

## 免疫学部門

### Department of Immunology

#### A. 共同研究的活動

##### a. オープンリサーチラボラトリー

免疫学部門，ウイルス学部門で協力して運用し，ヒト由来材料を中心に生体防御の実際的応用へ向けて研究が続けられている．テーマの中心の1つは，生体防御機構の維持をベースにおいた強力な癌治療法の開発である．患者末梢血あるいは癌病巣から得られたリンパ系細胞を大量培養システムの開発によって十分量利用することを軸にしている．従来培養によって得られていた腫瘍細胞傷害活性を持つLAK細胞の他に，サイトカイン産生を中心とする活性化ヘルパーT細胞の大量培養法の実用化を進めている．機器の工夫，培養系の確立と研究が進められ，基盤となる技術の安定化のプロセスに入っている．強力な制癌化学療法，放射線療法によって癌細胞を駆逐し，崩壊した生体防御機構を自家骨髄移植で回復させるが，数週間以上にわたって続く生体防御不全を活性化ヘルパーT細胞の移入によってカバーするとともに，その産生するサイトカインによって骨髄，胸腺における細胞増生の促進を期待するものである（lymphokine-activated T cell: LAT療法ともよんでいる）．この研究には医学領域からは主として九大第二外科が参加し，機器や培養系の開発には日本合成ゴム，ミドリ十字の企業研究陣が参加している．

その他のテーマとしては，ヒト型抗肺癌単クローン抗体の作成による診断法，治療法の開発（九大大学院遺伝子資源専攻，森永生科学研究所），機能性食品の生体防御改善への応用（東大農芸化学，九大遺伝子資源，クロレラ工業），低アレルギー食品の開発（福岡県科学技術派興財団，太陽製粉），その他があげられ，着々と成果をあげている．

##### b. 教室間，大学間の共同研究

新しい生体防御システムとしての primitive T cell response の確定に伴って，生体防御論が確実な進展を見せている．系統発生的規点をベースにおき，無脊椎動物，脊椎動物のそれぞれを研究対象としている研究者との共同研究が具体化しはじめた．生体防御論の主軸の進歩は，主として免疫学部門で学んだメンバーに担われ，徳島大寄生虫学（姫野教授），新潟大細菌学（光山教授），名古屋大生体防御学（吉開教授），防衛医大細菌学（鶴助教授），産業医大細菌学（吉田助教授），北里大薬学部（熊沢講師），久留米大免疫（山田助手），九大歯学部（中村助手）が基礎的研究の進展，確立に協力している．また，東大農学部（小野寺教授），九大遺伝子資源（村上教授）には共同研究のみならず，大学院生の教育に協力していただいている．なお，当部門古賀助教授が，ウイルス学部門との共同研究の中心となっている．

##### c. 対社会的活動

生体防御論を基盤とする問題については、要請が強い場合、避けることなく対応している。「脳死と臓器移植」の問題は、科学としては「生体防御機構を維持しつつ、移植臓器への拒絶反応を回避する」という生体防御学の活用の典型的モデルともいえるべきものであるが、生死をめぐる社会的対応という面が含まれるため、きわめて困難なテーマであった。4年余にわたって日本移植学会会長、同特別委員会委員長として野本がその責の一部を担当し、当部門が活動してきたが、臨時調査会の最終答申の提出を機に、その責から開放された。ゆっくりではあるが、多くの市民から受け入れられる方向へと問題の解決が進んでいる。

現在方向性の模索が要請されている問題は（病）院内感染である。生体防御機構がさまざまなレベルの不全状態にある人々が対象となるため、まさに生体防御論の活躍すべきテーマであるが、解決の方向性を見定めるのは容易ではない。北里研究所との共同研究によって、比較的短期間に方向性を見定めるべく、活動している。

系統発生的視点を持って基礎的学問体系を確立しつつ、その成果をヒトのみならずありとあらゆる生命体の存続のために活用しようとする活動の中心として、日本生体防御学会が設立され、当部門が中心の1つとして活動している。医、理、農、薬、工などの分野を超え、職域を超え、生体防御論の進展、生体防御学の確立へ向けて、多くの科学者が参画している。

