

免疫学部門

Department of Immunology

免疫学部門を中心とする活動の状況

ウイルス学部門と協力して、九州大学内外の各分野との共同研究を遂行するためのオープンリサーチシステムが活発に動いている。共同研究に参加している代表的な研究グループとしては、東大農学部農芸化学：小野寺一清教授、九大遺伝子資源学科：村上浩紀教授、新潟大医学部細菌学：光山正雄教授、徳島大医学部寄生虫学：姫野国祐教授、九大医学部2外：杉町圭蔵教授などである。また、当部門で大学院博士課程を修了後、臨床へ復帰した後共同研究を行っている九大医学部臨床教室としては、産婦人科、整形外科、第2外科、心療内科、小児科等があげられる。生涯教育の場として若手研究者に成長のための場を提供するのが最大の目的である。オープンリサーチシステムの特徴の1つは、1つの研究室をヒト由来材料用に設営していることにある。免疫学部門、ウイルス学部門の基礎系の実験システムにのせ、基本的技術、基本的な学問情報、実験準備を共通のレベルで維持し、取扱い難いヒト由来材料を現在の科学の最先端にのせることに努力している。

免疫学部門を中心とする科学に関する社会的活動の1つとして、国際的なものとしては、原著論文雑誌、*Biotherapy*（オランダ）の編集があげられる。東洋全体の論文の採択に関する決定権を持つ編集事務局（managing editor：野本亀久雄）の役割をはたし、バイオテクノロジーの成果を実際的に社会へ貢献しうるまでに育てる新しい雑誌の確立につとめている。また、バイオテクノロジーについて遺伝子レベルから臨床応用までを1つの線上にのせようとする国際会議「from Clone to Clinic」（オランダ）については、組織委員会に参加し（program committee：野本亀久雄）、その発展に協力している。国内的活動としては、生体防御機構を単細胞生物から無脊椎動物さらに哺乳類まで進化する全動物界のみならず植物にまで普遍化させるための雑誌「生体防御」の編集に参画している（編集主幹：野本亀久雄）。また、生体防御機構を動物、植物の枠をこえ、大学、国公立研究所、民間研究所の職域をこえ、医、業、農、理、工などの背景の分野をこえて確立するための学会「生体防御学会」（会長：野本亀久雄）を発足させ、その発展に努めている。

基礎科学を臨床応用にまで展開する本来の生物科学の発展方式にしたがって、当部門で行っている活動の1つに、臓器移植の基礎研究と医療としての定着化への協力があげられる。実験動物レベルでの基礎研究の成果が、ヒトへ適用される例の代表的なものがこの課題であり、免疫学を専攻する者にとって、避けて通ることができない問題である。科学を基礎とする新しい医療であるため、当然基礎科学としての進展を基本にもたなければ、医療としての定着化の努力も有効な形とはならない。両側面から、当部門の活動が社会へ貢献できるよう努力している（日本移植学会特別委員会委員長：野本亀久雄）。

生体防御機構の基礎的研究の進展

当部門において10年以上にかけて提唱をしてきた新しいタイプの免疫応答 primitive T cell response (P Tレスポンス)が、Tリンパ球の表面マーカーや抗原特異的T細胞レセプター (T C R) の遺伝子レベルの決定に伴い、その実在と本態を明らかにしているのが、現時点における研究活動の特徴といえる。クローン増殖後に出現する厳密な抗原特異性を示す典型的な免疫応答はさまざまな角度から見て、生体防御機構の構成因子中もっとも進化したものといえる。本来の初期防御すなわち食細胞系や補体のカバーしうる異物侵入後0～2日と、典型的な免疫が有効な活性を表現する7日以後との中間期をカバーする未発達型の免疫応答としてP Tレスポンスを位置づけてきた。10年来の研究によって、生物学的現象としての意義はほぼ完成に近いレベルまで進めることが出来たが、担当するTリンパ球の同定が困難であった。

1) 従来によって観察されているP Tレスポンスの生物学的特性

a) 異物侵入後3～5日の比較的早い時期に成立する、b) X線抵抗性を示し、クローン増殖への依存度が低い、c) 免疫寛容導入に抵抗性を示す、d) 感作リンパ球は幅広に交叉反応を示すが、抗原特異性は維持される、e) マウスの遅延型過敏症反応としてはジョーンズ・モート型に近いパターンを示す、f) M I Fの産生を伴わず、単球走化性因子M C Fの産生を中心とする、g) 個体発生において、胎生期のみの胸腺の存在を要求し、新生時胸腺摘出によって影響されない、h) 放射線照射骨髄移植後の回復期において、典型的な免疫に先行して出現する、その他の多くの性質がすでに報告されている。

