

# ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会：The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 11 No. 1 (通巻21号) 2006

## 目次

- 第13回日本免疫毒性学会学術大会（予告2）… 1  
川崎医科大学衛生学 大槻剛巳
- Vos先生追悼文 …………… 4  
塩野義製薬株式会社 中村和子
- 英国での治験副作用事故に学ぶ — 動物実験で事故が防げるか? …………… 5  
病理ピアレビューセンター 高橋道人
- シリーズ「免疫毒性研究の若い力」2  
ストレスタンパク質ヘムオキシゲナーゼからの免疫毒性学…………… 6  
徳島文理大学 薬学部 安井ゆみこ
- 米国トキシコロジー学会免疫毒性分科会との連携を目指して…………… 8  
塩野義製薬株式会社 中村和子

## 第13回日本免疫毒性学会学術大会（予告2） （同時開催 第48回日本産業衛生学会 「アレルギー・免疫毒性研究会」） のお知らせ

紫陽花の優しい色合いに心が和む昨今ですが、会員の皆様におかれましては、益々ご健勝でご活躍のこととお慶び申し上げます

さて、既に、演題募集のお知らせや、ポスターを会員の皆様にはご送付させていただいておりますが、改めて2006年9月の第13回日本免疫毒性学会学術大会のご案内をさせていただきます。

何卒、宜しくご参加、また、奮って演題をご応募いただけますよう、お願い申し上げます。

- 会 期：2006年9月14～15日（木～金）  
会 場：倉敷市芸文館ホール  
<http://www.kcpf.or.jp/hall/geibu/index.html>  
テ ー マ：病態形成と免疫毒性  
共 催：日本衛生学会、日本薬学会、日本毒性病理学会、日本トキシコロジー学会（本学術大会への参加は日本トキシコロジー学会認定

トキシコロジスト認定試験あるいは認定更新の際の評点になります）

年 会 長：大槻剛巳（川崎医科大学衛生学）  
takemi@med.kawasaki-m.ac.jp

事 務 局：〒701-0192 倉敷市松島577  
川崎医科大学 衛生学  
（教室）eisei@med.kawasaki-m.ac.jp  
学会事務連絡用E-mail：  
jsit13@med-gakkai.com

U R L：<http://med-gakkai.com/jsit13/>

## 関連行事

理 事 会：2006年9月13日（水）17：00～  
（会場は後日通知）

懇 親 会：2006年9月14日（木）18：30～  
倉敷チボリ公園 アンデルセンホール  
<http://www.tivoli.co.jp/>

## プログラム

特別講演：（1日目午後、日本産業衛生学会「アレルギー・免疫毒性研究会」同時開催）

1) 9/14 14：20～15：20

Prof. Lee Newman

University of Colorado at Denver and Health Sciences Center

「Immunotoxicology of Beryllium Lung Disease」

2) 9/14 16：15～17：00

Prof. Jean F. Regal

Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Minnesota Associate Editor of Journal of Immunotoxicology

「Models and Mechanisms of Chemical Respiratory Allergy: Not All Allergens are Equal」

招聘講演：（1日目午後、日本産業衛生学会「アレルギー・免疫毒性研究会」同時開催）

1) 9/14 15：20～16：05

高野裕久先生：国立環境研究所 健康研究領域 領域長

「炎症と環境因子」

2) 9/14 17：00～17：45

坂部貢先生：北里大学薬学部 公衆衛生学教室教

授、北里研究所 臨床環境医学センター長  
「シックハウス症候群の最新動向」

シンポジウム：(2日目午前)  
(9/15 10:10～12:10)  
「繊維状・粒状物質研究と免疫毒性」

オーガナイザー：

平野靖史郎 (国立環境研究所 環境リスク研究センター 環境ナノ生体影響研究室)  
西村泰光 (川崎医科大学 衛生学)  
繊維状物質として話題のアスベストを取り上げるとともに、本学会で継続して着目されているナノ粒子については、健康障害の面とdrug delivery systemを踏まえた側面からの検討を考案する。

演者 森本泰夫 (産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学)  
西村泰光 (川崎医科大学 衛生学)  
古山昭子 (国立環境研究所 PM2.5/DEPプロジェクト)  
村上正裕 (大阪大谷大学 薬学科 薬剤学講座)

ワークショップ：(2日目午後)  
(9/15 15:10～17:10)  
「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン - その進め方と試験法」  
平成18年度施行の免疫毒性試験法を受けて医薬品開発の中での位置付け・実施における意義と今後の検討課題について理解を深める。

オーガナイザー：

澤田純一 (国立医薬品食品衛生研究所)  
筒井尚久 (三菱ウェルファーマ)

演者 澤田純一 (国立医薬品食品衛生研究所)  
今井俊夫 (国立医薬品食品衛生研究所)  
久田 茂 (あすか製薬)  
Dr Peninns (TNO Pharma)  
笹木 修/筒井尚久 (医薬品医療機器総合機構)  
/ (三菱ウェルファーマ)

