

ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会：The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 10 No. 1 (通巻19号) 2005

目次

第12回日本免疫毒性学会学術大会(予告2) … 1	帝京大学 大沢基保
新規アレルゲンデータベースAllergen Database for Food Safety (ADFS) について …… 2	国立医薬品食品衛生研究所 中村亮介、手島玲子 高木加代子、澤田純一
第19回世界アレルギー学会議旅行記 …… 4	(独)国立環境研究所 藤巻秀和
低濃度揮発性化学物質によるHPA軸の変動と免疫機能 …… 5	大阪府立大学 佐々木文彦 (独)国立環境研究所 藤巻秀和
ImmunoTox Letter バックナンバー …… 7	
免疫毒性試験プロトコルバックナンバー …… 11	

第12回日本免疫毒性学会学術大会(JSIT 2005) (予告2)

第12回日本免疫毒性学会を下記の要領で開催致しますので、ご案内申し上げます。

日 時：2005 (平成17) 年 9月20日(火) ~21日(水)
会 場：東京大学・弥生講堂 (東大農学部正門横)
東京都文京区弥生1-1-1 東京大学農学部内
(Tel. 03-5841-8205)
(交通：東京メトロ南北線：東大前下車 徒歩2分)
共 催：日本薬学会、日本トキシコロジー学会
協 賛：日本産業衛生学会/アレルギー・免疫毒性研究会
主テーマ：免疫毒性研究の展開—個体、細胞、分子のクロストーク

プログラム：

特別講演

- 1) Dr. R.H. Pieters (オランダ、ユトレヒト大)
"Immunotoxicology of therapeutics associated with allergy and autoimmunity"
- 2) 森本 兼曩 (阪大院・医)
「職業・環境関連のアレルギー・免疫毒性の予防システム」

基調講演 大沢 基保 (帝京大・薬)
「免疫毒性研究2005—免疫毒性の統合的解釈を目指して」

シンポジウム1 「ナノ粒子と免疫系」
オーガナイザー：藤巻 秀和 (国立環境研)
別府 正敏 (東京薬大・薬)

- 1) 小林 隆弘 (国立環境研) 環境ナノ粒子の健康影響 <仮題>
 - 2) 小池 英子 (国立環境研) 粒子状物質が免疫系に及ぼす影響と酸化ストレス作用
 - 3) 丸山 一雄 (帝京大・薬) ナノテク医薬品(リポソーム製剤)と免疫系
 - 4) 土井 邦雄 (東大院・農) 脳心筋炎ウイルス感染症と免疫系
- シンポジウム2 「In Vitro Immunotoxicology」
オーガナイザー：大槻 剛己 (川崎医大)、
大塚 文徳 (帝京大・薬)
- 1) 出原 賢治 (佐賀大院・医) インターロイキン4/13とダイオキシンとのクロストーク
 - 2) 大槻 剛己 (川崎医大) アスベストの免疫担当細胞への影響
 - 3) 足利太可雄 (資生堂・安全性/分析センター)
坂口 齊 (花王・安全性評価研究センター)
THP-1細胞(ヒト単球由来)による感作原性のスクリーニング系
 - 4) 手島 玲子 (国立衛研) マスト細胞からのケモカイン遊離並びにバイオマーカーの探索
- ワークショップ 「これからの免疫毒性」
オーガナイザー：澤田 純一 (国立衛研)、
牧 栄二 (財安評センター)

(演者)

上田 志朗 (千葉大院・薬)
野原 恵子 (国立環境研)
相場 節也 (東北大院医)
中村 亮介 (国立衛研)

一般演題 口頭発表およびポスター発表。口頭発表は一演題あたり発表10分、討論5分の計15分の予定です。液晶プロジェクター1台を用意します。ポスター展示発表は第2日目の昼前後になる予定ですが、演題数により口頭発表でお願いする場合があります。

懇親会：9月20日(火) 18:00~、
学生会分館(東大赤門横)

参加申込：

参加費：一般会員/予約5,000円(当日7,000円)
学生会員/予約3,000円(当日4,000円)
非会員/予約8,000円(当日10,000円)

懇親会費：予約5,000円(当日6,000円)

申込は、所定(会員には郵送済み)または一般の振替用紙に氏名(会員は会員番号)、要旨送付先住所および参加費の明細(参加費、懇親会費など)をご記入の上、下記宛に1名ずつお振込み下さい。振替の受領証を参加費等の領収書とさせていただきます。(予約申込の締切は8月20日(土)です)。

振込先：(口座番号) 00250-1-79276
(加入者名) 第12回日本免疫毒性学会大会

大会事務局：

第12回日本免疫毒性学会・大会事務局
〒199-0195 神奈川県津久井郡相模湖町寸沢嵐1091
帝京大学薬学部 衛生薬学講座内
Fax: 0426-85-0072 Tel: 0426-85-3753
E-mail: jsit-sec@pharm.teikyo-u.ac.jp
ホームページ: <http://jsit2005.umin.ne.jp/>

新規アレルゲンデータベースAllergen Database for Food Safety (ADFS) について

中村亮介、手島玲子、高木加代子、澤田純一
国立医薬品食品衛生研究所・機能生化学部

1. はじめに

遺伝子組換え食品の安全性を調べる際、対象となる農作物に新規に導入される組換えタンパク質のアレルゲン性予測の一環として、既知タンパクアレルゲンとの相同性検索が求められている。この目的のためには、多くのアレルゲンのアミノ酸配列、特にB細胞エピトープ配列に関する情報を集積・整理し、自由に検索・解析できるデータベースの存在が必要不可欠である。このような機能を目指したアレルゲンデータベースはすでにいくつか存在するが、どれも十分とは言い難かった。