2) T細胞表面マーカーおよびT C Rからの確立

P Tレスポンスを担当するTリンパ球は、ヌードマウスには極めて少ないが、新生時胸腺摘出マウスでは十分に出現していること、すなわち個体発生上胸腺依存性の低いT細胞系列に属することは早い時期から把握していたが、この担当Tリンパ球に固有の表面マーカーが検出されないという難問題にぶつかっていた。しかし、T C Rの研究の進展に伴い、P Tレスポンスの一部を担当するものが、 $CD3^+CD4^-CD8^- \gamma \delta^+$ の進化の低いT細胞亜集団であることが示唆されてきた。しかし、P Tレスポンスの残りの半分は、 $CD3^+CD4^+CD8^- \alpha \beta^+$ のTリンパ球のうち、生物学的機能としては進化度の低いものに担われると推定される。後者の未発達型の $\alpha \beta$ T細胞の特徴の1つとして、熱ショック蛋白 (H S P) への反応性が示唆されている。H S Pに対する反応性の高さという点では $\gamma \delta$ T細胞と共通する面を示している。このように、 $\gamma \delta$ T細胞と未発達型の $\alpha \beta$ T細胞によるP Tレスポンスにつづいて、進化した $\alpha \beta$ T細胞による典型的な免疫応答が引き起こされるという生体防御の連続的バリアーを構築するべく、実験を重ねている。

3) 拒絶反応の回避へのP Tレスポンスの応用

ヒトの臓器移植においては、出来る限りH L A抗原の近いドナー・レシピエントの組合せを選

び、拒絶反応の程度を弱くし、免疫抑制を軽くすることで感染防御の崩壊を防ぎつつ、拒絶反応の回避するという方式がとられている。臓器移植の理想的な姿は科学の側面からみると、ドナー抗原特異的な免疫寛容の応用である。ヒトにおいて、免疫抑制剤、ドナー血液の輸血などによって偶発的に免疫寛容が導入されることは稀にあるものと推定されるが、積極的に利用されていない。その背景としては、マウスの一般的な抗原に対する免疫寛容導入と同じような方式の治療においても、ヒトではドナー抗原に対する感作成立へ進む危険をはらんでいるためである。この免疫寛容導入の困難さの背景に、P Tレスポンス型の細胞性免疫が考えられる。

当部門の従来のマウスのモデル研究によって、ドナー由来の細胞でレシピエントを免疫し、担当Tリンパ球が活発に分裂に入った2日目にシクロホスファミドを投与すると、ドナー特異的なTリンパ球が選択的に破壊され、薬剤導入型免疫寛容が成立することを示している。この場合、H-2抗原、minor H抗原ともにくい違っている組合せでは、抗体産生や典型的な細胞傷害性Tリンパ球(CTL)は除去されるため、同種腫瘍片(ドナー系由来)を指標とすると腫瘍は着生・増殖し、免疫寛容にみえる。しかし、皮膚片を移植すると正常個体におけるのと同様に拒絶される。この皮膚片の拒絶は、ドナー抗原による刺激に対応する分裂への依存性が低いTリンパ球が残存して引き起こすものと推定される。P Tレスポンスの色彩の強いものである。

この免疫寛容導入に抵抗するバリアーをのりこえるため、H-2抗原は一致し、minor H抗原のみ異なる組合せを選んだところ、P Tレスポンスタイプの免疫応答も消失し、皮膚片は着生するようになった。このような系において、MIs抗原とそれに対応するTCRの β 鎖($V_{\beta 6}$ 、 $V_{\beta 3}$ など)を指標として、免疫寛容の動きを追跡した。時間的経過を追って、a)ドナー抗原特異的Tリンパ球の分裂とシクロホスファミドによる選択的傷害(clonal elimination)、b)胸腺内へのドナー型T細胞の出現によるキメラ状態とドナー抗原特異的Tリンパ球の胸腺内での消失(clonal deletion)、c)免疫寛容導入後期の維持(clonal anergyまたはsuppressor cell induction)、と抗原特異的な抑制機序のシーケン스가構築されることが示された。

