

研究紹介

臨床検査学教育 Vol.2, No.2 p.118~127, 2010.

全身性エリテマトーデス SLE の発症病因の解明

塩沢 俊一*

はじめに

人などの生命体はアーベバの昔から周囲と拒絶・受容を繰り返して現在に至っている。私達が生き延びて種を維持するために進化の過程で獲得してきた防御機構はそれなりに確立したもので、私達の健康も病気もすべて、進化の長い時間をかけて獲得してきた私達自身の機構を基盤にしている。従って、もし先入観に依らないで見るならば、SLE も同じ機構の変調に因って発症するはずで、ここに「自己免疫疾患」という唐突な概念の入る余地はないと考える方が自然であろう。しかるに、Mackay 博士は 1950 年代にノーベル賞受賞者 FM Burnet 博士の「クローン選択説」を受けて「自己免疫疾患」を提唱したのであるが、その後の研究はこのいわば空想の産物である「自己免疫性」の証明に拘泥されて著しく立ち遅れた。考えてみれば、新しいウイルスの構造が 2 週間で決定される現代に、なぜ膠原病だけが複雑かつ未解明のままであるのか、不思議である。

真実はヒトの観念を通してしか見通せない。その真実がもし、観念の想定外の方向にあったならば見落とされてしまうであろう。ウイルスの概念の誕生前のあの時代の野口英世博士の黄熱病原体発見の誤謬が一例である。ヒトがもし明鏡止水にあれば、真実は自ずと明らかになるというのが著者の立場である。膠原病が解けなかつたのは、見る方向が違っていて見れども見えなかつたのでは

ないか。ここに示す私達の自己臨界点説 Self-organized criticality theory は、長い間病因が不明であった全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematosus (SLE) の発症病因を解明するもので、これに依れば、これまでの「自己免疫疾患説」の多くの問題点が克服されて膠原病の発症病因が明快に見通せる。

I. 膠原病の発症病因：自己臨界点説

自己臨界点 self-organized criticality は制御工学の用語で、免疫システムの安定性には限界(臨界点)があつて、システムが抗原(病原体)によって臨界点を超えた過剰刺激を受けると、破綻して必然的に膠原病が発症することを示す²⁾。医学研究が分析的であるのに対して、制御工学(システム生物学)は、分子固有の構造や機能を直接問題にしない(分析しない)で、分子を単にシグナル(信号)とみてシグナル間相互作用のダイナミカル(動態的)な時間応答を研究する。

この見方からすると、SLE の発症病因は明快である。SLE は特定の抗原によって誘導されるのではなく、抗原は何でもよい。要は抗原が免疫システムに過重負荷を強いるような形でからだに侵入してくるか否かが問題で、CD4 T 細胞に過重負荷がかかると T 細胞受容体 T cell receptor (TCR) が末梢組織で再度の V(D)J 遺伝子再構成を起こして、自己応答性を獲得して auto-antibody-inducing CD4 T (aiCD4 T) 細胞が生成

