

免疫学部門

Department of Immunology

外界由来の異物や自己由来の異物的成分，不用成分を適切に処理しつづける立場からの恒常性維持機構を生体防御（Bio-defense）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，その確立に努めている．マウスを高等脊椎動物の代表的モデルとして選んで行っている免疫学部門固有の研究（生体防御学への発展），種を越えた生命体についての生体防御の把握（生体防御学会），生体防御研究の社会活動への還元（日々黎明塾，生存環境科学研究会）が，当部門をめぐる活動の軸となっている．

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，ウイルス学部門内で協力して運営し，ヒト由来材料の実際的应用へ向けての研究が続けられている．現在最も治療が困難な疾患の代表例として肺癌を選び，産業医大外科，がん集学的治療研究財団，製薬産業との共同研究によって，新しい癌治療システムの開発が進められている．

b. 抗肺癌モノクローナル抗体の活用

九大大学院遺伝子資源専攻（白畑教授），産業医大外科（安元教授），松山日赤（中橋部長），北九州市医療センター（永島部長），北里研究所（鈴木部長），森永生物科学研究所（橋爪所長）との共同プロジェクトとして，肺癌早期診断のためのシステムの開発が進められている．

c. 院内感染対策

超高齢者や慢性疾患患者が増加し続ける状況で，病院内で生じる日和見感染症（院内感染）が深刻な問題となっている．生体防御の機能不全の人々が増加しつづける将来の社会構造を考えると，医療環境のみならず介護の場での日和見感染症の防止は，緊急の問題である．北里研究所と当部門の共同研究に20数社の医療関連産業が参加し，モニタリング系の確立や対応策の確立に努めている．

d. 在宅がん治療システムの開発

癌の末期や強力な抗癌治療中は，生体防御の機能低下が表面化し，治療や看護は困難をきわめることになる．そこで，がん集学的治療研究財団，東札幌病院，当部門が中心となって共同研究を行い，生体防御の機能を維持しつつ，在宅型の治療が行えるシステムの開発が進められている．

e. 社会的活動

i) 脳死・臓器移植

臓器移植の最終的ゴールは、移植片に体する拒絶反応のみ抑制し、生体防御の全般的機能は正常に維持されている状態であり、免疫寛容性の応用がそのカギとなる。一方、脳死からの臓器移植を医療として定着、普及させるには多くの障壁が横たわっている。日本移植学会理事長、日本腎臓移植ネットワーク副理事長として、野本が障壁を乗り越える活動に参画している。

ii) 超高齢化社会（成熟型社会）への科学的対応

超高齢者から幼児までの幅広い年代層を含む超高齢化社会が、より安定した成熟型社会の形をとるためには、加齢や慢性疾患に伴う生体防御の機能低下とその結果としての日和見感染症が防止され、それぞれの年代なりの健康さで、快適な社会活動や一般生活が出来ることが必要となる。個人の生体防御の維持、活性化、保護という個体へのアプローチの他に、生活環境、労働環境も生体防御へ過度の負荷がかからぬよう改善する社会構造へのアプローチが要求される。生体防御論の幅広い社会的応用として、生存環境科学という新しい概念を提唱し、生存環境科学研究会を設立し、全体的システムの構築を試みている。

B. 免疫学部門における研究活動

a. 研究の方向性

非自己抗原の有無にかかわらず、外界由来の異物や自己由来の不用成分が処理の対象となるため、進化した生体防御因子である免疫のみを考えるよりも、はるかに処理対象の幅がひろがることになる。一方、初期防御系、免疫系に加えて、新たに掘りおこされる防御因子が生体側の要素として機能することになる。したがって、(処理対象の数) × (生体側の防御因子群) であらわされる表現形は莫大な多様性を持つことになる。この莫大な多様性をうけとめ、同時に他領域へもパスが通せるような概念を導き出すには、多様さのなかから単純な基本原則を切り出すための方式すなわち生体防御固有の理論体系が必要となる。

