

蛋白質・核酸・酵素

T 細胞に抗原を認識させる主要組織適合抗原の構造と機能

生体を脅かす微生物のあるものは、細胞内に寄生して増殖する。免疫系は細胞内に潜む微生物の存在を認知して排除することにより、生体を感染から防御するシステムを備えている。つまり感染細胞の表面に発現する主要組織適合抗原は、分子の先端に感染微生物の蛋白質に由来するペプチド断片を結合する。そして免疫系の T リンパ球 (T 細胞) は、主要組織適合抗原に結合した微生物ペプチドを認識して、微生物の排除に関わる免疫応答を開始する。軟骨魚類以上の脊椎動物では、2 種類の主要組織適合抗原とこれに対応する 2 種類の T 細胞が発達しており、これらが生体内での局在が異なる微生物を排除すべく役割を分担している。

はじめに

免疫系の重要な特徴は、異物である抗原の特異性を識別して排除することである。これは、抗原を識別する多様な構造をもつ B リンパ球 (B 細胞) の表面に発現する免疫グロブリン (抗体) と、T 細胞表面の T 細胞抗原受容体 (T cell receptor; TCR) により担われている。免疫グロブリンは通常、丸ごとの抗原分子の表面に現れる立体構造を認識して結合し、これを排除したり、その毒性を中和したりする。いっぽう T 細胞は免疫グロブリンと異なり、丸ごとの抗原分子を認識することはできず、TCR を介して多型性に富む主要組織適合遺伝

子複合体 (major histocompatibility complex ; MHC) にコードされた、膜糖蛋白質である MHC 分子の助けを借りて抗原を認識する。つまり T 細胞は、細胞が蛋白抗原を分解して作った微生物などに由来する非自己抗原ペプチドを、自己の MHC 分子に結合した形でのみ認識して活性化され、微生物や感染細胞を排除するための種々の免疫応答を開始する。

MHC 分子は、動物が発現する蛋白質の中でも最も多型性に富み、その不一致は同種異系 (種) の動物間において、臓器や腫瘍の移植に際して免疫系に識別され拒絶反応を誘導する。MHC の命名は、このような移植実験により組織適合性を決定する分子として発見されたことに由来する。しかし臓器移植は、この数十年の間に発達した医療であり、MHC の生物学的機能が移植臓器の拒絶にあるのではないことは説明するまでもない。MHC の多型は、動物が長年に渡って多様な微生物との戦いを通じて、多様な抗原ペプチドを結合して T 細胞に見せるべく進化した結果を反映している。この多型により動物は微生物への感染により絶滅することなく、種を保存してきたと考えられている。

本稿では T 細胞が抗原を認識する際に、重要な役割を担っている MHC 分子の精巧な構造と機能を中心にして、細胞による抗原のプレゼンテーションと T 細胞への抗原提示のメカニズムについて解説し、MHC 多型の生物学的意義について考えてみたい。

I. MHC 分子を介した T 細胞の抗原認識のあらまし

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【1】(図1)。

MHC-I は、すべての有核細胞の形質膜表面に発現し、細胞質中の主にウイルス蛋白に由来する非自己ペプチドを CD8⁺ 細胞傷害性 T 細胞に提示して活性化する。活性化された T 細胞は、ウイルス感染細胞を殺傷することにより、ウイルスの複製を阻止する(図2C)。

一方、MHC-II は樹状細胞などの抗原提示細胞の形質膜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蛋白に由来する非自己抗原ペプチドを結合して CD4⁺ T 細胞に提示し、T 細胞に種々のサイトカインの分泌を誘導する。これらのサイトカインは、T 細胞、B 細胞および抗原提示細胞に作用して、その増殖、分化あるいは活性化を促すことにより、免疫応答全体を増幅したり方向づけたりする(図2A, B)。

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、変性してリソソームで分解される。そして MHC 分子は、たとえ非自己抗原が存在しても、その大多数は正常な自己蛋白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 細胞の分化過程で死滅(アポトーシス)しているか、末梢でアナキトーシス-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

(トランス)【用語説明 1】の状態にあり、免疫応答を示すことはない【2】。

【用語説明 1】 免疫寛容(トランス): T細胞あるいは B 細胞が、特定の抗原に対して反応性を失っている場合に、これらの細胞は、その抗原に対して免疫寛容を獲得していると言う。通常 T 細胞および B 細胞ともに、自己蛋白(ペプチド)に対して免疫寛容を獲得している。

これら2種類の T 細胞のそれぞれに抗原ペプチドを提示する形質膜結合型糖蛋白である2種類の MHC 分子は、局在の異なる蛋白抗原に対処すべく役割を分担していることになる。MHC は、軟骨魚類以上の脊椎動物に認められ、その発現は免疫系の発達と密接な関係を持っている【3】。ヒトの MHC は白血球の血液型のようなものとして発見されたため、ヒト組織適合性白血球抗原系(human histocompatibility leukocyte antigen system: HLA system)と呼ばれる。近年 MHC 分子、結合ペプチドおよび TCR の立体構造が決定され、その機能との関連が明確になった。

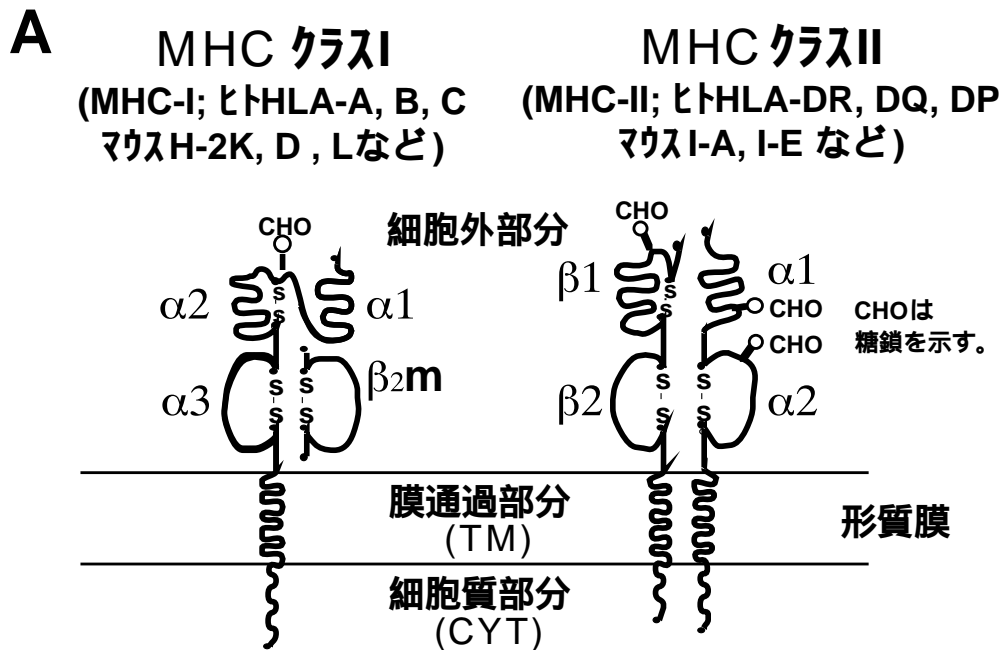
II. MHC-I を介した抗原提示

1. MHC-I の機能

A. 細胞傷害性 T 細胞の活性化

細胞にウイルスあるいは、ある種の細胞内寄生性細菌などの微生物が感染すると、その遺伝子産物である微生物由来の蛋白が産生されて

図 1



B MHC-I および MHC-II の発現の組織特異性

MHC-I	MHC-II
すべての有核細胞 血小板	B 細胞 抗原提示細胞 (APC) 表皮ランゲルハンス細胞 樹状細胞 単球 (モノサイト) ヒトの活性化 T細胞 サイトカインなどにより活性化された 上皮、内皮、あるいは線維芽細胞

図 1. MHC 分子の構造の模式図と発現の組織特異性 【1, 2, 24】 MHC-I は鎖と 2m (2 ミクログロブリン) が非共有結合により会合した分子であり、すべての有核細胞および血小板に発現している。MHC-I の鎖は細胞外に 1, 2 および 3 の3つのドメイン構造を有する。MHC-II は鎖と鎖が非共有結合により会合した分子であり、B 細胞、抗原提示細胞およびヒトでは活性化 T 細胞にも発現する。MHC-II の鎖と鎖はともに細胞外に 1, 2, 1 および 2 の2つのドメインを有する。MHC-I および MHC-II はともに、その細胞外ドメインの先端部分(MHC-I では 1 と 2 ドメインに、MHC-II では 1 と 1 ドメインに相当)にペプチドを結合するための溝状の構造を有している。