*神戸大学大学院保健学研究科 研究科長、神戸大学大学院医学研究科 内科学講座教授、

神戸大学医学部附属病院リウマチセンター長 診療科長 shioz@med.kobe-u.ac.jp

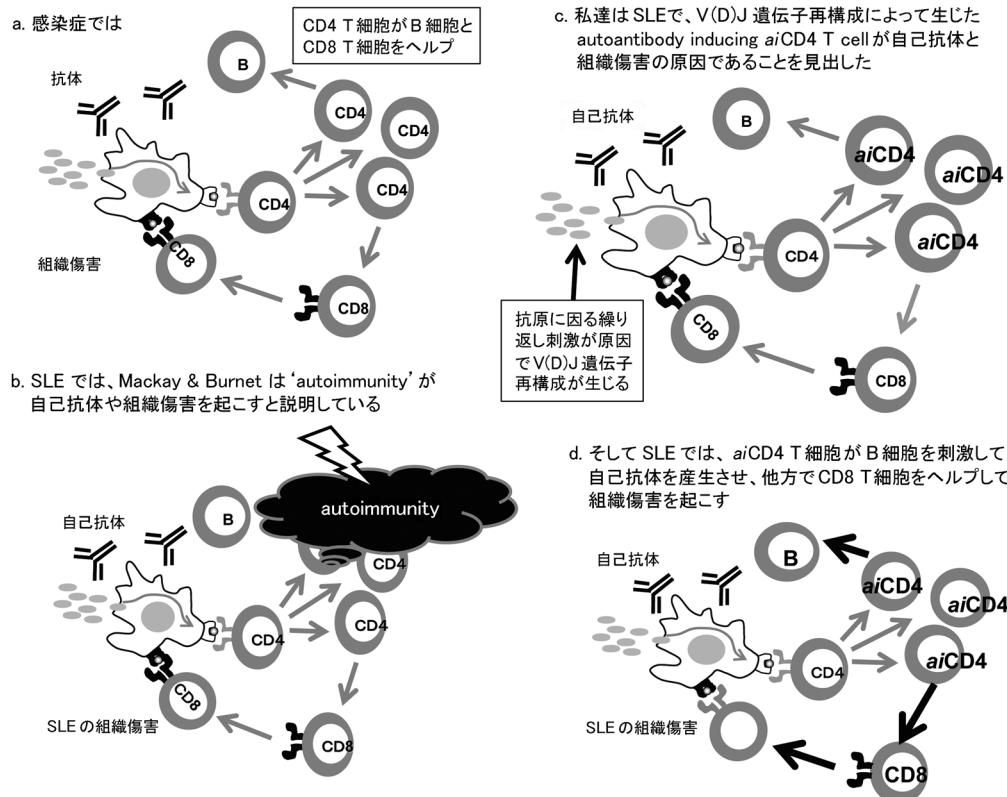


図1 SLEでは、自己臨界点を超える過剰刺激の結果 *aiCD4* T細胞が生成し、これが自己抗体と組織傷害をつくる

する(図1)。すなわち、当初の抗原特異的応答が、この時点で抗原非特異的(自己応答性)となって多彩な自己抗体が産生されるに至る。

キイとなる *aiCD4* T細胞を誘導する抗原は、その人のHLAクラスII分子の抗原提示 antigen presentation 能力で決まる。また同様に、ループス腎炎などの組織傷害が生じるか否かも、**CD8 T細胞**が過剰負荷の結果エフェクター cTIL に最終分化できるかどうかに依存している。すなわち、HLAクラスI分子の antigen cross presentation 能力^{註1)}によって決定される。要するに、SLEの発症には特定の病原体があるのではなく、抗原に対するその人の antigen presentation および antigen cross presentation 能力がその人におけるSLEの発症を左右するのである。

II. 想定される疑問に対する答え

1. SLEが女性に多い理由

自己臨界点説では、CD4 TないしCD8 T細胞の能力すなわち強靭さ robustness が発症に重要である。すなわち、ある抗原による刺激が過剰刺激となるかあるいは通常レベルの刺激となるかは、個々人のリンパ球の個性すなわち強靭さ robustness に依存している。進化からみると、現代に生きる生命体はすべて自然淘汰の圧力を乗り越えて現在に至っている。進化的に成功し現代に生きるということは、その種が進化の圧力(自然淘汰)に抗して種の拡大に成功したということで、種の拡大は種の再生産(子供を産む)能力に依存するから、子供を産む女子の免疫力は男子のそれよりはるかに robust である。従って、同一量の同じ抗原の負荷に対して、女子は男子より強く応答

して過剰応答になりやすく、従って自己臨界点を超える(発症し)やすいと思われる。同様の理由から、細胞増殖にかかわる分子機能の遺伝的ないし機能的異常^{3,4)}もいわば体質としてSLE発症の基盤となるといえる。

2. いわゆる交差反応性の正体

膠原病では微生物抗原などとの間に交差反応性が多く指摘されている。生育途上のリンパ球は未熟であるがゆえに自己増殖力に富み、従って生育の場である骨髄や胸腺で十分増殖することができて、容易に自己応答性リンパ球が輩出するが、これらは胸腺などの中枢性リンパ臓器において選別・除去されて末梢には出て来ない。

しかし、一旦成長を終えて末梢臓器に分布したリンパ球は、自ら強く増殖することをしないから、これを駆動する病原体やレトロウイルスなど内外の抗原刺激を受けてはじめて活性化される。この際の抗原刺激は、通常の場合は適度なレベルであって、こうした抗原に対する防御応答が正常に作動することによってからだは病原体から守られている。しかしながら、抗原刺激が免疫システムの臨界点を超えて過剰に働くと、からだはこれに耐え切れずリンパ球応答に変調を来たすということを私達は見出した。こうした免疫系の限界に挑む類の研究は、これまでほとんどなされて来ておらず、ちょうど自動車の性能がF1レースで試されるようなもので、限界点に追い詰めてはじめてその力量が分かる場合があるに似ている。このようにして見出された変調は、過剰刺激の結果リンパ球が再びV(D)J遺伝子再構成を起こして新しい受容体を獲得して、自己応答性aiCD4T細胞が生成するというものであった(図1-c, d)²⁾。

現代免疫学の教えるところによれば、抗原刺激を受けて増殖したリンパ球のうち当該抗原に100%合致した受容体をもつリンパ球はnegative selectionによって除去されるから、生き残るのは当該抗原に交差反応性を示すリンパ球だけである。実際、1つの抗原刺激によって多数個のペプチドに反応するTCRをもったリンパ球が生成していくという興味深い指摘がある⁵⁾。このような訳で、これまで種々の膠原病で指摘されてきた交差反応

性は、実は見かけ上の交差反応であって、實際にはV(D)J遺伝子再構成をへて新たな受容体が獲得されることによって見掛け上の交差反応性が生まれるといえる。このことは、逆にみれば、膠原病でみられる交差反応性は、膠原病の発症に抗原(病原体)刺激が強く働いていることの証拠でもある。

III. 現代免疫学が教えるところの免疫応答様式

次いで、現代免疫学が示す、病原体が侵入した際の防御応答について展望する。

病原体が侵入すると、最初に好中球やマクロファージなどの食細胞が作動し、病原体の共通抗原PAMPsがTLR(Toll-like receptor)等によって認識されて、第一線の生体防御応答が生じる。病原体が第一線の防御応答系を超えてさらに侵入すると、樹状細胞dendritic cell(DC)などの抗原提示細胞から抗原提示を受けてCD4T細胞が活性化され、活性化CD4T細胞は強く増殖して、一方でB細胞を分化させて抗体を産生させ、他方でCD8T細胞をエフェクターCTLに最終分化させる。そして、抗体は主として細菌を捕捉・不活化し、CTLはウイルス感染細胞を丸ごと殺傷・除去して、感染防御に当たる。