H-2抗原、minor H抗原ともに異なる組合せにおいて免疫寛容導入に抵抗性を示すP Tレスポンス型のT細胞(less proliferative)に対する免疫寛容については、X線照射によるレシピエント型Tリンパ球の除去、同系骨髓細胞移入によるT細胞系の再構築、ドナー由来細胞の移入による胸腺内キメラの成立によって可能となっている。less proliferativeな性質を基盤とし、免疫寛容に抵抗性を示すT細胞応答をコントロールすることによって、臨床応用も可能な免疫寛容導入のシステムを確立しつつある。

オープンリサーチの研究課題の進展

生体防御機構の基礎的な研究から得られた成果をより適切に実際的な応用、社会への貢献に結びつけるのが目的である。生体防御機構の科学としての確立に用いられている理論体系、a)生体防御の連続的バリアー(P Tレスポンスの提唱)、b)比重論的位置づけ(異物側、宿主側の条件に

よる局面毎の各防御因子の役割の定量化)、c)場選択性(生体防御に関与する多くの因子の要求される場でのみの機能発現)、d)防御因子の増殖、動員への情報伝達、を軸としてさまざまな課題がとりあげられている。代表的なものをあげると、a)細菌感染防御(光山正雄教授)、b)ウイルスに関する生体防御(ウイルス学部門古賀泰裕助手)、c)原虫に対する生体防御(姫野国祐教授)、d)抗癌性エフェクター細胞の誘導(2外矢野篤次郎君)、e)抗癌性単クローン抗体の作成(村上浩紀教授)、f)生体防御系のバイオ産物への展開(小野寺一清教授)、g)免疫寛容の臨床応用への模索(心臓外科真弓久則助手)、などである。(文責:野本)

発表論文

- 1) Mitani, M., Mori, K., Himeno, K. and Nomoto, K.: Anti-tumor cytostatic mechanism and delayed-type hypersensitivity against a syngeneic murine tumor. *J. Immunol.* 142 : 2148-2154, 1989.
- 2) Yuuki, H., Yoshikai, Y., Kishihara, K., Matsuzaki, G., Ayukawa, K. and Nomoto, K.: The expression and sequences of Tcell antigen receptor β chain genes in the thymus at an early stage after sublethal irradiation. *J. Immunol.* 142 : 3683-3691, 1989.
- 3) Koga, Y., Oh-hori, N., Sato, H., Yamamoto, N., Kimura, G. and Nomoto, K.: Absence of transcription of lck (T-cell specific tyrosine kinase) message in IL-2-independent, HTLV-I-transformed T-cell lines. *J. Immunol.* 142 : 4493-4499, 1989.
- 4) Yoshikai, Y., Ogimoto, M., Matsumoto, K., Sakumoto, M., Matsuzaki, G. and Nomoto, K.: Deletion of Mls-reactive Tcells in H-2 compatible but Mls incompatible bone marrow chimeras. *Eur. J. Immunol.* 19 : 1009-1013, 1989.
- 5) Matsumoto, K., Yoshikai, Y., Matsuzaki, G. and Nomoto, K.: A novel CD3⁻ J11d⁺ subset of CD4⁺ CD8⁻ cells repopulating thymus in radiation bone marrow chimeras. *Eur. J. Immunol.* 19 : 1203-1207, 1989.
- 6) Kawamura, I., Koga, Y., Kimura, G. and Nomoto, K.: Deletion of surface CD4 molecule by the envelope protein of human immunodeficiency virus expressed in a human CD4⁺ monocytoid cell line. *J. Virol.* 63 : 3748-3754, 1989.
- 7) Taniguchi, K., Kawano, Y., Toshitani, A., Karashima, A. and Nomoto, K.: Anti-metastatic effect by in vivo administration of concanavalin A through augmentation of T-derived activated killer activity : Efficacy to B16 melanoma expressed MHC antigen. *Cell. Immunol.* 120 : 460-469, 1989.
- 8) Yano, T., Murata, M., Ishida, T., Mitsudomi, T., Kimura, G., Sugimachi, K. and Nomoto, K.: Phe-

