

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）として総合的に把握し、動物、植物の枠を越えて共通の視点でみつめようという生体科学を提唱してきた。免疫学部門固有の研究対象としては、脊椎動物のモデルとしてマウスを選び、生体防御としての機構（システム）として捉えるための理論的体系や座標軸の構築を行うとともに、その理論体系からうみ出される独創的な成果の積み重ねを行っている。科学的事実としての生体防御や概念的な捉え方としての生体防御論の社会的応用は、先端技術型医療への応用と生活型医療への応用に分けられる。また、生体防御論の医学をこえた応用として、生命体の生存する環境への科学的アプローチとして、生存環境科学への展開が試みられている。

A. 共同研究の活動

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、医学部、薬学部、農学部等との相互乗り入れによって、主として開発的研究が実施されている。バイオインダストリーの基幹産業化対策を反映して、ヒト由来の組織、細胞、遺伝子の医療素材としてあるいは産業開発の原材料としての活用が望まれているが、当オープンリサーチラボラトリーの設立の理念に合致するものであり、相互乗り入れ的研究の幅がひろがるものとして期待している。科学によってうみ出された成果の幅広い応用をめざすものであり、基本的なルールの作成にも、科学主導の動きがとり入れられるよう各分野との協力体制を構築している。

b. 脳死、臓器移植の定着、普及

i) 免疫寛容の積極的応用

臓器移植を生体防御の立場からみると、移植臓器に対する拒絶反応を回避し、一方、感染症や自己由来の不用成分の蓄積を防ぐため生体防御機構全体としては健全に維持されることに目標がおかれる。骨髄中の造血機能にも傷害を与え、移植臓器は生着しているものの、敗血症の危険にさらされるというタイプの免疫抑制法から、ヒトへの応用はスタートしている。骨髄中の造血系への障害はみられず、抗原刺激を受けて活性化の経路に入ったTリンパ球のみ選択的に抑制する免疫抑制法として、シクロスポリン中心の時代がつづいたが、移植後感染症とくに防御の中心がTリンパ球である微生物に対する防御免疫も抑制するという問題が残されている。自己抗原に対してTリンパ球の反応性が欠損しあるいは低下している状態すなわち免疫寛容の

活用が最終的な免疫抑制法として設定される。厚生省科学研究、免疫・アレルギー・臓器移植分野の「免疫寛容の応用」の主任研究者（野本亀久雄）として、関連分野の基礎系、臨床系の研究者の総力をあげて、ヒトへの免疫寛容の積極的応用への道をひらくべく努力している。従来型の免疫抑制法から偶発的に免疫寛容状態に進んだ肝移植、腎移植の症例を集め、まず徹底的な免疫学的解析が進められた。また、もう一步進んだ形として、免疫抑制剤の計画的離脱から免疫寛容導入へと進めるプロトコールが進められている。世界にさきがけて、免疫寛容の積極的応用を具体化すべく、強力な研究協力体制を構築している。

ii) 脳死、臓器移植の医療としての定着、普及

脳死、臓器移植の社会的な定着、普及についても、日本臓器移植学会（理事長野本亀久雄）、日本臓器移植ネットワーク（副理事長野本亀久雄）を通して、当部門が積極的に貢献している。1997年10月臓器移植法の実施以来、全国各地で提供施設との協力体制、地域社会としての意思表示カードの普及のための活動をくり返してきた。1999年2月末から6月にかけて4例の脳死からの臓器移植が行われ、心3例、肝2例、腎8例の移植へと進み、13例全例で良好な結果が得られている。このような社会的な出来事を反映して、免疫寛容の活用をめぐる基礎研究、臨床研究も活発化し、見るべき進展が得られている。

c. 生体防御論の高齢化社会への応用

i) 在宅がん治療や在宅介護

高齢者や超高齢者の人口における割合が増加し、さらに複数の疾患をもつ人々が増加する21世紀には、健康の概念いいかえると疾病の概念も変化せざるを得ない。高齢という背景、慢性疾患という背景があっても、生体防御機構を維持し、微生物と戦い自己由来の不用成分を処理し、自分なりの健康度で生きることが要求されつつある。この方向での基盤的科学として生体防御を活用すべく、多方向からの開発研究が多くの分野との協力で進められている。比較的病状の進展が早くかつ自分の意識が明確なまま一生を終えることが多いがん終末期をまず対象として選び、在宅型の新しいがん治療システムの構築について、がん集約的治療研究財団（副理事長野本亀久雄）を通じて活発に活動している。がん在宅治療を通して得た技術的成果は、老人を対象とする在宅介護へも活用してゆく予定である。