## B. 免疫学部門における研究活動

### a. 研究の方向性

当部門が中心となって提唱してきた生体防御論は系統発生的視点をもった生物学の新しい領域の確立を目指すものであるが、その中核としては、当部門固有の研究方針があげられる。多彩な処理対象、多様な生体側の防御因子の掛け算からうみ出される莫大な表現様式の多様性から、他の科学分野へのパスを通せるような単純な原則を導き出す方式として、a) 異物侵入後の連続的バリアー (sequential barrier) の再構築、a) 各防御因子の役割の比重論的位置づけ (relative importance)、c) 細胞群やサイトカイン群の要求される場でのみの選択的機能発現、場選択性 (site-selective expression)、d) 末梢での要請に従うT細胞の増産と動員 (T cell traffic)、がとられてきた。連続的バリアーの再構築から浮び上ってきた未発達型のT細胞応答 (primitive T cell response: PT レスポンス) は、典型的な初期防御 (食細胞系, NK細胞, 補体など) と典型的免疫 (抗原刺激後クローン増殖を前提とするもの) との機能的、時間的ギャップを埋める新しい防御システムであるが、T細胞レセプター側からの解析によって、遺伝子レベルでもその実在が確定された。典型的初期防御、中間期を担うPT レスポンス、典型的免疫という形で連続的バリアーはより完成度の高いものとなった。このPT レスポンスの確立を機会に、従来の初期防御と典型的免疫の2本柱の捉え方からは解決出来なかった問題点の解決へとより積極的な歩みを初めている。そのための切り出し方式としては、「生体防御の方向づけ」が利用されている。

## b. PT レスポンスの確立

リステリアのような細菌の侵入においては、好中球、マクロファージ、PT レスポンス ( $\gamma\delta$  型 TCR-T 細胞, 未発達型の  $\alpha\beta$  型 T 細胞), 典型的免疫 (ツベルクリン型反応を伴う細胞性免疫: 進化したタイプの  $\alpha\beta$  型 T 細胞) という基本的な連続的バリアーが構築されることを確立した. 生物学的表現様式のレベルで把握してきた PT レスポンスの代表的な性格としては, a) 異物侵入後数日以内 (2-5 日) での成立 (quick response), b) 抗原刺激後のクローン増殖の低さ, c) クローン除去型の免疫寛容導入への抵抗性, d) 抗原認識の交叉性の広さ (broad recognition), e) 異物侵入の場での免疫状態の成立 (peripheral sensitization) などがあるが, いずれも  $\gamma\delta$  型 T 細胞および  $\alpha\beta$  型 T 細胞中の未発達型亜集団の性格と共通し, 生物学的表現様式による把握と遺伝子レベルでの確定が共通点へと到達した.

## c. 感染論の新しい展開

リステリアに対して確立された基本的な連続的バリアーを軸に, 結核菌, 大腸菌その他の細菌について, それぞれの連続的バリアーの個性の把握を試みている. すでに確立している各防御因子のそれぞれの細菌に対応した比重論的位置づけを, 連続的バリアーの修飾の側からさらに確定的なものとする研究ともいえる. ウイルス接種においては, 好中球の集合を出発点とする典型的な炎症反応がひき起こされないため, 生体防御の連続的バリアーは大きく修飾され,  $\alpha\beta$  型 T 細胞の動きから連続的バリアーが構築される.

## d. 移植免疫

同種移植においては, 補体活性化, 好中球の集合という炎症反応が移植直後には生じないため, 生体防御の連続的バリアーは,  $\alpha\beta$  型 T 細胞の未発達型亜集団の 1 つからはじまる. 同種抗原とくに H-2 抗原および minor H 抗原ともに異なるドナー・レシピエントの組合せでは, 同種抗原による刺激後にクローン増殖をほとんど示さない  $\alpha\beta$  型 T 細胞亜集団 (less-proliferative subset) が, 同種皮膚移植片拒絶の中心となる. この less-proliferative な T 細胞亜集団は, かなりの程度の免疫寛容抵抗性を示し, 臓器移植への免疫寛容の応用に対する障壁となっている. この亜集団の免疫寛容への導入が, 移植免疫からの PT レスポンスへの対応の中心となっている.

