのものである。ただ、NK1.1⁺T細胞はintermediate TCR細胞中のCD4⁺8⁻分画とCD4⁺分画に相当し、CD8⁺のものがそっくり抜け落ちている。また、NK1.1アロ抗原はB6系のマウスにしか発現していないので、禁止クローンの仕事なども限定される。TCR（CD3）とIL-2R β （NK細胞と同様、これを常時発現している）を用いて、IL-2R β ⁺intermediate TCR細胞として同定するのがよい。いずれにせよ、intermediate TCR細胞は一部、胸腺でも分化するので、話が少し複雑になり、また、単に胸腺外分化T

細胞とも言えないわけである。

免疫現象の中には、syngenic GVH病やhybrid resistanceなど不思議な現象があるが、intermediate TCR細胞中の禁止クローンが関与している。私どもだけでやるには、テーマが大きく、また、私どもの実力不足もあるので、ここでこれらの分野に若い研究者の参入をお願いするのが、オビニオンである。

次はオビニオンの二つ目である。分子生物学の発展で免疫反応が遺伝子と分子の言葉で語られるようになった。たとえば、生体防御系の二大細胞であるリンパ球と顆粒球を比較すると、顆粒球は生きる分子の*bel-2*が（-）である（宮脇）。つまり、顆粒球は活性酸素を出し細菌を殺すが、自らもこれで死に至る（膿）。面白いことに顆粒球はMHC（-）で、リンパ球に抗原提示することなく、その反応が終結する。このため化膿性の炎症（ニキビなど）では、再発を防ぐほどの免疫が起らない。

ところで私は、15年ほど前に、リンパ球の日内リズムと年内リズムを発表したが、この際、顆粒球はリンパ球とは完全に逆転したリズムをもつことに気がついた。つまり、日内リズムでは、日中（交感神経優位）に顆粒球増多があり、夜間（副交感神経優位）にリンパ球増多がある。最近、さらに面白い現象に出くわした。つまり、高気圧時には呼吸数と脈拍が多くなり（交感神経優位、やる気が出る）、顆粒球上昇がくる。逆に、低気圧時には呼吸数と脈拍が少なくなり（副交感神経優位、もの憂い）、リンパ球増多となる。この実験を始めた理由は、福田稔氏（新潟県坂町病院副院長・外科医）が高気圧に入ると虫垂炎が穿孔することが多いと言ったからである。

このように自律神経系は生体防御系を調節している。生体が活動状態に入ると顆粒球を主体とした防御に移る。好気性の顆粒球が活性酸素を出す防御になる。休息状態に入るとリンパ球の防御体制になる。疾患の中には、特別な原因不明のまま、顆粒球の浸潤が起こり組織破壊が起こるものがある。虫垂炎の穿孔、潰瘍性大腸炎、肝臓癌などである。逆の、リンパ球浸潤で起こるものがカタル性虫垂炎、クローン病、自己免疫様肝炎ではないであろうか。これらは、自律神経系の変動によって引き起こされる顆粒球やリンパ球の変化が、しきい値を越えたときに起こる可能性がある。分子生物学と全体免疫学を車の両輪とできたら、ほんとうの大発見ができるような気がする。

T細胞分化研究の動向

AIR MAIL

ワシントン大学ハーワードヒューズ研究所 中山 敬一

T細胞分化は、大部分が胸腺という限られたコンパートメント内で起こり、未熟細胞の時点で自己反応性クローンを除去するnegative selectionと自己MHCに親和性のあるクローンを選ぶpositive selectionを受けることが明らかにされている。この両selectionをパスしたT細胞（全胸腺T細胞の約3%）のみが成熟し、残り97%の細胞は胸腺内でプログラム細胞死を起こして除去されるといわれている。

この生体の分化の中でも非常に特徴的なselectionという現象が、初めて明確にされたのは1980年代の後半である。以前はTリンパ球の多様性のために個々の細胞の運命を辿ることはむずかしかったが、V β 特異的抗TCR抗体を用いてsuperantigenによる分化への影響が明らかになり、さらにTCRトランスジェニックマウスが作製されるに及んで、以下のことが明らかとなった。

- 1) あるT細胞に対応する抗原が胸腺に存在するときはnegative selectionが起こり、これが自己反応性クローンが成熟することを防ぐバリアーとなっている。
- 2) ある特定のMHCでしかpositive selectionは起こらず、これが末梢におけるMHC拘束性の基礎となっている。
- 3) どちらのselectionも受けられないものは未熟な段階で分化が停止する。

gene targetingによるノックアウトマウスの作製によって、種々の分野で革命的な知見が得られているが、このselection研究の分野も例外ではない。既にいくつかの遺伝子産物がselectionに必須であることが示されてきた。また最近いくつかのグループがノックアウトマウスを用いて、MHCによって提示される自己ペプチドとTCRの親和性によってselectionが行われていることを明らかにした。これは以前からアフィニティー（親和性）モデルとして広く信じられていた仮説が、遂に証明されたことになる。

このようにselectionの細胞生物学的側面がかなり明らかとなってきた反面、その分子生物学的解析はいまだにほとんど進んでいない。とくにpositive selectionとnegative selectionにおける親和性の違いが、質的、量的にどのように異なったシグナルを惹起するのかという基本的なメカニズムはまったく解っていない。また未熟な段階で抗原に暴露されると細胞死が誘導されるが、いったん成熟すると、何故、抗原との接触によって増殖活性化が起こるのかという点は、依然説明されていないパラドックスである。これらの問題に対する分子レベルでの解析が、今

後のselection研究における課題であろう。

さて自己非反応性とともTリンパ球の分化において重要なのは、そのレセプターの多様性の形成である。これはTCR遺伝子の再構成がその中核をなすが、その分子メカニズムはRAG-1/2遺伝子産物がどちらも必須であることが解っている以外は、まだ推論の域を脱していない。この遺伝子再構成が分化の一つのチェックポイントになっていることは、Bリンパ球の場合と同じである。Tリンパ球の場合には、TCR β 鎖遺伝子再構成が

