

## 4. NOD とその姉妹系統糖尿病非発症マウスにおける MHC および T 細胞レセプター $V_{\beta}$ 遺伝子発現の解析

小 出 幸 夫      吉 田 孝 人

浜松医科大学 微生物学講座

### Molecular Analyses of MHC Genes and T Cell Receptor $V_{\beta}$ Gene Usage in the NOD Mouse and Its Nondiabetic Sister Strains

Yukio KOIDE and Takato O. YOSHIDA

*Department of Microbiology and Immunology, Hamamatsu University School  
of Medicine, Hamamatsu*

#### Summary

It is generally held that one of the recessive genes controlling diabetes in the NOD mouse is linked to the major histocompatibility complex (MHC). We therefore performed restriction fragment length polymorphism studies of MHC (class I, II, and III) in NOD mice in comparison with those of their nondiabetic sister strains, NON, CTS, and ILI mice which were derived from the same Jcl-ICR mice. When a minimum of four restriction enzymes were used, class II and III genes of NOD mice were indistinguishable from those of CTS and ILI mice but totally different from those of NON mice. While NON mice expressed the  $E_{\alpha}$  gene, NOD, CTS, and ILI mice appeared to carry a deletion in the 5' end of the  $E_{\alpha}$  gene resulting in failure to transcribe the  $E_{\alpha}$  gene. When class I probe was used, CTS mice showed very different band patterns from those of the other ICR-derived mice.

Unique substitution of Asp57 with Ser in the  $A_{\beta}$  chain is considered to make the  $A_{\beta}$  gene the MHC-linked susceptibility gene. We therefore analyzed the nucleotide sequences of the  $A_{\beta}$  second exon in ILI, CTS, and NON mice. The DNA sequence analyses revealed that the  $A_{\beta}$  second exon sequences in the ILI and CTS mice, but not in the NON mouse, are identical to that of the NOD mouse. Taken together, these data suggest that ILI and CTS mice possess a recessive diabetogenic gene linked to the MHC.

We also examined the difference of  $V_{\beta}$  usage between the NOD mouse and the ILI mouse spleen cells. No obvious difference, however, was evident.

#### 緒 言

NOD マウスはインスリン依存性糖尿病 (IDDM) を自然発症し、ヒト IDDM の疾患モデルとして用いられている<sup>1)</sup>。この NOD マウスの糖尿病発症には少なくとも 3 対の劣性遺伝子が関与しており、そのうちの 1 対は *H-2* に連鎖していることが判明している<sup>2)</sup>。実際、Acha-Orbea/McDevitt<sup>3)</sup> は、NOD マウスの *I-A $\beta$*  鎖 57 番目の残基が Ser (Ser 57) であるのに対し、他の現在まで報告されたマウスの *I-A $\beta$*  鎖では Asp 57 であることから、Ser 57 が糖尿病発症に関与すると推論している。これに加えて、I-E 抗原分子も糖尿病発症に関与していると考えられる。NOD マウ

スは  $E_{\alpha}$  遺伝子の 5' 末端の欠失のため、 $E_{\alpha}$  遺伝子を転写できず、結果的に I-E 抗原が発現していない<sup>4)</sup>。ところが、I-E 抗原を発現させた NOD トランスジェニックマウスは膵島炎を発症せず、糖尿病も発症しない<sup>5)</sup>。このことは、 $E_{\alpha}$  遺伝子の発現不全が膵島炎発症に関わる劣性遺伝子の一つとして働くと考えられる。

われわれは、*H-2* に連鎖した糖尿病発症遺伝子を解明するため、NOD マウスとその姉妹系統糖尿病発症マウス、ILI, CTS, NON マウスの *H-2* 遺伝子 (クラス I, II, III) の解析を restriction fragment length polymorphism (RFLP) で行った。また、こ

これらのマウスの I-A $\beta$  第 2 エクソンの DNA 塩基配列を決定し、比較検討した。さらに、これら H-2 抗原によって決定され、膵島炎に関与する T 細胞のレセプター V $\beta$  レパトアの検討を NOD と ILI マウスで行い検討した。