ii) 生存環境科学の発展に向けて

生体防御（論）の役割の1つに、多様な生命体がときに競合し、ときに共生する自然界の健全さを測る物差しになることがあげられる。自然界では、生物が単独で生存することはあり得ず、無生物の要素の条件によって生物の生存が保証されあるいは侵害される。したがって、無生物の要素も生物界の要素として捉えることが必要となる。主として生命体へ向けられてきた

生体防御論は、生命体と無生物との複合体を理解するため、生存環境科学の色彩を強めている。人間の社会もこの視点で把握しているが、具体的な目標として、超高齢化やがんの進行に伴って生体防御の機能が低下し、日和見感染症の危険にさらされている人々を守る居住空間の開発を試みている。6畳ぎりぎりの空間いいかえると建築法の規制をうけない小空間を開放、閉鎖自由な形で作成し、生体防御不全の間を守る場として提供する試みを進めている。

B. 免疫学部門固有の研究活動

a. Primitive T cell response の解析

補体、好中球、マクロファージ、NK細胞などによる典型的な初期防御系とクローン増殖を前提とする進化した免疫系とのギャップを異物侵入後の時間経過の点から、個体発生から、機能の分化から、埋める新しい防御系として未発達型のT細胞応答（PTレスポンス）の存在を提唱し、実証につとめてきた。一般的な組織内では、TCR- $\gamma\delta$ 型T細胞や機能分子の点からはなお未発達な姿を残すTCR- $\alpha\beta$ 型T細胞がPTレスポンスを担うことを実証してきた。さらに腸管粘膜のように異物侵入に常時さらされる場では、TCR- $\gamma\delta$ T細胞に加えて、機能的には未発達なTCR- $\alpha\beta$ 型T細胞の多くの亜集団が備えられ、異物侵入に対して即応能力が備えられていることを示してきた。本年度では、PTレスポンスを担う多彩なT細胞亜集団のそれぞれの表面機能分子、細胞内シグナル伝達系、アポトーシスの特性など詳細な解析がつづけられている（松崎他）。

b. 遺伝子操作マウスを用いた確定的研究

カナダ、トロント大学、オンタリオ癌研究所、T. Mak教授との共同研究により、トランスジェニックマウス、遺伝子ノックアウトマウスなどを用いた解析が進められている。当部門で提唱し、確立してきた生体防御の座標軸に従い、多くの事象がTリンパ球、Bリンパ球について見出されてきたが、多くの機能分子やシグナル伝達分子の共存する状態での指摘であり、確定的とはいえない面が残されてきた。PTレスポンスの担い手としての多くのT亜集団の個性化も、より確定的な形で進められている。また、免疫寛容にはクローン除去型、クローンアナジー型、サプレッサー誘導型などが含まれるが、これらの各タイプの本質的な特徴の把握も、この研究の方向で進められている。移植臓器への免疫寛容が、安定して、長期に維持されることはヒトへの応用のポイントであり、臨床面での要望にもあいまって、緊急性の強い目標と設定している（岸原他）。

c. ウイルス感染症とアポトーシス

細菌を中心に、各防御因子の対象毎の、局面毎の役割の定量化を行ってきた（防御因子の比重論的位置づけ）。マウスを用いて、代表的細菌に関して定量的研究を終了し、ヒトでも本筋

