

# JSI Newsletter

## 学術集会開催にあたって

第24回学術集会会長・京都大学理学部  
村松 繁

今年の学術集会は11月29日(火)から3日間、国立京都国際会館へ皆様をお迎えして開かれる。私は学術集会会長としてだけでなく、学会の庶務幹事としての仕事もあり、その上、教室の新築移転の日程が重なってしまって、個人的には十分に働けそうもない。しかし、副会長には桂教授、内山教授、淀井教授と強力なメンバーが揃っており、しかも京都には免疫学研究者がたくさんおられるし、国際会館のスタッフはベテランばかりであるので、それらの方々の協力を得て、実りある楽しい学術集会を実現したいと思っている。

会の具体的な運営案はまだ固まっていない。昨年の12月に主な関係者が一度集まって概略を相談しただけだからである。ほぼ決まったことは次のようなことである。

1) 上に述べたような事情により、事務局を私の研究室に置くことは困難であるが、その理由だけではなく、もっとアクティブな所という意味も兼ねて、桂教授の研究室に本拠を構えることにした。所在地は次のとおりである。

○第24回日本免疫学会学術集会事務局  
(代表 桂 義元)

606-01 京都市左京区聖護院河原町53  
京都大学胸部疾患研究所免疫部門

TEL:075-751-3842/3845

FAX:075-751-4648

2) 会場はメインホールを除いて広い順に10室と、イベントホールを用いる予定である。このうち普通の会場は口演とワークショップに当て、ポスター展示と機器展示はイベントホールで行う。ポスター展示をした人は、ワークショップで短時間口演を行う。現在の時点では、示説に約600題、口演に約500題を見積もっている。ワークショップは、第19回(札幌)の2日目に行われたものの方式を踏襲し、これを3日間とも実施するつもりである。具体的にいえば、示説をする人は、その日の初めにポスターをイベントホールに展示しておき、午後の部が始まって間もなく所定の1時間はポスターの前において閲覧者とディスカッションし、その後6-7会場に分かれて、ワークショップ(3時間)に参加する。ワークショップの間は一般口演は行われない。

前回と前々回の学術集会で行われたようなスタイルでのシンポジウムを開くかどうかは未定である。時間的にはかなり無理がありそうなので、ワークショップに何らかの方策でシンポジウムの色彩を加味することも考えられるが、それらはこれからの検討課題である。

3) 地下鉄北山駅から会場まで、朝と夕方に専用バスを運行し、交通の便をはかる。

4) 演題申し込み締め切りは7月20日とする。

以上が、今年の学術集会について、現段階(2月末)でいえることである。6月には案内と演題募集を発送する。それ以降の経過については、次号のニューズレターで報告するつもりである。

## 第23回学術集会を終わって

第23回学術集会副会長・東北大学医学部細菌学教室

菅村 和夫

第23回学術集会は、東北大学の熊谷勝男教授を会長として、昨年11月17日から19日の3日間、仙台において開催された。10月には癌学会も仙台で開催され、立続けの仙台ということで、参加者の減少を危惧したが、一昨年を上回る2548名の参加者を得た。個々の発表をじっくりと聞く余裕もなかったが、参加者の方々からいただいた感想をも交え、ここに今学会を振り返ってみる。

演題はシンポジウム8テーマ計49題、一般口演439題、示説611題が出された。8テーマのシンポジウムということで、例年にないシンポジウム重視に映ったかもしれないが、今学会の大きな特徴は、これまであまり取り上げられなかった免疫学の新しいテーマをもシンポジウムの中に組み入れたことである。シンポジウム「脳と免疫」では、神経系と免疫系の関わりをサイトカインなどを基盤とした分子論まで掘り下げた研究成果が発表された。この分野は免疫と神経の相互作用という観点からばかりではなく、生命現象としての免疫系と神経系の類似性をも視野に入れた興味深いテーマであり、今後ますます注目されることが期待される。

「微生物スーパー抗原とその生物学的役割」も免疫学の新たな分野として捉えられる。ここでは新たなスーパー抗原の同定に加えて、細菌学、ウイルス性スーパー抗原による種々の感染症の修飾や川崎病などとの因果関係を示唆する報告もなされた。

上記シンポジウムの2テーマは、いずれも学会長の発案であるが、時機を得たホットな話題として今学会をもっとも特徴づけた企画であった。その他のシンポジウムにおいてもそれぞれ最新の研究が報告された。中枢性Tリンパ球のネガティブ、ポジティブ選択に関わる決定的な抗原提示細胞の性状やそれら細胞間認識の分子機構の解析も確実に進展している。B

リンパ球に関しては、その初期分化分子機構の実態、種々の遺伝子欠失マウスを用いた分化活性化制御分子の同定、自己抗原反応性クローンのアポトーシス現象、自己免疫疾患を誘発する特異的抗体分子の同定、さらにヒト、マウスにおける先天性Bリンパ球分化不全の原因遺伝子の同定とその機能的役割など、いずれも画期的な研究結果が報告された。

T、B抗原受容体、あるいはサイトカイン受容体を中心としたテーマでは、これら受容体サブユニットならびに受容体に会合する新たなシグナル伝達分子の同定とそれらを介したシグナル伝達ネットワーク機構に関する新知見が数多く出され、活発な討議が展開された。急速に発展している接着分子の免疫応答における役割も大きな話題の一つとなった。また近年ユニークな免疫系として注目されている粘膜免疫や胸腺外T細胞の分化もそれぞれ1つのテーマとして取り上げられ、粘膜や肝組織でのT、Bリンパ球分化活性化のメカニズムの全容ならびにそれらと疾患との関連性などについても報告された。一般演題の中にも独創的、画期的な発表が散見され、またシンポジウムと同様に活発な討議が展開されたセッションも多かったと聞いている。

