〔生化学　第84巻　第3号，pp. 203–208，2012〕

特集：免疫の場：リンパ器官の形成・連携・再構築

免疫老化と疾患：胚中心反応と濾胞性T細胞応答

湊　　長　博

免疫老化は獲得免疫機能の低下（易感染性，ワクチン効率の減弱）と炎症増大傾向によって特徴付けられる．その原因のひとつは，胸腺の早期萎縮によるT細胞生成の減少と，それを補填する末梢T細胞の恒常性維持増殖によるT細胞集団の組成変化にあると考えられる．我々は，加齢に伴って出現し増加する特異な性状のCD4 T細胞群を同定した（Senescence-related T cells, Tsen）．Tsen細胞は，抗原受容体を介する増殖や免疫サイトカイン産生など獲得免疫機能を示さないが，恒常性維持増殖能をもちオステオポンチンなどの向炎症性分子を産生する．Tsen細胞は加齢のみならず，白血病や全身性自己免疫病に伴って2次リンパ組織の胚中心で急速に増加し，これら病態にともなう獲得免疫機能不全や慢性組織炎症に関与していると考えられる．これらの結果は，免疫老化と悪性疾患や全身性自己免疫病に伴う免疫異常が共通の細胞性基盤によっていることを示唆している．

はじめに

正常個体の免疫系機能は加齢にともない特徴的な変化を示すことが知られている．最も顕著な変化は抗原特異的な獲得免疫機能の低下である．一般に高齢者は若齢期に獲得された病原体に対する特異的免疫記憶を良く保持する（麻疹や結核菌に対する特異免疫がほぼ終生にわたって保持されうることはよく知られている）のに対して，新規の感染症やワクチンに対しては低い応答効率を示すことが多い．もう一つの特徴は免疫応答に伴う炎症性素因（proinflammatory trait）の増大である．特定の抗原に対して，高齢者はしばしば遷延性の炎症組織反応を示し，炎症性病態の慢性化にいたることが知られている．これら加齢にともなう免疫系の機能変化は総じて免疫老化（Immunosenescence）と呼ばれる．T細胞などの主要な免疫系細胞は量的には加齢に伴ってほとんど変動することはないので，これまで免疫系の個々の細胞レベルでの加齢にともなう機能変化が詳細に調べられてきた．たとえばT細胞については，全体としてのT細胞抗原受容体（TCR）レパートリーの狭小化，TCRシグナル伝達系の機能低下，T細胞–B細胞，T細胞–抗原提示樹状細胞（DC）などの免疫応答性細胞間相互作用の効率低下など，多くの異常が指摘されてきている[1]．リンパ球（クローン）の少なくとも一部は体内で非常に長い寿命を有するので，その「細胞老化（cell senescence）」に伴う機能的劣化によりある程度は個体レベルでの免疫老化を説明しうるかも知れない．ここで言う細胞老化とは，細胞分裂の繰り返しや多様な細胞内ストレスの蓄積の結果として多くの正常細胞に共通して起こる変化（細胞増殖能の喪失やヘテロクロマチンの増加など）の総称である．しかし，免疫系の恒常性と応答は特殊化したリンパ器官を介した多様な免疫担当細胞のダイナミックな相互作用によって維持されており，炎症素因などを含む免疫老化事象の全体像が個々の細胞の機能劣化のみによって十全に説明できるとは思えない．本稿では，我々が最近取り組んでいる「免疫老化」に関する研究の一端を紹介し，そこから垣間見えてきた新しいリンパ系組織反応とその加齢や免疫病態における意義について議論したい．

京都大学大学院医学研究科免疫細胞生物学（〒606–8501 京都市左京区吉田近衛）

Immunosenescence and diseases: Follicular T cell response in germinal center reaction

Nagahiro Minato（Department of Immunology and Cell Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Yoshida-konoe, Sakyo-ku, Kyoto 606–8501, Japan）

