

免疫学部門

Department of Immunology

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用し，ヒト由来材料の実際的応用へ向けての研究が続けられている．現在もっとも治療が困難である癌の1つとして肺癌を選び，臨床（北九州市立医療センター，安元公正部長），企業研究陣（ミドリ十字）との共同研究が続けられている．また，福岡県，太陽製粉（中村隆男研究員）との協力によって，低アレルギー食品の開発研究が進められている．

b. 大学間，教室間の共同研究

新しい生体防御システムとしての primitive T cell response の確立に伴って，生体防御論の展開が強力に推し進められている．外来性の異物や自己由来の不用成分を，非自己抗原の有無にかかわらず，適切に処理して，個体の独立性，恒常性を維持するしくみを，系統発生学的視点をベースに構築するという方向で研究が進められている．徳島大学寄生虫学（姫野教授），新潟大学細菌学（光山教授），名古屋大学生体防御学（吉開教授），東海大学感染防御学（古賀教授），九州大学心療内科（久保教授）など当部門で学んだ研究者が共同研究の軸となっている．

c. 対社会的活動

生体防御不全個体に生じやすい日和見感染症とくに病院内感染への対策が，当部門，北里研究所（鈴木部長），多くの企業研究陣によって進められ，基本的なシステムが出来上りつつある．

B. 免疫学部門における研究活動

a. 研究の方向性

当部門が中心となって提唱してきた生体防御論では，新しく掘り起される生体側の要素を含め生体側の構成要素はきわめて多彩なものとなり，一方処理の対象となる外来性異物や自己由来不用成分も多数にのぼる．したがって，その掛算であらわれる表現様式は莫大な多様性をもつことになる．この自然界のもつ莫大な多様性をさけては生物の本来の姿を把握することは不可能であるが，一方，そのまゝの把え方では他の領域へもパスを通せるような単純な法則をみちびき出すことは出来ない．そこで，複雑な表現様式から，新しい断面を切り出す方式として，a) 生体防御の連続的バリアー（sequential barrier），b) 各防御因子の比重論的位置づけ（relative importance），c) 細胞性防御因子やサイトカインの機能発現における場選択性

(site-selective expression), d) 末梢からの要請による T 細胞の動員 (T cell traffic), が用いられている。

b. primitive T cell (PT) response の確立

リステリアなどの細菌の侵入後, a) 食細胞系, NK 細胞, 補体などによる典型的初期防御 (分～時: the first line of host-defense), b) 中間期をカバーする PT レスポンス (3～6日: the second line), c) クローン増殖後に働く典型的免疫 (7日以後: the third line) と, 連続バリアーが構築されることを長年の研究によって確立した。生物学的表現様式の把握段階では, a) 異物侵入後数日以内に有効に働く (quick response), b) 抗原刺激後のクローン増殖の弱さ (IL-2 産生や IL-2 依存性の低さ, X線抵抗性), c) クローン除去型免疫寛容導入への抵抗性, d) 抗原交叉の広さ (broad recognition), e) 異物侵入の場での感作成立 (peripheral sensitization), f) 新生時期の胸腺依存性の低さ, g) 限定されたサイトカイン産生, などが報告されている。T 細胞レセプター (TCR) の同定以後, 細胞レベルの解析が可能となったが, これらの生物学特徴はそのレベルでも確認されている。

PT レスポンスには遅延型反応の系列に属するものと, キラー T 細胞機能の系列に属するものが含まれるが, 遅延型反応の系列に属するものがより詳細に解析されている。TCR- γ δ -T 細胞の他に, 機能的には primitive な性格を残している TCR- α β T 細胞 (CD 4 陽性) が主な担い手となる。なお, CD 4, CD 8 分子のさまざまな phenotype を示す T 細胞亜集団も, PT レスポンスの一部を担うものとして同定されている。胸腺依存性の低さを反映する性格の 1 つである胸腺外 T 細胞分化 (extrathymic T cell differentiation) や異物侵入の場での活性化 (peripheral sensitization) を示すものとして, 小腸粘膜内 T リンパ球 (intraepithelial lymphocyte, IEL) をとりあげ, PT レスポンスの極端な例として解析が進められている。

c. 感染防御

PT レスポンスを加えた連続的バリアーの再構築をベースに, 細胞性免疫と体液性免疫の方向づけに関与する生体側, 微生物側の条件の把握, 防御免疫 (細胞性免疫によるタイプ) の誘導における生菌免疫の必要性の背景の解析などが進められている。とくに, T 細胞の偏った分化の方向づけ (immune deviation, TH 1 と TH 2 との解離) を軸に新しい展開を試みている。ウイルスとしてはマウスサイトメガロウイルスをとりあげ, ウイルスに対する生体防御の基本的な骨格を作る努力がはらわれている。