今学会のプログラムでの特徴は、自己免疫に関する演題が昨年の110題から142題と大幅に増えたことである。また自己免疫以外の免疫疾患あるいは感染免疫などの *in vivo* の解析に関する研究もかなりの数になっている。これらは免疫学の進展が免疫疾患の解析を容易ならしめたためであると解することができる。まさに、免疫学研究が分子から個体に至るまで幅広く展開され、大きな花を開いた状態での学術集会という印象をもった。今後、この状態が維持され、ますます活発な免疫学会として運営されることを期待する。

## 免疫学会すべりだしの頃

京都医療技術短期大学学長

花岡 正男

かくして免疫学会は発足した、という経緯は、前号、村松繁君の一文に詳しい。1970年11月29日、名古屋市公会堂の壇上で、免疫学会会則を読み上げながら、やっと漕ぎ着けたとの想いと、これからが大変という危惧とが、頭のなかを交錯していた。

昭和40年代の初め、免疫学を専門に、と意気込む20~30代の研究者の活躍が目立ってきた。この人たちが将来安定して研究する器が要る。これにはどうするか。まず、研究会をつくり、これらをまとめて学会にする。それを背景に文部省科研費の特定研究などに参入、研究費の大幅な獲得で、国際的な研究者を育て、そうして各大学・研究所に免疫学の講座をつくる。

この戦略の第二歩めを踏み出した訳であった。

しばらくやって、北川正保君に任す「つなぎ」くらいの気持ちで事務局を引き受けたのが運のつき。準備期間も入れ16年間、免疫学会のお世話をつづける羽目となった。山村雄一会長が「睨み」を効かしていたからやってゆけたようなものである。

事務局最初の仕事は、役員を選出であり、会の組織を整えた上で、国際免疫学会連合(IUIS)に加入することである。発足翌月末、発起人による選挙で役員が選ばれ、開票に立ち会った北川正保、稲井真弥、内海爽、村松繁諸兄らと共に、わが家で飲んだ酒の美味しさは今でも忘れられない。

学会の形はできた。年が明けすぐに、トロントのIUIS事務局へ、英文会則、役員名、会員リストを送ることができた。ただ、既存の免疫学会がなかった我々としては、IUIS創立に年号で1年遅れ、創立メンバーになれなかったのは残念なことであった。

学会ができれば、次は学術集会の形。会則ではないが、「申し合わせ事項」として、「学術集会の発表に際し、討論に充分時間をとること」と銘記し、運営委員

会で討論を重ねた結果、当分の間は、演題発表20分、討論10分、シンポジウムなどは企画しないことを確認し、その線に沿って運営された。

この頃、それぞれ育ちの違う会員の多くは、お互いの背景に通じておらず、その意味でも討論は活発であった。ただ、会を重ね、互いに手の内がわかってくると、一部で座長が討論時間の消化に四苦八苦し、なかには20分を持って余す演者も出てくる始末。演題数の増加と共に、発表・討論時間が段階的に短縮されてきたのもやむを得ないところであったろう。

それぞれの発表に時間をゆっくりとれば、当然のこととして演題数は制限される。発足趣意書に「…免疫学研究者が一堂に会し」と謳った手前、むやみに会場も増やせない。会員であれば当然発表する権利があるとの意見も出たが、発表演題の質を高めるためには、すべての応募演題を採択するわけにはゆかなかった。

毎年、夏の盛りに、拡大運営委員会を開き、原稿用紙に手書きで1200字の、なかには、これでも研究者かと驚かされる誤字だらけの原稿を、朝から夕方まで、項目毎に区分けして、一項目2~4人がかりで目を通し、採否を決めた。不採用の方は、その理由を記して貰ったものを全員で再び目を通し、世話人(現在の総会会長)の収容できる演題数にまとめて、やっと終わりという次第。委員全員、芯の疲れる作業を第7回総会(1977年)まで毎年繰り返していた。その後しばらくの間は、原稿を拡大委員に予め郵送、読了・判定後に、委員会を開く形で、少しは真夏の苦行も軽減された。不採用の方は、京都に帰って委員のコメントの表現を和らげ、それから返送した。しばらくすると、何故落としたと電話のかかることもあり、気の重いことであった。

電話といえば、ファクシミリのない時代。抄録集発送後は電話のかかりづめで、その多くは自分の分が届かない(実はその会員が年会費を払い忘れ)という内容。当方、日本で有数の敬語表現の乏しい紀州弁で育った身であり、その日の気分で荒っぽい応答を重ねた。今に至り、この誌面を借りて、会員諸兄姉にお許しを願う次第である。

学会はつくれば必ず大きくなる。官吏におけるパーキンソンの法則のようなものである。

それにしても、免疫学会の発展はめざましいものであった。そのはつらつとしたエネルギーは、やがて第5回国際免疫学会開催へと結集してゆく。

## 免疫学と私

日本免疫学会名誉会員・熊本大学名誉教授

尾上 薫

私は昨年熊本大学を退き、年末に免疫学会では名誉会員にいただいたためか、「免疫学と私」という題で一文を依頼された。学会設立後24年、設立当時のからの会員も少なくなったので、余り「私」に拘らず、免疫学の爆発的進展が始まった1960年前後を中心に、日本免疫学会の成り立ちも入れて感想を記してみたい。

