

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、ヒト由来材料の実際の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

九大大学院遺伝子資源専攻（白畑教授）、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）、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）を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推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要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での防御をまず考え、生体内部の動きは、a) 異物侵入後の時間的な切れ目のない連続的バリアー (sequential barrier: 横軸), b) 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 (縦軸), を設定して統合的に構築する。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) 連続的バリアーの完成度をたかめる。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を定量的に把握する (比重論的位置づけ, relative importance), c) 生体防御に関与する多くの要素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), などがあげられる。

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多数のT細胞亜集団群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長、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、粘膜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反面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。粘膜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。

腸間膜リンパ節の特徴は，抗原刺激に対し免疫応答の抑制へと偏って進める点にあり，その主な抑制因子はTGF- β であることが示された。肺についても，TGF- β が過剰な免疫応答を抑える因子として，臓器固有の防御システムにおいて重要な位置を占めていることが示された。

d. 腫瘍免疫および移植免疫

異物細胞または異物的自己細胞への免疫応答を，プラスの方向へあるいはマイナスの方向へとコントロールする点で両者は共通の面をもっている。この視点で，生体防御研究の基本的な成果が両分野の問題解決に投入されている。当部門で提唱し，確立したPTレスポンスがどのようにかわるかを解析し，新しい攻め込み口を模索している。

e. 微生物に対する感染防御

細菌に対しては食細胞系と免疫系（IgG抗体，CD4陽性感作リンパ球）が防御の中心となるが，どのような防御因子が，どのような組み合わせで，どれだけの強さで，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。ウイルスについては，生体防御の標的がウイルス粒子自身とウイルス感染細胞を含み，生体側のエフェクターも多数となるため，防御因子の比重論的位置づけは容易ではない。ウイルス学部門との共同研究によって，この難問の解決に突入し，悪戦苦闘を重ねてきたが，1996年度には具体的な成果が得られはじめている。1997年度への発展が大いに期待される。

f. 生体防御の次世代型研究

生体防御の系統発生に伴う大綱の進化については，初期防御系と免疫系とのミッシングリンクとして，PTレスポンスを確立し，より完成度の高いものとし得た。この流れにおいては，CD4陽性Tリンパ球のもう一步進化した形の芽をさぐるべく，新しい視点からの研究が初められた。

一方，異物侵入後，時間をおって各ステップをそれぞれの防御因子が担当するという大綱の防御系（連続的バリアー）では，微生物へのすみやかな対応（quick response）に弱点が生まれてくる。袋小路的進化として，多くの防御因子にはquick responseのための特殊化した機能が備えられていることが示唆されている。このquick responseへ向けての袋小路的進化は，まったく新しい視点から，構築の方式を確立しつつ，個々の事象の掘り起こしに努めている。

原著論文

1. Song, F., Matsuzaki, G., Mitsuyama, M., and Nomoto, K. 1996.
Differential effects of viable and killed bacteria on interleukin 12 expression of macrophages.
J. Immunol., 156, 2979-2984.
2. Sudo, N., Tanaka, K., Koga, Y., Okuyama, Y., Kubo, C., and Nomoto, K. 1996.
Extracellular ATP activates mast cells via a mechanism that is different from the activation induced by the cross-linking of Fc receptors.
J. Immunol., 156, 3970-3979.
3. Fujise, S., Matsuzaki, G., Kishihara, K., Kadena, T., Molina, T., and Nomoto, K. 1996.
The role of p56lck in the development of $\gamma\delta$ T cells and their function during an infection by *L. monocytogenes*.
J. Immunol., 157, 247-254.
4. Yamada, H., Kishihara, K., Kong, Y., -Y., and Nomoto, K. 1996.
Enhanced generation of NK cells with intact cytotoxic function in CD45 exon 6-deficient mice.
J. Immunol., 157, 1523-1528.
5. Kong, Y. Y., Eto, M., Omoto, K., Umesue, M., Hashimoto, A., and Nomoto, K. 1996.
Regulatory T cells in maintenance and reversal of peripheral tolerance in vivo.
J. Immunol., 157, 5284-5289.
6. Umesue, M., Mayumi, H., Nishimura, Y., Kong, Y. -Y., Omoto, K., Murakami, Y., and Nomoto, K. 1996.
Donor-specific prolongation of rat skin graft survival induced by rat-donor cells and cyclophosphamide under coadministration of monoclonal antibodies against T cell receptor $\alpha\beta$ and natural killer cells in mice.
Transplantation, 61, 116-124.
7. Matsuzaki, G., Song, F., and Nomoto, K. 1996.
Suppression of Th1 type immune response against *Listeria monocytogenes* by treatment of mice with goat antibodies to mouse IgD.
Immunology, 87, 15-20.
8. Harada, M., Okamoto, T., Omoto, K., Tamada, K., Takenoyama, M., Hirashima, C., Ito, O., Kimura, G., and Nomoto, K. 1996.
Specific immunotherapy with tumor-draining lymph node cells cultured with both anti-CD3 and anti-CD28 monoclonal antibodies.

