Review Article

免疫細胞は自分の行き先をどのようにして見つけるのか？

宮坂昌之，田中稔之

大阪大学大学院医学系研究科・細胞分子認識分野

How do lymphocytes find their way in vivo?

Lymphocytes are mobile and travel from blood to lymph and then return to blood, which ensures a coordinated expression of immunological functions. In lymph nodes (LN) and Peyer's patches, the port of entry for naive T and B cells is the high endothelial venules (HEVs). The endothelial cells of HEVs are characterized by the luminal presentation of various adhesion molecules and chemokines. Some of the endothelial adhesion molecules are responsible for the tissue-specific trafficking of lymphocytes by giving lymphocytes positional cues, and hence are called vascular addressins. The peripheral LN addressins (PNAd) include several sialomucins and the mucosal LN addressin is MAdCAM-1. The complementary lymphocyte homing receptors for these addressins are L-selectin for PNAd, and α4β7 integrin for MAdCAM-1. While L-selectin and their counter-receptors are primarily involved in lymphocyte rolling along the endothelial surface, LFA-1 and its counter-receptor ICAMs are thought to be involved in firm adhesion of lymphocytes. During the course of rolling, lymphocytes are rapidly and transiently activated by chemokines expressed in HEV, which leads to rapid activation of LFA-1-mediated lymphocyte adhesion to HEV. How the subsequent transmigration of lymphocytes is controlled remains poorly characterized. Here We briefly review the molecular mechanisms controlling chemokine-driven lymphocyte trafficking across HEVs.

Rec.11/4/2004, pp611-618

Masayuki Miyasaka, Toshiyuki Tanaka

Laboratory of Molecular and Cellular Recognition,
Osaka University Graduate School of Medicine

Key words high endothelial venule, chemokine, chemokine binding molecule, lymphocyte

はじめに

免疫系は他の生体系にはない一つの特徴を持つ．それは，構成細胞が体中を循環することにより初めて自らが属する生体系の恒常性の維持に働き，機能を発揮することである．この時，免疫細胞はあたかも自分の行き先を知っている渡り鳥のように特定の場所から特定の場所へと移動する．このような細胞の動きは，しばしば，渡り鳥の行動になぞらえて「ホーミング」と呼ばれる．しかし，通常，免疫細胞の場合は，産生される場所（生家，ホーム）から二次リンパ組織に移動して初めて体内を循環する機能を獲得するのであり，ほとんどの場合「ホーム」には戻らない．この意味では免疫細胞の循環は渡り鳥のホーミングとは若干異なる．ただし，ホームである一次リンパ組織（胸腺や骨髄）から二次リンパ組織である腸管に移行したリンパ球は再び腸管に戻り，一方，末梢リンパ節に移行したリンパ球は再び末梢リンパ節に戻る傾向がある．また，T細胞，B細胞は一つの二次リンパ組織内では「住み分け」をしていて，体内を循環しながら再び各々の然るべき領域に再び戻ってくる．この意味では，リンパ球は戻るべき場所を知っているといえよう．ここでは，免疫