T細胞免疫老化のメカニズム：Tsen

リンパ系器官の中で，最もダイナミックな加齢依存性変化を示すのは胸腺である．胸腺は第3鰓弓から発生する唯一の上皮性リンパ系器官であり，相対的には胎生期から新生時期にかけて最も発達する．ヒトでは胸腺上皮組織は思春期を境に次第に萎縮して脂肪組織に置換され（Thymic involution），成熟期から老齢期にかけては殆ど脂肪性残遺組織となる（**図1**）．胸腺は流入した造血系幹細胞からのT細胞の分化・成熟および選択の場となる一次リンパ器官であり，このことは新たな機能的成熟T細胞（ナイーブT細胞，$CD44^{low}$ $CD62L^{high}$ の細胞表面形質を示す）の生成とその末梢への供給が加齢に伴って急速に減少していくことを意味している．しかし，通常末梢のT細胞プールそのものは老齢期においてもほとんど変わらず維持される．これは，末梢において抗原刺激あるいは何らかの内的要因によって活性化されたT細胞（$CD44^{high}$ $CD62L^{low}$ の免疫記憶形質 Memory phenotype，MPと略す）の抗原非依存性の恒常性増殖（homeostatic proliferation）によって，全体のT細胞プールの量的恒常性が維持されているためと考えられている．恒常性増殖反応は，おもにIL-7，IL-15などのhomeostatic cytokinesと呼ばれる因子によって媒介されている[2]．結果として，正常個体における末梢のT細胞プールの組成は，加齢に伴い次第にナイーブT細胞からMP T細胞優位へとシフトしていく（**図2**）．これらのMP T細胞がすべて特定の抗原に対する機能的免疫記憶保持T細胞であるというわけではない．MP T細胞は多様な性質を有する細胞からなっており，例えば一部はかなり早い周期で細胞増殖を示すのに対し，他の集団は比較的ゆっくり増殖回転している．個体の特定の病原体に対する獲得免疫維持に関わる真性の免疫記憶T細胞は主に後者に含まれるとされるが，それ以外のMP T細胞集団の意義や役割についてはよくわかっていない．

最近我々は，老齢マウスにおけるMP CD4 T細胞集団の一部がPD-1分子を発現することを見いだした[3]．PD-1はT細胞の活性化にともなって一過性に発現誘導される活性化抗原であり，特定の免疫を受けないかぎり若齢マウスのT細胞には検出されない．しかし，個体の加齢に伴って $PD\text{-}1^+$ MP CD4 T細胞はほぼ直線的に増加し，老齢個体ではむしろ優位なT細胞集団となる（図2）．前述の如く加齢にともない全体としてMP CD4 T細胞の割合は増加するが，これは専ら $PD\text{-}1^+$ MP CD4 T細胞集団の相対的増加によるものであり，この集団こそが加齢依存性に増加するT細胞の主体であることがわかる．老齢マウス由来CD4 T細胞全体としてのTCR刺激による増殖反応性は，確かに若齢マウスのそれに比して低い．しかし，老齢マウス由来のCD4 T細胞をナイーブ，PD-1−MPおよび $PD\text{-}1^+$ MPの3群に分けて詳細に検討すると，前二者が対応する若齢マウス由来CD4 T細胞に比し全く遜色のないTCR増殖反応性を示すのに対して，後者は殆ど反応しないことがわかった[3]．増殖反応のみならず，TCR刺激による典型的なT細胞性サイトカイン（Th1，Th2，Th17タイプ）の産生においても同様の結果が得られた．この結果は，老齢マウスのCD4 T細胞の特異的抗原応答性の低下は，同細胞集団全体の漸進的機能劣化の結果というよりはむしろ，正常な応答性細胞に対する無応答性細胞の割合の相対的増加によるものであることを強く示唆している．

