

免疫学部門

1. 免疫学部門およびオープンリサーチシステムの動き

免疫学部門およびウイルス学部門を主軸として、他学部からの参加を求め、オープンリサーチ専用の研究室を設営し、相互乗入れの共同研究を行っている。主な参加機関は、新潟大学医学部細菌学（光山正雄教授）、徳島大学医学部寄生虫学（姫野国祐教授）、防衛医科大学校細菌学（鶴純明助教授）、東京大学農学部農芸化学（小野寺一清助教授）、九州大学農学部食糧化学（村上浩紀教授）、北里研究所バイオディカル室（鈴木達夫部長）であり、生体防御機構の研究を多角的に展開している。九大医学部の臨床各科とは、大学院終了者との共同研究を通し、協力体勢が作られている。

人事面では、1988年に当部門助教授姫野国祐博士が徳島大学教授に昇任したことがあげられる。寄生虫学教室を免疫学とくに生体防御の考え方をとり入れてさらに発展させたいという要請をうけ、新しい分野の開拓に努力されている。2年余の留学中であった古賀泰裕助手は、ウイルス学部門助手として帰学した。エイズ、ATLなどヒトのレトロウイルスを対象とし、生体防御論の研究体験を背景とし、木村教授の御指導の下、新しい方向へと鋭意努力している。また、新潟大学光山教授のもとへ単位互換で2年間国内留学を行っていた村守克己大学院生は、修練を終え、1988年帰学し、成長ぶりを発揮している。

学会活動としては、1988年に日本移植学会会長に野本が指名され、無事に役割を果たした。対社会的にも多くの問題をかかえている学会であるが、全国で14回の市民参加の公開シンポジウムを実施し、将来の対応方法を模索した。成果は十分あげられたと評価をうけているようである。この公開シンポジウムの成果をふまえ、1988年9月の学会総会では、臓器移植の医療としての定着へ向けて提言を行った。この提言がうけ入れられ、その内容を実際化するための特別委員会が設立され、野本が委員長に指名された。

2. 研究の現況

生体防御機構すなわち外界由来の異物、自己由来の異物的成分、老廃成分を、非自己抗原の有無にかかわらず、適切に処理する立場からの恒常性維持機構を生体防御機構として確立することを目的としている。クローン増殖を前提とする典型的な免疫をもっとも進化したものとして位置づけ、原生生物、無脊椎動物、脊椎動物へと系統発生的に進化する各段階で獲得したすべての因子や機序を統合しようとする研究方式をとっている。きわめて多様な表現様式をとる生体防御を、単純化して把握するための理論体系の確立と、その理論の有用性を実証するための応用研究が行われている。

1) 連続的バリアーの再構築

体液性防御因子群による初期防御、食細胞系による初期防御、免疫による後期防御の流れを、既知の防御因子によって再構築し、ギャップを見出し、そのギャップを埋める新しい因子や機序の掘り起しを行っている。生物学的な攻め方からは、クローン増殖への依存性の低い未発達型の免疫応答（primitive T cell response : PTレスポンス）が見出されている。抗原刺激初期に誘導され、食細胞

胞系による初期防御と典型的な免疫による後期防御の時間的ギャップを埋める役割が示されている。一方、T細胞レセプターの研究からも、 α 鎖、 β 鎖によるヘテロダイマーが典型的な免疫を担当することが示されているが、個体発生上未熟型と考えられるT細胞集団に γ 鎖、 δ 鎖のレセプターが検出され、その機能の解析が進められるとともにPTレスポンスとの接点が求められている。この接点を確定することから、連続的バリアーはより完成されると期待される。

2) 細菌感染防御のしくみ

感染防御免疫の最大の問題点は、有効な防御免疫を誘導するためには生きた形の細菌やウイルスを抗原刺激に用いることが要求される点である。このため、抗原決定基に近いサイズの物質を微生物から分離し、あるいは合成して抗原刺激に用いても、十分な防御免疫が誘導されず、ワクチンの作成にも難問題をなげかけている。抗原刺激後誘導される感作リンパ球のタイプ、産出されるリンホカイン、生体内のリンパ球動態なおから、この問題の解決へと一步一步進んでいる。