図2

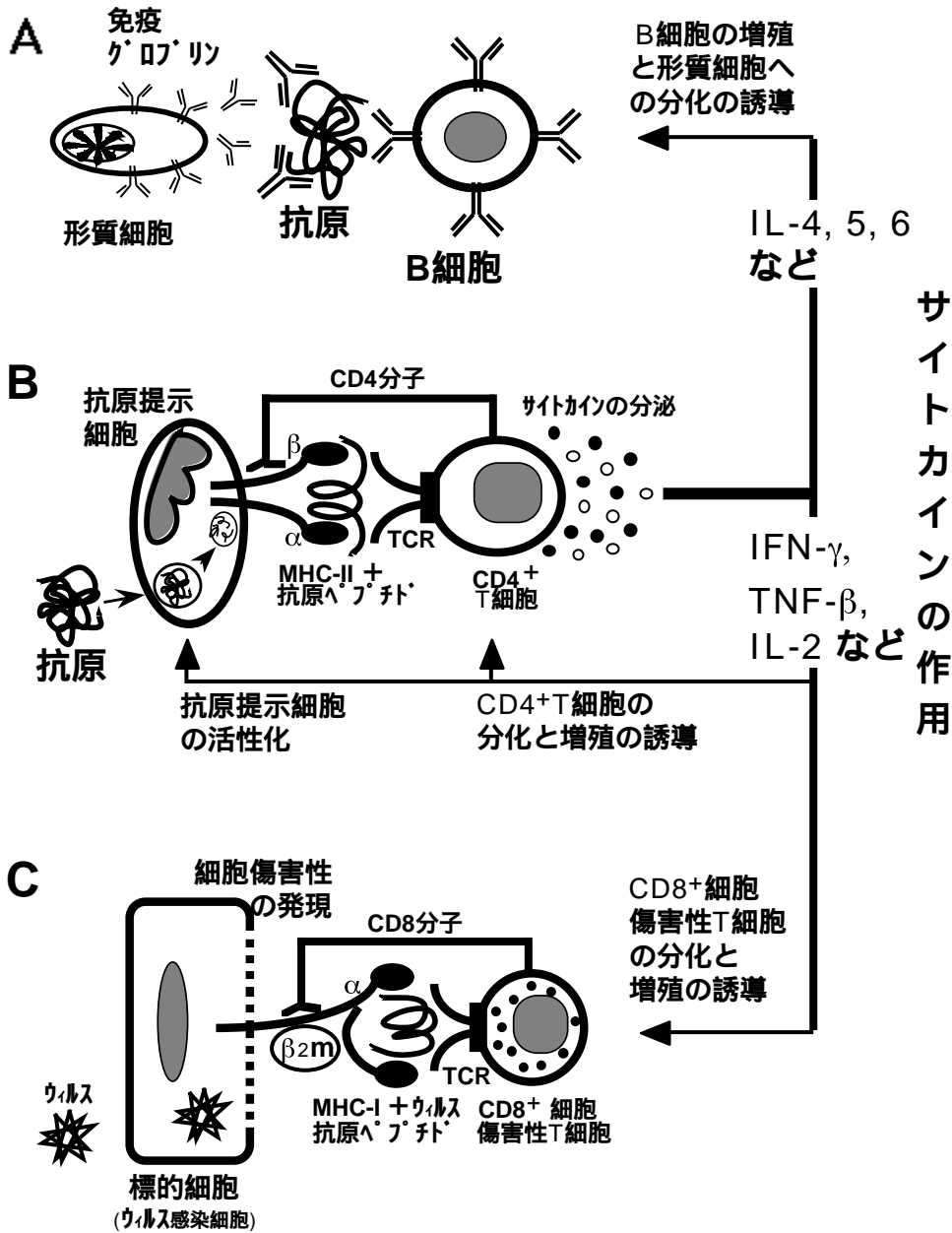


図2. T細胞とB細胞とは、認識できる抗原の性格と抗原認識の方法が異なる 【2】 B細胞の表面に発現、あるいはB細胞が形質細胞へと分化した後分泌する免疫グロブリンは、細胞外に局在する微生物などに由来する非自己抗原の丸ごと結合して、これを排除あるいはその毒性を中和する(A)。一方、 α 型T細胞レグナ(TCR)を発現するT細胞は、通常、細胞表面に発現するMHC分子の先端の溝に結合した、非自己抗原ペプチドを認識して活性化される(B, C)。このような抗原ペプチドは、MHC分子を発現する細胞内に取り込まれた微生物が分解されることにより産生される。このようにして、T細胞は細胞内の微生物などの異物や、感染細胞を排除する役割を担っている。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。MHC-Iは、すべての有核細胞の表面に発現し、細胞質中のおもにウィルス蛋白質に由来する非自己ペプチドをCD8⁺細胞傷害性T細胞に提示してこれを活性化し、T細胞によるウィルス感染細胞の傷害を誘導する(C)。一方、MHC-IIは樹状細胞などの抗原提示細胞(APC)の表面に限定して発現し、APCが細胞外から取り込んだ蛋白に由来する非自己抗原ペプチドを結合してCD4⁺T細胞に提示し、T細胞に種々のサイトカインの分泌を誘導する(B)。これらのサイトカインは、T細胞自身、T細胞および抗原提示細胞に作用して、その増殖、分化あるいは活性化を促す。 ; MHC分子の(重)鎖および(軽)鎖。2m; 2ミカゲロリ。TCR; T細胞抗原受容体

細胞質中に出現する。また腫瘍細胞では、これらの細胞に乏しい蛋白、あるいは正常な細胞ではほとんど産生されない蛋白が大量に産生される場合がある。このような蛋白の多くは、後述するように細胞質内でプロセッシングを受けてペプチドへと分解され、小胞体 (ER) 内に輸送された後に、すべての有核細胞が発現する MHC-I に結合して細胞の表面に発現する【4, 5】。

ウイルスや細胞内に寄生する細菌、原虫に対して、いくら免疫グロブリンを産生して細胞外にいる微生物を排除しても、感染細胞が存在する限り微生物の細胞内での増殖は続き、微生物を完全に排除することはできない。CD8⁺ 細胞傷害性 T 細胞は、自己の MHC-I に結合した非自己抗原ペプチドを識別して活性化され、パーフォリンを分泌して、ウイルスまたは細菌に感染した細胞あるいは腫瘍細胞の形質膜に穴をあけ、さらにグラザイムなどの蛋白分解酵素を細胞質内に送り込み、アポトーシスを誘導することによりこれを破壊する【6】(図 2 C, 図 3 C)。この際に細胞傷害性 T 細胞の表面に発現する糖蛋白である CD8 分子は、標的細胞上に発現する MHC-I の 3 ドメイン上によく保存されたループ構造に結合して、標的細胞と T 細胞との間の接着を増強すると共に、細胞質部分を介して Lck キナーゼを活性化することにより T 細胞の活性化を促進する【7】。

B. ナチュラルキラー (NK) 細胞の細胞傷害活性の抑制

NK 細胞は血球系の細胞であるが、代表的

な免疫担当細胞である抗原提示細胞、T 細胞あるいは B 細胞のいずれにも属さない細胞である。NK 細胞は特定のウイルスあるいは細菌に感染した細胞、あるいは腫瘍細胞を認識して破壊すると共にインターフェロン (IFN-) などのサイトカインを分泌する【8】。NK 細胞は KAR (killer-cell activating receptor) を介して、標的細胞上に発現する糖鎖などのリガンドを認識することにより活性化され細胞傷害活性を発現するが、その詳細については、まだ十分には明らかにされていない【9】。

いっぽう NK 細胞の表面には KIR (killer-cell inhibitory receptor) と総称される抑制性レプターも発現し、これらは標的細胞上の MHC-I に結合して NK 細胞の細胞傷害活性を抑制する【10】。KIR には構造の異なるものが複数存在し、一個の NK 細胞は通常数種類の KIR を発現し、その多くは不特定の自己ペプチドを結合した MHC-I の多型を識別した後に、細胞内に細胞傷害活性の発現を抑制するシグナルを送る【11】(図 3 C)。ある種のウイルス感染細胞や腫瘍細胞は、細胞表面の MHC-I の発現を抑制することにより、細胞傷害性 T 細胞からの攻撃を免れる。しかし、MHC-I の発現をなくした細胞は、KIR を刺激しないため NK 細胞の良い標的となる。MHC-I 欠損細胞の排除は、NK 細胞の重要な役割の一つとなっている。

