

「抗原提示細胞とT細胞のインターフェースにおける抗原認識の分子機構」 入江 厚、西村泰治、Annual Review 2001 免疫 (中外医学社) pp84 - 93, 2000.

動向

従来より、単クローン抗体を用いて T 細胞抗原受容体 (TCR) /CD3 複合体を架橋すると T 細胞が活性化されることから、TCR/CD3 複合体の重合あるいは凝集が T 細胞の活性化に重要であることが知られていた。最近になって T 細胞と抗原提示細胞の接触面には、単に TCR/CD3 複合体が凝集するだけでなく、これを取り囲むようにインテグリンを中心とした接着分子や副刺激分子などが凝集し、特有のインターフェース (免疫学的シナプス) が形成されることが明らかとなってきた。免疫学的シナプスは、元来親和性の低い TCR とそのリガンドである抗原ペプチド-主要組織適合性抗原 (MHC) 分子複合体との結合を、これらの分子を両細胞の接触面の中心に高密度に凝集させることにより補強し、T 細胞の完全な活性化に必要なシグナルが TCR/CD3 複合体を介して T 細胞内に伝達される過程を促進していると考えられるに至っている。

本稿では T 細胞を活性化するために必要な抗原提示細胞上の TCR リガンドの密度と、その動的変化に関する最近の知見について述べる。

A. TCR による抗原ペプチド-MHC 複合体の識別

T 細胞の表面には、MHC 分子に結合した抗原ペプチドを特異的に識別することのできる多様な構造をもった TCR が発現している。TCR には鎖と鎖により構成される TCR と鎖と鎖からなる TCR の 2 種類があり、個々の T 細胞は、一般にそれぞれにユニークな 1 種類の TCR を多数発現している。型 TCR を発現する T 細胞は、細胞表面に発現する MHC 分子の先端の溝に結合した抗原由来のペプチドを認識して活性化される。この際に TCR は、MHC 分子が自己に由来し、抗原ペプチドが非自己に由来することを同時に識別する。TCR 分子はさらに T 細胞の細胞表面上で複数の CD3 (、 、) 分子や鎖分子と会合しており、多数のタンパク質分子種から成る TCR/CD3 複合体を形成している。これらの CD3 分子は TCR 分子の発現や TCR を介したシグナル

伝達において必須の役割を果たしている 1)。T 細胞は TCR 分子を介して特異的な抗原ペプチド-MHC 複合体を認識した後に、鎖分子のリン酸化、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇、サイトカイン分泌などの一連の応答を示し、最終的には細胞分裂が起こり増殖する。

MHC 分子には、構造、組織分布および機能が異なるクラス I 分子 (MHC-I) とクラス II 分子 (MHC-II) の 2 種類がある 2)。MHC-I は、すべての有核細胞の表面に発現し、細胞質中のタンパク質に由来するペプチドを $CD8^+$ 細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) に提示する。一方、MHC-II は樹状細胞などの抗原提示細胞の表面に限定して発現し、抗原提示細胞が細胞外からエンドソームに取り込んだタンパク質に由来するペプチドを結合して $CD4^+$ ヘルパー T 細胞 (Th 細胞) に提示する。ペプチドを結合していない MHC 分子は、細胞内では構造が不安定であり、変性してライソソームで分解される。したがって細胞表面に発現する安定な MHC 分子は、必ず何がしかのペプチドを結合している。さらに MHC 分子は、たとえ非自己抗原が存在していても、その大多数は正常な自己タンパク質に由来する自己ペプチドを結合して細胞表面に発現している。このような自己の MHC・ペプチド複合体を認識する T 細胞は、胸腺における T 細胞の分化過程で消滅 (クローン欠失) しているか、末梢でアナジューの状態になるなどして不活性化されることにより免疫寛容 (トレランス) の状態にあり、免疫応答を示すことはない。

TCR 分子と抗体分子は、同じ免疫グロブリンスーパーファミリーに属し高次構造が互いに良く似ている。また、分子内に遺伝子の再構成によって多様な抗原特異性を発現する可変領域と多様性に乏しい定常領域を持ち、可変領域で特異的な抗原と結合する点でも両分子はよく似ている。しかしながら、1) 抗体は直接抗原分子に結合できるのに対して、TCR は MHC 分子に結合した抗原ペプチドしか認識することができない (図 1) 2) 抗体と抗原の結合は強力 ($K_d=10 \sim 100\text{pM}$) であるのに対して、TCR とペプチド-HLA 複合体との結合は極めて弱い ($K_d=100 \mu\text{M} \sim 100\text{nM}$)、などの顕著な違いがある 3)。