3) 同種移植片拒絶反応の回避

免疫寛容は免疫系の抗原識別の中心的なテーマの1つであるとともに、臓器移植の理想的な姿である。蛋白抗原や同種移植腫瘍を抗原として用いると、成熟マウスでも比較的容易に免疫寛容が導入されるにもかかわらず、臓器移植モデルとしての皮膚移植片を用いると寛容状態が導入されていないことが多い。一見免疫寛容となっているマウスによって皮膚移植片が拒絶される背景として、抗原刺激後クローン増殖の弱いTリンパ球の存在が示され、PTレスポンスの表現様式の1つと考えられる。このL3T4タイプのTリンパ球を寛容状態へと導入するための試みが、臓器移植への免疫寛容の応用を目指して進められている。

4) 生体防御のがんへの適用

癌細胞には、非自己抗原決定基を癌特異抗原として所有するものもあり、それらの系においては抗原特異的な細胞性免疫が防御の中心となる。しかし、大多数の自然発生腫瘍にははっきりした癌特異抗原は検出されないため、抗原特異的な免疫の対象とはならない。抗原以外の異物マーカーを識別するNK細胞が重要な防御因子と考えられている。このNK細胞から典型的な免疫への過程を、LAK細胞、AK細胞、primitiveなキラーT細胞によって埋め、癌細胞への防御における連続的バリアーの完成を進めている。

5) バイオプロダクトの活用

オープンアリサーチシステムのテーマの1つとして、バイオテクノロジーの活用による基礎研究から臨床応用への展開があげられる。IL-2を例として、新しい応用方法が、マウスモデル系からヒトへの応用へとつぎつぎに展開されている。

3. 研究成果から構築される理論体系

基礎でのモデル研究から実際の応用へと展開することによって、確立しつつある理論体系の有用性を確認している。仮説的な体系よりも、多様かつ膨大な生体防御から新しい断面を切り出し、単純化して統合するための体系である。

1) 生体防御の連続的バリアーの完成と新しい防御因子や機序の掘り起し、2) 対象および局面によって変化する各防御因子の役割の比重論的位置づけ、3) 生体防御の機能発現や防御因子の産生において働くサイトカイン群が必要される場でのみ機能を発揮する場選択性のしくみ、4) 末梢における生体防御への過剰な要求に対応する中枢への情報伝達と防御因子の増産、動員、5) 組織内の微小環境や微生物による外来的環境による生体防御の方向づけ、が現在進められている体系化である。

発表論文

- 1) Tomita, Y., K.Himeno, K.Nomoto, H.Endo and T.Hirohata : Augmentation of tumor immunity by oral administration of beta-carotene. *J. Natl. Cancer Inst.* 78 : 679-681, 1987.
- 2) Nakamura, S, K.Himeno, A.Yamada, I.Kawamura and K.Nomoto : Antigen-specific augmentation factor involved in murine delayed-type footpad reaction. IV. Effect of delayed-type hypersensitivity augmentation factor on in vitro induction of DTH. *Cell. Immunol.* 105 : 54-64, 1987.
- 3) Tsuru, S., H.Fujisawa, M.Taniguchi, Y.Zinnaka and K.Nomoto : Mechanism of protection during the early phase of a generalized viral infection. II. Contribution of polymorphonuclear leucocytes to protection against intravenous infection with influenza virus. *J.Gen. Virol.* 68 : 419-424, 1987.
- 4) Fujisawa, H., S.Tsuru, M.Taniguchi, Y.Zinnaka and K.Nomoto : Protective mechanisms against pulmonary infection with influenza virus. I. Relative contribution of polymorphonuclear leucocytes and of alveolar macrophages to the early protection against intranasal ingestion with influenza virus. *J.Gen. Virol.* 68 : 425-432.1987.
- 5) Tsuru, S., M.Taniguchi, N.Shinomiya, H.Fujisawa, Y.Zinnaka and K.Nomoto : Cholera toxin-induced tolerance o allografts in mice. *Immunology* 61 : 77-83, 1987.
- 6) Himeno, K., A.Yamada, T.Kawakita, S.Nakamura, M.Mitsuyama and K.Nomoto : Antigen-specific augmentation factor involved in murine delayed-type footpad reaction. I. Augmentation of delayed-type footpad reaction and acquired resistance to *Listeria monocytogenes* by *Listeria*-immune serum. *Med. Microbiol. Immunol.* 176 : 229-239, 1987.
- 7) Mayumi, H., K.Himeno, K.Tanaka, N.Tokuda, J-L.Fan and K.Nomoto : Drug-induced tolerance to allografts in mice. XII. The relationships between tolerance, chimerism and graft-versus-host disease. *Transplantation* 44 : 286-290, 1987.
- 8) Fan, J.-L., H.Mayumi, N.Tokuda, K.Himeno, and K.Nomoto : Drug-induced tolerance