図3

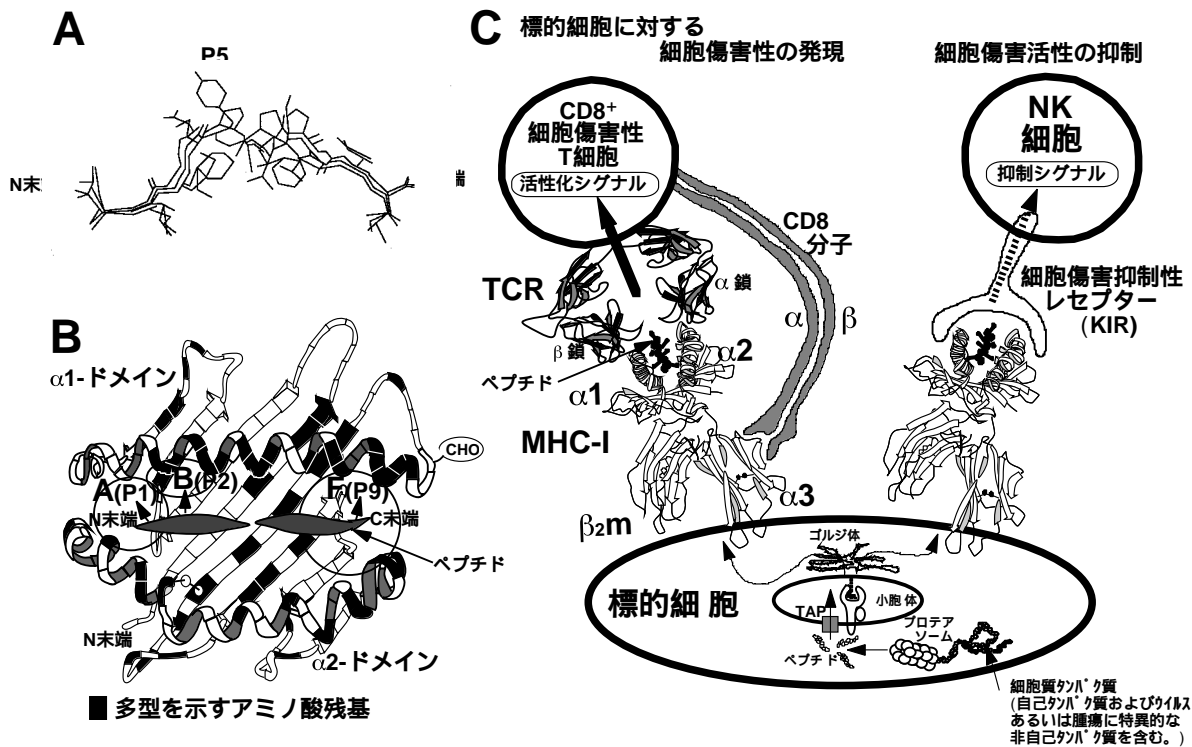


図3. MHC-I による抗原ペプチドの CD8+ 細胞傷害性 T細胞への提示 【1, 2, 12,13】 A. MHC-I (ヒトの HLA-A2 分子) に結合性を示す、ウイルス由来の 5 種類のペプチドを重ねて横から見た図。ペプチドは P1 P9 で示した 9 個のアミノ酸からなり、両端 (N および C 末端) のアミノ酸はすべて一致しており、この部分のアミノ酸の側鎖が MHC-I のペプチド収容溝にある 3 つのポケットに収容される。ペプチドの中央部分のアミノ酸残基の側鎖は、ペプチド収容溝からせり上がり TCR により認識される。B. MHC-I (HLA-A2 分子) のペプチド収容溝を、TCR 側より見た図。溝は相対する 2 つの ヘリックス (右巻きらせん) 構造に囲まれている。丸は A, B および F ポケットの位置を示し、() 内の数字に対応するペプチド上のアミノ酸残基の側鎖がここに収容される。黒塗りの部分は MHC-I (ヒトの HLA-I) で多型を示すアミノ酸残基を示す。CHO は糖鎖を示す。C. MHC-I により提示された抗原ペプチドの認識による CD8+ 細胞傷害性 T 細胞の活性化および NK 細胞の細胞傷害活性の抑制。1, 2, 3 および 2m は、それぞれ MHC-I の細胞外ドメインおよび 2 ミクログロブリンを表し、KIR は細胞傷害抑制性レセプター (Killer-cell inhibitory receptor) を表す。

2. MHC-I 糖蛋白質の構造

MHC-I は、約 340 個のアミノ酸より成る 45kDa の（重）鎖と、100 個のアミノ酸からなる 12kDa の 2 ミカゲドマリツとが非共有結合により結合して、形質膜表面に発現する膜結合型糖蛋白である（図 1）。MHC-I は、ほとんどすべての有核細胞および血小板などに発現しており、IFN- γ などの作用により発現が増強する。HLA クラス I 分子 (HLA-I) の鎖は、それぞれ約 90 個のアミノ酸からなる 1、2 および 3 の 3 つの細胞外ドメインと、膜通過部分（40 アミノ酸）および短い細胞質部分（25 アミノ酸）を有する【12, 13】。1 および 2 ドメインには、それぞれ 1 個ずつジスルフィド (S-S) 結合が形成されている。また 1 ドメインの第 86 残基の Asn には、複合型糖鎖が結合している。

数種類の MHC-I の立体構造が解明され、MHC-I の先端の部分構成する 1 と 2 ドメインには、 α ヘリックス構造が側壁を、また β シート構造が底面を構成する溝 (groove) 状の構造が存在し、この溝にペプチドが結合することが明らかになった【12】(図 3-B, C)。さらにペプチド収容溝の構造を詳細に解析すると、後述するようにペプチドの結合とも密接に関連する、A ~ F ポケットと呼ばれる 6 個のポケットが存在することが明らかになった【13】。

このような多型を示すアミノ酸残基の多くは、MHC-I の先端にあるペプチドを収容する溝を構成する 1 および 2 ドメインに集中している【14】。このような多型によりペプチド

収容溝の形状が変化するため、後述するように MHC-I に結合可能なペプチドの構造も MHC-I ごとに異なっている。

3. MHC-I に結合するペプチドの構造

MHC-I に結合するペプチドの解析は、細胞より可溶化して精製された MHC-I に結合する自己ペプチドの混合物を溶出し、分画精製した後にアミノ酸配列を決定する方法などにより決定された【15】。その結果、MHC-I に結合するペプチドは、9 個のアミノ酸からなるものが圧倒的に多いことがわかった【15-18】。

表 1 に示すように、結合する MHC-I ごとに、ペプチドの N あるいは C 末端よりのアミノ酸には一定の傾向 (MHC-I 結合モチーフ) が認められる。これらのアミノ酸の側鎖はペプチド収容溝の左端あるいは右端に位置する、それぞれ A (P1)、B (P2) あるいは F (P9) ポケットに収容される(図 3-A, B)【12, 13】。これらのポケットと抗原ペプチド上の特定の位置に存在するアンチゲンアミノ酸の側鎖の大きさ、極性および荷電などの性質が適合した場合に、ペプチドは MHC-I に結合する。

MHC-I および MHC-II とペプチドとの結合に関わる力の主なものは、ペプチドの主鎖と MHC によく保存されたアミノ酸残基との間に十数箇所形成される水素結合である【12, 13】。この水素結合が形成されるためには、ペプチド上の MHC アンチゲンアミノ酸の側鎖がうまく MHC のペプチド収容溝のポケットに収容されて、ペプチドの主鎖が MHC と接近しなければならない。

表1 HLA-I 結合ペプチドの構造モチーフ (文献 17, 18参照)

HLA - I ^{a)}	解析方法 ^{b)}	アミノ酸数	各アミノ酸残基において許容されやすいアミノ酸 ^{c)}							
			NH ₂ -1	2	3	4	5	7	8 or 9-COOH	
A2.1 (A*0201)	M, P, S	9		L, M, i	疎水性アミノ酸 F				V, L, I, A	
A2.5 (A*0205)	P	9		V, L, I, Q					L	
A3.1 (A*0301)	E, S	9		L					Y, K	
A11 (A*1101)	S	9?		L, I					K	
A68 (A*6801)	E	9-11		V, t					R, K	
B7 (B*0701)	M, P, S	9	A, r	P	R, k				L, I, a, v, m	
B8 (B*0801)	P, S	8 or 9			K, R		K, R		L, I	
B27.1 (B*2705)	E	9	R, k	R					K, R	
B35 (B*3501)	P, S	9		P	酸性あるいは塩基性アミノ酸 V, i				Y, M, L, I	
B37 (B*3701)	P	8 or 9		D, E				F, M, I, L		
B51 (B*5101)	M	9	D	A		Y, F, L				I, V
B52 (B*5201)	M	9		Q						I, L, V
B53 (B*5301)	P, S	9		P						

- a) HLA-Iの多型(HLA-I対立遺伝子)を左に血清学的タイプ¹⁾による、右にDNAレベルでのタイプ²⁾による命名法により示した。
- b) M: 質量分析計を用いて個々のHLA-I結合ペプチドのアミノ酸配列を決定、E: 分画精製した個々のHLA-I結合ペプチドを、エドマン分解で構造決定、P: プールされたHLA-I結合ペプチドを、エドマン分解で解析、S: 合成ペプチドのHLA-Iへの結合性を検討して解析。
- c) アミノ酸をアルファベットの一文字表示で示した。下線で示したアミノ酸は、多くのHLA-I結合ペプチドに共通するものを示す。より頻度の低いモチーフを通常の文字で、また稀なモチーフを小文字で示した。
- ペプチドがMHC-Iに結合するためには、ペプチドの特定の位置にMHC-Iに結合するための複数のアミノ酸残基(MHC-Iアンカー)の存在を必要とする。MHC-I結合ペプチドは9個のアミノ酸からなっていることが多く、ペプチド上のN末端のアミノ酸残基の位置をposition 1(P1)としてC末端方向に各アミノ酸残基に番号をつけると、P1, P2, P8, P9などのアミノ酸の側鎖がMHC-Iに結合するためのアンカーとして重要な役割を担っていることが多い。これらのMHC-Iアンカー残基の位置とアミノ酸の種類に関する組み合わせには制約があり、これをMHC-I結合モチーフという。MHC-Iの多型によりペプチド収容溝の形状も変化するため、そこに結合するペプチドのモチーフも各MHC-Iごとに異なる。

B (P2), C, D, E および F (P9) ポケットの一部は多型性に富み、MHC-I の多型により、その形状も変化するため、結合するペプチドの構造(MHC-I 結合モチーフ)も異なってくる【17, 18】。MHC-I 結合性ペプチドは中央部で折れ曲がりペプチド収容溝からせり上がっており、この部分のアミノ酸の側鎖が TCR から認識される(図3-A)。これは特にアミノ酸の数が10個以上のペプチドで顕著である。