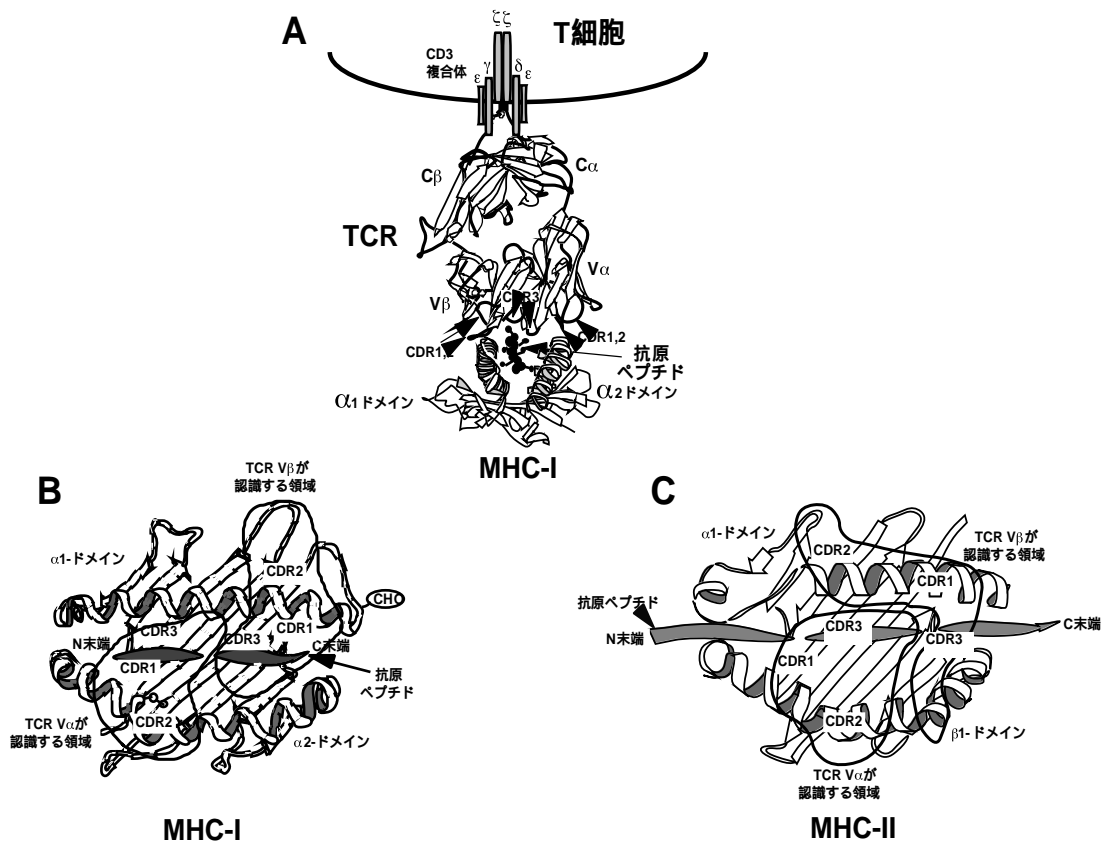


図 1. TCR による MHC-I あるいは MHC-II ・ペプチド複合体の認識^{38,39)}

T 細胞が発現する型 TCR は通常、自己の MHC 分子と非自己ペプチドの複合体を認識する。A は、ヒト CTL の TCR が、代表的な MHC-I (HLA-I) である HLA-A2 により提示された HTLV-1 Tax ペプチドを認識する様子を側面から見た図である。TCR 可変領域の相補性決定領域 (complementarity determining region; CDR)-2 は、おもに MHC-I と、また CDR3 は抗原ペプチドと接触するような位置関係にある。TCR 部分の C と V は、それぞれ constant region (定常領域) と variable region (可変領域) を示す。TCR には CD3 複合体が会合し、TCR の細胞表面への発現と TCR を介したシグナル伝達に必須の役割を担っている。B は MHC-I (HLA-A2)-HTLV-1 Tax ペプチド複合体の表面で、同 T 細胞の TCR 鎖の可変領域 (TCR V) および TCR 鎖の可変領域 (TCRV) の各 CDR 部分が認識する表面のおおまかな分布を示す。TCRV は MHC-I の 2 ドメインと抗原ペプチドの N 末端側を、また TCRV は MHC-I の 1 ドメインと抗原ペプチドの C 末端側を認識する。TCR 可変領域の CDR-2 は、主に MHC-I と、また CDR3 は抗原ペプチドと接触するような位置関係にある。CDR1 はペプチド収容溝の側壁をつくる 2 本の α -ヘリックスの間に収まり、ペプチド、MHC-I の両方と接触する。C は B と同様の解析を、マウスの Th 細胞の TCR が認識する、マウス MHC-II である I-Ak 分子とコンアルブミンペプチドの複合体に関して行った結果を示す。B の場合と異なり、ペプチドの認識は主に TCRV 鎖の CDR3 により担われており、TCR V 鎖の CDR3 の関与は小さくペプチドの C 末端側のごく一部を認識しているに過ぎない。TCRV 鎖の CDR1 および 2 は MHC-II の 1 ドメインを、TCRV 鎖の CDR1 および 2 は MHC-II の 1 ドメインを認識している。

B. T細胞の活性化に必要なペプチド-MHC複合体の数

抗原提示細胞がその細胞表面上に MHC 分子を介して提示する非自己タンパク質由来のペプチドは極くわずかであり、圧倒的に多数の MHC 分子は自己のタンパク質由来のペプチドを提示している。T細胞はこの極めて低密度の非自己抗原ペプチドを正確に見つけだして応答する。いったいどのくらいの数の抗原ペプチドが抗原提示細胞上に存在すればT細胞は活性化されるのであろうか。この疑問に対して Demotz らは、マウスT細胞ハイブリドームを用いて IL-2 産生を活性化の指標としてT細胞活性化に必要な最少の MHC-II-ペプチド複合体数を求め、B細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞では細胞あたりわずか 60-280 個であることを示した⁴⁾。この値は抗原提示細胞表面の全 MHC-II 数の 0.03%に相当する。

