

非古典的 MHC クラス I 分子の構造と機能

梶川 瑞穂¹, 笠原 正典²

主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex : MHC) クラス I 分子は、古典的クラス I 分子 (クラス Ia 分子) と非古典的クラス I 分子 (クラス Ib 分子) に大別される。前者は CD8⁺T 細胞に抗原ペプチドを提示する膜タンパク質であり、生体がウイルス感染細胞やがん細胞を排除するうえで中心的な役割を果たしている。これに対して、非古典的クラス I 分子は古典的クラス I 分子よりはるかに分子種が多く、その機能も多様である。特殊な抗原提示機能を有するもの、ナチュラルキラー細胞の活性を制御するもの、Fc レセプターとして機能するもの、脂質代謝や鉄輸送など免疫とは無関係な生体過程に関与するものなどが知られている。本稿では、ヒトとマウスの非古典的クラス I 分子に焦点を当てて、最近の知見を紹介する。

1. はじめに

MHC 分子は 1936 年に Peter A. Gorer により、移植片の生着の成否を支配する移植抗原として発見された。移植という非生理的な現象の解析によって発見されたため、MHC 分子が本来何のために存在するのかは長らく謎であったが¹, Benacerraf, McDevitt, Zinkernagel, Doherty らの先駆的研究により、T 細胞レセプター (T cell receptor : TCR) に抗原 (ペプチド断片) を提示する役割を担っていることが明らかになった。

MHC 分子にはクラス I 分子とクラス II 分子がある¹。クラス II 分子は、樹状細胞、マクロファージ、B 細胞などのプロフェッショナル抗原提示細胞に発現され、主として

エンドサイトーシスによって取り込まれた外来性タンパク質由来のペプチド断片を CD4⁺T 細胞 (ヘルパー T 細胞) に提示する。これに対し、クラス I 分子は基本的にすべての有核細胞に発現される膜タンパク質であり、細胞質でプロテアソームによって産生されたペプチド断片を、CD8⁺T 細胞 (細胞傷害性 T 細胞) に提示する (図 1a)。クラス I 分子による抗原提示は、異常なタンパク質を産生する細胞 (ウイルス感染細胞やがん細胞) を除去する上で重要な役割を果たしている²。

通常、クラス I 分子と言うと、このような教科書的な抗原提示能を持った分子 (ヒトでは HLA-A/B/C 分子、マウスでは H2-K/D/L 分子) を指すが、実際には、他にも数多くのクラス I 分子が存在する。両者を区別するために、前者を古典的クラス I 分子またはクラス Ia 分子と呼び、後者を非古典的クラス I 分子またはクラス Ib 分子と呼んでいる³。

非古典的クラス I 分子は古典的クラス I 分子より、はるかに分子種に富み、その機能も多様である。本稿では、クラス Ib 分子を主題として、最近の知見を紹介する。なお、本稿では、簡略化のため、古典的クラス I 分子をクラス Ia 分子、非古典的クラス I 分子をクラス Ib 分子と呼ぶことにする。

¹九州大学生体防御医学研究所ワクチン開発構造生物学分野 (〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1)

²北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野 (〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目)

Structure and function of non-classical MHC class I molecules

¹Mizuho Kajikawa (Division of Structural Biology, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan)

²Masanori Kasahara (Department of Pathology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, North 15 West 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan)

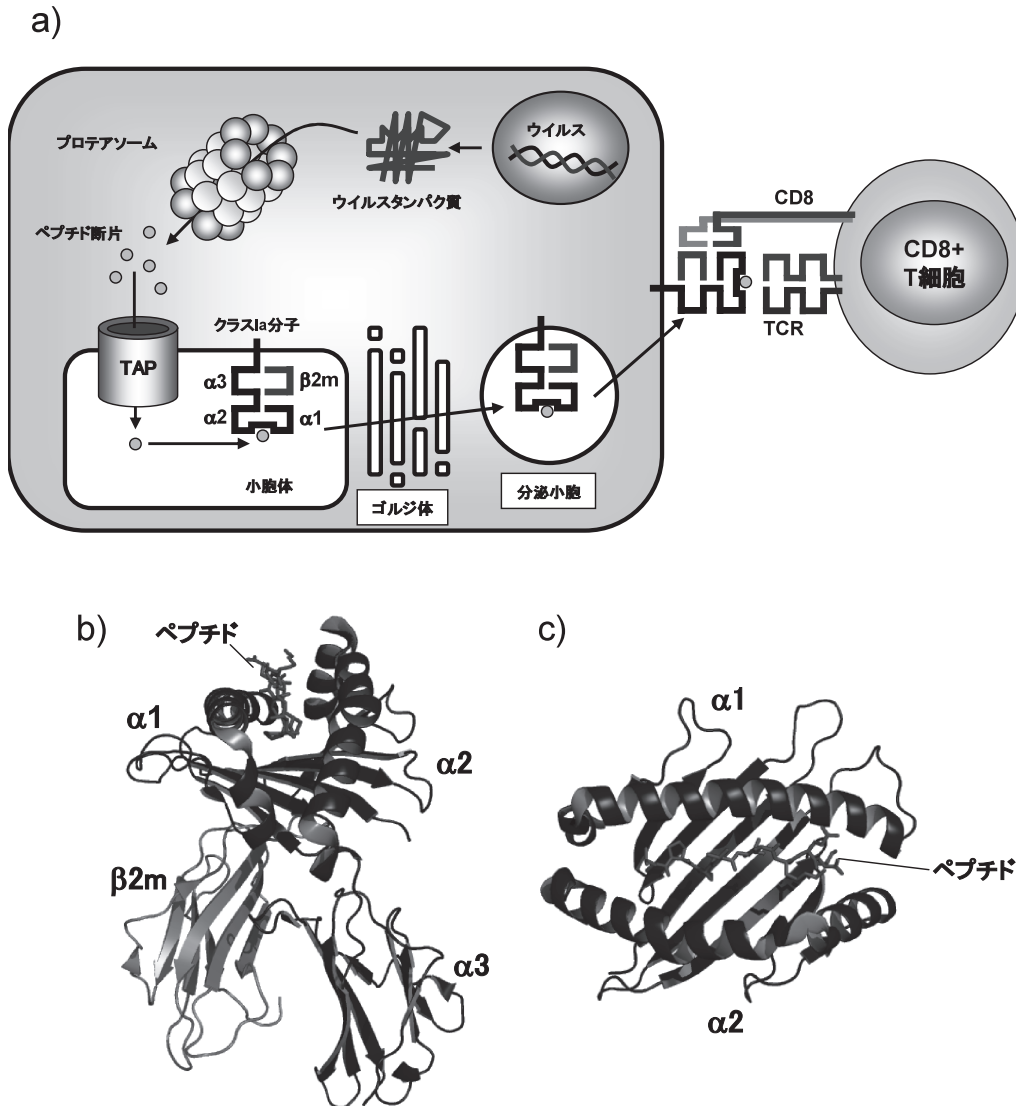


図1 クラス Ia 分子の機能と構造

a) クラス Ia 分子による抗原提示. プロテアソームによって産生されたペプチド断片は TAP (transporter associated with antigen processing) を介して小胞体内に入り, クラス Ia 分子に結合する. ペプチド断片を結合したクラス Ia 分子は細胞表面へ移送され, CD8⁺T 細胞の TCR にペプチド断片を提示する. 正常細胞では, クラス Ia 分子に結合するペプチド断片はすべて自己タンパク質由来であるが, ウイルス感染細胞やがん細胞ではウイルスタンパク質やがん遺伝子産物に由来する非自己ペプチド断片が結合する. 非自己ペプチド断片を結合したクラス Ia 分子は CD8⁺T 細胞を活性化する. b) クラス Ia 分子の立体構造 (側面図). HLA-B 分子 (1E27) の細胞外領域の構造を示す. c) ペプチド結合溝の構造 (上面図). α ヘリックスによって形成される溝に結合したペプチド断片が TCR に提示され, 免疫反応が誘導される. (本稿で示す立体構造図はすべて Protein Data Bank に登録されているものを利用してゐる. 4 桁の PDB 登録番号は構造を示した分子名の後にかっこ書きで付した.)