私が免疫学の仕事を始めたのは1958年頃であり、日本免疫学会発足の約15年前である。肺結核の空洞形成が菌体成分に対する遅延型アレルギーによるということを実験的に証明された故・山村雄一教授が、私たちがいた九大医学部医化学教室に教授として来られたことが契機となり、インスリンなどに対する抗体産生や、抗体の分画と生物活性などを主題に研究を始めた。蛋白化学に多少の経験があり、それを背景に免疫化学を勉強しながらほとんど独学に近かった。それほどに、この頃国内に免疫学研究者は少なく、しかも細菌学、病理学などに散らばっていた。私はその頃、ウサギの実験で同種皮膚感作抗体の存在を認めたが、それが当然と思い論文として発表もしなかった。情報の欠如とか大変迂闊なことであった。後年改めて確認して発表した1966年でも尚評価を受けた。これはウサギのレアギン(IgE)の感作活性の初めての検出であったのである。

免疫学には初めから興味を持ったが、遇々山村先生の発案で、石坂公成博士や同僚の故・北川正保君(後に阪大教授)と共に「免疫化学」(朝倉書店、1962年

初版)を執筆し、改めていろいろな文献を読み、Burnet、Talmage、Lederbergなどの抗体産生のクローン選択説、単一細胞培養によるNossalの実験などに興味を惹かれ、抗体については抗原特異性と抗体蛋白の構造との関係が一番の関心事であった。ともあれ、こうして当初から魅かれた免疫学を将来までも専攻しようと決めた。よい選択をしたと今でも思っている。

1962年に米国のRoswell Park Memorial Instituteに留学した。免疫学の爆発的な進展が始まった、ほぼその直後である。免疫グロブリンの基本構造、そのアイソタイプと生物活性などが次々に決められていた時期である。ちなみに、私はあまり手がけられていなかったIgM抗体の研究を始め、帰国後の仕事を含めてその生物活性と環状ペンタマー構造その他、基本的な分子性状を明らかにすることができた。そういう時期にミエローマ細胞/ミエローマ蛋白が抗体産生細胞/免疫グロブリンに相当することが確認され、それが次のIgの一次構造決定、可変部/定常部の発見への鍵となったのである。見事に一つのステップが次のステップを生み出している。遡ると1960年以前の3、40年も免疫学は、一見、低調にみえるが眠っていたのではなく、抗体蛋白の同定、細胞移入による遅延型反応の証明、移植とMHC、免疫寛容の発見等々が蓄積され臨界点に達して60年代の爆発となったのである。

一方、日本では60年代半ばになっても尚誘爆さへなかった。長い間、基礎免疫学への関心はきわめて薄かったというほかない。欧米とちがって学会はもちろん、研究グループさえ発生せず、医学部でさえ免疫学の現状が紹介されて研究への衝動を駆り立てられることは稀であった。私は1965年に帰国したとき、つくづくそういうことを思った。免疫に関心を持つ多くの分野の人が集って議論を交わしたい。一方、文部省科研の申請書に「免疫学」の枠もない。この二つの思いから、私は免疫学会の設立に関わり、その準備として同学の人たちと免疫化学シンポジウムの組織づくりに加わった。

学会設立の経緯については、村松繁教授が前号のニュースレターに記されたので重複を避けるが、山村雄一先生を初代会長として、日本免疫学会は水準

を高くという方針を守って年々発展し、早い時期から国際的に活躍する研究者も増加した。山村会長の卓抜な行動力と相俟って、もう一つの課題の研究費獲得についても1973年から78年にかけて免疫の特定研究班が成立、79年には科研に「免疫学」の枠が設けられた。

免疫の個々のコンポーネントとその働きは相当に解き明かされたが、生体内のシステムとしての免疫系の動的な働きはこれからの問題であろう。免疫病の解決もこれからである。日本の免疫学会が世代交代を重ねていつまでも若く力強く活動することを期待してやまない。

## 気になる研究

九州大学生体防御医学研究所

笹月 健彦

免疫システムの特徴の一つとして、高度の多様性 (diversity) をあげることができる。もちろん、この多様性確立の分子機構として、免疫グロブリン遺伝子とT細胞リセプター遺伝子の再構築がその基盤をなし、この多様性のゆえに、種々多様な病原微生物からの侵襲に対処し、感染防御が成立するわけである。

しかしながら一方では、この多様性をすべて利用して、いかなる抗原に対しても免疫応答をすると、ある抗原に対しては個体が傷害され死滅することが知られている。種を構成する個体間に、この免疫応答に関して個体差がなく、つまり多型性 (polymorphism) がみられず、monomorphicであるとすると、どの個体も同じような免疫応答を示すことによって、あるいは同じように免疫応答しないことによって個体が傷害され、あるたった一種類のウイルスによって、その種が絶滅の危機にさらされることになるであろう。それぞれの生物種にとっては、その種を構成する個

体間に、免疫応答の仕方に遺伝的差異を有することが重要なようにみえる。免疫応答することが個体に不利だとすると、集団の中に免疫応答しない個体が存在して生きのびることになるであろうし、またその逆もありうることになる。もちろん淘汰は遺伝子や集団に直接働くものではなく個体に働くわけだが、この個体における淘汰を通して、特定の遺伝子や集団が存続することになり、見かけ上、遺伝子や集団のレベルで淘汰が働いたようにみえる。いずれにせよ、免疫応答に関して多型性に富むことがその生物種にとっては重要であるようにみえる。免疫応答の多型性の分子的基盤は、いうまでもなく主要組織適合抗原系 (MHC) にみられる多型性である。HLA分子の抗原結合部位に観察される塩基変異は synonymous な変異ではなく、アミノ酸の変異をもたらすような nonsynonymous な変異の方が多という Neiらの報告は、HLAの多型性成立に正の選択が働いたことを示唆している。HLA-DRの対立遺伝子数が60を超えることが多型性の程度を端的に示しているが、それだけではなく、MHCクラスII遺伝子としてDRの他にDP、DQが存在し、しかもDRβ鎖と比較してDQβは細胞内ドメインのアミノ酸が8個少なく、DPβ鎖に到っては細胞内ドメインを欠くなど、シグナル伝達を介した免疫制御を考える上で provocative な知見が蓄積されつつある。さらに、たとえば100個に達する多数の対立遺伝子を有するHLAクラスI遺伝子群A、B、Cとの相互作用をも考えると、免疫応答のパターンは著しく高度の多型性を示すと推測される。このMHCにみられる高度の多型性こそが免疫応答という観点からの種の存続を保障しているようにみえる。