また Harding と Unanue はやはりマウスT細胞ハイブリドームを用いた実験で、抗原提示細胞(B細胞ハイブリドーム)上の 210-340 個の MHC-II が抗原ペプチドを結合していれば、T細胞を活性化できることを示した⁵⁾。この抗原ペプチドを結合した MHC-II の数は全 MHC-II の 0.1%に相当した。MHC-I-ペプチド複合体に関しても同様に、標的細胞上のわずか 0.08%にすぎない約 200 個の MHC-I が抗原ペプチドを結合していれば、CTL は細胞傷害活性を発現した。これまでに報告された文献を総合すると⁶⁻¹¹⁾、使用した抗原提示細胞の種類や、抗原ペプチド-MHC 複合体と TCR との親和性、T細胞の性質などにより違いはあるものの、T細胞の活性化に必要な抗原ペプチド-MHC 複合体の数は、抗原提示細胞あたり 1 ~ 数百個である。

このようにT細胞は抗原提示細胞上のわずか数百個に満たない非自己抗原ペプチドを結合した MHC 分子を見つけだして、特異的な反応を引き起こすことが示された。しかし、TCR とペプチド-MHC 複合体の親和性は低く結合してもすぐに解離してしまう ($K_d=100 \mu M \sim 100nM$ 、 $t_{1/2} \sim 10sec$)³⁾ので、僅かの抗原ペプチド-MHC 複合体が短時間のうちに十分な数の TCR と会合してT細胞内にシグナルを伝えることができるのだろうかという疑問があった。Valitutti らは特異的な抗原を認識した TCR のみがT細胞内に取り込まれることを利用して、抗原提示細胞と反応してT細胞の表面から減少した TCR の数と、抗原提示細胞上の抗原ペプチド-MHC-II 複合体の数を求めて比較し、

1 個の抗原ペプチド-MHC-II 複合体が最大で 180 個もの TCR と次々に結合すると報告した(シリアルトリガリング、serial triggering)¹²⁾(図 2)。この報告は抗原ペプチド-MHC 複合体と TCR 複合体との結合は 1 対 1 に固定されたものではないことを示すものである。さらに TCR 複合体とペプチド-MHC 複合体の低親和性は、少数の抗原ペプチド-MHC 複合体が多数の TCR と結合して活性化シグナルを誘導をするために、むしろ好都合な特性であることも示唆している¹²⁻¹⁴⁾。

C. T細胞の抗原認識と活性化に関わる分子の移動と凝集

抗 TCR あるいは抗 CD3 単クローン抗体による TCR/CD3 複合体の凝集によりT細胞が活性化される現象はよく知られていた。Boniface らはカルボキシル末端側をビオチンで標識した可溶性 MHC-II分子をアビジンと結合させて作成したMHC分子の 2~4 量体¹⁵⁾を用いてこれを Th 細胞と反応させた。その結果、強い応答は MHC-II の 3、4 量体でのみ観察されたことから、抗原ペプチド-MHC-II 複合体による TCR 複合体の凝集がT細胞の効率的な活性化に必要であることを示した¹⁶⁾。しかし抗原提示細胞表面上にわずか数パーセントかそれ以下の割合でしか存在しない抗原ペプチド-MHC 複合体が、たまたま複数、密接して存在し、複数の TCR を会合させる確率は極めて低いだろう。したがって TCR 複合体の凝集がT細胞の活性化に必須であるならば、抗原提示細胞上にまばらにしか存在しない抗原ペプチド-MHC 複合体は、T細胞との接触部位にある程度の密度で集合する必要があると推定される。

Reich らは準弾性光散乱(quasielastic light scattering, QELS)という現象を応用して、水溶液中に TCR/抗原ペプチド/MHC-II の 3 つの成分が存在する場合に濃度依存性に 3 成分の複合体が 2 ~ 6 量体を形成することを示した。興味深いことにこれらの構成成分はいずれも単独では重合せず、また TCR が認識できない抗原ペプチドではこのような 3成分複合体の多量体は形成されなかった¹⁷⁾。この事実は、抗原提示細胞表面上にわずかしか存在しない抗原ペプチド-MHC 複合体であっても、TCR と会合すれば 3 成分複合体どうしでさらに多量体を形成し、TCR 複合体を重合させうる性質が本来備わっていることを示唆する。

このような特定の分子の重合が実際にT細胞と

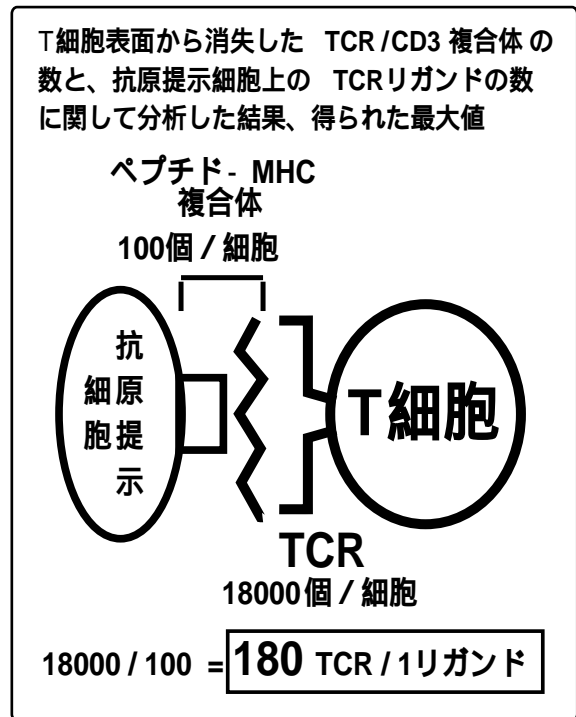
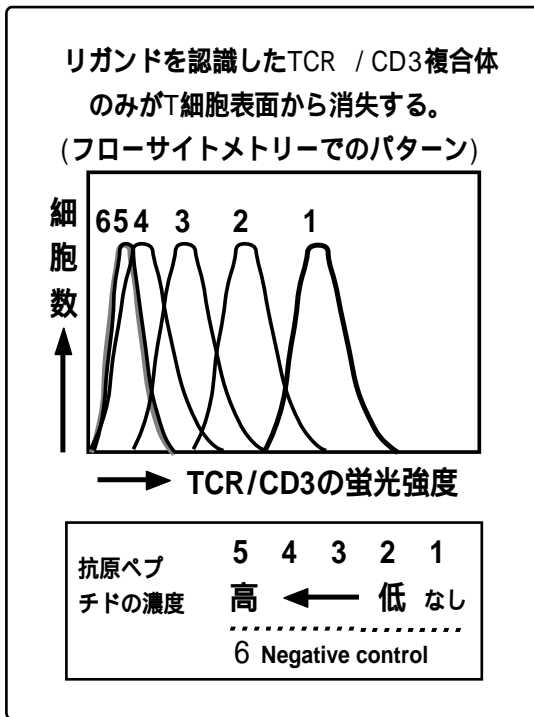


