

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てきた．マウスを高等脊椎動物のモデル動物として選んで行っている免疫学部門固有の研究，種を越えた生命体についての生体防御機構の把握（生体防御学会），すべての生物科学の社会活動への還元（日々黎明塾，バイオメディカル研究会）が当部門をめぐる活動の中心である．

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癌の1つとして肺癌を選び，九大二外，産業医大二外，久留米大免疫を中心に，中外製薬他企業研究陣も参加し，新しい癌治療システムの開発がつづけられている．

b. 抗肺癌モノクローナル抗体の応用

九大大学院遺伝子資源専攻（村上教授），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），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．肺癌の治療効果を左右する最大の因子は，現在のところ，早期癌が否かであるので，簡便に，普遍的に実施出来る早期診断システムは大いに期待されている．

c. 低アレルギー食品の開発

九大農学部食糧化学科（菅野教授），太陽製粉（中村研究員），福岡県その他の共同プロジェクトとして，小児に多い食品アレルギーを防止し得る低アレルギー食品の開発が進められている．腸管をめぐる免疫系の働きは，一般のリンパ組織の働きとは多くの点で異っている．一方では，常時微生物が侵入する危険性をともなっている場として，分泌型IgA抗体が大量に産生され続けていること，他方では食物由来のペプチドが吸収されるとき，免疫系を抑制側へと進め，免疫応答とくにIgE抗体の産生が抑制されることである．多くの個体においてまた多くの外来性ペプチドに対して腸管吸収は免疫抑制を伴って行われるが，例外的にIgE産生へと進み，食品アレルギーが発症する．IgE産生へ進むステップの制御の可能性を，当部門で担当して検

討している。

d. 大学間、教室間の共同研究

生体防御の新しい要素としての primitive T cell response の確立を軸とし、生体防御論から生体防御学への発展を目指し、共同研究が進められている。中心は何らかの形で当部門で勉強した科学者である。産業医科大学外科（安元公正教授）、徳島大寄生虫学（姫野国祐教授）、新潟大細菌学（光山正雄教授）、九大心療内科（久保千春教授）、名大生体防御学（吉開泰信教授）、東海大感染防御学（古賀泰裕教授）、産業医大微生物学（吉田真一教授）、島根医大耳鼻科学（川内秀之教授）、北里大理生体防御学（熊沢義雄教授）、北里研究所（鈴木達夫社員部長）が共同研究活動の主軸となっている。

e. 対社会的活動

i) 脳死・臓器移植

移植臓器が持ち込むドナー由来抗原に対する免疫反応すなわち拒絶反応を出来る限り選択的に抑制し、生体防御全般は出来る限り健全に保つことが臓器移植の単純な理論であるが、科学的な面からも、社会的な面からも、一般的な治療手段のレベルにまで進めることは容易ではない。安定した治療手段として社会に定着するには、免疫寛容が活用されることが重要なステップとなろう。科学的側面、社会的側面の両サイドから、当部門も貢献している。

ii) 院内感染対策

超高令者の増加、慢性疾患患者の長期生存など個体側の生体防御不全に加えて、強力な治療に伴う一過性の生体防御不全も増加している。微生物も一般環境よりもより多く存在するのが病院内および類似の医療関連施設である。生体防御の機能不全について生じる日和見感染症が病院内で多発するのは、避けがたい出来事である。院内感染の発生を許容限界レベル以下に封じ込めるには、個体の生体防御の回復や保護、医療環境の微生物汚染の改善、ハードな面での医療環境の改善、医療従事者の再教育などが統合されて実施されることが必要となる。当部門と北里研究所が中心となり、20数社の企業連合体（研究開発）が構築され、実際の活動に入っている。

iii) 超高令化社会への科学、民間産業の対応

超高令化社会の特徴の1つは、生体防御機能に何らかの不全を生じている人口が増加することである。いわば半病人ともいえるような人々が出来る限り健全な生活を送り、社会活動に参加するには、生体防御の回復、保護が重要な前提条件となる。また少子時代でもあり、高令者にも社会を動かす人材として積極的に活動することが要求される。