としては適用することがエイズ末期感染症の病像の解析によって明示されてきた。一方、ウイルスについては、生体防御側からの攻撃目標が、インターフェロンの誘導によるウイルス増殖の阻害、ウイルス粒子自身の破壊、ウイルスと細胞表面レセプターとの接着阻害、ウイルス生成の場である感染細胞の破壊などと多様化するため、生体防御因子の定量的な役割の把握は大幅に遅れてきた。近年ウイルス学部門との協力によって、サイトメガロウイルスをとりあげ、解析を進めている。サイトメガロウイルス感染像の特徴は、ウイルス感染後全身各臓器に分散したウイルスの運命が確臓器毎に大きく異なる点である。この各臓器におけるウイルス排除のくいちがいの機序を解析することから、ウイルス感染防御における各防御因子の比重論的位置づけに着手している。また、ウイルス感染症では、ウイルス感染細胞側からの運命が感染の動態を支配しているので、アポトーシスとのかかわりから精力的に解析が進められている（吉田およびウイルス学部門のメンバー）。

d. 腫瘍免疫のヒトへの橋渡しの研究

生体防御の座標軸から解析をつづけてきたが、標的となる癌特異抗原の実像がおぼろげな姿にとどまっているため、生体防御の各因子と癌細胞との戦いの姿もおおまかな理解にとどまってきた。しかし、近年、ペプチドレベルで癌特異抗原が同定されはじめたので、ヒトへの応用可能な免疫療法の開発的研究が進められている（ウイルス学部門の共同研究者、原田他）。（文責、野本亀久雄）

業 績 目 録

原著論文

1. Harada, M., Kimura, G., and Nomoto, K., 1998.
Heat shock proteins and the antitumor T cell resuppose.
Biorthopathy, 10, 229-235.
2. Harada, M., Tamada, K., Abe, K., Yasumoto, K., Kimura, G., and Nomoto, K., 1998.
Role of the Endogenous Production of Interleukin 12 in Immunotherapy.
Cancer Research, 58, 3073-3077.
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 immunopotiation.
Cancer Immunol Immunother, 45, 313-320.
4. Harada, M., Tamada, K., Abe, K., Li, T., Onoe, Y., Tada, H., Tatsugami, K., Ando,

- T., Kimura, G., and Nomoto, K., 1998.
Characterization of B16 melanoma-specific cytotoxic T lymphocytes.
Cancer Immunol Immunother, 47, 198-204.
5. Hamano, S., Yoshida, H., Takimoto, H., Sonoda, K., Osada, K., He, X., Minamishima, Y., Kimura, G., and Nomoto, K., 1998.
Role of Macrophages in Acute Murine Cyromegalovirus Infection.
Microbiol. Immunol., 42 (9), 607-616.
6. Nomura, A., Matsuzaki, G., Takada, H., Hiromatsu, K., Nabeshima, S., Nakamura, T., Kishihara, K., and Nomoto, K., 1998.
The role of $\gamma \delta$ T cells in induction of bacterial antigen-specific protective CD8⁺ cytotoxic T cells in immune response against the intracellular bacteria *Listeria monocytogenes*.
Immunology, 95, 226-233.
7. Yamada, H., Ninomiya, T., Hashimoto, A., Tamada, K., Takimoto, H., and Nomoto, K., 1998.
Positiv Selection of Extrathymically Developed T Cells by Self-antigens.
J. Exp. Med., 188 (4), 779-784.
8. Yada, S., Kishihara, K., Kong, Y.-Y., and, Nomoto, K., 1998.
Differential Requirements of CD45 Protein Tyrosine Phosphatase for Cytolytic Activities and Intrathymic and Extrathymic Develoment of Intraepithelial Lymphocytes.
J. Immunol., 161, 2208-2216.
9. Tamada, K., Harada, M., Abe, K., Li, T., and Nomoto, K., 1998.
IL-4-Producing NK1.1⁺ T Cells Are Resistant to Glucocorticoid-Induced Apoptosis: Implications for the Th1/Th2 Balance¹.
J. Immunol., 161, 1239-1247.
10. Sonoda, K., Sakamoto, T., Yoshikawa, H., Ashizuka, S., Ohshima, Y., Kishihara, K., Nomoto, K., Ishibashi, T., and Inomata, H., 1998.
Inhibition of Corneal Inflammation by the Topical Use of Ras Farnesyltransferase Inhibitions: Selective Inhibition of Macrophage Localization.
Invest Ophthalmol Vis Sci, 39, 2245-2251.
11. Mukasa, A., Yashida, H., Kobayashi, N., Matsuzaki, G., and Nomoto, K., 1998.
 $\gamma \delta$ T cells in infection-induced and autoimmune-induced testicular inflammation.
Immunology, 95, 395-401.
12. Nakamura, T., Matsuzaki, G., and Nomoto, K., 1998.