- Immunology, 87, 447-453.
9. Omoto,K., Kong,Y.-Y., Nomoto,K., Umesue,M., Murakami,Y., Eto,M., and Nomoto,K. 1996.
Sensitization of T cell receptor $\alpha\beta$ T cells recovered from long-term T cell receptor-downmodulation.
Immunology, 88, 230-237.
10. Takada,H., Matsuzaki,G., Yoshida,H., Sumichika,H., and Nomoto,K. 1996.
Functional difference between Thy-1-positive and Thy-1-negative $\gamma\delta$ T cells induced by *Escherichia coli* infection in mice.
Immunology, 88, 261-268.
11. Tamada,K., Harada,M., Ito,O., Takenoyama,M., Mori,T., Matsuzaki,G., and Nomoto, K. 1996.
The emergence of non-cytolytic NK 1.1⁺ T cells in the long-term culture of murine tumour-infiltrating lymphocytes: a possible role of transforming growth factor- β .
Immunology, 89, 627-635.
12. Lin,T., Matsuzaki,G., Yoshida,H., Kenai,H., Omoto,K., Umesue,M., Singaram,G., and Nomoto,K. 1996.
Thymus ontogeny and the development of TCR $\alpha\beta$ intestinal intraepithelial lymphocytes.
Cell. Immunol., 171, 132-139.
13. Matsuzaki,G., Kenai,H., Fujise,S., Kobayashi,N., Kishihara,K., and Nomoto,K. 1996.
Extrathymic development of self-reactive $\gamma\delta$ T cells in athymic BALB/c nu/nu mice.
Cell. Immunol., 173, 49-54.
14. Sasaki,M., Uchiyama,J., Ishikawa,H., Matsushima,S., Kimura,G., Nomoto,K., and Koga,Y. 1996.
Induction of apoptosis by calmodulin-dependent intracellular Ca²⁺ elevation in CD4⁺ cells expressing gp 160 of HIV.
Virology, 224, 18-24.
15. Harada,M., Sumichika,H., Hamano,S., Ito,O., Tamada,K., Takenoyama,M., Kimura,G., and Nomoto,K. 1996. IL-3 derived from CD4⁺ T cells is essential for the in vitro expansion of mast cells from the normal adult mouse spleen.
Clin. Exp. Immunol., 106, 149-155.