CD4T細胞はしかし、こうした所定の仕事をこなした後には、大部分がアポトーシスすなわちAICD(activation-induced cell death)によって死ぬ。この際、全部が死ぬのかごく一部が残るのかは分かつてないが、少なくともヘルプ活性を発揮できないほど少量のCD4T細胞しかメモリープールには残らない(図2-a)。このことはしかし、体からみれば安全な機構であり、病原体が殲滅された後にCD4T細胞が活性であり続けると、CD4T細胞のヘルプの下に作動するCTLによって自身が傷害される危険がある。

この際、死すべき活性化CD4T細胞の一部が死なないで維持されるならば、CD4T細胞のヘルプによってCD8T細胞が活性化され続けてエフェクター機能を獲得し、その結果自身が傷害される(図2-b)。他方、AICDに耐えて生き残ったCD4T細胞は、自己応答性を獲得してリウマチ

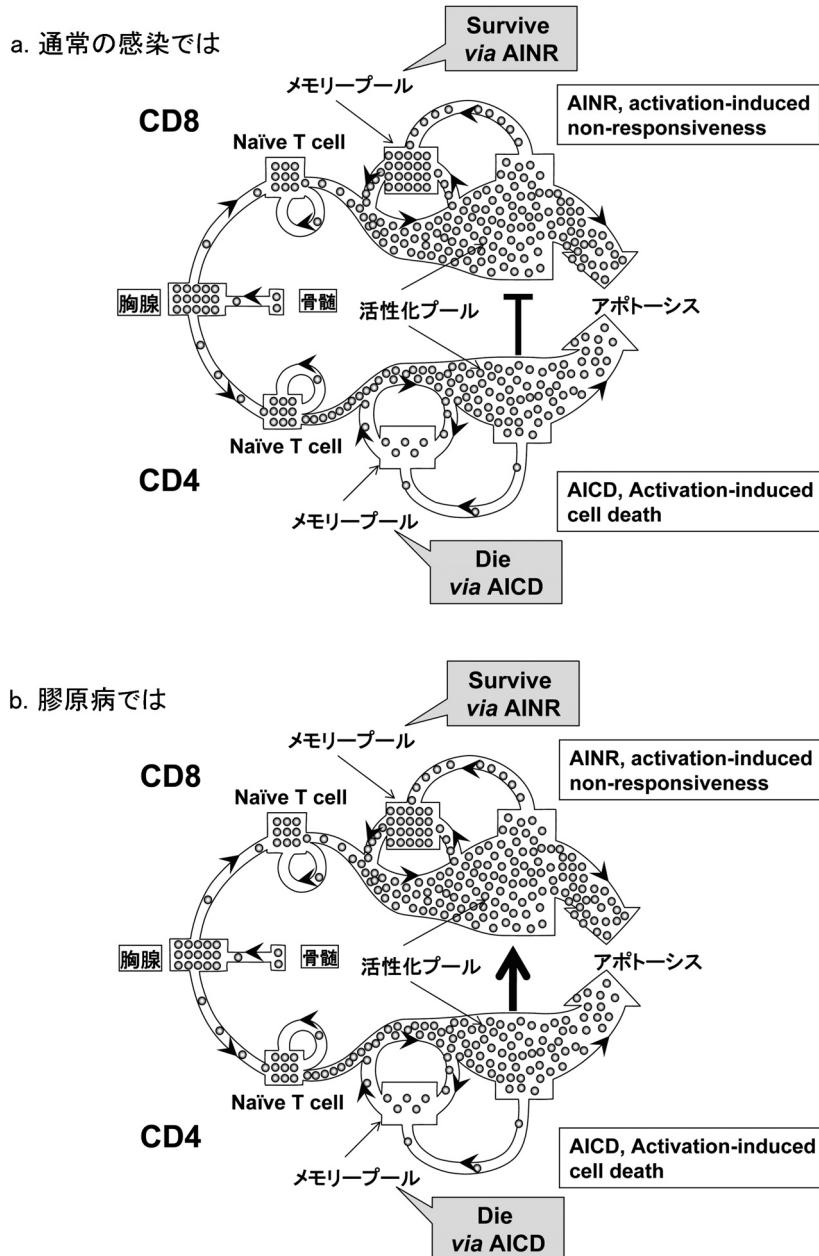


図 2 a. 感染症では、病原体が除去されると CD8 T 細胞は AICD により死滅し、従って CD4 T 細胞をヘルプしないから、免疫反応が終息する。
 b. SLE では、病原体が除去されても CD4 T 細胞が死ないと、ヘルプを受けて CD8 T 細胞は活性を維持するから傷害が生じる。

因子や抗 dsDNA 抗体などの自己抗体産生を指示するようになる可能性がある。以下にもう少し詳細に考察する。

1. CD8 T 細胞の応答特性

ナーブ CD8 T 細胞は、胸腺を出ると、IL-7、IL-15 受容体を細胞上に表出して、末梢血とリン

パ組織を経巡る。この段階の CD8 T 細胞はエフェクター機能をもたないが、これが一旦リンパ節などで抗原と出会って増殖すると、そのクローンが拡大してエフェクター機能を獲得し、細胞傷害活性を発揮して抗原を殺傷・殲滅する。そして、抗原が除去された後には、メモリー細胞になって長期に生存する。