図2 TCRの抗原ペプチド-MHC複合体によるシリアルトリガリング説

T細胞レセプター(TCR)とペプチド-MHC複合体とのユニークな結合特性により、1個のペプチド-MHC複合体は100 200個のTCRと次々に結合し、TCRを介して活性化シグナルを伝達する¹²⁾。

抗原提示細胞の接触面で起こっているのであろうか？ そうだとすれば分子が移動するメカニズムはどのようなものであろうか？ 少数の TCR と抗原ペプチド-MHC 複合体の重合による、かすかな T 細胞活性化シグナルを増強する機構として、T 細胞と抗原提示細胞上の接着分子および副刺激分子の相互作用が重要であると考えられてきた。代表的な接着分子として T 細胞上の LFA-1 とそのリガンドである抗原提示細胞上の ICAM-1 が、また代表的な副刺激分子として T 細胞上の CD28 とそのリガンドである抗原提示細胞上の CD80、CD86 がよく知られている。Wolfing らは、緑色の蛍光を発する GFP というタンパク質と ICAM-1 の融合タンパク質を発現させた抗原提示細胞 (B 細胞) と Th 細胞とを接触させ、その際の ICAM-1-GFP の動きをビデオカメラを用いて追った。同時に T 細胞が活性化される様子を細胞内の Ca^{2+} の上昇を指標に観察した¹⁸⁾。その結果、T 細胞が抗原提示細胞と接触して 1~2 分で両細胞の接触面に ICAM-1 が集合してくることが示された。これらの細胞をサイトカラシン D で処理しアクチンの重合を阻害したところ、抗原提示細胞のみを処理した場合には何の影響も認められなかったが、T 細胞をサイトカラシン D で処理した場合は、活性化される T 細胞の頻度が低下し ICAM-1 の集合も阻害された。また彼らは細胞表面のタンパク質あるいは脂質をビオチン化した T 細胞にアビジンを塗布したビーズを加え抗原提示細胞と接触させると、両細胞の接触面にビーズが移動してくることを報告している¹⁹⁾。これは抗原刺激を受けた T 細胞の表面で抗原提示細胞との接触面に向かうアクチンの細胞骨格系の動きを反映しているものと考えられた。さらにこの運動はミオシンモーターの阻害剤処理により部分的に阻害がかかることから、T 細胞上の抗原提示細胞との接触面に向かう分子の運びには、アクチン骨格系上を運動するミオシンモーターが関与していることが示唆された¹⁹⁾。

さらに T 細胞と抗原提示細胞との接触面に集合してきた分子は、接触面に一様に存在するのではなく、接触面の特定の領域に別れて分布することが明らかになってきた。Dustin らはペプチド-MHC-II 複合体を含む脂質二重膜にさらに ICAM-1 を加えて、この人工細胞膜に対する Th 細胞の応答を観察した²⁰⁾。それによると、脂質二重膜中に ICAM-1 のみを 1800 分子/ μm^2 の密度で加えてやると、T 細胞の接着は認められるが T 細胞は膜

上を運動し、TCR の集合はみられなかった。しかし脂質二重膜中に ICAM-1 に加えて 300 分子/ μm^2 の密度で抗原ペプチド-MHC-II 複合体を添加すると、TCR を介したシグナルによって LFA-1 が活性化されて、そのリガンドである抗原提示細胞上の ICAM-1 との接着がより強固になり T 細胞の膜上での運動はみられなくなった。その際に T 細胞の接着面の中心に TCR が集合し、その周辺に LFA-1 が存在していた。さらに T 細胞と実際の抗原提示細胞の接触面でも同様の現象が起こることが Monks らによって報告された²¹⁾。

彼らは XY 平面上で観察された画像をコンピューター処理によって Z 軸方向から見える像に変換している。それによると T 細胞と抗原提示細胞の接触面の中心に TCR 複合体と細胞質内で会合している PKC- ζ が集合し、その周りにドーナツ状に LFA-1 やこれと会合しているタリンとよばれるタンパク質が分布していることが示された (図 3)。彼らはこのような領域を SMAC (supramolecular activation cluster) と名付け、TCR 複合体と PKC- ζ の集まる中心の SMAC を cSMAC (central SMAC)、LFA-1 とタリンの集まる辺縁部の SMAC を pSMAC (peripheral SMAC) と区別している。興味深いことに、抗原ペプチドのアミノ酸残基をわずかに 1 個だけ他のアミノ酸残基に置換したアナログで TCR アンタゴニズムを示すペプチド¹⁾ の存在下では、SMAC の形成は認められなかった²¹⁾ (図 2)。このようなアナログペプチドは MHC と複合体を形成するが、TCR との親和性がもとの抗原ペプチド-MHC 複合体と比較して低いか解離速度が大きい^{3,16,22-24)} ため、T 細胞の増殖やサイトカイン産生などを誘導しない。したがってペプチド-MHC 複合体と TCR との結合時間があるレベルより短いと、c および pSMAC が正しく形成されず、完全な T 細胞の活性化が起こらないことを示唆している^{21,25)}。

