

免疫学部門

Department of Immunology

外界由来の異物や自己由来の不用成分を適切に処理し、個体の独立性、恒常性を守るしくみを生体防御機構として統合的に把握し、動物、植物の枠を越えてその視点から生命をみつめようという生物科学の捉え方を提唱してきた。マウスを高等脊椎動物のモデル動物として選んで行なっている免疫学部門固有の研究、種を越えた生命体についての生体防御機構の把握（生体防御学会）、すべての生物科学の社会活動への還元（バイオメディカル研究会、日々黎明塾）が当部門をめぐる活動の中心である。

学会活動の一つとして、1993年12月、福岡市サンパレスにおいて、第6回日本BRM学会を開催した。生体防御の活性化や回復によって、癌、難治性感染症、自己免疫病の予防や治療の新しい方向を模索することを目標とする学会であり、基礎科学と臨床医学が相互に乗り入れをする新しいタイプの科学者集団である。超高齢者社会において増加する生体防御不全に対する対応が様々な角度から論じられ、多くの成果が得られた。

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営し、ヒト由来材料の実際的応用へ向けて研究が続けられている。現在最も治療が困難な癌の一つとして肺癌を選び、九大、産業医大の臨床研究者、中外製薬、ミドリ十字の研究陣との協同研究によって、新しい癌治療システムの開発が進められている。

多発し続けるアレルギーの病型の一つとして食品アレルギーが問題となっている、低アレルギー食品の開発へ向けて、福岡県、太陽製粉との協力による基礎研究、開発研究が進められている。

b. 大学間、教室間の共同研究

生体防御の新しい要素としての primitive T cell response の確立を軸として、生体防御論から生体防御学への発展を目指し、共同研究が進められている。中心は何らかの形で当部門で勉強した科学者であり、産業医大外科（安元公正教授）、徳島大寄生虫学（姫野国裕教授）、新潟大細菌学（光山正雄教授）、九大心療内科（久保千春教授）、名大生体防御学（吉開泰信教授）、東海大感染防御学（古賀泰裕教授）、北里大理生体防御学（熊沢義雄教授）が共同研究活動の主軸となっている。

c. 対社会的活動

病院内という微生物も、生体防御不全の患者も多く集まってくる場で生じる日和見感染症即ち院内感染に対して、適切な対応策の確立が望まれている。生体防御論の典型的な応用課題ともいえるこの対応策の提案と実施の方向づけが、1993年の当部門の対社会的活動の中心であった。北里研究所とのタイアップによって、3年計画の第3次として、具体的な対応策が固まり、1994年からは実際的な実施へと進められている。

生体防御論を利用した社会的問題への対応として、在宅介護や在宅医療のモデル作りが当部門を軸とするグループに要請されている。在宅という生活の場において、生体防御不全の人々を日和見感染症から守り、快適な生活が遅れるシステムの立案が求められている。科学的理論の実践の最も厳しい例とも考えられるが、実践の結果得られる社会福祉の効果とともに、理論としての生体防御論のレベルアップも期待して、努力している。

B. 免疫学部門における研究活動

a. 研究の方向性

新しく掘り起こされる防御因子も含めて多様な生体側の要素と、多彩な処理対照の掛け算から、莫大な数にのぼる表現様式が生体防御には含まれている。この無限に近い莫大さから、単純化された理論体系を導き出す方式として、

i) 生体防御の連続的バリアー (sequential barrier), ii) 防御因子の相対的比重または比重理論的位置付け (relative importance), iii) 生体防御の構成要素の場選択性 (site-selective expression), iv) 末梢の要請に従った中枢からの防御因子の動員 (cell traffic), v) 生体防御の方向づけ (directed regulation), を活用し、個々のデータの作成から骨格となる理論への転換というプロセスが行われている。

b. primitive T cell (PT) response の確立

1978年から1985年にかけて、表現からPTレスポンスの位置付けが試みられた。多くの生物学的特徴から、PTレスポンスの存在を提唱したが、その中心的な特徴は、異物侵入後の時間コース、個体発生の時間コース、機能分化の程度、などから考えて、食細胞系やNK細胞による典型的な初期防御とクローン増殖を前提とする典型的な免疫とのギャップを埋めるという点である。1987年から1992年にかけて、T細胞レセプターとしてTCR- $\alpha\beta$, TCR- $\gamma\delta$ がT細胞の集団、亜集団の解析に活用され、PTレスポンスを担当するT細胞亜集団が同定されるようになった。生物学的表現からPTレスポンスに属すると判断されていた事象の約半分は、TCR- $\gamma\delta$ 型T細胞によって担われ、残りの半分は機能的には未発達な (primitive) 面を残しているTCR- $\alpha\beta$ 型T細胞に担われていることが示された。

