

# 遺伝子重複による獲得免疫と真胎生の共進化

早川 智

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

## 遺伝子重複による進化

西洋音楽には「主題と変奏」という形式がある。数小節の主題やコード進行を繰り返しながらこれにさまざまな変奏を加えてゆく。バッハの長大なシャコンヌやパッサカリア、比較的親しみやすいロンドやベルガマスクなどの舞曲も同様である。最初に聞いた音の流れが記憶に残るため、楽曲自体が長くなっても飽きることがない。逆に次に何が出てくるかわからない現代音楽は一部のマニア以外にはあまり人気がないし、未開の民の雨乞い歌のようにあまりに単調なものは眠気を誘う。人間の脳はある程度の繰り返しの上の変化を愛するようになっているのだろう。遺伝子の本質が有意味あるいは無意味な配列の繰り返しからなっていることを無意識のうちに認識しているのかもしれない。

遺伝子の本体が DNA であり、これが AGCT 4 つのヌクレオチドで記されることがわかったのは 1950 年代である。その前から、遺伝子の座である染色体には同じバンドの繰り返しが見られることが指摘されていた。筆者の恩師である故大野乾博士は、1970 年代に遺伝子の機能は 1 コピーで十分なので、余分なコピーは冗長であると推論した。冗長な重複遺伝子が集団内のドリフトによって固定されると、元のコピーはその機能を維持し、新しいコピーは負の選択から解放される<sup>1,2)</sup>。その結果、新しいコピーは機能喪失変異の蓄積によって失われるか偽遺伝子化する可能性がある一方、新たな変異を蓄積することで、新しい機能を獲得する可能性があることを示唆した。淘汰がどのようにしてもとの遺伝子と新しいコピーを区別するのか、どちらのコピーが新しい機能を獲得できるのかはいまだに不明であるが、進化における新たな形質の獲得のメカニズムを遺伝子重複に求めるというアプローチは画期的なものであった<sup>3)</sup>。現代のような遺伝子解析技術が発達する前に、大野はタンパクの電気泳動や組織染色などの古典的手法を用いて生物が進化する過程

で、特定の遺伝子を重複させてきたこと、重複した遺伝子に変異して新たな機能が加わったときに新たな形質が出現するという「遺伝子重複による進化」説を提唱した。進化というと、ダーウィンだが生物が代を重ねるたびに变化してゆくこと（進化）はすでにアリストテレスの時代から知られていた。重要なのは 1830 年代にチャールズ・ダーウィンが、マルサスの人口論やスペンサーの「社会静論」の影響を受け、「進化の原動力としての自然選択の重要性」を思いついたことである。この事実は東南アジアで昆虫採集請負をしていた民間のウォレスが独立して同時期に発見しており、手紙をもらったダーウィンは共著での発表を提案した。一介の昆虫採集業者に比べてダーウィンの名ははるかに有名であり、このアイデアは一般には「ダーウィニズム」と呼ばれている。しかし、大野は同書の中で語る<sup>4)</sup>。「自然選択は無慈悲な検事であり、遺伝子重複は新たな発明の母である」「農業生産の余剰から文明が生じたように、重複した遺伝子から新たな機能がうまれる」、イムノグロブリンやサイトカインとその受容体など免疫にかかわる一連の遺伝子やよく似た配列が同じ染色体に続けて乗っている。さらに共通する遺伝子が続けて乗っている染色体があり、遺伝子配列を見ているとどこかで見たようなデジャブ現象に襲われる。大野は言う、「脊椎動物は無脊椎動物から 2 回全遺伝子の重複を行い、4 倍体になった。そのために無脊椎動物では 1 セットしかなかったホメオボックス遺伝子が脊椎動物では 4 セット持つことになる」、1 つの遺伝子は 1 つのタンパク質をコードする。このタンパクが生体の機能に重要であればあるほど、機能を損なうような変異が生じると致命的になる。しかし大野は続ける、「重複した遺伝子があれば、元の遺伝子の機能を生かしながら新たな機能を獲得することも可能である」、もちろん、重複した遺伝子が新たな機能を獲得する可能性はきわめて低く、大部分は無意味な突然変異を重ねて機能を失ってゆく。大野はこれをジャンク DNA と命名した。現在ではヒトのゲノムで意味のある配列は全体の数%に過ぎず、大部分はジャンク DNA であることが判明した。もっとも、その起源は必ずしも重複 DNA だけではなく、太古の昔に組み込まれたレトロウイルス由来のものらし