## e. 腫瘍免疫

進化したタイプの  $\alpha\beta$  型 T 細胞とくに CD8 陽性 T 細胞は, 腫瘍特異抗原を認識して細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) となって, 腫瘍細胞を破壊する. しかし, 個々の腫瘍によって腫瘍特異抗原が異なることが多いこと, 多くの腫瘍には腫瘍特異抗原が安定した形では検出されないことなどから, 臨床での活用には結びついていない. PT レスポンスの性格を残している CD4 陽性 T 細胞の亜集団が, ストレス蛋白質の 1 つである熱ショック蛋白質 hsp を認識することが見出され, 一方腫瘍細胞の多くのものに hsp が表現されることが見出され, より普遍的な性格をもつ抗腫瘍エフェクターシステムの確立とその応用の可能性が示されてきた.

## 原著論文

1. Matsumoto,K., Yoshikai,Y., Asano,T., Himeno,K. Iwasaki,A., and Nomoto,K., 1991.  
Defect in negative selection in lpr donor-derived T cells differentiating in non-lpr host thymus.  
J.Exp. Med., 173 : 127-136.
2. Eto,M., Mayumi,H., Tomita,Y., Yoshikai,Y., Nishimura,Y., Ando,T., and Nomoto,K., 1991.  
Specific destruction of host-reactive mature T cells of donor origin prevents graft-versus-host disease in cyclophosphamide-induced tolerant mice.  
J.Immunol., 146, 1402-1409.
3. Inoue,T., Yoshikai,Y., Matsuzaki,G., and Nomoto,K., 1991.  
Early appearing  $\gamma / \delta$ -bearing T cells during infection with Calm  tte Guérin bacillus.  
J.Immunol., 146, 2754-2762.
4. Nishimura,Y., Mayumi,H., Tomita,Y., Eto,M., Maeda,T., and Nomoto,K., 1991.  
Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) improves the compromised state of the recipient mice without affecting induction of the specific tolerance in the cyclophosphamide-induced tolerance system.  
J.Immunol., 146, 2639-2647.
5. Eto,M., Mayumi,H., Nishimura,Y., Maeda,T., Yoshikai,Y., and Nomoto,K., 1991.  
Similarity and difference in the mechanisms of neonatally induced tolerance and cyclophosphamide-induced tolerance in mice.  
J. Immunol., 147, 2439-2446.
6. Matsumoto,K., Yoshikai,Y., Moroi,Y, Asano,T., Ando,T., and Nomoto,K., 1991.  
Two differential pathways from double-negative to double-positive thymocytes.  
Immunology, 72, 20-26.
7. Muramori,K., Mitsuyama,M., Handa,T., Serushago,B.A., and Nomoto,K., 1991.  
A dissociated induction of MCF-producing and MAF-producing T cells specific for *Listeria monocytogenes* in the in vitro primary culture system.  
Immunology, 72, 373-379.
8. Yoshikai,Y., Ishida,A., Murosaki,S., Ando,T., and Nomoto,K., 1991.  
Sequential appearance of T cell receptor  $\gamma / \delta$  - and  $\alpha / \beta$  -bearing intestinal intraepithelial lymphocytes in mice after irradiation.  
Immunology, 74, 583-588.
9. Ando,T., Yoshikai,Y., Matsuzaki,G., Takimoto,H., and Nomoto,K., 1991.

The stage of negative selection in tolerance induction of neonatal mice.

Immunology, 74, 638-644.