- to allografts in mice. XI. Studies using F1 (donor x recipient) spleen cells as tolerogens. *Transpl. Proc.* 19 : 358-367, 1987.
- 9) Yasumoto, K., K.Miyazaki, A.Nagashima, T.Ishida, T.Kuda, T.Yano, K.Sugimachi and K.Nomoto : Induction of lymphokine-activated killer cells by intrapleural instillations of recombinant interleukin-2 in patients with malignant pleurisy due to lung cancer. *Cancer Res.* 47 : 2184-2187, 1987.
 - 10) Mayumi, H., N.Tokuda, J.-L.Fan, K.Himeno and K.Nomoto : Drug-induced tolerance to allografts in mice. XIII. Tolerance to the H-Y antigen. *Transpl. Proc.* 19 : 2975-2977, 1987.
 - 11) Kuda, T., K.Yasumoto, T.Yano, H.Nakahashi, K.Sugimachi and K.Nomoto : Role of antitumor activity of alveolar macrophages in lung cancer patients. *Cancer Res.* 47 : 2199-2202, 1987.
 - 12) Tanaka, K., Y.Koga, K.Taniguchi, and K.Nomoto : Tcell recruitment from the thymus to the spleen in tumor-bearing mice : phenotypical alteration and recruitment of thymocytes raised in a tumor-bearing state. *Cancer Res.* 47 : 2136-2141, 1987.
 - 13) Handa, T., M.Mitsuyama, Y.Watanabe, T.Koga and K.Nomoto : A significant role of the macrophage accumulation induced by MCF in the protection of mice against *Listeria monocytogenes* in vivo. *Cell. Immunol.* 106 : 330-342, 1987.
 - 14) Kawakita, T., A.Yamada, Y.Kumazawa and K.Nomoto : Functional maturation of immature B cells accumulated in the periphery by an intraperitoneal administration of a traditional chinese medicine, Xiao - Chai-Hu-Tang (Japanese name : Shosaiko -to). *Immunopharmacol. and Immunotoxicol.* 9 : 299-317, 1987.
 - 15) Kishihara, K., Y.Yoshikai, G.Matsuzaki, T.W.Mak, K.Nomoto : Expression and sequences of the Tcell antigen receptor α and β chain genes in athymic mice. *Eur. J.Immunol.* 17 : 477-482, 1987.
 - 16) Mayumi, H., K.Himeno, N.Tokuda, J.-L. Fan and K.Nomoto : Drug-induced tolerance to allografts in mice. X.Augmentation of split tolerance in murine combinations disparate at both H-2 and non-H-2 antigens by the use of spleen cells from donors preimmunized with recipient antigens. *Immunobiology* 174 : 274-291, 1987.
 - 17) Toshitani, A., K.Taniguchi, Y.Kawano and K.Nomoto : Inverse mechanism in H-2 associated lysis between NK cells and r 1L-2 activated killer cells : Evidence from in vitro killing and metastatic experiments. *Cell Immunol.* 108 : 188-202, 1987.