体表層を覆う皮膚や粘膜の体表層バリアーでの防御をまず考え、生体内部の動きは、a) 異物侵入後の時間的な切れ目のない連続的バリアー (sequential barrier: 横軸)、b) 骨髄の多能性幹細胞を出発点とする防御因子の供給段階 (縦軸)、を設定して統合的に構築する。さらに、複雑な生体防御の表現形を単純化して捉える方式としては、a) 連続的バリアーの完成度をたかめる。b) 連続的バリアーの各ステップを担当する各防御因子の役割を定量的に把握する (比重論的位置づけ, relative importance)、c) 生体防御に関与する多くの要素が必要とされる場でのみ選択的に機能を発揮するしくみ (場選択的機能発現, site-selective expression)、d) 末梢からの要請に対応する中枢からの細胞の動員 (cellular traffic)、などがあげられる。

b. Primitive T cell (PT) response の確立と研究の進展

典型的な初期防御系と進化したタイプの免疫系でのギャップを、機能的にも、時間経過からも埋める新しい防御システムとして、PT レスポンスを提唱し、その確立に努めてきた。PT レスポンスの生物学的特徴は、i) 異物侵入後 3～4 日で機能を発揮する (quick response), ii) 抗原刺激後、クローン増殖への依存度が低い, iii) 個体発生上、進化した免疫系に先行して出現し、胸腺への依存度が低い, iv) 抗原認識については交叉認識の幅が広い (broad recognition) v) 所属リンパ節の依存度が低く、異物侵入の現場で機能分化する (感作される: peripheral sensitization), などを含む。この PT レスポンスの一部が TCR- γ δ 型の T リンパ球に担われることがまず示されたが、また一部は、TCR としては α β 型を備えながら、細胞膜上の機能分子や機能発現からみると未発達型に属する多数の T 細胞亜集団群に担われることが示された。TCR- γ δ 型 T 細胞や未発達型の TCR- α β 亜集団群の性状について、さらに詳細な解析が進められている。

c. 臓器固有の防御システム

腸管周囲リンパ組織の代表的なものには、粘膜上皮内リンパ球やパイエル板を含む粘膜に直結したものと、腸間膜リンパ節が含まれる。常時侵入しようとする微生物との戦いと反面食物としてとり込まれる異物への免疫応答の抑制という相反する機能が要求されるため、多くの点で一般的なリンパ組織とは異っている。粘膜上皮内リンパ球の大部分は PT レスポンス担当細胞の性格を示し、常時活性化の状態にあって、微生物の侵入にすみやかに対応できるよう特殊化していると考えられる。また、胸腺外分化のルートをとるものが多く、この点でも PT レスポンスの性格を示している。さらに、粘膜の場に、未成熟型の T 前駆細胞が到達、定着し、その場で T リンパ球としての分化、成熟のコースをたどる細胞集団も含まれている。

腸間膜リンパ節の特徴は、抗原刺激に対し免疫応答の抑制へと偏って進める点にあり、その主な抑制因子は TGF- β であることが示された。肺についても、TGF- β が過剰な免疫応答を抑える因子として、臓器固有の防御システムにおいて重要な位置を占めていることが示された。

d. 腫瘍免疫および移植免疫

異物細胞または異物的自己細胞への免疫応答を、プラスの方向へあるいはマイナスの方向へとコントロールする点で両者は共通の面をもっている。この視点で、生体防御研究の基本的な成果が両分野の問題解決に投入されている。当部門で提唱し、確立した PT レスポンスがどのようにかわるかを解析し、新しい攻め込み口を模索している。

e. 微生物に対する感染防御

細菌に対しては食細胞系と免疫系（IgG 抗体，CD4陽性感作リンパ球）が防御の中心となるが，どのような防御因子が，どのような組み合わせで，どれだけの強さで，防御に参与しているか（比重論的位置づけ）を長年の研究によって確立している．ウイルスについては，生体防御の標的がウイルス粒子自身とウイルス感染細胞を含み，生体側のエフェクターも多数となるため，防御因子の比重論的位置づけは容易ではない．ウイルス学部門との共同研究によって，この難問の解決に突入し，悪戦苦闘を重ねている．

f. 生体防御の次世代型研究

生体防御の系統発生に伴う大綱の進化については，初期防御系と免疫系とのミッシングリンクとして，PT レスポンスを確立し，より完成度の高いものとし得た．この流れにおいては，CD4陽性 T リンパ球のもう一歩進化した形の芽をさぐるべく，新しい視点からの研究が初められた．