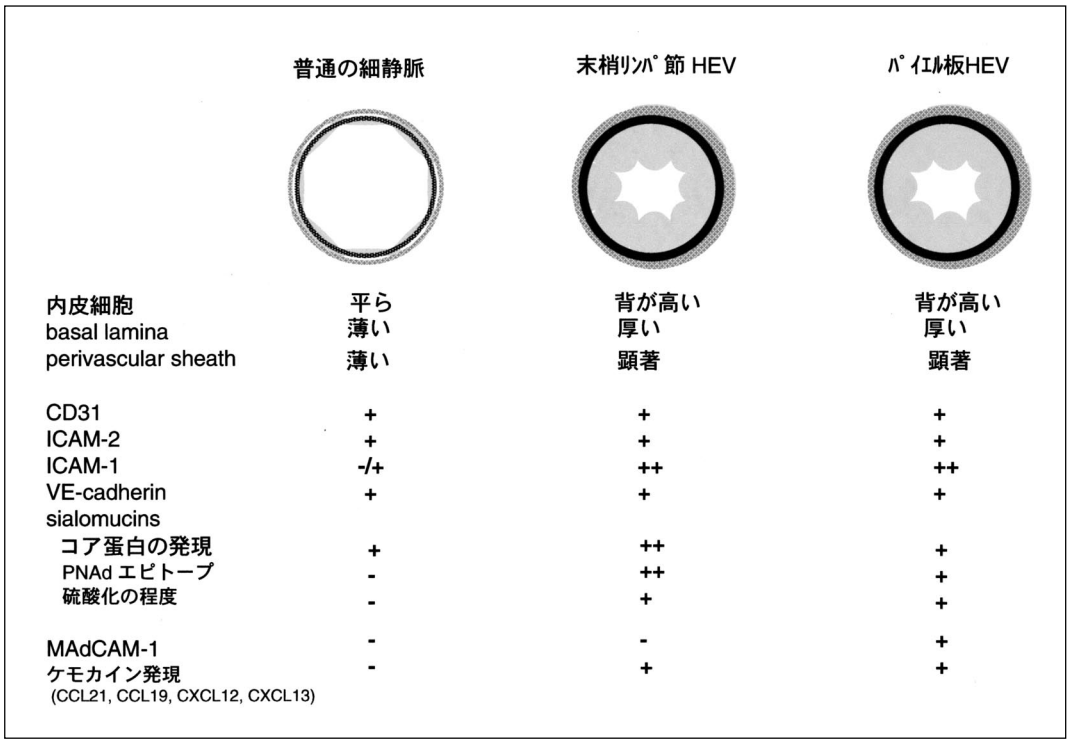

図1 HEVの形態的，表面形質的特徴

細胞が自分の行き先を知るためにどのような方法を用いるのかを概説し，免疫反応，炎症反応の人工的調節のためのストラテジーを考えるための資としたい．

リンパ球の交通を支配する血管HEV

リンパ球は血管系とリンパ系の二つの循環系を用いることにより，体の隅々にまで到達することができる．リンパ球が血管系からリンパ系に移行する際には，もっぱら特定の血管を用いる．それはリンパ節やパイエル板の皮質に存在する高内皮細静脈（high endothelial venule; 以下 HEV と略記）と呼ばれる血管である．HEV は**図1**に示すように，普通の血管と比べて大きく異なる特徴を有する．形態的には普通の血管に比べて遙かに背の高い内皮細胞を持ち，厚い基底膜を持つことが特徴である．HEV内皮細胞は，血管内皮細胞特異的マーカーである CD31, VE-cadherin, ICAM-2 などの特異的な接着分子を発現するのみならず，ムチン様糖鎖修飾を受けやすい蛋白質であるsialomucinを数種類発現する．HEV には同時にムチン様糖鎖合成に必要な種々の糖転移酵素が多量に発現しているために，HEV 上の sialomucin は豊富なムチン様糖鎖修飾を受け，これによりL-selectinのリガンドとして働き，リンパ球や好中球などのL-selectin 発現細胞はHEV 内で L-selectin/sialomucin 相互作用を介してローリングを行う[1]．一方，腸管リンパ組織のHEV では免疫グロブリンスーパーファミリーに属する接着分子MAdCAM-1が内皮細胞上に発現し，リンパ球上のα4β7 integrin と特異的に相互作用をすることにより，腸管リンパ組織 HEV においてリンパ球のローリングと接着を媒介する[1]．

さらに，HEV では後述するように，効果的なインテグリン活性化分子として知られる特定のケモカインが数種類発現し，一方，これらのケモカインに対するレセプターは主にリンパ球に選択的に発現する．したがって，リンパ球上のインテグリンはHEV 内皮細胞上でケモカインにより選択的に活性化を受け，このためにリンパ球のみが接着できるようになり，さらに内皮細胞間隙を通り抜けてリンパ節実質に移行することができる．

リンパ節，パイエル板へのリンパ球，樹状細胞の移動

図2に示すように，免疫細胞はリンパ節に二つのルートから流入する．中でもほとんどの樹状細胞は輸入リンパ管を経てリンパ節に入りHEVの近傍に集積するようになる．輸入リンパ管にはケモカインレセプター CCR7 が発現し，リンパ節に流入する樹状細胞には CCR7 リガンドである CCR19，CCR21 が発現することから，これらの相互作用を介して樹状細胞は輸入リンパ管の中に引き入れられ，リンパ節に集積すると考えられている[2,3]．一方，樹状細胞は輸出リンパ管にはほとんど認められないことから，リンパ