ところがここに大きな問題が提示された。たとえばシリアンハムスターはMHC遺伝子は1個だけで、しかも monomorphic であるという。あるいはラットはマウスと異なりMHCの多型性の程度はごく限られており、著しく小さい。しかしながらこれらの種は存続していく上で、とくに不都合であるようにみえないではないかという問題である。

Hammerling のグループは最近、細胞質から endoplasmic reticulum へのペプチドの輸送に関わるTAP遺伝子の機能について解析した結果、ヒトやマウス

のようにMHCの多型性が著しく高度であるものでは、TAP遺伝子の機能的多型性は認められないのに対し、ラットのように、MHCの多型性そのものが著しく限られているものでは、TAPが多型性を示し、ペプチドの輸送に著しい個体差が存在するという。つまりラットではMHCとペプチドの結合に関しては個体差は小さいが、availableなペプチドに大きな個体差が存在することにより、結果として免疫応答性に個体差がもたらされることになるわけである。さらに興味深いことにはTrawsdaleからの私信によると、あのMHCが monomorphic であるシリアンハムスターにおいては、このTAP遺伝子が機能的多型性を示し、ここでもやはり、免疫応答性に多型性を出現させているのである。

いろいろな生物種が、免疫応答の各ステップに多型性を出現させることによって、結果的には、免疫応答性に著しい多型性を出現させている様子はたいへん興味深いものがある。

このほか抗原侵入から免疫応答までの別のステップに多型性を有する生物種も存在するかも知れない。これらの全貌の理解が、免疫制御の理解と、その応用による免疫応答の自由な人為的制御を可能にすると期待され、注目すべき課題である。

## 免疫機能分子とその将来

【第5回 Leucocyte Typing Conference】から

Dana-Farber 癌研究所

森本 幾夫

1993年11月4～7日まで、ボストンにて「第5回 Leucocyte Typing Conference」が開かれた。世界の500以上の施設が1450もの抗ヒト単クローン抗体を用いて、150以上のリンパ球表面分子の解析を行った。従来の78CDに加えて新たに48のCD cluster が加えられた。今回、私は「Activation antigen panel」の chairmanをつとめたが、このワークショップにはT細胞関係の免疫機能分子が多く見受けられた。

そのトピックスを拾ってみるとアポトーシスに重要な役割を果たしている TNF-R族の Apo-1/FasがCD95と命名され、従来悪性リンパ腫の分類に用いられていたCD70がこれもTNF-R族のT細胞活性分子のCD27のリガンドであることが明らかとなった。CD70もCD40リガンドや、長田らにより報告されたCD95リガンド同様にTNF族に属する分子である。その他、T細胞 costimulation 分子の代表であるCD28/CTLA-4リガンドのB7はCD80と名付けられたが、CD40リガンドは抗体が1つしか存在しないのでCDの命名は見送られた。また、直前にバリで開かれた「第8回ソングャルトエイズ会議」にてバスツールのHoranessian 博士らが発表したCD26がHIVウイ

### PRELIMINARY NOTICE

日本免疫学会も正式メンバーであるアジア・オセアニア免疫学会連合から、下記のような案内が参りました。参加希望の方は、直接、お問い合わせください。

Combined inaugural meeting of the Federation of Immunological Societies of Asia/Oceania(FIMSA) and the 14th annual scientific meeting of the Australasian Society for Immunology to be held in the Adelaide Convention Centre, Adelaide, South Australia, Australia, from the 1st to 6th of December,1996.

Further enquiries can be directed to Dr. Lindsay Dent, Dept. of Microbiology and Immunology, University of Adelaide, North Tce., Adelaide, South Australia, AUSTRALIA,5005, Telephone 618 303 4155; FAX 61 8 303 4362.

ルス感染の cofactor であるというニュースが世界のメディアから流されたためか、CD26も注目が集まった。

CD26は私の研究室が精力を注いできた分子の1つであるが、この場を借りて少し紹介したい。

CD26は110KDの糖蛋白でDipeptidyl peptidase IVという酵素を含む。この酵素はN末端から2番目のプロリンのペプチド結合を切ることで知られる。CD26はCD4 memory T細胞に選択的に表現されるが、腎、肝などにも分布している。我々が開発した抗CD26抗体の抗IF7はT細胞のmemory抗原への反応性を抑制することから、CD26はT細胞memory機能に重要であることが予測される。T細胞は抗CD3抗体のみでは増殖できないが、抗CD26抗体(IF7)を抗CD3抗体とクロスリンクすると、強い増殖およびIL-2産生を誘導でき、CD2、CD28のようにcostimulation分子の1つと考えられる。cDNAから予想されるCD26は766個のアミノ酸からなるII型膜蛋白であるが、我々はCD26cDNAをJurkat T細胞にtransfectし、発現させ、因相化抗CD26および抗CD3抗体で刺激したところ、多量のIL-2を産生し、CD26がT細胞活性化に重要であることを証明した。CD26の細胞質ドメインは小さく、他のシグナル伝達分子との会合が考えられるが、予測どおりCD26はCD45と会合していた。実際、CD26とCD45との相互作用によりCD3と鎖のチロシンリン酸化の増加が観察される。次に部位特異的変異によりDPPIV活性の欠損したcDNAを作製し、そのtransfectantを樹立して同様に刺激したところ、この変異株は野生株と比較すると刺激によりほとんどIL-2を産生せず、DPPIV酵素活性がT細胞活性化に重要であることも明らかとなった。transfectantを抗CD26抗体で免疫沈降させたところCD26の110KDバンド以外に43KDバンドも共沈する。この43KD分子もシグナル伝達を司る分子の候補であるが、この分子を分離精製してアミノ酸配列を決定したところ、プリン代謝にかかわるadenosine deaminase (ADA)であった。さらにADAは、細胞外ドメインのみの組み換えCD26に直接結合することから、CD26はADA結合蛋白であることが証明された。プリン代謝酵素であるADAは、その欠損症が小児において重症免疫不全症を示すことから免疫