一方，異物侵入後，時間をおって各ステップをそれぞれの防御因子が担当するという大綱の防御系（連続的バリアー）では，微生物へのすみやかな対応（quick response）に弱点が生まれてくる．袋小路的進化として，多くの防御因子には quick response のための特殊化した機能が備えられていることが示唆されている．この quick response へ向けての袋小路的進化は，まったく新しい視点から，構築の方式を確立しつつ，個々の事象の掘り起こしに努めている．

原著論文

1. Kong, Y.Y., Kishihara, K., Yoshida, H., Mak, T.W., and Nomoto, K. 1995.
Generation of T cells with differential responses to alloantigens in CD45 exon 6-deficient mice.
J. Immunol., 154, 5725-5735.
2. Mukasa, A., Hiromatsu, K., Matsuzaki, G., O'Brien, R., Born, W., and Nomoto, K. 1995.
Bacterial infection of the testis leading to autoaggressive immunity triggers apparently opposed responses of $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells.
J. Immunol., 155, 2047-2056.
3. Lin, T., Matsuzaki, G., Umesue, M., Omoto, K., Yoshida, H., Harada, M., Singaram, C., Hiromatsu, K., and Nomoto, K. 1995.
Development of TCR- $\gamma\delta$ CD4⁻ CD8⁺ $\alpha\alpha$ but not TCR- $\alpha\beta$ CD4⁻ CD8⁺ $\alpha\alpha$ i-IEL is resistant to cyclosporin A.
J. Immunol., 155, 4224-4230.
4. Matsuzaki, G., Li, X.-Y., Kadana, T., Song, F., Hiromatsu, K., Yoshida, H., and Nomoto,

- K.1995.
- The early appearance of T cell receptor $\alpha \beta^+ \text{CD4}^- \text{CD8}^-$ T cells with a skewed variable region repertoire after infection with *Listeria monocytogenes*.
Eur.J.Immunol., 25, 1985-1991.
5. Kenai,H., Matsuzaki,G., Lin,T., Yoshida,H., and Nomoto,K. 1995.
Precursor cells to CD3-intermediate (CD3^{int}) liver mononuclear cells in the adult liver : further evidence for the extrathymic development of CD3^{int} liver mononuclear cells.
Eur.J.Immunol., 25, 3365-3369.
 6. Kong,Y.-Y., Kishihara,K., Sumichika,H., Nakamura,T., Kaneko,M., and Nomoto,K. 1995.
Differential requirements of CD45 for lymphocyte development and function.
Eur. J. Immunol., 25, 3431-3436.
 7. Harada,M., Matsunaga,K., Oguchi,Y., Iijima,H., Ito,O., Tamada,K., Kimura,G., and Nomoto,K. 1995.
The involvement of transforming growth factor β in the impaired antitumor T-cell response at the gut-associated lymphoid tissue (GALT)1.
Cancer Res., 55, 6146-6151.
 8. Yoshida,H., Sumichika,H., Hamano,S., He,X., Minamishima,Y., Kimura,G., and Nomoto,K. 1995.
Induction of apoptosis of T cells by infecting mice with murine cytomegalovirus.
J. Virol., 69, 4769-4775.
 9. He,X., Yoshida,H., Minamishima,Y., and Nomoto,K. 1995.
Analysis of the role of CD4^+ T-cells during murine cytomegalovirus infection in different strains of mice.
Virus Research., 36, 233-245.
 10. Nabeshima,S., Hiromatsu,K., Matsuzaki,G., Mukasa,A., Takada,H., Yoshida,S., and Nomoto,K. 1995.
Infection of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin in antibody-mediated $\gamma \delta$ T-cell-depleted mice.
Immunology., 84, 317-321.
 11. Kurosawa,S., Harada,M., Matsuzaki,G., Shinomiya,Y., Terao,H., Kobayashi,N., and Nomoto,K. 1995.
Early-appearing tumour-infiltrating natural killer cells play a crucial role in the generation of anti-tumor cytotoxic T lymphocytes.

