

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、ヒト由来材料の実応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

九大大学院農学系研究科遺伝子資源工学専攻（白畑教授）、産業医科大外科（安元教授）、松山日赤病院（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。脳死・臓器移植の本格的な開始の準備として、移植患者の術後院内感染防止対策の確立に応用されている。移植候補施設の微生物汚染度のチェックにモニタリング系が力を発揮すると期待される。

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。6畳一間の介護空間（建築法外）と日立化成との共同研究で作成し、介護の実際面で必要な機器や通信システムの開発を東札幌病院との共同研究で進めている。

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、移植片に対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：野本亀久雄）が中心となって進めてきた脳死・臓器移植の解決は、臓器移植法の成立（1997年10月17日施行）によって、大きな進展をみた。臓器提供意志カードの普及が今後医学領域の重要な仕事となるが、当部門と日本移植学会との共同研究として強力に押し進める活動が開始された。臓器提供公平さを保障するネットワークシステムについては、日本腎臓移植ネットワーク（副理事長：野本亀久雄）が改組、発展し、日本臓器移植ネットワークとしてその責を担うことになっている。

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。脳死・臓器移植が臓器移植法の成立という形で解決の一步をすすめたのをうけて、医学、医療分野の大きな改革がはじまると予測される。生体防御論の社会的活用がさらに拡大されると期待される。

B. 免疫学部門における研究活動

a. 研究の方向性

生体防御論では、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が生体への異物侵入に対する最初の防御として働き、それを越えて生体内部へ異物が侵入した後、あるいは体内で異物が発生した場合は、生体防御の各エフェクターが次々と時間的な切れ目なく働く連続的バリアー (sequential barrier) が展開される。この連続的バリアーを横軸とし、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を縦軸として設定して生体防御機構全体を統合的に構築する。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) 連続的バリアーのより明解な理解、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の定量的な把握 (比重論的位置づけ, relative importance), c) 生体防御に関与する各因子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), などの視点からの解析を行っている。

さらに、生体防御に関与するエフェクター細胞の機能とその制御を理解するには、その分化・活性化メカニズムに関する情報が重要である。この点を明らかにするために、これらの細胞の活性化に必要な刺激伝達経路に関与する分子の研究にも着手している。

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) 所属リンパ節への依存度が低く、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- $\gamma\delta$ 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 $\alpha\beta$ 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 T 細胞亜集団群 (CD4-CD8-T 細胞, NK1.1 + T 細胞など) に担われることが示された。TCR- $\gamma\delta$ 型 T 細胞や未発達型の TCR- $\alpha\beta$ 亜集団群について細胞内シグナル伝達の特徴、特殊な組織分布の背景となる個体発生のプロセスなどを、遺伝子ターゲティングマウスを利用して解析している。

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、腸管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同時に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。腸管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たどるものが多く、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。現在、この腸管上皮内リンパ球の分化過程、活性化経路に関して、遺伝子ターゲティングマウスを利用して解析を行っている。

d. 腫瘍に対する生体防御

異物的自己である腫瘍細胞に対して積極的に反応できるように生体防御機構を方向づける新たな方法論を模索している。その結果、IL-12を初めとする細胞性免疫を増強するサイトカイン、およびそのようなサイトカイン発現を誘導するBiological Response Modifierによる強い抗腫瘍効果の誘導が確認された。さらに、PTレスポンスを担うと考えられる細胞の一つであるTCR- $\alpha\beta$ 型NK1.1+T細胞が抗腫瘍反応に対して調節的な働きを示すことが明らかになった。これらの結果をふまえて、より強力な抗腫瘍エフェクター誘導を試みている。

e. 感染に対する生体防御

細菌感染に対しては、食細胞系と免疫系などの防御因子が、どのような組み合わせ・強さで防御に関与しているか（比重論的位置づけ）を長年の研究によって確立している。細胞内寄生性細菌による感染の場合は、食細胞の活性化による細胞性免疫が防御因子の中心となる。この細胞性免疫誘導におけるPTレスポンスの役割を明確にすることが大きな研究課題の一つである。また、細菌に対する細胞性免疫誘導の経過で、本来では免疫寛容が成立している自己反応性T細胞が活性化され自己免疫疾患が引き起こされることが明らかとなり、細菌感染と自己免疫疾患とのリンクが強く示唆された。

