

感染防御学部門

Department of Molecular Immunology

当部門ではヒト及び動物における免疫応答機構を、分子レベル及び細胞レベルさらには個体レベルで解析することにより、免疫反応の制御機構の分子レベルでの解明、その破綻の結果生じる免疫病の原因の解明と治療法の確立、免疫学的方法による癌の診断と治療法の開発、免疫系と神経系との関わり等について鋭意、研究を進めている。本年も昨年から引き続いて、(1)遺伝子標的法（ジーンターゲットング）の応用による免疫細胞の分化に関わる分子、遺伝子の解析、(2)免疫細胞におけるシグナル伝達に関わる新しい分子の同定とその機能の解明、(3)B細胞活性化の終息機構、特にCD40リガンド刺激後におけるFas抗原の発現と活性化B細胞死の機構、(4)胸腺内Tリンパ球分化、骨髄内B前駆細胞分化におけるサイトカインの役割、特にIL7とインターフェロンによる調節、(5)自己免疫病の発症に関する分子生物学的解析、とりわけ自己免疫性糖尿病マウス及びヒトHTLVⅠ関連自己免疫病についての解析、(6)癌抗原の解析、ヒト子宮癌の癌抗原のモノクローナル抗体による同定、解析、その遺伝子の単離と解析等について研究を進めた。

1996年（平成8年）度中の主な人事異動は次のとおりである。10月より本山 昇助教授が東京理科大学生命科学研究所より赴任した。本山助教授は、遺伝子標的法を用いた遺伝子機能の解析、免疫細胞および神経細胞の細胞死の制御の分子機構について研究を進める。大学院生では、園田顕三君、福田隆浩君が研究を終了して学位取得の後それぞれの臨床教室にもどった。谷内一郎君が学位取得のうえ、平成8年4月より当部門助手に就任した。同君は本年9月より、ニューヨーク大学医学部のダン・リットマン教授の研究室に留学した。井上 勲君は大学院を修了し、神経内科学教室にもどった。本年度の大学院生は蘇東 明君、鈴木康弘君、竹下弘道君、加藤 純君、勝田 仁君、呉 暁牧君、ヤスミン・バヌーさん、土井俊郎君、豊田雅樹君、渡辺裕美さん、増田啓次君（歯学部大学院）の他に、新たに、山本真理さん、大屋和之君、相川義勝君、越智博文君が加わってくれた。また研究生として近藤しおりさん、徳永暁憲君が研究を開始した。昨年秋から秋田大学医学部眼科教室より小泉敏樹君が国内留学研究員として研究に加わってくれている。

A. B細胞の分化と選択に関するシグナル伝達機構の解析

a. Lyn 欠損マウスの解析

T細胞表面抗原受容体（TCR）あるいはB細胞表面抗原受容体（BCR）からのシグナルはそれぞれのリンパ球の分化、活性化、増殖あるいはアポトーシスを誘導に重要な役割を演じていると考えられている。B細胞抗原受容体を抗原で刺激すると速やかに、受容体と会合するLyn、