生物学的表現の研究が把握された個性の多くは、この2つのT細胞の役割と一致しているこ

とが示された。PTレスポンスの生物学的特徴としてあげられた、i) クローン増殖への要請性の低さ、ii) 異物侵入後の速やかな対応 (quick response)、iii) 免疫寛容導入の困難さ、iv) 抗原認識における交叉 (broad recognition)、v) 異物侵入の場での感作状態の獲得 (peripheral sensitization)、vi) 個体発生上の胸腺依存性の低さまたは胸腺外T細胞分化 (extrathymic T cell differentiation) など、いずれも TCR- γ δ 型T細胞及び未発達型の TCR- α β 型T細胞の役割や性格と一致することが示された。

1993年から、PTレスポンスの確定を基盤に、生体防御機構のより詳細な解析と、より積極的な制御の研究が行われている。TCR- γ δ 、TCR- α β の構造上の特性、認識の対象となる抗原決定基の特性、産生するサイトカインの特性、細胞内シグナル伝達の様式、など細胞単位の解析が進められている。また、胸腺外分化 (extrathymic T cell differentiation)、異物侵入の場での感作 (peripheral sensitization) として、腸管粘膜の粘膜上皮内Tリンパ球の解析が進められている。

c. 腫瘍免疫

生体防御の基礎的研究の進歩を、癌の診断や治療に結び付けることが、本課題の目標である。従来進化したタイプの免疫と対応する厳密な組合せの癌特異抗原とで考えられてきた癌免疫も、癌特異抗原の広がりとともに再び実用的有用性を求めて展開する方向へと変わりつつある。未発達型の機能を残す TCR- α β 型 CD4⁺T細胞が軸となり、最終的には進化したタイプの CD8⁺T細胞が癌細胞の排除に働くシステムが浮び上がりつつある。試験管内T細胞大量培養システム、養子免疫法、新しい抗原認識の概念などを組み込み、ヒトへパスを通せる新しい癌免疫療法のモデル系の作成と確立が急がれている。初期防御系、中間期をカバーするPTレスポンス、典型的な免疫系へと展開する生体防御の連続的バリアーを、次々と繰り出す形で癌への戦いに活用する試みと言える。

d. 感染防御

生体防御論を構築するための基本的な情報の大部分は、感染防御機序の解析から得られた。その情報の多くは、次の研究のステップとして、細胞レベル、活性物質レベル、遺伝子レベルでの解析に委ねられている。感染防御の研究は再度出発点に戻り新しい切り出し口の模索に入っている。HIVによるCD4⁺T細胞破壊の機序の解析、サイトメガロウイルスをモデルとする抗ウイルス感染防御の再構築が、従来の細菌を対象とする研究に加えられ、感染防御研究のもう一步の踏み込みが行われている。対象を細菌とウイルス、実験手段を *in vivo* と *in vitro* に置くことによって、従来視野に入らなかった新しい切り出し口が浮び上がっている。

e. 自己免疫

リステリアの局所感染では、その局所に好中球、マクロファージ、TCR- γ δ 型T細胞、TCR- α β 型T細胞と展開する連続的バリアーが構築される。感染局所の細胞でのMHCクラスII抗原の発現、幅広い抗原認識の対象となる熱ショック蛋白質 (hsp) の発現、各種サイトカインの産生などによって、自己抗原に対する免疫応答が引き起こされ、自己免疫病の成立へと進む背景が作り出される。当部門固有の自己免疫病モデル (マウス) として、リステリアの局所感染を引金とする自己免疫性睪丸炎や自己免疫性腎炎が解析されている。