2. クラス Ia 分子の構造

クラス Ia 分子は約 40 kDa の α 鎖と約 10 kDa の β 2 microglobulin (β 2m) から成る二量体である (図 1b). α 鎖は各~95 個のアミノ酸から成る 3 個の細胞外ドメイン (α 1, α 2, α 3) と膜貫通領域および細胞内領域から成る. α 3 ドメインと β 2m は膜近位ドメインと呼ばれ, 構造的に

は免疫グロブリンの定常部 (C ドメイン) と類似している. α 1, α 2 ドメイン (膜遠位ドメイン) は逆平行 β シートの上に 2 本の α ヘリックスが平行に載った構造をしている. α ヘリックス間につくられた溝には, 8~10 残基程度のペプチド断片が結合する (図 1c). ペプチド断片はクラス Ia 分子の安定性を維持するために不可欠であり, ペプチド断片なしでは, クラス Ia 分子は細胞表面にほとんど発現さ

れなくなる。

クラス Ia 分子には、膨大な数のアレルが存在し、集団レベルで著しい多型性が認められる。アレル間で異なるアミノ酸残基の分布を見ると、そのほとんどはペプチド結合溝の周囲に集中している。これは、この領域のアミノ酸置換がクラス Ia 分子に結合するペプチド断片の種類（レパトア）を変化させることと密接に関係している。すなわち、クラス Ia 分子に多くのアレルがあればあるほど、集団レベルで T 細胞に抗原提示される抗原の種類は増大し、集団全体が特定の病原体に感受性となる確率は低下する。したがって、クラス Ia 分子の多型は種の存続に有利と考えられる。

クラス Ia 分子は CD8⁺T 細胞に抗原を提示する他、ナチュラルキラー（natural killer：NK）細胞のレセプターとも相互作用し、NK 細胞の活性を制御する。HLA-A/B/C 分子と相互作用する NK レセプターは KIR（killer immunoglobulin-like receptor）である。KIR もクラス Ia 分子の膜遠位ドメインに結合するが、その接触面は TCR とクラス Ia 分子の接触面とオーバーラップはするものの、異なっている⁴⁾。

3. クラス Ib 分子の種類と特徴

表 1 にヒトとマウスの主なクラス Ib 分子を示す。クラス Ib 分子の機能は抗原提示に留まらず多様であること、

表 1 ヒトとマウスの主なクラス Ib 分子

タンパク質名	ヒト遺伝子の名称と染色体局在	マウス遺伝子の名称と染色体局在	β2m との会合	相互作用する分子	結合低分子	機能
グループ 1 CD1	<i>CD1A</i> , <i>CD1B</i> , <i>CD1C</i> 1q22-q23	オーソログ遺伝子は欠損	あり	αβTCR	外来性糖脂質	T 細胞への微生物糖脂質の提示
グループ 2 CD1	<i>CD1D</i> 1q22-q23	<i>CD1d1</i> , <i>CD1d2</i> 3	あり	V14α/V24αTCR	内在性糖脂質 外来性糖脂質	NKT 細胞の活性化
MR1	<i>MR1</i> 1q25.3	<i>Mr1</i> 1	あり	TCR ?	ペプチド ?	MAIT 細胞の活性化
NKG2D リガンド	<i>MICA</i> , <i>MICB</i> 6p21.3(HLA 複合体) <i>ULBP1-4</i> , <i>RAET1G</i> , <i>RAET1EL</i> 6q25	オーソログ遺伝子は欠損 <i>Raet1a-e</i> , <i>H60a-c</i> , <i>Ulbp1</i> 10	なし	NKG2D	なし	NK, γδ T, CD8 ⁺ αβ T 細胞などの活性化
HFE	<i>HFE</i> 6p21.3(HLA 複合体)	<i>Hfe</i> 13	あり	トランスフェリンレセプター	なし	鉄の輸送調節
Zn-α2-glycoprotein (ZAG)	<i>AZGP1</i> 7q22	<i>Azgp1</i> 5	なし	PIP	脂肪酸 ?	脂肪異化
Neonatal Fc receptor of IgG (FcRn)	<i>FCGRT</i> 19q13.3	<i>Fcgrt</i> 7	あり	IgG	なし	IgG の輸送と血中濃度調節
Endothelial protein C receptor (EPCR)	<i>PROCR</i> 20q11.2	<i>Procr</i> 2	なし	プロテイン C	リン脂質	抗凝固作用と抗炎症作用
HLA-E (ヒト) Qa-1 (マウス)	<i>HLA-E</i> 6p21.3(HLA 複合体)	<i>H2-T23</i> 17 (<i>H2</i> 複合体)	あり	CD94/NKG2A, CD94/NKG2C	MHC クラス I シグナルペプチド由来ペプチド	NK 細胞の活性調節
HLA-F	<i>HLA-F</i> 6p21.3(HLA 複合体)	オーソログ遺伝子は欠損	あり	LILRB1 ?, LILRB2 ?	?	NK 細胞の活性調節 ?
HLA-G	<i>HLA-G</i> 6p21.3(HLA 複合体)	オーソログ遺伝子は欠損	あり	LILRB1, LILRB2, KIR2DL4 ?	ペプチド	NK 細胞の活性抑制
H2-M3	オーソログ遺伝子は欠損	<i>H2-M3</i> 17 (<i>H2</i> 複合体)	あり	αβTCR	N-ホルミル化ペプチド	細菌由来ペプチドの提示
H2-Mv	オーソログ遺伝子は欠損	<i>H2-M1</i> , <i>H2-M10</i> 17 (<i>H2</i> 複合体)	あり	V2R フェロモン受容体 ?	?	フェロモン受容関連 ?
MILL	オーソログ遺伝子は欠損	<i>Mill1</i> , <i>Mill2</i> 7	あり	?	なし ?	?
blastocyst MHC	オーソログ遺伝子は欠損	<i>H2-B1</i> 17 (<i>H2</i> 複合体)	あり	?	?	NK 細胞の活性抑制 ?
TL antigen	オーソログ遺伝子は欠損	<i>H2-T3</i> 17 (<i>H2</i> 複合体)	あり	CD8αα ホモダイマー	なし ?	IEL の活性制御 ?

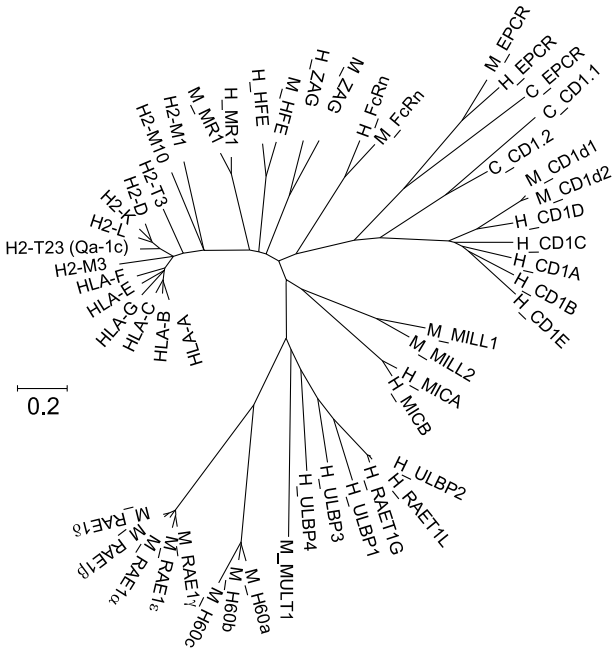


図2 クラスIファミリーの系統樹

MHCでコードされる分子は、名前がHLA(ヒト)またはH2(マウス)で始まる。HLA-A/B/C, H2-K/D/LはクラスIa分子である。分子名に先立つH, M, Cは、それぞれヒト、マウス、ニワトリの分子を指す。系統樹はアミノ酸を用いて近隣結合法により作成した。