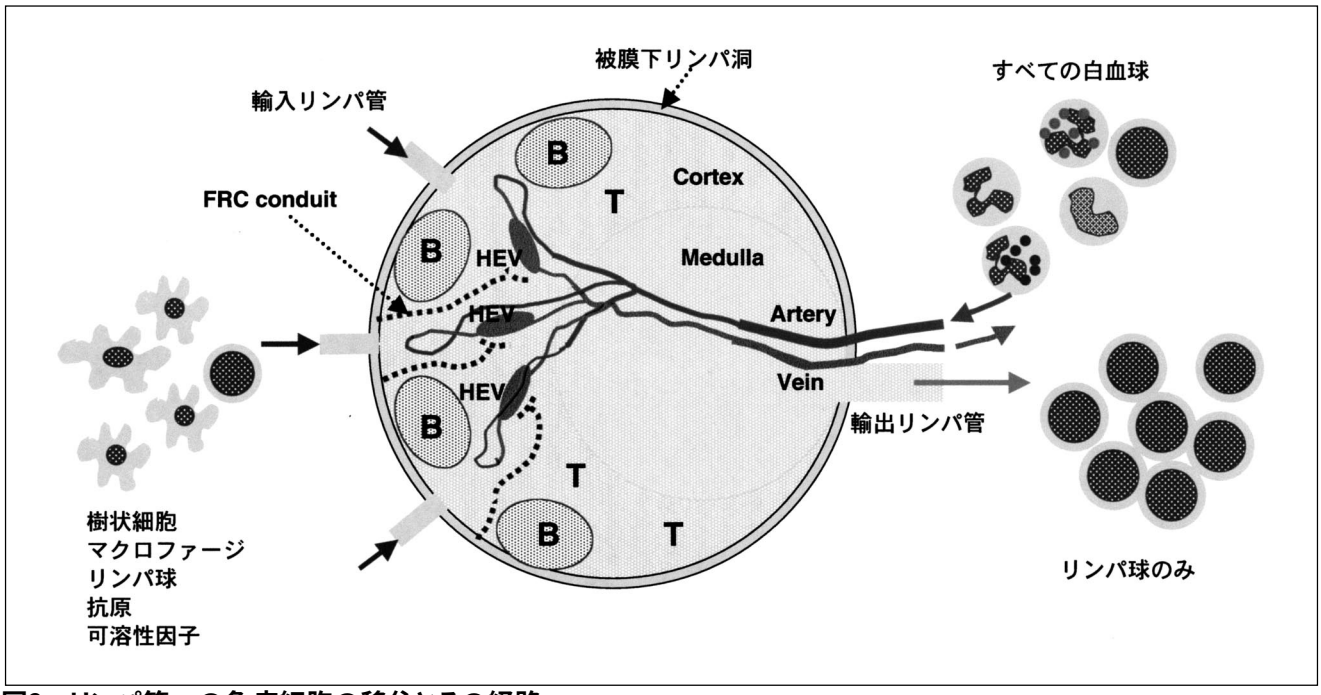

図2　リンパ節への免疫細胞の移住とその経路

輸入リンパ管からは樹状細胞，マクロファージ，少数のリンパ球などが流入する．また，リンパ節の動脈へは種々の白血球が流入するが，HEVを越えてリンパ節実質に移行するのはリンパ球のみである．輸出リンパ管からはリンパ球のみが流出する．

節に流入した樹状細胞は然るべき機能を果たした後，リンパ節内で死滅すると考えられているが，その意義や分子機構は不明である．一部のpDC (plasmacytoid DC)と呼ばれる樹状細胞サブセットは，HEVを介して血行性にリンパ節に移行し，HEVの近傍に分布する[4,5]．pDCはケモカインレセプターとしてCXCR3およびCXCR4を発現し[6]，後述するようにHEVあるいはその近傍ではIP-10 (CXCL10)とSDF-1α (CXCL12)が発現することから，これらの相互作用により，HEVからリンパ節実質にtransmigrateしてくると推測されるが，pDCがどのような接着分子を用いてHEVと相互作用するのかは不明な点が多い．

リンパ球は主にHEVを介してリンパ節に流入してくる．特にナイーブリンパ球はこの経路をとる．かつてMackayらは活性化を受けたメモリーリンパ球は，ナイーブリンパ球とは異なり，輸入リンパ管を経てリンパ節に流入すると主張した[7]．しかしその後，メモリー細胞にはセントラルメモリー細胞とエフェクターメモリー細胞の少なくとも二つのサブセットが存在することが明らかになり，特に前者はHEVを介して流入することが報告されている[8]．

リンパ節とは異なり，パイエル板には輸入リンパ管が存在しないものの，複数のサブセットの樹状細胞が存在する[9]．これらの細胞がどのような経路からパイエル板に入ってくるのかは不明である．

HEVにおけるケモカインの発現

これまでの解析から，HEVには少なくとも数種類のケモカインが発現するが明らかになっている．これらのケモカインには，HEV内皮細胞自身が産生するものと，HEV以外の場所で産生された後，特定のルートを介してHEVに運搬されてくるものがある．特定のルートとは，リンパ節被膜から皮質を通って傍皮質のHEVに到達する経路で，FRC (fibroreticular cell)と呼ばれる細胞により形成されていることから，FRC conduit（conduitとは導管の意味）と名づけられている[10]（**図2**）．この経路は一定以上のサイズをもつ物質の侵入は許さず，ケモカインのような比較的低分子量の物質の運搬に関与すると考えられている．特定のサイズの物質だけを運搬する仕組みとして，FRC conduitの被膜直下の入り口部分に「分子ふるい」のような仕掛けがあることが推測されるが，詳細は明らかではない[11]．

T細胞のトラッフィッキングに関与するケモカイン

T細胞のトラフィッキングに最も重要なケモカインはCCL21 (SLC)とCCL19 (ELC)の二つであろう．ともにCCR7がレセプターであり，CCR7はナイーブリンパ球，樹状細胞の一部に発現するが，好中球，単球には発現していない．CCL19，CCL21をともに欠損する*plt/plt*マウスはリ