その後の解析により，$PD\text{-}1^+$ MP CD4 T細胞は以下に示すような特徴的な性状を有する細胞集団であることが明らかになっている．(i) TCR刺激に対し増殖反応を示さないが，homeostatic cytokines（とくにIL-15）に対して極めて強い増殖反応を示し，実際，放射線照射により末梢リンパ球プールを一過性に減少させたマウスに移入すると体内で強い恒常性増殖を示す．(ii) TCR刺激によって代表的な各種T細胞性サイトカインを殆ど産生しないが，大量のオステオポンチン（OPN）を産生する．通常OPNはマクロファージや樹状細胞などの骨髄球性細胞や軟骨芽細胞により産生され，慢性炎症反応や組織再構築に重要な役割を果たす多機能性サイトカインである．TCR刺激によりOPN遺伝子（*Spp1*）の強い転写亢進が誘導されるので，この細胞のTCR増殖不応答性はTCRシグナル伝達系自体の欠陥によるものではなく，その下流の応答様式の変化によるものと推定される．実際，TCR刺激によりc-Mycは殆ど誘導されない．(iii) 網羅的DNAマイクロアレイ解析では，ナイーブあるいは $PD\text{-}1^-$ MP CD4 T細胞とは非常に異なる特徴的な遺伝子発現パターン（genetic signature）を示す．とくに，元来骨髄球系のマスター遺伝子の一つであり通常T細胞には殆ど発現されないC/EBPαの強発現と，すべてのT細胞に普遍的に発現され抗原特異的増殖およびエフェクター機能発現に必須とされるクロマチン結合因子Satb1発現の著明な低下が特徴である．これらの結果から，$PD\text{-}1^+$ MP CD4 T細胞は特異的抗原に対するclonal expansion/activation能力を欠く反面，強いhomeostatic proliferationの能力と特異な機能を有するユニークなリンパ球集団であることがわかる．PD-1分子はTCRシグナルを負に制御する受容体であるが，これが $PD\text{-}1^+$ MP CD4 T細胞の発生や機能に関与しているという証拠はない．むしろ，遺伝子発現パターンの変化（たとえばPD-1遺伝子発現を抑制するSatb1の減弱）の結果としてPD-1の構成的発現にいたると推定される．

加齢にともなう $PD\text{-}1^+$ MP CD4 T細胞の増加と優位化は，獲得免疫能の低下と炎症素因の増大という免疫老化現象によく符合するので，以下これをSenescence-related T cells（Tsen）と呼ぶ．二次リンパ組織（脾臓，リンパ節）