- 1) 細胞増殖
- 2) CD4とCD8の発現 (DN \rightarrow DP)
- 3) 対立遺伝子排除 (allelic exclusion)
- 4) IL-2R α 鎖の発現量の減少、などの必要条件となっている。このあたりのいわゆる初期分化については、この数年の間にかかなりの知識が集積されているが、そのシグナルや分子機構については不明の点が多く残されている。

Tリンパ球分化研究を困難にしているのは、*in vitro*で分化が再現できないという点である。私たちは最近TCRトランスジェニックマウスを利用して*in vitro*でnegative selectionを再現することに成功し、やっとその分子生物学的解析が可能になってきたが、positive selectionや初期分化に関しては、マウスかOrgan cultureでしか観察することができず、大きな障害となっている。多くの研究者がこの壁を越えるべく膨大な試みを行ってきたが、今のところ万人を納得させるような*in vitro*での分化システムはない。

このような状況下でT細胞分化の諸問題を分子レベルで解析する一番の方法は、マウスを試験管替わりに使うgene targetingであることは多くの研究者が認めることである。だがこの方法は時間的、経済的な負担が大きく、また生存に必須な遺伝子を破壊すると胎生後期に発達してくるリンパ球系を解析することが困難になるという欠点がある。私たちは従来のノックアウト法を改良したダブルノックアウト法を用いてこれらの問題を解決しており、既に*bc1-2*や*bc1-x*などのリンパ球の寿命を決定している遺伝子群や、CD8 β 鎖などのselectionに重要な分子の役割を明らかにしてきた。この方法はES細胞の両側対立遺伝子を破壊してキメラマウスを作製し、ES細胞由来の細胞の性質を調べる方法であり、時間的に従来のノックアウトマウスの作製の半分以下ですみ、生存に不可欠な遺伝子でも破壊してその効果を調べることが可能である。さらに両側対立遺伝子を破壊したES細胞にいろいろな変異を導入した遺伝子をトランスフェクションによって戻してやり、その変異の影響をキメラマウスで評価することも容易に行える。こうした従来の細胞レベルで定石であった実験が、現在ではマウス個体レベルで行えるようになってきていることから、今後はTリンパ球分化の解析がより直接的に、かつ生理的条件下で行われるようになることが期待される。

AIR MAIL

Bリンパ球分化成熟に関する 研究の動向

バーゼル免疫学研究所* 鳥山 一

抗原特異的な免疫反応を担うリンパ球のうち、B細胞に関しては、その抗原レセプターである免疫グロブリン(Ig)の生化学的性状や遺伝子構造に関する研究が、T細胞抗原レセプターの研究に比べかなり先行して行われていたという歴史的な背景もあって、おおかたのところはもうわかってしまったのではないかとこの雰囲気があったように思われる。しかし、その生い立ちを考えてみると、骨髄の中で造血幹細胞からB細胞がどのようにして分化成熟してくるのか、どのような選択を受けてレパトアーを形成していくのか、その分子制御機構に関してはほとんどなにもわかっていなかった。これらのことは、免疫不全や白血病、自己免疫疾患の病因を理解する上でも重要な課題である。近年、分子生物学的手法によりIL-7、c-kit/KLをはじめ、B前駆細胞の増殖・分化に関与する遺伝子がつぎつぎとクローニングされ、さらにノックアウトマウスの作製と解析により、しだいにその実体がみえてきた。

pre B細胞期において μ 鎖はすでに発現しているがL鎖はまだ産生されていない。 μ 鎖単独では細胞表面に発現することができないので、この時期には μ 鎖は細胞内にとどまり、次に来るべきL鎖の発現を待っているものと今まで考えられていた。しかし一方、pre B細胞期における μ 鎖の発現はB細胞分化の一つの要であり、トランスジェニックマウスを用いた実験から、この時期における膜型 μ 鎖の発現が対立遺伝子排除に必須であり、分泌型 μ 鎖はこの機能をもたないことが示された。とすると機能的には膜型 μ 鎖でなければならないにもかかわらず、細胞表面には μ 鎖が発現していないという矛盾が生じ、研究者の間で大きなジレンマとなっていた。ところが、2つの遺伝子 $\lambda 5$ とVpreBのクローニングを契機にして、pre B細胞において μ 鎖と会合している代替軽鎖(surrogate light chain; SL鎖)の存在が明らかとなり、一気に注目を集める研究分野となった。

$\lambda 5$ とVpreBは非共有結合により会合し、L鎖様の構造物(代替軽鎖)を形成する。骨髄においてB細胞はproB→大型preB→小型preB→未熟B→成熟B細胞という分化過程を経るが、代替軽鎖はそのごく初期すなわちproBおよび大型preB細胞期に限局して産生される。 $\lambda 5$ 遺伝子をノックアウトしたマウスを作製したところ、proB細胞から大型preB細胞に移行する過程に障害がみられた。 μ 鎖の発現がないミュータントマウスでも同様な

分化の阻害が認められることから、代替軽鎖・ μ 鎖複合体がこの時期に重要な役割を果たしていると考えられる。この複合体を発現している大型preB細胞が、B細胞分化の過程でもっとも盛んに細胞分裂を行っている集団であることを考えあわせると、産生された μ 鎖が代替軽鎖と複合体を形成し、それから増殖シグナルが伝達され、 μ 鎖産生細胞のみが選択的に増殖するものと考えられる。これにより軽鎖遺伝子の再構成を行うべき小型preB細胞はほとんどすべて μ 鎖陽性となり、かつその総数は十分な量のB細胞産生を保障するまで増加されることになる。代替軽鎖・ μ 鎖複合体が、さらに対立遺伝子排除機構やIg軽鎖遺伝子再構成の誘導に関与していることを示唆する実験結果も出されており、シグナル伝達経路の解明が一つの大きな課題となろう。この点に関して、チロシンキナーゼ *btk* 遺伝子の変異によって引き起こされる無 γ グロブリン血症においても同様のB細胞分化の停滞が認められることから、*btk*との関連が興味深い。