D. 免疫学的シナプス (immunological synapse) の形成

最近ではこのような T 細胞と抗原提示細胞の接触面に構築される分子集合体は、免疫学的シナプスと呼ばれるようになった^{14,25-29)} (図 4)。免疫学的シナプスが形成される動的な様子が蛍光標識したペプチド-MHC-II 複合体と ICAM-1 を組み込んだ脂質二重膜と反応する Th 細胞について観察されている²⁵⁾。これによると免疫学的シナプスの

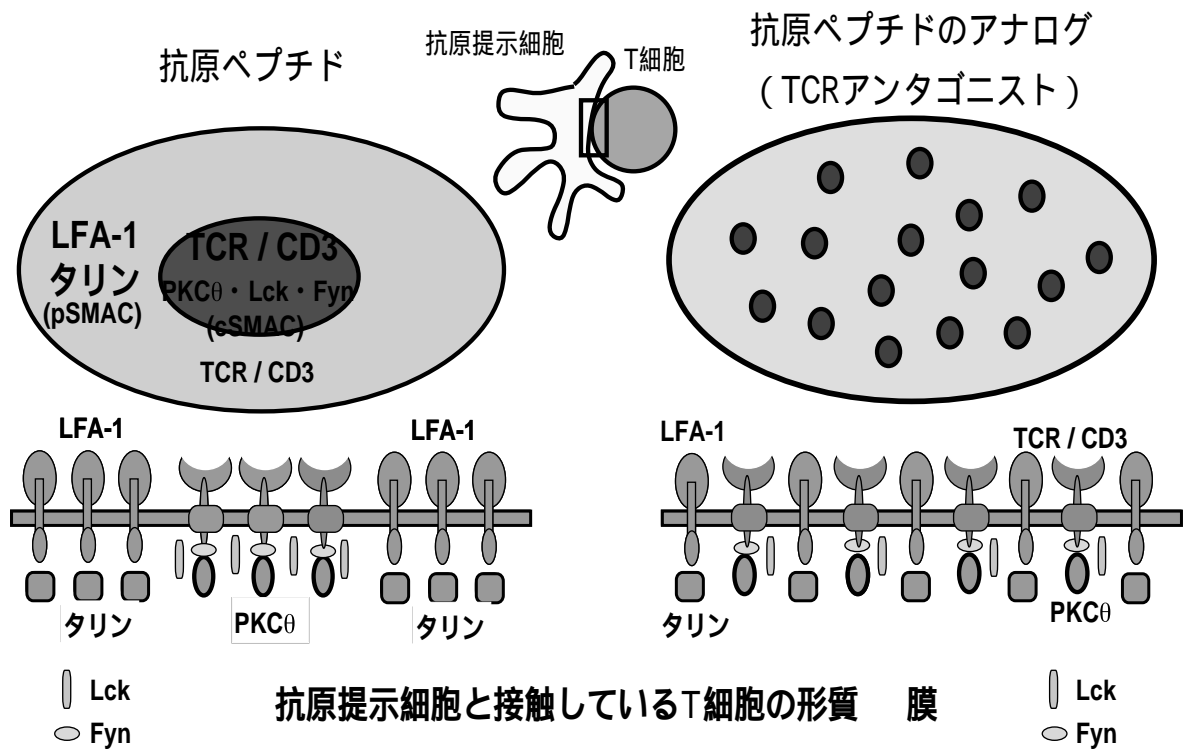


図3 T細胞と抗原提示細胞との接触面におけるT細胞活性化に関わる分子の集合

適切な抗原ペプチド-MHC複合体を認識したT細胞の形質膜上の抗原提示細胞との接触面にはT細胞活性化に関わる分子が集合することが見出され、SMAC(supramolucular activating cluster)と呼ばれている²¹⁾。SMACに集合する分子は一様に分布するのではなく、中心部(cSMAC)にはTCR/ペプチド-MHC複合体やPKC-が、また辺縁部(pSMAC)には細胞接着分子であるLFA-1やそれと会合しているタリンが局在する。T細胞を活性化することのできない抗原ペプチドのアナログでは、このようなSMACは形成されない。

形成は、まず T 細胞の接触面の中心で LFA-1 と ICAM-1、接触面の周辺部で TCR とペプチド-MHC-II 複合体との結合がみられるが、次の段階で TCR/ペプチド-MHC-II 複合体は中心に移動し、LFA-1/ICAM-1 複合体が周辺部に移動して免疫学的シナプスが完成する(図 4)。さらにその後、何らかの機構によって TCR/ペプチド-MHC-II 複合体が固定されて免疫学的シナプスが安定化されるという。この実験において興味深いのは、脂質二重膜中に最低で 0.2 分子/ μm^2 の密度で抗原ペプチド-MHC 複合体が存在すれば、免疫学的シナプスが形成されることであり、その際に中心部での TCR/ペプチド-MHC-II 複合体の密度は 60 分子/ μm^2 となり Th 細胞が活性化されるが、この 0.2 分子/ μm^2 の密度というのは抗原提示細胞上の分子数に換算すると 100~200 個に相当し、初期の報告⁵⁾とよく一致している。