Fyn, Blk, 等の Src 型のチロシンキナーゼ及び Syk/ZAP70 チロシンキナーゼあるいは Btk キナーゼが活性化され、さらに多くの細胞内蛋白がチロシンリン酸化される。これらがリンパ球の抗原刺激後の反応を誘導するシグナルにおいて中心的な役割を担っていると考えられている。我々は、Lyn チロシンキナーゼ欠損マウスを遺伝子標的法を用いて確立し、src 型チロシンキナーゼの免疫反応における役割を解析した。Lyn は p56, p53 と二つのイソフォームを持つが、B 細胞では p56, p53 共に発現しており、B 細胞株を用いた系で、sIgM を抗体で架橋すると、Lyn は速やかに活性化され sIgM 複合体に会合する事が示されている。また、Lyn は BCR の補助受容体となる CD19 とも会合していると言われている。我々が作製した Lyn 欠損マウスでは、末梢リンパ組織における B 細胞の減少が観察され、Lyn 欠損マウスの B 細胞は BCR 刺激による増殖反応が低下し、LPS に対する増殖反応も低下していた。また、我々の結果では、可溶性 CD40L に対する増殖反応も低下が見られた。これらの結果は、Lyn を介したシグナルが増殖反応に重要である事を示すものである。Lyn 欠損マウスの B 細胞では sIgM 架橋による細胞内タンパクのチロシンリン酸化は一見正常であるが、HS1, Vav, PLC- γ 2 等のチロシンリン酸化は全く認められず、B 細胞では Lyn がこれらの分子のチロシンリン酸化反応に必須である事が示された。一方、肥満細胞では高親和性 Fc ϵ R の架橋による細胞内タンパクのチロシンリン酸化反応は Lyn 欠損のリンパ球のそれよりもより強く障害されており(谷内ら, 未発表データ)、B 細胞との相違に興味を持たれる。Lyn 欠損マウスでは、末梢リンパ組織における B 細胞の減少に反して、各種クラスの血清 Ig(特に IgM)は高値を示し、週令を経るにつれ、脾臓及びリンパ節の腫大が認められた。組織学的検索により、Lyn 欠損マウスの脾臓では形質細胞様のリンパ芽球化細胞の増殖が認められ、これが血清 Ig 高値、脾腫大の原因と考えられた。重要な事は、Lyn 欠損マウスでは自己抗体である抗 DNA 抗体の産生が観察され、自己免疫病変である糸球体腎炎も認められたことである。この様に、Lyn 欠損マウスでは、B 細胞が正常に分化、増殖せず、しかしながら何らかの原因により形質細胞様のリンパ芽球化細胞が大量に蓄積することが、自己免疫病変を呈する原因の一つと考えられた。Lyn 欠損マウスの脾細胞は *in vitro* においても、大量の Ig を非刺激状態でも分泌しており、Lyn を介したシグナルが B 細胞の細胞死の制御および抗体産生細胞への分化に深く関わっていることが示唆された。また、Lyn 欠損マウスで見られる糸球体腎炎は、ヒトの自己免疫病である SLE で見られる糸球体腎炎と組織学上類似していることから、SLE の原因の一つとして Lyn の異常が関与するののかといった問題も重要な課題である。血清 IgM の高値と形質細胞の増加は、モスイートン(me/me)マウスにも見られる現象でもある。me/me マウスは、チロシンホスファターゼの一つである PTP1C の異常がその原因であるが、PTP1C は sIgM からのシグナルの強弱も制御すると考えられており、Lyn と PTP1C との関わりにも興味を持たれ、この点について現在解明中である。特に、B 1 細胞の状態について研究を進めた。CD40リガンド刺激によって Fas 抗原が B 細胞上に発現されてくるが、Lyn 欠損マウスでは、その誘導が非常に低い事がわかった。さらに、Lyn 欠損

マウスでは Fas を介した細胞死が生じにくいことが判った。このことから、Lyn 欠損マウスではいわゆる Activation-induced cell death が生じにくいことが示唆された。

b. HS1 に会合する新たな分子 HAX-1 の同定。

我々の単離した血球系細胞特異的に発現する遺伝子 HS1 の産物は Src 型チロシンキナーゼの SH2 ドメインと会合し、抗原受容体刺激直後にチロシンリン酸化される。HS1 蛋白は細胞質のみならず核にも存在し、刺激後リン酸化された HS1 蛋白は核に増加してくる。さらに HS1 蛋白は N 末端側に DNA 結合ドメイン様構造を、C 末端側に多くのシグナル伝達分子が持つ SH3 ドメイン及び酸性 α ヘリックスを有することにより、細胞内シグナル伝達及び転写調節に関与することが示唆される。

Yeast two hybrid 法を用いて HS1 分子に会合する分子のクローニングを行った。ヒト B 細胞 cDNA ライブラリーより一つのクローンが単離された。得られたタンパク分子を HAX-1 と名づけた。HAX-1 は 35kDa の分子量を有し、細胞内のミトコンドリア膜、核膜、粗面小胞体膜などに存在する。HS1 と HAX-1 は非刺激状態の B 細胞内で既に会合しており、HS1 のリン酸化はその会合に必要としない。HAX-1 タンパクを過剰発現させたヒト T 細胞株は血清除去により誘導されるアポトーシスに抵抗性を示した。また、HAX-1 は Bcl-2 タンパクファミリーに見いだされている BH モチーフを持つことから、細胞死の制御に関係した分子である可能性が示唆された。

c. その他の遺伝子欠損マウスの作製と解析

BP-1 抗原は B 細胞分化のマーカーとして重要である。BP-1 は B 細胞分化初期に B 前駆細胞上に発現される。BP-1 抗原は成熟 B 細胞ではその発現が見られなくなることから、B 前駆細胞において何らかのシグナルを受ける受容体の可能性が考えられていた。