基調講演：(1日目午前) (9/14 9:35～10:00)  
大槻剛巳 (川崎医科大学 衛生学)

「病態形成に潜む免疫毒性を追求する」

総会/評議員会：(1日目午後)  
(9/14 13:15～14:05)

ランチョンセミナー：(両日昼食時)  
(両日 12:20～13:10)

一般演題 (予定)

口 演：1日目午前 9/14 10:00～11:00、  
11:10～12:10  
2日目午前 9/15 9:00～10:00  
午後 9/15 13:10～14:00  
(口演は、質疑応答を含め15分の予定)  
ポスター：2日目午後 9/15 14:10～15:10

なお、今回の学会のURL (<http://med-gakkai.com/jsit13/>) より、「演題募集」サイトにアクセスしていただき、ご覧になればお分りと思いますが、本年度の学術大会でも「年会賞」「奨励賞」を選定させていただき、学術大会の最後のプログラムとして、表彰させていただきますとともに、副賞を贈呈する予定としております。「演題御応募」サイトの最下段近くに、応募されるかどうかを尋ねる欄が設けてございますので、選択をお願いいたします。

いずれの賞も筆頭発表者を対象といたしますが、奨励賞は、年齢50歳以下をその対象としておりますことを申し添えておきます。

奮って、両賞にも応募してくださいませよう、お願い申し上げます。

今回は第1日目午後の特別講演と招聘講演、合わせて4講演につきましては、第48回日本産業衛生学会「アレルギー・免疫毒性研究会」を同時開催させていただきます。この4題へのご参加については、岡山県医師会生涯教育講座3単位認定、ならびに日本医師会認定産業医制度指定研修会3.5単位(申請中)が認められております。

今回のサブテーマといたしました「病態形成と免疫毒性」は、私共の教室が、先代教授で、本日本免疫毒性学会も理事をお勤めでした植木絢子教授の頃より、珪酸・珪酸塩(アスベストなど)のヒト免疫系への影響ということをテーマに研究を続けていた訳ですが、例えば、アスベストに関連しても、これまで労働衛生や呼吸器内科としてアスベスト関連疾患を診て来

られた、そして、検討をくわえられらっしゃった先生方。研究者の皆様には、免疫系など変化はないでしょう・・・ということで、殆ど気にも留められずに終わっていた題材でした。しかし、ある意味地道に検討を加えていくと、やはり、アスベスト繊維によると考えられる免疫系細胞の質の変化が起こっているようでもあります。

このように「病態形成」の中には、免疫系の占める役割も大きく、特に環境中などの人体外環境からの曝露などによって生じる健康障害の場合には、そこには「免疫毒性」と捉えてもよい病理学的な状態が存在するものと考えております。

そういう観点で、今年の特別講演の演者の方には、「ベリリウム肺と免疫異常」のオーソリティであります Prof. Newmanをお呼びすることとしました。ベリリウムによるcentral memory CD4+ T細胞の増殖などのベリリウム肺症例の基盤となる免疫系への影響について、多くの論文を提示されていらっしゃる先生です。

また、昨年度は、Journal of ImmunotoxicityのEditor-in-ChiefをされてますDr. Cohenが雑誌の宣伝も兼ねて、30分弱でアメリカの免疫毒性にまつわる状況を紹介してくれました。今年度も、同雑誌のAssociate Editorのお一人としてご活躍中のProf. Regalに、化学物質による呼吸器系のアレルギーについて論じていただくことになりました。

招聘講演では、国立環境研の高野先生に、主に肺たや気管支関連の炎症と環境因子について論じていただきます。加えて、北里大学の坂部先生にシックハウス症候群を「Pycho-Neuro-Endocirno-immunological responses/PNEI」という観点も踏まえてご講演いただけるものと、期待しております。

いずれもある疾患や環境因子と捉えられる物質による病態形成の中での免疫への毒性という面にスポットを浴びせる内容が聴けるものと期待しております。

また、シンポジウムについても、アスベスト繊維やナノ粒子について免疫学的な視点を踏まえてご講演いただくと共に、ナノ粒子についてはDrug Delivery System/DDSという側面にも焦点を当ててもらうことになっております。また、今回のシンポジウムの演者の森本先生、オーガナイザーの平野先生は、大槻が代表を仰せ付かっております日本衛生学会の繊維状・粒子状物質研究会のメンバーでもあり、同研究会の衛生学会外での活動の一旦とも捉えられるような企画と致したく思っております。

ワークショップは、例年を踏襲する形式をオーガナイザーの澤田・筒井両先生には、お願いいたしました。特に今年度は、「ICH S8：医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」の施行にあたり、実際面における特集を組んでいただきました。中でも、演者のお一人として、オランダより Dr. Penninks も来日してくださる予定となっており、今年度は、国際色も豊かになってくる様です。