#### 材料と方法

##### 1) マウス

NOD, ILI, NON マウスは本学実験動物センターで維持されている。ILI マウスは加藤秀樹博士 (実中研) より供与された。

また、CTS マウスは牧野 進博士 (塩野義) より供与された。

##### 2) RFLP 解析

マウス脾細胞より高分子 DNA を得、これを制限酵素で切断後、その 20  $\mu$ g をアガロースゲルで電気泳動し、これをナイロンメンブラン (アマシャム) に写し、<sup>32</sup>P 標識したプローブにて hybridize した。

プローブは M. Steinmetz (Basel Institute for Immunology) より供与された H-2 領域由来コスミッドクローンより得た<sup>6)</sup>。また、城石博士 (国立遺伝研) より供与されたジェノミッククローン pL<sup>d</sup>-4 より Xba I により、クラス I プローブを得た<sup>7)</sup>。

##### 3) Northern blot 解析

マウス脾細胞よりグアニジン法にて全 RNA を抽出し、その 20  $\mu$ g を 1.0% アガロース/ホルマリンゲルにて電気泳動し、ナイロンメンブランに転写した後、<sup>32</sup>P 標識したプローブと hybridize させた。

##### 4) DNA 塩基配列の決定

ゲノム DNA より polymerase chain reaction (PCR) により、I-A $\beta$  第 2 エクソンを増幅、pGEM-3 Z に挿入し、dideoxy 法により、DNA 塩基配列を両 strand 決定した。

##### 5) V $\beta$ 遺伝子発現の解析

脾細胞より酸性フェノール/グアニジン法により全 RNA を抽出、random hexamer をプライマーに用いて、cDNA を作製した。この cDNA を 19 等分し、これらに対して表 1 に示した V $\beta$ 1~V $\beta$ 19 に特異的な 5' プライマー、PMVB 1~19 と 3' プライマー MO3 CB を用いて PCR を行った。また、コントロールとして C $\alpha$  の 5' プライマー (MO5CA) と 3' プライマー (MO3CA) を用いた。なお、3' プライマーは <sup>32</sup>P で 5' 末端ラベルを行い、増幅した DNA の定量を行った。これらプライマーを用いた PCR では 30 サイクルまで増幅が指数曲線を示すため、PCR は 28 サイ

クル行った。増幅された DNA はポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い、乾燥後、オートラジオグラフィを行った。得られたバンドをゲルから切り出し、放射線活性を測定し定量を行った。

#### 実験成績

##### 1) H-2 RFLP 解析

###### (1) クラス II H-2 遺伝子

NOD マウス (K<sup>d</sup>, D<sup>b</sup>) とその姉妹系統糖尿病非発症マウス、NON (K<sup>b</sup>, D<sup>b</sup>), CTS (?), ILI (K<sup>d</sup>, D<sup>b</sup>) およびコントロールとしての BALB/c (H-2<sup>d</sup>), C57BL/6 (H-2<sup>b</sup>) を用いてクラス II 遺伝子の RFLP 解析を行った。用いたプローブの遺伝子座を図 1 に示した。これらのプローブと 4 種の制限酵素、EcoRI, Bam HI, Hind III, Kpn I を用いて行われた RFLP の結果を表 1 に示し、代表的な Southern blot の実際の結果を図 2 に示した。プローブ 1 (A $\beta$ ) を用いて得られた結果では、NOD, CTS, ILI の DNA に差は認められなかったが、NON はこれら姉妹系統マウスとは全く異なった RFLP パターンを示した。BALB/c は NOD, CTS, ILI と Hind III, Kpn I を用いたときのみ異なった RFLP を示し、C57BL/6 は 4 種の酵素全てで異なった RFLP を示した。

プローブ 2 (A $\alpha$ ) では Hind III と Kpn I のみが多型性を示した。その結果、NOD, CTS, ILI, BALB/c が同じ RFLP を示し、NON はこれらのマウスおよび C57BL/6 と異なった RFLP パターンを示した。プローブ 3 (E $\beta$ ) では、NOD, CTS, ILI が全く同じ RFLP を示し、NON, BALB/c, C57BL/6 はそれぞれ独自の RFLP パターンを示した。

プローブ 4 (E $\alpha$  の 5' プローブ) およびプローブ 5 (E $\alpha$  の 3' プローブ) では、NOD, CTS, ILI, C57BL/6 が同じ RFLP パターンを示した。NON と BALB/c は同じ RFLP パターンを示したが、他のマウスのそれとは異なっていた。