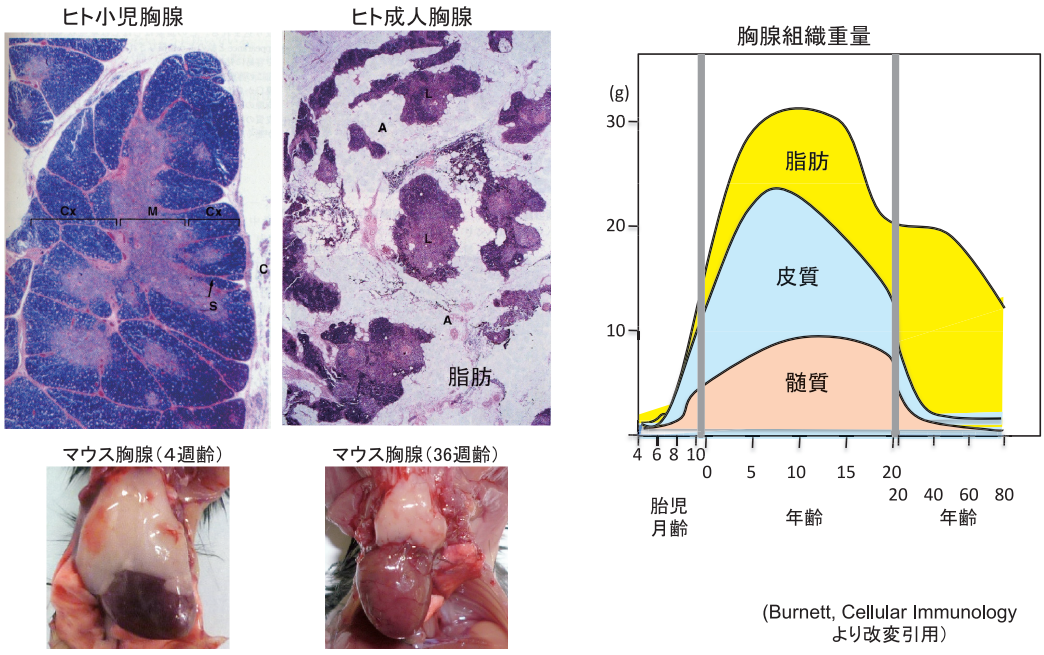

図1　加齢にともなう胸腺組織の急速な萎縮

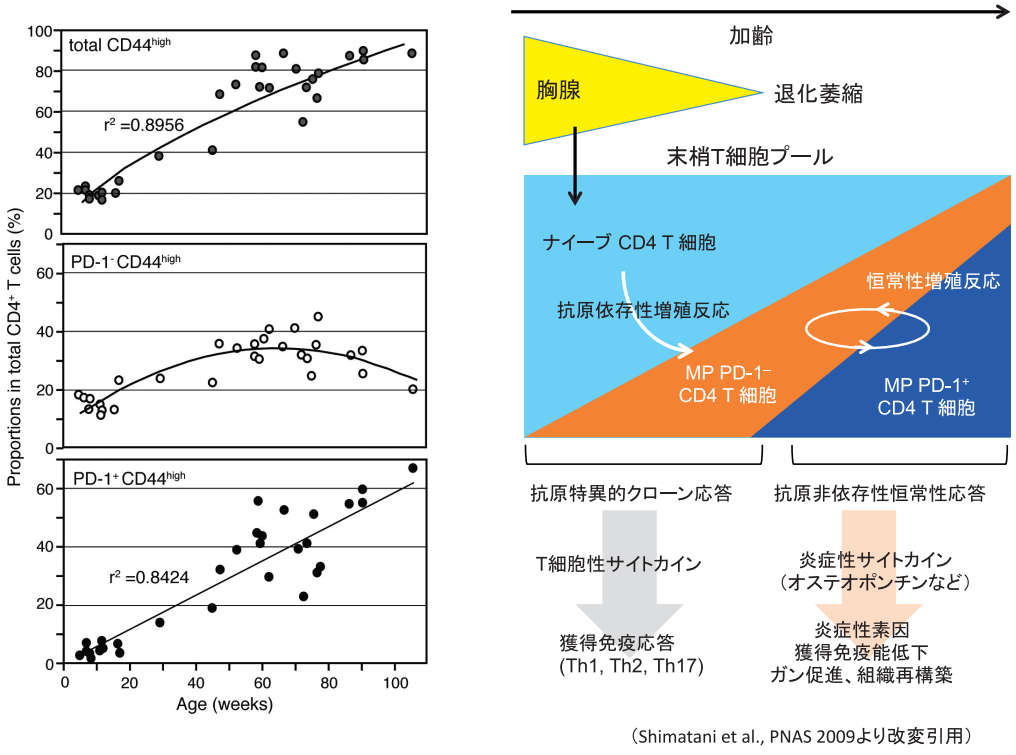

図2　加齢にともなう PD-1^{+} MP CD4 T 細胞の増加と免疫応答性の変容

ではT細胞とB細胞は厳格に棲み分けており，各々T細胞領域および濾胞（follicular）領域と呼ばれる．一般に老齢個体ではこの棲み分けの境界が不鮮明化する傾向が認められるが，意外にもTsenは専らB細胞濾胞領域に局在する．さらに，クリーンな環境下での若齢マウスのリンパ組織の濾胞には胚中心（germinal center）が認められないが，老齢マウスの濾胞にはしばしば「自発性」胚中心が認められることがあり，このような胚中心にはとくに強いTsenの集族が見られる．即ち，Tsenはリンパ組織内動態においても通常のT細胞と大きく異なる． この理由の一つは，ケモカイン受容体発現の変化（T細胞領域への集積を司るCCR7の低下と濾胞領域への移行に関わるCXCR5の発現）にある．筋骨格系や脂肪組織の老化はSA（senescence-associated）-β-Gal陽性細胞の増加と蓄積に起因することがわかっており，一義的に組織細胞の細胞老化（cell senescence）の進行を反映すると考えられている[4]．しかし，PD-1$^-$とPD-1$^+$のMP CD4 T細胞の間にSA-β-Gal発現の差は認められず，上記のTsenの特性が一般的な細胞老化に起因するとは考えにくい．