そこで我々はジーンターゲット法により、BP-1 欠損マウスを作製した。BP-1 欠損マウスはしかしながら、全く正常の発育を示し、免疫系の分化発育にも何ら異常は見られなかった。また、種々の抗原に対する免疫反応にも異常は見られなかった。従って、BP-1 抗原は B 細胞初期に細胞表面に特異的に発現する分子ではあるが、B 細胞分化にたいして直接的な機能を有する分子ではないと結論づけられた。CD26 分子は胸腺ないでの T 細胞初期分化の重要なマーカーとなるアミノペプチダーゼ活性を有する細胞表面抗原である。CD26 分子はまた HIV ウイルスの T 細胞への感染に何らかの機能を有することが報告されている。我々が作製した CD26 欠損マウスでは胸腺および T 細胞の分化発育は全く正常であった。しかし、コンカナヴァリンなどのマイトゲンに対する反応性、老齢マウスにおける胸腺細胞の増加などが見られており、さらに解析を行う必要があると考えられた。

B. リンパ球の初期分化における増殖とアポトーシスの制御機構

初期 B 細胞に作用する増殖因子として、これまでに IL-7, SCF, IGF-1, PBSF, PBEF, BST-1 等の正の因子が同定された。このうち、IL-7 が単独で初期 B 細胞増殖を強く促進することが示された。しかし、初期 B 細胞に直接に作用し、その増殖を抑制する因子に関する研究はきわめて少ない。

IL-7 によって誘導される胸腺内における胸腺細胞の初期分化の特定の過程で、タイプ I インターフェロン ($IFN\alpha$ 又は β) が、その増殖を強く抑制することを見出した。その増殖抑制はアポトーシスの誘導による細胞死の結果であり、その細胞死は TCR β 鎖の遺伝子再構成反応が生じる時期に一致していることから、タイプ I インターフェロンが正しく再構成反応を生じなかった胸腺細胞の除去に何らかの役割を果たしていることが示唆された。同様に、タイプ I インターフェロン ($IFN\alpha$ 又は β) は正常骨髄由来の初期 B 細胞、又は IL-7 依存性細胞株の増殖を抑制し、さらにアポトーシスを引き起こすことを見出した。この抑制は極めて IL-7 に特異的なもので、IL-2, IL-3 及び IL-4 によって誘導される細胞増殖は IFN によって全く阻害されない。また正常マウス由来の胸腺や骨髄マクロファージが機能的な $IFN\beta$ を発現していることから、IFN による初期 B 細胞増殖の抑制は生理的な条件下で起こっていると考えられた。このことから骨髄における初期 B 細胞の増殖は IL-7, SCF などの正の因子と、 $IFN\alpha\beta$ のような負の因子によって巧妙に制御されていると考えられる。免疫グロブリン H 鎖 (IgH) または T 細胞受容体 β 鎖 (TCR β) 遺伝子の再構成を終えていない Pro-B または Pro-T 細胞は IFN に高い感受性を示すのに対し、機能的な IgH 鎖または TCR β 鎖を発現している Pre-B または Pre-T 細胞は IFN に耐性になる。このことは、IgH 鎖または TCR β 鎖の再構成に失敗した初期 B または初期 T 細胞を除去するために、 $IFN\alpha\beta$ によって誘導されるアポトーシスが何らかの役割を果たしていると考えられる。機能的な抗原受容体の発現が、どのような分子機構によって、IFN に対する感受性の低下につながるのか研究を進めている。その作用機序を解明することは、リンパ球の分化、増殖、及びその癌化とアポトーシスによる癌細胞の除去のメカニズムを理解する上で重要な手がかりになると思われる。