- 18) Fan, J.-L., K.Himeno, S.Tsuru and K.Nomoto : Treatment of autoimmunity MRL/lpr/lpr mice with cholera toxin. *Clin. Exp. Immunol*, 70 : 94-101, 1987.
- 19) Koga, T., M.Mitsuyama, T.Handa, T.Yayama, K.Muramori and K.Nomoto : Induction by killed *Listeria monocytogenes* of effector T cells mediating delayed-type hypersensitivity but not protection in mice. *Immunology* 62 : 241-248, 1987.
- 20) Koga, T., M.Mitsuyama, T.Handa, Y.Watanabe and K.Nomoto : Interferon gamma-mediated increase in Ia-bearing macrophages during infection with *Listeria monocytogenes*. *Infection and Immunity* 55 : 2300-2303, 1987.
- 21) Fujisawa, H., S.Tsuru, M.Hisatome, K.Goto, T.Uno, T.Okumoto, M.Taniguchi, Y.Zinnka and K.Nomoto : Enhancement of host defence by Y-19995, a novel synthetic compound. I. Accelerated restoration from leukocytopenia and augmented protection against microbial infections in immunocompromised mice. *J. Clin. Lab. Immunol.* 23 : 203-208, 1987.
- 22) Nagashima, A., K.Yasumoto, H.Nakahashi, S.Takeo, T.Yano and K.Nomoto : Antitumor activity of pleural cavity macrophages and its regulation by pleural cavity lymphocytes in patients with lung cancer. *Cancer Res.* 47 : 5497-5500, 1987.
- 23) Tomooka, S., G.Matsuzaki, K.Kishihara, K.Tanaka, Y.Yoshikai, K.Taniguchi, K.Himeno and K.Nomoto : Sequential appearance of thymocyte subpopulations and T cell antigen receptor gene messages in the mouse thymus after sublethal irradiation. *J. Immunol.* 134 : 3986-3990, 1987.
- 24) Yamada, A., K.Himeno, S.Nakamura, I.Kawamura and K.Nomoto : Antigen-specific augmentation factor involved in murine delayed-type footpad reaction. III. Genetic restriction of DTH-augmentation factor (DAF). *Immunobiology* 176 : 24-34, 1987.
- 25) Yamada, A., K.Himeno, S.Nakamura, I.Kawamura and K.Nomoto : Transfer of resistance of primary infection of *Listeria monocytogenes* and early induction of delayed hypersensitivity by sera from *Listeria*-infected mice. *Infection and Immunity* 55 : 3078-3084, 1987.
- 26) Serushago, B.A., K. Tanaka, Y.Koga, K.Taniguchi, K.Nomoto : Positive effects of indomethacin on restoration of splenic nucleated cell populations in mice given sublethal irradiation. *Immunopharmacol.* 14 : 21-26, 1987.
- 27) Yoshida, S., Y.Mizuguchi, Y.Nikaido, M.Mitsuyama and K.Nomoto : Fate of *Legionella pneumophila philadelphia-1* strain in resident, elicited, activated and immune peritoneal macrophages of guinea pigs. *Infection and Immunity* 55 : 2477-2482, 1987.
- 28) Nomoto, K., M.Mitsuyama, S.Miake, T.Yokokura and K.Nomoto : Augmented nonspecific