会場の倉敷市芸文館は、古い町並みが並び我が国最初の西洋美術館として名高い大原美術館などのあります「美観地区」に徒歩1分の距離にあります。また、懇親会場の倉敷チボリ公園は、デンマークのチボリ公園の最初の国外のランチでありアミューズメントばかりではない、花の絶えない心和む公園として市民・県民にも親しまれている場所になります。幸い学会後の土曜～月曜は3連休にもなっておりますので、倉敷観光を兼ねて、ご家族・ご友人お誘いあわせの上、来て下さいますと嬉しく思います。ちなみに懇親会は、随行者の懇親会のみ料金もセットさせていただいております。近くには瀬戸大橋、また、畿内に次ぐ大型古墳群や五重塔を有する国分寺で知られる吉備路、お隣の岡山市には日本三名園の一つ後樂園などもありますし、少し足を伸ばしますと美作三湯として有名な湯郷温泉・奥津温泉・湯原温泉みまさかさんとうもあります。爽やかな初秋ゆのこうの休日をお過ごしになるにもうってつけと思っております。

何卒、宜しくご参加の程、お願いいたします。

## 追悼

## Joseph G. Vos先生

中村和市 (塩野義製薬株式会社)

Joseph G. Vos先生は、2006年5月15日にご逝去されました。享年65歳でした。日本免疫毒性学会ともつながりはあり、今から10年前の1996年には第3回免疫毒性研究会で特別招待講演を行っていただきました。そのときの講演内容、演壇上の御姿は今でも私の記憶に残っています。

Vos先生はユトレヒト大学の獣医学部をご卒業後、同大学で「ポリ塩化ビフェニルおよび不純物の毒性」の御研究によって博士の学位を授与されておられます。オランダ国立公衆衛生・環境研究所におきましては、1979年から病理・免疫生物学研究室の室長そして1991年から1994年までは保健研究部門長も務められました。1994年からは母校ユトレヒト大学獣医学部病理学教室で毒性病理学の教授職にも就いておられました。1984年から1988年までオランダトキシコロジー学会の理事長、1987年から1989年まで米国トキシコロジー学会免疫毒性分科会の評議員などの要職を歴任されました。論文、著書は数え切れず、ヘキサクロロベンゼンやブチルすずなどの環境化学物質の免疫毒性を中心に研究され、最近ではアザラシなどの海洋生物における免疫毒性の調査も行っておられました。

2005年3月に膀胱がんの摘出手術を受けられ、予後は良好だったそうです。しかし、その後再発し、8月には化学療法を受けておられました。重篤な症状であったそうですが、病を克服しようとする先生の御意志には周囲の人たちも心を打たれたそうです。一方で、その頃から御自身の公職の整理を始められていたとのこと。2006年3月に米国トキシコロジー学会でHenk van Loveren、Raymond Piter、Marc Pallardyの各氏から、Vos先生は自宅で静かに最期を迎えようとしていらっしゃることを聞き、悲しさが込み上げてまいりました。この度の訃報に接し、私自身既に覚悟はできていたとは思いますが、やはり打ちのめされた思いでした。

私がVos先生に初めてお会いしたのは、1993年秋のユ



1993年10月オフィスにて

トレヒトにおいてでした。それから先生の運転する車でBiltovenにあるオランダ国立公衆衛生・環境研究所の研究室に連れて行っていただきました。1日かけて仕事を見せていただいたというより、短い1日で私に詰め込むように免疫毒性について教えていただきました。写真は、そのとき先生のオフィスでとらせていただいたものです。1996年に第3回免疫毒性研究会のために来日されたときは、シオノギの研究所でも講演をしていただきました。前日には世界遺産の姫路城にお連れして、白鷺が不死鳥のように阪神・淡路大震災でも倒れなかったことに驚いておられました。姫路に向かう山陽電車の中では、須磨の海岸を見ながら米国National Toxicology Programの免疫毒性評価法と比較しながら、御自身の確立した評価法が、どのように出来上がったかについてお話を伺うことができました。先生は獣医学部出身で病理学の基礎があったからだと言うことをお聞きし、なるほどと思ったことを覚えています。シオノギでの講演のあと、翌日の免疫毒性研究会に向かうために乗った新幹線の車中二人でビールをおいしく飲んだこと、東京の居酒屋で確か魚のひれのから揚げを珍しそうに食べていただいたことなどもつい昨日のように思い出されます。

Vos先生が、1970年代、まだ免疫毒性という言葉があまり知られていない頃に環境化学物質の免疫毒性評価の体系を築きあげられたことは、日本免疫毒性学会の会員の方は皆ご存知かと思えます。先生の段階的評価法はラットを用い免疫毒性評価の第1段階として病理学的検査を行うものでした。製薬企業に籍を置くものとしても、先生の評価法がどれだけ参考になったかわかりません。ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use: 日・米・EU医薬品規制調和国際会議)の免疫毒性試験ガイドライン (S8) も先生の評価法をもとにしてできたといっても過言ではありません。