4. MHC-I により提示される抗原の有核細胞内でのプロセッシング

細胞質内で過剰に産生された蛋白、あるいは変性した蛋白のリソソ残基にはプロセッシングが複数結合する。図4の左半分に示すように、プロテアソーム proteasome あるいは LMP (large multifunctional protease) と呼ばれる蛋白分解酵素の複合体は、主にプロセッシングされた蛋白を特異的に認識して、これを ATP 依存性にペプチドへと分解する【4, 5】。MHC-II 遺伝子領域に連鎖する遺伝子によりコードされる LMP-2 と LMP-7 はプロテアソームの構成成分であり、MHC-I および後述する TAP 遺伝子と同様に IFN- γ の作用により遺伝子発現が著明に増強する。したがって感染などに際して産生された IFN- γ によりプロテアソームの構成成分が変化し、これにともなって産生されるペプチドの構造が MHC-I に結合しやすいモチーフを持ったものに変化する【19】。

プロテアソームにより限定分解されてきたペプチドは、HSP70 などのシャペロンにより小胞体(ER)に運搬され、TAP (transporter

associated with antigen processing) 分子により、小胞体の内腔へと導かれる【4, 5】。TAP 分子は、ともに MHC-II 遺伝子領域に連鎖した遺伝子の産物である TAP-1 と TAP-2 からなるヘテodimer であり、ATP を消費して ATPase 依存性にペプチドを輸送する。TAP 遺伝子を欠失した T2 細胞株などの変異株では、MHC-I の細胞表面への発現が非常に悪い。しかし、外部より MHC-I 結合性ペプチドを供給すると、MHC-I の発現は回復する。つまり TAP 分子は MHC-I 結合性ペプチドの供給に必須の役割を担っており、MHC-I はペプチドを結合しないかぎり細胞表面には発現できないことがわかる。TAP 分子は MHC-I に結合しやすい 7-13 個のアミノ酸からなるペプチドを効率よく輸送し、13-16 個以上のアミノ酸から成るペプチドの輸送効率は著しく低い【20】。

小胞体内に出た MHC-I 鎖には、まず Ca^{2+} 依存性に膜結合型蛋白である加群シンが結合する。加群シンは MHC-I 鎖の構造の保持に重要な役割を担っており、MHC-I 鎖に 2 ミクロドグリンが結合すると解離する。その後、MHC-I は TAP-1 に結合する膜蛋白外群シン、さらに可溶性蛋白加群キリリン と結合して、TAP 分子を介して小胞体内腔へと輸送されてくるペプチドを待ちかまえている。ERp57 は、MHC-I 鎖の 2 ドメインのシートとヘリックス上のシステイン残基の間に形成されたジスルフィド(S-S)結合を一時的に還元することにより、ペプチド収容溝をより大きく開放してペプチドの結合を促進する。また GP96 は、 Ca^{2+} 依存性に MHC-I

図 4

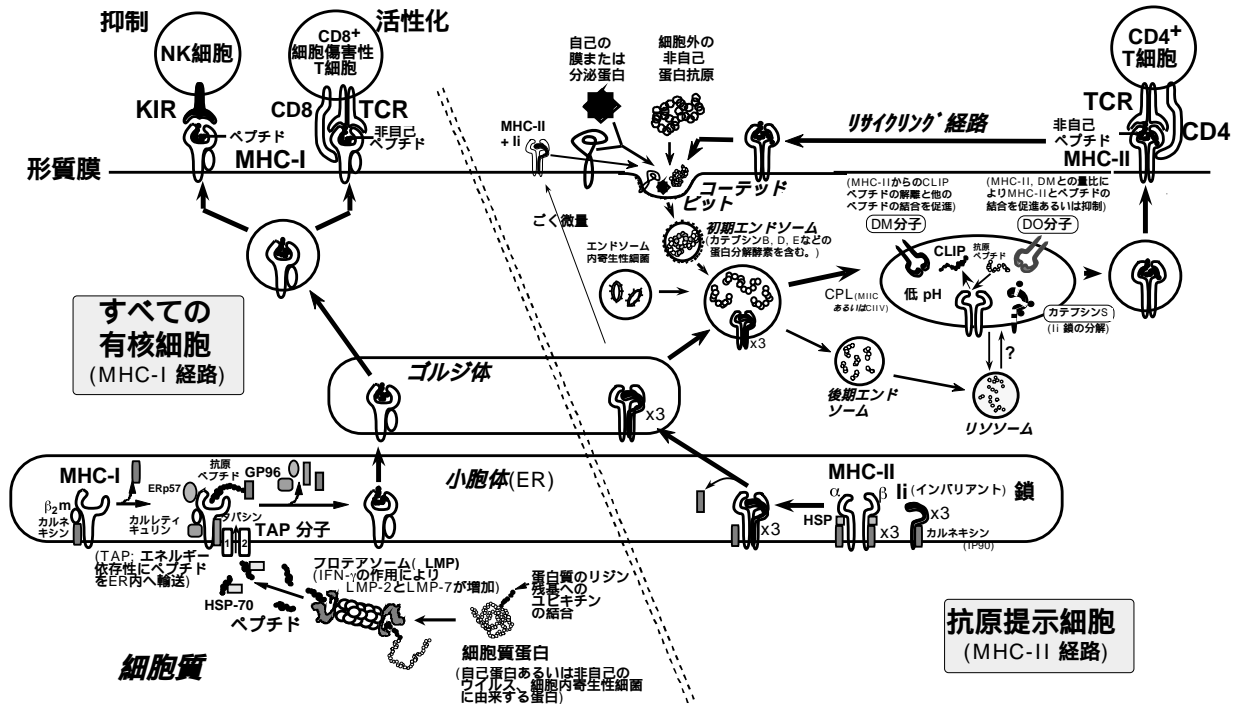


図 4. MHC-I あるいは MHC-II により T 細胞に提示される抗原の細胞内での「おシツク」
【2, 4, 35】

MHC-I により CD8+ 細胞傷害性 T 細胞に提示されるペプチドは、細胞質中の蛋白がプロテアソーム (LMP) 複合体により分解され、TAP 分子を介して小胞体の内腔に輸送されたものに由来する。一方、MHC-II により CD4+ T 細胞に提示されるペプチドは、抗原提示細胞が細胞外より取り込んだ蛋白がエンドソームの中でカテプシン B, D, E あるいはアスパラギンエンドペプチダーゼなどの蛋白質分解酵素により分解されてできたものである。

に結合したペプチドの N 末端のアミノ酸を切断してトリミングする。MHC-I はペプチドを結合すると同時に、これらの蛋白と解離して Golgi 体へと移動し細胞表面に発現する。

最近、通常は MHC-II により提示されるべき細胞外に由来する抗原が(後述) MHC-I により細胞傷害性 T 細胞に提示される場合があることが明らかにされた。つまり樹状細胞(後述)が、細胞外から取り込んだペプチドに陥ったウイルス感染細胞に由来するウイルスペプチドを MHC-I に結合して、CD8⁺ 細胞傷害性 T 細胞に提示して活性化することが示された【21】。これは感染細胞や腫瘍細胞の排除において、非常に重要な意味をもつと考えられる。

III. MHC-II を介した抗原提示

1. 抗原提示細胞(APC)

MHC-II は、B 細胞を含むプロフェッショナル抗原提示細胞 およびヒト活性化 T 細胞に発現しており、IFN- γ や IL-4 などのサイトカインにより発現が増強したり、通常発現の認められない細胞にも発現が誘導されたりする。

樹状細胞 dendritic cell、マクロファージおよび B 細胞などのいわゆるプロフェッショナル 抗原提示細胞 【用語説明 2】は、構成的あるいは刺激時に MHC-II を発現し、これらの抗原提示細胞は MHC-I 結合性ペプチドのみならず MHC-II により提示されるペプチドのペプチドペプチド(詳細は後述)と提示という重要な機能を担っている。皮膚の Langerhans 細胞や胸腺、リンパ節などに存在する指状突起細胞 interdigitating cell および末梢血中の単球

monocyte もプロフェッショナル 抗原提示細胞に属する【22】。

【用語説明 2】プロフェッショナル APC : CD4⁺ T 細胞に MHC-II を介して抗原提示を行う能力のある抗原提示細胞のこと。マクロファージは強い貪食能をもち炎症の場に浸出するが、通常は MHC-I + II⁺ であり、IFN- γ などの作用により MHC-II⁺ となる。B 細胞は、その表面に発現する免疫グロブリンが認識する抗原を細胞内に取り込み、これを構成的に発現する MHC-II により効率よく提示するが、貪食能はほとんどないため、その他の抗原の提示能は低い。樹状細胞は最も優れた抗原提示細胞であり、構成的に MHC-I、MHC-II を発現する。細胞が多数の樹状突起を発現することにより、大きな表面積を所有する特徴がある。

2. MHC-II の機能

MHC-II は主に抗原提示細胞に発現しており、抗原提示細胞が細胞外液中から取り込んだ抗原、あるいは細胞に取り込まれエンドソーム内に寄生する細菌に由来する抗原ペプチドを結合して CD4⁺ T 細胞に提示し、これを活性化して種々のサイトカインの産生ならびに増殖を促す(図 2-B)。

CD4⁺ T 細胞は MHC-II が自己に、またペプチドが非自己に由来する場合に、TCR を介して MHC-II-ペプチド複合体を認識し、活性化シグナルを T 細胞内に伝えることにより、種々のサイトカイン および サイトカインレセプター 遺伝子などを発現した後に増殖する【2】。また CD4 分子は MHC-II 鎖の 2 ドメインによく保存されたループ

構造と特異的に結合することにより、CD4⁺ T細胞と抗原提示細胞との間の接着を高めると同時に、細胞質部分に結合する Lck 和シグナルを活性化して T細胞に活性化シグナルを伝達する【23】。たとえ細胞外液中に非自己抗原が存在しても、MHC-II の多くは非自己抗原と同様の経路を経て産生された、主に自己の膜蛋白あるいは分泌蛋白に由来するペプチドを結合して、形質膜の表面に発現している。