16. Ohyama, Y., Nakamura, S., Matsuzaki, G., Shinohara, M., Hiroki, A., Fujimura, T., Yamada, A., Itoh, K., and Nomoto, K. 1996.
Cytokine mRNA expression in the labial salivary glands of patients with Sjogren's syndrome., *Arthritis & Rheumatism*, 39, 1376-1384.
17. Ito, O., Harada, M., Takenoyama, M., Sumichika, H., Matsuzaki, G., and Nomoto, K. 1996.
An increase of B cells in the tumor-bearing state has the potential to induce anti-tumor immunity.
Immunobiology, 195, 1-15.
18. Omoto, K., Nishimura, Y., Nomoto, K., Kong, Y.-Y., Umesue, M., Murakami, Y., Tomita, Y., and Nomoto, K. 1996.
Anti-CD4 monoclonal antibody reduces the dose of cyclophosphamide required to induce tolerance to H-2 haplotype identical skin allografts in mice.
Immunobiology, 195, 16-32.
19. Terao, H., Harada, M., Kurosawa, S., Shinomiya, Y., Ito, O., Tamada, K., Takenoyama, M., and Nomoto, K. 1996.
The opposite effect of tumor-infiltrating natural killer cells on in vivo priming between tumor-specific CD8⁺ and CD4⁺ T cells.
Immunobiology, 195, 172-186.
20. Song, F., Matsuzaki, G., and Nomoto, K. 1996.
Down-regulation of *Listeria monocytogenes* specific Th1 cytokine response by treatment of mice with goat antibody to mouse IgD.
Immunobiology. 196, 449-462.
21. Takenoyama, M., Yasumoto, K., Harada, M., Matsuzaki, G., Ishida, T., Sugimachi, K., and Nomoto, K. 1996.
Expression of activation-related molecules on regional lymph node lymphocytes in human lung cancer.
Immunobiology, 195, 140-151.
22. Konishi, F., Mitsuyama, M., Okuda, M., Tanaka, K., Hasegawa, T., and Nomoto, K. 1996.
Protective effect of an acidic glycoprotein obtained from culture of *Chlorella vulgaris* against myelosuppression by 5-Fluorouracil (5FU).
Cancer Immunol. Immunother., 42, 268-274.
23. Kurosawa, S., Harada, M., Shinomiya, Y., Terao, H., and Nomoto, K. 1996.
The concurrent administration of OK432 augments the anti-tumor vaccination effect

- with tumor cells by sustaining locally-infiltrating natural killer cells.
Cancer Immunol. Immunother., 43, 31-38.
24. Mouri,T., Nakamura,S., Ohyama,Y., Matsuzaki,G., Shinohara,M., Kishihara,K., Hiroki, A.,Oka,M., Shirasuna,K., and Nomoto,K. 1996.
T cell receptor $V\alpha$ and $V\beta$ gene usage by tumour-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma.
Cancer Immunol. Immunother., 43, 10-18.
 25. Hanagiri,T., Takenoyama,M., Yoshimatsu,T., Hirashima,C., Yoshino,I., Nakanishi,K., Nagashima,A., Nomoto,K., and Yasumoto,K. 1996.
Effects of interleukin-12 on in vitro culture with interleukin-2 of regional lymph node lymphocytes from lung cancer patients.
Cancer Immunol. Immunother., 43, 87-93.
 26. Kurakata,S., Kada,M., Shimada,Y., Komai,T., and Nomoto,K. 1996.
Effects of different inhibitors of 3-hydroxy-3 methylglutamyl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, pravastain sodium and simvastain, on sterol synthesis and immunological functions in human lymphocytes in vitro.
Immunopharmacology, 34, 51-61.
 27. Matsuzaki,G., Li,X.-Y., Ohyama,Y., and Nomoto,K. 1996.
Kinetics of serum granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) concentration and G-CSF receptor expression during G-CSF treatment of cyclophosphamide-treated mice.
Int. J. Immunopharmac., 18, 363-369.
 28. Hisadome,M., Fukuda,T., Matsuyuki,H., Ikeda,Y., and Nomoto,K. 1996.
Enhancement of in vivo production of IL-1 α and IL-6 in mice by Y-25510, a 1H-pyrazolo [3,4-b] pyridine-1-acetic acid derivative.
Int. J. Immunopgaramac., 18, 379-384.
 29. Li,T., Harada,M., Tamada,K., Abe,K., Ito,O., Takenoyama,M., and Nomoto,K. 1996.
The antitumor effect induced by local injections with interleukin-2 is diminished by combing with a local injection with mitomycin C.
Immunopharmac. Immunotoxic., 18, 497-509.
 30. Noda,K., Ohno,N., Tanaka,K., Kamiya,N., Okuda,M., Yadomae,T., Nomoto,K., and Shoyama,Y. 1996.
A water - soluble antitumor glycoprotein from *Chorella vulgaris*.
Planta Medica, 62, 387-484.
 31. Inoue,Y., Kawakita,S., Seki,K., Teruya,K., Mochizuki,K., Kato,M., Hashizume,S.,

Yasumoto,K., Nagashima,A., Nakahashi,H., Suzuki,T., Imai,T., Nomoto,K., and Shirahata,S. 1996.

Production of a recombinant human monoclonal antibody using a novel hollow fiber bioreactor system.

J. Fermentation and Bioengineering, 81, 466-469.