そのような時代を反映する典型的な生活パターンとして在宅医療があげられる。たとえ病気自身を駆逐することが出来なくても、出来る限り健全なレベルに生体防御を維持し、一般社会

活動に参加しながら、生活のなかで病気の治療も行うという方式である。がん在宅医療支援システムの開発を目指して、当部門、バイオメディカル研究会、日々黎明塾で理論体系化と具体化を進めている。がん在宅療法をモデルとして得られる情報を基盤に、超高齢者の在宅介護を含めた在宅ケアシステムの生体防御からみたシステム化を行う計画である。

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処理の対象となる標的側の多彩さと多くの初期防御系や免疫系を含む生体側の防御因子との掛算であらわされる表現様式は莫大なものとなる。この莫大な表現様式をうけとめながら、他の領域へもパスが通るような単純な基本原則を導き出すのが、生体防御研究の方向性といえる。

莫大な多様性から新しい剖面を切り出す方式が、理論体系として必要となる。i) 生体防御の連続的バリアー (sequential barrier), ii) 各防御因子の比重論的位置づけ (relative importance), iii) 生体防御に関与する要素の場選択的機能発現 (site-selective expression), iv) 末梢からの要請に対応する中枢からのT細胞動員 (T cell traffic), が代表的な切り出しの方式である。

b. Primitive T cell (PT) response の確立

1978~1985年にかけて行われた生物学的表現の解析によって、PTレスポンスの生物学的特性、関与する免疫現象の範囲などが確定、あるいは推定されたが、細胞膜表面機能分子や遺伝子のレベルでのPTレスポンス担当Tリンパ球の同定には進み得なかった。1987~1991年に行われたTCR- $\alpha\beta$, TCR- $\gamma\delta$ の解析によって、PTレスポンスに属する免疫現象の約半分が $\gamma\delta$ 型T細胞に担われ、残りの半分が機能面や膜抗原マーカーからはなお未発達型 (primitive) の性格を残している $\alpha\beta$ T亜集団によって担われていることが確定された。

生物学的表現の解析およびT亜集団の同定の時代を通して、PTレスポンスの基本的な特性は次の通りとなる。i) クローン増殖への要求性の低さ, ii) 異物進入へのすみやかな対応 (quick response), iii) 免疫寛容導入の困難さ, iv) 抗原認識における幅広い交叉反応 (broad recognition), v) 異物侵入局所での感作状態の獲得 (peripheral sensitization), vi) 個体発生上の胸腺依存性の低さあるいは胸腺外分化 (extrathymic T cell differentiation), などが代表的性格であり、個々の性格についてはさらに詳細な解析が続けられている。

c. 腸管粘膜内リンパ球の特性

PTレスポンスタイプの免疫反応が異物侵入の場ですみやかに感作状態となり、異物排除に関与することから、もっとも微生物が侵入し易い場として腸管粘膜を選び、腸管粘膜内リンパ

球 (intraepithelial lymphocyte : IEL) がPTレスポンスの特性を示すか否かを検討した。脾やリンパ節など一般的な末梢リンパ組織では、 $CD4^+ CD8^-$ または $CD4^- CD8^+$ の成熟型Tリンパ球がほとんど占めるが、IELはT細胞分化のさまざまな段階を示すと推定される多彩な $\alpha\beta$ 型T細胞、 $\gamma\delta$ 型T細胞が存在することが示された。また、一般の末梢リンパ組織には検出されない $CD8^+ (\alpha\alpha)$ T亜集団が存在し、TCRとしてはTCR- $\alpha\beta$ 、TCR- $\gamma\delta$ を利用していることも明らかにされた。胸腺外分化で出現するT亜集団、胸腺由来でありながらさらに胸腺外でも分化するT亜集団、胸腺依存的に分化するT亜集団など混在することが示された。また、これらの多数の亜集団の構成Tリンパ球には、活性化の状態にあるものが多いことが示された。異物侵入の場で発生レベルでも分化し (peripheral differentiation) また抗原刺激に対しても感作状態になる (peripheral sensitization) ことが示された。異物侵入に絶えずさらされているIELは、PTレスポンスの特性を蓄積したような機能集団ということができる。