免疫老化とがん

免疫老化は加齢に伴う易感染性に加え，特に発がんとの関係で長らく注目されてきた．即ち，自然発がんにおける免疫監視機構（Immunosurveillance）において「免疫老化」がはたして影響を与えうるかという問題である．我々はSpa-1（RapGタンパク特異的GTPase活性化因子）遺伝子破壊マウスが，長い潜伏期を経て全身性エリテマトーデス（SLE）様の自己免疫病を，さらに生後1年を過ぎると慢性骨髄性白血病（CML）を含む多様な骨髄増殖性疾患（Myeloproliferative disease，MPD）を自然発症することを報告してきた[5~7]．このMPDの発症は，一義的には造血系前駆細胞におけるc-Mycタンパク過剰発現と恒常的なDNA障害の蓄積によることが示唆されているが[8]，同マウスにRag2$^{-/-}$変異を導入するとMPDの発症時期は著明に早まることから，宿主の獲得免疫系による監視機構も一定の役割をはたしていると考えられる．Spa-1$^{-/-}$マウスは前白血病期から初期白血病期にかけてMP CD4 T細胞画分に選択的な機能異常を示すことがすでにわかっていたが[9]，その後これらのCD4 T細胞の多くがPD-1を発現すること，さらにこのPD-1$^+$ MP CD4 T細胞は表面形質・遺伝子形質および機能的特性（TCR刺激による増殖能の喪失，強いIL-15反応性増殖および大量のOPN産生能）から，老齢マウスで増加するTsenと全く同等の細胞であることが明らかになった[3]．実際に，正常若齢マウスに同系の白血病細胞を移植すると，Tsenの出現とその急速な増加が見られ，これらは専ら白血病細胞の浸潤したリンパ組織内の濾胞領域に形成された胚中心の中に認められる．Tsenは胚中心内で活発なDNA合成を示し，同部位で増殖していると考えられる．Tsenの急速な増加とCD4 T細胞集団での優位化は，白血病の進展にともなうT細胞全体のTCR応答性の低下によく符合する．

白血病の発症と進展にともなうTsenの急速な増加は少なくとも二つの点で示唆的である．第一に，白血病に代表される多くの担がん個体における獲得免疫機能の低下はよく知られており，これは悪性細胞に対する特異的免疫応答のみならず全般的な感染抵抗性の低下にも関与していると考えられる．第二に，近年の多くの研究から，がん組織局所における宿主の炎症反応ががん細胞の増殖や浸潤・転移を促進する重要な要因であることが明らかにされており[10]，炎症性素因の増大ががんの進展と病態に大きな影響を及ぼしうることは想像に難くない．とくにOPNは多くの担がん個体において増加しがんの進展や転移に関与していることが示されている．例えば，悪性度の高いヒトのがん細胞は強い炎症性間質組織応答を誘導し，これによってがん組織の急速な進展がもたらされるが，OPNが宿主造血組織から炎症性細胞を腫瘍組織内に動員することによってこの間質応答に主要な役割を果たす“tumor instigating factor”であることが報告されている[11]．がん発症に伴うTsenの急速な増加は，老化とがん病態に共通して認められる免疫系機能変容の細胞的基礎を与えうるものであり，がんは宿主の免疫老化事象を促進するということができるかも知れない．