Vos先生の死は、免疫毒性学界全体に大きな悲しみをもたらしました。米国トキシコロジー学会の免疫毒性分科会では、ニューズレターの特別号を組んで先生の死を悼みます。また、Vos先生御自身も2003年に受賞されたCareer Achievement Awardは、今後Vos先生の御功績を称えVos Awardとなります。同分科会が、このような大事な賞に外国人であるVos先生の名前を冠するということは、先生の御功績が先駆的で国際的にも評価されていたこと、また真面目で真摯な御人柄がいかにか皆の尊敬を集めていたかを物語るものだと思います。

Vos先生は逝ってしまわれました。しかし、免疫毒性学を志す者にとって、先生の御名前は永遠です。先生に様々なことを教えていただいたことを感謝しつつ、今はご冥福を心からお祈り申し上げます。

## 英国での治験副作用事故に学ぶ — 動物実験で事故が防げるか？

高橋道人 (病理ピアレビューセンター)

2006年4月のイギリス・医薬品庁 (MHRA) の発表によれば、3月に実施されたTeGenero社 (ドイツ) で開発された完全ヒト型坑CD28モノクロナル抗体製剤 TGN1412の臨床治験 (フェーズI試験) において重大な副作用が発生した。18歳から40歳までの健康ボランティア全員 (6人) が、投与直後から全身の痛みや呼吸困難を訴え、1時間後には多臓器不全のためICUに入院し、全員が人工呼吸器をつけられたが、そのうち2人は意識が無く、その後も重篤な状態が続いたという極めて重症の状態であった (4月5日付けの発表の段階で、5人は退院、危険な状態にあった1人もICUから一般病棟に移ったとされる)。これらは明らかに「サイトカイン放出症候群 (CRS)」が発生したものである。

この治験に使用された製剤TGN1412は、CD28-SuperMABとも呼ばれ、従来のモノクロナル抗体が単独でT細胞を活性化させないのに対し、本製剤は単独でT細胞を活性化させることから、super-agonistic anti-CD28 antibody (超作動性抗CD28抗体、あるいはCD28 super-agonist) と呼ばれるようになり、慢性B細胞性リンパ性白血病や、関節リウマチに伴う炎症状態の治療薬として開発が進められた。本物質は2005年3月に欧州医薬品局 (EMEA) からオーファンドラッグ (希少薬) の指定を受け、動物モデルでは著しい予防・治療効果を示し、寛解させていたことから大いに期待された。

通常、T細胞が活性化されるには、受容体signal-1 (T cell antigen receptor : T細胞抗原受容体TCR) とsignal-2 (co-stimulation : 補助刺激) が必要である。Signal-1はTCRと、抗原提示細胞 (APC) の細胞表面に提示された抗原断片のペプチドとMHC (Major Histocompatibility Complex) との相互作用で生ずる。最初に発見され、現在でも最も強力な補助刺激を示すのがCD28であるとされる。TCRへの抗原断片ペプチドの結合 (in vivoではTCRへのanti-TCRモノクロナル抗体の結合) によりsignal-1が生成されるが、CD28の補助刺激が無ければT細胞はアネルギー (その後両シグナルがあっても反応しない) に陥るか、アポトーシスを生ずる。また、signal-1が無く、従来の抗CD28モノクロナル抗体を単独で用いてもT細胞は増殖しないが、anti-TCRモノクロナル抗体と併用するとT細胞が増殖し、インターロイキン2 (IL-2) を生産するようになる。

一方、TGN1412など、超作動性抗CD28抗体 (super-agonistic anti-CD28 antibody) と呼ばれるものは、従来のanti-CD28モノクロナル抗体と異なり、単独でT細胞を活性化 (増殖) させ、IL-2を産生することができる。

その結果、慢性B細胞性リンパ性白血病 (B-CLL) は、抗原提示細胞としては機能しておらず、Tリンパ球の活性化によりアポトーシスを促進させないが、TGN1412が作用するとCLLのB細胞がAPCとして機能し、内因性腫瘍抗原特異性T細胞の標的となる。さらに、TGN1412によりCLL腫瘍細胞がアポトーシスを起こしやすくなる。従って、細胞性抗腫瘍免疫活性を高め、さらに腫瘍細胞のアポトーシスを増強する効果が期待された。

また、関節リウマチは自己反応性T細胞が関与する自己免疫疾患の一つであるが、関節リウマチの動物モデルにおいて、TGN1412によるT細胞の活性化は、TCR複合体 (T細胞抗原) に対して作用する他の物質とは異なる。他の物質は、炎症性サイトカインを主として誘導し、毒性の強いサイトカインストームを引き起こすが、TGN1412によるT細胞の活性化では、主としてIL-10などの抗炎症性サイトカインが誘導され、TGN1412はregulatory T cell (調整T細胞と呼ばれる) をはるかに強く活性化させるとされた。