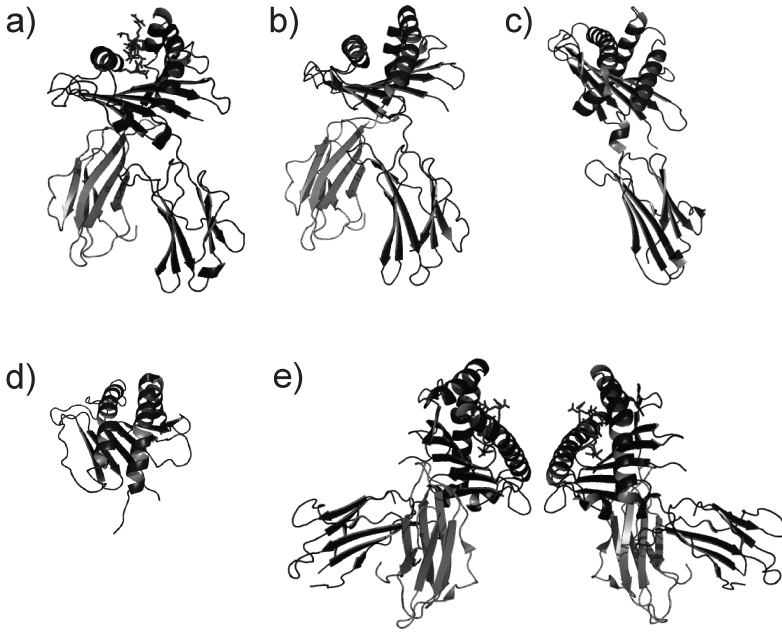


図3 クラスIb分子の構造のバリエーション

a) HLA-E (1MHE)：本分子は α 鎖と β 2mから構成され、ペプチド断片を結合している。このタイプのクラスIb分子には、HLA-G, H2-M3, CD1a-d(ただし、CD1は糖脂質を結合)などがある。b) HFE (1A6Z)：本分子では、クラスIa分子のペプチド結合溝に相当する部分が狭小化しており、溝は空である。このようなタイプのクラスIb分子には、FcRn, H2-Mvなどがある。c) MICB (1JE6)：本分子は α 3ドメインを有するが、 β 2mと会合していない。このようなタイプのクラスIb分子には、MICA, ZAGなどがある。d) RAE-1 β (1JFM)：本分子は α 1, α 2ドメインのみから成る。RAE-1ファミリーの他のメンバー、ULBPファミリーのメンバー、H60a-c, EPCRなどがこのタイプである。e) HLA-G (2D31)：本分子は分子間ジスルフィド結合により、二量体を形成する。

また、その多くはMHC領域外でコードされていることがわかる。図2にクラスI分子の系統樹を示す。クラスIa分子はクラスIファミリーの一角を占めるに過ぎず、クラスI分子の大部分はクラスIbの範疇に属することがわかる。

クラスIb分子の基本構造はクラスIa分子のそれと類似している(図3)。しかし、 β 2mと結合しないもの、 α 1, α 2ドメインのみから成り、 α 3ドメインを欠くもの、二量体を形成するものなどもあり、構造上のバリエーションが認められる。また、クラスIa分子のペプチド結合溝相当

部分に特殊なペプチド断片を結合するもの、糖脂質を結合するもの、さらには2本のヘリックスによって形成される間隙が狭く何も結合していないものなどが存在する(図4)。細胞膜との結合様式も一様ではない。クラスIb分子の多くは膜貫通領域を持つが、中にはGPI (glycosylphosphatidyl inositol) アンカーを介して膜に結合するものもあり、さらには可溶性のものも存在する。クラスIb分子が多様な機能を発揮するのは、構造がバリエーションに富んでいるためと考えられる。また、クラスIa分子が基本的にすべての有核細胞の表面に豊富に発現されているのに

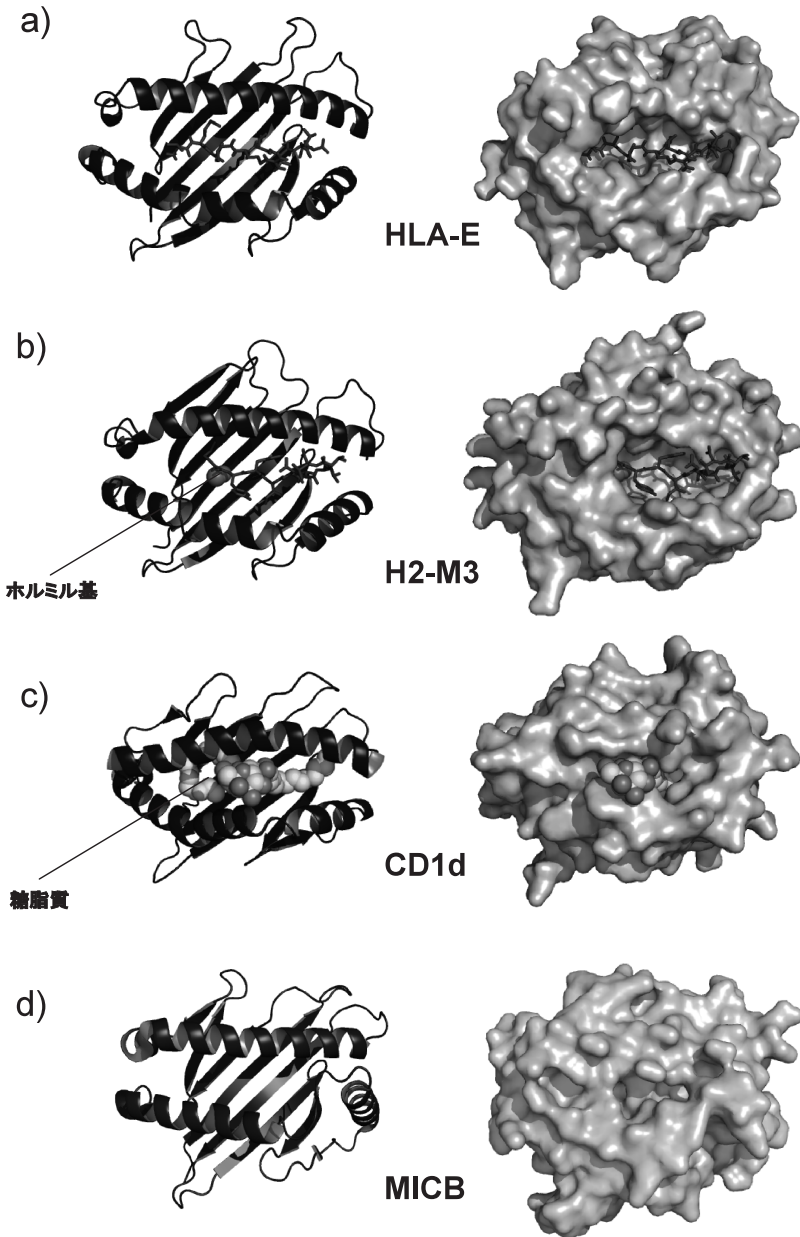


図4 $\alpha 1$, $\alpha 2$ ドメインに存在する溝に結合するリガンドの多様性

a) HLA-E (1MHE) はクラス Ia 分子のように広いペプチド結合溝を持ちペプチド断片を結合する。b) H2-M3 (1MHC) に結合するペプチド断片は N 末端のアミノ基がホルミル化されている。c) CD1d (2PO6) の溝は糖脂質のアシル鎖を結合できるように疎水性アミノ酸から成る。d) MICB (1JE6) は低分子を結合していない。