ンパ節へのT細胞, 樹状細胞の移動が著しく低下しているが，B 細胞の移動はあまり損なわれていない[12]．これはCCR7 ノックアウトマウスにおいても同様であり[13]，前二者の細胞群のリンパ節へのトラッフィッキングにはCCL19,21/CCR7 シグナリングがきわめて重要であることがわかる．CCL21 は HEV 内皮細胞自身が産生するが，CCL19 はおそらく他所で産生され，上述の FRC conduit を介して HEV に運搬され，HEV 内腔に発現すると考えられている[14]．

CXCL12 (SDF-1α)は *in vitro* ではインテグリン活性化作用を示し，HEV の近傍で産生され，HEV 内腔に発現している[15]．CXCR4 欠損リンパ球を正常マウスに移入しても大きな異常は見られないが，*plt/plt* マウスに移入するとリンパ節への移住の効率が悪いことが観察されている. これは，正常では CCL19，CCL21 などのケモカインが T 細胞移住に大きな役割を果たすが,これらが欠損した状態ではT細胞はCXCL12からのシグナリングが必要であることを示唆し，CXCL12 が T 細胞移住に二次的，あるいは補完的な役割を果たすと考えられる[15]．また，CXCL12 の機能阻害により，リンパ球の HEV 内皮細胞層の通り抜け(transmigration)が強く阻害されることから，CXCL12 はリンパ球の transmigration にも関与するようである[16]．

Th1 細胞や pDC に CXCR3 を介して働くケモカイン CXCL10 (IP-10)も HEV にタンパク質レベルで発現している[17]．しかし，mRNA レベルでの発現は認められないことから，CCL19 と同様に外部で産生され，HEV に運搬されてくると思われる．CXCL10 の HEV における機能的役割は現在のところ不明である．

B細胞のトラフィッキングに関与するケモカイン

上述のケモカイン CCL19，CCL21 はともに *in vitro* においてはB細胞のケモタキシスを誘導するが, これらを欠損する *plt/plt* マウスではB細胞のトラフィッキングはあまり損なわれていない．さらに，B 細胞上の CCR7 を脱感作してもパイエル板HEVへのB細胞接着は影響を受けない[18]．しかし，Okada らの研究によると，CXCR4 欠損 B 細胞を投与すると野生型マウスでは正常にリンパ節へ移動するが，*plt/plt* マウスではその移動が低下していることから，CCR7, CXCR4を介したシグナルはB細胞移住に補完的な役割を果たしていることがうかがわれる[15]．

Okada らはさらに，パイエル板への B 細胞移住には CXCR5 を介したシグナルが関与しているが，リンパ節へのB細胞移住への関与はないとしている[15]．彼らの観察によると, CXCR5のリガンドであるCXCL13(BLC)はパイエル板 HEV に発現するが，リンパ節 HEV には発現せず，CXCR5欠損B細胞の投与実験ではパイエル板への移住は野生型 B 細胞のそれに比べて 50% 程度減少しているとのことである[15]．一方，われわれの解析によると，彼らの結果とは大きく異なり, CXCL13はリンパ節, パイエル板ともに約 80% の HEV に発現し，さらに約半数の HEV で血管内腔に発現が見られる[19]．彼らが用いている抗体は CXCL13 の N 末端側を認識し，われわれが使用している抗体は C 末端側を認識するものであり，これが異なる結果を生んだ一つの原因かもしれない. いずれにしても, われわれの解析によると，CXCL13 欠損マウスでは HEV へのB細胞接着が著しく減少しているとともに, CXCL13欠損HEV に人工的にCXCL13 発現を回復させることによりB細胞接着が顕著に増加することから, CXCL13がリンパ節，パイエル板への B 細胞移住において重要な役割を果たしていることは間違いないものと思われる．さらに，*in vitro* では，CXCL13 は B 細胞の α4 integrin を活性化してMAdCAM-1への接着を誘導できることから, HEVにおけるいわゆる arrest chemokine（血管内腔に発現して，白血球のintegrinを活性化することにより強い細胞接着を誘導するケモカイン）の一つと考えられる[19]．Okada らの結果と併せて考えると, B細胞のリンパ節, パイエル板へのトラフィッキングには CXCL13/CCR5, CCL19, CCL21/CCR7 および CXCL12/CXCR4 を介したシグナリングが重要であると考えられる．CXCL13 の主な産生細胞は HEV 内皮細胞ではなく，濾胞領域の樹状細胞様の細胞であることから，HEV に発現する CXCL13 は外から運搬されてきたものかもしれない．

T,B領域への移動に関与するケモカイン

リンパ球が HEV を壁を越えてリンパ節に移住すると，T細胞はT細胞領域へ, B細胞はB細胞領域へと移動する．この際，T 細胞領域への移動は CCR7 リガンド(CCL19, CCL21)に依存性であり，一方，B 細胞領域（濾胞）への移動はCXCR5リガンド(CXCL13)に依存性である. Reif らによると，それぞれの領域へのリンパ球の移動は，CCL21, CXCL13への反応性へのバランスによって決定するという[20]．たとえばB細胞の場合，CCR7 の発現がT細胞に比べて低いが, CXCR5の発現が高いために, CXCL13が産生されている濾胞に移動する．しかし， 抗原刺激とともにCCR7の発現が亢進し，これとともに活性化B細胞はT細胞領域に移動しやすくなるという.