一方、ラットに対し同様の作用をもつsuper-agonistic anti-rat CD28 antibody (JJ316) を用いた実験では、0.5 mg/body/dayでラットのアジュバント関節炎を軽減すると報告された。しかし、この際、正常 (健康) のラットにはJJ316が投与されていない。In vitroで<sup>3</sup>H]チミジンの取り込みをみると、CD4+T細胞 (主にヘルパーT細胞) とCD8+T細胞 (主にキラーT細胞) が共に著しく促進し強い増殖作用のあることが判明しており、健康ラットを用いた実験では、1 mgのJJ316を1回腹腔内投与しただけで脾臓もリンパ節も著明に腫大し、3日目に屠殺した剖検時の写真では、いずれも数倍に腫大したとされる。特に、CD4+T細胞 (約6倍) とB細胞 (約4倍) の増加が大きかったという。いずれの投与量も大きく異なっていない。すなわち、アジュバント関節炎を生じた動物では関節炎を軽減するが、in vitroでのCD4+T細胞、CD8+T細胞を増加し、健康動物を用いた場合には1回だけで脾臓やリンパ節を著明に腫大させ、CD4+T細胞やB細胞を著しく増加させることが示されていたのである。(用量は疾患モデル動物に使用した用量と大きく異なる)

今回の重篤な副作用の発生に関する原因調査によれば、投与量の誤り、処方または希釈の誤り、他の不純物の作用、前臨床試験の不備 (アカゲザルとカニクイザルをモデル動物として使用) などの不適当な適用は無かったことが確認され、問題は見出されていない。しかし、サイトカイン放出症候群 (CRS) は、急性注入反応とも呼ばれ、活性化されたT細胞からの急激なサイトカイン放出が全身性の炎症反応を引き起こす現象で「サイトカインストーム」とも呼ばれ、最も注意をしなければならない副作用であった。

このような事故は防ぐことができなかったのであろう

か？まず、現時点で判明していることは、TGN1412の製造、処方、希釈、投与のミス、などの手違いによっておこったものではなく、前臨床で用いられた動物も不適切ではなかったと思われる。従って、このたびの重篤な副作用の発生は、世界的なスタンダードに準拠して実施されたものであり、現行の治験の実施方法に問題があることが懸念され、今後の治験のあり方に対し警鐘を鳴らすものである。現行の治験の実施は、元々、化合物の薬剤を開発するために経験的に確立されたものであり、近年、開発が進んでいるバイオテクノロジー医薬品や新たな作用機序を持つ生物製剤、特異性が高い、特殊な作用を持つ新規薬剤、免疫系を標的とする新薬に関しては、果たして適切な方法であるか、検討すべき時期に来ていると思われる。

少なくとも、今回の副作用事故では動物実験、すなわち、前臨床試験は無効であった。高用量投与試験の対象はカニクイザルで、ヒトに投与された用量の500倍に相当する50 mg/kgを希釈し、1時間かけて静脈内投与する方法で週1回、4週間投与され、その後2週間の観察が行なわれた。また、低用量として5 mg/kgを1時間かけて静脈内投与する実験も行なわれたが、いずれも免疫学的な毒性は示されなかったとされる。動物実験では、このように慎重に行なわれたのに対し、ヒトでは、その結果を踏まえ「短時間に」投与されている。すなわち、体重80 kgのヒトでは薬物容量が4 mlとなり、1-5 mlで静脈内にボラス注入されている。

ここで問題になるのは、動物実験に対する過大な期待と過信である。前臨床試験における安全性試験においてもその傾向が見られる。私は、長い間、動物を用いた発癌研究に携わってきたが、ヒトのモデルとしての動物を用いた疾患モデルを確立することは容易なことではないと痛感している。臨床医や規制当局で動物実験の経験の無い方々においては、しばしば動物実験を過信する傾向があるように感じられる。動物実験で得られる情報には限界があり、有用なものもあれば、ヒトの安全性情報としては無関係のものもある。特に、わが国の医薬品開発においては、動物を用いた前臨床試験を重視する傾向がある。例えば、医薬品開発を目的とした動物試験において安全性の根拠としてNOAELの確立が強く要求されることなどはその典型である。本来、NOAELは、残留農薬や食品添加物など、ADIを確定する必要のある物質に必須の数値ではあるが、医薬品のように薬効のある物質に対しては、薬効と毒性の区別が付きにくいこともある。また、薬効自身が毒性に関与することもあるので、安全性を担保するためにNOAELを強く求めることの必然性がないこともある。

今後、このたびの副作用事故を踏まえ、対策が取られることになるとと思われるが、医薬品開発全体が「アツモ

ノに懲りてナマスを吹く」ような萎縮した方法論に発展しないことを望みたい。そのためには、今後、日本免疫毒性学会での医薬品の免疫毒性評価に関する責任ある議論が望まれる。