C. B 細胞の活性化とアポトーシスの制御機構

我々は、CD40 リガンド刺激により B 細胞に Fas 抗原が高率に誘導されることを見出し、CD40 からのシグナルが B 細胞の活性化と共に、活性化の終息にも関与していることを示している。さらに、Fas 抗原の発現は誘導されても B 細胞に与える刺激の種類、並びに期間によって Fas によるアポトーシスの感受性が変化することを示した。この感受性の変化は、アポトーシスを阻害する bcl-X_L 遺伝子の発現によって影響されている可能性があることを示した。Src family チロシンキナーゼの一つである Lyn が CD40 架橋によって活性化されるが、ジーンターゲットングによって作製した Lyn^{-/-}マウスの B 細胞は、CD40 からのシグナルによる Fas 抗原

の誘導が著しく低下し、Fasによるアポトーシスも起こりにくくなっていることを見出した。その結果、活性化抗体産生B細胞が蓄積し、抗DNA抗体を含む多量の抗体が産生され、免疫複合体の沈着による腎炎が生じていることが示された。また、マウス腹腔内のB細胞のSubpopulationであるB-1細胞において、通常のB細胞(B-2)に比べて、CD40によるFasの発現誘導及びFasによるアポトーシスは明らかに低下していることを見出し、B-1細胞による自己抗体産生及び自己免疫疾患との関連を現在調べている。この様に我々は、CD40からのシグナルによって起こる興味深い現象をいくつも見出したが、これらの現象を司る分子機構の解析を現在進めている。

D. ヒスタミンH1受容体遺伝子欠損マウスの確立と解析

ヒスタミンは最も古くから知られている活性アミンであり、末梢ではアレルギー反応をはじめとする生体防御反応に関与している。また、脳内にも大量のヒスタミン神経線維が存在することが知られており、脳内アミンとして日内リズム、睡眠、食欲などの制御に関与していると考えられている。ヒスタミン受容体には、H1、H2、H3の3種類が知られているが、特に上記の反応に深く関与するのはH1受容体と考えられている。我々はマウスのヒスタミンH1受容体ゲノム遺伝子を単離し、これをもとに遺伝子標的用のターゲティングベクターを作成し、ES細胞に導入し、相同組換えによりH1受容体遺伝子のみがneo遺伝子に置き換わった変異ES細胞を単離し、これをもとにヒスタミンH1受容体遺伝子欠損マウスを作製した。

ヒスタミンH1受容体遺伝子欠損マウスは正常の発育状態を示した。生殖能力も正常であった。即時型アレルギー反応について、抗原(卵白アルブミン)をアラム、百日咳菌をアジュバントとして用いて免疫し、抗原を全身性に、または局所に投与してしらべた。その結果、即時型アレルギー反応はやや減弱したが、消失はしなかった。この事は組織学的にも確かめられた。一方、ヒスタミンH1受容体遺伝子欠損マウスでは、行動の異常が観察された。ヒスタミンH1受容体遺伝子欠損マウスは新しい環境下での行動量の低下が観察されており、また、日内リズムの乱れが観察されている。現在、さらに解析を行っている。

末梢におけるヒスタミンH1受容体の正確な局在、受容体数などについては未だに不明な点が多い。これは、末梢にはヒスタミンH1受容体以外にヒスタミンを非特異的に結合する物質があるためと考えられている。また、動物種間の相同性が高いため良好な抗体が得られていない。そこで、ヒスタミンH1受容体遺伝子欠損マウスをヒトおよびマウスのヒスタミンH1受容体で免疫することにより、特異性の高い抗ヒスタミンH1受容体抗体の作製を行い、末梢における正確なヒスタミンH1受容体の局在と機能を明らかにするために、モノクローナル抗体の作製を行っている。

E. 新しい癌関連抗原 (RCAS1 抗原) 遺伝子のクローニングとその機能の解析

癌の免疫学的診断, 経過観察, 治療等において, 癌抗原あるいは癌関連抗原を特異的に認識するモノクローナル抗体は, 有用な役割を担うことが期待される. 我々は, ヒト子宮頸癌細胞株 SiSo を樹立した事を以前に報告した. ヒト子宮頸部腺癌細胞株 (SiSo) を免疫原として用い, IgM 型マウスモノクローナル抗体 (22-1-1) を作製した. この抗体の認識抗原 (22-1-1 抗原) は主として細胞質内に分布し一部細胞表面に存在しており, 細胞外にも分泌されている. この抗原は免疫沈降法により, 78KD の分子量を有している. 免疫組織染色法にて 22-1-1 抗原は子宮頸部腺癌以外にも子宮頸部扁平上皮癌, 卵巣癌, 胃癌, 大腸癌等にも高率 (70-80% 陽性率) に発現しており, 正常組織では腺上皮細胞のみが僅かに染色されるのみであった. このように 22-1-1 抗原は広く癌組織に発現している. さらにこの抗原は子宮頸部の腫瘍において組織の悪性度及び癌の浸潤度に相関した発現を示すことが示唆された.