SL鎖・ μ 鎖複合体に関していま一番の問題は、この複合体が何らかのリガンドを認識するレセプターとして働いているのかどうかという点である。骨髄ストローマ細胞に発現しているなんらの分子を結合することによりシグナルが伝わるのか、それとも複合体の形成そのものがシグナルを伝えるのか明らかにする必要がある。複合体の大部分は細胞内に存在し、ごく一部が細胞表面に出現しているにすぎないことから、複合体が細胞内のER膜上で機能している可能性も考えられる。proB細胞表面ではSL鎖は μ 鎖とは異なる未知の分子と会合しているが、その生理的意義は不明である。最近クローニングされた8HS20遺伝子によってコードされるVpreB3、および遺伝子再構成をしていない胚型のJC κ 転写物からつくられる蛋白質が、どちらもpreB細胞において μ 鎖と会合していることが示され、やはり代替軽鎖と考えられる。なぜ、これほど多種の代替軽鎖が存在するのか、その発現順序、相互関係および機能を含め、さらにつくこんだ解析が必要である。

最近、preT細胞表面において β 鎖と会合している新しい分子pT α (pre-TCR α , gp33)が同定されたが、これがT細胞分化過程において機能的にSL鎖と同様の役割を果たしていると考えられる。T細胞もB細胞も多様な抗原特異性を獲得するために、抗原レセプター遺伝子の再構成という共通のメカニズムを利用しているのであるから、その分化制御機構に多くの共通性があっても不思議ではない。両者の研究成果が互いに刺激となって、造血幹細胞からリンパ球へのコミットメントならびに分化成熟過程の全貌が解明されることを期待したい。

*1995年4月より東京都臨床医学総合研究所免疫部門

『International Immunology』の現況

『International Immunology』編集委員長 多田 富雄

最近学会出版センターの宮崎氏から下のようなリストをお送りいただいた。

Ranking of Japanese society journals by impact factor in 1993

1. International Immunology	3.954	
(10th in 92 immunology journals including annual reviews)		
2. Neuroscience Research	2.059	
(59th in 158 neuroscience journals)		
3. J Phys Soc Japan	2.041	
(19th in 61 physics journals)		
4. J Biochemistry	2.033	
(74th in 173 biochemistry journals)		
5. Jap J Cancer Res	1.768	
(31th in 86 cancer journals)		
6. Chem Lett	1.578	
(18th in 108 chemistry journals)		
		以下略

このリストに示されているように日本免疫学会のOfficial Journalである『International Immunology』は、国際的な評価基準としてのインパクトファクターが昨年度は3.954となり、日本の学会誌の中では断然トップであることが立証された。国際的にみても、免疫学の専門誌ではレビュージャーナルやアニュアルレビューを除けば、J. Exp. Med., J. Immunol., Eur. J. Immunol.に次いで第4位であった。

これには本誌を発刊するにあたっての基本構想、実行に移すまでの周到な準備、そしてOxford University Pressの高度な制作技術などが反映されていると思われる。しかし、数多くの老舗雑誌（これらの中には数十年の歴史を持つものもある）をおさえて創刊後6年にして『International Immunology』がこの地位を築くことができたのは、従来の日本の学会誌とは異なり「日本人の発表機関としての英文誌」としてではなく、日本の学会が世界に提供した「国際的な情報の発信機関」として出発した結果であると考えられる。

また、その編集において多数の国際的エキスパートからなるトランスミッティングエディターの協力を得てきわめてフェアな論文採択を行ってきたこと、更にその

発行形態も、学会が所有権を保有して権威ある学術出版局(Oxford University Press)に制作・販売を委託するというこれまでにない方式をとったことも成功の要因であったと思われる。現在世界的に購読者数をのばしつつあり、免疫学におけるトップジャーナルの一つとして発展しつつある現状を会員諸兄にお伝えしたい。

雑誌のインパクトファクターは、4.0という数値が一流誌といわれるためのボーダーラインである。この意味では『International Immunology』は日本の学会誌として初めて国際的レベルに到達したと言えるが、しかし同時に、それはボーダーライン上に姿を現しはじめたというのに過ぎない。『International Immunology』が真に世界の免疫学のトップ誌となるためには、なお一層の努力を必要としている。学会員の皆様にはご自分の最も良い論分を『International Immunology』に送っていただくようお願いしたい。すでに『International Immunology』は「易しい雑誌」ではなく、それに掲載されることが一つの「成果」であるような一流誌となったのだから、また、皆様には是非本誌を個人購読によって御支援いただきたい。本誌は日本の学術誌としては初めて、近い将来電子化されることも計画されている。

● INFA and WAITS 1995 in Sapporo Joint Meeting of INFA and 3rd WAITS ●

"Immunomodulation in Immune Disorders and Organ Substitution"

Time: July 19-22, 1995

Place: Hotel Sapporo Garden Palace

Correspondence:

INFA office, Department of Pathology, Sapporo Medical University School of Medicine, South 1, West 17, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

Tel: 011-611-2111, Ext. 2311, Fax: 011-643-2310

WAITS office, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Sapporo Medical University School Of Medicine, South 1, West 16, Chuo-ku, Sapporo 060 Japan