- The protective role of T-cell receptor V γ 1⁺ T cells in primary infection with *Listeria monocytogenes*.
Immunology, 96, 29-34.
13. Onoe, Y., Harada, M., Tamada, K., Abe, K., Li, T., Tada, H., and Nomoto, K., 1998.
Involvement of both donor cytotoxic T lymphocytes and Host NK1.1⁺ T cells in the thymic atrophy of mice suffering from acute graft-versus-host disease.
Immunology, 95, 248-256.
 14. Zhang, D., Kishihara, K., Wong, B., Mizobe, K., Kubo, C., Nomoto, K., 1998.
Restraint stress-induced immunosuppression by inhibiting leukocyte migration and Th1 cytokine expression during the intraperitoneal infection of *Listeria monocytogenes*.
Journal of Neuroimmunology, 92, 139-151.
 15. Yamaoka, Y., Kawakita, T., Kishihara, K., and Nomoto, K., 1998.
Effect of a traditional Chinese medicine, Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang on the protection against an oral infection with *Listeria monocytogenes*.
Immunopharmacology, 39, 215-223.
 16. Furuya, Y., Kawakita, T., Nakai, S., and Nomoto, K., 1998.
Effect of Sairei-to (Chai-Ling-Tang) on adjuvant-induced arthritis in Lewis rats.
Journal of Traditional Medicines, 15, 195-201.
 17. Nakai, S., Kawakita, T., Himeno, K., and Nomoto, K., 1998.
Combined treatments with *Ninjin-youei-to* (Ren-shen-yang-rong-tang) plus a suboptimal dose of prednisolone on autoimmune nephritis in MRL/lpr mice.
International Journal of Immunopharmacology, 20, 275-284.
 18. Nomoda, K., Ohno, K., Tanaka, K., Okuda, M., Yadomae, T., Nomoto, K., and Shoyama, Y., 1998.
A New Type of Biological Response Modifier from *Chlorella vulgaris* Which Needs protein Moiety to Show an Antitumour Activity.
Phytotherapy Research, 12, 102-319.
 19. Ito, O., Harada, M., Yakenoyama, M., Tamada, K., Li, T., Abe, K., Fujie, H., and Nomoto, K., 1998.
Vaccination with Activated B Cells Pulsed with Tumor-Lysates can Induce Tumor-Specific CD4⁺ T cells in vivo.
Immunobiol., 199, 133-147.
 20. Tamada, K., Harada, M., Abe, K., Li, T., Tada, H., Onoe, Y., and Nomoto, K. 1998.
Antitumor vaccination effect of dendritic cells can be augmented by locally utilizing

Th1-type from OK432-reactive CD4⁺ T cells.

Cancer Immunol Immunother, 46, 128-136.

21. M.S. Hossain, Takimoto, H., Hamano, S., Yoshida, H., Ninomiya, T., Minamishima, Y., Kimura, G., and Nomoto, K., 1999.

Protective effects of hochu-ekki-to, a Chinese traditional herbal medicine, against murine cytomegalovirus infection.

Immunopharmacology, 41, 169-181.

22. Eto, M., Y.-Y. Kong, Uozumi, J., Naito, S., and Nomoto, K., 1999.

Importance of intrathymic mixed chimerism for the maintenance of skin allograft tolerance across fully allogeneic antigens in mice.

Immunology, 96, 440-446.

23. Kaneko, M., Kwakita, T., and Nomoto, K., 1999.

Inhibition of eosinophil infiltration into the Mouse peritoneal cavity by a traditional chinese medicine, Bu- Zhong-Yi-Qi-Tang (Japanese name: Hochu-Ekki-To).

Immunopharmacology and Immunotoxicology, 21 (1), 125-140.

24. Takenoyama, M., Yasumoto, K., Harada, M., Sugimachi, K., and Nomoto, K., 1998.

Antitumor response of regional lymph node lymphocytes in human lung cancer.

Cancer Immunol Immunother, 47, 213-220.

25. Harada, M., Tamada, K., Abe, K., Li, T., Onoe, Y., Tada, H., Tatsugami, K., Ando, T., Kimura, G., and Nomoto, K., 1998.

Characterization of B16 Melanoma-specific cytotoxic T lymphocytes.

Cancer Immunol Immunother, 47, 198-204.