これらの結果から, 22-1-1 抗体はヒトの癌細胞の同定に非常に有用な新しいモノクローナル抗体である事が示された.

一方, 22-1-1 抗原の構造と機能にも興味を持たれた. SiSo 細胞由来の cDNA を発現ベクター (pME18sf) に組み込み, cDNA-ライブラリーを作製した. 作製された cDNA-ライブラリーを 293T 細胞に transfection した後, 22-1-1 抗原と抗マウス IgM 抗体を用いたパンニング法にて 22-1-1 抗原陽性細胞を選択した. ハート法にて選択された細胞よりプラスミドを回収し, 大量培養後, その DNA を再び 293T 細胞に transfection した. この操作を繰り返すことにより, 22-1-1 抗原をコードする遺伝子 (RCAS-1) をクローニングすることに成功した. クローニングされた遺伝子, RCAS-1 は全長約 1.2kb で 2 型の膜タンパクである. 現在, その機能を解明中である.

F. ニューロンの変性に関与する未知の遺伝子の単離と機能解析

我々は脳神経細胞の変性疾患の原因となる分子に興味をもち, ヒトの脳より神経変性に関わる遺伝子のクローニングを行った. 線虫 *C. elegance* において, 遅発性にニューロンの変性を起す遺伝子 *degenerins family* (*deg-1* および *mec-4*) が, *Drosophila* において網膜に光が当たると網膜神経細胞の変性が起こる変異体からその原因遺伝子 (*retinal degeneration B protein, rdg B*) が単離されている. *Drosophila* 網膜では *rdg B* 遺伝子の一部が欠損しているため光による網膜神経細胞の変性が起こることが判明している. *rdg B* 蛋白は, 網膜神経細胞のみならず, 脳神経細胞にも発現していることが報告されている. 我々は, マウスの脳より, *deg-1*, *mec-4*, *rdg B* 遺伝子等に相当する脳神経細胞変性をきたす遺伝子のクローニングを行った.

マウス脳組織より RNA を精製し, random primer を用いて cDNA を作成した. 次に *C. elegance* の *degenerin family* 遺伝子である *deg-1* と *mec-4* に共通なシークエンスより

degenerative primer を作成し、これを用いて、PCR を行った。得られた 3 種類の PCR 産物の 1 つは、シーケンスの結果、膜貫通領域を示す構造が認められ、受容体型タンパクをコードする遺伝子である事がわかった。得られた遺伝子を *mpt-1* と名づけた。アミノ酸のホモロジーの検索では、膜貫通領域を示す領域のみで、Drosophila の retinal degeneration B (*rdgB*) protein の C 末側膜貫通領域と相同性が認められた。しかし、*mpt-1* 遺伝子の 5' 遺伝子領域は、ホモロジー検索でも未知の塩基配列であることが判明した。ヒト脳 cDNA ライブラリーのスクリーニングおよび 5'-RACE cDNA システムを用いてヒト脳組織より全長 cDNA (約 3 kbp) が得られた。*mpt-1* の遺伝子配列は、Gene Bank での解析の結果、未知の遺伝子であることが分かった。アミノ酸のホモロジーの検索で Drosophila の retinal degeneration B protein と相同性が認められた事から、*mpt-1* はほ乳類で初めてのニューロンの変性に関与する遺伝子である可能性が示唆された。今後はこの遺伝子産物に対するモノクローナル抗体を作製し、脳組織における分布や機能の解析をおこない、ヒトでの遅発性にニューロンの変性が起こる疾患との関連について検索を続けてゆく予定である。また、*mpt-1* は脳の外に白血球、リンパ球でも強く発現していることから、免疫系、造血系における役割についても今後、検討していく予定である。