3. MHC-II 糖蛋白質の構造

MHC-II は、約 230 個のアミノ酸からなる 33-35kDa の鎖と、約 230 個のアミノ酸からなる約 27-29kDa の鎖が非共有結合により結合して、形質膜表面に発現する膜結合型糖蛋白である(図1)。HLA クラス II 分子(HLA-II) の および 鎖の細胞外部分は、それぞれ約 90 個のアミノ酸からなる 2つのドメインに分かれており、1, 2, 1 および 2ドメインにより構成されている。2, 1, 2 の各ドメインは、それぞれジスルフィド (S-S) 結合を1個ずつ持っている。また 1ドメインにはハイマン型糖鎖が、また 2ドメインには複合型糖鎖が、それぞれ1個ずつ結合している【24】。いっぽう 1ドメインには複合型糖鎖が結合している。さらに膜通過部分は 20 数個の、また細胞質部分は 10 数個のアミノ酸により構成されている。

数種類の MHC-II の立体構造が明らかにされ、形質膜に遠い側の 1 および 1ドメインが組み合わさって、MHC-I の 1 および 2ドメインが形成するのと同様の溝状の構造を作

ることが明らかとなった【25, 26】(図5-B, C)。さらに、この部分にペプチドが線状に結合していることが示された。

4. MHC-II に結合するペプチドの構造

MHC-II のペプチド収容溝には、MHC-I 結合ペプチドと比較して 10 - 30 数個(多くは 15 個前後)のアミノ酸からなる長いペプチドが、伸張された形で結合している。MHC-I ではペプチドを収容する溝の両端が閉じているのに対して、MHC-II では開放されているために、ペプチドの両端のアミノ酸残基は溝の両端からはみ出している【25, 26】。ペプチド収容溝に収まるペプチド部分は、MHC-I と同様に約 9 個のアミノ酸からなり、1アミノ酸残基進むごとに側鎖の方向が回転するため、ペプチド上で MHC-II に向かうアミノ酸残基の側鎖がアンカーとなり、これが MHC-II 上のペプチド収容溝に存在する 3 ~ 5 個のポケットにうまく収容され、両分子の結合を可能にしている【26】(図5-A, B)。すでに MHC-I とペプチドとの結合に関する項目で述べたように、両者の結合に関わる力としては、ペプチドの主鎖と MHC-II によく保存されたアミノ酸残基との間に、十数箇所で形成される水素結合が大きな割合を占めている。

MHC-II の場合も MHC-I と同様に、多型を示すアミノ酸残基の多くは、MHC-II の先端にあるペプチドを収容する溝を構成する 1 および 1ドメインに集中している【25】(図5B)。このような多型によりペプチド収容溝とポケットの形状が変化し、MHC-II に結合可能なペプ

図5

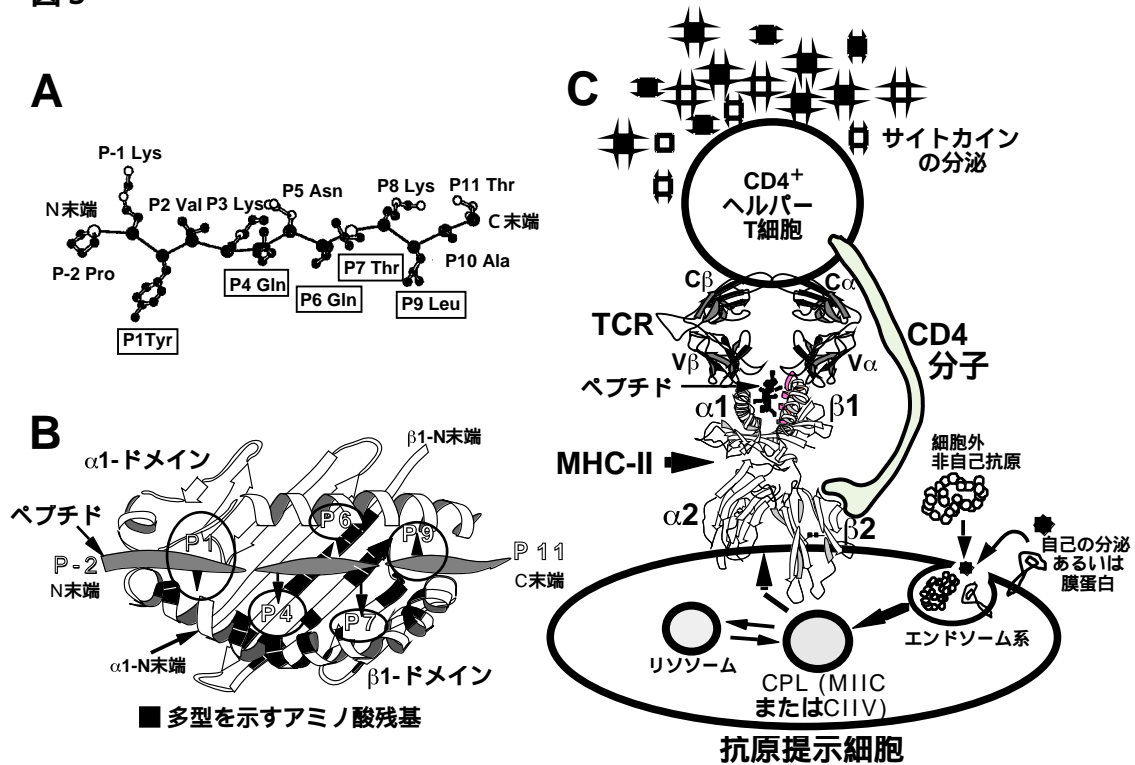


図5. MHC-II を介した抗原ペプチドの CD4⁺ T細胞への提示 【25, 26】 A. MHC-II (HLA-DR1)により抗原提示を受けるインフルエンザハムレットペプチド (HA306-318)の構造を示す。MHC-II との結合に重要なアミノ酸残基で、最もN末端側の Tyr の位置を position 1 (P1)としてC末端方向に番号を付けた場合、各残基の番号およびアミノ酸を表示した。またアミノ酸の側鎖が、MHC-II のペプチド収容溝の5個のポケットに収容されるアミノ酸残基を四角で囲んで示した。ペプチド結合で結ばれたペプチドの主鎖を黒の実線で示す。各アミノ酸上の黒く塗りつぶした原子は MHC-II のペプチド収容溝のポケットに埋まっている原子を、白い原子は MHC-II とは接触していない原子を、灰色の原子は MHC-II および溶媒にともに接している原子を示す。 B. HA306-318 を結合した MHC-II を真上 (TCR 側) より見た立体構造を示す。円は、HA306-318ペプチド上で MHC-II との結合に重要な5個のアミノ酸残基 (P1, P4, P6, P7 および P9) の側鎖を収容すべく、MHC-II のペプチド収容溝に存在するポケットの位置を示す。黒塗りの部分は、ヒトの代表的な MHC-II である HLA-DR 分子において多型性を示すアミノ酸残基を示す。 C. 細胞外から抗原提示細胞に取り込まれた抗原がペプチドへと分解され、MHC-II と結合して CD4⁺ T細胞に提示される様子を示す。 1, 2, 1 および 2 は、MHC-II の細胞外ドメインを示す。TCR 部分の C と V は TCR の鎖と鎖を、また C と V は定常領域と可変領域をそれぞれ示す。

ドの構造がMHC-II ごとに異なっている【18, 27-29】。つまり表2に示すようにMHC-II 結合性ペプチドには、1～2個のアミノ酸残基を介して飛び石状に配列する3～5個のアミノ酸残基が存在し、ここにMHC-II ごとに異なる特定の数種類のアミノ酸(MHC-II 結合モチーフ)が位置している。これらのアミノ酸残基の間に介在している残基の側鎖は、ペプチド収容溝から露出しておりTCRにより認識される(図5-A)。

抗原提示細胞の形質膜表面に発現しているMHC-II-ペプチド複合体の寿命は、ペプチドの構造に依存する。特定のMHC 結合モチーフを有していれば、9個のアミノ酸からなるペプチドでも精製されたMHC-II に結合するが、さらにNあるいはC末端側にアミノ酸が付加されると、抗原提示細胞表面でのMHC-II-ペプチド複合体の半減期が長くなる【30】。したがって、このような複合体は細胞表面に蓄積されることにより密度が高まり、T細胞から認識される可能性が高くなると考えられる。おそらく、このような適当な長さのペプチドが、微生物の排除に関わるT細胞が認識する主要な抗原ペプチドとなっていると推定される。

5. MHC-II により提示される抗原のプレゼンテーション APC 内でのプレゼンテーション

A. 抗原のプレゼンテーションにかかわる細胞内小器官

図4の右半分に示すように、抗原提示細胞は細胞外液中より抗原を取り込みエンドソームに封じ込める。B細胞の場合は細胞表面の免疫グロブリン分子が抗原を捕え、これが細胞内のエンドソームに取り込まれる。マクロファージでは糖蛋白

に結合したマンノースを認識するマンノースレセプター、シアル酸をもつリガンドに結合するスフィンガラゼレセプター、ならびに細菌が産生するリポ多糖体(lipopolysaccharide ; LPS)に対するレセプターであるCD14 や補体レセプターのCR3 (CD11b/CD18) や CR4 (CD11c/CD18) を介して細菌などを捕え貪食し、各種のプロテアーゼによりこれを消化して排除する【31, 32】。いっぽう、マイコプラズマのような細菌は、エンドソームに取り込まれた後も消化をまぬがれそこに寄生して増殖する。