CD8 T 細胞が最終分化を遂げてエフェクター CTL になるには、① HLA による抗原提示、② 副刺激分子を介する副刺激、および③ 第 3 刺激の 3 つの刺激が要る⁶⁾。第 3 刺激が供給されないと、CD8 T 細胞はトレランスに陥る(図 2 の AINR: activation-induced non-responsiveness)。トレランスに陥った CD8 T 細胞は容易には死なないが、長期間経つとその数が減り機能も低下していく。

CD8 T 細胞にエフェクター機能を獲得させる第 3 の刺激は、主に CD4 T 細胞によって提供され、伝達分子として interleukin-12 (IL-12) または interferon α (IFN α) が機能する²⁾。第 3 刺激は、抗原の種類や免疫の状況が変わる毎に異なり、LCMV (lymphocytic choriomeningitis virus) 感染症の場合は IFN α 、臓器移植の場合は IL-12、ワクシニアウイルス感染症の場合は IL-12 と IFN α の両者が第 3 刺激因子として機能する⁶⁾。

第 3 刺激によって活性化される細胞内経路についてみると、標的細胞を融解させるグランザイム B、細胞表面の Fas リガンド、細胞内 STAT4 (signal transducer and activator of transcription 4) 等が活性化される。すなわち、第 3 刺激の結果、標的細胞融解作用^{7,8)}、自身のアポトーシス⁷⁾、そして STAT4 を介する IFN γ 産生⁹⁾などの機能、すなわち成熟した CD8 T 細胞としての機能(細胞傷害性 T 細胞活性)が新たに獲得される。

CD8 T 細胞は 3 つの刺激を受けると強く増殖して数日以内に 7~8 回の細胞分裂を経て、その後アネルギーに陥る。この状態を Mescher らは AINR¹⁰⁾ とよび、Otten と Germain は split anergy¹¹⁾ と呼んだ。その理由は、CD8 T 細胞はここで十分量の IL-2 が供給されると、AINR から回復して再び自身で IL-2 を産生しながら分裂できるようになるからである^{註3)}。すなわち、CD4 T 細胞

から IL-2 等のヘルプが提供されるか否かが、CD8 T 細胞がトレランスのままになるか、あるいは再活性化されてエフェクター T 細胞の機能を獲得出来るかの分かれ目となる^{註4)}。この際、Bevan らはメモリー CD8 T 細胞の数の維持には、CD4 T 細胞の存在が必須であると考えている¹²⁾。もし十分量の IL-2 が供給されないと、抗原が存在するにもかかわらず CD8 T 細胞が AINR 状態から脱却できない場合には、CD8 T 細胞はそのまま AINR の状態に止まり、やがて長い時間の経過をへて CD8 T 細胞の数が減少してゆく。こうした現象は慢性ウイルス感染症の場合にみられる^{13)~15)}。

2. CD4 T 細胞の応答特性

CD4 T 細胞は、CD8 T 細胞と大きく異なる。すなわち、CD4 T 細胞は強く活性化されると細胞のほぼ全てが AICD 機構によって死滅し、CD8 T 細胞の場合のように死なないアネルギー状態のまま維持されて生き残ることはない(図 2-a)。また、CD4 T 細胞は活性化されると、リンパ節を離れて末梢に出て行くが、そこで抗原と再び出会ったら、強く活性化されて AICD によって末梢組織において死滅する。この際、死ぬまでの短期間の活性化の時期において、CD4 T 細胞は IL-2 を產生し、產生された IL-2 が末梢組織において CD8 T 細胞を AINR から離脱させるのである。このことは、IL-2 が存在していること、および活性化 CD4 T 細胞が死滅することによって一旦増加した IL-2 が減少することによって一旦増加した IL-2 が減少することによっての両方が CD8 T 細胞の活性化には重要であり⁶⁾、IL-2 は必要あるが反対に IL-2 が常に高値を維持したままであると却って CD8 T 紹細胞のエフェクター細胞への分化が阻止される¹⁶⁾¹⁷⁾。この理屈は一見矛盾に見えるが、病原体を処理している現場では両者が同時にバランスを取って進行しているのであり、現場からみればそう不合理ではないと思われる。

重要であるのは、CD4 T 細胞は CD8 T 細胞と違って、強く活性化されると大部分が AICD によって死滅するという点である(図 2-a)。この死すべき CD4 T 細胞の少なくとも一部が AICD とい

う過酷なバリアを超えて生き残ると、生き残った CD4 T 細胞が常に CD8 T 細胞をヘルプすることになって最終的に自己免疫疾患が発症する(図 2-b)と私達は考える。

IV. 自己臨界点説の証明

1. CD8 T 細胞の応答特性：エフェクターCD8 T 細胞が免疫性組織傷害を起こす

積山 賢と私達は、自己免疫の素因のないマウス(Balb/c マウス)を OVA 等の抗原で繰り返し(12 回程度)免疫すると、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、

リウマトイド因子などの自己抗体は元より、蛋白尿、血中免疫複合体および膜性増殖性糸球体腎炎など SLE と同じ組織傷害(図 3, 4)、皮膚には SLE に特有とされるループスバンドテスト(図 5)、その他全身性臓器障害が認められるようになる。傷害は IFN γ 産生性 effector memory CD8 T 細胞すなわちエフェクター cTL によって生じ、この組織傷害は CD8 T 細胞の移入によってナイーブマウスに再現される(図 6)。すなわち、HLA クラス I 拘束性エフェクター cTL 生成が免疫性組織傷害を惹起することが分かる。この際、CD8 T