Warnock らのパイエル板を用いた解析によると, T, B細胞サブセットのそれぞれの領域への移動には各領域における HEV の機能的相違が関与するという[20]．彼らによる

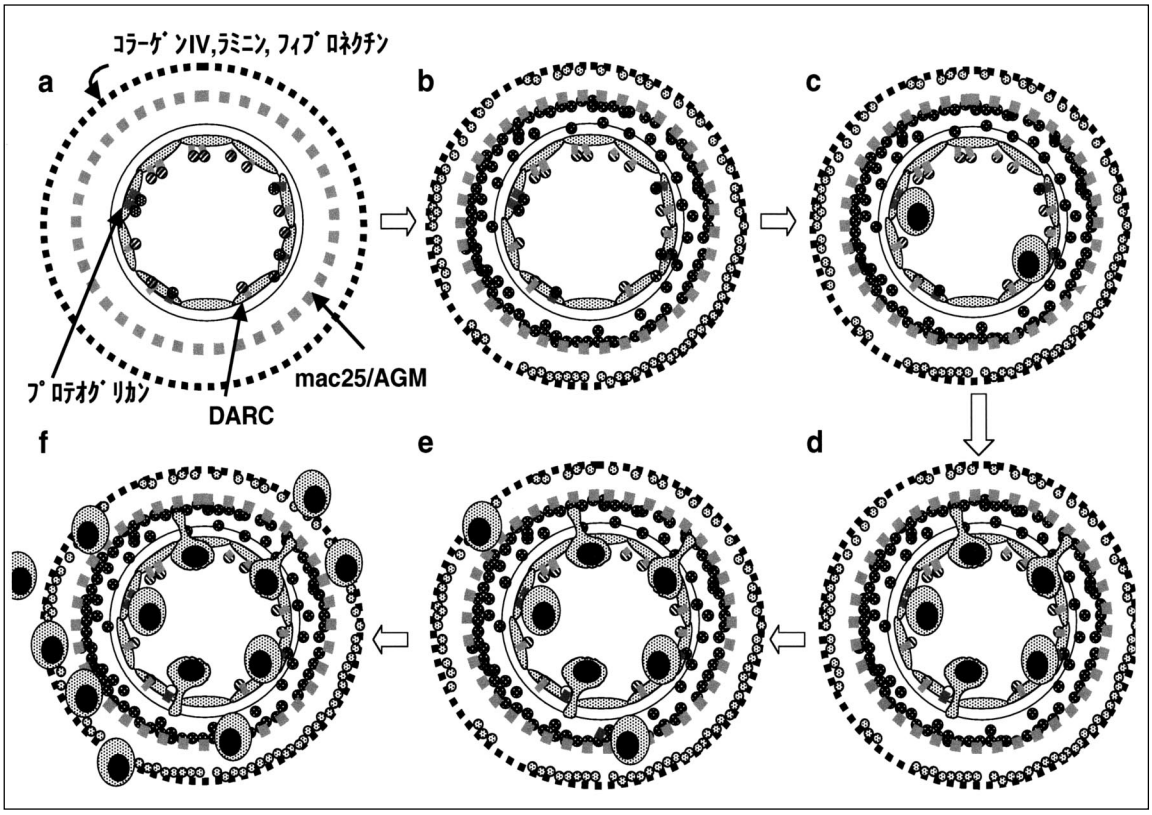

図3　リンパ節HEVにおけるリンパ球移動とケモカイン，ケモカイン捕捉分子の関与
HEVの周囲にはヘパラン硫酸プロテオグリカン，DARC，mac25/AGM，fibronectin, collagen IVなどのケモカイン捕捉分子が同心円状に発現している．HEVで発現する可溶性のケモカインはこれらの分子に捕捉されて局所に固相化されることが推測される．リンパ球移動の観点から考えると次のようなシナリオが考えられる．(a) HEV内腔ではリンフォイドケモカインはヘパラン硫酸プロテオグリカンに捕捉されてリンパ球に提示されるが，KCのようなケモカインはDARCにより捕捉されて不活化される．(b) CCL21はmac25/AGMに結合するので，分泌された後，basal laminaの近傍で捕捉され，ここにCCL21の濃度勾配が形成される．CXCL13はfibronectin, collagen IVなどに結合するので，これらの基質蛋白が発現している部分にCXCL13の濃度勾配が形成される．(c) HEVを通過するリンパ球は内腔に固相化されたケモカインにより刺激を受け，そのインテグリンが活性化され，内腔に接着し始める．(d) 接着したリンパ球はその外側に捕捉されたケモカインの濃度勾配を感知し，その方向に移動を始める．(e) さらに次の層に輪状に固相化された別のケモカインの濃度勾配を感知して，さらに外側に移動する．(f) このようにして次々とリンパ球がHEVの内側から外側へとケモカインにより刺激を受けながら移動をしていく．