###### (2) クラス I H-2 遺伝子

クラス I H-2 遺伝子の RFLP 解析には、L<sup>d</sup> 遺伝子の leader peptide, C1, C2 領域をプローブ (プローブ L) として用いた。図 3 には、Bam HI と Eco RI を用いて得られた結果が示してある。ここで認められるように、クラス I プローブは K, D 遺伝子のみならず Q $\alpha$  遺伝子とも hybridize する<sup>8)</sup> ため、Southern blot で多くのバンドが検出される。このため、われわれは得られたすべてのクラス I バンドを NOD のそれと比較し、% coincidence として表した。NOD ク

表1 PCR に使用したプライマーの塩基配列

Filename	Sequence	
	10	20
PMVB1	ACAGTTGATT	CGAAATGAGA CGG
PMVB2	AGTCCTGGGG	ACAAAGAGGT CAAA
PMVB3	CTTTCAGAAT	CAAGAAGTTC TTC
PMVB4	TTATGGACAA	TCAGACTGCC TC
PMVB5	GGAGAGAGAT	AAAGGAAACC
PMVB6	AAAGGCGATC	TATCTGAAGG CTAT
PMVB7	TAGTAACAGC	GAAGGAGACA TCCC
PMVB8	ACAGGAGGAA	ACGTGACATT GAGC
PMVB9	GATTTTGAAC	AGGGAAGCTG ATACT
PMVB10	GCTTCTCACC	TCAGTCTTCA GAT
PMVB11	TCCTATAGAT	GATTCAGGGA TGCC
PMVB12	TTATGGAAGA	TGGTGGGGAT
PMVB13	TGCCCTCGGA	TCGATTTTCT GCTG
PMVB14	ATTACTGTTG	GCCAGGTAGA GT
PMVB15	GGCATTTGAA	CTGATAGCAC
PMVB16	GGTAAAGTCA	TGGAGAAGTC T
PMVB17	GGAACAAACA	GACTTGGTCA AGAA
PMVB18	CGGCCAAACC	TAACATTCTC AACGT
PMVB19	CCCATAAACG	GACATAGTTA CG
MO3CB	GTGGAGTCAC	ATTCTCAGA TCC
MO5CA	AGAACCTGCT	GTGTACCAGT TA
MO3CA	AGCTCTCTAG	CAACCTTCT CACA

PMVB1~PMVB19 はマウス  $V_{\beta}1 \sim V_{\beta}19$  に特異的な 5' プライマーである。MO3B はマウス  $C_{\beta}1$  と  $C_{\beta}2$  に特異的なプライマー。MO5CA と MO3CA は各々マウス  $C_{\alpha}$  の 5', 3' プライマーである。