連絡先：早川 智

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野  
〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1  
E-mail: hayakawa.satoshi@nihon-u.ac.jp

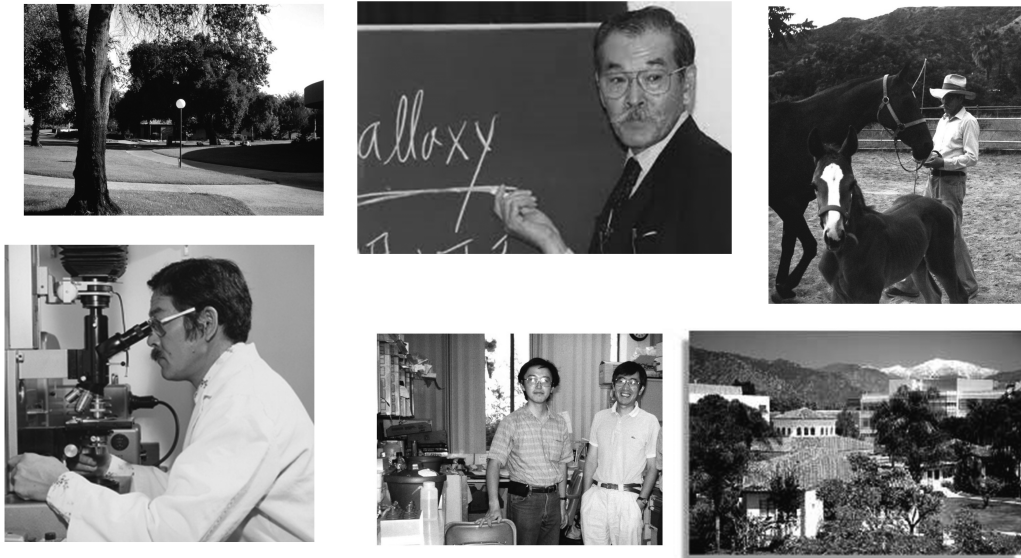


図1 1980年代の City of Hope 研究所と大野乾博士

い、高等な生物は全て複数の遺伝子セットを持っていることから遺伝子の重複が、生物における複雑性の創出に関与していることは間違いない。われわれ霊長類でも遺伝子重複が種分化や多様性の創出に関わっているがさらに生活様式や寿命、疾患感受性に関与する<sup>5)</sup>。実際、ヒトでも、パーキンソン病など感受性に関わることや<sup>6)</sup>、糖代謝に関わる適応も関与することが報告されている<sup>7)</sup>。

## 胎生の進化

卵巣や雌性生殖管内で胎児を育てる胎生は海綿動物から脊椎動物に至る主要な門のほとんどすべてに胎生種がみられる。脊椎動物では軟骨魚、硬骨魚、爬虫類、ほとんどの哺乳類で胎盤形成が認められる真胎生種が確認されるが、無顎類（ヤツメウナギ、ヌタウナギ）と鳥類には胎生種はいない。両生類においては卵胎生種があるが、胎盤形成をみるものは稀である。軟骨魚類や爬虫類では近縁種でも卵生のもので胎生のものであり、系統的理由よりも適応的進化と考えられている。爬虫類では高地や寒冷地において胎生種が多いことから、妊娠によって運動能力が低下した母体が捕食されるリスクよりも気候変動の激しい外界に産卵して凍結するリスクを避ける利益が大きいと考えられている<sup>8)</sup>。魚類において水中に産卵する種は一個体あたり数百万個から千万個の放卵を行う（鱈子や数の子を思い出していただきたい）に対し、岩や海藻に付着卵を産む種では数万個さらに保育種では数百個、胎生種では数個まで減少する。典型的なr戦略からK戦略への転換である。軟骨魚綱の中で、サメには卵生のもので、胎生のもので知られる。後者も多くは子