f. 移植免疫

MHC即ちH-2が一致し、副次的な抗原系のみ異なっているマウス系統間の組合せでは、ドナー抗原刺激2日後にシクロフォスファミドを投与すると長期にわたるキメラの維持、ドナー抗原に対する免疫寛容の維持、移植皮膚片の永久生着が得られる。この系を利用し、同種移植における免疫寛容導入のプロセスが詳細に解析され、多くの情報が得られた。特に胸腺内クローン除去や末梢でのクローン麻痺が、細胞の動きを把握しつつ、観察された。一方、MHCも副次的抗原も異なる完全同種のドナー・レシピエントの組合せでは、未発達型のTCR- α β 型CD4⁺T細胞が免疫寛容の導入に抵抗性を示すことが浮び上がってきた。完全同種の組合せにおける免疫寛容の導入がこの課題の現時点の中心であり、困難にぶつかりつつも、新しいシステムの模索に努力している。

原著論文

1. Maeda,T., Eto,M., Nishimura,Y., Nomoto,K., Kong,Y.-Y. and Nomoto,K. 1993.
The role of peripheral hematopoietic chimerism in achieving doner-specific tolerance in adult mice.
J. Immunol. 150, 753-762.
2. Tanaka,K., Koga,Y., Zhang,X., Sasaki,M., Wang,Y., Kimura,G. and Nomoto,K. 1993.
Extensive apoptosis occurring in the thymus during accelerated rejection of cardiac allografts in presensitized rats.
J. Immunol. 151, 748-758.
3. Takada,T., Hiromatsu,K., Matsuzaki,G., Muramori,K. and Nomoto,K. 1993.
Peritoneal γ δ T cells induced by *Escherichia coli* infection in mice : Correlation between Thy-1 phenotype and host minor lymphocyte-stimulating type.
J. Immunol. 151, 2062-2069.
4. Ogimoto,M., Matsuzaki,G., Yoshikai,Y., Tauchi,Y. and Nomoto,K. 1993.
Appearance of TCR α β ⁺CD4⁻CD8⁻skin intraepithelial lymphocytes in radiation bone

- marrow chimeras.
J. Immunol. 151, 3000-3006.
5. Kurosawa,S., Matsuzaki,G., Harada,M., Ando,T. and Nomoto,K. 1993.
Early appearance and activation of natural killer cells in tumor-infiltrating lymphoid cells during tumor development.
Eur. J. Immunol. 23, 1029-1033.
 6. Kenai,H., Matsuzaki,G., Nakamura,T., Yoshikai,Y. and Nomoto,K. 1993.
Thymus-derived cytokine(s) including IL-7 induce increase of TCR $\alpha\beta^+CD4^-CD8^-$ T cells which are extrathymically differentiated in athymic nude mice.
Eur. J. Immunol. 23, 1818-1825.
 7. Lin,T., Matsuzaki,G., Kenai,H., Nakamura,T. and Nomoto,K. 1993.
Thymus influences development of extrathymically derived intestinal intraepithelial lymphocytes.
Eur. J. Immunol. 23, 1968-1974.
 8. Matsuzaki,G., Ogimoto,M., Yoshikai,Y., Seki,R. and Nomoto,K. 1993.
Extensive Nucleotide addition in junctional region of T cell receptor V $\gamma 5$ genes rearranged in fetal liver-derived thymocytes in radiation chimera mice.
Eur. J. Immunol. 23, 3345-3349.
 9. Matsuzaki,G., Hiromatsu,K., Yoshikai,Y., Muramori,K. and Nomoto,K. 1993.
Characterization of T cell receptor $\delta\gamma$ T cells appearing at the early phase of murine *Listeria monocytogenes* infection.
Immunology 78, 22-27.
 10. Li,X.-Y., Matsuzaki,G., Yoshikai,Y., Muramori,K. and Nomoto,K. 1993.
T cells expressing both L-selection and CD44 molecules increase in number in peritoneal exudate cells and in *in vitro*-stimulated spleen cells from mice immunized intraperitoneally with *Listeria monocytogenes*.
Immunology 78, 28-34.
 11. Maeda,T., Eto,M., Nishimura,Y., Nomoto,K., Kong,Y.-Y. and Nomoto,K. 1993.
Direct evidence of clonal destruction of allo-reactive T cells in the mice treated with cyclophosphamide after allo-priming.
Immunology 78, 113-121.
 12. Maeda,Y., Koga,Y., Tanaka,K., Zhang,X.-Y. and Nomoto,K. 1993.
Increase of Thy-1 antigen on the thymocytes accompanied with their augmented adhesion capacity to thymic epithelial cells.