## Hybridization Probes

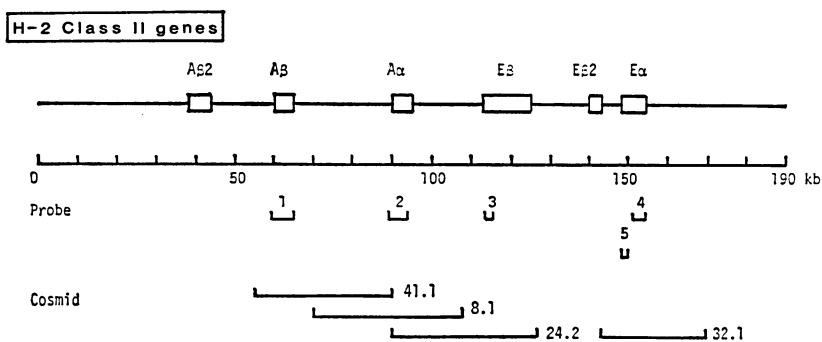


図1 H-2 クラス II 遺伝子領域の地図と RFLP 解析に用いられたプローブ<sup>6)</sup>

表2 クラスII, H-2 プローブを用いて得られた RFLP 解析の結果

Probe 1									
Mouse Strain	H-2	Eco RI	Bam HI			Hind III			Kpn I
NOD	<i>g</i>	6.6 <sup>a</sup>	12.5	2.7		6.4	5.5	1.9	13
NON	<i>b</i>	7.0	9.6	2.7	2.3	8.2			>30
CTS	?	6.6	12.5	2.7		6.4	5.5	1.9	13
ILI	<i>g</i>	6.6	12.5	2.7		6.4	5.5	1.9	13
BALB/c	<i>d</i>	6.6	12.5	2.7		6.4	2.8	1.9	>30
C57BL/6	<i>b</i>	7.0	9.6	2.3		8.2	4.7		>30
Probe 2									
Mouse Strain	H-2	Eco RI	Bam HI			Hind III			Kpn I
NOD	<i>g</i>	11.5		6.0		11.0			11.0
NON	<i>b</i>	11.5		6.0		6.1	2.7		15.0
CTS	?	11.5		6.0		11.0			11.0
ILI	<i>g</i>	11.5		6.0		11.0			11.0
BALB/c	<i>d</i>	11.5		6.0		11.0			11.0
C57BL/6	<i>b</i>	11.5		6.0		8.2	1.3		23.5
Probe 3									
Mouse Strain	H-2	Eco RI	Bam HI			Hind III			Kpn I
NOD	<i>g</i>	2.1		13.0		8.0			23.5
NON	<i>b</i>	2.1		4.8		3.1			15.0
CTS	?	2.1		13.0		8.0			23.5
ILI	<i>g</i>	2.1		13.0		8.0			23.5
BALB/c	<i>d</i>	1.9		5.5		8.0			15.0
C57BL/6	<i>b</i>	2.1		13.0		8.0			10.5
Probe 4									
Mouse Strain	H-2	Eco RI	Bam HI			Hind III			Kpn I
NOD	<i>g</i>	8.4	3.0	7.4	7.0	7.2		8.6	3.0
NON	<i>b</i>	9.6	3.0	7.4		8.1		8.6	3.7
CTS	?	8.4	3.0	7.4	7.0	7.2		8.6	3.0
ILI	<i>g</i>	8.4	3.0	7.4	7.0	7.2		8.6	3.0
BALB/c	<i>d</i>	9.6	3.0	7.4		8.1		8.6	3.7
C57BL/6	<i>b</i>	8.4	3.0	7.4	7.0	7.2		8.6	3.0
Probe 5									
Mouse Strain	H-2	Eco RI	Bam HI			Hind III			Kpn I
NOD	<i>g</i>	7.6		5.6		8.6			3.2
NON	<i>b</i>	8.4		6.2		9.0			4.0
CTS	?	7.6		5.6		8.6			3.2
ILI	<i>g</i>	7.6		5.6		8.6			3.2
BALB/c	<i>d</i>	8.4		6.2		9.0			4.0
C57BL/6	<i>b</i>	7.6		5.6		8.6			3.2

<sup>a</sup> Fragment sizes are in kb.

ラスIに対する% coincidenceはNON(88%), CTS(39%), ILI(90%), BALB/c(57%), C57BL/6(70%)であり, ILIが最もNODクラスI RFLPと

相同性が高かった。

(3) クラスIII H-2 遺伝子

クラスIII RFLPを解析するため, われわれはプロ

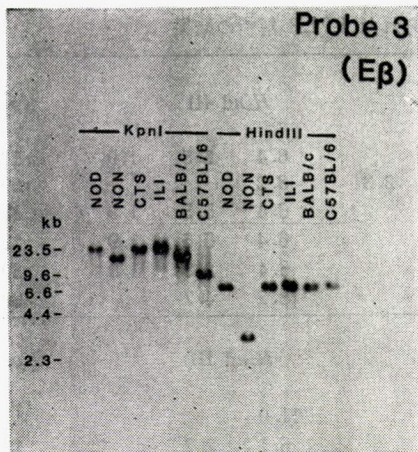


図2 *Kpn* I, *Hind* III で切断したゲノム DNA とプローブ 3 (*E<sub>s</sub>*) を用いた Southern blot 解析