d. 移植免疫

マウスの H-2 の抗原は一致し, 他の minor H 抗原のみくいちがうドナー・レシピエントの組合せにおいては, ドナー抗原反応性 T 細胞が細胞分裂に入る時期にシクロホスファミドを投与することによって, ドナー抗原特異的免疫寛容が導入され, ドナー系皮膚移植片は永久生着を示すことを確立し, 免疫寛容の導入や維持の機序について報告してきた。この薬剤導入型免疫寛容においては, H-2 抗原も異なる完全同種の系ではクローン増殖の弱い T 細胞亜集団 (CD

4 陽性, TCR- $\alpha\beta$ で less proliferative) が残存し, 免疫寛容の導入を阻止することを示してきた。この完全同種の組合せにおいて, 免疫寛容を導入する新しいシステムの確立が成立しつつある。

e. 腫瘍免疫

PTレスポンスタイプに属する熱ショック蛋白反応性T細胞 (CD 4 陽性, TCR- $\alpha\beta$) が, 腫瘍株の多くのものに表現される熱ショック蛋白を認識し, 抗腫瘍免疫の引き金となる系が確立され, その解析が進められている。

f. 自己免疫

もっとも取扱い易い自己免疫動物モデルとして, マウス自己免疫性睪丸炎をとりあげ, リステリアの局所感染を引き金とする自己免疫モデルが作成された。PTレスポンス担当T細胞の関与を軸に解析が進められている。

原著論文

1. Hiromatsu, K., Yoshikai, Y., Matsuzaki, G., Ohga, S., Murosaki, K., Matsumoto, K., and Nomoto, K., 1992.
A protective role of $\gamma\delta$ T cells in primary infection with *Listeria monocytogenes* in mice.
J. Exp. Med., 175, 49-56.
2. Hiromatsu, K., Matsuzaki, G., Tauchi, Y., Yoshikai, T., and Nomoto, K., 1992.
Sequential analysis of T cells in the liver during murine listerial infection.
J. Immunol., 149, 568-573.
3. Kawamura, I., Tsukada, H., Yoshikawa, H., Fujita, M., Nomoto, K., and Mitsuyama, M., 1992.
IFN- γ -producing ability as a possible marker for the protective T cells against *Mycobacterium bovis* BCG in mice.
J. Immunol., 148, 2887-2893.
4. Nomoto, K., Eto, M., Yanaga, K., Nishimura, Y., Maeda, T., and Nomoto, K., 1992.
Interference with cyclophosphamide-induced skin allograft tolerance by cyclosporin A.
J. Immunol., 149, 2668-2674.
5. Takimoto, H., Nakamura, T., Takeuchi, M., Sumi, Y., Tanaka, T., Nomoto, K., and Yoshikai, Y., 1992.
Age-associated increase in number of CD4⁺ CD8⁺ intestinal intraepithelial lymphocytes in rats.
Eur. J. Immunol., 22, 159-164.

6. Tauchi, Y., Matsuzaki, G., Takimoto, H., Yoshikai, Y., and Nomoto, K., 1992.
A new subpopulation of intestinal intraepithelial lymphocytes expressing high level of T cell receptor $\gamma \delta$.
Eur. J. Immunol., 22, 2465-2468.
7. Serushago, B.A., Yoshikai, Y., Handa, T., Mitsuyama, M., Muramori, K., and Nomoto, K., 1992.
Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) on murine resistance against *Listeria monocytogenes*.
Immunology, 75, 475-480.
8. Serushago, B.A., Mitsuyama, M., Handa, T., Muramori, K., Koga, T., and Nomoto, K., 1992.
Difference in the functional maturation of T cells against *Listeria monocytogenes* in lymph nodes and spleen.
Immunology, 75, 238-244.
9. Harada, M., Tomita, Y., Matsuzaki, G., Miyazono, M., and Nomoto, K., 1992.
Alloreactivity against IE-encoded antigens: Evidence of the discrepancy between graft rejection and reactivity of IE-reactive T cells.
Cell. Immunol., 143, 420-433, 1992.
10. Yoshida, H., Koga, Y., Moroi, Y., Kimura, G., and Nomoto, K., 1992.
The effect of p56^{lck}, a lymphocyte specific tyrosine kinase, on the syncytium formation induced by human immunodeficiency virus envelope glycoprotein.
Intern. Immunol., 4, 233-242.
11. Yoshino, I., Yano, T., Murata, M., Ishida, T., Sugimachi, K., Kimura, G., and Nomoto, K., 1992.
Tumor-reactive T cells accumulate in lung cancer tissues but fail to respond due to tumor cell-derived factor.
Cancer Res., 52, 775-781.
12. Yoshida, H., Koga, Y., Nakamura, K., Kimura, G., and Nomoto, K., 1992.
A lymphocyte-specific protein tyrosine kinase, p56^{lck}, regulates the PMA-induced internalization of CD 4.
Biochim. Biophys. Acta, 1137, 321-330.
13. Tomita, Y., and Nomoto, K., 1992.
Comparison of tolerance inducibility to class I or class II antigens between cyclophosphamide (CP)-induced tolerance and transfusion with donor cells: General effec-