と，T細胞はCCL21の発現が高いT細胞領域のHEVを経て選択的に移住をし，一方，B細胞はCCL21の発現が低い濾胞領域のHEVを経て選択的に移住をするという．すなわち，ケモカインの発現の違いによってT, Bリンパ球の移動が規定されているかのように見える．しかし，これは，FordやNiewenhuisらのラジオオートグラフィーを用いた古典的な実験の結果とは反するものであり，また，われわれの解析でもT, B細胞はしばしば共通のHEVに結合することが観察されている[21]．さらに，CCL21とCXCL13の発現はそれぞれパイエル板，リンパ節の約8割のHEVに観察され，われわれの手では特に領域特異的なHEVにおけるケモカイン発現の違いは見ることができない[19]．したがって，ケモカインの発現の違いにより，はたして，T細胞が相互作用しやすいHEV(T-tropic HEV)とB細胞が相互作用しやすいHEV(B-tropic HEV)が存在するのかについては今後のさらなる解析が必要である．

活性化リンパ球の移動に関与するケモカイン

リンパ節が抗原刺激を受けると，HEVでは通常では発現していないCCL2(MCP-1)[22]やCXCL9(MIG)[23]などのケモカインの発現が誘導されるようになる．同時に，リンパ節

で活性化を受けたリンパ球はそのケモカインレセプター発現が変化するようになる．たとえば，抗原刺激を受けたT細胞では一時的にCCR7の発現が亢進し，このためにT細胞領域に留まりやすくなる．その後，CD4 T細胞の一部ではCCR7の発現が低下するとともにCXCR5の発現が亢進するようになり，このため濾胞に移動してB細胞のヘルプをするようになる[24]．ヒトではこのサブセットはfollicular helper T cellと呼ばれる[25,26]．また，抗原刺激を受けて増殖した細胞の一部はメモリー細胞となるが，これにはL-selectinとCCR7の発現が低下しているeffector memory T cellと，L-selectinとCCR7の発現が高いcentral memory T cellがあり，前者は非リンパ組織を循環し，後者はHEVを介してリンパ節，パイエル板などの二次リンパ組織を再循環するという[27]．しかし，実際はメモリーT細胞のケモカインレセプターの発現はもっと複雑であり[28]，その循環動態についてはさらなる解析が必要であると思われる．

ケモカイン結合分子

われわれ自身の解析からHEV周囲には多種類のケモカイン捕捉分子が発現していることが明らかになってきた[1,21]．まず，HEVの内腔にはヘパラン硫酸プロテオグリカンが発現する．また，炎症性ケモカインを不活化することができるDARC (Duffy antigen receptor for chemokines)がやはりHEV内腔に発現している[29]．一方，HEVのbasal laminaにはCCL21, CXCL10, CCL5を選択的に結合できるmac25/angiomodulin1[1,17]や，CCL21を結合できるfibronectin，CCL21, CXCL13を結合できるcollagenなどが同心円状に発現している[1,21]．

この同心円状を示す種々のケモカイン捕捉分子の発現は，種々のケモカインがHEV内腔からリンパ節実質に向かって同心円状に固相化され，かつ機能的に調節を受ける可能性を示す．たとえば，HEV内腔に発現するヘパラン硫酸プロテオグリカンはCCL21などのケモカインの固相化してリンパ球に提示をし，一方，同じく内腔に発現するDARCは炎症性ケモカインを選択的に結合して，リンパ球ホーミングに不要なケモカインの不活化に関与することが考えられる．一方，基底膜側に発現するmac25/angiomodulinはCCL21, CXCL10などを固相化して，これらのケモカインの濃度勾配を作ることに寄与する可能性が考えられる．同様に，基底膜に発現するfibronectin, collagen type IVなどは特定のlymphoid chemokineを固相化して，リンパ球の移動に関与することが考えられる．このような機構は複数のケモカインを同心円上に配置することを可能にし，リンパ球がそれぞれのケモカインに順番に反応することによって，次第に内腔側からリンパ節実質に一方向性にリンパ球が移動することを可能にすることが推測される[1,21]（**図3**）．