ウイルスについては、ウイルス学部門との共同研究によって、マウスサイトメガロウイルス感染後におけるエフェクターの推移とその比重論的位置づけが明らかにされてきている。この結果をもとに、ウイルス感染防御の特異性が明確になるものと期待される。

f. ジーンターゲティングによる生体防御系の解析

これまでに、種々の免疫系抗原に関してノックアウトマウスが作製され、生体内での役割が

明確にされてきている。カナダのオンタリオ癌研究所 (Tak W. Mak 教授) より供与を受けた免疫系ノックアウトマウスを用いて、とくに細菌・ウイルス・寄生虫に対する感染防御におけるエフェクター細胞の分化・機能に重要な抗原の解析を行っている。また、これまでに、生体防御に関与するエフェクター細胞の分化および機能発現に、チロシンホスファターゼ (PTPase) の一つである CD45 が重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。さらに、生体防御機構にかかわる重要な PTPase を明確にするために、新規 PTPase の遺伝子クローニングならびにそのジーンターゲットングも行っている。

業 績 目 録

原著論文

1. Tomita, Y., Zhang, Q. W., Yoshikawa, M., Uchida, T., Nomoto, K. and Yasui, H. 1998.
Lack of effect of cryopreservation on the class I and class II antigenicities of skin allografts.
Transplantation Proceedings. 30, 60-62.
2. Yoshimatsu, T., Yoshino, I., Ohgami, A., Takenoyama, M., Hanagiri, T., Nomoto, K. and Yasumoto, K. 1998.
Expression of the melanoma antigen-encoding gene in human lung cancer.
Journal of Surgical Oncology. 67, 126-129.
3. Tanaka, K., Yamada, A., Noda, K., Hasegawa, T., Okuda, M., Shoyama, Y. and Nomoto, K. 1998.
A novel glycoprotein obtained from *Chlorella vulgaris* strain CK22 shows antimetastatic immunopotential.
Cancer Immunol. Immunother. 45, 313-320.
4. Hanagiri, T., Yoshino, I., Takenoyama, M., So, T., Fujie, H., Imabayashi, S., Eifuku, R., Yoshimatsu, T., Osaki, T., Nakanishi, R., Ichiyoshi, Y., Nagashima, A., Nomoto, K. and Yasumoto, K. 1998.
Effects of interleukin-12 on the induction of cytotoxic T lymphocytes from the regional lymph node lymphocytes of patients with lung adenocarcinoma.
Jap. J. Cancer Res. 89, 192-198.
5. Takenoyama, M., Yoshino, I., Fujie, H., Hanagiri, T., Yoshimatsu, T., Imabayashi, S., Eifuku, R., Nomoto, K. and Yasumoto, K. 1998.
Autologous tumor-specific cytotoxic T lymphocytes in a patient with lung adenocarci-