エンドソームにおいてこれらの抗原は、カテプシンB、D、E およびアスパラギンエンドペプチダーゼ【33】をはじめとする蛋白分解酵素によりペプチドへと分解され、MIIC (MHC class II compartments) やCIIV (class II vesicles) と呼ばれる別の細胞内コンパートメント(ペプチド負荷コンパートメント, compartments for peptide-loading; CPL と総称される)へ運ばれる【34】。これらは抗原のプレゼンテーションやMHC-II へのペプチドの負荷が行われる特殊な細胞内小器官であると考えられている。CIIV は初期エンドソームと関連しており、MIIC はよりリソソームに近いと考えられている。

B. インバリアント (invariant, Ii) 鎖の役割

3分子のMHC-II および鎖複合体は翻訳された後に、多型を示さない invariant (Ii) 鎖の3量体に、Ii 鎖1分子に対してMHC-II 複合体が1分子の割合で結合して合計9量体を形成し、小胞体の内腔へ出てGolgi 体で糖鎖による修飾を受ける【35】。通常の膜蛋白

表2. HLA-II (DR, DQ)分子に結合するペプチドの構造モチーフ (文献18, 27-29参照)

HLA-II (DR, DQ)分子 ^{a)}	モチーフ の決定法 ^{b)}	アンカー 残基の位置 ^{c)}	各アンカー残基において許容されやすアミノ酸(モチーフ) ^{d)}				
			A	B	C	D	E
DR1 (DRB1*0101)	P	xAxXXXXXXXXBx	L, I, V, Y	L, I, V, F, A	-	-	
DR1 (DRB1*0101)	φ, S	AxxBxCxxD	Y, F	M, L	A, G, S	L, M, A	
DR3 (DRB1*0301)	S	xxAxXBxxx	L, I, V	D, E	-	-	
DR4 (DRB1*0401)	φ, S	AxxBxCdxxx	W, Y	D, M, Q, S, E	T, S, N, V	L, Q, M, N	
DR4 (DRB1*0402)	S	AxxBxCdxxx	I, L, M, F, V	W, H, R, K	T, V, N, S, R	R, W, Q, L	
DR4 (DRB1*0405)	S	xxAxXBxCxx	W, F, M, Y, I	F, L, I, Y, W	N, D, T	-	
DR4 (DRB1*0406)	S	xxAxXBxCxx	F, I, L, M	L, I, M	N, S, Q	-	
DR11 (DRB1*1101)	φ, S	AxxBxCxxx	W	M, V, L	R, K	-	
DR7 (DRB1*0701)	S	xxAxXBxxxxC	Y, F	Q, N, L, t	L, I	-	
DQ2 (DQA1*0501 -DQB1*02)	S	xxAxXBxxCxD	F, S	V, E, D	E, D	Y, F, L, M	
DQ4 (DQA1*0301 -DQB1*0401)	φ, S	xxxxAxXXXXXXXXBx	L, I, V, W, F	R, L, I, M			
DQ7 (DQA1*0301 -DQB1*0301)	S	xxABCDExx	R, K, D, E, P 以外	R, K, D, E 以外	A, G, S, T	D, E以外	A, V, L, I
DQ8 (DQA1*0302 -DQB1*0302) ^{e)}	φ, S	xxxxAxXBxxxCxxx	未定	未定	C, A, P以外の アミノ酸		
DQ9 (DQA1*0302 -DQB1*0303) ^{e)}	φ, S	xxxxAxXBxxxCxxx	未定	未定	R, T, V, L, I, F, M, Y, W		

- a) HLA-IIの多型(対立遺伝子)を左に血清学的タイプ^{g)}による、右にDNAレベルでのタイプ^{g)}による命名法により示した。
b) P:HLA-II結合性ペプチドを溶出しプールしたものをEdman分解によりアミノ酸配列を決定、φ:HLA-IIに結合したファージランダムペプチドライブラリーを解析して決定、S:合成ペプチドのHLA-IIへの結合性を調べることにより決定。
c) A,B,C,D,E: HLA-IIへの結合に重要なアンカーアミノ酸残基 x:不特定のアミノ酸残基
d) 小文字で示したアミノ酸は、結合親和性が低いことを意味する。
e) DQβ鎖第57アミノ酸残基のみ異なる組み合わせで、当該残基はDQ8ではアラニンで、DQ9ではアスパラギン酸である。

HLA-IIには10-30数個(多くは15個前後)のアミノ酸から成る比較的長いペプチドが伸張された形でペプチド収容溝に結合している。ペプチド収容溝に収まる約9個のアミノ酸からなるペプチド部分は1アミノ酸残基進むごとに側鎖の方向が回転するため、ペプチド上でHLA-IIに向かうアミノ酸残基の側鎖がアンカーとなり、HLA-II上のペプチド収容溝に存在する3~5個のポケットにうまく収容される。したがって、HLA-II結合ペプチドのHLA-II結合モチーフは1~2個のアミノ酸残基を介して飛び石状に配列する3~5個のアミノ酸残基からなる。これらのアンカー残基の間に介在している残基の側鎖がTCRに認識される。これらのHLA-IIアンカー残基の位置とアミノ酸の種類に関する組み合わせには制約があり、これをHLA-II結合モチーフという。HLA-IIの多型によりペプチド収容溝の形状も変化するため、そこに結合するペプチドのモチーフも各HLA-IIごとに異なる。ペプチドの一次構造を調べ、HLA-II結合モチーフの有無を検討することにより、ペプチドがHLA-IIに結合するかどうかがある程度推定できる。

質はゴルジ 体を通じた後に形質膜表面へと移動するが、II 鎖 N 末端の細胞質領域にある標的シグナル (シグナルモチーフ) によりエンドソームへと運ばれる【36】。さらに II 鎖の第 81-104 アミノ酸残基にまたがる、いわゆる CLIP (class II-associated II chain peptide) 配列の特に第90-104残基にわたるペプチドがMHC-II のペプチド 収容溝を覆うことにより、小胞体内に存在する MHC-I に結合すべきペプチドが MHC-II に結合するのを防いでいる【37】。MHC-II-II 鎖複合体が酸性の CPL に到達すると、II 鎖はカテシリン S により分解され MHC-II から離れ、MHC-II は多くの場合 CPL に局在する別のペプチドを結合して形質膜の表面に発現する【38】。ペプチドを結合できなかった MHC-II は凝集し、リソソームで分解される。

C. HLA-DM および DO 分子の役割

HLA-II 遺伝子領域に連鎖する DMA および DMB 遺伝子の産物である DM 分子はペプチドを形成し、その立体構造は HLA-I および II と非常に類似しているが、ペプチド 収容溝に相当する部分は狭くつぶれている【39】。さらに DM 分子は、エンドソーム標的シグナルを有し CPL に蓄積している。DM 分子それ自身はペプチドを結合しないが、pH4 ~ 5 で DR 分子からの CLIPペプチドの解離を促進し、CPL に存在するより親和性の高い他のペプチドが DR 分子に結合する過程を促進する触媒作用をもっている【40】。

また DM 分子に加えて、HLA-II 遺伝子領域の DNA および DOB 遺伝子の産物でクラス II

分子様の構造を持つ DO 分子は、胸腺皮質上皮細胞と B 細胞にのみ発現している。この DO 分子は、細胞内では DM 分子と会合しており、DM 分子が HLA-II に結合する CLIP を抗原ペプチドに置換する反応を pH 依存性かつ HLA-II, DM および DO 分子の量比に依存して促進したり抑制したりする【41, 42】。こうして DO 分子は DM 分子と共に、抗原提示の調節および HLA-II に結合するペプチドの選択に関与しているらしい。この他にも抗原ペプチドおよび HLA-II の輸送および結合を効率よく行わせるために、種々のシグナル様の分子が関与している。

またごく最近、DM 分子がペプチドを結合していない HLA-II と結合して樹状細胞の表面に発現することが明らかになった。このような HLA-II は、細胞外のペプチドを捕らえて T 細胞に提示するものと推測されている。

D. MHC-II のリサイクル および細胞質蛋白由来のペプチドの提示

細胞表面に発現した MHC-II はリサイクル 経路により再びエンドソーム系に取り込まれ再利用される。この際に MHC-II 鎖の細胞内ドメインのモチーフが関与していると考えられており、細胞内ドメインを欠損した MHC-II のリサイクルは抑制される。リサイクル MHC-II は pH の高い初期エンドソームでもペプチドを結合できるため、初期エンドソームに存在する分解されやすい蛋白由来のペプチドを結合して細胞表面に提示すると考えられている。抗原の中には主にこのリサイクル MHC-II を介して T 細胞に提示され

るものがあることが知られている【43】。

以上のように、MHC-II は通常は細胞外に由来する蛋白が分解されてできたペプチドを提示するが、本来 MHC-I により提示されることが多い、細胞質に局在するウイルスや細菌の蛋白に由来するペプチドを提示する場合があります。これはゴルジ体や小胞体の一部が伸長し、小胞化してリソソムと融合するオートファジーと呼ばれる現象や、オートファジーが抑制されている状況でリソソムが細胞質を飲み込み多胞体を形成するミクロオートファジーと呼ばれる現象により生じると考えられている【44】。