## シリーズ「免疫毒性研究の若い力」2

### ストレスタンパク質ヘムオキシゲナーゼからの免疫毒性学

安井ゆみこ (徳島文理大学 薬学部 薬理学教室)

アレルギー性疾患、自己免疫疾患、免疫不全症候群など、現代社会において大きな関心が持たれている免疫毒性研究分野を、単独で探究している唯一の学会である日本免疫毒性学会の機関誌、Immuno Tox Letterに投稿させていただける機会を与えてくださいましたことに深く感謝申し上げます。

現在私は、徳島文理大学薬学部薬理学教室の赤木正明教授のもとで、「ヘムオキシゲナーゼ-1の肥満細胞における役割」についての研究をしています。ヘムオキシゲナーゼには、ヘムオキシゲナーゼ-1と、ヘムオキシゲナーゼ-2の二種類のアイソザイムがあります。ヘムオキシゲナーゼ-1はストレス応答タンパク質として見いだされ、別名をHeat shock protein 32; HSP32といい、活性酸素、炎症性サイトカイン、エンドトキシン、紫外線、カドミウム、鉛、水銀などへの暴露や、低酸素状態、熱ショックなど、細胞内外の環境変化による様々なストレスにตอบสนองして誘導されるタンパク質であることが知られています。ヘムオキシゲナーゼ-1が細胞内で誘導されると、ヘムタンパク質の補欠分子であるヘムが分解され、その結果、一酸化炭素、遊離鉄、ビリベルジンが産生されます。ビリベルジンは、さらにビリベルジンリダクターゼによりビリルビンに変換されます。これらのヘム分解産物は、基本的に抗酸化作用、血管拡張作用、炎症性サイトカイン産生抑制作用などの多様な機能を有し、ストレス負荷時の細胞保護に重要な役割を担っていると考えられています。

最近、免疫細胞を用いた研究で、ヘムオキシゲナーゼ-1が免疫細胞の活性化シグナルを制御するという研究報告が増えてきました。それらの報告では、ヘムオキシゲナーゼ-1はヘム分解産物を介してだけではなく、免疫細胞の活性化シグナルに直接何らかの影響を与え、その結果、免疫細胞の機能を抑制したり、場合によっては亢進したりする可能性が示唆されています。アレルギー性鼻炎、喘息などのI型アレルギー疾患においても、病巣局所の組織細胞内でヘムオキシゲナーゼ-1が高発現していることが認められています。そこで、私は現在、I型アレルギー疾患のエフェクター免疫細胞である肥満細胞にヘム

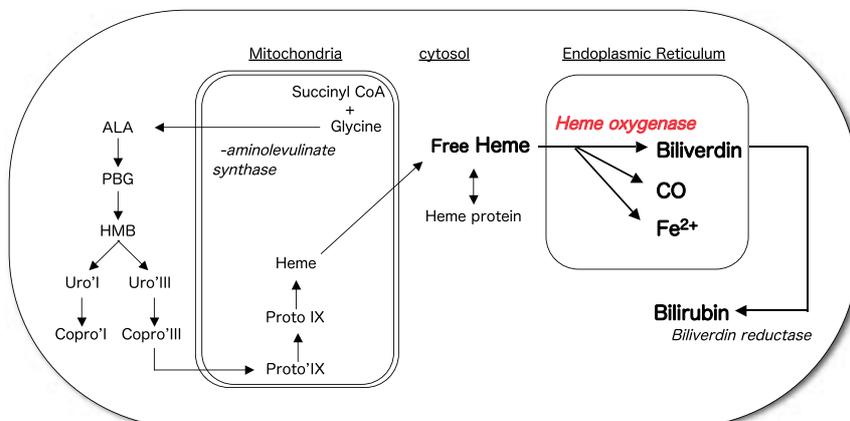
オキシゲナーゼ-1を過剰発現させ、ヘムオキシゲナーゼ-1が細胞の活性化にどのような影響を与えるか、抗原抗体反応を介して産生されるサイトカイン発現パターンの変化を指標に解析を行っています。

I型アレルギー疾患発症時に、肥満細胞は非常に重要な役割を担っています。即ち、肥満細胞上の高親和性IgEレセプターを介した抗原抗体反応により脱顆粒し、即時相反応を惹起するだけでなく、脱顆粒と同時に炎症性サイトカインを産生分泌し、他の免疫細胞を局所に浸潤させ遅発相反応を引き起こします。また、肥満細胞から産生されるサイトカインは、B細胞に作用して抗体産生を持続させ、アレルギー反応を遷延化するともいわれています。さらに、T細胞にも影響を及ぼし、Th1/Th2のバランスに影響を与えている可能性も示唆されています。このように、肥満細胞は、I型アレルギー反応の指導的細胞とも知られています。このような肥満細胞を中心とした免疫反応は、生体防御反応の一つとして位置付けられていますが、医薬品を始めとする化学物質や食物、および種々の生活環境因子により過度に免疫反応が増強したり、免疫反応の抑制機構に破綻が起こることなどにより、アレルギー性疾患や自己免疫疾患などの疾病に結びつく一因ともなっています。ヘムオキシゲナーゼ-1は、肥満細胞などにおいて化学物質の暴露によって発現するストレス応答タンパク質であり、その転写調節領域には金属応答配列が存在しています。即ち、ヘムオキシゲナーゼ-1は環境因子によって惹起される生体防御反応、つまり免疫反応が、過度に起こるのを防ぐnegative feedback的な役割を担う分子である可能性があります。