宮内で卵殻のある胎児が成長し、ある程度の大きさになると卵殻からでて子宮内で成長する卵胎生である（ラブカ、テンジクザメなど）。卵殻が形成されず、子宮内に胎児の数だけ隔壁がみられるもの（ツノザメ、エイラクブカ、ホシザメなど）、最初に下降した胎児が次に排卵される卵を子宮内で食するもの（胃卵黄；Oophagy、オオテンジクザメ、ホホジロザメ）そして胎盤が形成される真胎生種である。胎生種の中でもドチザメ、シュモクザメ、メジロザメなどは卵黄も保有しており、妊娠の初期から胎盤が形成されるメジロザメなどがもっとも進化した形態と考えられている。サメの胎盤は胎児の持っている卵黄嚢壁に形成された襞と母体子宮壁の襞が互いに指状に発育し、広範な結合面を形成する。子宮内壁は妊娠初期には重層立方上皮に覆われるがやがて菲薄化し、母子双方毛細血管網がうすい扁平上皮を介して相対する上皮絨毛胎盤を形成する<sup>9,10)</sup>。胎生種では卵生種や卵胎生よりも一腹あたりの仔数が少ない。ここで問題となるのは軟骨魚類ですすでに進化している獲得免疫系との兼ね合いである。すなわち、免疫系の発達した脊椎動物で母体内に同種異個体（正確には半自己）の生着を達成するには免疫学的寛容が成立する必要がある。

## 獲得免疫系の起源

感染性微生物等異物に対する自然免疫応答は無脊椎動物からみられるが、脊椎動物は獲得免疫系を備えている。獲得免疫系は内なる自己を認識することで、今まで遭遇したことのない抗原を非自己と認識する一方、免疫学的記憶によって、一度罹った感染症には速やかに対応する。



図2 ツマジロザメ胎盤

脊椎動物の中でも軟骨魚類から哺乳類までの有顎類では、リンパ球がつくるイムノグロブリン (Ig) 型の抗原受容体 (抗体およびT細胞受容体) が獲得免疫系の中心となる。これらにおいて、多様性をうみだすのはVDJ遺伝子セグメントの組み換えである。一方、無顎類では、variable lymphocyte receptor (VLR) という全く異なった種類の抗原受容体を用いられている。VLRは、複数のleucine-rich repeat (LRR) を含み、それぞれの分子はLRRの数と配列において多様性を示す。再編成前の定常領域 (C) 遺伝子座にはLRRは認められず、周辺にある多数のLRR遺伝子セグメントのうち、数個のセグメントが選択されて持ち寄られ、機能型遺伝子を形成するという、V (D) J組み換えとは異なる遺伝子再編成機構により多様性を創出している<sup>11)</sup>。すなわち、脊椎動物では2回独立して獲得免疫系が発達した訳である。イムノグロブリンやサイトカインのレセプターには類似した遺伝子セグメントが見つかる。これこそが遺伝子重複機構の賜物である。

### 胎児胎盤が拒絶を免れるシステム

有性生殖を行う生物で偶発的な単為発生以外では子宮内あるいは卵巣内に存在する胎児胎盤は異物であり、母体との関係はallogeneicである。無脊椎動物でも、きわめて原始的なグラランチ海綿<sup>12)</sup>、昆虫であるハサミムシ目の一部 (*Hemimerus sp.*)<sup>13)</sup> やゴキブリ目的一种 (*Diploptera punctata*) には胎盤組織が形成される。中胚葉性の免疫細胞を持たない海綿ではもとより、NK細胞やマクロファージに類する自然免疫細胞がある昆虫においても脱