Tel: 011-611-2111, Ext. 3312, Fax: 011-613-7318

International Immunology CONTENTS

VOL.6 NO.9

- G. -K. Sim, R. Rajaserkar, M. Dessing and A. Augustin
Homing and *in situ* differentiation of resident pulmonary lymphocytes **1287**
- Y. Y. L. Yu, J. Forman, C. Aldrich, B. Blazar, L. Flaherty, V. Kumar and M. Bennett
Natural killer cells recognize common antigenic motifs shared by H-2D^d, H-2L^d and possibly H-2D^f molecules expressed on bone marrow cells **1297**
- W. -H. Lee, M. Banan, J. V. Harriss, I. Hwang, E. Woodward, H. J. Youn and P. D. Gottlieb
Cis-acting DNA elements and cell type-specific nuclear proteins which may play a role in regulation of mouse *CD8 α* (*Lyt-2*) gene **1307**
- H. Kubota, M. Sato, Y. Ogawa, K. Iwai, M. Hattori, T. Yoshida and N. Minato
Involvement of 4F2 antigen expressed on the MHC-negative target cells in the recognition of murine CD3⁺ CD4⁻ CD8⁻ α β (V _{α 4/V _{β 2}) T cells **1323**}
- M. Lacour, J. -F. Arrighi, K. M. Muller, C. Carlberg, J. -H. Saurat and C. Hauser
cAMP up-regulates IL-4 and IL-5 production from activated CD4⁺ T cells while decreasing IL-2 release and NF-AT induction **1333**
- M. Takiguchi, G. Kawaguchi, M. Sekimata, M. Hiraiwa, A. Kariyone and Y. Takamiya
The role of the conserved residue in pocket A and the polymorphic residue in pocket E of HLA-B* 3501 in presentation of human minor histocompatibility peptides to T cells **1345**
- C. Dong, J. Wang, P. Neame and M. D. Cooper
The murine BP-3 gene encodes a relative of the CD38/NAD glycohydrolase family **1353**
- E. Yefenof, T. Magyarlaki, E. -M. Fenyo, B. Wahren and E. Klein
Alternative complement pathway activation by CD4⁺ T cells of HIV infected individuals: a possible role in AIDS pathogenesis **1361**
- N. E. Torres-Nagel, T. Herrmann, G. Giegerich, K. Wonigeit and T. Hünig
Preferential TCR V usage in rat repertoire selection: V _{β 8} imparts both positive thymic selection by and alleloreactivity to RT1^f **1367**
- J. Hansson, P. -O. Ericsson, B. Widegren, M. Dohlsten, H. -O. Sjögren and G. Hedlund
Different types of *in vivo* induced cytolytic T lymphocytes are all LFA-I^{hi} and lack CD45 exon 4 (CD45RA) but show distinct CD45RC profiles **1375**
- G. Schumann and J. D. Dasgupta
Specificity of signal transduction through CD16, TCR-CD3 and BCR receptor chains containing the tyrosine-associated activation motif **1383**
- E. W. Shores, W. Van Ewijk and A. Singer
Maturation of medullary thymic epithelium requires thymocytes expressing fully assembled CD3-TCR complexes **1393**
- W. Held, G. A. Waanders, H. R. MacDonald and H. Acha-Orbea
MHC class II hierarchy of superantigen presentation predicts efficiency of infection with mouse mammary tumor virus **1403**
- J. Reivinen, H. Hölthofer and A. Miettinen
O-Acetyl GD3 ganglioside in human peripheral blood T lymphocytes **1409**
- S. B. Hartley and C. C. Goodnow
Censoring of self-reactive B cells with a range of receptor affinities in transgenic mice expressing heavy chains for a lysozyme-specific antibody **1417**
- J. K. Booker and G. Haughton
Mechanisms that limit the diversity of antibodies. II. Evolutionary conservation of Ig variable region genes which encode naturally occurring autoantibodies **1427**
- R. A. Insel and W. S. Varade
Bias in somatic hypermutation of human V_H genes **1437**
- Short papers**
- T. Sumida, M. Furukawa, A. Sakamoto, T. Namekawa, T. Maeda, M. Zijlstra, I. Iwamoto, T. Koike, S. Yoshida, H. Tomioka and M. Taniguchi
Prevention of insulinitis and diabetes in β_2 -microglobulin-deficient non-obese diabetic mice **1445**
- K. Hozumi, M. Kondo, H. Nozaki, A. Koberi, T. Nishimura, S. -I. Nishikawa, K. Sugamura and S. Habu
Implication of the common γ chain of the IL-7 receptor in intrathymic development of pro-T cells **1451**
- Erratum **1455**

VOL.6.NO.10

W. F. Wade, E. De Pirro Ward, E. F. Rosloniec, B. G. Barisas and J.H.Freed

Truncation of the A₂ chain of MHC class II molecules results in inefficient antigen presentation to antigen-specific T cells **1457**

K. Croitoru, J. Bienenstock and P. B. Ernst

Phenotypic and functional assessment of intraepithelial lymphocytes bearing a 'forbidden' $\alpha\beta$ TCR **1467**

Y. Aiba, O. Mazda, M. M. Davis, S. Muramatsu and Y.Katsura

Requirement of a second signal from antigen presenting cells in the clonal deletion of immature T cells **1475**

O. Blanchet, C. Gazin, M. L'Haridon, Z. Tatari, L. Degos, F. Sigaux and P. Paul

Multiple nuclear factors bind to novel positive and negative regulatory elements upstream of the human MHC class I gene HLA-A11 **1485**

C. Genevée, F. Farace, V. Chung, A. Diu, C. Raffoux, D.Charron, T. Hercend and F. Triebel

Influence of human leukocyte antigen genes on TCR V gene segment frequencies **1497**

Y. Takahama, T. Hasegawa, S. Itohara, E. L. Ball, M. A.Sheard and Y.Hashimoto

Entry of CD4/CD8 immature thymocytes into the CD4/CD8 developmental pathway is controlled by tyrosine kinase signals that can be provided through TCR components **1505**

A. Kelso, P. Groves, A. B. Troutt and M.H.Pech
Rapid establishment of a stable IL-4/IFN- γ production profile in the antigen-specific CD4⁺ T cell response to protein immunization **1515**

T Hara and A. Miyajima

Regulation of IL-3 receptor expression: evidence for a post-transcriptional mechanism that dominantly suppresses the expression of β subunits **1525**

T. Aebischer, L. Morris and E. Handman

Intravenous injection of irradiated *Leishmania major* into susceptible BALB/c mice: immunization or protective tolerance **1535**

F. Ramsdell, M. S. Seaman, R. E. Miller, K. S. Picha, M. K. Kennedy and D.H.Lynch

Differential ability of T_H1 and T_H2 T cells to express Fas ligand and to undergo activation-induced cell death **1545**

L. Stark Arocira, O. Williams, E. G. Lozano and C. Martinez-A
Age-dependent changes in the response to staphylococcal enterotoxin B **1555**

Y.-C. Lone, M. Bellio, A. Prochnicka-Chalufour,

D. M. Ojcius, N. Boissel, T. H. M. Ottenhoff, R. D. Klausner, J.-P. Abastado and P. Kourilsky
Role of the CDR1 region of the TCR β chain in the binding to purified MHC-peptide complex **1561**

T. Takahashi, M. Tanaka, J. Inazawa, T. Abe, T. Suda and S. Nagata

Human Fas ligand: gene structure, chromosomal location and species specificity **1567**