今回我々は、既存の各種データベースや一次文献の情報を集積し、アレルゲン名・カテゴリー（花粉・ダニ・動物・カビ・昆虫・食物・ラテックス・その他）・キーワード（動物種・一般名等）およびアミノ酸配列等により検索可能な新規アレルゲンデータベース（Allergen Database for Food Safety; ADFS）を構築した¹⁾。さらに、独自に文献を検索し、アレルゲンのエピトープに関する情報を追加した。また、タンパク質の立体構造（PDBまたはHSSP ID）についても、可能な限りこれを付加した。このデータベースはFAO/WHO専門家会議（2001）で提案されたアレルゲン性予測法（FAO/WHO法）の解析インターフェイスも有するため、タンパク質の潜在的アレルゲン性の予測ツールとしても利用することができる。

2. 方法

システムの構築作業はCTCラボラトリーシステム株式会社担当した。データは原則としてすべて2004年3月の時点で収集・解析し、エピトープ情報については、2005年3月現在のデータを入力した。アレルゲンの一次配列データは、List of Allergens in Swiss-Prot、Allergen Nomenclature、The Biotechnology Information for Food Safety Database、SDAPより収集し、IDが重複するものを除いた。登録されている配列データがcDNAの場合、TrEMBLにより対応するアミノ酸配列を取得した。

各アレルゲンのアノテーション情報（動物種・一般名・註釈等）はStructural Database of Allergenic Proteins (SDAP)から収集し、同サイトが提供する「Source」属性を、8種のカテゴリー（花粉・ダニ・動物・カビ・昆虫・食物・ラテックス・その他）に再編成した。また、Entrez PubMed内をキーワード検索し、エピトープ情報を含む

文献32報を抽出し、精読の後SDAPのエピトープ情報に追加した。

システムの構成としては、OSとしてSolaris 9を、データベースエンジンとしてMySQL 4.0を、SRSシステムとしてSRS 7.1.3にUniProtデータベースを導入したものを用いた。アミノ酸配列に基づくアレルゲンタンパク質の検索にはprotein-protein BLAST (blatp 2.2.10) を、エピトープ配列内の検索にはBLAST Search for short, nearly exact matchesを用いた。アレルゲン性予測のためのFAO/WHO法²⁾としては、Hilemanらの方法³⁾を一部改変したものを用いた。

3. 結果および考察

重複のないアレルゲンの一次配列データとして730種のエントリを得、データ精査の後、ウェブブラウザで検索できるデータベース（Allergen Database for Food Safety; ADFS）として公開した¹⁾。エピトープ情報としては総計307種のエピトープ配列を有し、これは我々が知る限りでは現時点で世界最大の規模である。また、アレルゲン検索のインターフェイスには特に配慮し、様々なキーワードテキスト、カテゴリー、エピトープ情報や立体構造情報の有無等により、柔軟な検索を可能とした。

アレルゲンをアミノ酸配列により検索することもできる。これは、任意のタンパク質に相同性の高いアレルゲンをBLASTアルゴリズムにより高速に検索する機能である。また、任意のペプチド配列に相同性を持つ既知のエピトープ配列が存在するかどうかを調べることもできる。このような機能は、任意のタンパク質のアレルゲンとの交差反応性を考える上で非常に重要であると思われる。

一方、タンパク質のアレルゲン性予測は、現在FAO/WHO法に準じたものが可能である。FAO/WHOの方法とは、1) シグナル配列を除いたクエリタンパク質をN末端側から80残基（またはそれ以上）のアミノ酸スライディングウインドウで区切り、FASTAアラインメントプログラムにより既知アレルゲンとの比較を行ない、35%以上のアミノ酸が一致する場合、あるいは2) クエリタンパク質の6～8残基の連続するアミノ酸が既知アレルゲンと完全一致する場合にアレルゲン性が疑われる、とするものである²⁾。しかし、上記方法はウインドウ単位に細分化されたクエリ配列を大量に処理する必要があり、よいパフォーマンスが期待できない。そこでADFSではHilemanらの方法³⁾の改変法を用いた。すなわち、まずクエリ配列の全長に対しFASTAアラインメントにより既知アレルゲンとの相同性比較を行ない、1) 両者においてoverlapしているとみなされたアミノ酸長が80残基以上に達し、

表1 アレルゲンデータベースの比較

サイト名/URL	アレルゲン登録数	エピトープ登録数	立体構造	参考文献	キーワード検索	配列検索	FAO/WHO予測法
Allergen Database for Food Safety (ADFS) http://allergen.nihs.gov.jp/ADFS/	730	307	○	○	◎	○	○ ^{*1}
Allergen Nomenclature http://www.allergen.org/	1,144	-	-	○	-	-	-
Structural Database of Allergenic Proteins (SDAP) http://fermi.utmb.edu/SDAP/	737	186	○	○	○	○	○
List of Allergens in Swiss-Prot http://www.expasy.org/cgi-bin/lists?allergen.txt	299	-	○	○	○	◎	-
Allergome http://www.allergome.org/	1,446	-	◎	◎	◎	-	-
CSL the Allergen Database http://allergen.csl.gov.uk/index.htm	618	~150	○	○	○	-	-
Food Allergy Research and Resource Program (Farrp) http://www.allergenonline.com/	1,191	-	-	-	○	○	○ ^{*2}
Allermatch.orgtm http://www.allermatch.org/	350	-	-	-	-	○	○
Bioinformatics for Food Safety (BIFS) http://www.iit.edu/~sgendel/fa.htm	455	-	-	○	-	-	-