10. Yoshida,S., Goto,Y, Mizuguchi,Y., Nomoto,K. and Skamene,E., 1991.  
Genetic control of natural resistance in mouse macrophages regulating intracellular *Legionella pneumophila*.  
Infect. Immun., 59, 5261-5265.
11. Tsukada,H., Kawamura,I., Arakawa,M., Nomoto,K. and Mitsuyama,M., 1991.  
Dissociated development of T cells mediating delayed-type hypersensitivity and protective T cells against *Listeria monocytogenes* infection and their functional difference in lymphokine production.  
Infect. Immun, 59, 3589-3595.
12. Shinomiya,H., Tsuru,S., Katsura,Y., Kayashima,S., and Nomoto,K., 1991.  
Enhanced resistance against *Listeria monocytogenes* achieved by pretreatment with granulocyte colony-stimulating factor.  
Infect. Immun., 59, 4740-4743.
13. Matsuzaki,G., Yoshikai,Y., Harada,M., and Nomoto,K., 1991.  
Autoreactive T cells from normal mice recognize mycobacterial 65-kilodalton heat shock protein from *Mycobacterium bovis*.  
Intern. Immunol., 3, 215-220.
14. Murosaki,S., Yoshikai,Y., Ishida,A., Nakamura,T., Matsuzaki,G., Takimoto,H., Yuuki, H., and Nomoto,K., 1991.  
Failure of T cell receptor  $\nu\beta$  negative selection in murine intestinal intraepithelial lymphocytes.  
Intern. Immunol., 3, 1005-1013.
15. Koga,Y., Sasaki,M., Yoshida,H., Ohtsu,M., Kimura,G., and Nomoto,K., 1991.  
Disturbance of nuclear transport of proteins in the CD4<sup>+</sup> cells expressing gp160 of human immunodeficiency virus.  
J. Virol., 65, 5609-5612.
16. Karashima,A., Taniguchi,K., Yoshikai,Y., and Nomoto,K., 1991.  
Alteration in natural defense activity against NK-susceptible B16 melanoma after treatment with *Corynebacterium parvum*.  
Immunobiol., 182, 414-424.
17. Kobayashi,T., Ohmori,T., Yanai,M., Kawanishi,G., Mitsuyama,M., and Nomoto,K., 1991.

The analysis of the defense mechanism against indigenous bacterial translocation in X-irradiated mice.

Microbiol, Immunol., 35, 315-324.

18. Yoshino, I., Yano, T., Murata, M., Ishida, R., Sugimachi, K., Kimura, G., and Nomoto, K., 1991.  
Cytolytic potential of peripheral blood T lymphocytes following adoptive immunotherapy with lymphokine-activated killer cells and low-dose interleukin 2.  
Cancer Res., 51, 1494-1498.
19. Miyazaki, K., Yasumoto, K., Yano, T., Matsuzaki, G., Sugimachi, K., and Nomoto, K., 1991.  
Synergistic effect of *Nocardia rubra* cell wall skeleton and recombinant interleukin 2 for in vivo induction of lymphokine-activated killer cells.  
Cancer Res., 51, 5261-5265.
20. Yano, T., Ishida, T., Yoshino, I., Murata, M., Yasumoto, K., Kimura, G., Nomoto, K. and Sugimachi, K., 1991.  
A regimen of surgical adjuvant immunotherapy for cancer with interleukin 2 and lymphokine-activated killer cells.  
Biotherapy, 3, 245-251.
21. Yoshino, I., Yano, T., Yoshikai, Y., Murata, M., Sugimachi, K., Kimura, G., and Nomoto, K., 1991.  
Oligoclonal T lymphocytes infiltrating human lung cancer tissues.  
Intern. J. Cancer, 47, 654-658.
22. Nakamura, K., Koga, Y., Yoshida, H., Kimura, G., and Nomoto, K., 1991.  
Differential expression of two *lck* transcripts directed from the distinct promoters in HTLV-I<sup>+</sup> and HTLV-I<sup>-</sup> T-cells.  
Intern. J. Cancer, 48, 789-793.
23. Tsuru, S., Shinomiya, N., Katsura, Y., Gotoh, M., Noritake, M., and Nomoto, K., 1991.  
Effects of combined therapies with protein-bound polysaccharide (PSK, Krestin) and fluorinated pyrimidine derivatives on experimental metastases and on the immunologic capacities of the hosts.  
Oncology, 48, 498-504.
24. Yano, T., Kimura, G., Hara, N., Ohta, M., Sugimachi, K., and Nomoto, K., 1991.  
Cytolytic profiles of interleukin-2-activated lymphocytes derived from various sites in lung cancer.