- tiveness of CP-induced tolerance and difference of skin graft prolongation in each class I antigen-disparate combination.
- Immunobiol., 186, 282-291.
14. Miyazaki,H., Yoshikai,Y., Tanaka,M., Takeda,Y., Takeo,S., and Nomoto,K., 1992.
Protective effect of SPR-901 (RBS) on the decrease of peripheral leukocyte number in 5-fluorouracil treated mice.
Int. J. Immunopharmac., 14, 11-17.
 15. Miura,S., Takimoto,H., Yoshikai,Y., Kumazawa,Y., Yamada,A., and Nomoto,K., 1992.
Protective effect of Ren-shen-yang-rong-tang (Ningin-youei-to) in mice with drug-induced leukopenia against *Pseudomonas aeruginosa* infection.
Int.J. Immunopharmac., 14, 1249-1257.
 16. Hisadome,M., Fukuda,T., Terasawa,M., Oe,T., Takahata,H., Goto,K., Tsuru,S., and Nomoto,K., 1992.
Enhancement of host defense by Y-25510, (\pm) -3-[4-(2-dimethyl-amino-1-methylethoxy) phenyl]-1H-pyrazolo[3, 4, -B] pyridine-1-acetic acid, a novel synthetic compound. 2. A comparison with recombinant human granulocyte colony stimulating factor in 5-fluorouracil-treated mice.
Int.J.Immunopharmac. 14, 1195-1201.
 17. Yonekura,K., Kawakita,T., Saito,Y., Suzuki,A., and Nomoto,K., 1992.
Augmentation of host resistance to *Listeria monocytogenes* infection by a traditional Chinese medicine, Ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name : Ninjin-youei-to).
Immunopharmac. Immunotoxic., 14, 165-190.
 18. Li,X., Takimoto,H., Miura,S., Yoshikai,Y., Matsuzaki,G., and Nomoto,K., 1992.
Effect of a traditional Chinese medicine, Bu-zhong-yi-gi-taug (Japanese name : Hochu-ekki-to) on the protection against *Listeria monocytogenes* infection in mice.
Immunopharmac. Immunotoxic., 14, 383-402.
 19. Nomoto,K., Yokokura,T., Mitsuyama,M., Yoshikai,Y., and Nomoto,K., 1992.
Prevention of indigenous infection of mice with *Escherichia coli* by nonspecific immunostimulation.
Antimicrob. agents and chemotherapy, 36: 361-367.
 20. Ishida,A., Yoshikai,Y., Murosaki,S., Hidaka,Y., and Nomoto,K., 1992.
Administration of milk from cows immunized with intestinal bacteria protects mice from radiation-induced lethality.
Biotherapy, 5, 215-225.

21. Nomoto,K., Yokokura,T., and Nomoto,K., 1992.
Prevention of 5-fluorouracil-induced infection with indigenous *Escherichia coli* in tumor-bearing mice by nonspecific immunostimulation.
Can.J. Microbiol., 38, 774-778.
22. Nomoto,K., Matsuoka,Y., Hayakawa,K., Ohwaki,M., Kan,T., Yoshikai,Y., and Nomoto,K., 1992.
Antibacterial effect of bovine milk antibody against *Escherichia coli* in a mouse indigenous infection model.
Med. Microbiol. Immunol., 181, 87-98.
23. Hara,T., Mizuno,Y., Takaki,K., Takada,H., Akeda,H., Aoki,T., Nagata,M., Ueda,K., Matsuzaki,G., Yoshikai,Y., and Nomoto,K., 1992.
Predominant activation and expression of V γ 9-bearing γ δ T cells in vivo as well as in vitro in salmonella infection.
J. Clin. Invest., 90, 204-210.
24. Yoshino,I., Kimura,G., Matsuzaki,G., and Nomoto,K., 1992.
T lymphocytes bearing γ / δ -type T-cell receptor in thymic tumor tissues.
J. Natl. Cancer Inst., 84, 1755-1756.