機能における役割が注目されていたが詳しいメカニズムは明らかでなかった。T細胞活性化に重要な役割をもつCD26がADA結合蛋白であるという結果は、ADA欠損症の免疫不全の本態を探る意味でも重要である。AIDS患者ではCD4細胞が減少する以前にmemory抗原への反応性が低下することが知られているが、CD26+T細胞はmemory抗原に選択的に反応するサブセットで、AIDS初期でCD26+T細胞がCD4細胞減少前にすでに低下するという最近の報告は上記の所見をよく説明する。バスターのCD26がHIV infectionのcofactorという仮説および今まで得られたCD26の結果を考慮すると、CD26はT細胞機能を調節する鍵となる分子といえよう。T細胞上の免疫機能分子であるCD28/CTLA-4、CD95およびCD40リガントとそのcounter-receptorとの相互作用と、costimulation、anergy、apoptosis誘導の機序が現在大きなトピックとして多くの免疫学者の注目を集めている。種々の単クローン抗体、サイトカインなどのbench productsが実際ベッドサイドで用いられているが、CD26を含めて上記の免疫機能分子およびそのリガントの機能と構造の分析は、免疫疾患、移植、癌、感染症などへの治療手段として、これらのbench products(抗体、soluble分子、遺伝子)は、遺伝子治療を含めてベッドサイドに用いることができるので、臨床面でも新しい治療法、診断法の開発として、非常に重要なインパクトを与えるであろう。例えば、CTLA-4 fusion蛋白は、マウスで自己免疫病、臓器移植治療モデルに用いられ、またB7をTumor細胞に遺伝子移入で発現させ、癌特異的killer T細胞を活性化することで癌治療に用いようとする試みがあり、両者とも良好な結果が得られている。さらにCD40リガントを検索することによりIgM増加を伴う免疫不全症の確定診断も可能となった。今後、日本でも多くの方々がこの領域にinvolveされ、bench productsから新しい治療法、診断法が生み出されることを期待したい。

なお、「第6回 Leucocyte Typing Conference」は、3年後に大阪大学・岸本忠三教授が会長として大阪で開催される予定である。

## 免疫系のストレスとウイルス感染

京都大学ウイルス研究所  
淀井 淳司

代表的なリンパ球活性化抗原 IL-2R $\alpha$ 鎖 (Tac)/CD25と低親和性 IgE 特異 Fc $\epsilon$  RII/CD23は、それぞれHTVL-1・EBVの感染によりT・Bリンパ球に異常発現する。IL-2R $\alpha$ 鎖 (Tac)誘導因子として報告されたADF(ATL-derived factor)は、EBV感染でのFc $\epsilon$  RII/CD23の発現にも関与し、cytokine様の諸機能を持ち、種々のストレスで誘導される抗ストレス蛋白であり、活性酸素などの酸素ストレスに対する防御因子である。【感染症】【免疫系のストレス】【細胞の生と死】は、エイズの例をみるまでもなく互いに緊密に関連した命題である。Hans Selye以来の、ストレス(Stress)という余りに流通した用語を持ち出すことは躊躇もあるが、分子・細胞生物学を基礎に免疫系のストレスを再考することは、他の生体情報系との相互関係を解明する積極的な視点である。

### 免疫系のストレス

#### 1) 酸素ストレスとレドックス制御機構

好気性生物は、酸素を利用して生合成・エネルギー代謝に用いるが、同時に外環境からの酸素や生体内で産生される活性酸素・ROI(Reactive Oxygen Intermediate)による変性傷害に曝されている。レドックス制御機構は、酸素ストレスから細胞内諸オルガネラを防御するしくみであるのみならず、免疫系を含めた高次生体情報伝達系構成細胞のシグナル伝達や生と死の制御に密接に関係している。

#### 2) 細胞内レドックス制御機構

##### a) ADF/チオレドキシシン(TRX)系とグルタチオン(GSH)系

生体のレドックス制御には、従来知られたグルタ

チオン(GSH)系と共に、ADF/TRX系が重要な役割をもっている。ADFは動植物に広く存在するチオール基還元補酵素 thioredoxin (TRX)のヒトホモログである。この ADF/TRX はNADPH 依存性にTRX reductase を介してチオール基の酸化還元反応を触媒し、種々の酵素・膜蛋白・転写因子などの標的分子の活性を維持する。ADF/TRX 自身の発現は種々の刺激や酸化ストレスで誘導・増強され、その遺伝子制御部位にはH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、UV、重金属などのレスポンス配列が存在し、その遺伝子発現に重要な役割を担っている(Taniguchi Y et al.)。HIV感染におけるT細胞の細胞死にも、GSHやADF/TRX低下による酸素ストレスの関与が考えられている。GSHの前駆体であるシステインの細胞内への取り込みが細胞外ADF/TRXによって促進されることから、レドックス依存性トランスポートシステムが存在することが見いだされている(Iwata et al.)。