- notypic characterization of lymphokine-activated killer cells from human lymph node lymphocytes. *Cell. Immunol.* 122 : 578-584, 1989.
- 9) Yoshikai, Y., Takeda, Y., Ohga, S., Kishihara, K., Matsuzaki, G. and Nomoto, K.: Rearrangements of Tcell antigen receptor and chain genes are detected in the long term-cultured bone marrow cells of athymic nude mice but not in those of euthymic mice. *Immunology* : 66 : 512-516, 1989.
 - 10) Ohga, S., Yoshikai, Y., Kishihara, K., Matsuzaki, G., Karashima, A. and Nomoto, K.: Abnormal rearrangements of T-cell antigen receptor genes occur in long-term cultured bone marrow cells of *lpr/lpr* mice. *Immunology* 67 : 543-546, 1989.
 - 11) Furuya, T., Kumazawa, Y., Takimoto, H., Nagumo, T., Watanabe, M., Aizawa, G., Kiso, M., Hasegawa, A. and Nomoto, K.: Enhancement of IgG antibody responses in mice against hepatitis B virus surface antigen, influenza hemagglutinin vaccine and tatanus toxoid by 6-0-acylated muramyl dipeptides. *Infection and Immunity* 57 : 1839-1844, 1989.
 - 12) Ohga, S., Yoshikai, Y., Kishihara, K., Matsuzaki, G. and Nomoto, K.: Expression and sequences of T-cell receptor β -chain variable gene in the enlarged lymph nodes of C57BC/6-*lpr/lpr* mice. *Clin. Exp. Immunol.* 77 : 130-136, 1989.
 - 13) Handa, T., Mitsuyama, M., Serushago, B. A., Muramori, K. and Nomoto, K.: A low degree of requirement for Ia-positive macrophages and IL-2 in the induction phase of *Listeria monocytogenes*-specific T cells in vitro. *Immunobiol.* 179 : 244-258, 1989.
 - 14) Asensi, V., Himeno, K., Kawamura, I., Sakumoto, M. and Nomoto, K.: In vivo influence of anti-B220 monoclonal antibody administration on the T cell differentiation in mice. *Microbiol. Immunol.* 33 : 329-339, 1989.
 - 15) Serushago, B. A., Mitsuyama, M., Handa, T., Koga, T. and Nomoto, K.: Role of antibodies against outer membrane proteins in murine resistance to infection with encapsulated *Klebsiella pneumoniae*. *J. Gen. Microbiol.* 135 : 2259-2268, 1989.
 - 16) Fujimura, T., Suzuki, T., Mitsuyama, M., Saito, H. and Nomoto, K.: Antibody-independent protection against *Pseudomonas aeruginosa* infection in mice after treatment with a homologous strain vaccine. *J. Med. Microbiol.* 28 : 101-108, 1989.
 - 17) Hussain, S. and Nomoto, K.: Immuo-modulatory effects of cholera toxin in mice. *Nat. Immun. Cell Growth Regul.* 8 : 231-244, 1989.

- 18) Kawamura, I., Himeno, K., Sakumoto, M., Eto, M. and Nomoto, K.: Early development of two helper T cell subsets for a delayed hypersensitivity after bone marrow transplantation. *Biochemical Res.* 10 : 239-246, 1989.
- 19) Tomita, Y., Himeno, K., Mayumi, H., Tokuda, N. and Nomoto, K.: The nature of tolerance in adult recipient mice made tolerant of alloantigens with sublethal irradiation followed by syngeneic bone marrow transplantation plus injection of F1 spleen cells. *Transplantation* 47 : 1021-1029, 1989.
- 20) Tomita, Y., Mayumi, H. and Nomoto, K.: Effects of thymectomy on skin allograft rejection in adult recipient mice treated with supralethal irradiation followed by syngeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 48 : 516-519, 1989.
- 21) Tomita, Y., Himeno, K., Mayumi, H., Tokuda, N. and Nomoto, K.: Establishment of a novel method to induce tolerance in adult mice across fully allogeneic (entire H-2 plus multiminor histocompatibility) antigen barriers, using supralethal irradiation followed by injection of syngeneic F1 spleen cells. *Immunobiol.* 179 : 214-229, 1989.
- 22) Tokuda, N., Mayumi, H., Sakumoto, M., Himeno, K. and Nomoto, K.: The effect of T cell-depletion from spleen cell allografts on graft-versus-host disease and long-term immune recoustitution in H-2 haplotype-identical murine combinations. *Immunobiol.* 179 : 328-341, 1989.
- 23) Sakumoto, M., Himeno, K., Kawamura, I. and Nomoto, K.: Difference of thymus dependence in the development of various functional T cell subsets I. Early development of T cells for delayed hypersensitivity after bone marrow transplantation. *Transpl. Proc.* 21 : 3455-3460, 1989.
- 24) Asensi, V., Himeno, K., Kawamura, I., Sakumoto, M. and Nomoto, K.: Treatment of autoimmune MRL/lpr mice with anti-B220 monoclonal antibody reduces the level of anti-DNA antibodies and lymphadenopathies. *Immunology* 68 : 204-208, 1989.
- 25) Fan, J.-L., Himeno, K., Hussain, A. and Nomoto, K.: Combined treatment of autoimmune MRL/Mp-lpr mice with cholera toxin plus irradiation. *Biotherapy* 1 : 97-102, 1989.
- 26) Tanida, S., Uchida, H., Taniguchi, K. and Nomoto, K.: Marked reduction of subcutaneous tumor growth by intraperitoneal administration of recombinant human interleukin-2 with a cell accumulator, proteose-peptone in mice. *Cancer Res.* 49 : 284-288, 1989.
- 27) Yano, T., Yasumoto, K. and Nomoto, K.: Generation and expansion of lymphokine-activated killer cells from lymph node lymphocytes in human lung cancer.