d. 腫瘍免疫

PTレスポンスを担当する $\gamma\delta$ 型T細胞や未発達型 $\alpha\beta$ 型T亜集団が、ストレスをうけた細胞に幅広く発現する熱ショック蛋白 (hsp) を認識することから、腫瘍細胞においてもhspが発現し、 $CD4$ 陽性のT亜集団が腫瘍抗原として認識するという事象へと展開した。hsp反応性の $CD4^+$ T細胞は、腫瘍に対する免疫応答の引き金をひく割合を担い、さらに強力な腫瘍細胞傷害活性をもつ $CD8^+$ 細胞傷害性Tリンパ球 (CTL) の産生を促すというプロセスが確定された。

Tリンパ球を抗原刺激によって分裂、分化させるには、特異抗原とTCRとの結合のみでは十分ではなく、刺激を助ける補助分子 (co-stimulatory molecule) の協力が必要であることが示されている。上記の系に、さまざまな補助分子を参加させ、より効率よく抗腫瘍免疫が誘導出来る新しい系の確立が行われている。

e. 細菌に対する防御免疫

食細胞内殺菌系に抵抗して生きのびる性格すなわち細胞内寄生性の出発点に *Listeria monocytogenes* を位置づけてきた。この細菌に対しては、侵入後の連続的バリアーが i) 好中球、ii) マクロファージ系、iii) $\gamma\delta$ 型T細胞、iv) 未発達型 $\alpha\beta$ 型T細胞、v) 典型的な $\alpha\beta$ 型T細胞による防御免疫、へと展開することを示してきた。 $CD4^+$ $\alpha\beta$ 型T細胞から出現する感作リンパ球については、生菌免疫では防御免疫を担う集団とともに遅延型反応を惹起させる集団が出現するが、死菌免疫では遅延型反応のみ出現し、防御免疫は出現しない。この背景となる機序の解析が行われている。i) 防御免疫を担当する感作リンパ球は、インターフェロンガンマを産生する、ii) IFN- γ 産生型感作リンパ球の産生には、マクロファージの産生するIL-12が要求される。iii) 死菌免疫でもIL-12は産生されるがIL-10が抑制的に働き、防御免疫

が阻害される, iv) 生菌免疫では初期に少量産生される IFN- γ が IL-10 の抑制作用を打ち消し, IL-12 の効果が表面化し, 防御免疫の成立へと進むなどが明らかにされている. 数年以内に, 生菌免疫によってのみ防御免疫が成立する機序が確定されると期待している.

f. ウイルス感染における生体防御の役割

細菌などのような独立生命体としての自己増殖のための代謝系を, ウイルス粒子自身は備えていない. 生体側の細胞に感染し (ウイルス感染細胞), その細胞の代謝系を利用してウイルス粒子を増殖させるため, 生体防御の標的や防御機序も複雑化, 多様化する. i) ウイルス粒子自身の破壊やウイルス粒子の機能発現の阻害 (中和反応など), ii) ウイルス産生の間となったウイルス感染細胞の破壊によるウイルス粒子生成の中断, iii) ウイルス感染細胞周辺の未感染細胞におけるウイルス粒子生成阻害酵素の誘導 (インターフェロン), が防御に関与するが, それぞれ担当する防御因子は初期防御系としても, 免疫系としても備わっている.

ウイルス感染を当部門の生体防御論の視点から把握するため, ウイルス学部門 (木村元喜教授) との相互乗り入れ的共同研究が進められている. まず, 研究の基準となりうるウイルスの決定からはじまり, マウスのサイトメガロウイルス (murine cytomegalovirus, MCMV) が選ばれ, 多くの角度から実験が着手された. MCMV 感染において, 感染の急性期や慢性期に胸腺細胞や脾 T 細胞がさまざまな刺激によって apoptosis におち入りやすい状態となっていることが示され, 研究の第一歩がふみ出された.

g. 移植免疫

同種移植片に対する持続的な免疫寛容の維持における胸腺内寛容導入 (central tolerance), 末梢における免疫寛容導入 (peripheral tolerance), 造血系細胞によるキメラ状態 (mixed chimerism) などの意義が明確にされてきた. 現在, ヒトにも応用出来るような寛容導入, 維持の方法を模索している.