対して、クラス Ib 分子の発現レベルは一般に低く、しかも、限定された組織に特異的に発現されていたり、生理的な条件下ではほとんど発現されていないが、何らかの刺激によって発現が誘導されたりする。また、一般的に多型性に乏しいこともクラス Ib 分子の特徴である。これは集団レベルで可能な限り多様な抗原に应答できるようにするため、クラス Ia 分子が進化の過程で膨大な多型性を獲得したことと大きく異なる点である。以下、クラス Ib 分子を機能ごとに分類し、それぞれについて概説する。

a) ペプチド断片を提示するか、すると推定されているクラス Ib 分子
ペプチド断片を提示することが証明されている分子とし

ては、HLA-E, HLA-G, H2-M3 などがあり、ペプチド断片の提示が強く疑われる分子としては、MR1 (MHC class I-related protein 1) がある。機能的には NK レセプターの活性を制御するか、特殊なペプチド断片を TCR に提示する。構造的には、いずれも $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ ドメインを有し、 $\beta 2m$ と会合している。

HLA-E 分子は他のクラス I 分子のシグナルペプチドを結合し⁵⁾、NK 細胞のレクチン様レセプター NKG2 と結合する⁶⁾。NKG2 ファミリーには、活性型の NKG2C や抑制型の NKG2A などがあり、それぞれレクチン様分子 CD94 とヘテロ二量体を形成し、活性型及び抑制型の NK レセプターとして機能している。HLA-E はこれら活性型、抑制型双方のレセプターによってペプチド依存的に認識される

(たとえば、HLA-G由来のシグナルペプチド断片を結合したHLA-Eは活性型レセプターに認識される)ことから、提示するペプチド断片の種類によってNK細胞の活性制御を行っていると考えられている⁷⁾。マウスには遺伝学的にHLA-Eに対応する分子(遺伝的オースログ)は存在しないが、Qa-1が機能相同分子(機能的ホモログ)として働いている⁸⁾。

HLA-GはクラスIa分子が発現されていない胎盤で発現されるクラスIb分子であり、 $\beta 2m$ と会合し、ペプチド断片を結合している。しかし、その機能はT細胞の活性化ではなく、NK細胞表面の抑制型レセプターLILRB1およびLILRB2に結合し、NK細胞の活性を抑制することにある⁹⁾。また、HLA-GはCD8に結合することによって、 $CD8^+$ T細胞の活性化抑制にも関与する^{9,10)}。これらの抑制効果により、HLA-Gは母体のNK細胞や $CD8^+$ T細胞によって胎児が障害されることを防いでいる。HLA-Gの一部は生体内でCys42を介してホモ二量体を形成している(図3)。二量体は単量体に比較して相互作用分子に対する親和性が著しく高いため、二量体化によってより効果的な抑制効果が達成されると考えられる¹¹⁾。マウスにはHLA-Gの遺伝的オースログは存在しないが、後述するblastocyst MHCが機能的ホモログの候補として挙げられている。

マウスのH2-M3は、N末端がホルミル化されたペプチド(N-ホルミル化ペプチド断片)を $CD8^+$ T細胞に提示する¹²⁾。細菌などの原核細胞で合成されるタンパク質のN末端メチオニンはアミノ基がホルミル化されるが、H2-M3はこのようなN末端由来ペプチド断片を特異的に結合してT細胞に提示することで、感染防御に貢献している¹³⁾(図4)。ちなみに、N-ホルミル化ペプチド断片を提示するクラスIb分子はヒトでは同定されていない。

MR1はげっ歯類から霊長類まで高度に保存された配列を持っている¹⁴⁾。クラスIa分子と配列的に近縁であり(図2)、 $\beta 2m$ と会合することから¹⁵⁾、クラスIa分子と類似した立体構造を持つと推定される。腸管粘膜固有層に局在する特殊なT細胞であるMAIT細胞(mucosal-associated invariant T cells)がMR1によって選択と拘束を受けることが知られている¹⁶⁾。さらにMR1はMAIT細胞上のレセプターによって認識されることも明らかにされている¹⁷⁾。1) TAPやタパシンと小胞体内腔で結合している、2) *MR1*遺伝子を単独で培養細胞に導入しても細胞表面にはほとんど発現されない、3) MR1のペプチド結合溝相当領域を改変するとMAIT細胞を刺激する能力が失われる、などの実験事実から、MR1はMAIT細胞特異的なTCRに特殊なペプチド断片を提示しているのではないかと推測されている^{18,19)}。

b) 糖脂質を抗原提示するクラスIb分子

このカテゴリーに属するCD1は複数のメンバーを擁するファミリーを形成し、グループ1とグループ2に大別される²⁰⁾。ヒトは両グループのCD1分子を持っているが、マウスではグループ1に属するCD1分子が欠損しており、またウシでは逆にグループ2に属するCD1分子が欠損している²¹⁾。グループ1に属するCD1分子(ヒトのCD1a, CD1b, CD1c)は微生物由来糖脂質(結核菌の膜成分であるミコール酸など)を多様なTCRを発現するT細胞に提示することにより、感染防御に寄与している。他方、グループ2に属するCD1dは、外来性の糖脂質ではなく、主に自己糖脂質を結合してNKT細胞上のTCRに提示し、NKT細胞の活性を制御していると考えられている²²⁾(図5)。NKT細胞は細胞表面にNKレセプターのほかにTCRを発現するリンパ球であり、腫瘍免疫や感染免疫に関与している。NKT細胞に発現するTCR α 鎖はヒトではV α 14、マウスではV α 24に限定され、 β 鎖のバリエーションもほとんど見られない。CD1d分子はV α 14/V α 24TCRのリガンドとして機能する。CD1dは、海綿由来する α -ガラクトシルセラミド(α -GalCer)などの外来性糖脂質を結合し、V α 14/V α 24TCRを介してNKT細胞を活性化する²³⁾(図5)、CD1dの内在性リガンドとして働く自己糖脂質の本体は不明である。最近、CD1dの内在性リガンドとしてリソソーム由来のイソグロボトリヘキソシルセラミド(iGb3)が提唱されたが²⁴⁾、1) iGb3は胸腺細胞や樹状細胞では検出されない、2) iGb3合成酵素ノックアウトマウスでもNKT細胞は正常に発生・分化する^{25,26)}などの矛盾点があり、最終的な結論は出ていない。

CD1分子は三つの α ドメインと $\beta 2m$ を有し、全体的なドメイン構造はクラスIa分子とよく似ている(図3)。しかし、2本の α ヘリックスによって形成される溝はクラスIa分子のそれより深く、疎水性のアミノ酸残基によって蔽われており、糖脂質のアシル鎖が結合するのに都合よい構造になっている²⁷⁾(図4)。

c) NK細胞を活性化させるクラスIb分子

クラスIbファミリーには、活性型NKレセプターと相互作用し、NK細胞の活性化を誘導する分子群が存在する。このカテゴリーの分子として最初に同定されたのは、ヒトのMIC(MHC class I-related chain)ファミリーである²⁸⁾。MICファミリーのメンバーであるMICAとMICBはストレス誘導性に発現されることなどから、生体防御に関与しているのではないかと予想されていたが²⁹⁾、実際にNK細胞の活性型レセプターであるNKG2Dのリガンドとして機能することが明らかとなった³⁰⁾。さらにMICファミリーが $\gamma\delta$ T細胞、 $CD8^+$ T細胞を活性化することも明らかになり³¹⁾、MICファミリーの自然免疫系における重要性