落膜組織は形成されず、脱落膜免疫細胞の浸潤もない。したがって胎生無脊椎動物においては胎児胎盤に対する母体の免疫学的応答は正負ともに生じていないと考えてよい。母体の胎児胎盤とのallogeneic関係を最初に指摘した英国の免疫学者Peter Medawar卿は1953年、免疫学的拒絶を受けない現象を説明するため、有名な4つの仮説を提唱した<sup>14)</sup>。すなわち、a) 子宮内は免疫学的に特異な場所であり拒絶を受けない。b) 胎児・胎盤は抗原性が未熟である。c) 胎児・胎盤は解剖学的に母体と完全に分離されている。d) 妊娠母体の免疫能の低下である。後年、これらの仮説は全て否定されたが、生殖免疫学の方向性を決定するものであったことは間違いない。Medawarは母体と胎児の間にきわめて少量の血球成分の相互移行があるとしても、実際のところ、母体免疫系に直接さらされるのは胎盤表面の絨毛細胞、あるいは絨毛外栄養膜細胞であり、その表面抗原が重要であること、さらに抗腫瘍ワクチンの開発のターゲットとして胎児癌共通抗原の可能性を論じているが<sup>15)</sup>、当時はこれを実証することは困難であった<sup>16)</sup>。近年の生殖免疫学の進歩により、非古典的MHC (HLA-G, E)、Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) によるトリプトファン枯渇と細胞傷害性T細胞の抑制、IL-6, IL-10, VEGF, G-CSF, TGF- $\beta$ など抑制性サイトカインの分泌、プロスタノイドの産生、B7-H1 (PD-L1) によるT細胞活性化の抑制、Th2優位の免疫応答、そしてCD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup>制御性T細胞などが拒絶片の移植制御に関わることが明らかになった。特に制御性T細胞はCD4とCD25 (IL-2受容体 $\beta$ 鎖) 陽性のT細胞は特異な免疫調節活性を有することが知られている。アロ免疫応答や自己免疫反応の調

節のみならず、マウス、ヒトともに妊娠免疫の成立にも重要な役割を果たしている<sup>17-19</sup>。癌免疫においても、制御性T細胞の増加や活性化が重要な役割を果たしていること<sup>20</sup>、就中、進行胃癌では腫瘍内リンパ球の大部分が制御性T細胞に置き換わり、負のシグナルとなることが明らかになった。妊娠中の制御性T細胞は妊娠中期に最大数に達するが、その増加に関わる機序の1つとしてエストロゲンや胎盤由来のケモカインの関与が想定されている<sup>21,22</sup>。これらの機構の多くは癌免疫でも重要な役割を果たしており、近年注目されるチェックポイント療法はこれらの寛容にかかわるシグナルを抗体医薬や分子標的薬で阻害するものである<sup>23,24</sup>。

### 脊椎動物の進化と全ゲノム重複

生物種が進化するうえで、特定の遺伝子領域が重複することは稀ではない。重複した遺伝子は多くの場合、先に述べたように機能を喪失して偽遺伝子となることが多いが、稀に新たな機能を獲得することがある。これこそが大野が提唱した「遺伝子重複による進化」の原理であり、自然選択は既に存在する形質の中からより適応度が高いものを選ぶのに過ぎない。さらに、個体を形成するすべての遺伝子（ゲノム）が重複（倍数体化）することがある。進化の過程でわれわれの先祖は過去に2回の全ゲノム重複を経験したと考えられている。この事実は、クラスターを形成する Homeobox などの遺伝子群が無脊椎動物では1セットしかないのに対し、両生類や爬虫類、鳥類哺乳類ではほとんどが4セットを有することから容易に推測できる。ではどの段階で遺伝子重複が生じたのであろうか。近年、無脊椎動物の中では高位にある脊索動物（ホヤ、ナメクジウオ）に加えて脊椎動物の中で原始的な円口類（無顎類）と軟骨魚類のゲノムが解読され、脊索動物から無顎類に進化する時点と無顎類から軟骨魚類が進化する時の2回全ゲノム重複が生じたことが明らかとなった<sup>25</sup>。面白いことに硬骨魚類ではさらにもう1度遺伝子重複が生じたようである。

### 免疫寛容と真胎生の共進化

高等生物が進化の過程で獲得免疫系を手に入れたことは、病原微生物に対処するうえで非常に重要な出来事であったと考えられる。自然免疫ではTLRなどに認識される既知の構造を有する異物に対応することしかできなかったのに対し、自己を規定することにより、あらゆる未自己に対応することができるからである。獲得免疫は