原著論文

1. Maeda, T., Eto, M., Lin, T., Nishimura, Y., Kong, Y.-Y., Nomoto, K. and Nomoto, K. 1994. Amelioration of acute graft-versus-host disease and re-establishment of tolerance by short-term treatment with an anti-TCR antibody. *J. Immunol.*, 153, 4311-4320.
2. Lin, T., Matsuzaki, G., Yoshida, H., Kobayashi, N., Kenai, H., Omoto, K. and Nomoto, K. 1994. CD3⁻ CD8⁺ intestinal intraepithelial lymphocytes (IEL) and the extrathymic development of IEL.

- Eur. J. Immunol., 24, 1080-1087.
3. Lin, T., Matsuzaki, G., Kenai, H. and Nomoto, K. 1994.
Progenies of fetal thymocytes are the major source of CD4⁻ CD8⁺ $\alpha\alpha$ intestinal intraepithelial lymphocytes early in ontogeny.
Eur. J. Immunol., 24, 1785-1791.
 4. Lin, T., Matsuzaki, G., Kenai, H., Kishihara, K., Nabeshima, S., Fung-Leung, W.P., Mak, T.W. and Nomoto, K. 1994.
Characteristics of fetal thymus-derived T cell receptor $\gamma\delta$ intestinal intraepithelial lymphocytes.
Eur. J. Immunol., 24, 1792-1798.
 5. Hiromatsu, K., Aoki, Y., Makino, M., Matsumoto, Y., Mizuochi, T., Gotoh, Y., Nomoto, K., Ogasawara, J., Nagata, S. and Yoshikai, Y. 1994.
Increased Fas antigen expression in murine retrovirus-induced immunodeficiency syndrome, MAIDS.
Eur. J. Immunol., 24, 2446-2451.
 6. Lu, Y.-Y., Koga, Y., Tanaka, K., Sasaki, M., Kimura, G. and Nomoto, K. 1994.
Apoptosis induced in CD4⁺ cells expressing gp160 of human immunodeficiency virus type 1.
J. Virol., 68, 390-399.
 7. Koga, Y., Tanaka, K., Lu, Y.-Y., Ohtsu, M., Sasaki, M., Kimura, G. and Nomoto, K. 1994.
Priming of immature thymocytes to CD3-mediated apoptosis by infection with murine cytomegalovirus.
J. Virol., 68, 4322-4328.
 8. Tanaka, K., Koga, Y., Lu, Y.-Y., Zhang, X.-Y., Wang, Y., Kimura, G. and Nomoto, K. 1994.
Murine cytomegalovirus-associated pneumonitis in the lung free of the virus.
J. Clin. Invest., 94, 1019-1025.
 9. Eto, M., Yoshikai, Y., Nishimura, Y., Hiromatsu, K., Maeda, T., Nomoto, K., Kong, Y.-Y., and Nomoto, K. 1994.
Inhibition of allograft rejection by anti-TCR $\alpha\beta$ mAb preserving resistance to bacterial infection.
Immunology, 81, 198-204.
 10. Takada, H., Matsuzaki, G., Hiromatsu, K. and Nomoto, K. 1994.
Analysis of the role of NK cells and T cell receptor $\gamma\delta$ T cells in host defence mechanism at the early stage of infection.