N. Imami, M. Larché and M. A. Ritter

Inhibition of alloreactivity by mAb MR6: differential effects on IL-2- and IL-4-producing human T cells **1575**

A. Alileche, D. Han, S. Plaisance, E. Assier, Y. Sahraoui, C. Clemanceau, D. Metivier, D. Brouty-Boyer, C. Jasmin and B. Azzarone

IL-2 production by myofibroblasts from post-radiation fibrosis in breast cancer patients **1585**

A.-M. Sponaas, P. D. Tomlinson, R. Schulz, J. Antoniou, P. Ize-Iyamu, A.-M. Schmitt-Verhulst and A. L. Mellor

Tolerance induction by elimination of subsets of self-reactive thymocytes **1593**

J. C. Becker, C. Czerny and E.-B. Bröcker

Maintenance of clonal anergy by endogenously produced IL-10 **1605**

J. Deman, C. Humblet, M.-T. Martin, J. Boniver and M.-P. Defresne

Analysis by *in situ* hybridization of cytokine mRNA expression in the murine developing thymus **1613**

S.-K. Lee, A. Shaw, S. E. Maher and A. L. M. Bothwell

p56^{lck} tyrosine kinase regulates p56^{lck} tyrosine kinase activity and early TCR-mediated signaling **1621**

VOL.6.NO.11

E. A. Elliott and R. A. Flavell

Transgenic mice expressing constitutive levels of IL-2 in islet β cells develop diabetes **1629**

R. M. Chicz, W. S. Lane, R. A. Robinson, M. Trucco, J. L. Strominger and J.C.Gorga

Self-peptides bound to the type I diabetes associated class II MHC molecules HLA-DQ1 and HLA-DQ8 **1639**

N. Ronda, M. Haury, A. Nobrega, S. V. Kaveri, A. Coutinho and M. D. Kazatchkine

Analysis of natural and disease-associated autoantibody repertoires: anti-endothelial cell IgG autoantibody activity in the serum of healthy individuals and patients with systemic lupus erythematosus **1651**

- M. Anderson, C. Amemiya, C. Luer, R. Litman, J. Rast, Y. Niimura and G. Litman
Complete genomic sequence and patterns of transcription of a member of an unusual family of closely related, chromosomally dispersed Ig gene clusters in *Raja* 1661
- T. Aoe, S. Goto, H. Ohno and T. Saito
Different cytoplasmic structure of the CD3 ζ family dimer modulates the activation signal and function of T cells 1671
- S. Gillfillan, C. Waltzinger, C. Benoist and D. Mathis
More efficient positive selection of thymocytes in mice lacking terminal deoxynucleotidyl transferase 1681
- M. A. O'Keefe, S. A. Metcalfe, M. D. Glew, T. Bowden, S. McInnes, W. G. Kimpton, R. N. P. Cahill, W. R. Hein and I. D. Walker
Lymph node homing cells biologically enriched for $\gamma\delta$ T cells express multiple genes from the T19 repertoire 1687
- M. Alexander-Miller, R. A. Robinson, J. D. Smith, W. E. Gillanders, L. G. Harrison, T. H. Hansen, J. M. Connolly and D. R. Lee
Definition of TCR recognition sites on L^d-tum complexes 1699
- Y. Minegishi, H. Okawa, K. Sugamura and J. Yata
Preferential utilization of the immature J_H segment and absence of somatic mutation in the CDR3 junction of the Ig H chain gene in three X-linked severe combined immunodeficiency patients 1709
- M. E. Munk, H. C. Teixeira, A. Kuncer, R. A. Fazioli, V. L. G. Calich and S. H. E. Kaufmann
Human $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells from unexposed individuals respond to protein antigens of the yeast form of *Paracoccidioides brasiliensis* 1717
- S. Ehlers, M. E. A. Mielke and H. Hahn
CD4⁺ T cell associated cytokine gene expression during experimental infection with *Listeria monocytogenes*: the mRNA phenotype of granuloma formation 1727
- M. Lucchiari, G. Niedermann, C. Leipner, A. Meyerhans, K. Eichmann and B. Maier
Human immune response to HIV-1-Nef. I. CD45RO⁺ T lymphocytes of non-infected donors contain cytotoxic T lymphocyte precursors at high frequency 1739
- I. E. A. Fleisch, J. H. Hess and S. H. E. Kaufmann
NADPH diaphorase staining suggests a transient and localized contribution of nitric oxide to host defence against an intracellular pathogen *in situ* 1751
- P. Langlade-Demoyen, J.-P. Levrard, P. Kourilsky and J.-P. Abastado
Primary cytotoxic T lymphocyte induction using peptide-stripped autologous cells 1759
- G. A. Cole, T. L. Hogg and D. L. Woodland
The MHC class I-restricted T cell response to Sendai virus infection in C57BL/6 mice: a single immunodominant epitope elicits an extremely diverse repertoire of T cells 1767
- J. Molitor, W. Pace, L. Stuntz, J. Vigna, S. Louie and R. Ashman
Induction of ornithine decarboxylase activity in mouse B lymphocytes 1777
- A. George, F. Dazzi, J. Lynch, S. Sidhu, F. Marelli, R. J. Batchelor, G. Lombardi and R. I. Lechler
Biased TCR gene usage in alloreactive T cells specific for a structurally dissimilar MHC alloantigen 1785
- S. Hachimura, Y. Fujikawa, A. Enomoto, S.-M. Kim, A. Ametani and S. Kaminogawa
Differential inhibition of T and B cell responses to individual antigenic determinants in orally tolerized mice 1791
- M. R. Alderson, T. W. Tough, S. Braddy, T. Davis-Smith, E. Roux, K. Schooley, R. E. Miller and D. H. Lynch
Regulation of apoptosis and T cell activation by Fas-specific mAb 1799