また Grakoui らは免疫学的シナプスに集合してくるペプチド-MHC-II 複合体の密度は、抗原ペプチドを用いた場合では 132~352 個/ μm^2 程度なのに対して、そのアナログペプチドで Th 細胞に弱い増殖反応しか誘導しないもの、あるいは全く活性化しないものを用いると、ペプチド-MHC 複合体はより低い密度(34~193 個/ μm^2)でしか集合しないか、全く集合はみとめられなかった(10 個/ μm^2 以下)²⁵⁾。この結果は Monks らの報告²¹⁾と同様に、ある抗原ペプチドのアナログで T 細胞を部分的にしか活性化しないか全く活性化しないものは、いずれも免疫学的シナプスにおけるペプチド-MHC 複合体の集合密度が不十分であることを示唆する。いっぽう筆者らは、抗原提示細胞をペプチドパルスした場合には、Th 細胞に増殖は誘導しないが細胞容積や各種 CD マーカーの発現増加などの部分的な T 細胞の応答を誘導するアナログペプチド(部分アゴニスト¹⁾)であっても、抗原提示細胞上にペプチド-MHC-II 複合体を細胞表面の密度が 1300 個/ μm^2 程度に過剰発現させると、T 細胞を完全に活性化して増殖応答を誘起できることを見出している(入江ほか、投稿中)。

E. 免疫学的シナプスの機能

すでに述べたように抗原提示細胞上の抗原ペプチド-MHC 複合体の数は極めて少なく、その TCR との親和性も低い。さらに TCR や MHC 分子は他の細胞表面分子と比較して小さい(~7nm)ため、

TCR 複合体と抗原ペプチド-MHC 複合体は他の大きな分子に隔てられて強固な接触が困難であることが指摘されている^{25,30-32)}。免疫学的シナプスの形成は T 細胞がこれらのハードルを乗り越えて、特異的な免疫応答を示すことを容易にするものと考えられる。細胞接着分子である LFA-1 と ICAM-1 の周囲からの結合は、中心部に存在する TCR/ペプチド-MHC 複合体の密接な接着を支持し、さらに比較的分子サイズの大きな CD45 などの分子をこの領域から外に締め出すと考えられている(図 4)³⁰⁾。CD45 は脱リン酸化酵素で、Lck の 505 番目のチロシン残基を脱リン酸化することにより Lck を活性化するが、同時に活性化 Lck に必須の 394 番目のチロシン残基を脱リン酸化して Lck の活性化を制御したり、Lck によってリン酸化された ZAP-70 などの基質分子を脱リン酸化して T 細胞活性化に対して抑制的にも働きうる。したがって CD45 が T 細胞と抗原提示細胞の接触面から排除されると、免疫学的シナプスにおけるリン酸化反応が亢進され T 細胞活性化も促進されることが予想される³⁰⁾。

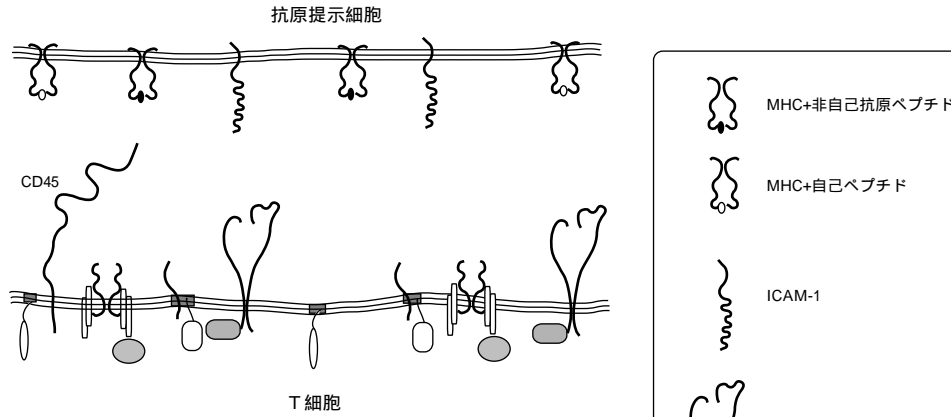
ごく最近形質膜を構成する脂質二重膜は一様ではなくて、低温での界面活性剤の処理に対して難溶性のコレステロールとスフィンゴ糖脂質に富むラフト(raft、いかだ)と呼ばれる微小な領域が存在することがわかってきた³³⁾。T 細胞上のラフトには Ras、Lck、Fyn、LAT などの T 細胞の活性化に重要な役割を果たしている分子が存在しており^{34,35)}、さらに T 細胞が活性化されると PLC-1 や Grb2/SOS などが LAT に結合し³⁶⁾、TCR/CD3 複合体や 鎖分子、ZAP-70 などモラフトに取り込まれてくる^{34,37)}。こうした発見は免疫学的シナプスの中心には TCR/ペプチド-MHC 複合体が凝集するだけでなく、T 細胞の活性化に関わる様々な分子がラフトに乗って集合し、さらに効率のよい T 細胞の活性化機構が形成されていることを強く示唆している^{14,27,35)}。