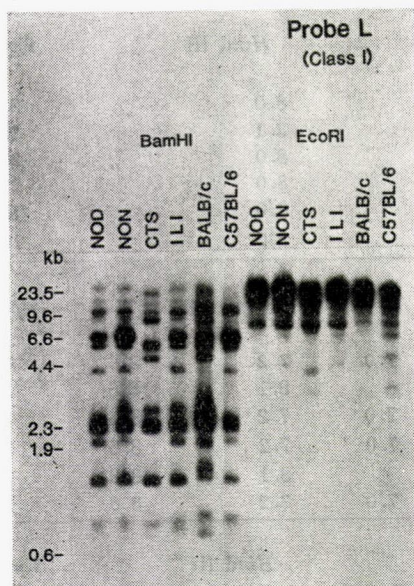


図3 クラス I プローブ L を用いた Southern blot 解析

*Bam* HI と *Eco*RI で切断したゲノム DNA を用いた。

ープ 8 を用いた。プローブ 8 は *C4*, *Slp* 遺伝子と hybridize する。図 4 には、このプローブと 4 種の制限酵素を用いた RFLP の結果を示す。NOD マウスの姉妹系統の中では、CTS と ILI が NOD と同じ RFLP パターンを示した。しかし、NON は *Bam* HI で他と異なった RFLP パターンを示した。

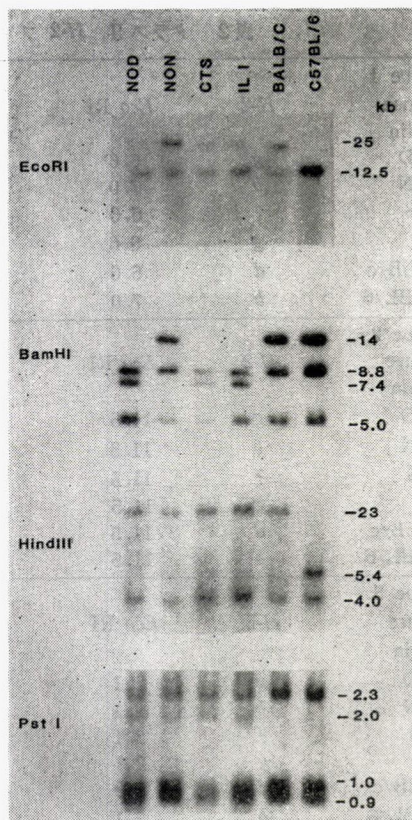


図4 クラス III プローブ 8 を用いた Southern blot 解析

制限酵素は *Eco* RI, *Bam* HI, *Hind* III, *Pst* I を用いた。

BALB/c および C57BL/6 はそれぞれ独自の RFLP パターンを示した。以上より、今回解析したマウスのクラス III 遺伝子は次の 4 グループに分けることができた。① NOD, CTS, ILI, ② NON, ③ BALB/c, ④ C57BL/6。

## 2) クラス II *H-2* 遺伝子の発現

NOD と NON マウスのクラス II 遺伝子発現を Northern blot により解析し、図 5 に示した。NON マウス脾細胞はクラス II 遺伝子, *A<sub>α</sub>*, *A<sub>β</sub>*, *E<sub>α</sub>*, *E<sub>β</sub>* をすべて発現していたが、NOD マウスは *E<sub>α</sub>* 遺伝子の発現が認められなかった。このため、NOD マウスは I-E 抗原を細胞表面に発現しないと考えられる。NOD マウスの *E<sub>α</sub>* 発現不全の機構を次に検討した。C57BL/6 は *E<sub>α</sub>* 遺伝子のプロモーターから第 1 エクソンにかけて 627 bp が欠失しており、これにより *E<sub>α</sub>* の転写が阻止されている<sup>9)</sup>。 *E<sub>α</sub>* の 5' プローブ



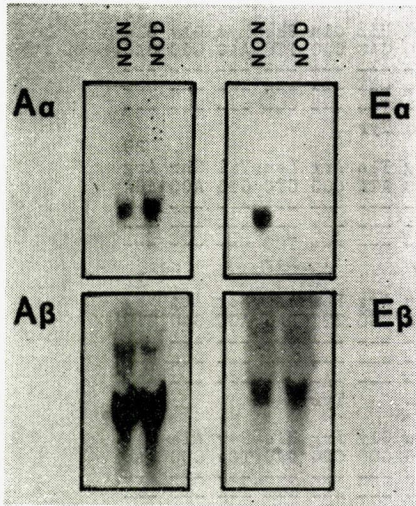


図5 NON, NOD マウスにおける  $A_\alpha$ ,  $A_\beta$ ,  $E_\alpha$ ,  $E_\beta$  遺伝子発現 (Northern blot 解析)