VOL.6.NO.12

- P. A. Thompson, R. McAtee, A. J. Infante, P. Currier, W. Beninati and K. A. Krollick
V β -specific immunotoxin selectively kills acetylcholine receptor-reactive T lymphocytes from mice with experimental autoimmune myasthenia gravis 1807
- M. Eray, T. Tuomikoski, H. Wu, T. Nordstrom, L. C. Andersson, S. Knuutila and M. Kaartinen
Cross-linking of surface IgG induces apoptosis in a *bcl-2* expressing human follicular lymphoma line of mature B cell phenotype 1817
- B. F. DiCosmo, D. Picarella and R. A. Flavell
Local production of human IL-6 promotes insulinitis but retards the onset of insulin-dependent diabetes mellitus in non-obese diabetic mice 1829
- L. Pricop, T. Brumeanu, E. Elahi, T. Moran, B. S. Wang, M. Troustine, D. Huszar, F. Alt and C. Bona
Antibody response elicited by T-dependent and T-independent antigens in gene targeted κ -deficient mice 1839
- S. Yonehara, Y. Nishimura, S. Kishii, M. Yonehara, K. Takazawa, T. Tamatani and A. Ishii
Involvement of apoptosis antigen Fas in clonal deletion of human thymocytes 1849

S. Hirose, H. Tsurui, H. Nishimura, Y. Jiang and T. Shirai
Mapping of a gene for hypergammaglobulinemia to the distal region on chromosome 4 in NZB mice and its contribution to systemic lupus erythematosus in (NZB × NZW) F₁ mice

1857

S.-R. Zhou, T. S. DeSilva, Q. Han and J. N. Whitaker
Monoclonal antibodies to a TCR idiotope modulate the superantigen- induced responses of encephalitogenic rat T cells

1865

J. G. Cyster, D. Fowell and A. N. Barclay
Antigenic determinants encoded by alternatively spliced exons of CD45 are determined by the polypeptide but influenced by glycosylation

1875

M. Worn and R. S. Geha
CD40 ligation induces lymphotoxin α gene expression in human B cells

1883

E. A. Washington, M. Katerelos, R. N. P. Cahill and W. G. Kimpton
Differences in the tissue-specific homing of $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells to gut and peripheral lymph nodes

1891

G. Marodon and B. Rocha
Activation and 'deletion' of self-reactive mature and immature T cells during ontogeny of Mls-1* mice: implications for neonatal tolerance induction

1899

R. Brink, D. A. Fulcher, C. C. Goodnow and A. Basten
Differential regulation of early and late stages of B lymphocyte development by the μ and δ membrane heavy chains of Ig

1905

G. P. Smith, V. M. Dabhi, E. G. Pamer and K. F. Lindahl
Peptide presentation by the MHC class Ib molecule, H2-M3

1917

M. Moritani, K. Yoshimoto, F. Tashiro, C. Hashimoto, J. Miyazaki, S. Ii, E. Kudo, H. Iwahana, Y. Hayashi, T. Sano and M. Itakura
Transgenic expression of IL-10 in pancreatic islet A cells accelerates autoimmune insulinitis and diabetes in non-obese diabetic mice

1927

S. Uehara, Y. Hitoshi, F. Numata, M. Makino, M. Howard, T. Mizuochi and K. Takatsu
An IFN- γ -dependent pathway plays a critical role in the pathogenesis of murine immunodeficiency syndrome induced by LP-BM5 murine leukemia virus

1937

C. Humblet, A. Y. Rudensky and B. Kyewski
Presentation and intercellular transfer of self antigen within the thymic microenvironment: expression of the E α peptide-I-A^b complex by isolated thymic stromal cells

1949

K. Masuko, T. Kato, Y. Ikeda, M. Okubo, Y. Mizushima, K. Nishio and K. Yamamoto
Dynamic changes of accumulated T cell clonotypes during antigenic stimulation *in vivo* and *in vitro*

1959

A. Kosugi, S. Saitoh, S. Narumiya, K. Miyake and T. Hamaoka

Activation-induced expression of thymic shared antigen-I on T lymphocytes and its inhibitory role for TCR-mediated IL-2 production

1967

Author index 1977

Subject index 1983

VOL.7.NO.1

C. Herold, G. Bismuth, A. Bensussan and L. Boumsell
Activation signals are delivered through two distinct epitopes of CD100, a unique 150 kDa human lymphocyte surface structure previously defined by BB18 mAb

1

D. J. McKean, M. Bell, C. Huntoon, S. Rastogi, M. Van Norstrand, R. Podzorski, A. Nilson and C. Paya
IL-1 receptor and TCR signals synergize to activate NF- κ B-mediated gene transcription

9

M. Koike, Y. Kikuchi, A. Tominaga, S. Takaki, K. Akagi, J. Miyazaki, K. Yamamura and K. Takatsu
Defective IL-5-receptor-mediated signaling in B cells of X-linked immunodeficient mice

21

K. Dehghanpisheh, D. Huang, S. F. Schluter, R. R. Watson and J. J. Marchalonis
Production of IgG autoantibodies to TCRs in mice infected with the retrovirus LP-BM5

31

G. Suzuki, M. Nomura, A. Uzawa, M. Akashi and Y. Nakata
Impaired CD28-mediated co-stimulation in anergic T cells

37

C. Gengoux and C. Leclerc
In vivo induction of CD4⁺ T cell responses by antigens covalently linked to synthetic microspheres does not require adjuvant

45

A. B. Kantor, A. M. Stall, S. Adams, K. Watanabe and L. A. Herzenberg
De novo development and self-replenishment of B cells

55

W. C. Rowan, G. Hale, J. P. Tite and S. J. Brett
Cross-linking of the CAMPATH-1 antigen (CD52) triggers activation of normal human T lymphocytes

69

E. L. Burlinson, M. L. Drakes and P. J. Wood
Differential patterns of production of granulocyte macrophage colony stimulating factor, IL-2, IL-3 and IL-4 by cultured islets of Langerhans from non-obese diabetic and non-diabetic strains of mice

79

G. P. Cook, K. B. Meyer, M. S. Neuberger and S. Pettersson
Regulated activity of the IgH intron enhancer (E_H) in the T
lymphocyte lineage 89

C. Kurashima, M. Utsuyama, M. Kasai, S. A. Ishijima,
A. Konno and K. Hirokawa
The role of thymus in the aging of T_H cell subpopulations and
age-associated alteration of cytokine production by these cells 97