5億年前のカンブリアの大爆発の頃にできあがったシステムと考えられているが、その背景には2回の全遺伝子重複が関与している。一方、胎生自体はそれ以前からあったシステムであるが、獲得免疫系を発達させた脊椎動物では胎児胎盤を免疫学的拒絶から守るための抑制性免疫を発達させる必要があった。胎盤側でも、拒絶を免れるようなシステムを進化させる必要があり、これには2回の全遺伝子重複により生じた余剰遺伝子がリソースとなったと考えられる<sup>26</sup>。無顎類では現生種でも化石種でも胎生のものではないことから、1回目のゲノム重複は獲得免疫を形成するには十分であっても胎生の進化には不十分だったのであろう。2回目の重複を経たサメにおいて突然といってよいほど完成した脊椎動物型の胎盤がみられることから、無顎類と軟骨魚類のゲノム比較により真胎生の確立に必要な遺伝子群が同定できる可能性がある。数個の遺伝子にわれわれは注目しているが現時点では確定するには至っていない。真胎生自体は発達した半自己を許容するため、無脊椎動物から存在したとしても、一旦獲得免疫系を進化させたわれわれの祖先は軟骨魚類の時代にこれを矛盾なく受け入れるために種内共進化として抑制性の免疫系を発明せざるを得なかった。これは同時に悪性腫瘍や宿主細胞内寄生性の病原体に感染するリスクをうむ。高等な脊椎動物ほど悪性腫瘍に罹患する頻度が高くなる背景には、より発達した胎児胎盤を許容するための抑制性免疫系が発達することとの trade off になっている可能性がある<sup>27</sup>。さらに、クラミジアや HIV、HSV、HPV など多くの性感染症は比較的弱毒性で宿主種の粘膜接触に依存的な感染様式をとるが、これも体内受精と真胎生という高等脊椎動物で主流となった生殖様式に適応した共進化と考えることができるであろう。

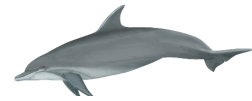
### 終わりに

「常人は他人のアイデアを真似るが、天才は自分自身の模倣を繰り返す」、大野の親友だったロシア出身の作家ウラジミール・ナボコフの言葉である。自著やエッセイで大野が繰り返し引用しているが、遺伝子も同様に全くの無から新たな機能を有する遺伝子が創造されることはまずなく、既存の遺伝子に変異が加わって新たな機能を獲得する。木村資生が指摘したように、大部分の変異は中立であり、個体の生存や子孫の増え方（これを繁殖成功率という）に何の影響もない。「重複した遺伝子がいかに新たな機能を獲得できるのか」、この疑問は三十年前、ポストドクだった筆者が師匠と何度も話し合ったがどうしても納得できなかった。特に、「免疫系」や「視



## イルカ胎盤におけるhCG関連遺伝子

Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2007 Jan;146(1):105-18



61	Attctctatctctctctgagaggtttacaatgcaaggctgccagaatgcaagcta	120
	I L Y S F P D G E F T M Q G C P E C R L	
121	aaggaaacaactctctcaagttgggtgcccaactatcaatgcatggctgctgc	180
	K E N K Y F S K L G A P I Y Q C M G C C	
181	ttctccagagcataccocaccagaggtccaagaagaactgtgtcccaagaac	240
	F S R A Y P T P A R S K K T M L V P K N	
241	atcacctcaagaactaaatgctgtgtggccaagcatttaccagctacagtaatggga	300
	I T S E A K C C V A K A F T K A T V M G	
301	aatgccagagtgagatacaactgagctgcaactgcaactgttattatcacaaact	360
	N A R V E N H T E C H C S T C Y Y H R S	
361	taagagtttccaaaggcctgtgtgactgctgatttccctggagtggaactaat	420
	T G T C A G T T A T A G C T T G C A G T A A A C C C T C T T T C T G C G T A C C A T G T T T	
421	acacgcttaagaataactgcagcttattgccttctctttatctctacagtaaatcg	480
	A C A C G C T T A A G A A T A C T G C A G C T T A T G C T T C T C T T T A C T C T A C A G T A A T C G	
481	gcagctcttctctctctggaatgaaatacagcatttagcatgaccataaaagctgg	540
	G C A G C T C T T C T C T C T G G A A T G A A T A C A G C A T T A G C A T G A C C A T A A A A G C T G G	
541	601ttccctggaataaagctctttaaactcaatacaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa	600
	M E M L Q G L L L W L L L S A A G V W A	
61	cttggggggcactgagcctgtgtgcccaccataacgccaccctggcctgagaac	120
	G G G P L R P L C R P I N A T L A A E N	
121	gagcctgctgtgtgatacaactcaacacacagctgtgcccctactgcccagc	180
	E A C P V C I T F T S I C A G Y C P S	
181	atggtgggtgtgctgcccgtgcccctgcccagctgtgcccagctgtgcccacacgc	240
	M V R V L P A A A L P V P Q P V C T Y R	
241	gagctgcttgcctcaactcggctcccggctgcccctgtgtgcccacacagct	300
	E L R F A S I R L P G C P P G V D P M V	
301	tccttccctgcccctgagctgcaactgcccctgcccctgcccctgagcctgctgct	360
	S F P V A L S C H C G P C R L S S S D C	
361	gggggtcccagcccagccttggctgtgacgctcccctgcccagcctgctgttc	420
	G G P R A Q P L A C D R S P R P G L L F	
421	ctctaagaaccccacactcaactcaccatgccaccctcaactcctggagccagcagc	480
	L	
481	tctcccccagcctcaataaagacttccaactgcaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa	539