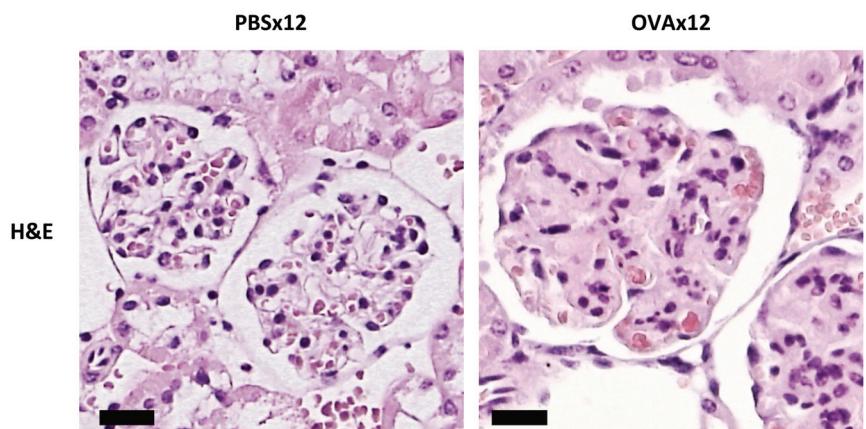


図 3 Ovalbumin(OVA)の繰り返し刺激により遺伝素因のないマウスに生じた糸球体腎炎

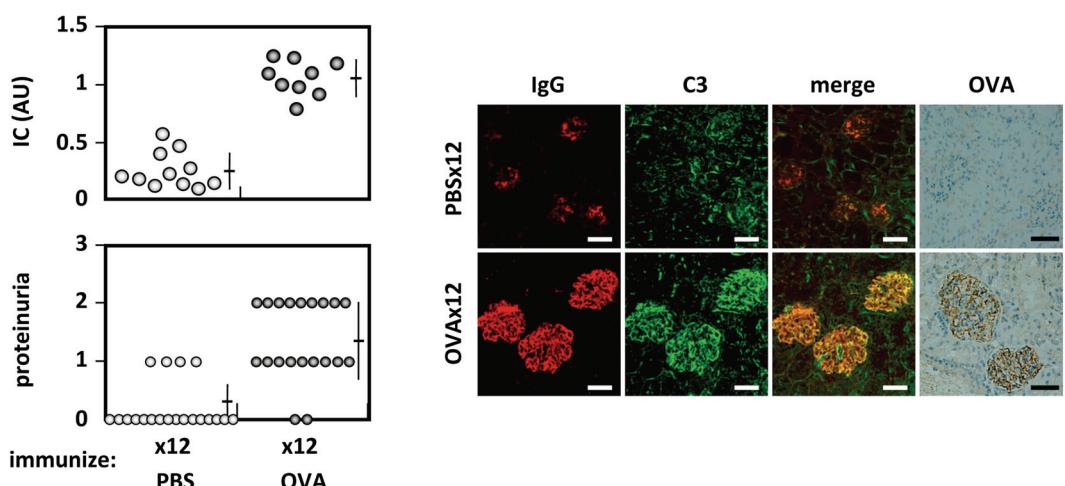


図 4 Ovalbumin(OVA)の繰り返し刺激により遺伝素因のないマウスに SLE の組織傷害が生じる

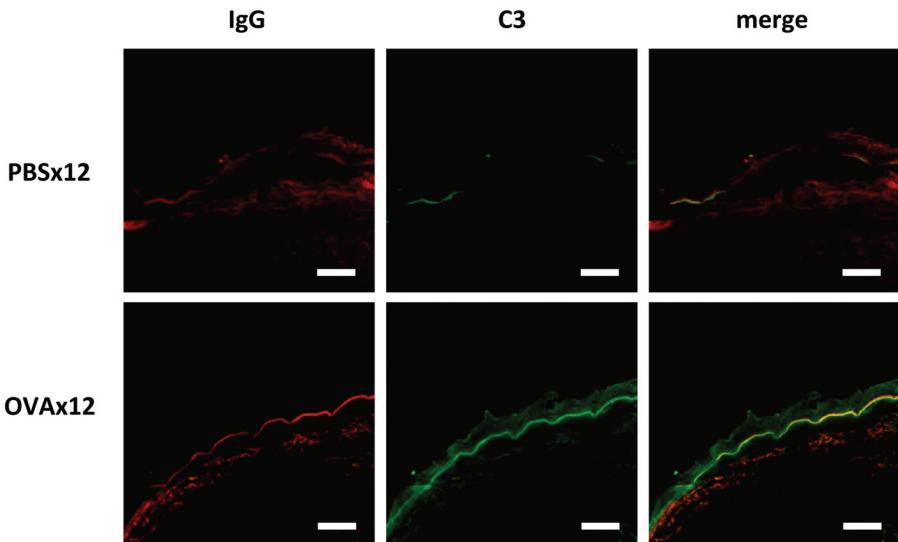


図 5 ループスバンドテスト

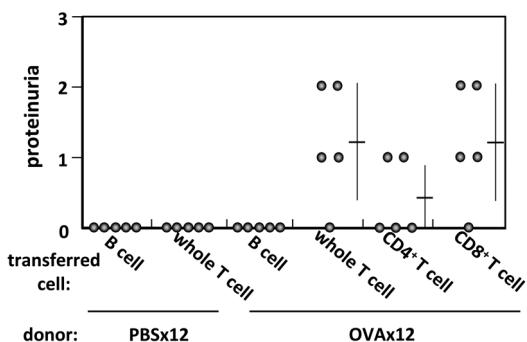


図 6 腎障害は CD8 T 細胞移入によって正常マウスに生じる

細胞のエフェクターへの最終分化は、クロスプレゼンテーションがキイとなることが、cross-presentation 阻害剤のクロロキンを用いるなどして示された²⁾。