- noma: implications of the shared antigens expressed in HLA-A24 lung cancer cells.
Jap. J. Cancer Res. 89, 60-66.
6. Harada, M., Tamada, K., Abe, K., Li, T., Onoe, Y., Tada, H., Takenoyama, M., Yasumoto, K., Kimura, G. and Nomoto, K. 1998.
Systemic administration of interleukin-12 can restore the anti-tumor potential of B16 melanoma-draining lymph node cells impaired at a late tumor-bearing state.
Int. J. Cancer. 75, 400-405.
 7. Abe, K., Harada, M., Tamada, K., Ito, O., Li, T. and Nomoto, K. 1998.
Early-appearing tumor-infiltrating natural killer cells play an important role in the nitric oxide production of tumor-associated macrophages through their interferon production.
Cancer Immunol. Immunother. 45, 225-233.
 8. Kobayashi, N., Hiromatsu, K., Matsuzaki, G., Harada, M., Matsumoto, Y., Nomoto, K. and Yoshikai, Y. 1997.
A sustained increase of cytosolic Ca^{2+} in gamma delta T cells triggered by co-stimulation via TCR/CD3 and LFA-1.
Cell Calcium. 22, 421-430.
 9. Tomita, Y., Zhang, Q. W., Yoshikawa, M., Uchida, T., Nomoto, K. and Yasui, H. 1997.
Improved technique of heterotopic cervical heart transplantation in mice.
Transplantation. 64, 1598-1601.
 10. Li, T., Harada, M., Tamada, K., Abe, K. and Nomoto, K. 1997.
Repeated restraint stress impairs the antitumor T cell response through its suppressive effect on Th1-type CD4⁺ T cells.
Anticancer Res. 17, 4259-4268.
 11. Sonoda, K. H., Matsuzaki, G., Nomura, A., Yamada, H., Hamano, S., Nakamura, T., Mukasa, A. and Nomoto, K. 1997.
Macrophages activated by *Listeria monocytogenes* induce organ-specific autoimmunity.
Immunology. 92, 274-283.
 12. Sasaki, H., Kobayashi, M., Emori, Y., Ohya, O., Hayashi, Y. and Nomoto, K. 1997.
Z-100, a polysaccharide-rich preparation extracted from the human type *Mycobacterium tuberculosis*, improves the resistance of Meth-A tumor-bearing mice to endogenous septic infection.
Biotherapy. 10, 139-143.

13. Tanaka, K., Yamada, A., Noda, K., Shoyama, Y., Kubo, C. and Nomoto, K. 1997.
Oral administration of a unicellular green algae, *Chlorella vulgaris*, prevents stress-induced ulcer.
Planta Medica. 63, 465-466.
14. Nakamura, S., Ikebe-Hiroki, A., Shinohara, M., Ohyama, Y., Mouri, T., Sasaki, M., Shirasuna, K. and Nomoto, K. 1997.
An association between salivary gland disease and serological abnormalities in Sjogren's syndrome.
J. Oral Pathol. Med. 26, 426-430.
15. Fujise, S., Kishihara, K., Lee, K. Y., Matsuzaki, G. and Nomoto, K. 1997.
Normal macrophage functions, but impaired induction of $\gamma \delta$ T cells, at the site of bacterial infection in CD45 exon 6-deficient mice.
Eur. J. Immunol. 27, 2549-2556.
16. Yamada, H., Kong, Y. Y., Kishihara, K., Mak, T. W. and Nomoto, K. 1997.
p56lck is not essential for the T-cell response to allo-MHC antigens.
Immunology. 92, 33-38.
17. Yoshino, I., Takenoyama, M., Fujie, H., Hanagiri, T., Yoshimatsu, T., Imabayashi, S., Eifuku, R., Ogami, A., Yano, K., Osaki, T., Nakanishi, R., Ichiyoshi, Y., Nomoto, K. and Yasumoto, K. 1997.
The induction of cytotoxic T lymphocytes against HLA-A locus-matched lung adenocarcinoma in patients with non-small cell lung cancer.
Jap. J. Cancer Res. 88, 743-749.
18. Matsuzaki, G., Sonoda, K. H., Mukasa, A., Yamada, H., Nakamura, T., Ikebe, H., Hamano, S. and Nomoto, K. 1997.
The characterization of testicular cell (TC)-specific T-cell clones induced by intratesticular *Listeria monocytogenes* infection : TC-specific T cells with atypical cytokine profile transfer orchitis.
Immunology. 91, 520-528.
19. Kadena, T., Matsuzaki, G., Fujise, S., Kishihara, K., Takimoto, H., Sasaki, M., Beppu, M., Nakamura, S. and Nomoto, K. 1997.
TCR $\alpha \beta$ + CD4-CD8-T cells differentiate extrathymically in an lck-independent manner and participate in early response against *Listeria monocytogenes* infection through interferon-gamma production.
Immunology. 91, 511-519.