ケモタキシスにおけるケモカインの作用機序

ケモタキシスにおいてケモカインの濃度勾配の存在が必要であると考えられている．しかし，内皮細胞が作るケモカインについては，内皮細胞近傍での濃度は高いものの，内皮細胞から離れるに従ってケモカイン濃度は低下することとなる．これでは，リンパ球にとっては反応すべき濃度勾配が逆になることになる．しかし，もし内皮細胞層の外側にケモカインを固相化する分子が輪状に発現していれば，内皮細胞によって産生されるケモカインはこの輪状に発現するケモカイン捕捉分子により捕捉され，ここにケモカインが蓄積され，局所的に高い濃度の固相化ケモカインの輪状の層ができることになる．そして，もし異なるケモカイン捕捉分子が異なるケモカインを捕捉するのであれば，それぞれの捕捉分子の発現部位において異なるケモカインが輪状に固相化されて局所的に高い濃度で発現することになる．このような可能性については，今後さらなる解析が必要であるが，ケモカインが地理的情報を示すことの液性因子であるものの，可溶性の状態では局所的に働きにくいことを考えると，興味ある可能性を示していると考えられる．そして，このことはすなわち，ケモカインのみならず，ケモカイン捕捉分子も同様に，リンパ球動態の人工的調節，さらには抗炎症を考える際の興味ある分子標的であることを示唆する．

おわりに

このように，HEVでリンパ球が選択的にトラフィッキングをする機構として，(1) 組織特異的に発現する接着分子間の相互作用が起こること，(2) HEVに発現するケモカインの作用により，リンパ球のintegrinが選択的に活性化されること，さらに(3) HEVの内腔およびその周囲には複数のケモカイン捕捉分子が同心円状（輪状）に発現しているために，複数のケモカインの濃度勾配が形成されうること，などが挙げられるが，大事なことは，これらの機構がHEVにおいては協調的に働いていることである．このためにHEVにおけるリンパ球の選択的トラフィッキングが起こるのであり，これらの機構の正確な理解がリンパ球トラフィッキングの人工的調節に必須であると思われる．これまでケモカインによる細胞運動（ケモタキシス）には可溶性のケモカインの存在があれば十分と考えられてきたが，生体内ではケモカイン捕捉分子によりケモカインが捕捉されない限り，一定時間以上，ケモカインの濃度勾配が