それでは、抗原が cross-presentation されさえすれば常に組織傷害が生じるかといえば、そうではなくて、CTLへの最終分化には自己応答性 CD4 T 細胞のヘルプが必要なことが、実験的に抗 CD4 抗体処理して CD4 T 細胞を除去すると組織傷害が生成しないことから示されるが、さらに、ヘルプを担当する aiCD4 T 細胞であって、これ

が CD8 T 細胞をエフェクター CTL まで最終分化させることができた²⁾。

2. CD4 T 細胞の応答特性：自己臨界点を超えると aiCD4 T 細胞になる

上述の自己応答性 aiCD4 T 細胞(図 1-c)は以下の性質をもつ。すなわち、抗原による繰り返し刺激を受けると CD4 T 細胞は一旦陥ったアネルギーから回復し、この際マウスには 100%の確率であらゆる自己抗体(抗 Sm 抗体、抗 dsDNA 抗体、リウマチ因子、ガラクトース欠損 IgG 反応性リウマチ因子)が產生されてくるようになる(図 7)。自己抗体产生には抗原が HLA 上で正しく認識される必要があることから、CD4 T 細胞応答が HLA の個性に左右されることが分かる。繰り返し免疫されたマウスはあらゆる自己抗体を产生するのみならず、その CD4 T 細胞をナイーブマウスに移入すると 100%の確率で移入先のマウスであらゆる自己抗体が产生されてくる(図 8)。

このことは、自己抗体が「自己免疫」に因って生じるのではなく、通常の抗原刺激によって生じることを示している。その抗原刺激とは、そのヒトの CD4 T 細胞の自己臨界点を超えるレベルの刺激をいうのであり、自己臨界点を超える刺激さえあればあらゆる抗原が自己抗体を誘導できる

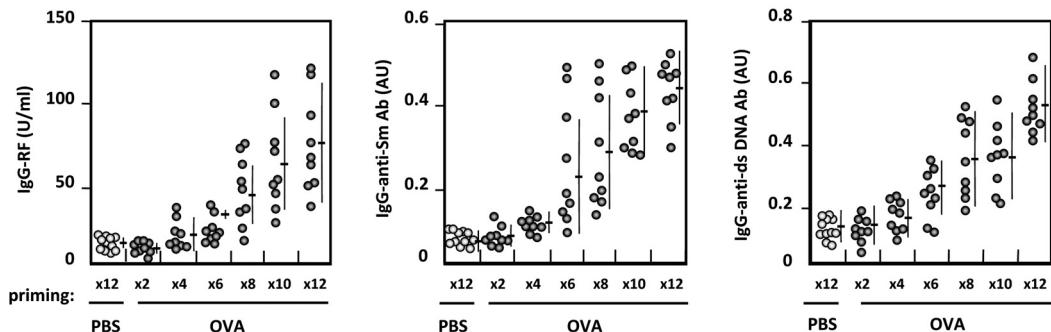


図 7 Ovalbumin (OVA) の繰り返し刺激により自己抗体が遺伝素因のないマウスに産生されてくる

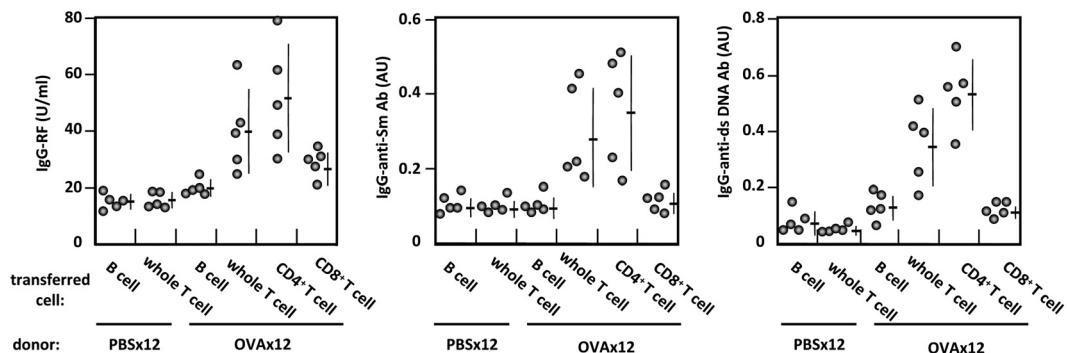


図 8 すべての自己抗体が CD4 T 細胞移入によって正常マウスに生じる

といえる。

こうして自己抗体を産生するようになったマウス脾臓の CD4 T 細胞を調べると、その T 細胞受容体に V(D)J 遺伝子再構成が生じていた。この CD4 T 細胞を移入されたナイーブマウスが 100% の確率で自己抗体を産生するようになるのであるから、すなわち過剰の抗原刺激の結果生じた V(D)J 遺伝子再構成によって *ai*CD4 T 細胞が生成したことが分かる。すなわち、これまで自己応答性 T 細胞が抗原との交差反応によって生じると考えられていたのが実は間違いで、現実には自己応答性は遺伝子再構成によって新たな自己応答性 TCR が生成することによって獲得されることが証明される。もし、遺伝子再構成が末梢組織で頻繁に生じると、せっかく自己応答性リンパ球が除去された形で完成した免疫システムにおいて再び自己応答性クローンが生じて大変危険であるが、それでも、CD4 T 細胞に自己臨界点を超える刺