- The Cancer Journal, 4, 174-177.
25. Moroi, Y., Koga, Y., Nakamura, K., Ohtsu, M., Kimura, G., and Nomoto, K., 1991.  
Accumulation of p60-lck in HTLV-transformed T cell lines detected by an anti-lck monoclonal antibody.  
Jap. J. Cancer Res., 82, 909-915.
26. Kurakata, S., Tomatsu, M., Arai, M., Arai, H., Hishinuma, A., Kohno, H., Kitamura, K., Kobayashi, T. and Nomoto, K., 1991.  
Modulation of the immune response to tumors by a novel synthetic compound, (4R) - 3-benzoyl-N-[(C1R)-1-phenylethyl] -4-thiazolidine carboxamide (RS-0481).  
Cancer Immunol. Immunother., 33, 71-79.
27. Furuya, T., Kumazawa, Y., Takimoto, H., Nagumo, T., Kiso, M., Hasegawa, A., and Nomoto, K., 1991.  
Effect of methylesterification of isoglutamine residue in 6-O-acylated muramyl dipeptides on expression of immunopharmacological activities.  
Intern. J. Immunopharmacol., 13, 573-577.
28. Hashizume, S., Mochizuki, K., Kamei, M., Kuroda, K., Kato, M., Sato, S., Yasumoto, K., Nakahashi, H., Tsuchimoto, K., Muraoka, M., Nomoto, K., and Murakami, K., 1991.  
Serodiagnosis of cancer using porcine carboxypeptidase A as an animal antigen recognized by human monoclonal antibody HB4C5.  
Human Antibody Hybridomas, 2, 51-56.
29. Kato, M., Mochizuki, K., Kuroda, K., Sato, S., Murakami, H., Yasumoto, K., Nomoto, K. and Hashizume, S., 1991.  
Histone H2B as an antigen recognized by lung cancer-specific human monoclonal antibody HB4C5.  
Human Antibody Hybridomas, 2, 94-101.
30. Togami, M., Yasumoto, K., Yano, T., Ishida, T., Kimura, G., Sugimachi, K. and Nomoto, K., 1991.  
Studies of serum-free medium for the generation of lymphokine-activated killer cells.  
Cytotechnology, 6, 39-47.
31. Kobayashi, T., Ohmori, T., Yanai, M., Kawanishi, G., Yoshikai, Y., and Nomoto, K., 1991.  
Protective effect of orally administering immune milk on endogenous infection in x-irradiated mice.  
Agric. Biol. Chem., 55, 2265-2272.
32. Tsuru, S., Shinomiya, N., and Nomoto, K., 1991.

- Depression of early protection against influenza virus infection by cyclophosphamide and its restoration by Y-1995, 2,4-bis (1-methyl-1-2-dimethyl-aminoethoxyl) -3-benzoyl pyridine dimaleate.  
Nat. Immun. Cell Growth Regul., 10, 1-11.
33. Nomoto,K., Yokokura,T., Yoshikai,Y, Mitsuyama,M., and Nomoto,K., 1991.  
Induction of lethal infection with indigenous *Escherichia coli* in mice by fluorouracil.  
Canad. J. Microbiol., 37, 244-247.
34. Ohga,S., Ueda,K., Yoshikai,Y., Takeda,Y., Hiromatsu,K., and Nomoto,K., 1991.  
Kinetics of fever and its related cytokines in mice after intraperitoneal infection with *Listeria monocytogenes*.  
J.Thermal Biol., 16, 103-107.
35. Murosaki,S., Yoshikai,Y., Kubo,C., Ishida,A., Matsuzaki,G., Sato,T., Endo,K., and Nomoto,K., 1991.  
Influence of intake of immune milk on onset of renal disease in (NZB×NZW) F1 mice fed ad libitum or restricted energy intake.  
J.Nutrition, 121, 1860-1868.
36. Murata,M., Yano,T., Yoshino,I., Togami,M., Sogabe,M., Yasumoto,K., Sugimachi,K., Kimura,G., and Nomoto,K., 1991.  
Development of a new culture system for human lymphokine-activated killer cells: comparison with a conventional static culture method.  
Cytotechnology, 7, 75-83.
37. Ogimoto, M., Yoshikai,Y., Matsuzaki,G., Ohga,S., Matsumoto,K. and Nomoto., 1991.  
Deletion of self-reactive T cells in the donor-derived T cells but not in the host-derived T cells in fully allogeneic radiation chimeras.  
Thymus, 17, 11-22.
38. Iwasaki,A., Yoshikai,Y., Yuuki,H., Takimoto,H. and Nomoto,K., 1991.  
Self-reactive T cells are activated by the 65-KD mycobacterial heat-shock protein in neonatally thymectomized mice.  
Eur.J.Immunol., 21, 597-603.