(プローブ4) を使った RFLP 解析により NOD は C57BL/6 と同じ RFLP パターンを示した (表2)。このことは、NOD が C57BL/6 と同じタイプの遺伝子欠失を持ち、このため  $E_\alpha$  遺伝子の転写が阻止されている可能性を示唆する。このため、C57BL/6 の  $E_\alpha$  遺伝子で欠失している領域の遺伝子をプローブ4より準備し、プローブ6とし、Southern blot に用いた。図6に示すように、プローブ6は NON, BALB/c マウスで 4.0 kb  $Kpn$  I バンドを検出するが、NOD, CTS, ILI, C57BL/6 ではバンドを検出できなかった。つまり、NOD マウスそして CTS, ILI マウスも C57BL/6 と同様のタイプの  $E_\alpha$  遺伝子欠失を保有し、このため  $E_\alpha$  遺伝子の転写が阻止されていると考えられる。

### 3) $A_\beta$ 第2エクソンの DNA 塩基配列

RFLP 解析によると、NOD, ILI, CTS は同じクラス II, III 遺伝子を保有し、NON はこれらとは異なる遺伝子を保有していることが示唆される。ところで、NOD マウスの I- $A_\beta$  遺伝子は独特の塩基配列を示し、これが糖尿病発症の感受性に関与するとの報告がある<sup>32</sup>。そのため、糖尿病非発症姉妹系統マウス、CTS, ILI, NON の I- $A_\beta$  第2エクソンの塩基配列を決定し、NOD のそれと比較した。図7に示すように、ILI, CTS の I- $A_\beta$  第2エクソンの塩基配列は、NOD のそれと全く同じであり、NON はこれらマウスとは異なる塩基配列を示した。

### 4) NOD, ILI マウスの T 細胞レセプター $V_\beta$ 遺

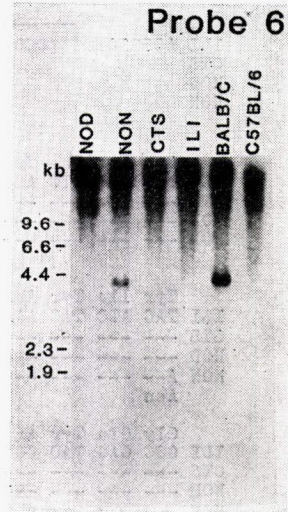


図6 プローブ6と  $Kpn$  I を用いた Southern blot 解析

### 伝子レパトア

NOD とその姉妹系統マウスの  $H-2$  遺伝子の解析を行ってきたが、T 細胞レセプター  $V_\beta$  は胸腺中でこの  $H-2$  抗原により、および負の選択を受けることが知られている<sup>10</sup>。T 細胞はまた、NOD の膵島炎の発症に重要な役割を果たしている。

これらの理由により、われわれは T 細胞  $V_\beta$  遺伝子の利用状況について解析した。NOD, ILI およびその F1 マウスの脾細胞より全 RNA を抽出、cDNA を作製し、表1に示した  $V_\beta 1\sim 19$  に特異的なプライマーと  $C_\beta$  に対するアンチセンス 3' プライマーを用い PCR を行った。コントロールとして  $C_\alpha$  を同時に増幅した。3' プライマーを <sup>32</sup>P で 5' 末端標識することにより、増幅後、電気泳動し、オートラジオグラフィが可能となる (図8)。その後、ゲルよりバンドを切り出し、放射線活性を測定した。 $V_\beta$  バンドの cpm を  $C_\alpha$  バンドの cpm で除すことにより補正し、 $V_\beta 1\sim 19$  の合計を 100% として、各  $V_\beta$  の % を表した。その結果、図9に示したように、NOD, ILI およびその F1 マウスの間に  $V_\beta$  遺伝子発現に顕著な差は認められなかった。

### 考案

クラス I, II, III  $H-2$  プローブと最低4種類の制限酵素を用いて得られた RFLP 解析の結果をまとめ図10に示した。

クラス II, III プローブでは、NOD は CTS, ILI マウスと同じ RFLP パターンを示し、NON はこれら



伝子を発現させると、膵島炎を阻止できることが報告されている<sup>5)</sup>。このことは、*I-E $\alpha$*  遺伝子の発現不全が膵島炎発症に関与する劣性遺伝子の一つと考えられることを示唆する。われわれは NOD のみならずその妹妹系統 CTS, ILI マウスも C57BL/6 マウスと同じタイプの *I-E $\alpha$*  遺伝子の欠失があり、これが *I-E $\alpha$*  遺伝子の発現を阻止していることを示した。