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Comparative Biochemistry and Physiology, Part A 146 (2007) 105–118

CBP

www.elsevier.com/locate/cbp

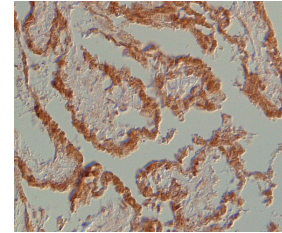
Molecular cloning and histological localization of LH-like substances in a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) placentaNozomi Watanabe<sup>a,b</sup>, Jun Hatano<sup>b</sup>, Kiyoshi Asahina<sup>b</sup>,  
Toshihide Iwasaki<sup>c</sup>, Satoshi Hayakawa<sup>a,\*</sup><sup>a</sup> Department of Infectious Disease Control, Aikawa University Advanced Medical Research Center,  
2021 Ohguchi-Kamemachi, Ishikashi, Itoya, 173-8610, Japan<sup>b</sup> Department of Marine Science and Resources, College of Bioresource Science, Aikawa University, 1866 Kanawa, Fujikura, 212-8510, Japan  
<sup>c</sup> Chugan Population Biology Section, National Research Institute of Far Sea Fisheries, Fisheries Research Agency, Fisheries 2-1-4, Kanamasa,  
Ishikashi City, Kanagawa Prefecture 236-8645, JapanReceived 21 December 2005; received in revised form 19 September 2006; accepted 21 September 2006  
Available online 30 September 2006

図3 イルカ胎盤におけるhCG様遺伝子の独立進化

覚系「真胎生」など新たな機能が進化するには、おのおのを構成する分子だけでなくこれらを統合的に制御するシステムがなければならない<sup>28)</sup>。さらに、重複する元の遺伝子はどこに由来するのか。大野はこの究極の疑問の答えとして、カンブリア紀に遡る数十塩基対の大元祖遺伝子配列があって、その重複により新たな遺伝子が生み出されていった可能性を示唆した。師匠の言う「真の創造はカンブリア紀に一回だけ生じて、あとはその繰り返しと模倣に過ぎない」を言い換えると生命の歴史自体が壮大な主題と変奏ということになる。次世代シーケンサーやメタボローム解析などハイスループット解析が実用化されようとする時期に惜しくも大野先生は世を去られたが、われわれはこういった新たな技術を用いて師の仮説を検証することができる。この小論を亡き恩師へのオマージュとしたい<sup>29)</sup>。