- Immunology., 85, 233-245.
12. Sonoda,K., Mukasa,A., Matsuzaki,G., and Nomoto,K. 1995.
The induction of renal autoantigen specific T cells by a local *Listeria monocytogenes* infection.
Immunology., 86, 190-198.
 13. Murakami,Y., Kong,Y.-Y., Nishimura,Y., Nomoto,K., Umesue,M., Omoto,K., Maeda,T., and Nomoto,K. 1995.
Prevention of anti-T-cell receptor $\alpha \beta$ monoclonal antibody-induced side effects by treatment with cyclosporin A without interference of the monoclonal antibody-induced immunosuppression in mice.
Immunology., 86, 238-243.
 14. Nomoto,K., Kong,Y.-Y., Omoto,K., Umesue,M., Murakami,Y., Matsuzaki,G., and Nomoto,K. 1995.
Tolerance induction in a fully allogeneic combination using anti-T cell receptor- $\alpha \beta$ monoclonal antibody, low dose irradiation and donor bone marrow transfusion.
Transplantation., 59, 395-401.
 15. Harada,M., Omoto,K., Kimura,G., and Nomoto,K. 1995.
Priming with donor spleen cells and activated B cells can induce prolonged survival of class I-disparate skin allografts in cyclophosphamide-treated mice.
Transplantation., 60, 517-519.
 16. Song,F., Matsuzaki,G., Mitsuyama,M., and Nomoto,K. 1995.
In vitro generation of IFN- γ -producing *Listeria*-specific T cells is dependent on IFN- γ -production by non-NK cells.
Cell. Immunol., 160, 211-216.
 17. Harada,M., Lin,T., Kurosawa,S., Maeda,T., Umesue,M., Itoh,O., Matsuzaki,G., and Nomoto,K. 1995.
Natural killer cells inhibit the development of autoantibody production in (C57BL/6 XDBA/2) F1 hybrid mice injected with DBA/2 spleen cells.
Cell. Immunol., 161, 42-49.
 18. Harada,M., Okamoto,T., Kurosawa,S., Sinomiya,Y., Ito,O., Takenoyama,M., Terao,H., Matsuzaki,G., Kimura,G., and Nomoto,K. 1995.
The antitumor activity induced by the in vivo administration of activated B cells bound to anti-CD3 monoclonal antibody.
Cell. Immunol., 161, 132-137.