- Eur. J. Cancer and Clin. Oncol. 25 : 201-208, 1989.
- 28) Yano, T., Yasumoto, K., Togami, M., Ishida, T., Kimura, G., Sugimachi, K. and Nomoto, K.: Properties of recombinant interleukin 2-cultured tumor-infiltrating lymphocytes in human lung cancer.
Int. J. Cancer 43 : 619-623, 1989.
- 29) Hashizumé, S., Mochizuki, K., Murakami, H., Yano, T., Yasumoto K. and Nomoto, K.: Serodiagnosis of cancer, using porcine antigens recognized by human monoclonal antibody, HB4C5.
Biotherapy 1 : 109-115, 1989.
- 30) Kumazawa, Y., Takimoto, H., Nishimura, C., Kawakita, T. and Nomoto, K.: Activation of murine peritoneal macrophages by saikosaponin a, saikosaponin d and saikogenin d.
Int. J. Immunopharmacol. 11 : 21-28, 1989.
- 31) Furuya, T., Kumazawa, Y., Takimoto, H., Nagumo, T., Nagamine, T., Aizawa, C., Mizunoe, K., Kiso, M., Hasegawa, A. and Nomoto, K.: Immunostimulatory activity of 1-0-acylated muramyl dipeptides with or without 6-0-phosphoryl group in aqueous form. Int. J. Immunopharmacol. 11 : 35-43, 1989.
- 32) Miura, S., Kawamura, I., Yamada, A., Kawakita, T., Kumazawa, Y., Himeno, K. and Nomoto, K.: Effect of a traditional chinese herbal medicine, Ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name : Ninjin-yoei-to) on hematopoietic stem cells in mice.
Int. J. Immunopharmacol. 11 : 771-780, 1989.
- 33) Ito, S., Yamamoto, N., Sasaki, Onodera, K. and Nomoto, K.: Selective killing of human T cell lymphotropic virus type I-transformed cell lines by a damavaricin Fc derivative. J. Antibiotics. 42 : 779-787, 1989.
- 34) Kawakita, T., Mitsuyama, M., Kumazawa, Y, Miura, O., Yumioka, E. and Nomoto, K.: Contribution of cytokines to the time-dependent augmentation of resistance against Listeria monocytogenes after administration of traditional chinese medicine, Xia-chathu-tang (Japanese name : Shosaiko-to).
Immunopharmacol. Immunotoxicol. 11 : 233-255, 1989.
- 35) Hasegawa, T., Tanaka, K., Ueno, K., Ueno, S., Okuda, M., Yoshikai, Y. and Nomoto, K.: Augmentation of the resistance against Escherichia coli by oral administration of a hot water extract of Chlorella vulgaris in rats. Int. J. Immunopharmacol. 11 : 971-976, 1989.
- 36) Ohmori, T., Tamura, K., Fukui, K., Kawanishi, G., Mitsuyama, M., Miyazaki, T. and Nomoto, K.: Isolation of galactosamino-glycan moiety (CO-N) from protein-bound polysaccharide of Cordyceps ophioglossoides and its effects against murine tumors. Chem. Pharm. Bull. 37 : 1019-1022, 1989.