まとめ

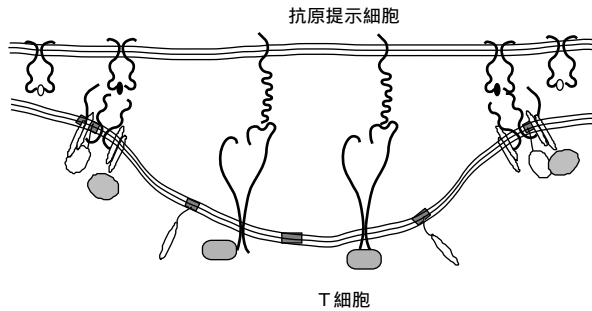
T 細胞の活性化に必要なペプチド-MHC 複合体の数は、抗原提示細胞あたりでわずか数百個ほどであり、この数は密度にすると $1\mu\text{m}^2$ あたり 1 分子以下である。しかし T 細胞と抗原提示細胞の接触面には免疫学的シナプスという構造物が形成され、まばらにしか存在せず、TCR との親和性が弱く、分子サイズの小さな抗原ペプチド-MHC 複

図4 免疫学的シナプスの形成

A. 接触していないT細胞と抗原提示細胞の形質膜



B. T細胞と抗原提示細胞の接触の初期



C. 完成した免疫学的シナプス

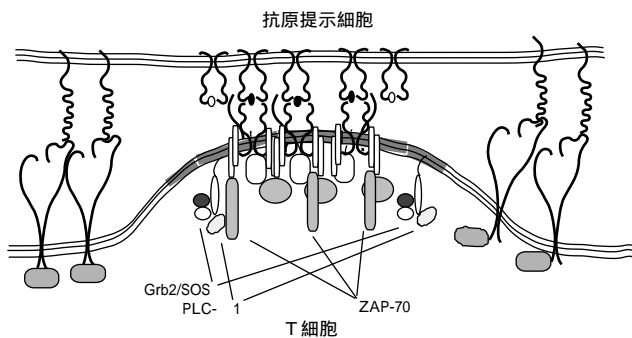


図4 免疫学的シナプスの形成^{25,35)}

A. 活性化していないT細胞と抗原提示細胞の形質膜の様子。T細胞上では比較的分子サイズの大きいCD45がLckを脱リン酸化し、不活性化状態にしている。

B. 適切な抗原ペプチド-MHC複合体を認識したT細胞と抗原提示細胞が接触すると、まず中心部で細胞接着分子であるLFA-1とICAM-1の結合が生じ、両細胞の接着の支点となる。また接着面の辺縁部では両細胞間の距離が縮まり、かつそこにペプチド-MHC複合体が分布することから初期のTCR/ペプチド-MHC複合体が形成されていると思われる。

C. さらに時間が経過すると、接触面の中心部にTCR/ペプチド-MHC複合体が集まり、LFA-1/ICAM-1は辺縁部に移動し免疫学的シナプスが完成する。同時にコレステロールやスフィンゴ糖脂質に富む形質膜上の微小領域(ラフト)も接触面に集まってくる。ラフトにはLckやLATなどのT細胞の活性化シグナルを伝達する物質が局在し、TCR/CD3複合体からのシグナルによってリン酸化を受け、さらにZAP-70、Grb2、SOS、PLC-1などが集合してくる。分子サイズの大きいCD45などの、脱リン酸化酵素はこの構造から締め出され、この領域における各種リン酸化反応が促進される。Grakouiらによると、さらに何らかの機構によってTCR/ペプチド-MHC複合体の固定化が起こり、免疫学的シナプスが安定化されるという²⁵⁾。

合体でも効率よくT細胞を活性化できるユニークな場を提供していることが明らかになってきた。今後は、免疫学的シナプスを構成するタンパク質や脂質のT細胞活性化における役割が一層明らかにされ、T細胞による抗原認識と活性化の分子機構の解明に貢献するものと期待される。