## 引用文献

- Ohno S (1970) Evolution by Gene Duplication, Springer, New York.
- Nei M (1969) Gene duplication and nucleotide substitution in evolution. Nature 221, 40–42.
- Zhang J (2003) Evolution by gene duplication: an update. Trends in Ecology & Evolution 18 (6) 292–298.
- Ohno S/著, 山岸 秀夫/翻訳 (1970) 遺伝子重複による進化. 岩波書店.
- Bailey JA, Eichler EE (2006) Primate segmental duplications: crucibles of evolution, diversity and disease. Nat Rev Genet 7, 552–564.
- Singleton, AB, M Farrer, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, Peuralinna T, Dutra A, Nussbaum R, Lincoln S, Crawley A, Hanson M, D Maraganore, Adler C, Cookson MR, Muenter M, Baptista M, Miller D, Blancato J, Hardy J, Gwinn-Hardy K (2003) alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. Science 302, 841–841.
- Perry GH, Dominy NJ, Claw KG, Lee AS, Fiegler H, Redon R, Werner J, Villanea FA, Mountain JL, Misra R, Carter NP, Lee C, Stone AC (2007) Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. Nat Genet 39, 1256–1260.
- 館鄰 (1990) 生殖生物学入門. 東京大学出版会.
- 手島和之 (2001) サメへの道—サメ研究30年の成果. 文芸社.
- Soma H, Murai N, Tanaka K, Oguro T, Kokuba H, Yoshizawa I, Fujita K, Mineo S, Toda M, Uchida S, Mogoe T (2013) Review: Exploration of placentation from human beings to ocean-living species. Placenta, 34, Suppl: S17–23.
- Boehm T (2012) Evolution of vertebrate immunity. Curr Biol 22 (17), R722–732.
- Dubosq O, Tutzet O (1937) Arch Zool. Exp Gen 79, 157–316.
- Hagen HR (1951) Embryology of the Viviparous insects. Roland Press New York.
- Medawar PB (1953) Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. Symp Soc Exp Biol 7, 320–338.
- Medawar PB, Hunt R (1983) Can fetal antigens be used for prophylactic immunization? In: Fetal Antigens and Cancer. Ciba Foundation Symposium 96, 160–181.
- Billington WD (2003) The immunological problem of pregnancy: 50 years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar. J Reprod Immunol 160, 1–11.
- Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG (2004) Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. Nat Im-

- munol 5, 266-271.
18. Sasaki Y, Sakai M, Miyazaki S, Higuma S, Shiozaki A, Saito S (2004) Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol Hum Reprod* 10, 347-353.
  19. Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, Drayson MT (2004) Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* 112, 38-43.
  20. Somasundaram R, Jacob L, Swoboda R, Caputo L, Song H, Basak S, Monos D, Peritt D, Marincola F, Cai D, Birebent B, Bloome E, Kim J, Berencsi K, Mastrangelo M, Herlyn D (2002) Inhibition of cytolytic T lymphocyte proliferation by autologous CD4+/CD25+ regulatory T cells in a colorectal carcinoma patient is mediated by transforming growth factor-beta. *Cancer Res* 62, 5267-5272.
  21. Polanczyk MJ, Carson BD, Subramanian S, Afentoulis M, Vandembark AA, Ziegler SF, Offner H (2004) Cutting edge: estrogen drives expansion of the CD4+CD25+ regulatory T cell compartment. *J Immunol* 173, 2227-2230.
  22. Tsuda H, Michimata T, Hayakawa S, Tanebe K, Sakai M, Fujimura M, Matsushima K, Saito S (2002) A Th2 chemokine, TARC, produced by trophoblasts and endometrial gland cells, regulates the infiltration of CCR4+ T lymphocytes into human decidua at early pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 48, 1-8.
  23. Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res* 19 (19), 5300-5309.
  24. Kono K (2014) Current status of cancer immunotherapy. *J Stem Cells Regen Med* 10 (1), 8-13.
  25. 佐藤行人, 西田睦 (2009) 全ゲノム重複と魚類の進化. *魚類学雑誌* 56 (2), 89-109.
  26. 早川智, 相澤 (小峯) 志保子, 朝比奈潔 (2014) 真胎生と獲得免疫の共進化—サメ胎盤からの考察—. *Reproductive Immunology and Biology* 29, 1-5.
  27. Hayakawa S (2006) No cancer in cancers: evolutionary trade-off between successful viviparity and tumor escape from the adaptive immune system. *Med Hypotheses* 66 (5), 888-897.
  28. Conant, GC, Wolfe KH (2008) Turning a hobby into a job: how duplicated genes find new functions. *Nature Rev. Genet* 12, 938-950.
  29. Special Symposium in Commemoration of Dr. Susumu Ohno 20 years following his passing: Evolution, Reproduction and Immune Recognition 免疫と生殖の共進化—大野 乾 没後20年記念シンポジウム (2021/12/20~2023/12/14) <http://erir.org/>