##### b) ADF/TRXの細胞外機能

ADF/TRXはシグナルペプチドを持たない13KDの球状蛋白であるが、細胞外や血清中にも存在し、3B6-IL-1、ECEP(esinophile cytotoxicity enhancing factor)、MP6-BCGF、EPF(early pregnancy factor)などの名称で報告されていた活性因子と同一である。ADF/TRXとTRX reductaseは細胞膜などに存在するが、種々の刺激・酸化ストレスで細胞外に放出される。IL-1、HSPs、SODなどシグナルペプチドを持たない物質の放出機構と同様に、古典的シグナル仮説では説明できない。大腸菌での蛋白移送に関与するSec蛋白系に、TRXやそのホモログのPDI(protein disulphide isomerase)が存在し、チオール基の酸化還元を介した蛋白高次構造の変化が、膜通過の重要な機序となることは示唆的である。また、細胞外ADF/TRXがTNF $\alpha$ や抗Fas抗体、さらにH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>などによる細胞死を防御する作用が明らかになったが、リンパ組織では樹状細胞や活性化マクロファージに強発現しているため、免疫系への酸化ストレスを防ぐ防御機構に関与するものと考えられる。

##### c) ADF/TRXの細胞内機能

原核生物のTRXは、歴史的にはribonucleotide reductaseの補酵素として細胞増殖に必要とされていたが、動物細胞でのADF/TRXにはより広範な細胞



内機能が明らかになりつつある。

転写因子の関与する遺伝子発現調節へのADF/TRXの関与については、jun/fos複合体のAP1 site結合反応、NF $\kappa$ B系の活性化・DNA結合へのTRXの働きが知られている。TRXの作用点の特定は今後の問題であるが、最近、ADF/TRXが紫外線照射のようなストレスで核内移行する知見が得られたが、NF $\kappa$ B/relファミリーやHSPs、ステロイドホルモンやレチノイドレセプター(RXR/RARs)などの細胞質・核内移行現象に、レドックス制御機構が深く関与する可能性を推測させる。

酸化ストレスは膜のチロシンリン酸化酵素にも強い影響を与える。免疫学関連では、私たちは過酸化水素などによる酸化ストレスが、リンパ球のLcK蛋白のチロシンリン酸化を数分以内に引き起こすことを見だし(Nakamura et al, 1993)、名大の中島泉研究室では塩化水銀による酸化ストレスでもリン酸化反応とリンパ球増殖反応を誘起することを報告している。炎症・感染・アレルギー反応などの場で、酸化ストレスが直接シグナル伝達回路に直接的影響を与えることは、免疫系の異常活性化や免疫不全の機序にもつながるかも知れない。

### 3)細胞死と酸素ストレス

ウイルス感染によるリンパ球活性化異常にレドックス制御機構の破綻が関係することは、HTLV-1によるATL発症機構で推測されていたが、EBVによるBリンパ球の芽球化やHIVによるTリンパ球の細胞死にもADFの関与したレドックス制御異常が関与する。感染の遷延するレトロウイルス感染症などでは、個体と細胞はストレス状態になるといえる。HIV感染症でのT4リンパ球の喪失は、TNF $\alpha$ などのcytokineやHIV遺伝子産物の持続的刺激による細胞内ROI蓄積によるNF $\kappa$ B系の異常活性化が、細胞内GSHやADF/TRXの低下と細胞死との議論もあり、NAC(N-acetyl cysteine)療法の根拠となっているHTLV-1感染細胞では、ADF/TRX系のインヒビターでもあるレチノイドや酸化ストレスによる細胞死が容易に誘導される。ATLのような発癌や、自己免疫様過程を特徴としたHTLV関連症候群の発症

に、ウイルス感染による酸化的ストレスとレドックス制御異常の関与も考えられる。

酸化ストレスにもっとも曝されている細胞内小器官であるミトコンドリアの構成蛋白BCL-2遺伝子産物が、抗酸化ストレス機能を有することは(Cell 75:241-252,1993)、発癌と細胞死、免疫異常がレドックス制御機構を介して表裏一体であるとの見方を指示する知見である。

### 情報伝達異常とストレス

酸化ストレスが、細胞傷害作用のみならず、情報伝達機構とのクロストークを介して、あるいはそれ自体シグナルとして細胞活性化を制御することから、免疫系のレドックス調節機構の重要性は明らかである。紫外線・NO $x$ などによる酸化ストレスは、金属アレルギーなどを含むアレルギー性疾患や免疫疾患の発症機序にも関係するかも知れない。また、calcineurinを介した免疫抑制薬CsA、FK506などの作用機構にレドックス制御やストレス反応の関与も示唆されている(Furuke et al.)。

もし、個体・細胞レベルのストレスの概念を拡張して、高次の情報伝達系一般のひずみとしてストレスを理解するなら、免疫系のストレスを如何に制御するかが、新しい免疫制御の基本的理念の一つになるだろう。

### 【Reference】

- 1) Mitsuhiro Matsuda, et al. J. Immunol., 47:3837-3841, 1991
- 2) Junji Yodoi and Takashi Uchiyama. Immunol. Today (Review), 13:405-411, 1992.
- 3) Takashi Okamoto, et al. International Immunol., 4:811-819, 1992.
- 4) Kazuhiro Nakamura, et al. Oncogene., 8:3133-3139, 1993.
- 5) Hajime Nakamura, et al. Immunol. Letter. in press.
- 6) Keiizo Furuke, et al. J. Immunol. in press.
- 7) Satoshi Iwata, et al. J. Immunol. in press.