激が加わると、本来生じてはならない *ai*CD4 T 細胞が誘導されて最終的に自己抗体が生成されることを見出された。

おわりに：自己臨界点説の普遍性について

抗原の繰り返し刺激が毎常起こり得る現象であるのか否かという疑問が生じる。答えの一例は麻疹ウイルス感染症にみられる。麻疹はウイルスが第一回目に感染した場合に生じるのであって、第二回目以降は麻疹の症状を示さない。示さないのは麻疹に対する cTL が一回目の感染が消費されてしまつて全てがメモリー T 細胞となっているからである。しかし、私達が常に麻疹ウイルスに曝されていることは、わが国で麻疹ワクチンを接種しなかつた世代に急速に麻疹が拡大した一事をもってしてもよく分かる。抗原の繰り返し感作は決してまれな事象ではない。そして、この際の繰り返し刺激の原因となる抗原は、HLA が異なれば

表 1 自己免疫疾患診断のための Mackay の基準

1. 血清γグロブリン値が 1.5g/dL 以上であること
2. 自己抗体の証明
3. 傷害組織に変性γグロブリンが存在していること
4. 病変部における免疫細胞の増殖・浸潤があること
5. ステロイドなどの免疫抑制薬の有効性
6. ほかの型の自己免疫現象または疾患の存在

個々人で異なるが、一旦その人にとって、その人の免疫システムの自己臨界点を超える抗原が繰り返して体に侵入するならば 100%の確率で膠原病になると結論される。

自己臨界点説は、これまで信じられてきた自己免疫疾患という概念に対する実験的に明確な形での反証である。FM Burnet 博士による抗体応答の多様性に関するクローン選択説の輝かしい業績に便乗する形で、Mackay 博士が、それも Burnet 博士の承認をうけて又は共著の形で、自己免疫疾患という概念を提唱した(表 1)。Burnet 博士の理論によれば、自己応答性クローンは禁止されて除去されているのであるから、そこに存在する自己応答性は必然的に自己免疫疾患ということになる。しかし、Burnet 博士の免疫理論の中核はいまだ燐然と輝いておりこの点著者も大いに尊敬しているが、自己応答性クローンが真に除去されているかについては、現代免疫学はこれを否定している。むしろ、ある程度の自己応答性があつてこそ、外来抗原に対する健全な応答が可能となるというのが現代の考え方である。こうした矛盾を孕む「自己免疫疾患説」に比べて、私達の「自己臨界点説」は、自己免疫性を前提としないで、膠原病発症機構の根幹すなわち SLE の発症を解明している点に特徴がある。SLE の発症病因が確立されたら、他のいわゆる自己免疫疾患の病因も、自己免疫疾患の呪縛から解放されて、近い内に解明されると思われる。その際、まず問われねばならないのは、関節リウマチ rheumatoid arthritis (RA) など他の膠原病が *aiCD4* T 細胞生成を要する病態であるか否かという疑問である。*aiCD4* T 細胞生成を要するということは、病原体に対する通常の炎症応答を超えた病態が進行していることを示す。RA の

場合は SLE と違って多彩な自己抗体がみられないことから、*aiCD4* T 細胞生成を要さない病態であるように思うが、いずれにせよ実験的検証が必要であると思う。

【註 1】 CD8 T 細胞は通常 HLA クラス I 分子上に提示された抗原ペプチドを認識して活性化される。しかし CD8 T 細胞は、DC からクロスプレゼンテーション cross presentation を介して抗原提示を受けることがある。すなわち、本来ならば、外来抗原は食胞に取り込まれた後ライソゾーム中で分解されてペプチドになりこれが HLA クラス II 分子上に提示されて CD4 T 細胞が活性化される。これに対して、cross presentation は、本来ならば、貪食されてライソゾームを通るべき外来抗原ペプチドが何らかの理由によって一旦細胞質を経由して HLA クラス I 分子上に提示される場合を指す。HLA クラス I 分子上に抗原提示される分子経路はまだ確定していないが、endoplasmic reticulum (ER) に入ったのち HLA クラス I 分子上に提示されて、この結果 CD8 T 細胞が活性化されると考えられる。この cross presentation は、Zinkernagel らが提唱してノーベル賞を受賞した「抗原提示の分子機構」の基本概念に反する現象である。しかしながら最近では、実験結果が集積するにつれて、cross presentation は決して例外的な抗原提示様式でないことが次第に認められるようになって来ている。