自己免疫性慢性炎症と免疫老化

前項でSpa-1$^{-/-}$マウスが白血病の他にSLE様の自己免疫病を発症すると述べた．これは，自己反応性B前駆細胞における抗原受容体遺伝子（κ鎖）の編集（receptor editing）の異常に起因することがわかっている[6]．興味深いことに，このSLE様病態（抗二重鎖DNA抗体の産生と免疫複合体性糸球体腎炎）の発症もまた個体の加齢に依存しており，8ヶ月齢以降に初めて顕在化してくる．「免疫老化」現象の全身性自己免疫病への関与の可能性を検証する目的で我々は，ヒトのSLEに酷似した多因子性の自己免疫病態を自然発症するNZB/NZW F1（BWF1）マウスでの解析を進めてきた．BWF1マウスは5ヶ月齢頃から定型的なSLE病態を発症し8ヶ月齢頃までに腎不全で死亡する．このモデルマウスにおいても，SLEの発症と病勢進行に伴って二次リンパ組織にPD-1$^+$ MP CD4 T細胞の著明な増加が認められた．これらは専ら，濾胞に形成された多くの胚中心の中に検出され，細胞形質，genetic signatureおよび機能の詳細な解析によってこれまで述べてきたTsenとほぼ同等の細胞であることが明らかになっている．多様な自己抗体の産生によって特徴付けられるSLEにおいて，獲得免疫機能の低下に関わると想定されるTsenの増加が認めら

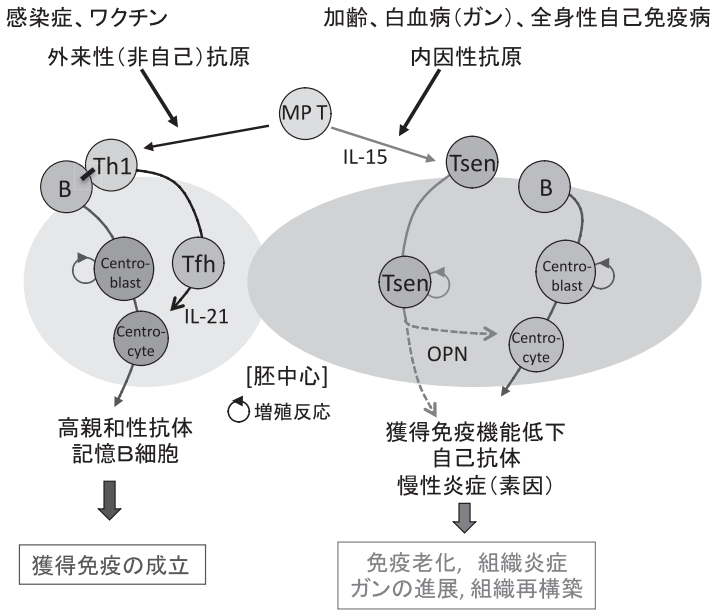

図3　胚中心と濾胞T細胞応答

れることは一見パラドキシカルに見えるかも知れない．しかしSLE病態の本体は内因性免疫複合体による慢性の多臓器炎症であり，外来（非自己）抗原に対する獲得免疫機能はむしろ低下傾向を示すことが知られている．抗PD-1抗体を投与したBWF1マウスでは有意な糸球体腎炎の改善効果が認められており[12]，TsenがSLEにおける慢性炎症の発症に関与している可能性が示唆される．

濾胞性T細胞と免疫病態：TsenとTfh

胚中心は，T細胞依存性（TD）外来（非自己）抗原（foreign antigens）の侵入に伴い二次リンパ組織の濾胞領域内で新たに形成される領域である．リンパ組織のT・B細胞境界領域でヘルパーT細胞との相互作用により活性化された抗原特異的B細胞は，急速なクローン性増殖反応によって胚中心を形成し（これらは中心芽細胞centroblastsと呼ばれる），抗体遺伝子の体細胞超突然変異（somatic hypermutation）と抗原を保持した濾胞樹状細胞による選択，さらには抗体遺伝子のクラススイッチを経て高親和性抗体産生細胞へと分化成熟する（親和性成熟affinity maturation）．これらはやがて増殖を停止し（中心細胞centrocytesと呼ばれる），一部は形質細胞（plasma cells）へと最終分化を遂げて大量の高親和性抗体を長く分泌し続け，他の一部は記憶B細胞となり個体の免疫記憶の保持に関わる．即ち胚中心は，高品質の抗体産生と免疫記憶B細胞生成のための場である．近年，この胚中心の中に少数ながらCD4 T細胞が存在し，B細胞の増殖・選択および成熟に重要な役割を果たしていることが明らかにされてきている．これらのT細胞は通常のCD4 T細胞と異なる形質（PD-1$^+$ CXCR5$^+$ ICOS$^+$ Bcl6$^+$）を有し，濾胞性ヘルパーT細胞（follicular helper T cells，Tfh）と呼ばれている[13]．これは，T-B境界領域で抗原特異的B細胞に結合したヘルパーT細胞の一部がTfhへと分化し，CXCR5（B細胞が発現するケモカインCXCL13の受容体）を介して胚中心内へ移動するものと考えられている．