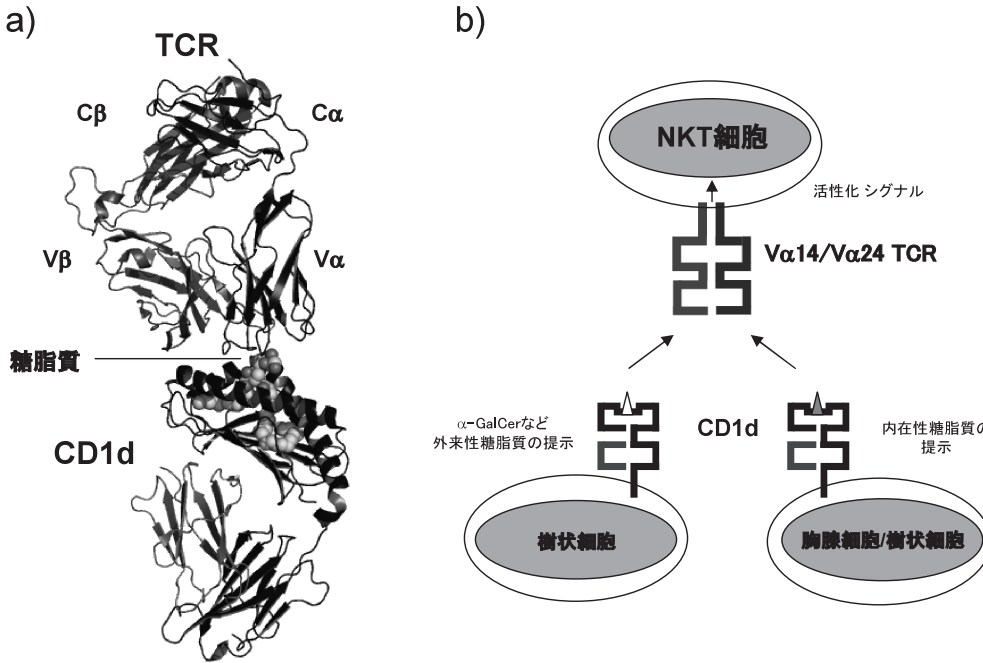


図5 CD1dによるNKT細胞の制御

a) CD1dとTCRの複合体構造(2PO6). CD1d分子は溝に糖脂質を結合し, NKT細胞に特異的に発現するTCRによって認識される. b) CD1d分子は, α -GalCerなどの外来性糖脂質をNKT細胞に提示することにより, NKT細胞を強く活性化する. 平時は, 内在性糖脂質を提示してNKT細胞を微弱に活性化させていると推測されている.

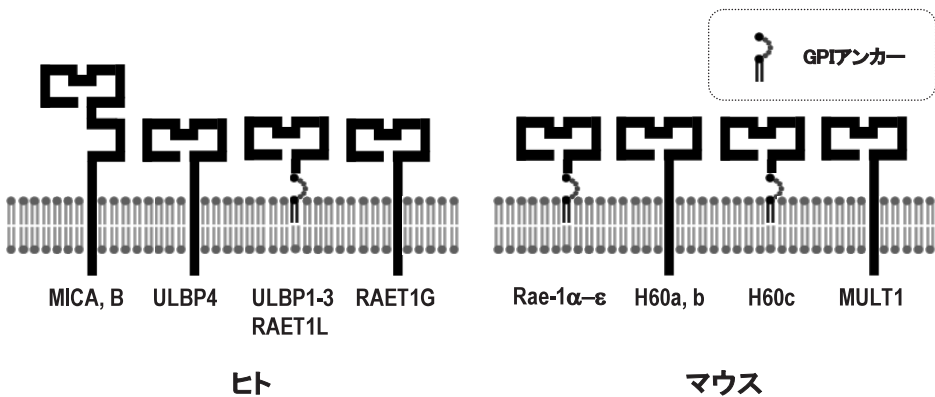


図6 ヒトおよびマウスNKG2Dリガンドの構造

NKG2Dレセプターには複数のリガンドが存在するが, それらはすべてクラスIb分子である. リガンドごとに, NKG2Dに対する結合親和性や発現パターンに差は見られるものの, どのリガンドもNKG2Dを介してNK細胞を活性化する能力を持つ.

が確認された. *MICA*, *MICB* 遺伝子の転写調節領域には熱ショックエレメントが存在しているため, *MIC* 遺伝子の発現は熱ショックをはじめとするさまざまなストレスによって誘導される. 一般に, *MIC* 分子は, 感染細胞やがん細胞での発現が有意に高く, 正常細胞表面にはほとんど発現されていない. 感染やがん化によりストレスを受けた細胞は, *MICA*, *MICB* 分子を発現するようになり, NK細胞によって異常細胞として認識され, 破壊される. 最近, *MIC* ファミリーはmicroRNAにより発現が制御されていることが示された³²⁾. マウスでは, ヒトの*MIC* ファミリーに対応する分子が欠損しており, *RAE-1* ファミリー, *H60* ファミリー, および *MULT1* がNKG2Dのリガンドとして機能している^{33,34)}. これらに対応するヒトNKG2DリガンドはULBP (*RAET1*) ファミリーである³⁵⁾. このように, 単一のレセプターに対して, 複数のリガンドが用意されていることが, NKG2Dシステムの顕著な特徴

である (図6).

構造的には, NKG2Dリガンドとして機能するクラスIb分子は, $\beta 2m$ とは会合せず, *MICA/B* 以外は $\alpha 1$, $\alpha 2$ ドメインのみから成る (図3, 4). また, 膜貫通領域を持つものもあるが, ヒトのULBP1~3とRAET1L, マウスのRae-1ファミリーとH60cはGPIアンカー型タンパク質である (図6). さらに, 膜遠位ドメインの溝にはペプチド断片もそれにかわるリガンドも結合していない. *MICA*, *RAE-1* は, $\alpha 1$, $\alpha 2$ ドメイン上部でNKG2Dと結合する^{36,37)}.

最近, NKG2Dリガンドの発現異常が, ウイルス感染症の慢性化³⁸⁾, がんに対する免疫不応答³⁹⁾, 自己免疫疾患の発症^{40,41)}に密接に関係していることが明らかになった. また, *MICA/MICB* 分子はクラスIb分子の中では例外的に多型性に富んでおり, 特定のアルレルが疾患感受性と関連する可能性が指摘されている⁴²⁾.

d) 免疫機能を有するその他のクラス Ib 分子

抗原提示, NK 細胞の活性調節以外の機能を持つクラス Ib 分子には, FcRn (neonatal Fc receptor of IgG) と EPCR (endothelial protein C receptor) がある。

FcRn は, ヒトでは胎盤を通じた胎児への母体 IgG の輸送に関与する。げっ歯類では生まれてすぐの新生仔において腸管上皮細胞に短期間発現され, 初乳に含まれる母親由来 IgG を新生仔の体内に移行させる働きをしている。また, FcRn のもう一つの重要な機能として, 血中ならびに組織で IgG に結合し, その半減期を延長させることが挙げられる^{43,44)}。本分子は構造的には, 三つの α ドメインを持ち, $\beta 2m$ と会合する。膜遠位ドメインの溝には何も結合していない。多数ある Fc レセプターの中で, クラス Ib ファミリーに属する唯一のメンバーである。一分子の IgG に対して二分子の FcRn が結合する⁴⁵⁾。新合成された FcRn 分子は不変鎖と結合することにより, エンドソームに移送されることが報告されており⁴⁶⁾, クラス II 抗原提示経路との関わりが示唆されている。

EPCR はプロテイン C 抗凝固系で働く, $\alpha 1$, $\alpha 2$ ドメインのみから成るクラス Ib 分子である。プロテイン C は, 血管内皮細胞に発現される EPCR によって捕捉された後, トロンボモジュリンに結合したトロンピンによって限定分解を受け, 活性化プロテイン C となる。活性化プロテイン C は Va および VIIIa 因子を分解・失活化することにより, 血液凝固を抑制する。また, EPCR に結合した活性化プロテイン C は, protease-activated receptor 1 (PAR1) を活性化し, 抗炎症作用を発揮する⁴⁷⁾。EPCR の溝にはリン脂質が結合しており, このリン脂質の存在がプロテイン C との結合に重要であることが示唆されている⁴⁸⁾。

e) 免疫系以外で働くクラス Ib 分子

このタイプのクラス Ib 分子として代表的なのは, HFE, H2-Mv ファミリー, Zn- $\alpha 2$ -glycoprotein (ZAG) である。