以上より、*H-2* に連鎖した糖尿病発症遺伝子の候補としては *I-A $\beta$* <sup>NOD</sup> 遺伝子と *I-E $\alpha$*  遺伝子発現不全が挙げられるが、NOD の妹妹系統糖尿病非発症マウス、ILI, CTS も NOD マウスと同様これら遺伝子を共有していた<sup>13)</sup>。このことは、これらマウスが *H-2* に連鎖した糖尿病発症に関与する劣性遺伝子をすでに保有

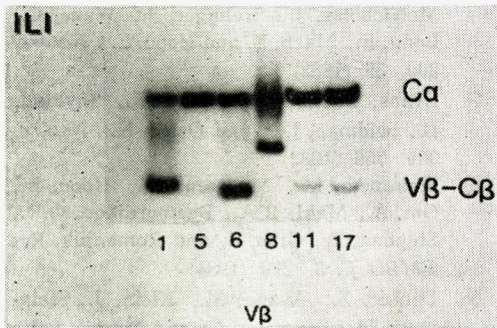


図8 ILI マウス脾細胞から得られた cDNA を用いた PCR

*V $\beta$ -C $\beta$*  は *V $\beta$*  5' プライマーと *C $\beta$*  3' プライマーを用いて得られたバンドを示す。各レーンの下に示す数字は使用した *V $\beta$*  プライマーを示す。*C $\alpha$*  は同時に増幅された 5' *C $\alpha$*  プライマーと 3' *C $\alpha$*  プライマーで得られた *C $\alpha$*  バンド。

していることを示唆する。われわれは、このことを確認するため [ILI×NOD]×NOD マウスによる交配実験を行った。その結果、62% のマウスが膵島炎を起こし、これは *H-2* (クラス) と連鎖しないという結果を得ている。この結果は、ILI と NOD マウスの間では、*H-2* に連鎖しない 1 対の劣性遺伝子が膵島炎発症に関与することを示唆している。

つまり、ILI マウスは膵島炎に関与する *H-2* に連

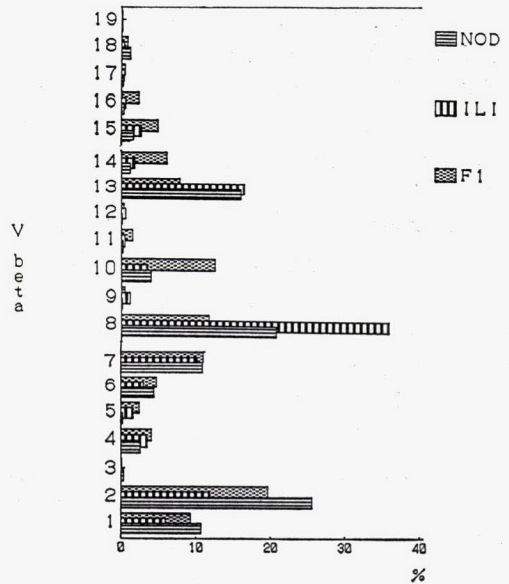


図9 NOD, ILI とその F1 マウスにおける *V $\beta$*  遺伝子発現

各々の *V $\beta$*  の % は *C $\alpha$*  バンドによって補正された *V $\beta$*  cpm によって得られた。

	Class II			Class III	Class I	percent similarity
	A $\beta$	A $\alpha$	E $\beta$	E $\alpha$	Slp-C4	
NOD	□	□	□	□	□	100
NON	▨	▨	▨	▨	▨	87.7
CTS	□	□	□	□	□	38.8
ILI	□	□	□	□	□	89.8
BALB/C	▨	□	▨	▨	▨	57.1
C57BL/6	▨	▨	▨	□	▨	69.4

図10 クラス II, III, I *H-2* プローブと 4 種の制限酵素を用いて得られた RFLP 解析のまとめ

□ : NOD の RFLP, ▨ : NON の RFLP  
 ▨ : BALB/c の RFLP, ▨ : C57BL/6 の RFLP.