数字は2005年6月現在。サービスがあるものを○で、特に優れていると思われるものを◎で示した。^{*1}Hilemanらの方法³⁾の改変法、^{*2}80残基スライディングウィンドウのみ。

かつその35%以上のアミノ酸が一致する場合、あるいは2)連続して完全一致した最大アミノ酸長が6~8残基以上に達した場合に「陽性」と判定されるというものである。ユーザはこれらのパラメータおよびE-valueを任意に変更し、クエリタンパク質のアレルゲン性を予測するとともに、類似する既知アレルゲンに関する情報を容易に得ることができる。

このような特徴を持つADFSを、他のアレルゲンデータベースと比較したものが表1である。Allergen NomenclatureはInternational Union of Immunological Societies (IUIS)が運営する公式なアレルゲンの登録データベースであり、アレルゲンおよびイソアレルゲンを合わせて1,144種という膨大なアレルゲンが登録されているが、検索機能や配列ソースへのリンクなどがなく、実用性に乏しい。また、複数の企業や研究機関により運営されているAllergomeは、強力な検索機能と膨大な文献資料が武器だが、配列による検索機能やエピトープ情報を持たないことが弱みといえる。その点、テキサス大学医学部の運営するStructural Database of Allergenic Proteins (SDAP)はバランスが取れており、ADFSを構築する際にも有用であった。しかし、検索機能やエピトープ情報が不十分であったことから、ADFSではこれらの機能の向上を特に重視

した。

日々、新しいアレルゲンのアミノ酸配列やエピトープ情報などが報告されている。データベースというものは信頼性の向上を期すために継続的にデータを更新していく必要があり、ADFSにおいてもそれは最も重要な課題である。今後におけるADFSのさらなる拡充を目指すためにも、本誌読者諸兄より様々な情報・ご意見・ご指摘がいただければ心強く思う。

謝辞

本研究は、厚生労働科学研究費の支援を受けて行なわれたものである。

文献

- 1) URL: <http://allergen.nihs.gov.jp/ADFS/>
- 2) *Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods Derived from Biotechnology*, (2001)
URL: <http://www.fao.org/es/ESN/food/pdf/allergygm.pdf>
- 3) Hileman, R.E., Silvanovich, A., Goodman, R.E., Rice, E.A., Holleschak, G., Astwood, J.D., Hefle, S.L.: *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 128, 280-291 (2002)

第19回世界アレルギー学会議旅行記

藤巻 秀和 ((独)国立環境研究所)

6月26日から7月1日までMunichで開催された第19回世界アレルギー学会議に出席する機会を得た。6月25日の昼ごろの直行便で成田を出発して約12時間でMunichに着いた。機内では、同僚が時間を費やすためにと渡してくれた「ウニと語る」(團 勝磨著)を読むことにしていた。著者のウニの発生、特に初期発生における細胞分裂に魅せられた研究の歩みと人生の歩みとを研究者の思想を交えて述べており、現代のように情報の流れの速い時代に忘れられている“研究”の本質について考えさせられる好著であった。実は、團先生とは一年以上を三崎の臨海実験所で過ごさせていただいた経験があったが、もっと当時にいろいろと先生のお考えに接していれば、よりましな研究者になれたであろうと反省しきりであった。また、機内では隣の席に大手印刷会社のTさんがおり、ドイツとオーストリアでの電子タグの情報交換をかねた商談に何うという話を興味深く聞かせてもらった。米国より欧州のほうでこのタグ関連の商品開発が進んでおり、現在、衣類や書籍の在庫管理に使用されたり、食料品の生産地の識別や牛・豚などの飼育における管理などへと利用が広がっているとのことであった。電子タグはすでに印刷により大量に生産もされているとのもので、益々利用価値の高まる分野であることが窺えた。われわれの研究分野でも応用ができそうな感じをもった。そうこうして本を読み終えると空港に到着する時間になってしまい、機内での時間が短く感じ有意義に過ごせたと自己満足してタラップを降りた。その後は、すんなり市内のホテルに納まった。

翌日、市中心から地下鉄で約15-20分のところにあるMessestadt West駅で降りて、学会場のICMで登録を済ませ分厚い要旨集を手にした。一般の口演が161演題、ポスター発表が1518演題記載してあった。特別講演や招待講演なども毎日行われたが、シンポジウムが29、ワークショップも31テーマ開催された。

今回は、自分の発表が初日27日の午前になったこともあり、その後比較的余裕をもって会議に参加できたので、以下に印象に残った話題をとりあげたい。

粒子のアジュバント効果について、Norwayのグループが、粒径の異なるpolystyrene particlesを用いてOVA特異的IgE抗体価の上昇効果を比較すると、1ミクロンの粒子による亢進効果が最低で、それより小さく(例、60ナノメートル)、あるいはそれ以上の大きさではより効果が増加することを発表し、粒子の粒径もアジュバント効

果に関わっていることを明らかにした。最近のナノ粒子の影響予想に合致する結果と考えられる。また、彼らは遺伝的背景の異なるマウス間での比較実験で、粒子径はOVAに対する本来のTh2反応を増強し、遺伝的背景と粒子の組成はそこにどれだけTh1タイプの要因を組み込むかということにかかわるのではないかと推測している。