文献

1. 西村泰治. 2000. T細胞抗原受容体におけるリガンドと伝達シグナルの多様性. **細胞工学** 19:228-38.
2. 西村泰治. 2000. T細胞に抗原を認識させる主要組織適合性抗原の構造と機能. **蛋白質・核酸・酵素** 45:1205-18.
3. Kersh, G. J., E. N. Kersh, D. H. Fremont, et al. 1998. High- and low-potency ligands with similar affinities for the TCR: the importance of kinetics in TCR signaling. **Immunity** 9:817-26.
4. Demotz, S., H. M. Grey, and A. Sette. 1990. The minimal number of class II MHC-antigen complexes needed for T cell activation. **Science** 249:1028-30.
5. Harding, C. V., and E. R. Unanue. 1990. Quantitation of antigen-presenting cell MHC class II/peptide complexes necessary for T-cell stimulation. **Nature** 346:574-6.
6. Brower, R. C., R. England, T. Takeshita, et al. 1994. Minimal requirements for peptide mediated activation of CD8⁺ CTL. **Mol Immunol** 31:1285-93.
7. Kageyama, S., T. J. Tsomides, Y. Sykulev, et al. 1995. Variations in the number of peptide-MHC class I complexes required to activate cytotoxic T cell responses. **J Immunol** 154:567-76.
8. Schodin, B. A., T. J. Tsomides, and D. M. Kranz. 1996. Correlation between the number of T cell receptors required for T cell activation and TCR-ligand affinity. **Immunity** 5:137-46.
9. Sykulev, Y., R. J. Cohen, and H. N. Eisen. 1995. The law of mass action governs antigen-stimulated cytolytic activity of CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes. **Proc Natl Acad Sci U S A** 92:11990-2.
10. Sykulev, Y., M. Joo, I. Vturina, et al. 1996. Evidence that a single peptide-MHC complex on a target cell can elicit a cytolytic T cell response. **Immunity** 4:565-71.
11. Reay, P. A., K. Matsui, K. Haase, et al. 2000. Determination of the relationship between T cell responsiveness and the number of MHC-peptide complexes using specific monoclonal antibodies. **J Immunol** 164:5626-34.
12. Valitutti, S., S. Muller, M. Cella, et al. 1995. Serial triggering of many T-cell receptors by a few peptide-MHC complexes. **Nature** 375:148-51.
13. Lanzavecchia, A., G. Lezzi, and A. Viola. 1999. From TCR engagement to T cell activation: a kinetic view of T cell behavior. **Cell** 96:1-4.
14. Lanzavecchia, A., and F. Sallusto. 2000. From synapses to immunological memory: the role of sustained T cell stimulation. **Curr Opin Immunol** 12:92-8.
15. Altman, J. D., P. A. H. Moss, P. J. R. Goulder, et al. 1996. Phenotypic analysis of antigen-specific T lymphocytes. **Science** 274:94-6.
16. Boniface, J. J., J. D. Rabinowitz, C. Wulfig, et al. 1998. Initiation of signal transduction through the T cell receptor requires the multivalent engagement of peptide/MHC ligands. **Immunity** 9:459-66.
17. Reich, Z., J. J. Boniface, D. S. Lyons, et al. 1997. Ligand-specific oligomerization of T-cell receptor molecules. **Nature** 387:617-20.
18. Wulfig, C., M. D. Sjaastad, and M. M. Davis. 1998. Visualizing the dynamics of T cell activation: intracellular adhesion molecule 1 migrates rapidly to the T cell/B cell interface and acts to sustain calcium levels. **Proc Natl Acad Sci U S A** 95:6302-7.
19. Wulfig, C., and M. M. Davis. 1998. A receptor/cytoskeletal movement triggered by costimulation during T cell activation. **Science** 282:2266-9.
20. Dustin, M. L., J. M. Miller, S. Ranganath, et al. 1996. TCR-mediated adhesion of T cell hybridomas to planar bilayers containing purified MHC class II/peptide complexes and receptor shedding during detachment. **J Immunol** 157:2014-21.
21. Monks, C. R., B. A. Freiberg, H. Kupfer, et al. 1998. Three-dimensional segregation of supramolecular activation clusters in T cells. **Nature** 395:82-6.
22. Matsui, K., J. J. Boniface, P. Steffner, et al. 1994. Kinetics of T-cell receptor binding to peptide/I-Ek complexes: correlation of the dissociation rate with

- T-cell responsiveness. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 91:12862-6.
23. Lyons, D. S., S. A. Lieberman, J. Hampl, et al. 1996. A TCR binds to antagonist ligands with lower affinities and faster dissociation rates than to agonists. **Immunity** 5:53-61.
24. Davis, M. M., J. J. Boniface, Z. Reich, et al. 1998. Ligand recognition by alpha beta T cell receptors. **Annu Rev Immunol** 16:523-44.
25. Grakoui, A., S. K. Bromley, C. Sumen, et al. 1999. The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. **Science** 285:221-7.
26. Paul, W. E., and R. A. Seder. 1994. Lymphocyte responses and cytokines. **Cell** 76:241-51.
27. Brown, M. J., and S. Shaw. 1999. T-cell activation: interplay at the interface. **Curr Biol** 9:R26-8.
28. Delon, J. 2000. The immunological synapse. **Curr Biol** 10:R214.
29. Dustin, M. L., and J. A. Cooper. 2000. The immunological synapse and the actin cytoskeleton: molecular hardware for T cell signaling. **Nat Immunol** 1:23-29.
30. Shaw, A. S., and M. L. Dustin. 1997. Making the T cell receptor go the distance: a topological view of T cell activation. **Immunity** 6:361-9.
31. Dustin, M. L., M. W. Olszowy, A. D. Holdorf, et al. 1998. A novel adaptor protein orchestrates receptor patterning and cytoskeletal polarity in T-cell contacts. **Cell** 94:667-77.
32. Anton van der Merwe, P., S. J. Davis, A. S. Shaw, et al. 2000. Cytoskeletal polarization and redistribution of cell-surface molecules during T cell antigen recognition. **Semin Immunol** 12:5-21.
33. Simons, K., and E. Ikonen. 1997. Functional rafts in cell membranes. **Nature** 387:569-72.
34. Xavier, R., T. Brennan, Q. Li, et al. 1998. Membrane compartmentation is required for efficient T cell activation. **Immunity** 8:723-32.
35. Janes, P. W., S. C. Ley, A. I. Magee, et al. 2000. The role of lipid rafts in T cell antigen receptor (TCR) signalling. **Semin Immunol** 12:23-34.
36. Zhang, W., J. Sloan-Lancaster, J. Kitchen, et al. 1998. LAT: the ZAP-70 tyrosine kinase substrate that links T cell receptor to cellular activation. **Cell** 92:83-92.
37. Montixi, C., C. Langlet, A. M. Bernard, et al. 1998. Engagement of T cell receptor triggers its recruitment to low-density detergent-insoluble membrane domains. **EMBO J** 17:5334-48.
38. Ding, Y.H., Smith, K.J., Garboczi, D.N., Utz, U., Biddison, W.E., Wiley, D.C. : Two Human T Cell Receptors Bind in a Similar Diagonal Mode to the HLA-A2/Tax Peptide Complex Using Different TCR Amino Acids. **Immunity**, 8, 403-411 (1998)
39. Reinherz, E.L., Tan, K., Tang, L., Kern, P., Liu, J-H., Xiong, Y., Hussey, R.E., Smolyar, A., Hare, B., Zhang, R., Joachimiak, A., Chang, H-C., Wagner, G., Wang, J-H. : The Crystal Structure of a T Cell Receptor in Complex with Peptide and MHC Class II. **Science** 286, 1913-1921 (1999)