HFE 遺伝子は, 全身臓器に鉄が沈着する遺伝性疾患である遺伝性ヘモクロマトーシスの原因遺伝子として同定された。HFE は三つの細胞外ドメイン ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$) を持ち, $\beta 2m$ と会合している。膜遠位ドメインの溝にリガンドは結合していない⁴⁹⁾。HFE は膜遠位ドメインの α ヘリックスでトランスフェリンレセプター (transferrin receptor: TfR) の α ヘリックス構造を認識し, TfR と結合する⁵⁰⁾。十二指腸から血中に取り込まれた鉄はトランスフェリンに結合し骨髄などに運ばれる。トランスフェリンは細胞表面の TfR に結合してエンドサイトーシスされ, トランスフェリンに結合した鉄が細胞内に取り込まれる。HFE はトランスフェリン/TfR 結合の制御に関わっており, 間接的に鉄輸送を制御している。HFE には遺伝性ヘモクロマトーシスに関連するいくつかの変異が知られている。その

うち最も頻度が高いのは, $\alpha 3$ ドメインに位置するシステインがチロシンに置換される C282Y 変異体である。この変異体では, $\alpha 3$ ドメインの構造維持に重要なドメイン内ジスルフィド結合が形成されなくなるため, $\beta 2m$ との会合能力が失われる。これが HFE 分子の不安定化を招き, ヘモクロマトーシスの発症につながると考えられている⁵¹⁾。

マウスの H2-Mv ファミリー (H2-M1, H2-M10 など) は, 鋤鼻器 (フェロモン受容に機能していると考えられている器官) にある神経細胞の微絨毛に, $\beta 2m$ 依存的に発現されている⁵²⁾。H2-Mv ファミリーの機能はよくわかっていないが, やはり鋤鼻器で発現される V2R と呼ばれる G タンパク質共役型複合体 (フェロモンレセプターの一つと考えられている) に結合しているのではないかと考えられている⁵³⁾。H2-M10 の結晶構造解析が行われた結果, H2-Mv は $\beta 2m$ と会合し, $\alpha 1 \sim \alpha 3$ ドメインを持つオーソドックスな構造をとっていることが明らかになった⁵⁴⁾。ペプチド結合溝相当部に何も結合していない状態で結晶化に成功していることから, 生体内でもペプチド断片やそれに代わりリガンドを結合していない可能性が高い。また, H2-Mv ファミリーには α ヘリックス上にアミノ酸多型が認められる。多型残基は溝内部ではなく, α ヘリックスの上側に集中していることから⁵⁴⁾, 上側領域が他分子との相互作用に関わっていると推測される。

ZAG はヒト血漿中に可溶性分子として発見されたクラス Ib 分子であり, $\beta 2m$ もペプチド性のリガンドも結合しない。しかし, 結晶構造解析の結果, ペプチド結合溝相当部位に結晶化試薬に含まれていたポリエチレングリコールが結合していたことから⁵⁵⁾, 生体内でも何らかの疎水性の分子が結合している可能性が推測されている。ZAG は血漿のみならず様々な体液に存在しており, 乳がん, 前立腺がんなどで発現が亢進する。脂肪組織からの脂質動員の他, 受精への関与が推測されている⁵⁶⁾。ZAG と直接結合するタンパク質として報告されているのは現在のところヒト精漿の prolactin-inducible protein (PIP) のみである。PIP の立体構造が $\beta 2m$ と似ており, 向きは異なるものの, $\beta 2m$ の代わりともいべき位置で ZAG に結合することは興味深い⁵⁷⁾。

f) 機能未知のクラス Ib 分子

2002 年に筆者らのグループが最初に記載した MILL (MHC class I-like located near the leukocyte receptor complex) は, MILL1, MILL2 の二つのメンバーからなるクラス Ib 分子で, 配列的には MICA, MICB と最も相似性が高い⁵⁸⁾。MILL ファミリーはげっ歯類には存在するが, ヒトでは欠失している⁵⁹⁾。逆に, げっ歯類では MICA, MICB 分子が欠失している。このため, 当初, MILL がヒト

MICA, MICB の機能的ホモログである可能性が想定されたが、この可能性はその後否定された。MILL1, MILL2 は三つの細胞外ドメイン ($\alpha 1 \sim \alpha 3$) と $\beta 2m$ を持ち、GPI で細胞表面に結合している。細胞表面への移行が TAP 機能に依存しないことから、ペプチド性のリガンドを結合しないと考えられ、その機能はペプチド断片の提示ではないと推測される⁶⁰⁾。最近、創傷治癒に関与している可能性、細胞代謝に関与する可能性が指摘された⁶¹⁾。

胚盤胞 (blastocyst) および子宮に発現する blastocyst MHC は、ヒトには遺伝的オースログが存在しないマウスのクラス Ib 分子である。 $\alpha 1 \sim \alpha 3$ ドメインまでを持つ bc1 と、 $\alpha 2$ ドメインを欠くスプライシングバリエント bc2 が報告されている。bc1 の細胞表面発現は $\beta 2m$ 依存的であり⁶²⁾、TAP 依存的でもあることから⁶³⁾、 $\beta 2m$ と会合し、ペプチド断片を結合することが示唆されている。また、組織発現パターンの類似性からも、マウスにおける HLA-G の機能的ホモログである可能性が考えられている。さらに、bc2 が HLA-G のスプライシングバリエント HLA-G2 と同様のドメイン構造であることも興味深い点である。HLA-G は先述のように免疫担当細胞に抑制性のシグナルを入れるが、blastocyst MHC も NK 細胞に抑制性のシグナルを入れることが報告されている⁶³⁾。

H2-T 領域でコードされるマウス TL (thymic leukemia) 抗原は腸管上皮細胞に発現されている。TL は腸管上皮細胞間リンパ球、特に、CD8 $\alpha\alpha$ を発現する $\alpha\beta$ T 細胞⁶⁴⁾ と $\gamma\delta$ T 細胞⁶⁵⁾ によって認識される。構造的には、ペプチド結合溝が狭いため、ペプチド性のリガンドは結合できないと考えられている⁶⁶⁾。

4. クラス Ib 分子の進化と起源

a) クラス Ib ファミリーの進化的な特徴

クラス Ib ファミリーの特徴として、まず挙げられるのは、柔軟性、可塑性に富むということである。クラス Ib ファミリーのメンバーが多様な免疫機能を担い、さらには、非免疫機能まで持ちうるのは、実に進化の妙である。これは、クラス I 分子の構造が多目的に転用可能な融通のきくものであることを物語っている。

他の特筆すべき特徴としては、種を越えての保存性が概して低いことが挙げられる。ヒトには存在するがマウスには存在しない遺伝子や、その逆のパターンを示す遺伝子が少なからず存在する (表 1)。この現象は、多くの場合、哺乳類の共通祖先の段階で存在していた遺伝子が、種分化の過程で選択的に失われたことで説明できる。また、すでに述べたように、遺伝的オースログは存在しなくても、機能的ホモログが存在する場合がある。ヒトの HLA-E 分子とマウスの Qa-1 分子がその例である。これらの特徴は、各生物種のクラス Ib 分子が臨機応変に進化してきたこと