【註 2】 第 3 の刺激は、LPS (lipopolysaccharide), complete Freund's adjuvant (CFA) あるいは poly I: C などのいわゆるアジュバントによっても提供される。アジュバントは細胞接觸などを通じて樹状細胞 dendritic cell (DC) から IL-12 や IFN α などを産生させることが出来る。サイトカインの中で第 3 刺激として機能する分子は IL-12 と IFN α に限られていて、IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL-15, IL-18, TNF α , IFN γ 等にはその機能がない。

【註 3】 すなわち、CD8 T 細胞は、ある段階に達すると自身が産生した IL-2 によってオートクリン autocrine に活性化されて自立機能を獲得する^{16) 18)}。この AINR からのリカバリーにおいて、CD4 T 細胞が産生する IL-2 が非常に重要と考えられている⁶⁾。

【註 4】 この CD8 T 細胞の AINR からの離脱には、必ずしも CD4 T 細胞だけでなく、抗原提示段階における微妙な調節、すなわち OX40 (CD134), 4-1BB (CD137) など防御応答の初期において作動して抗原処理に当たる分子群も寄与している^{19) ~ 22)}。

文 献

- 1) 塩沢俊一著. 膜原病学第4版. 丸善株式会社, 2010.
- 2) Tsumiyama K, Miyazaki Y, Shiozawa S. Self-organized criticality theory of autoimmunity. PLoS ONE 2009; 4(12): e8382.
- 3) Miyamoto A, Nakayama K, Imaki H, Hirose S, Jiang Y, Abe M, et al. Increased proliferation of B cells and auto-immunity in mice lacking protein kinase C δ . Nature 2002; 416: 865–9.
- 4) Sawalha AH, Jeffries M, Webb R, Lu Q, Gorelik G, Ray D, et al. Defective T-cell ERK signaling induces interferon-regulated gene expression and overexpression of methylation-sensitive genes similar to lupus patients. Genes Immun 2008; 9: 368–78.
- 5) Wang B, Primeau TM, Myers N, Rohrs HW, Gross ML, Lybarger L, et al. A single peptide-MHC complex positively selects a diverse and specific CD8 T cell repertoire. Science 2009; 326: 871–4.
- 6) Mescher MF, Curtsinger JM, Agarwal P, Casey KA, Gerner M, Hammerbeck CD, et al. Signals required for programming effector and memory development by CD8+ T cells. Immunol Rev 2006; 211: 81–92.
- 7) Curtsinger JM, Valenzuela JO, Agarwal P, Lins D, Mescher MF. Type I IFNs provide a third signal to CD8 T cells to stimulate clonal expansion and differentiation. J Immunol 2005; 174: 4465–9.
- 8) Curtsinger JM, Lins DC, Johnson CM, Mescher MF. Signal 3 tolerant CD8 T cells degranulate in response to antigen but lack granzyme B to mediate cytosis. J Immunol 2005; 175: 4392–9.
- 9) Nguyen KB, Watford WT, Salomon R, Hofmann SR, Pien GC, Morinobu A, et al. Critical role for STAT4 activation by type 1 interferons in the interferon-gamma response to viral infection. Science 2002; 297: 2063–6.
- 10) Tham EL, Mescher MF. Signaling alterations in activation-induced nonresponsive CD8 T cells. Immunol 2001; 167: 2040–8.
- 11) Otten GR, Germain RN. Split anergy in a CD8+ T cell: receptor-dependent cytosis in the absence of inter-leukin-2 production. Science 1991; 251: 1228–31.
- 12) Bevan MJ. Helping the CD8(+) T-cell response. Nat Rev Immunol 2004; 4: 595–602.
- 13) Wherry EJ, Barber DL, Kaeche SM, Blattman JN, Ahmed R. Antigen-independent memory CD8 T cells do not develop during chronic viral infection. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 16004–9.
- 14) Welsh RM. Assessing CD8 T cell number and dysfunction in the presence of antigen. J Exp Med 2001; 193: 19F–22F.
- 15) Wherry EJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, van der Most R, Ahmed R. Viral persistence alters CD8 T-cell immunodominance and tissue distribution and results in distinct stages of functional impairment. J Virol 2003; 77: 4911–27.
- 16) Shrikant P, Mescher MF. Opposing effects of IL-2 in tumor immunotherapy: promoting CD8 T cell growth and inducing apoptosis. J Immunol 2002; 169: 1753–9.
- 17) Lenardo M, Chan KM, Hornung F, McFarland H, Siegel R, Wang J, et al. Mature T lymphocyte apoptosis—immune regulation in a dynamic and unpredictable antigenic environment. Ann Rev Immunol 1999; 17: 221–53.
- 18) Kaeche SM, Hemby S, Kersh E, Ahmed R. Molecular and functional profiling of memory CD8 T cell differentiation. Cell 2002; 111: 837–51.
- 19) Croft M. Co-stimulatory members of the TNFR family: keys to effective T-cell immunity? Nat Rev Immunol 2004; 3: 609–20.
- 20) Watts TH. TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses. Annu Rev Immunol 2004; 23: 23–68.
- 21) Bansal-Pakala P, Halteman BS, Cheng MH, Croft M. Costimulation of CD8 T cell responses by OX40. J Immunol 2004; 172: 4821–5.
- 22) Bertram EM, Lau P, Watts TH. Temporal segregation of 4-1BB versus CD28-mediated costimulation: 4-1BB ligand influences T cell numbers late in the primary response and regulates the size of the T cell memory response following influenza infection. J Immunol 2002; 168: 3777–85.