- Immunology, 82, 106-112.
11. Kobayashi,N., Matsuzaki,G., Yoshikai,Y., Seki,R., Ivanyi,J. and Nomoto,K. 1994.
V δ 5⁺ T cells of BALB/c mice recognize the murine heat shock protein 60 target cell specificity.
Immunology, 81, 240-246.
 12. Nishimura,Y., Eto,M., Maeda,T., Hiromatsu,K., Kobayashi,N., Nomoto,K., Kong,Y.-Y. and Nomoto,K. 1994.
Inhibition of skin xenograft rejection by depleting T-cell receptor α β -bearing cells without T-cell receptor γ δ -bearing cells or natural killer cells by monoclonal antibody.
Immunology, 83, 196-204.
 13. Kenai,H., Yoshikai,Y., Matsuzaki,G., Iwasaki,A., Yuuki,H., Nakamura,T. and Nomoto, K. 1994.
Appearance of extrathymic early differentiated CD 4⁻ CD 8⁻ T cells with T cell receptor γ / δ or α / β after thymus grafting to nude mice.
Cell. Immunol., 153, 79-93.
 14. Song,F., Matsuzaki,G., Mitsuyama,M. and Nomoto,K. 1994.
The role of B cells in vitro induction of IFN- γ -producing CD 4⁺ T cells specific to Listeria monocytogenes: Positive and IL-10-mediated negative regulation.
Cell. Immunol., 157, 403-414.
 15. Kawamura,I., Yang,J., Takaesu,Y., Fujita,M., Nomoto,K. and Mitsuyama,M. 1994.
Antigen provoking gamma interferon production in response to Mycobacterium bovis BCG and functional difference in T-cell responses to this antigen between viable and killed BCG-immunized mice.
Infect. Immun., 62, 4396-4403.
 16. Maeda,T., Eto,M., Nishimura,Y., Knog,Y.-Y., Nomoto,K. and Nomoto,K. 1994.
Evidence that donor-specific suppressor cells can be produced independently of the thymus.
Transplantation, 57, 461-463.
 17. Eto,M., Nishimura,Y., Kong,Y.-Y., Maeda,T., Nomoto,K. and Nomoto,K. 1994.
Importance of intrathymic mixed chimerism for maintenance of skin allograft tolerance across fully allogeneic (entire major H-2 plus multiminor histocompatibility) antigen barriers in mice.
Transpl. Proc., 26, 841-844.

18. Harada,M., Matsuzaki,G., Shinomiya,Y., Kurosawa,S., Ito,O., Okamoto,T., Takenoyama,M., Sumitika,H., Nishimura,Y. and Nomoto,K. 1994.
Generation of tumor-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by the combined treatment with inactivated tumor cells and recombinant interleukin 2.
Cancer Immunol. Immunother., 38, 332-338.
19. Maeda,T., Saikawa,T., Hotokebuchi,T., Sugio,Y., Eto,M. and Nomoto,K. 1994.
Exacerbation of established collagen-induced arthritis in mice treated with an anti-T cell receptor antibody.
Arthritis & Rheumatism, 37, 406-413.
20. Nakamura,K., Koga,Y., Yoshida,Y., Tanaka,K., Sasaki,F., Kimura,G. and Nomoto,K. 1994.
Inhibition of the T-cell receptor-mediated signal transduction by microinjection of anti-Lck monoclonal antibody into T cells.
BBA, 1224, 495-505.
21. Miyazaki,H., Tanaka,M., Takeda,Y., Takeo,S., Nomoto,K. and Yoshikai,Y. 1994.
Effect of antitumor polysaccharide SPR-901 on antitumor activity in combination with 5-FU.
Int. J. Immunopharmac., 16, 163-170.
22. Zhou,N.N., Nakai,S., Kawakita,T., Oka,M., Nagasawa,H., Himeno,K. and Nomoto,K. 1994.
Combined treatment of autoimmune MRL/MP-lpr/lpr mice with a herbal medicine, Ren-Shen-Yang-Rong-Tang (Japanese name: Ninjin-Youei-To) plus suboptimal dosage of predonisolone.
Int. J. Immunopharmac. 16, 845-854.
23. Kaneko,M., Kawakita,T., Tauchi,Y., Saito,Y., Suzuki,A. and Nomoto,K. 1994.
Augmentation of NK activity after oral administration of a traditional chinese medicine, Xiao-chai-hu-tang (Shosaiko-to).
Immunopharmac. Immunotoxic., 16, 41-53.
24. Kusakabe,K., Kanaya,K., Sato,S., Kato,M., Mochizuki,K., Hashizume,S., Yasumoto,K., Murakami,H. and Nomoto,K. 1994.
Accumulation enhancement of human monoclonal antibody HB4C5 to lung tumor xenografts by N-deglycosylation.
J. Nucl. Med., 35, 289-295.