原著論文

1. Suzuki, Y., Demoliere, C., Kitamura, D., Takeshita, H., Deuschle, U. and Watanabe, T.
HAX-1, a novel intracellular protein, localized on mitochondria, directly associates with Hs1, a substrate of Src-family tyrosine kinases.
J. Immunology (in press)
2. Wang, J., Taniuchi, I., Maekawa, Y., Howard, M., Cooper, M.D., and Watanabe, T. 1996.
Expression and function of Fas antigen on activated murine B cells.
Eur. J. Immunol. 26: 92-96.
3. Sonoda, K., Nakashima, M., and Watanabe, T. 1996.
A novel tumor-associated antigen expressed on human uterine and ovarian carcinomas.
Cancer. 77(8): 1501-1509.
4. Egashira, M., Kitamura, D., Watanabe, T. and Niikawa, N. 1996.
The human Hs1 (HCLS1) gene maps to chromosome 3q13 by fluorescence in situ hybridization.
Cytogenetics and Cell Genetics. 72: 175-176.
5. Wang, J., Walker, H., Lin, Q., Jenkins, N., Copeland, N.G., Watanabe, T., Burrows, P.D., Cooper, M.D. 1996.
BP-1 gene: structure, chromosomal localization and regulation of expression by type I

- interferons and interleukin-7. *Genomics*. 33 : 167-176.
6. Kawabuchi,M., Nakamura,K., Hirata,K., Mori,K., Nakashima,M., Kishi,H., Islam,S., Chongjan,Z. and Watanabe,T. 1996.
Morphological study of thymus stromal cells (Tel-2) which play a role in the elimination of double positive immature thymocytes by phagocytosis.
The Anatomical Record. 244:271-283.
 7. Inoue,I., Taniuchi,I., Kitamura,D., Jenkins,N.A., Gilbert,D.J., Copeland,N.G. and Watanabe,T. 1996.
Characterization of the mouse genomic histamine H1 receptor gene.
Genomics 36 : 178-181.
 8. Kawagoe,K., Kitamura,D., Okabe,M., Taniuchi,I., Ikawa,M., Watanabe,T., Kinoshita,T., Takeda,J. 1996.
Glycosylphosphatidylinositol-anchor-deficient mice : Implication for clonal dominance of mutant cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
Blood 87 : 3600-3606.
 9. Wang,J., Koizumi,T. and Watanabe,T. 1996.
Altered antigen receptor signaling and impaired Fas-mediated apoptosis of B cells in Lyn-deficient mice.
J. Exp. Med. 184 : 831-839.
 10. Kobayashi,T., Inoue,I., Jenkins,N.A., Gilbert,D.J., Copeland,N.G. and Watanabe,T. 1996.
Cloning, RNA expression and chromosomal location of a mouse histamine H2 receptor gene.
Genomics. 37 : 390-394.
 11. Arakawa,F., Kuroki,M., Kuwahara,M., Senba,T., Ozaki,H., Matsuoka,Y., Misumi,Y., Kanda,H. and Watanabe,T. 1996.
Cloning and sequencing of the VH and Vk genes of an anti-CD3 monoclonal antibody, and construction of a mouse/human chimeric antibody.
J. Biochem. 120 : 657-667.
 12. Enjoji,M., Iwaki,T., Hara,H., Sakai,H., Nawata,H. and Watanabe,T. 1996.
Establishment and characterization of choroid plexus carcinoma cell lines : Connection between choroid plexus and immune system.
Jpn. J. Cancer Res. 87 : 893-899.
 13. Inoue,I., Yanai,K., Kitamura,D., Taniuchi,I., Kobayashi,T., Kaku,K., Watanabe,T. and Watanabe,T. 1996.

Impaired locomotor activity and exploratory behavior in mice lacking histamine H1 receptor.

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93 : 13316-13320.

14. Koizumi,T., Wang,J., Suzuki,Y., Masuda,K. and Watanabe,T. 1996.

Regulation of Fas susceptibility in mouse B cells by CD40 ligation, surface IgM crosslinking and IL-4 : a possible role of bcl-xL, in the protection against Fas-mediated apoptosis. *Molecular Immunology* 33 : 1247-1253.

15. Akamizu,T., Matsuda,F., Okuda,J., Kanda,H., Watanabe,T., Honjo,T. and Mori,T. 1996.

Molecular analysis of stimulatory anti-thyrotropin receptor antibodies(TSAbs) involved in Graves' disease : Isolation and reconstruction of antibody genes, and production of monoclonal TSAbs.

J. Immunology 157 : 3148-3152.