感染・アレルギー・トレランスの話題では、マウス11番染色体上で自己免疫や気道反応性に、またヒト5Q33の染色体上で喘息に結びつくと数年前より言われていたT-cell immunoglobulin mucin (TIM) 遺伝子ファミリーの講演があり、最近の知見の概要を聞くことができた。TIM遺伝子の働きに関して、A型肝炎ウイルス感染が喘息を抑制する機構について討論された。分化したTh2細胞上にはTIM1蛋白が存在しており、これがA型肝炎ウイルスの受容体としての働きをもっていることが明らかになったからだ。A型肝炎ウイルス感染がTIM1受容体を介してTh2細胞の機能を制御することにより喘息を抑える機構がみえてきた。また、Th1細胞上にはTIM3があり、EAEのようなTh1依存性の自己免疫疾患やマクロファージ機能に関連していると考えられている。末梢でのトレランスの誘導においても、TIM3が誘導において正の働きをし、TIM1がトレランスの誘導の抑制にかかわるといように正負の働きをそれぞれ有してアレルギー性炎症などの制御にかかわることも報告された。

今春の日本の話題をさらったスギ花粉症の増加と同様な花粉症の増加が諸外国においても見られており、これまでより花粉症の発症時期がより早く、長くなっていることが報告された。大気中に存在するエアロゾル粒子の分画のなかで、花粉粒子の蛋白などが含まれるprimary biological aerosol particles (PBAPs) において季節変動がみられるもののいろいろな地域で増加していることが明らかとなった。これまで、花粉症では花粉の中のアレルゲンに注目が集まっていたがアレルゲン以外のpollen-associated lipid mediator (PALM) に樹状細胞からのIL-12産生を抑制し、Th2優位な方向により反応を傾ける働きがあることがわかってきた。PBAPsの中にどれくらいPALMが含まれるのかは不明であるが、日本でもこれについての研究の進展が望まれる。

アレルギーにおける心と体の相互作用のところで紹介された内容は印象的であった。生後1週間以内での母親の子供の養育の仕方の違いがその後の子供のストレスに対する行動の違いに関与するというもので、ヒストンのアセチル化、DNAメチル化、さらに海馬におけるグルココルチコイド受容体プロモーター領域の違いとして反映され、大人になってからのストレスに対するHPA軸の

反応や核内因子としてのnerve growth factor-inducible protein Aの結合にも影響を与えるというもので、化学物質曝露による母親の行動への影響が懸念される報告であった。

今回の学会でこれまでと変わっていたことは、プレナリーセッションとシンポジウムの時に事後評価をするアンケート用紙が前もって配られ、会場出口で回収するシステムになっており、その結果を以後の会議の参考にするという企画の導入である。アンケート内容は、シンポジウムの内容の適切さ、シンポジストの選択の適正さ、シンポジストの内容の適切さや新しさ、聴衆への貢献度、発表の仕方など厳しい評価項目とも感じられるものもあった。学会の活性化にうまくいかされれば意義のある試みかもしれない。日本免疫毒性学会でも年会時に全体の年会内容について学会参加会員に終了後にアンケートに記入いただき、それを次回以降の学会運営に生かすよう努力することは必要かもしれない。

GSFで研究している先輩とホフプロイハウスで民族音楽を聴きながらのどを潤すというよりもビールを浴びる



写真1 ミュンヘンの通りで見つけた熊の石像



写真2 イザール川の中洲にあるドイツ博物館裏手で偶然見つけた日本家屋

ように存分飲んでミュンヘンでの会議を締めくくった。

なお、次回の世界アレルギー学会議は2007年12月にタイにおいて開催されることが決まっている。



写真3 最新のホフプロイハウスのコースター

低濃度揮発性化学物質による HPA軸の変動と免疫機能

佐々木文彦 (大阪府立大学)

藤巻秀和 ((独)国立環境研究所)

はじめに

比較的長時間を過ごすことの多い家屋の構造が密閉型になり、室内に発生する揮発性の化学物質に接する時間が多くなってきている。室内で化学物質に曝露されたことが起因となり健康を害されたという報告が増えており、その原因の解明が急がれている。体調不良の中には、喘息様呼吸困難、皮膚の湿疹、あるいはかゆみなどアレルギー疾患と共通する症状も含まれている。シックハウス症候群や化学物質に過敏になっていると診断された人たちにはアレルギー罹患率が高いことが報告されている。低濃度の化学物質、特に揮発性物質による免疫系への影響が懸念されるが、揮発性物質の免疫毒性学分野における研究報告は大変少ない。また、いろいろなストレスに対応して視床下部-下垂体-副腎軸、いわゆるHPA軸の賦活化および交感神経系の活性化がおり、それが生体の免疫機能に影響を及ぼすことがわかってきているが、化学的ストレスという観点からの研究は少ない。

われわれの研究グループでは、低濃度域における影響についてはほとんど皆無であるホルムアルデヒド (FA) 曝露がHPA軸にどのような変化をもたらし、また、卵白アルブミン (OVA) の感作によりアレルギー性炎症反応を呈する動物でHPA軸の反応はどのように修飾されるのか解析を試みた。

低濃度FA曝露によるHPA軸の変動

低濃度FAのマウスHPA軸への影響を調べるために、マウスを0、80、400、および2000 ppbの濃度でそれぞれ12週間曝露し、視床下部室旁核、下垂体前葉、副腎について免疫組織化学とRT-PCR法を用いて解析した。なお、肺での炎症反応の指標として肺胞洗浄液中の炎症性細胞の集積や炎症性サイトカインの産生を調べると、FA曝露のみでは顕著な影響はみられなかった。

視床下部室旁核にある副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH)-免疫陽性神経細胞数においては、FA濃度依存的な増加がみられた (図 1 a)。これは、同じ領域での別の検索で細胞増殖やアポトーシスが見られなかったことからCRHの合成・分泌する細胞が増加した結果と考えられる。