局所に留まることはないと思われる．この点からも，ケモカイン捕捉分子の機能的意義とその機能調節の可能性についてはさらなる研究が必要であろう．

文　献

1) Tanaka T, Ebisuno Y, Kanemitsu N, Umemoto E, Yang B-G, Jang M-H, and Miyasaka M: Molecular determinants controlling hemoestatic recirculation and tissue-specific trafficking of lymphocytes. Int Arch Allergy & Immunol, 134: 120-134, 2004.
2) Cyster JG: Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs. Science, 286: 2098-2102, 1999.
3) von Andrian UH, Mempel TR: Homing and cellular traffic in lymph nodes. Nature Rev Immunol, 3: 867-878, 2003.
4) Bajenoff M, Granjeaud S, Guerder S: The strategy of T cell antigen-presenting cell encounter in antigen-draining lymph nodes revealed by imaging of initial T cell activation. J Exp Med, 198: 715-724, 2003.
5) Katakai T, Hara T, Lee JH, Gonda H, Sugai M, and Shimizu A: A novel reticular stromal structure in lymph node cortex: an immuno-platform for interactions among dendritic cells, T cells and B cells. Int Immunol, 16: 1133-1142, 2004.
6) Vanbervliet B, Bendriss-Vermare N, Massacrier C, Homey B, de Bouteiller O, Briere F, Trinchieri G, and Caux C: The inducible CXCR3 ligands control plasmacytoid dendritic cell responsiveness to the constitutive chemokine stromal cell-derived factor 1 (SDF-1)/CXCL12. J Exp Med, 198: 823-830, 2003.
7) Mackay CR: Homing of naive, memory and effector lymphocytes. Curr Opin Immunol, 5: 423-427, 1993.
8) Muller G, Hopken UE, Lipp M: The impact of CCR7 and CXCR5 on lymphoid organ development and systemic immunity. Immunol Rev, 195: 117-135, 2003.
9) Banchereau J, Paczesny S, Blanco P, Bennett L, Pascual V, Fay J, and Palucka AK: Dendritic cells: controllers of the immune system and a new promise for immunotherapy. Ann NY Acad Sci, 987: 180-187, 2003.
10) Gretz JE, Kaldjian EP, Anderson AO, and Shaw S: Sophiscated strategies for information encounter in the lymph node: the reticular network as a conduit of soluble information and a highway for cell traffic. J Immunol, 157: 495-499, 1996.
11) Gretz JE, Anderson AO, Shaw S: Cords, channels, corridors and conduits: critical architectural elements facilitating cell interactions in the lymph node cortex. Immunol Rev, 156: 11-24, 1997.
12) Nakano H, Mori S, Yonekawa H, Nariuchi H, Matsuzawa A, and Kakiuchi T: A novel mutant gene involved in T-lymphocyte-specific homing into peripheral lymphoid organs on mouse chromosome 4. Blood, 91: 2886-2895, 1998.
13) Forster R, Schubel A, Breitfeld D, Kremmer E, Renner-Muller I, Wolf E, and Lipp M: CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs. Cell, 99: 23-33, 1999.
14) Baekkevold ES, Yamanaka T, Palframan RT, Carlsen HS, Reinholt FP, von Andrian UH, Brandtzaeg P, and Haraldsen G: The CCR7 ligand elc (CCL19) is transcytosed in high endothelial venules and mediates T cell recruitment. J Exp Med, 193: 1105-1112, 2001.
15) Okada T, Ngo VN, Ekland EH, Forster R, Lipp M, Littman DR, and Cyster JG: Chemokine requirements for B cell entry to lymph nodes and Peyer's patches. J Exp Med, 196: 65-75, 2002.
16) Phillips R, Ager A: Activation of pertussis toxin-sensitive CXCL12 (SDF-1) receptors mediates transendothelial migration of T lymphocytes across lymph node high endothelial cells. Eur J Immunol, 32: 837-847, 2002.
17) Nagakubo D, Murai T, Tanaka T, Usui T, Matsumoto M, Sekiguchi K, and Miyasaka M: A high endothelial venule secretory protein, mac25/angiomodulin, interacts with multiple high endothelial venule-associated molecules including chemokines. J Immunol, 171: 553-561, 2003.
18) Warnock RA, Campbell JJ, Dorf ME, Matsuzawa A, McEvoy LM, and Butcher EC: The role of chemokines in the microenvironmental control of T versus B cell arrest in Peyer's patch high endothelial venules. J Exp Med, 191: 77-88, 2000.
19) Ebisuno Y, Tanaka T, Kanemitsu N, Kanda H, Yamaguchi K, Kaisho T, Akira S, and Miyasaka M: Cutting edge: The B cell chemokine CXC chemokine ligand 13/B lymphocyte chemoattractant is expressed in the high endothelial venules of lymph nodes and Peyer's patches and affects B cell trafficking across high endothelial venules. J Immunol, 171: 1642-1646, 2003.
20) Reif K, Ekland EH, Ohl L, Nakano H, Lipp M, Forster R, and Cyster JG: Balanced responsiveness to chemoattractants from adjacent zones determines B-cell position. Nature, 416: 94-99, 2002.

21) Miyasaka M, Tanaka T: Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: dogmas and enigmas. Nat Rev Immunol, 4: 360-370, 2004.
22) Palframan RT, Jung S, Cheng G, Weninger W, Luo Y, Dorf M, Littman DR, Rollins BJ, Zweerink H, Rot A, and von Andrian UH: Inflammatory chemokine transport and presentation in HEV: a remote control mechanism for monocyte recruitment to lymph nodes in inflamed tissues. J Exp Med, 194: 1361-1373, 2001.
23) Janatpour MJ, Hudak S, Sathe M, Sedgwick JD, and McEvoy LM: Tumor necrosis factor-dependent segmental control of MIG expression by high endothelial venules in inflamed lymph nodes regulates monocyte recruitment. J Exp Med, 194: 1375-1384, 2001.
24) Ansel KM, McHeyzer-Williams LJ, Ngo VN, McHeyzer-Williams MG, and Cyster JG: In vivo-activated CD4 T cells upregulate CXC chemokine receptor 5 and reprogram their response to lymphoid chemokines. J Exp Med, 190: 1123-1134, 1999.
25) Kim CH, Rott LS, Clark-Lewis I, Campbell DJ, Wu L, and Butcher EC: Subspecialization of CXCR5+ T cells: B helper activity is focused in a germinal center-localized subset of CXCR5+ T cells. J Exp Med, 193: 1373-1381, 2001.
26) Schaerli P, Loetscher P, Moser B: Cutting edge: induction of follicular homing precedes effector Th cell development. J Immunol, 167: 6082-6086, 2001.
27) Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A: The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses. Annu Rev Immunol, 18: 593-620, 2000.
28) Kim CH, Rott L, Kunkel EJ, Genovese MC, Andrew DP, Wu L, and Butcher EC: Rules of chemokine receptor association with T cell polarization in vivo. J Clin Invest, 108: 1331-1339, 2001.
29) Kashiwazaki M, Tanaka T, Kanda H, Ebisuno Y, Izawa D, Fukuma N, Akimitsu N, Sekimizu K, Monden M, and Miyasaka M: A high endothelial venule-expressing promiscuous chemokine receptor DARC can bind inflammatory, but not lymphoid, chemokines and is dispensable for lymphocyte homing under physiological conditions. Int Immunol, 15: 1219-1227, 2003.