鎖した劣性遺伝子を既に保有することを意味する。

膵島炎を引き起こす細胞レセプターのレパトアは、胸腺中で *H-2* 抗原によって正または負に選択されることが知られている<sup>10)</sup>。そこで、*H-2* 抗原がほぼ同一の NOD と ILI マウスにおける T 細胞レセプター  $V_{\beta}$  レパトアについて PCR で検討した。その結果、NOD と ILI マウスの  $V_{\beta}$  レパトアに顕著な差は認められなかった。このことは、NOD マウスにおいて膵島炎を引き起こす特別な  $V_{\beta}$  レパトアの増加及び欠失が存在しないことを意味する。

以上より、ILI マウスは糖尿病（膵島炎）発症に関与する劣性遺伝子のうち、*H-2* に連鎖した遺伝子を既に保有しており、他の未知の劣性遺伝子を解析するために有用なマウスと考えられる。

#### 総括

IDDM のモデル動物として知られている NOD マウスの糖尿病発症には 3 対の劣性遺伝子が関与しており、その中の 1 対は *H-2* に連鎖している。われわれは *H-2* に連鎖した糖尿病発症遺伝子を解明するため、NOD マウスとその姉妹系統糖尿病非発症マウス、ILI, CTS, NON の比較検討を行った。RFLP 解析によれば、クラス II, III 遺伝子は NOD, ILI, CTS 間に差がなく、NON はこれらマウスとは異なっていた。又、DNA 塩基配列でも NOD マウスに特異的とされる *I-A $\beta$*  第 2 エクソンの配列は CTS, ILI のものと同一であった。NOD に認められる *I-E* 遺伝子 5' 末端の欠失も CTS, ILI マウスに認められた。以上より、ILI, CTS マウスは糖尿病発症遺伝子のうち、*H-2* に連鎖したものを既に保有している可能性が示唆された。

さらに、T 細胞レセプター  $V_{\beta}$  レパトアに関し、NOD と ILI マウスで PCR 法により検討したが両者の間に顕著な差は認められなかった。

#### 文 献

- 1) Makino, S., Kunimoto, K., Muraoka, Y., Mizushima, Y., Katagiri, K. and Tochino, Y.: *Exp. Anim. (Tokyo)*, **29**, 1 (1980)
- 2) Makino, S., Muraoka, Y., Kishimoto, Y. and Hayashi, Y.: *Exp. Anim.*, **34**, 425 (1985)
- 3) Acha-Orbea, H. and McDevitt, H.O.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 2435 (1987)
- 4) Fujishima, Y., Koide, Y., Kaidoh, T., Nishimura, M. and Yoshida, T.O.: *Diabetologia*, **32**, 118 (1989)
- 5) Nishimoto, H., Kikutani, H., Yamamura, K. and Kishimoto, T.: *Nature*, **328**, 432 (1987)
- 6) Steinmetz, M., Minard, K., Horvath, S., McNicholas, J., Srelinger, J., Wake, C., Long, E., Mach, B. and Hood, L.: *Nature*, **300**, 35 (1982)
- 7) Evans, G.A., Margulies, D.H., Shykind, B., Seidman, J.G. and Ozato, K.: *Nature*, **300**, 755 (1982)
- 8) Steinmetz, M., Malissen, M., Hood, L., Om, A., Maki, R.A., Dastoornikoo, Q.R., Stephan, D., Gibb, E. and Romaniuk, R.: *EMBO J.*, **3**, 299 (1984)
- 9) Denbic, Z., Ayane, M., Klein, J., Steinmetz, M., Benoist, C.O. and Mathis, D.J.: *EMBO J.*, **43**, 127 (1985)
- 10) MacDonald, H.R.: *Curr. Opin. Immunol.*, **2**, 199 (1988)
- 11) Todd, J.A., Bell, J.I. and McDevitt, H.O.: *Nature*, **329**, 599 (1987)
- 12) Miyazaki, T., Uno, M., Uehira, M., Kikutani, H., Kishimoto, T., Kimoto, M., Miyazaki, J. and Yamamura, K.: *Nature*, **345**, 722 (1990)
- 13) Koide, Y. and Yoshida, T.O.: *Int. Immunol.*, **2**, 189 (1990)