20. Fujimura, T., Yamanashi, R., Masuzawa, M., Fujita, Y., Katsuoka, K., Nishiyama, S., Mitsuyama, M. and Nomoto, K. 1997.
Conversion of the CD4⁺ T cell profile from T (H2)-dominant type to T (H1)-dominant type after varicella-zoster virus infection in atopic dermatitis.
J. Allergy Clin. Immunol. 100, 274-282.
21. Tamada, K., Harada, M., Abe, K., Li, T., Tada, H., Onoe, Y. and Nomoto, K. 1997.
Immunosuppressive activity of cloned natural killer (NK1.1⁺) T cells established from murine tumor-infiltrating lymphocytes.
J. Immunol. 158, 4846-4854.
22. Zhang, Q. W., Mayumi, H., Umesue, M., Tomita, Y., Nomoto, K. and Yasui, H. 1997.
Fractionated dosing of cyclophosphamide for establishing long-lasting skin allograft survival, stable mixed chimerism, and intrathymic clonal deletion in mice primed with allogeneic spleen cells.
Transplantation. 63, 1667-1673.
23. Kaneko, M., Kishihara, K., Kawakita, T., Nakamura, T., Takimoto, H. and Nomoto, K. 1997.
Suppression of IgE production in mice treated with a traditional Chinese medicine, bu-zhong-yi-qi-tang (Japanese name: hochu-ekki-to).
Immunopharmacol. 36, 79-85.
24. Okamoto, T., Harada, M., Tamada, K., Yoshida, H., Ito, O., Kong, Y. Y., Takenoyama, M., Hirashima, C., Matsuzaki, G. and Nomoto, K. 1997.
Local injection of OK432 can augment the TH1-type T-cell response in tumor-draining lymph node cells and increase their immunotherapeutical potential.
Int. J. Cancer. 70, 598-605.
25. Mizobe, K., Kishihara, K., Ezz-Din El-Naggar, R., Madkour, G. A., Kubo, C. and Nomoto, K. 1997.
Restraint stress-induced elevation of endogenous glucocorticoid suppresses migration of granulocytes and macrophages to an inflammatory locus.
J. Neuroimmunol. 73, 81-89.
26. Wang, B., Kishihara, K., Zhang, D., Hara, H. and Nomoto, K. 1997.
Molecular cloning and characterization of a novel human receptor protein tyrosine phosphatase gene, hPTP-J : down-regulation of gene expression by PMA and calcium ionophore in Jurkat T lymphoma cells.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 231, 77-81.

27. Shinomiya, Y., Harada, M., Tamada, K., Kurosawa, S., Okamoto, T., Terao, H., Takenoyama, M., Ito, O., Hirashima, C., Li, T., Shirakusa, T. and Nomoto, K. 1997.
The augmenting effect of OK432-stimulated B cells on the in vitro generation of anti-tumor cytotoxic T lymphocytes from tumor-draining lymph node cells: the possible role of interleukin-12.
In Vivo. 11, 1-8.
28. Harada, M., Matsunaga, K., Oguchi, Y., Iijima, H., Tamada, K., Abe, K., Takenoyama, M., Ito, O., Kimura, G. and Nomoto, K. 1997.
Oral administration of PSK can improve the impaired anti-tumor CD4⁺ T-cell response in gut-associated lymphoid tissue (GALT) of specific-pathogen-free mice.
Int. J. Cancer. 70, 362-372.
29. Hasegawa, T., Kimura, Y., Hiromatsu, K., Kobayashi, N., Yamada, A., Makino, M., Okuda, M., Sano, T., Nomoto, K. and Yoshikai, Y. 1997.
Effect of hot water extract of *Chlorella vulgaris* on cytokine expression patterns in mice with murine acquired immunodeficiency syndrome after infection with *Listeria monocytogenes*.
Immunopharmacol. 35, 273-282.

REVIEW

1. Harada, M., Kimura, G. and Nomoto, K. 1998.
Heat shock proteins and the antitumor T cell response.
Biotherapy. 10, 229-235.