- Immunology 79, 196-202.
13. Maeda, Y., Tanaka, K., Koga, Y., Zhang, X.-Y., Sasaki, M., Kimura, G. and Nomoto, K. 1993.
A simple quantitative in vitro assay for thymocyte adhesion to thymic epithelial cells using a fluorescein diacetate.
J. Immunol. Meth. 157, 117-123.
 14. Harada, M., Matsuzaki, G., Yoshikai, Y., Kobayashi, N., Kurosawa, S., Takimoto, H. and Nomoto, K. 1993.
Autoreactive and heat shock protein 60-recognizing CD4⁺T cells show anti-tumor activity against syngeneic fibrosarcoma.
Cancer Res. 53, 106-111.
 15. Yoshino, I., Yano, T., Miyamoto, M., Yamada, K., Kajii, Y., Onodera, K., Ishida, T., Sugimachi, K., Kimura, G. and Nomoto, K. 1993.
Characterization of lung squamous cell carcinoma-derived T-cell suppressor factor.
Cancer 72, 2347-2357.
 16. Yoshino, I., Yano, T., Murata, M., Miyamoto, M., Ishida, T., Sugimachi, K., Kimura, G. and Nomoto, K. 1993.
Phenotypes of lymphocytes infiltrating non-small cell lung cancer tissues and its variation with histological types of cancer.
Lung Cancer 10, 13-19.
 17. Yoshino, I., Yano, T., Miyamoto, M., Sugimachi, K., Kimura, G. and Nomoto, K. 1993.
Phenotypic and functional modulation of interleukin-2-activated peripheral blood mononuclear cells by anti-CD3 and anti-CD28 antibody.
Lymphokine and Cytokine Res. 12, 191-196.
 18. Yasumoto, K., Nagashima, A., Nakahashi, H., Ishida, T., Sugimachi, K. and Nomoto, K. 1993.
Effect of postoperative intrapleural instillations of interleukin-2 in patients with malignant pleurisy due to lung cancer.
Biotherapy 6, 133-138.
 19. Tomita, Y. and Nomoto, K. 1993.
Prevention of induction of unresponsiveness to class I antigens by veto activity of donor marrow in cyclophosphamide-treated mice.
Transplantation 56, 1473-1480.
 20. Moroi, Y., Koga, Y., Nakamura, K., Ohtsu, M., Kimura, G. and Nomoto, K. 1993.

Induction of interleukin 2-responsiveness in thymocytes of the transgenic mice carrying lck transgene.

Microbiol. Immunol. 37, 369-381.

21. Zhang,X.-Y., Koga,Y., Tanaka,K., Wang,Y. and Nomoto,K. 1993.

The effect of adult thymectomy on immune response in infection with *Listeria monocytogenes* in mice.

Immunobiol. 188, 355-369.

22. Nakai,S., Kawakita,T., Zhou,N., Matsuura,K., Oka,M., Nagasawa,H., Saito,Y., Suzuki, A., Himeno,K. and Nomoto,K. 1993.

Treatment effect of a traditional Chinese medicine, Ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name ; Ninjin-youei-to), in autoimmune MRL/MP-*lpr/lpr* mice.

Int. J. Immunopharmacol. 15, 589-596.

23. Tauchi,Y., Yamada,A., Kawakita,T., Saito,Y., Suzuki,A., Yoshikai,Y. and Nomoto,K. 1993.

Enhancement of immunoglobulin production in Peyer's patches by oral administration of a traditional Chinese medicine, Xiao-chai-hu-tang (Shosaiko-to).

Immunopharma. Immunotox. 15, 251-272.