下垂体における副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)-免疫陽性細胞の数とACTH mRNAの発現量もCRH-免疫陽性神経細胞と同様の変化を示した。しかしながら、免疫組織学的に調べたところ細胞増殖とアポトーシスがそれぞれ観察できたことから、下垂体前葉ではACTH-免疫陽性細胞は細胞分裂による増殖で増加したと考えられる。

血中のコルチコステロン量は、80 ppbと400 ppbの曝露で有意に増加していた。2000 ppbの濃度では、対照群と差はなかった。

アレルギーモデルへの低濃度FA曝露によるHPA軸の変動

マウスにアレルゲン投与と併用してFA曝露を行いHPA軸の変動を観察した。なお、肺における炎症性細胞の有意な増加が、2000 ppb FA曝露で認められたが、他の濃度ではみられなかった。OVAの感作のみでも無感作の対照群と比べるとCRH-免疫陽性神経細胞の数は増加していた。それが、FA曝露との併用により80 ppb曝露で有意な

増加を示し、400 ppbと 2000 ppbの濃度では増加がみられなかった (図 1 b)。ACTHの陽性細胞数とmRNA発現においても同様であった。

血中のコルチコステロン量は、80 ppbFA曝露で低下傾向ではあったが、全体の比較では特に曝露による変動はみられなかった。

考察

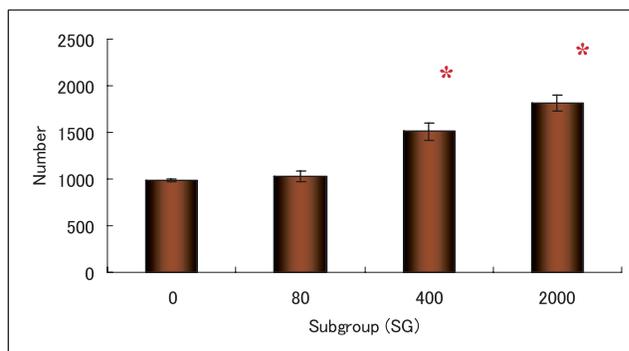
FAのみの低濃度曝露は、CRH の合成や分泌を促進させ、さらに下垂体でのACTH産生を亢進することによりHPA軸の賦活化の方向に導いていることを示している。

アレルゲン感作とFA曝露の併用では、HPA軸の賦活化がより低い80 ppbへとシフトし、それより高い濃度ではストレスに対応できない状態になっていると考えられる。アレルゲン感作とFA曝露の併用では、リンパ性器官である脾臓及び血中のリンパ球の亜集団の変動について解析を行ったが、表面抗原のCD3、CD4、CD8あるいはCD19など陽性細胞の割合とCD4/CD8比率においては、FA曝露による違いはみられていない。また、サイトカインレベルでも、アレルギー反応を増強したりTh2タイプへの優位を促すような結果は得られていない。今回の実験に用いられたマウスは10週齢のものであるが、室内において過ごす時間や脳神経系の発達のことを考えると、幼児期におけるFA曝露によるHPA軸の賦活化についても今後は検討が必要であろう。

まとめ

揮発性の化学物質の代表としてFAを取り上げ、低濃度曝露によるHPA軸、および免疫応答について検討した。低濃度FA曝露はストレスとしてHPA軸を賦活化し、さらにアレルゲンなどの刺激の付加がよりHPA軸の賦活化を推し進めることが示唆された。