K. Heeg, H. Gaus, D. Griese, S. Bendigs, T. Miethke and
H. Wagner
Superantigen-reactive T cells that display an anergic
phenotype *in vitro* appear functional *in vivo* 105

Y. Kimura, T. Takeshita, M. Kondo, N. Ishii, M. Nakamura,
J. Van Snick and K. Sugamura
Sharing of the IL-2 receptor γ chain with the functional IL-9
receptor complex 115

J. Feuillard, D. Taylor, M. Casamayor-Palleja, G. D. Johnson
and I. C. M. MacLennan
Isolation and characteristics of tonsil centroblasts with
reference to Ig class switching 121

T. M. Doherty, H. C. Morse III and R. L. Coffman
Modulation of specific T cell responses by concurrent
infection with *Leishmania major* and LP-BM5 murine
leukemia viruses 131

A. Sarukhan, P. Bedossa, H.-J. Garchon, J.-F. Bach and
C. Carnaud
Molecular analysis of TCR junctional variability in individual
infiltrated islets of non-obese diabetic mice: evidence for the
constitution of largely autonomous T cell foci within the same
pancreas 139

short paper

A. Motard, M. Marussig, L. Renia, D. Baccam, I. Landau,
D. Mattei, G. Targett and D. Mazier
Immunization with the malaria heat shock like protein
hsp70-1 enhances transmission to the mosquito 147

●「平成7年度（財）持田記念医学薬学振興財団・研究助成・国内外留学補助金・持田記念学術賞」のお知らせ●

【研究助成・国内外留学補助金】

締切：平成7年6月30日（金）

【持田記念学術賞】

締切：平成7年7月31日（月）

*問い合わせ先：（財）持田記念医学薬学振興財団

160 東京都新宿区四谷1丁目7番地

03-3358-7211（内線962, 963）

Vol. 7 No. 2

D. A. Francis, J. G. Karras, X. Ke, R. Sen and T. L. Rothstein
Induction of the transcription factors NF- κ B, AP-1 and NF-AT during B cell stimulation through the CD40 receptor 151

L. Santos-Argumedo, F. E. Lund, A. W. Heath, N. Solvason,
W. W. Wu, J. C. Grimaldi, R. M. E. Parkhouse and
M. Howard
CD38 unresponsiveness of *xid* B cells implicates Bruton's
tyrosine kinase (*btk*) as a regulator of CD38 induced signal
transduction 163

T. A. Judge, M. Liu, P. J. Christensen, J. J. Fak and
L. A. Turka
Cloning the rat homolog of the CD28/CTLA-4-ligand B7-1:
structural and functional analysis 171

S. Barcy, M. Wettendorff, O. Leo, J. Urbain, M. Kruger,
J. L. Ceuppens and M. de Boer
FcR cross-linking on monocytes results in impaired Tcell
stimulatory capacity 179

M. Autiero, R. Houlgatte, M. Martin, C. Auffray,
J. Guardiola, and D. Piatier-Tonneau
Competition of HLA-DR and a β 2 domain peptide for HIV
envelope glycoprotein gp 120 binding to CD4 191

M. Van Mechelen, D. De Wit, M. Ryelandt, S. Hjulström,
M. Heynderickx, H. Bazin, J. Urbain and O. Leo
Induction T_H2 responses to soluble proteins is independent of
B cell tolerance status 199

Z. Wang, A. Dudhane, T. Orlikowsky and M. K. Hoffmann
T cell antigen receptor engagement abrogates CD4-mediated
T cell deletion *in vivo* 207

A. G. D. Bean, D. I. Godfrey, W. G. Ferlin,
L. Santos-Argumedo, R. M. E. Parkhouse, M. C. Howard and
A. Zlotnik
CD38 expression on mouse T cells: CD38 defines
functionally distinct subsets of $\alpha\beta$ TCR $^+$ CD4 $^+$ CD8 $^-$
thymocytes 213

K. Falk, O. Rötzschke, M. Takiguchi, V. Gnau, S.
Stevanovic, G. Jung and H.-G. Rammensee
Peptide motifs of HLA-B*51, -B*52 and -B*78 molecules, and
implications for Behçet's disease 223

M. Imada, F. E. R. Simons, F. T. Jay and K. T. Hay Glass
Antigen mediated and polyclonal stimulation of human
cytokine production elicit qualitatively different patterns of
cytokine gene expression 229

C. L. Bristow, S. A. Fiscus, P. M. Flood and R. R. Arnold
Inhibition of HIV-1 by modification of a host membrane
protease 239

M. Yasuda, Y. Hasunuma, H. Adachi, C. Sekine,
T. Sakanishi, H. Hashimoto, C. Ra, H. Yagita and K.
Okumura
Expression and function of fibronectin binding integrins on
rat mast cells 251

K. Nakanishi, T. Yoshimoto, C. C. Chu, H. Matsumoto, K.
Hase, N. Nagai, T. Tanaka, M. Miyasaka, W. E. Paul and
S. Shinka
IL-2 inhibits IL-4-dependent IgE and IgG1 production
in vitro and *in vivo* 259

N. Ngo-Giang-Huong, M. Kayibanda, B. Deprez, J. -P. Levy,
J. -G. Guillet and A. -F. Tilkin
Mutations in residue 61 of H-Ras p21 protein influence MHC
class II presentation 269

D. D. Patel, L. P. Hale, L. P. Whichard, G. Radcliff,
C. R. Mackay and B. F. Haynes
Expression of CD44 molecules and CD44 ligands during
human thymic fetal development: expression of CD44
isoforms is developmentally regulated 277

S. Simpson, G. Hollander, J. She, C. Levelt, M. Huang and
C. Terhorst
Selection of peripheral and intestinal T lymphocytes lacking
CD3 ζ 287

E. Muraille, G. De Becker, M. Bakkus, K. Thielemans,
J. Urbain, M. Moser and O. Leo
Co-stimulation lowers the threshold for activation of naive T
cells by bacterial superantigens 295

S. Muthukkumar and S. Bondada
Involvement of CD5 in T_H1 and T_H2 contract-mediated rescue
of anti- μ and ionomycin induced growth inhibition in
a B cell lymphoma 305