IV. TCR による MHC-ペプチド複合体の認識機構

代表的な HLA (human major histocompatibility leukocyte antigen) クラス I 分子である HLA-A2 分子と HTLV-I Tax ペプチドの複合体を特異的に認識する、2 種類のヒト細胞傷害性 T 細胞 クローンに由来する TCR 分子とそのリガンドが精製され、3 分子複合体の立体構造が解明された[45, 46]。図 6 A, B に示すように、TCRV 鎖は、HLA-A2 の 2 ドメインのヘリックス部分と抗原ペプチドの N 末端寄りの半分を、また TCR V 鎖は 1 ドメインのヘリックス部分と抗原ペプチドの C 末端寄りの半分を認識していることが明らかとなった。このように TCRV および V 鎖は、MHC-ペプチド複合体の表面を、あたかも対角線で分断するかのよう分担して認識している。さらに TCR V

および V 領域の相補性決定部位 complementarity determining region(CDR)

【用語説明 3】 1 および 2 は、主に HLA クラス I の α ヘリックス部分と、また CDR3 のほとんどと CDR1 の一部は、ペプチドと接触する位置関係にある。2 種類の TCR は、リガンドとの結合に関わる 17 個のアミノ酸残基のうち 16 個までが異なるが、ほとんど同じ様式で リガンドを認識した。

【用語説明 3】相補性決定領域

(complementarity determining region: CDR): 免疫グロブリンや T 細胞レプター分子上で抗原と特異的に結合することにより、これを識別する可変(V) 領域の中には、さらに超可変領域(hyper-variable region: HVR)と呼ばれる特別に多様性に富む部分が存在する。この部分は、抗原決定基 (エピトープ) に相補的な構造を有するため相補性決定領域とも呼ばれる。

ごく最近、マウスの MHC-II (I-A^K)・コンアルブミンペプチド複合体に結合した TCR (D10 由来) の立体構造が報告された(図 6-C)。これによると TCR 2 量体と MHC-II 2 量体との対合の際の軸のズレが、MHC-I の場合 (diagonal mode) と異なり、ほぼ直角 (orthogonal mode) となっており、さらに抗原ペプチド表面の大部分が TCR V 鎖により認識されていることが明らかとなった【47】。

CD8⁺ 細胞傷害性 T 細胞は、標的細胞上に

図 6

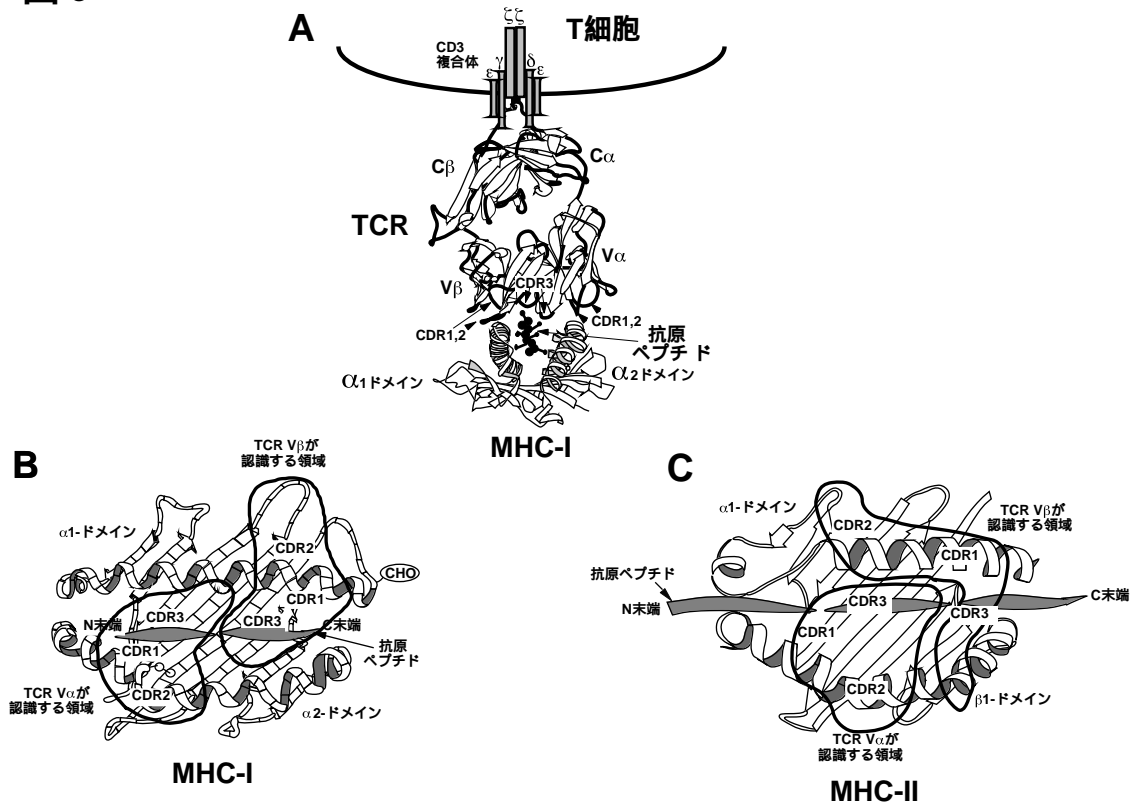


図 6. TCR による MHC-I あるいは MHC-II ・ペプチド複合体の認識 【45 47】

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 CD8+ 細胞傷害性 T 細胞の 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 (, , , , () 鎖からなる) 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 (TCR V) の各 CDR 部分が認識する表面のおおまかな分布を示す。TCR V は MHC-I の 2 ドメインと抗原ペプチドの N 末端側を、また TCR V 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 CD4 + ヘルパー T 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なった結果を示す。B の場合と異なり、ペプチドの認識は主に TCR V 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。TCR V 鎖の CDR1 および 2 は MHC-II の 1 ドメインを、TCR V 鎖の CDR1 および 2 は MHC-II の 1 ドメインを認識している。

発現するわずか数 10 個の MHC-I-ペプチド複合体を認識して活性化される。また CD4⁺T 細胞は、APC 表面の MHC-II の 0.1 ~ 0.01% (約 10² - 10³ 個 / 細胞) が特異的ペプチドを結合していれば、T 細胞はこれを認識して活性化される【48】。このように、密度の低い TCR リガンドにより T 細胞が活性化される機序に関して、TCR は MHC-ペプチド複合体との結合に際して、結合も速いが解離も速い (fast on fast off) 特徴を有し【49】、1 個の MHC-ペプチド複合体が約 200 個の TCR と次々に接触し、これを刺激するという報告がある【50】。ちなみに抗原と抗体の結合における K_d 値はピコモルレベルであり、MHC とペプチドの K_d 値がナノモルレベルであるのに対して、TCR と MHC-ペプチド複合体のそれはマイクロモルレベルと大きくなっている。このような TCR と MHC-ペプチド複合体の結合様式は、少数の MHC-非自己抗原ペプチド複合体によっても、多数の TCR がトリグgersされて T 細胞が活性化されることを可能とし、T 細胞による微量の抗原の認識効率を上げることに貢献していると考えられる。

V. MHC の機能に照らし合わせた MHC 多型の生物学的意義

MHC 遺伝子領域の特徴は、遺伝子重複により複数のクラス I およびクラス II 遺伝子が、多重遺伝子族を形成していることと、それらがいずれも高度の多型性を有していることである。MHC 遺伝子の多型の特徴は、他の遺伝子に比べて、アミノ酸置換をもたらすような塩

基置換の頻度が高いことである【51】。このような多型は、遺伝子の点突然変異だけではなく、遺伝子変換によっても形成されたと考えられている【14, 24】。ただし、MHC 領域に単位時間あたりに生じる突然変異の頻度は、他の遺伝子と比べて特に高いわけではない。MHC の多型は非常に歴史が古く、長い年月をかけて蓄積されてきたものと考えられる【52】。たとえば HLA 対立遺伝子の中で、最も相同性の低い 2 つの対立遺伝子は、数千万年前に分岐して独自の進化を示したと推定されている。人類 (Homo sapiens) の出現は、たかだか数十万年前であることを考えると、HLA の多型の歴史は、ヒトが地球から種として分岐するはるかに以前に始まっていたことになる。

このような遺伝子重複と遺伝子多型は、個体が所有する MHC 分子の種類を増大させ、個体が T 細胞を介して免疫応答できる抗原ペプチドの種類を増やすことにより、免疫力を高めるといった利点をもたらしている。いっぽう、自己の MHC 分子に結合した自己ペプチドに反応する有害な自己反応性 T 細胞を、数多く除去あるいは不活性化しなければならないという厄介な問題も生じてくる。おそらく、これらの 2 つの要因について、うまくバランスの取れた状態が現在の MHC の姿であると考えられる【53】。

免疫グロブリンや T 細胞受容体は個体レベルでの遺伝子の多様性と遺伝子の再構成によって蛋白質の多様性を獲得し、無数ともいえる抗原の認識に対応している。しかし MHC 遺伝

子では、このような現象は見られず、その代わりに遺伝子の重複と高度の遺伝的多型を獲得することにより、個体ではなく集団のレベルで多様な抗原に対処しているといえる。つまり集団の中から病原微生物に対して、うまく免疫応答を誘導することができた MHC を有する個体が生存し、種を保存してきたと考えられる。このように MHC 遺伝子は多型を増大させることにより、自然淘汰に有利な方向に進化してきたと考えられている。

おわりに

抗原のプレゼンテーションと T 細胞への提示の機構が分子レベルで解明されつつある。今後、これらのシステムのさらなる解析は、感染免疫、抗腫瘍免疫の分子機構および自己免疫疾患、アレルギー性疾患あるいは臓器移植における拒絶反応