を示唆している。

b) クラス Ib 分子の起源

クラス Ia 分子が顎を有するすべての脊椎動物の綱 (哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、硬骨魚類、軟骨魚類) に存在するのに対し、表 1 に示したクラス Ib 分子の大部分は哺乳類だけに存在する^{67, 68)}。哺乳類以外で存在が確認されているクラス Ib 分子は、最近、ニワトリに存在することが確認された CD1 と EPCR のみである (図 2⁶⁹⁻⁷²⁾)。非哺乳類では、クラス Ib 分子の機能的解析がなされていないため、非哺乳類に哺乳類クラス Ib 分子の機能的ホモログが存在するか否かは不明である。鳥類、両生類、硬骨魚類では数多くのクラス Ib 遺伝子が同定されているが、その多くは各綱の動物で独立に誕生したものである可能性が高い。

5. おわりに

ヒトとマウスのゲノム解読が終了し、これらの生物種に存在するクラス Ib 分子の全貌が明らかになった。クラス Ib 分子は、免疫学の世界で常にスポットライトを浴びてきたクラス Ia 分子に較べると、地味な脇役的存在であった。しかし、最近になり、急に脚光を浴びるようになった。特に、糖脂質を T 細胞あるいは NKT 細胞に提示する CD1 ファミリー、NKG2D リガンドとして機能するクラス Ib 分子の発見が免疫学に与えたインパクトは大きい。今後、クラス Ib 分子の構造と機能、疾患における役割の解明がさらに進展することが期待される。

文 献

- 1) Murphy, K., Travers, P., & Walport, M. (2008) *Janeway's Immunobiology 7th Edition*, Garland Science, New York.
- 2) Tanaka, K. & Kasahara, M. (1998) *Immunol. Rev.*, **163**, 161-176.
- 3) Rodgers, J.R. & Cook, R.G. (2005) *Nat. Rev. Immunol.*, **5**, 459-471.
- 4) Boyington, J.C., Motyka, S.A., Schuck, P., Brooks, A.G., & Sun, P.D. (2000) *Nature*, **405**, 537-543.
- 5) Braud, V., Jones, E.Y., & McMichael, A. (1997) *Eur. J. Immunol.*, **27**, 1164-1169.
- 6) Sullivan, L.C., Hoare, H.L., McCluskey, J., Rossjohn, J., & Brooks, A.G. (2006) *Trends Immunol.*, **27**, 413-420.
- 7) Braud, V.M., Allan, D.S., O'Callaghan, C.A., Soderstrom, K., D'Andrea, A., Ogg, G.S., Lazetic, S., Young, N.T., Bell, J.I., Phillips, J.H., Lanier, L.L., & McMichael, A.J. (1998) *Nature*, **391**, 795-799.
- 8) Jensen, P.E., Sullivan, B.A., Reed-Loisel, L.M., & Weber, D.A. (2004) *Immunol. Res.*, **29**, 81-92.
- 9) Shiroishi, M., Tsumoto, K., Amano, K., Shirakihara, Y., Colonna, M., Braud, V.M., Allan, D.S., Makadzange, A., Rowland-Jones, S., Willcox, B., Jones, E.Y., van der Merwe, P.A., Kumagai, I., & Maenaka, K. (2003) *Proc. Natl. Acad.*

- Sci. USA*, **100**, 8856–8861.
- 10) Endo, S., Sakamoto, Y., Kobayashi, E., Nakamura, A., & Takai, T. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 14515–14520.
 - 11) Shiroishi, M., Kuroki, K., Ose, T., Rasubala, L., Shiratori, I., Arase, H., Tsumoto, K., Kumagai, I., Kohda, D., & Maenaka, K. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 10439–10447.
 - 12) Pamer, E.G., Wang, C.R., Flaherty, L., Lindahl, K.F., & Bevan, M.J. (1992) *Cell*, **70**, 215–223.
 - 13) Lindahl, K.F., Byers, D.E., Dabhi, V.M., Hovik, R., Jones, E.P., Smith, G.P., Wang, C.R., Xiao, H., & Yoshino, M. (1997) *Annu. Rev. Immunol.*, **15**, 851–879.
 - 14) Hashimoto, K., Hirai, M., & Kurosawa, Y. (1995) *Science*, **269**, 693–695.
 - 15) Yamaguchi, H. & Hashimoto, K. (2002) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **290**, 722–729.
 - 16) Treiner, E., Duban, L., Bahram, S., Radosavljevic, M., Wanner, V., Tilloy, F., Affaticati, P., Gilfillan, S., & Lantz, O. (2003) *Nature*, **422**, 164–169.
 - 17) Huang, S., Gilfillan, S., Cella, M., Miley, M.J., Lantz, O., Lybarger, L., Fremont, D.H., & Hansen, T.H. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 21183–21193.
 - 18) Miley, M.J., Truscott, S.M., Yu, Y.Y., Gilfillan, S., Fremont, D. H., Hansen, T.H., & Lybarger, L. (2003) *J. Immunol.*, **170**, 6090–6098.
 - 19) Hansen, T.H., Huang, S., Arnold, P.L., & Fremont, D.H. (2007) *Nat. Immunol.*, **8**, 563–568.
 - 20) Zajonc, D.M., & Kronenberg, M. (2007) *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **17**, 521–529.
 - 21) Van Rhijn, I., Koets, A.P., Im, J.S., Piebes, D., Reddington, F., Besra, G.S., Porcelli, S.A., van Eden, W., & Rutten, V.P. (2006) *J. Immunol.*, **176**, 4888–4893.
 - 22) Matsuda, J.L., Mallevey, T., Scott-Browne, J., & Gapin, L. (2008) *Curr. Opin. Immunol.*, **20**, 358–368.
 - 23) Borg, N.A., Wun, K.S., Kjer-Nielsen, L., Wilce, M.C., Pellicci, D.G., Koh, R., Besra, G.S., Bharadwaj, M., Godfrey, D.I., McCluskey, J., & Rossjohn, J. (2007) *Nature*, **448**, 44–49.
 - 24) Zhou, D., Mattner, J., Cantu, C., 3rd, Schrantz, N., Yin, N., Gao, Y., Sagiv, Y., Hudspeth, K., Wu, Y.P., Yamashita, T., Teneberg, S., Wang, D., Proia, R.L., Levery, S.B., Savage, P. B., Teyton, L., & Bendelac, A. (2004) *Science*, **306**, 1786–1789.
 - 25) Porubsky, S., Speak, A.O., Luckow, B., Cerundolo, V., Platt, F. M., & Grone, H.J. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 5977–5982.
 - 26) Speak, A.O., Salio, M., Neville, D.C., Fontaine, J., Priestman, D.A., Platt, N., Heare, T., Butters, T.D., Dwek, R.A., Trottein, F., Exley, M.A., Cerundolo, V., & Platt, F.M. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 5971–5976.
 - 27) Moody, D.B., Zajonc, D.M., & Wilson, I.A. (2005) *Nat. Rev. Immunol.*, **5**, 387–399.
 - 28) Bahram, S., Bresnahan, M., Geraghty, D.E., & Spies, T. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 6259–6263.
 - 29) Groh, V., Bahram, S., Bauer, S., Herman, A., Beauchamp, M., & Spies, T. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 12445–12450.
 - 30) Bauer, S., Groh, V., Wu, J., Steinle, A., Phillips, J.H., Lanier, L.L., & Spies, T. (1999) *Science*, **285**, 727–729.
 - 31) Wu, J., Groh, V., & Spies, T. (2002) *J. Immunol.*, **169**, 1236–1240.
 - 32) Stern-Ginossar, N., Gur, C., Biton, M., Horwitz, E., Elboim, M., Stanietsky, N., Mandelboim, M., & Mandelboim, O. (2008) *Nat. Immunol.*, **9**, 1065–1073.
 - 33) Cerwenka, A., Bakker, A.B., McClanahan, T., Wagner, J., Wu, J., Phillips, J.H., & Lanier, L.L. (2000) *Immunity*, **12**, 721–727.
 - 34) Takada, A., Yoshida, S., Kajikawa, M., Miyatake, Y., Tomaru, U., Sakai, M., Chiba, H., Maenaka, K., Kohda, D., Fugo, K., & Kasahara, M. (2008) *J. Immunol.*, **180**, 1678–1685.
 - 35) Cosman, D., Mullberg, J., Sutherland, C.L., Chin, W., Armitage, R., Fanslow, W., Kubin, M., & Chalupny, N.J. (2001) *Immunity*, **14**, 123–133.
 - 36) Li, P., Morris, D.L., Willcox, B.E., Steinle, A., Spies, T., & Strong, R.K. (2001) *Nat. Immunol.*, **2**, 443–451.
 - 37) Li, P., McDermott, G., & Strong, R.K. (2002) *Immunity*, **16**, 77–86.
 - 38) Lanier, L.L. (2008) *Nat. Rev. Immunol.*, **8**, 259–268.
 - 39) Waldhauer, I., Goehlsdorf, D., Gieseke, F., Weinschenk, T., Wittenbrink, M., Ludwig, A., Stevanovic, S., Rammensee, H. G., & Steinle, A. (2008) *Cancer Res.*, **68**, 6368–6376.
 - 40) Ogasawara, K., Hamerman, J.A., Ehrlich, L.R., Bour-Jordan, H., Santamaria, P., Bluestone, J.A., & Lanier, L.L. (2004) *Immunity*, **20**, 757–767.
 - 41) Hue, S., Mention, J.J., Monteiro, R.C., Zhang, S., Cellier, C., Schmitz, J., Verkarre, V., Fodil, N., Bahram, S., Cerf-Bensussan, N., & Caillat-Zucman, S. (2004) *Immunity*, **21**, 367–377.
 - 42) Stephens, H.A. (2001) *Trends Immunol.*, **22**, 378–385.
 - 43) Simister, N.E. & Mostov, K.E. (1989) *Nature*, **337**, 184–187.
 - 44) Roopenian, D.C. & Akillesh, S. (2007) *Nat. Rev. Immunol.*, **7**, 715–725.
 - 45) Martin, W.L., West, A.P., Jr., Gan, L., & Bjorkman, P.J. (2001) *Mol. Cell*, **7**, 867–877.
 - 46) Ye, L., Liu, X., Rout, S.N., Li, Z., Yan, Y., Lu, L., Kamala, T., Nanda, N.K., Song, W., Samal, S.K., & Zhu, X. (2008) *J. Immunol.*, **181**, 2572–2585.
 - 47) Riewald, M., Petrovan, R.J., Donner, A., Mueller, B.M., & Ruf, W. (2002) *Science*, **296**, 1880–1882.
 - 48) Oganessian, V., Oganessian, N., Terzyan, S., Qu, D., Dauter, Z., Esmon, N.L., & Esmon, C.T. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 24851–24854.
 - 49) Lebron, J.A., Bennett, M.J., Vaughn, D.E., Chirino, A.J., Snow, P.M., Mintier, G.A., Feder, J.N., & Bjorkman, P.J. (1998) *Cell*, **93**, 111–123.
 - 50) Parkkila, S., Waheed, A., Britton, R.S., Bacon, B.R., Zhou, X. Y., Tomatsu, S., Fleming, R.E., & Sly, W.S. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 13198–13202.
 - 51) Feder, J.N., Tsuchihashi, Z., Irrinki, A., Lee, V.K., Mapa, F.A., Morikang, E., Prass, C.E., Starnes, S.M., Wolff, R.K., Parkkila, S., Sly, W.S., & Schatzman, R.C. (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**, 14025–14028.
 - 52) Loconto, J., Papes, F., Chang, E., Stowers, L., Jones, E.P., Takada, T., Kumanovics, A., Fischer Lindahl, K., & Dulac, C. (2003) *Cell*, **112**, 607–618.
 - 53) Ishii, T., Hirota, J., & Mombaerts, P. (2003) *Curr. Biol.*, **13**, 394–400.
 - 54) Olson, R., Huey-Tubman, K.E., Dulac, C., & Bjorkman, P.J. (2005) *PLoS Biol.*, **3**, e257.
 - 55) Sanchez, L.M., Chirino, A.J., & Bjorkman, P. (1999) *Science*, **283**, 1914–1919.
 - 56) Hassan, M.I., Waheed, A., Yadav, S., Singh, T.P., & Ahmad, F. (2008) *Mol. Cancer Res.*, **6**, 892–906.
 - 57) Hassan, M.I., Bilgrami, S., Kumar, V., Singh, N., Yadav, S., Kaur, P., & Singh, T.P. (2008) *J. Mol. Biol.*, **384**, 663–672.