環境因子の免疫系に対する影響や、それを介する健康への影響を追求する科学研究分野である免疫毒性学を考えると、環境の変化に適応するために発現するストレス応答タンパク質であるヘムオキシゲナーゼ-1の存在を考慮することは重要だと考えます。例えば「免疫毒性が

生じている場」では、環境の変化によってヘムオキシゲナーゼ-1の誘導が阻害されているのかも知れません。あるいは、ヘムオキシゲナーゼ-1は正常に発現していても、ヘム合成酵素が減少していて、分解可能なヘムの供給が不足している可能性もあります。この様にヘムオキシゲナーゼ-1の発現を含めたヘム代謝の不全が原因となり「免疫毒性状態」が生じているのかも知れません。ヘムオキシゲナーゼ-1が肥満細胞活性化シグナルの制御因子として働く可能性が明らかになれば、制御の破綻を正すべく、ヘムオキシゲナーゼ-1をターゲットとした新規治療戦略も可能になります。生体防御反応である免疫機構は、様々な種類の免疫細胞のネットワークにより構築されていますが、肥満細胞はマクロファージや多形核白血球などの他の炎症性免疫細胞と比較して、ヘム合成系の律速酵素である5-アミノレブリン酸合成酵素の発現が高く、効率良くヘムを供給できる可能性がある免疫細胞なので、ヘムオキシゲナーゼ-1による治療戦略が適応できる有用なターゲット細胞であると期待できます。

これまでの研究で、肥満細胞にヘムオキシゲナーゼ-1を過剰発現させると、実際に抗原抗体反応を介する炎症性サイトカインの産生分泌が低下するという結果が得られており、現在その分子機構を解明しています。しかし、実際の臨床でヘムオキシゲナーゼ-1を過度に発現させれば、免疫機能が抑制され過ぎて免疫不全状態になってしまうかも知れません。どのようなシステムでも最も重要なことは、程よいバランスをとることです。私自身、ヘム代謝の研究に没頭するあまり、ヘムオキシゲナーゼ-1中心の偏った考え方になっているのかも知れません。研究のバランスが破綻してしまえば、良い発見、良い研究は望めません。Immuno Tox Letterに投稿させていただいたことを良い機会に、バランスのとれた幅広い知識の吸収に努め、社会に貢献できる研究を目指していきたいと考えております。



ALA:  $\alpha$ -aminolevulinic acid, PBG: porphobilinogen, HMB: hydroxymethylbilane, Uro'I: uroporphyrinogen I, Uro'II: uroporphyrinogen II, Uro'III: uroporphyrinogen III, Copro'III: coproporphyrinogen III, Proto'IX: protoporphyrinogen IX, proto IX: protoporphyrin IX

#### ヘム代謝経路

米国トキシコロジー学会免疫毒性分科会  
との連携を目指して

中村和市 (塩野義製薬株式会社)

2006年3月5日から9日までカリフォルニア州サンディエゴで開催された第45回米国トキシコロジー学会(SOT)年會に学会からの招きで参加する機会を与えられました。同学会への参加は2002年以来2度目ですが、今回はSOTの免疫毒性分科会において日本免疫毒性学会との強い繋がりを築くという使命を帯びたものでした。SOT免疫毒性分科会は、日本免疫毒性学会の活動に強い関心を持っており、当学会の英語版ホームページ、SOTのホームページとの相互リンク、SOT免疫毒性分科会ニュースレターへの寄稿などの要望も寄せています。最近SOTのホームページには日本免疫毒性学会のリンクを掲載していただいています。さらにSOTへの入会の促進、年會への相互参加、情報交換の活発化などにも大きな期待を寄せています。今回、その活動の一環として、SOT免疫毒性分科会長のDr. Ken Hastingsのご尽力で学会からお招きをいただき、意見を交換してまいりましたので御報告いたします。

SOTの免疫毒性分科会は1985年に創設され、現在全部で21ある専門分科会の中でも最も古い分科会の1つです。分科会内にはプログラム委員会、行政委員会、賞選考委員会が設けられています。