などの免疫病の発症機構の解明と、より強力なワクチンなどの新しい免疫療法の開発などに貢献するものと期待される。

なお、HLA の遺伝学的特徴【54】、HLA 多型により決定される疾患感受性【55】、移植・抗腫瘍免疫に関わる HLA-ペプチド複合体【56】および TCR による MHC-ペプチド複合体の認識とその後の T 細胞の活性化の特徴【57, 58】については、他にも総説を記したので参考にされたい。

文献

1. Germain, R.N. : *Cell*, 76, 287-299 (1994)
2. Janeway, Jr. C.A., Travers, P. : 免疫生物学 : 4. T リンパ球による抗原認識、(笹月健彦 監訳)、pp.125-173, 南江堂 (1998)
3. Trowsdale, J. : *Immunogenetics*, 41, 1-17 (1995)
4. York, I.A., Rock, K.L.: *Annu. Rev. Immunol.*, 14, 369-396 (1996)
5. Heemels, M.T., Ploegh, H.: *Annu. Rev. Biochem.*, 64, 463-491 (1995)
6. Berke, G.: *Annu. Rev. Immunol.*, 12, 735-773 (1994)
7. Gao, G. F., J. Tormo, U. C. Gerth, J. R. Wyer, A. J. McMichael, D. I. Stuart, J. I. Bell, E. Y. Jones, B. K. Jakobsen.: *Nature* , 387, 630-634 (1997)
8. Trinchieri, G.: Biology of natural killer cells. *Adv. Immunol.*, 47, 187- 376 (1989)
9. Moretta, A., Sivori, S., Vitale, M., Pende, D., Morelli, L., Augugliaro, R., Bottino, C., Moretta, L.: *J. Exp. Med.*, 182, 875-884 (1995)

10. Lanier, L.L., Phillips, J.H.: Immunol. Today, 17, 86-91 (1996)
11. Burshtyn, D.N., Scharenberg, A.M., Wagtmann, N., Rajagopalan, S., Berrada, K., Yi, T., Kinet, J.-P., Long, E.O.: Immunity, 4, 77-85 (1996)
12. Bjorkman, P. J., Saper, M.A., Samraoui, B., Bennett, W.S., Strominger, J.L., Wiley, D.C. : Nature, 329, 506-512 (1987)
13. Saper, M. A., Bjorkman, P.J., Wiley, D.C.: J. Mol. Biol., 219, 277-319 (1991)
14. Lawlor, D.A., Zemmour, J., Ennis, P.D., Parham P., : Annu. Rev. Immunol., 8, 23-63 (1990)
15. Jardetzky, T. S., Lane, W.S., Robinson, R.A., Madden, D.R., Wiley, D.C.: Nature, 353, 326-329 (1991)
16. Falk, K., Rotzschke, O., Stevanovic, S., Jung, G., Rammensee, H.G., : Nature, 351, 290-296 (1991)
17. Engelhard, V.H.: Annu. Rev. Immunol., 12, 181-207 (1994)
18. Rammensee, H.G., Friede, T., Stevanoviic, S.: Immunogenetics, 41, 178-228 (1995)
19. Gaczynska, M., Goldberg, A.L., Tanaka, K., Hendil, K.B., Rock, K.L.: J. Biol. Chem., 271, 17275-17280 (1996)
20. van Endert, P.M., Riganelli, D., Greco, G., Fleischhauer, K., Sidney, J., Sette, A., Bach, J.F.: J. Exp. Med., 182, 1883-1895 (1995)
21. Albert, M.L., Sauter, B., Bhardwaj, N. : Nature, 392, 86-89 (1998)
22. Steinman, R. M.: Annu. Rev. Immunol., 9, 271-296 (1991)
23. Konig, R., Huang, L.Y., Germain, R.N. : Nature, 356, 796-798 (1992)
24. Kappes, D., Strominger, J.L.: Annu. Rev. Biochem., 57, 991-1028 (1988)
25. Brown, J.H., Jardetzky, T.S., Gorga, J.C., Stern, L.J., Urban, R.G., Strominger, J.L. & Wiley, D.C.: Nature, 364, 33-39 (1993)
26. Stern, L. J., Brown, J.H., Jardetzky, T.S., Gorga, J.C., Urban, R.G., Strominger, J.L., Wiley, D.C.: Nature, 368, 215-221 (1994)
27. Matsushita, S., Takahashi, K., Motoki, M., Komoriya, K., Ikagawa, S., and Nishimura, Y.: J Exp. Med., 180, 873-883 (1994)

28. Hammer, J., Valsasnini, P., Tolba, K., Bolin, D., Higelin, J., Takacs, B., Sinigaglia, F.: Cell, 74, 197-203 (1993)
29. Matsushita, S., Nishi, T., Yamaoka, K., Motoki, M., Yone, K., Kanai, T., and Nishimura, Y.: Int. Immunol., 8, 757-764 (1996)
30. Nelson, C.A., Petzold, S.J., Unanue, E.R. : Nature, 371, 250-252 (1994)
31. Hauschildt, S., Kleine, B.: Int. Rev. Cytol., 161, 263-331 (1995)
32. Ulevitch, R. J., Tobias, P.S.: Annu. Rev. Immunol., 13, 437-457 (1995)
33. Manoury, B., Hewitt, E.W., Morrice, N., Dando, P.M., Barrett, A.J., Watts, C.: Nature, 396, 695-699 (1998)
34. Amigorena, S., Drake, J.R., Webster, P., Mellman, I.: Nature, 369, 113-120 (1994)
35. Cresswell, P.: Cell., 84, 505-507 (1996)
36. Pond, L., Kuhn, L.A., Teyton, L., Schutze, M.P., Tainer, J.A., Jackson, M.R., Peterson, P. A.: J. Biol. Chem., 270, 19989-19997 (1995)
37. Zhong, G., Castellino, F., Romagnoli, P., Germain, R.N., : J. Exp. Med., 184, 2061-2066 (1996)
38. Riese, R. J., Wolf, P.R., Bromme, D., Natkin, L.R., Villadangos, J.A., Ploegh, H.L., Chapman, H.A. Immunity , 4, 357-366 (1996)
39. Mosyak, L., Zaller, D.M., Wiley, D.C. : Immunity , 9, 377-383 (1998)
40. Sloan, V. S., Cameron, P., Porter, G., Gammon, M., Amaya, M., Mellins, E., Zaller, D.M.: Nature , 375, 802-806 (1995)
41. Denzin, L. K., Sant'Angelo, D.B., Hammond, C., Surman, M.J., Cresswell, V.: Science , 278, 106-109 (1997)
42. Kropshofer, H., Vogt, A.B., Thery, C., Armandola, E.A., Li, B.C., Moldenhauer, G., Amigorena, S., Hammerling, G.J. : EMBO J, 17, 2971-2981 (1998)
43. Zhong, G., Romagnoli, P., Germain, R.N.: J. Exp. Med., 185, 429-438 (1997)
44. Dice, J.F.: Trends in Biochem. Sci., 15, 305-309 (1990)
45. Garboczi, D.N., Ghosh, P., Utz, U., Fan, Q.R.: Nature, 384, 134-141

- (1996)
46. Ding, Y.H., Smith, K.J., Garboczi, D.N., Utz, U., Biddison, W.E., Wiley, D.C. : Immunity, 8, 403-411 (1998)
 47. 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. : Science 286, 1913-1921 (1999)
 48. Harding, C.V., Unanue, E.R.: Nature, 346, 574-576 (1990)
 49. Corr, M., Slanetz, A.E., Boyd, L.F., Jelonek, M.T., Khilko, S., al-Ramadi, B.K., Kim, Y. S., Maher, S.E., Bothwell, A.L., Margulies, D.H.: Science, 265, 946-949 (1994)
 50. Valitutti, S., Muller, S., Cella, M., Padovan, E., Lanzavecchia, A.: Nature , 375, 148-151 (1995)
 51. Hughes, A.L., Nei, M.: Nature, 335, 167-170 (1988)
 52. Klein, J., Takahata, N., Ayala, F.J. : Scientific American , 269, 78-83 (1993)
 53. Takahata, N., Satta, Y., Klein J.: Genetics, 130, 925-938 (1992)
 54. 西村 泰治 : 1-8 「免疫遺伝学」, 3-4 「免疫病の遺伝学」, **医科遺伝学**, (松田一郎 監修) pp.110-141, pp.251-266、南江堂 (1998)
 55. 西村 泰治 : 「HLA と疾患感受性」, **「免疫のしくみと疾患」** (平野俊夫 編) pp.28-42, 羊土社 (1997)
 56. 西村 泰治・横溝 博 : 「移植・腫瘍免疫とヒト主要組織適合抗原(HLA), **「新外科学大系 追補 2」**, pp.263-277, 中山書店 (1997)
 57. 西村 泰治 : 「T 細胞の抗原認識と応答の多様性 ; APL を用いた研究により明らかとなった T 細胞応の本質」、**実験医学増刊号「免疫研究の新たな展開」** (笹月健彦 監 修) 羊土社、17, 124-136, (1999)
 58. 西村 泰治 : 「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 ; 抗原の質的变化が応に及ぼす影響」**細胞工学「特集：免疫システムを支える抗原情報伝達の多様な分子機構 ; 抗の質はいかにして認識されるか？」** (小安重夫、鏑田武志 監修) 秀潤社、19, 228-238, (2000)