a. 無感作マウス



b. アレルギーモデルマウス

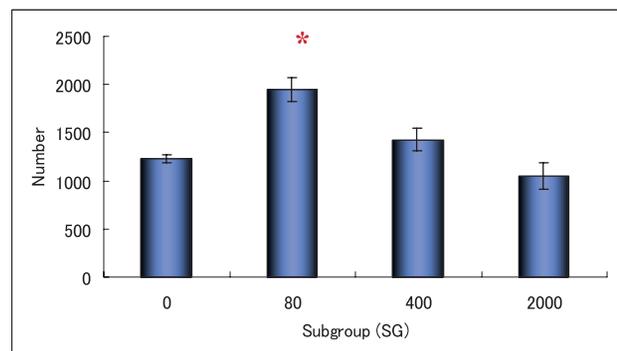


図 1 FA曝露による無感作マウスとアレルギーモデルマウスの視床下部CRH-ir神経細胞の増加

ImmunoTox Letterバックナンバー（但し7号以降）

表 題	副 題	著者所属	著者氏名	通巻号
第5回免疫毒性研究会の報告		大阪大学医学部環境医学教室第5回研究会事務局長	竹下 達也	7
第6回免疫毒性研究会予告(2)		東北大学大学院医学系研究科	名倉 宏	7
「免疫毒性試験プロトコール」第1回	①ラット脾細胞の幼若化反応	武田薬品工業株式会社	中村 裕行	7
「免疫毒性試験プロトコール」第1回	②ラットリンパ組織および末梢血白血球のフローサイトメトリー	塩野義製薬株式会社	中村 和市	7
「免疫毒性試験プロトコール」第1回	③ラット骨髄細胞を用いるCFU-GM Assay	大鵬薬品工業株式会社 三菱化学株式会社	河内 泰英 筒井 尚久	7
「免疫毒性試験プロトコール」第1回	④ELISA法を用いるラット抗ヒツジ赤血球抗体の抗体価測定法	塩野義製薬株式会社	永田 雅史 中村 和市	7
白砂の保養地で開催された、第二回環境起因性職業性アレルギー免疫疾患国際シンポジウム		福井医科大学医学科環境保健講座	日下 幸則	8
1999年米国胸部・肺学会国際会議に出席して		国立環境研究所環境健康部	小林 隆弘	8
医療用具の免疫毒性試験の海外動向		国立医薬品食品衛生研究所機能生化学部	澤田 純一	8
医薬品の免疫毒性評価の実施手順の検討		日本製薬工業協会医薬品評価委員会	中村 和市	8
「免疫毒性試験プロトコール」第2回	①ラットNK細胞活性測定法	三菱東京製薬株式会社横浜研究所安全性研究所	筒井 尚久	8
「免疫毒性試験プロトコール」第2回	②ラットにおけるインビボ抗SRBC抗体産生（スライドグラスを用いるPFCアッセイ）	国立医薬品食品衛生研究所機能生化学部	手島 玲子 澤田 純一	8
「免疫毒性試験プロトコール」第2回	③ラットにおけるリンパ系器官・組織（胸腺、脾臓、リンパ節）の病理組織学的検査	富山化学工業株式会社総合研究所安全性研究所 旭化成工業株式会社ライフサイエンス総合研究所安全性研究所 鳥居薬品株式会社学術本部安全情報管理室	守田 禎一 佐藤 則博 及川 寿浩	8
第6回免疫毒性研究会の報告		東北大学大学院医学系研究科	名倉 宏	9
第7回免疫毒性研究会予告(2)		千葉大学大学院薬学研究科	上田 志朗	9
免疫毒性学という学問体系の構築を目指して		静岡県立大学食品栄養科学部公衆衛生学研究室大学院生活健康科学研究科生体衛生学研究室	荒川 泰昭	9
珪肺症患者にみられる自己抗体	－アポトーシスの抑制とT cell活性化の役割	川崎医科大学衛生学	植木 絢子	9
急性薬物性肝障害モデルの免疫毒性学的再検証	－サイトカイン介在性について	昭和薬科大学衛生化学研究室	北條 博史	9
「免疫毒性試験プロトコール」第3回	モルモットMaximization Test	(財)食品薬品安全センター 秦野研究所安全性試験室	金澤由基子	9

表 題	副 題	著者所属	著者氏名	通巻号
「免疫毒性試験プロトコール」第3回	Local Lymph Node Assay	株式会社資生堂基盤研究センター薬剤開発研究所	畑尾 正人	9
「免疫毒性試験プロトコール」第3回	マウスを用いるPopliteal Lymph Node Assay (PLNA)	三共株式会社安全性研究所	間 哲生 木村 努	9
我国での21世紀の免疫毒性研究		東北大学大学院医学系研究科医科学専攻病理学講座免疫毒性研究会代表幹事	名倉 宏	10
免疫毒性研究会の学会化に寄せて		帝京大学薬学部環境衛生学教室免疫毒性研究会幹事	大沢 基保	10
「免疫毒性試験プロトコール」第4回	マウスリンパ節細胞のサイトカイン定量的PCR	株式会社資生堂ライフサイエンス研究センター	柴田 道男	10
「免疫毒性試験プロトコール」第4回	マウス血液サンプルにおけるサイトカイン発現レベルのRT-PCRによる解析法	帝京大学薬学部環境衛生学教室	大塚 文徳	10
「免疫毒性試験プロトコール」第4回	マスト細胞MCP-1のイムノアッセイ及びRT-PCRによる定量	国立医薬品食品衛生研究所機能生化学部	奥貫 晴代 手島 玲子 澤田 純一	10
「免疫毒性試験プロトコール」第4回	マウス脾臓細胞を用いた細胞内サイトカイン検出法	(財)残留農薬研究所	小坂 忠司 竹内 幸子	10
国際学会情報				10
第7回免疫毒性研究会報告		千葉大学大学院薬学研究科	上田 志朗	11
第8回日本免疫毒性学会学術大会予告		自治医科大学保健科学	香山不二雄	11
薬剤による免疫毒性－腎臓－		千葉大学大学院薬学研究科医薬品情報学	上田 志朗	11
医薬品の免疫毒性試験に関する国際的動向		日本製薬工業会医薬品評価委員会基礎研究部免疫毒性ワーキンググループ長	中村 和市	11
ライフスタイルおよび精神的健康状態がNK細胞活性におよぼす影響		大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座	櫻井知真子 森本 兼囊	11
ピルとエイズ		クリニック 玲タケダ	武田 玲子	11
「免疫毒性試験プロトコール」第5回	マウス脾臓細胞、胸腺細胞、リンパ節細胞の調整法	三共株式会社安全性研究所	木村 努 間 哲夫	11
「免疫毒性試験プロトコール」第5回	ラット末梢血白血球の計数及び百分比	武田薬品工業株式会社	土井 久子 吉岡 勝	11
「免疫毒性試験プロトコール」第5回	ラット免疫グロブリンクラス(IgM, IgG, IgA)の測定法	帝国臓器製薬株式会社安全性研究部	久田 茂 永嶋 雅	11
第8回日本免疫毒性学会学術大会報告		自治医科大学保健科学	香山不二雄	12
第9回日本免疫毒性学会（予告）		静岡県立大学	荒川 泰昭	12
会計報告				12
学会の歩み（資料）				12
座長のまとめ				12
ワークショップ報告				12
「免疫毒性試験プロトコール」第6回	Affymetrix GeneChipを用いた遺伝子発現解析	国立医薬品食品衛生研究所	中村 亮介 手島 玲子 澤田 純一	12