19. Inoue,H., Takahashi,S., Nomoto,K., and Yoshikai,Y. 1995.
Dibutyryl cyclic AMP protects *Corynebacterium parvum*-treated mice against lipopoly-saccharide-induced lethal toxicity.
Cell. Immunol., 162, : 1-7.
20. Okamoto,T., Harada,M., Shinomiya,Y., Matsuzaki,G., and Nomoto,K. 1995.
The anti tumor effect of tumor-draining lymph node cells activated by both anti-CD3 monoclonal antibody and activated B cells as costimulatory-signal-providing cells.
Cancer Immunol.Immunother., 40, : 173-181.
21. Tamada,K., Harada,M., Okamoto,T., Takenoyama,M., Ito,O., Matsuzaki,G., and Nomoto,K. 1995.
Specific antitumor activity of tumor-infiltrating lymphocytes expanded first in a culture with both anti-CD3 monoclonal antibody and activated B cells and then in a culture with interleukin-2.
Cancer Immunol. Immunother., 41, 339-347.
22. Maeda,T., and Nomoto,K. 1995.
Anti-T cell receptor antibody treatment of mice with lupus-like graft versus host disease : Suppression of glomerulonephritis without reduction in anti-DNA antibody levels.
J. Rheumatol., 22, 2259-2265.
23. Nishimura,Y., Eto,M., Maeda,T., Hiromatsu,K., Nomoto,K., Kong,Y.-Y., and Nomoto, K. 1995.
The Induction of skin xenograft tolerance in rat-to-mouse combination could be affected by DFR mediating cells and antibodies against rat bone marrow cells as well as NK cells in the cyclophosphamide-induced tolerance system.
Immunobiology, 193, 420-438.
24. Shinomiya,Y., Harada,M., Kurosawa,S., Okamoto,T., Terao,H., Matsuzaki,G., Shirakusa,T., and Nomoto,K. 1995.
Anti-metastatic activity induced by the in vivo activation of purified protein derivative (PPD)-recognizing Th1 type CD4⁺ T cells.
Immunobiology., 193, 439-455.
25. Ohyama,Y., Nakamura,S., Matsuzaki,G., Shinohara,M., Hiroki,A., Oka,M., and Nomoto,K. 1995.
T-cell receptor V α and V β gene use by infiltrating T cells in the labial glands of patients with Sjögren's syndrome.

- Oral Surg. Oral Med. Oral Path., 76, 730-736.
26. Umesue,M., Mayumi,H., Nishimura,Y., Kong,Y.-Y., Omoto,K., Murakami,Y., Nomoto, K., and Nomoto,K. 1995.
Xenogeneic (rat to mouse) skin tolerance induced by monoclonal antibodies, xenogeneic cells,and cyclophosphamide.
Transpl. Ploc., 27, 315-316.
27. Terao,H., Harada,M., Kurosawa,S., Shinomiya,Y., Okamoto,T., Ito,O., Sumichika,H., Takenoyama,M., and Nomoto,K. 1995.
Th1 type CD4⁺ T cells may be a potent effector against poorly immunogenic syngeneic tumors.
Biotherapy., 8, 143-151.
28. Lin,T., Matsuzaki,G., Kenai,H., and Nomoto,K. 1995.
Extrathymic and thymic origin of murine IEL : Are most IEL in euthymic mice derived from the thymus?
Immunol. Cell. Biol., 73, 469-473.
29. Yamaoka,Y., Kawakita,T., Kaneko,M., and Nomoto,K. 1995.
A polysaccharide fraction of Shosaiko-to active in augmentation of natural killer activity by oral administration.
Biol. Pharm. Bull., 18(6), 846-849.
30. Harada,M., Seta,K., Ito,O., Tamada,K., Li,T., Terao,H., Takenoyama,M., Kimura,G., and Nomoto,K. 1995.
Concomitant immunity against tumor development is enhanced by the oral administration of a kampo medicine, Hochu-ekki-to.
Immunopharmac. Immunotoxic., 17, 687-703.
31. Harigai,E., Nakai,S., Kawakita,T., and Nomoto,K. 1995.
Combinated treatment with Ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name : Ninjin-youei-to) plus predonisolone on adjuvant-induced arthritis in Lewis rat.
Int. J. Immunopharmac., 17, 411-418.
32. Hasegawa,T., Okuda,M., Makino,M., Hiromatsu,K., Nomoto,K., and Yoshokai,Y. 1995.
Hot water extracts of *Chlorella vulgaris* reduce opportunistic infection with *Listeria monocytogenes* in C57BL/6 mice infected with LP-BM5 murine leukemia viruses.
Int. J. Immunopharmac., 17, 505-512.
33. Lin,T., Takimoto,H., Matsuzaki,G., and Nomoto,K. 1995.

Effect of neonatal thymectomy on murine small intestinal intraepithelial lymphocytes expressing T cell receptor $\alpha\beta$ and "clonally forbidden $V\beta$ s".

Advances in Mucosal Immunol., p129-131.