- resistance and simultaneous impairment of specific immunity to *Listeria monocytogenes* in tumor-bearing mice. *J.Clin. Lab. Immunol.* 24 : 75-79, 1987.
- 29) Kawakita : , T., A.Yamada, M.Mitsuyama, Y.Kumazawa and K.Nomoto : Protective effect of a traditional chinese medicine, Xiao-Chai-Hu-Tang (Japanese name : Shosaiko - to), on *Pseudomonas aeruginosa* infection in mice. *Immunopharmacol. and Immunotoxicol.* 9 : 523-540, 1987.
 - 30) Fujisawa, H., S.Tsuru, M.Hisatome, K.Goto, T.Une, T.Okumoto, M.Taniguchi, Y.Zinnaka and K.Nomoto : Enhancement of host defence by Y-19995, a novel synthetic compound. II. Activation of phagocytic cell functions. *J.Clin. Lab. Immunol.* 24 : 177-181, 1987.
 - 31) Fan, J.-L., K.Himeno and K.Nomoto : Studies on *Lysimachia hemsleyana maxim.* II. Effect of the drug on autoimmune MRL/MP-lpr-lpr mice. *J.Med. Pharm. Soci. for Wakan-Yaku.* 4 : 149-154, 1987.
 - 32) Oguchi, Y., I.Morita, T.Fujii, K.Matsunaga, C.Yoshikumi, Y.Kawai, S.Tsuru and K.Nomoto : Involution of the thymus in tumor-bearing mice and its restoration by PSK. II. Mechanisms of the involution and its restoration. *J. Clin. Lab. Immunol.* 24 : 93 - 99, 1987.
 - 33) Tsuru, S., M.Taniguchi, N.Shinomiya, H.Fujisawa, Y.Zinnaka and K.Nomoto : Differing resistance of polymorphonuclear cells to haplophilic- and hypotonic-types of *Vivrio vulnificus*. *J. Clin. Lab. Immunol.* 22 : 185-189, 1987.
 - 34) Tsuru, S., H.Fujisawa, S.Aiso, Y.Zinnaka and K.Nomoto : Contradictory responses in induction of delayed type hypersensitivity in orally immunized mice. *J.Clin. Lab. Immunol.* 23 : 91-94, 1987.
 - 35) Yaita, H., K.Yasumoto, A.Nagashima, K.Sugimachi and K.Nomoto : Antitumor activity of regional lymph node lymphocytes in patients with lung cancer. *J. Surg. Oncol.* 38 : 165-172, 1988.
 - 36) Yasumoto, K., S.Takeo, T.Yano, H.Nakahashi, A.Nagashima, K.Sugimachi and K. Nomoto : Role of tumor-infiltrating lymphocytes in host defence mechanism against lung cancer. *J. Surg. Oncol.* 38 : 221-226, 1988.
 - 37) Tokuda, N., H.Mayumi, K.Himeno, H.Gondo, J.-L. Fan and K.Nomoto : Drug-induced in vitro tolerance to allogeneic antigens. II. Further analysis of in vitro tolerized spleen cells in a fully allogeneic murine combination. *Transplantation* 45:464-470, 1988.
 - 38) Matsuzaki, G., Y.Yoshikai, K.Kishihara and K.Nomoto : Expression of Tcell antigen receptor genes in the thymus of irradiated mice after bone marrow transplantation. *J.Immunol.* 140 : 384-387, 1988.

- 39) Yokoyama, M., Y.Koga, K.Taniguchi, H.Nakano and K.Nomoto : T lymphocytes emigrating from the thymus to the spleen during postpartum regulate serum immunoglobulin levels in mice. *Immunology* 63 : 151-156, 1988.
- 40) Watanabe, Y., M.Mitsuyama, T.Koga, Y.Yoshikai and K.Nomoto : Protective immunity to *Listeria monocytogenes* in neonatally thymectomized (NTx) mice : Involvement of T cells distinct from those in sham-thymectomized mice. *Immunology* 63:649-655, 1988.
- 41) Kawano, Y., K.Taniguchi, K.Karre, A.Toshitani and K.Nomoto : Host H-2 genotype regulates the metastatic ability of H-2 associated variants of B16 melanoma : Defense systems screening for absence of self H-2 components by natural killer cells and host associated homing barrier. *Cell. Immunol.* 111 : 341-353, 1988.
- 42) Taniguchi, K., Y.Kawano and K.Nomoto : AK cells were metamorphosed from NK cells during in vitro culture of allogeneic or F1-anti parental stimulation : Functional conversion in recognizing H-2 expression of target cells accompanied by phenotypical conversion. *Immunology* 64 : 669-676, 1988.
- 43) Yano, T., K.Yasumoto, A.Nagashima, H.Murakami, S.Hashizume and K.Nomoto : Immunohistological characterization of human monoclonal antibody against lung cancer. *J.Surg, Oncol.* 39 : 108-113, 1988.
- 44) Kumazawa, Y., H.Takimoto, S.Miura, C.Nishimura, A.Yamada, T.Kawakita and K.Nomoto : Activation of murine peritoneal macrophages by intraperitoneal administration of traditional chinese herbal medicine, Xiao-Chai-Hu-Tang (Japanese name : Shosaiko-to). *Immunopharmacol. and Immunotoxicol.* 10 : 395-403, 1988.
- 45) Mayumi, H., K.Nomoto and R.A.Good : A surgical technique for experimental free skin grafting in mice. *Jpn. J. Surg* 18 : 548-557, 1988.
- 46) Mitsuyama, M., Y.Watanabe, M.Sano, K.Amako and K.Nomoto : Generation of *Listeria monocytogenes*-specific T cells mediating delayed footpad reaction and protection in neonatally thymectomized mice but not in nude mice. *Med. Microbiol. Immunol.* 177 : 207-217, 1988.
- 47) Tsuru, S., M.Taniguchi, M.Tsugita, S.Sekiguchi and K.Nomoto : A rapid method for the isolation of functional human T lymphocytes using hydroxyapatite column fractionation. *J.Immunol. Methods* 106 : 169-174, 1988.
- 48) Kishihara, K., Y.Yoshikai, G.Matsuzaki and K.Nomoto : Intrathymic radioresistant T cell precursors express T cell receptor C γ 4- and C8-specific gene messages. *Eur. J.Immunol.* 18 : 841-847, 1988.
- 49) Toshitani, A., K.Taniguchi, K.Himeno, Y.Kawano and K.Nomoto : Adoptive transfer