最近，SLE様の自己免疫病態を発症するある種の遺伝子変異マウスモデルを用いた研究から，Tfhの制御異常がその活発な「自発的」胚中心反応と自己免疫病態発症に関与していることが示唆されている[14,15]．他方これまで述べてきたように，加齢や白血病，SLEなどの病態に伴い様々なテンポで出現増加するTsenも主として胚中心に局在し，濾胞性T細胞の範疇に属する．従ってTsenとTfhの異同が問題となる．両者は全体として非常に類似した表面形質および遺伝子発現パターンを示し，いずれも胚中心形成に必要なBcl6遺伝子欠質マウスでは発生しない．しかし，いくつかの点で両者は明らかに異なった特性を示す．第一に，TsenとTfhはサイトカイン産生および応答性において明らかに異なる機能を有する．第二に，Tfh応答は外来（非自己）抗原の免疫に伴う胚中心反応で認められるのに対し，Tsen応答は，専ら加齢や特定の病態に伴う「自発性」胚中心反応に伴って選択的に誘導される（**図3**）．たとえば，強力なBCGワクチンによりTfh応答は起こるがTsen応答は誘導されない．第三に，Tfhの発生は成熟B細胞を欠質するμMTトランスジェニックマウスでは認められないが，Tsenの発生はB細胞の存在に依存しないことがわかっている．興味深いことに，非自己タンパク抗原（たとえば鶏アルブミンOVA）に対する特異的TCR

（OT-II）のみを発現するトランスジェニック（モノクローナルT細胞）マウスでは，いかなる状況でもTsenの発生は認められない[3]．この結果は，Tsenの発生はTCRレパートリーあるいは特異性に依存することを強く示唆しているように思われる．SLEは，極めて多様な自己抗原（とくにヌクレオゾーム関連核内タンパク）に対するT細胞の出現を特徴とするし，慢性白血病（基本的には変異自己細胞である）においてもしばしば自己反応性T細胞の出現が認められる．これらの点を総合すると，Tsenは自己反応性のT細胞に由来すると考えることができるかも知れない．もしこの仮説が正しければ，Tsenのユニークな機能的性状（TCRを介するクローン性増殖能および通常の免疫応答誘導性サイトカイン産生能の欠質）は，自己応答性免疫反応の回避経路（default pathway）と考えることができるかも知れない．この点は今後の検証課題である．

いずれにせよこれらの結果は，リンパ組織における胚中心反応がその成立要因の違いによって機能的に明らかに異なるタイプの濾胞性T細胞応答を伴いうることを示している．近年ヒトSLE患者の一部では末梢血中に濾胞性T細胞の形質をもつCD4 T細胞が検出され，それが腎臓など諸臓器での炎症病変の有無に有意に相関することが報告されているし，我々も老齢個体やSLEマウスでは二次リンパ組織に限らず骨髄や末梢血においてもTsenが検出されることを観察している[3]．これは濾胞性T細胞の少なくとも一部は循環系を介して他組織へ移動しうることを示唆している．異なる機能の濾胞性T細胞の発生機構，胚中心反応における役割およびその動態と運命の解明は，外来病原体に対する免疫応答のみならず，加齢やがん，自己免疫性慢性炎症性疾患などの病態の理解とその制御に新しい手がかりを与えるものと考えられる．