- 58) Kasahara, M., Watanabe, Y., Sumasu, M., & Nagata, T. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 13687–13692.
- 59) Watanabe, Y., Maruoka, T., Walter, L., & Kasahara, M. (2004) *Eur. J. Immunol.*, **34**, 1597–1607.
- 60) Kajikawa, M., Baba, T., Tomaru, U., Watanabe, Y., Koganei, S., Tsuji-Kawahara, S., Matsumoto, N., Yamamoto, K., Miyazawa, M., Maenaka, K., Ishizu, A., & Kasahara, M. (2006) *J. Immunol.*, **177**, 3108–3115.
- 61) Rabinovich, B.A., Ketchum, R.R., Wolfson, M., Goldstein, L., Skelly, M., & Cosman, D. (2008) *Immunol. Cell. Biol.*, **86**, 489–496.
- 62) Tanaka, T., Ebata, T., Tajima, A., Kinoshita, K., Okumura, K., & Yagita, H. (2005) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **332**, 311–317.
- 63) Tajima, A., Tanaka, T., Ebata, T., Takeda, K., Kawasaki, A., Kelly, J.M., Darcy, P.K., Vance, R.E., Raulet, D.H., Kinoshita, K., Okumura, K., Smyth, M.J., & Yagita, H. (2003) *J. Immunol.*, **171**, 1715–1721.
- 64) Leishman, A.J., Naidenko, O.V., Attinger, A., Koning, F., Lena, C.J., Xiong, Y., Chang, H.C., Reinherz, E., Kronenberg, M., & Cheroutre, H. (2001) *Science*, **294**, 1936–1939.
- 65) Van Kaer, L., Wu, M., Ichikawa, Y., Ito, K., Bonneville, M., Ostrand-Rosenberg, S., Murphy, D.B., & Tonegawa, S. (1991) *Immunol. Rev.*, **120**, 89–115.
- 66) Liu, Y., Xiong, Y., Naidenko, O.V., Liu, J.H., Zhang, R., Joachimiak, A., Kronenberg, M., Cheroutre, H., Reinherz, E.L., & Wang, J.H. (2003) *Immunity*, **18**, 205–215.
- 67) Flajnik, M.F., & Kasahara, M. (2001) *Immunity*, **15**, 351–362.
- 68) Kasahara, M., Suzuki, T., & Pasquier, L.D. (2004) *Trends Immunol.*, **25**, 105–111.
- 69) Salomonsen, J., Sorensen, M.R., Marston, D.A., Rogers, S.L., Collen, T., van Hateren, A., Smith, A.L., Beal, R.K., Skjodt, K., & Kaufman, J. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 8668–8673.
- 70) Miller, M.M., Wang, C., Parisini, E., Coletta, R.D., Goto, R.M., Lee, S.Y., Barral, D.C., Townes, M., Roura-Mir, C., Ford, H. L., Brenner, M.B., & Dascher, C.C. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 8674–8679.
- 71) Maruoka, T., Tanabe, H., Chiba, M., & Kasahara, M. (2005) *Immunogenetics*, **57**, 590–600.
- 72) Zajonc, D.M., Striegl, H., Dascher, C.C., & Wilson, I.A. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 17925–17930.
-