## international immunology

Volume 6 Number 1 January 1994

## CONTENTS

F. M. Raaphorst, E. Kaijzel, M. J. D. van Tol, J. M. Vossen, and P. J. van den Elsen	Non-random employment of V <sub>β</sub> 6 and J <sub>β</sub> gene elements and conserved amino acid usage profiles in CDR3 regions of human fetal and adult TCR β chain rearrangements	1
S. Di Fabio, I. N. Mbawuiké, H. Kiyono, K. Fujihashi, R. B. Couch, and J. R. McGhee	Quantitation of human influenza virus-specific cytotoxic T lymphocytes: correlation of cytotoxicity and increased numbers of IFN-γ producing CD8 <sup>+</sup> T cells	11
D. Haasner, A. Rolink, and F. Melchers	Influence of surrogate L chain on D <sub>H</sub> J <sub>H</sub> -reading frame 2 suppression in mouse precursor B cells	21
D. J. Izon, J. D. Nieland, D. I. Godfrey, R. L. Boyd, and A. M. Kruisbeek	Flow cytometric analysis reveals unexpected shared antigens between histologically defined populations of thymic stromal cells	31
K. Johansson, M. Sigvardsson, and T. Leanderson	Transcriptional regulation of immunoglobulin gene expression by anti-Ig	41
H. Hirano, G. R. Sreaton, M. V. Bell, D. G. Jackson, J. I. Bell, and R. J. Hodes	CD44 isoform expression mediated by alternative splicing: tissue-specific regulation in mice	49
U. Nelß and K. Reske	Non-coordinate synthesis of MHC class II proteins and invariant chains by epidermal Langerhans cells derived from short-term <i>in vitro</i> culture	61
S. Andjelić, J. Drappa, E. Łacy, K. B. Elkon, and J. Nikolić-Žugić	The onset of Fas expression parallels the acquisition of CD8 and CD4 in fetal and adult αβ thymocytes	73
B. Walcheck and M. A. Jutila	Bovine γδ T cells express high levels of functional peripheral lymph node homing receptor (L-selectin)	81
H. Iwata, T. Nagano, K. Toyooka, H. Hirose, T. Hamaoka, and H. Fujiwara	Suppression of allograft responses by combining alloantigen-specific <i>i.v.</i> pre-sensitization with suboptimal doses of rapamycin	93
K. L. Schreiber, M. P. Bell, C. J. Huntoon, S. Rajagopalan, M. B. Brenner, and D. J. McKean	Class II histocompatibility molecules associate with calnexin during assembly in the endoplasmic reticulum	101
D. A. Leberman, M. J. Park, S. Hansen-Bundy, and A. Pandya	Mechanism for transforming growth factor β regulation of α mRNA in lipopolysaccharide-stimulated B cells	113
A. R. Gottschalk, C. L. McShan, R. Merino, G. Nuñez, and J. Quintáns	Physiological cell death in B lymphocytes: I. Differential susceptibility of WEHI-231 sublines to anti-Ig induced physiological cell death and lack of correlation with <i>bcl-2</i> expression	121
G. Benichou, E. Fedoseyeva, C. A. Olson, H. M. Geysen, M. McMillan, and E. E. Sercarz	Disruption of the determinant hierarchy on a self-MHC peptide: concomitant tolerance induction to the dominant determinant and priming to the cryptic self-determinant	131
S. Narumiya, Y. Abe, Y. Kita, K. Miyake, K. Nakajima, T. X. Watanabe, Y. Oka, H. Sugiyama, H. Yagita, K. Okumura, T. Hamaoka, and H. Fujiwara	Pre-B cells adhere to fibronectin via interactions of integrin α5/αv with RGDS as well as of integrin α4 with two distinct V region sequences at its different binding sites	139
S. Mori, K. Goto, F. Goto, K. Murakami, S. Ohkawara, and M. Yoshinaga	Dynamic changes in mRNA expression of neutrophils during the course of acute inflammation in rabbits	149
M. K. Gately, R. R. Warrior, S. Honasoge, D. M. Carvajal, D. A. Faherty, S. E. Connaughton, T. D. Anderson, U. Sarmiento, B. R. Hubbard, and M. Murphy	Administration of recombinant IL-12 to normal mice enhances cytolytic lymphocyte activity and induces production of IFN-γ <i>in vivo</i>	157