P. K. A. Mongini, C. A. Blessinger, N. Chiorazzi, N. Rajaram
and S. M. Rudich
A monovalent C₁q-specific ligand enhances the activation of
human B cells by membrane IgM cross-linking ligands 317

Short papers

J. Alferink, B. Schittek, G. Schönrich, G. J. Hämmerling,
and B. Arnold
Long life span of tolerant T cells and the role of antigen in
maintenance of peripheral tolerance 331

L. Sun, M. J. Luce, K. Ren, H. Ha and P. D. Burrows
Identification of polymorphisms in the constant region of IgG3
: the missing mouse allotype 337

日本免疫学会役員名簿 (各五十音順)

会 長：笹月健彦 (1996年末まで)

理 事：奥村 康, 笹月健彦, 多田富雄, 谷口 克, 濱岡利之, 本庶 佑, 村松 繁 (1996年末まで)
桂 義元, 岸本忠三, 菅村和夫, 高津聖志, 西川伸一, 宮坂昌之, 渡辺 武 (1988年末まで)

監 査：菊地浩吉, 熊谷勝男 (1996年末まで)

庶務幹事：渡辺 武

会計幹事：高津聖志

国際交流幹事：笹月健彦, 多田富雄

各種委員会委員：(○：委員長, *：アドバイザー)

賞等選考委員会：菊地浩吉, 岸本忠三, ○笹月健彦, 高月 清, 徳永 徹 (1995年末まで)

会則・学会運営検討委員会：上出利光, 奥村 康, ○笹月健彦, 鈴木 元, 高津聖志, 谷口 克, 西川伸一,
平野俊夫, 淀井淳司, 渡辺 武 (1995年末まで)

標準化委員会 (総括委員長 増田 徹, 委員長顧問 右田俊介)

抗血清：岡田秀親, 高橋利忠, 増田 徹

DNA：清水 卓, 高橋守信, 吉開泰信, *木村彰方

サイトカイン：笠谷新平, 松島綱治, *小長谷昌功

実験機器：石川博通, 山元 弘

培養細胞：中内啓光, 藤原大美, 養和田 潤

実験動物：藤原道夫, 宮坂昌之, *早川純一郎 (1995年末まで)

出版委員：新井賢一, 奥村 康, 岸本忠三, 笹月健彦, ○多田富雄, 高津聖志, 竹森利忠, 谷口維紹,
谷口 克, 西川伸一, 濱岡利之, 本庶 佑, 宮坂昌之, 渡辺 武 (1995年末まで)

理事会より

第24回学術集会の前日(1994年11月28日)に京都で、現理事(1994年末で任期満了)と新理事(1995年から任期4年)の合同による拡大理事会が開かれた。主な議題は以下の通りであった。

1) 役員選挙結果について選挙管理委員会より次の報告があり、承認。

会長選挙(11月18日投票締切分まで): 投票総数 575,
うち 笹月健彦 245, 濱岡利之 174, 村松 繁 151,
白票 4, 無効 1。

以上の結果、笹月氏が次期(1995年1月~1996年12月末)会長に決定。

理事、監査、運営委員の選挙は現運営委員によって9月に行われ、結果は現運営委員および運営委員立候補者に報告済みである。これらの新役員名は、総会・学術集会記録24巻役員名簿に記載されている。

2) 会計幹事より決算報告が、監査より監査報告が行われ、承認。また、会計幹事提出の予算案も承認。

3) FIMSAより依頼のあったScience committeeのメンバーに笹月氏を推薦。

4) 「International Immunology」多田編集委員長より、同誌のimpact factorが3.954であり、免疫学分野では10位、そのうちの基礎原著誌ではJEM, JI, EIに次いで4位であるという報告があった。

5) 村松庶務幹事から、1995年3月限りで退任したいとの申し出があり、了承された。今後の事務機構についてはできるだけ早急に検討することになった。

〈追記〉

3月6日(月)に東京で理事会が開かれ、4月からの庶務幹事に渡辺 武氏(九大・生医研)、会計幹事に高津聖志氏(東大・医科研)の両氏が、会則第15条の手続きを経て決定された。事務局をどこに置くかは、できるだけ早く決め、4月には全会員にお知らせする。それまでは、従来通り、京都の事務局を連絡先とする。
(理事・庶務幹事 村松 繁)

CONTENTS

日本免疫学会会長就任に当たって
笹月 健彦

1

免疫学会に期待する
菊地 浩吉

2

第24回日本免疫学会学術集会を終えて
桂 義元

3

第25回日本免疫学会総会学術集会について
笹月 健彦

4

気になる研究
本庶 佑

5

免疫学への思い
安保 徹

6

T細胞分化研究の動向
中山 敬一

7

Bリンパ球分化成熟に関する研究の動向
島山 一

8

「International Immunology」の現況
多田 富雄

9

「International Immunology」CONTENTS
Vol.6 No.9-Vol.7 No.2

10

日本免疫学会役員名簿

15

理事会より
村松 繁

16

INFORMATION

9,14

●編集後記●1995年の幕開けとともにJSI Newsletterの編集に熱が入りだした。その1月17日早朝史上空前の阪神大震災が起こった。大震災からの復興には多くの困難を伴うと思いますが、このたび被災されました免疫学会会員ならびにその関係者に心よりお見舞い申し上げます。一日も早い精神的ならびに物質的な立ち直りができますよう心よりお祈り申し上げます。

ニュースレターも発刊以来3年目を迎えた。免疫学会は今年から2年間、笹月健彦新会長のもとに運営される。笹月会長は本年度の学術集会会長でもある。そこで、会長就任の抱負と今年の学術集会の特別企画についてご意見をいただいた。また昨年末まで2年間免疫学会の運営の舵取りをなされた菊地浩吉先生より免疫学会への提言をいただいた。また過去10年余り免疫学会の庶務幹事の重責を担われた村松繁先生が今年3月で退任されることになった。会員諸氏に代わり菊地先生ならびに村松先生のご尽力に心より御礼申し上げます。

本号でお知らせしたように、まもなく学会事務局も移り、多くの役員も代わります。事務連絡などお間違えのないようご確認願います。(高津)