おわりに

個体レベルでの老化事象は極めて多義的であり複雑である．筋骨格系などある種の組織の老化は主たる構成細胞の細胞老化の進行とそれらの蓄積による組織機能劣化として一義的に捕らえられうる[4]．しかし，いわゆる免疫老化事象はむしろ加齢に伴う免疫応答様式の変容と理解する方が正しいかも知れない．免疫老化事象に深く関与しうる細胞として我々はTsenというユニークなT細胞を同定してきた．Tsenは若齢期には存在しないが加齢とともに直線的に漸増し老齢期には優位を占めるにいたるT細胞集団であり，獲得免疫の本質ともいうべき抗原特異的クローン増幅と活性化に基づく応答機能を欠く一方で，強い恒常性増殖能を有し専らOPNに代表される炎症性因子を産生しうる．さらにTsenと同等のT細胞集団は白血病細胞のリンパ組織への浸潤や全身性自己免疫病に伴って胚中心反応に付随して急速に増加し，テンポと程度の差はあれ免疫老化に共通する免疫応答性の基調を形成しているように思われる．このように考えると，免疫老化は長い時間軸でのリンパ組織における内的侵襲（変異細胞の出現や恒常的な核内自己抗原への暴露など）への持続的な応答とそれに適応した免疫系細胞・組織の恒常性の維持機構の所産ということができるかもしれない．免疫系の恒常性は多様なリンパ系組織の連携と他種類の可動性の高い細胞のダイナミックな相互作用によって維持されており，免疫老化事象のみならず多様な免疫病態の研究もこのようなコンテキストのなかで検討されるべきものであろう．

文献

1）Linton, P.J. & Dorshkind, K.（2004）*Nature Immunol*., **5**, 133–139.
2）Sprent, J. & Surh, C.D.（2011）*Nature Immunol*., **12**, 478–484.
3）Shimatani, K., Nakashima, Y., Hattori, M., Hamazaki, Y., & Minato, N.（2009）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*., **106**, 15807–15812.
4）Darren, J., Baker, D.J., Wijshake, T., Tchkonia, T., LeBrasseur, N.K., Childs, B.G., van de Sluis, B., Kirkland, J.L., & van Deursen, J.M.（2011）*Nature*, **479**, 232–236.
5）Ishida, D., Kometani, K., Yang, H., Kakugawa, K., Masuda, K., Iwai, K., Suzuki, M., Itohara, S., Nakahata, T., Hiai, H., Hattori, M., & Minato, N.（2003）*Cancer Cell*, **4**, 55–65.
6）Ishida, D., Su, L., Shinozuka, Y., Tamura, A., Katayama, Y., Kawai, Y., Wang, S.-F., Taniwaki, M., Hamazaki, Y., Hattori, M., & Minato, N.（2006）*Immunity*, **24**, 417–427.
7）Minato, N., Kometani, K., & Hattori, M.（2007）*Adv. Immunol*., **93**, 229–264.
8）Tanaka, H., Tamura, A., Hattori, M., Sekai, M., Hamazaki, Y., & Minato, N.（2011）*Cancer Sci*., **102**, 784–791.
9）Ishida, D., Yang, H., Masuda, K., Uesugi, K., Kawamoto, H., Hattori, M., & Minato, N.（2003）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*., **100**, 10919–10924.
10）Grivennikov, S.I., Greten, F.R., & Karin, M.（2010）*Cell*, **140**, 883–899.
11）McAllister, S.S., Gifford, A.M., Greiner, A.L., Kelleher, S.P., Saelzler, M.P., Ince, T.A., Reinhardt, F., Harris, L.N., Hylander, B.L., Repasky, E.A., & Weinberg, R.A.（2008）*Cell*, **133**, 994–1005.
12）Kasagi, S., Kawano, S., Okazaki, T., Honjo, T., Morinobu, A., Hatachi, S., Shimatani, K., Tanaka, Y., Minato, N., & Kumagai, S.（2010）*J. Immunol*., **184**, 2337–2347.
13）Crotty, S.（2011）*Annu. Rev. Immunol*., **29**, 621–663.
14）Vinuesa, C.G., Sanz, I., & Cook, M.C.（2009）*Nature Rev. Immunol*., **9**, 845–857.
15）Kim, H.-J., Verbinnen, B., Tang, X., Lu, L., & Cantor, H.（2010）*Nature*, **467**, 328–332.