表 題	副 題	著者所属	著者氏名	通巻号
「免疫毒性試験プロトコール」第6回	DiOC18色素を用いたフローサイトメトリーによるNK細胞活性の測定	塩野義製薬株式会社	金崎佳世子 中村 和子	12
第8回日本免疫毒性学会学術大会報告		自治医科大学保健科学	香山不二雄	13
第9回日本免疫毒性学会（予告2）		静岡県立大学	荒川 泰昭	13
日本免疫毒性学会のさらなる発展のために		帝京大学薬学部環境衛生学教室 日本免疫毒性学会会長	大沢 基保	13
医薬品に関する免疫毒性試験ガイドライン中間案について		国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部	澤田 純一 他	13
医薬品の免疫毒性試験法に関する国際的ハーモナイゼーション		塩野義製薬株式会社新薬研究所	中村 和子	13
Immunotoxicology最前線	トキシコゲノミクスと免疫毒性	ファイザー製薬株式会社中央研究所 安全性研究統括部	堀井 郁夫	13
Immunotoxicology最前線	農薬の免疫毒性	(財)残留農薬研究所毒性第二部 免疫毒性研究室	小坂 忠司	13
第9回日本免疫毒性学会報告		静岡県立大学	荒川 泰昭	14
第10回日本免疫毒性学会（予告1）		昭和薬科大学	北條 博史	14
会計報告				14
学会会長賞	微量環境化学物質と胸腺の微細構造－フタル酸エステル類を中心として	北里研究所臨床環境北里大学大学院医療系研究科 旭川医科大学衛生学 自治医科大学保健科学	坂部 貢 吉田 貴彦 香山不二雄	14
学会奨励賞	ギンブナの細胞性免疫に及ぼす環境ホルモンの影響	日本大学生物資源科学部獣医学科	二瓶 萩尾 林津 陽平 森友 忠昭 中西 照幸	14
座長のまとめ				14
ワークショップ報告	バイオ医薬品の安全性評価実施上の免疫毒性に関連した問題点	アムジェン株式会社前臨床開発部	小林 孝好	14
Immunotoxicology最前線	「経口トレランスとディーゼル排気微粒子」	神戸薬科大学薬理学研究室	吉野 伸	14
Immunotoxicology最前線	「免疫毒性とシグナル伝達」	塩野義製薬株式会社	金崎佳世子 中村 和子	14
第9回日本免疫毒性学会を開催して		静岡県立大学	荒川 泰昭	15
第10回日本免疫毒性学会学術大会（予告2）		昭和薬科大学	北條 博史	15
第9回日本免疫毒性学会座長のまとめ（追加）				15
医薬品に関する免疫毒性試験ガイドライン（案）について		国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部	澤田 純一 他	15
医薬品の免疫毒性試験の国際調和ガイドライン作成のためのICH免疫毒性データ調査		塩野義製薬株式会社新薬研究所	中村 和子	15
Society of Toxicology 42 nd Annual Meeting参加記		独立行政法人国立環境研究所 環境健康研究領域	伊藤 智彦	15

ImmunoTox Letter

表 題	副 題	著者所属	著者氏名	通巻号
ドイツ研究室訪問記		川崎医療福祉大学医療福祉環境デザイン学科	植木 絢子	15
第10回日本免疫毒性学会学術大会報告		昭和薬科大学	北條 博史	16
第11回日本免疫毒性学会学術大会（予告1）		福井大学医学部	日下 幸則	16
免疫毒性研究10周年記念シンポジウム特別講演	微量元素の測定からの炎症発生メカニズム及び細胞内調整機構の探索	京都大学大学院医学研究科	中島加珠子 白川 太郎	16
免疫毒性研究10周年記念シンポジウム基調講演	免疫毒性研究の進展と課題 -Analytical stageからMechanism-based stageへ	帝京大学薬学部	大沢 基保	16
免疫毒性研究10周年記念シンポジウム報告	食物アレルギーの実験モデルとアレルギー性評価	国立医薬品食品衛生研究所	手島 玲子	16
免疫毒性研究10周年記念シンポジウム報告	動物実験モデルを用いた環境化学物質の毒性評価	独立行政法人国立環境研究所	藤巻 秀和	16
年会賞	ヒ素の免疫毒性発現におけるグルタチオンの役割	東京薬科大学生命科学部	櫻井 照明 藤原祺多夫	16
奨励賞	経口感作および経口惹起による食物アレルギーモデル	食品薬品安全センター	新藤 智子 金澤由基子 他	16
ICH トピックS8		塩野義製薬株式会社	中村 和市	17
第11回日本免疫毒性学会学術大会（予告2）		福井大学医学部	日下 幸則	17
医薬品開発における抗原性試験実施の留意点		ヤンセンファーマ株式会社研究開発本部	牧 栄二	17
一般人集団に適応する免疫指標を用いた環境リスク検出の試		旭川医科大学健康科学講座	吉田 貴彦	17
Immunotoxicology 最前線	Asbestosによるリンパ球細胞死の検討	川崎医科大学衛生学	大槻 剛巳 三浦 由恵 高田 晶子 兵藤 文則	17
Immunotoxicology 最前線	マクロファージの接着と異物認識機構	独立行政法人国立環境研究所環境健康研究領域	平野靖史郎	17
「免疫毒性試験プロトコール」第7回	LLNA-DA	ダイセル化学工業株式会社評価・解析センター	山下 邦彦 出原 賢治	17
第11回日本免疫毒性学会学術大会報告		福井大学医学部	日下 幸則	18
第12回日本免疫毒性学会学術大会（予告1）		帝京大学薬学部	大沢 基保	18
年会賞	3歳児の食物並びに吸入アレルギー特異的IgE抗体の実態調査	国立医薬品食品衛生研究所	手島 玲子 他	18
ICH免疫毒性試験ガイドライン案		塩野義製薬株式会社 国立医薬品食品衛生研究所	中村 和市 澤田 純一	18
都市大気中ナノ粒子の健康影響		独立行政法人国立環境研究所環境健康研究領域	山元 昭二	18
「免疫毒性試験プロトコール」第8回	Non-RI Local lymph node assay (Non-RI LLNA)法 (BrdU法)	財団法人化学物質評価研究機構	武吉 正博	18