**international immunology**

Volume 6 Number 2 February 1994

**CONTENTS**

J. T. Pingel, E. D. Cahir McFarland, and M. L. Thomas	Activation of CD45-deficient T cell clones by lectin mitogens but not anti-Thy-1	169
M. Kubo, R. L. Kincaid, D. R. Webb, and J. T. Ransom	The Ca <sup>2+</sup> /calmodulin-activated, phosphoprotein phosphatase calcineurin is sufficient for positive transcriptional regulation of the mouse IL-4 gene	179
F. Brombacher, T. Schäfer, U. Weissenstein, C. Tschopp, E. Andersen, K. Bürki, and G. Baumann	IL-2 promoter-driven <i>lacZ</i> expression as a monitoring tool for IL-2 expression in primary T cells of transgenic mice	189
J. D. Hayball, J. H. Robinson, R. E. O'Hehir, A. Verhoef, J. R. Lamb, and R. A. Lake	Identification of two binding sites in staphylococcal enterotoxin B that confer specificity for TCR V <sub>β</sub> gene products	199
Y.-J. Guo, S.-C. Lin, J.-H. Wang, M. Bigby, and M.-S. Sy	Palmitoylation of CD44 interferes with CD3-mediated signaling in human T lymphocytes	213
R. Bragado, A. García, M. A. Treviño, C. Vilches, and J. A. López de Castro	Allelic polymorphism in the coding region of human TCR C <sub>α</sub> gene and characterization of structural variability in the α chain constant domain	223
R. L. Mosley, M. Whetsell, D. Stickney, L. Whetsell, F. V. Schaefer, K. S. Miller, and J. R. Klein	Phenotype and TCRγδ variable gene repertoire of intestinal intraepithelial lymphocytes in wild mice ( <i>Mus musculus domesticus</i> ): abundance of V <sub>γ</sub> 1 transcripts and extensive δ gene diversity	231
S. Vukmanović, S. C. Jameson, and M. J. Bevan	A thymic epithelial cell line induces both positive and negative selection in the thymus	239
B. Stockinger and B. Hausmann	Functional recognition of <i>in vivo</i> processed self antigen	247
Y. Takamiya, C. Schönbach, K. Nokihara, M. Yamaguchi, S. Ferrone, K. Kano, K. Egawa, and M. Takiguchi	HLA-B*3501-peptide interactions: role of anchor residues of peptides in their binding to HLA-B*3501 molecules	255
U. G. Strauch, A. Lifka, U. Goßlar, P. J. Kilshaw, J. Clements, and B. Holzmann	Distinct binding specificities of integrins α4β7 (LPAM-1), α4β1 (VLA-4), and αELβ7	263
A.-M. Sponaas, P. D. Tomlinson, J. Antoniou, N. Auphan, C. Langlet, B. Malissen, A.-M. Schmitt-Verhulst, and A. L. Mellor	Induction of tolerance to self MHC class I molecules expressed under the control of milk protein or β-globin gene promoters	277
E. Sadovnikova, X. Zhu, S. M. Collins, J. Zhou, K. Voudsen, L. Crawford, P. Beverley, and H. J. Stauss	Limitations of predictive motifs revealed by cytotoxic T lymphocyte epitope mapping of the human papilloma virus E7 protein	289
B.-Y. Wei, K. Schreiber, J.-M. Buerstedde, M. Bell, A. Nilson, C. Huntoon, C. Chase, and D. J. McKean	Substitution of class II α chain polymorphic residues defines location of A <sub>β</sub> <sup>k</sup> serologic epitopes and alters association between αβ and II polypeptides	297
M. L. Fahnestock, J. M. Dadgarl, M. McMillan, and P. J. Bjorkman	Phosphatidyl inositol-linked forms of a murine class I MHC molecule expressed on Chinese hamster ovary cells retain peptide binding capability and alloreactivity	307
J. A. Rehmann and T. W. LeBien	Transforming growth factor-β regulates normal human pre-B cell differentiation	315
M. M. Abu-hadid, H. Fuji, and A. K. Sood	Alternatively spliced MHC class I mRNAs show specific deletion of sequences encoding the extracellular polymorphic domains	323
K. Leijon, B. Hammarström, and D. Holmberg	Non-obese diabetic (NOD) mice display enhanced immune responses and prolonged survival of lymphoid cells	339

## ○日本免疫学会役員名簿 (各五十音順)

会 長:菊地浩吉(1994年末まで)

理 事:菊地浩吉、熊谷勝男、白井俊一、高月 清、野本亀久雄、平野俊夫、淀井淳司  
(1994年12月末まで)

奥村 康、笹月健彦、多田富雄、谷口 克、濱岡利之、本庶 佑、村松 繁(1996年12月末まで)

監 査:尾上 薫、吉田孝人(1994年末まで)

庶務幹事:村松 繁

会計幹事:奥村 康

国際交流幹事:笹月健彦、多田富雄

各種委員会委員:(○:委員長、\*:アドバイザー)

賞等選考委員会:○菊地浩吉、岸本忠三、笹月健彦、高月 清、徳永 徹(1996年12月末まで)

会則・学会運営検討委員会:上出利光、奥村 康、○笹月健彦、鈴木 元、高津聖志、谷口 克、  
西川伸一、平野俊夫、淀井淳司、渡辺 武(1996年12月末まで)

標準化委員会(総括委員長 増田 徹、委員長顧問 右田俊介)

抗血清:岡田秀親、高橋利忠、増田 徹

DNA:清水 章、高橋守信、吉開泰信、\*木村彰方

サイトカイン:笠倉新平、\*小長谷昌功、\*松島綱治

実験機器:石川博通、山元 弘

培養細胞:中内啓光、藤原大美、養和田 潤

実験動物:藤原道夫、宮坂昌之、\*早川純一郎

(1996年12月末まで)

出版委員:奥村 康、岸本忠三、笹月健彦、○多田富雄、高津聖志(JSI Newsletter 編集長)、竹森利忠、

谷口 克、西川伸一、濱岡利之、本庶 佑、宮坂昌之、村松 繁、渡辺 武、\*新井賢一、

\*谷口維昭

(1996年12月末まで)

「JSI Newsletter Vol.2, No.1」をお届けします。

昨年の秋に創刊号を発行してから、その後の学会や研究会などで、お読みいただいている先生方から声をかけられることが多くなりました。「読んだよ!」とだけ言ってくださる先生、短い言葉の中にも的確にその印象をお話くださる先生…。前号にも書きましたが、お読みいただくよう引き続きお願いするしかありません。更に、忌憚のないご意見などお寄せいただければ嬉しく思います。

本紙発行のために、貴重なお時間を割いていただいた他の編集委員の先生方、また限られた時間の中でご執筆をいただいた先生方に、改めて深謝いたします(高津)。

●お詫びと訂正●(JSI Newsletter Vol.1 No.1)の4ページに重大な誤りがございましたので、ここにお詫びし、訂正いたします。  
「日本免疫学会」運営委員のお名前の中に「尾上 薫先生」を掲載せず、そのまま発行してしまいました。尾上先生、村松先生をはじめ、関係の先生方にはご迷惑をおかけいたしました。今後はこのようなことを起こさぬよう、徹底したチェック機関を設ける所存です(JSI Newsletter 編集室)。

発行 日本免疫学会 606 京都市左京区北白川通分町 京都大学理学部動物学教室内

編集 高津聖志(東大・医科研) / 笹月健彦(九大・生医研) / 熊谷勝男(東北大・術) / 村松 繁(京大・理)

1994年4月1日発行 Printed in Japan