- of H-2 incompatible lymphokine-activated killer (LAK) cells : An approach for successful cancer immunotherapy free from graft-versus-host disease (GVHD) using murine models. *Cell. Immunol.* 115 : 373-382, 1988
- 50) Mitsuyama, M., T.Handa, T.Koga, Y.Watanabe, T.Yayama, K.Muramori and K.Nomoto : In vitro primary induction of T cells mediating delayed footpad reaction and acquired cellulur resistance to *Listeria monocytogenes*. *Immunobiology* 177 : 254-266, 1988.
- 51) Yoshikai, Y., G.Matsuzaki, Y.Takeda, S.Ohga, K.Kishihara, M.Yuuki and K.Nomoto : Functional T cell receptor delta chain gene messages in athymic nude mice. *Eur. J. Immunol.* 18 : 1039-1043, 1988.
- 52) Shinomiya, N., S.Tsuru, H.Fujisawa, M.Taniguchi, Y.Zinnaka and K.Nomoto : Effect of a high-fat diet on resistance to *Listeria monocytogenes*. *J. Clin. Lab. Immunol.* 25 : 97-100, 1988.
- 53) Karashima, A., K.Taniguchi, K.Himeno, Y.Kawano, A.Toshitani and K.Nomoto : Does depression of NK activity cause lymphadenopathy in *lpr* mice? *Cell. Immunol.* 115 : 484-490, 1988.
- 54) Handa, T., M.Mitsuyama, B.A.Serushago, K.Muramori and K.Nomoto : Cooperative effect of MCF and MAF (IFN- γ) in the protection of mice against *Listeria monocytogenes*. *Immunology* 65 : 427-432, 1988.
- 55) Matsuzaki, G., Y.Yoshikai, K.Kishihara, K.Nomoto, T.Yokokura and K.Nomoto : Age-associated increase in the expression of T cell antigen receptor gamma chain gene in mice. *Eur. J. Immunol.* 18 : 1779-1784, 1988.
- 56) Yoshikai, Y., G.Matsuzaki, K.Kishihara, K.Nomoto, T.Yokokura and K.Nomoto : Age-associated increase in the expression of T cell antigen receptor gamma chain gene in conventional and germfree mice. *Infection and Immunity* 56 : 2069-2074, 1988.
- 57) Yaita, H., K.Yasumoto, A.Nagashima, K.Sugimachi and K.Nomoto : Antitumor activity of regional lymph node lymphocytes in patients with lung cancer. *J.Surg. Oncol.* 38 : 165-172, 1988.
- 58) Ohmori, T., K.Tamura, T.Sawai, G.Kawanishi, S.Tanahira and K.Nomoto : Component analysis of protein-bound polysaccharide (SN-C) from *Cordyceps ophioglossoides* and its effects on syngeneic murine tumors. *Chem. Pharm. Bull.* 36 : 4505-4511, 1988.
- 59) Ohmori, T., .Tamura, A.Wakaiki, G.Kawanishi, S.Tsuru, T.Yadomae and K.Nomoto : Dissociation of a glucan fraction (CO-1) from protein-bound polysaccharide of *Cordyceps ophioglossoides* and analysis of its antitumor effect. *Chem. Pharm. Bull.* 36 : 4512-4518, 1988.