免疫毒性試験プロトコールバックナンバー

表 題	副 題	著者所属	著者氏名	通巻号
「免疫毒性試験プロトコール」 1	①ラット脾細胞の幼若化反応	武田薬品工業株式会社	中村 裕行	7
「免疫毒性試験プロトコール」 2	②ラットリンパ組織および末梢血白血球のフローサイトメトリー	塩野義製薬株式会社	中村 和市	7
「免疫毒性試験プロトコール」 3	③ラット骨髄細胞を用いるCFU-GM Assay	大鵬薬品工業株式会社 三菱化学株式会社	河内 泰英 筒井 尚久	7
「免疫毒性試験プロトコール」 4	④ELISA法を用いるラット抗ヒツジ赤血球抗体の抗体価測定法	塩野義製薬株式会社	永田 雅史 中村 和市	7
「免疫毒性試験プロトコール」 5	①ラットNK細胞活性測定法	三菱東京製薬(株)横浜研究所 安全性研究所	筒井 尚久	8
「免疫毒性試験プロトコール」 6	②ラットにおけるインビボ抗SRBC抗体産生(スライドグラスを用いるPFCアッセイ)	国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部	手島 玲子 澤田 純一	8
「免疫毒性試験プロトコール」 7	③ラットにおけるリンパ系器官・組織(胸腺、脾臓、リンパ節)の病理組織学的検査	富山化学工業(株)総合研究所 安全性研究所 旭化成工業(株)ライフサイエンス総合研究所 安全性研究所 鳥居薬品(株)学術本部安全情報管理室	守田 禎一 佐藤 則博 及川 寿浩	8
「免疫毒性試験プロトコール」 8	モルモットMaximization Test	(財)食品薬品安全センター 秦野研究所安全性試験室	金澤由基子	9
「免疫毒性試験プロトコール」 9	Local Lymph Node Assay	株式会社資生堂基盤研究センター 薬剤開発研究所	畑尾 正人	9
「免疫毒性試験プロトコール」 10	マウスを用いるPopliteal Lymph Node Assay (PLNA)	三共株式会社安全性研究所	間 哲生 木村 努	9
「免疫毒性試験プロトコール」 11	マウスリンパ節細胞のサイトカイン定量的PCR	株式会社資生堂ライフサイエンス研究センター	柴田 道男	10
「免疫毒性試験プロトコール」 12	マウス血液サンプルにおけるサイトカイン発現レベルのRT-PCRによる解析法	帝京大学薬学部環境衛生学教室	大塚 文徳	10
「免疫毒性試験プロトコール」 13	マスト細胞MCP-1のイムノアッセイ及びRT-PCRによる定量	国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部	奥貫 晴代 手島 玲子 澤田 純一	10
「免疫毒性試験プロトコール」 14	マウス脾臓細胞を用いた細胞内サイトカイン検出法	(財)残留農薬研究所	小坂 忠司 竹内 幸子	10
「免疫毒性試験プロトコール」 15	マウス脾臓細胞、胸腺細胞、リンパ節細胞の調整法	三共株式会社安全性研究所	木村 努 間 哲夫	11
「免疫毒性試験プロトコール」 16	ラット末梢血白血球の計数及び百分比	武田薬品工業株式会社	土井 久子 吉岡 勝	11
「免疫毒性試験プロトコール」 17	ラット免疫グロブリンクラス(IgM, IgG, IgA)の測定法	帝国臓器製薬株式会社 安全性研究部	久田 茂雅 永嶋 雅	11
「免疫毒性試験プロトコール」 18	Affymetrix GeneChipを用いた遺伝子発現解析	国立医薬品食品衛生研究所	中村 亮介 手島 玲子 澤田 純一	12
「免疫毒性試験プロトコール」 19	DiOC18色素を用いたフローサイトメトリーによるNK細胞活性の測定	塩野義製薬株式会社	金崎佳世子 中村 和市	12
「免疫毒性試験プロトコール」 20	LLNA-DA	ダイセル化学工業株式会社 評価・解析センター	山下 邦彦 出原 賢治	17
「免疫毒性試験プロトコール」 21	Non-RI Local lymph node assay (Non-RI LLNA)法(BrdU法)	財団法人化学物質評価研究機構	武吉 正博	18

編集後記

ImmunoTox Letterの新編集委員として徳島文理大学 桜井 照明先生、三菱ウェルファーマ㈱筒井 尚久先生、国立医薬品食品衛生研究所 手島 玲子先生、独立行政法人国立環境研究所 野原 恵子先生に加わっていただくことになりました。今後のLetterを期待してください。眠り調節遺伝子がわかったとの報告がありましたが、睡眠時間を調節できる薬はまださきのこと。夏バテ防止の意味でも十分な睡眠はとりたいものです。(H.F記)

編集・発行：日本免疫毒性学会
発行日：平成17年7月

編集発行責任者：大沢 基保
編集委員会：香山不二雄、中村 和市、
牧 栄二、藤巻 秀和
原稿送付先：fujimaki@nies.go.jp