歴代の分科会長以下の通りです。

- Dr. Jack Dean (1985-1986)
- Dr. Loren Koller (1986-1987)
- Dr. Donald Gardner (1987-1988)
- Dr. Edwin Buehler (1988-1989)
- Dr. Jerry Exon (1989-1990)
- Dr. Peter Bick (1990-1991)
- Dr. Albert Munson (1991-1992)
- Dr. Nancy Kerkvliet (1992-1993)
- Dr. Lawrence Schook (1993-1994)
- Dr. Michael Luster (1994-1995)
- Dr. Daniel Wierda (1995-1996)
- Dr. Peter Thomas (1996-1997)
- Dr. Scott Burchiel (1997-1998)
- Dr. Kathleen Rodgers (1998-1999)
- Dr. Judith Zelikoff (1999-2000)
- Dr. Dori Germolec (2000-2001)
- Dr. MaryJane Selgrade (2001-2002)
- Dr. Robert House (2002-2003)
- Dr. Thomas Kawabata (2003-2004)

- Dr. Bob Luebke (2004-2005)
- Dr. Ken Hastings (2005-2006)
- Dr. Mitch Cohen (2006-2007)
- Dr. Steve Pruett (2007-2008) - 予定
- Dr. Jeanine Bussiere (2008-2009) - 予定

第45回SOT年會が開催されたときの分科会長はDr. Ken Hastingsでした。ご存知のように、彼は米国食品医薬品庁において医薬品の免疫毒性を専門にしてきたわけですが、分科会長になって御自身環境化学物質の免疫毒性にも注目するようになったそうです。SOT免疫毒性分科会が、これまで環境免疫毒性学研究や職業性アレルギー疾患の予防に果たした役割は大きいと考えています。また在任中、ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use : 日・米・EU医薬品規制調和国際会議)の免疫専門家作業部会(S8)に参加した際、分科会内の専門家から意見や示唆がすぐに得られたことに対して感銘を受けたとのことでした。

今期、分科会長をDr. Mitch Cohen (New York Univ.)が引き継ぎました。彼は昨年第12回日本免疫毒性学会学術大会にも参加したのでご存知の方も多いと思います。分科会長就任にあたり、次のような抱負を語っています。まず第一に、やはり日本免疫毒性学会との交流を深めたいと考えています。国際交流についてはSOTが各分科会に期待するところでもあり、SOT免疫毒性分科会が先鞭をつけたいとしています。今後、お互いの会合において人的交流を深めていくことを切に望んでおり、私が今回参加したのもその端緒という位置づけです。日本以外に



免疫毒性分科会幹事会にて

前列左から：Judy Zelikoff (New York Univ. : 教育委員長\*), 中村和市, Mike McCabe (Univ. of Rochester : 評議委員\*), Jamie DeWitt (米国環境保護庁 : ポスドク研究生代表\*)  
後列左から：Mitch Cohen (New York Univ. : 副分科会長\*), Sheung Ng (New York Univ. : 大学院生代表\*), Jeanine Bussiere (Amgen : 新副分科会長\*), Ken Hastings (FDA : 分科会長\*), Robert Luebke (USEPA : 前分科会長\*), Rod Dietert (Cornell Univ. : 新評議委員\*)

\*2006年3月における分科会での役職

も、中国、韓国、クロアチア、スロベニアや中国とも交流が芽生え始めています。日本免疫毒性学会ものんびりしていると先を越されてしまうと思います。また分科会教育委員長であるDr. Judy Zelikoff (New York Univ.)からの提案を受け、教育の講師を事前に登録しておき、旅費などの支援も含めて大学や研究機関に派遣するシステムを構築したいとも述べています。さらに民間企業からの支援を得て、学生の学会参加などを支援する企画も立ち上げようとしています。

SOT免疫毒性分科会の総会では、私もスピーチさせていただきました。日本免疫毒性学会の生い立ち、活動状況、学会員の内訳などについて話しました。また理事長は大沢基保 教授 (帝京大学) であり、年会にはほぼ毎年海外からの研究者を招聘していることも述べました。今年は大槻剛巳 教授 (川崎医科大学) が倉敷で、来年は吉野 伸 教授 (神戸薬科大学) が神戸で学会長を務められることも述べ、学会参加さらには発表を呼びかけました。最後に、これまで日本が孤立していたことは否めないとし、また私のICHでの経験から国際的相互理解は重要と考え、国際的免疫毒性ネットワーク “International Immunotoxicology Network” の形成を呼びかけました。

分科会総会では、2006年のCareer Achievement, Outstanding Young Investigator, Post Doctoral Presentation, Paper of the Year各賞の発表がありました。Career Achievement Awardは長年にわたり免疫毒性学の領域において貢献のあった者に贈られます。本年は宿主抵抗性を中心に環境化学物質のリスクアセスメント研究で知られるDr. MaryJane Selgrade (米国環境保護庁) が選ばれました。また免疫毒性研究あるいは免疫毒性試験に携わった期間が15年未満の若い人に贈られるOutstanding Young Investigator AwardにはDr. Greg LadicsとDr. Paige Lawrenceが選ばれました。優秀な研究発表を行ったポスドク研究生に贈られるPost Doctoral



免疫毒性分科会総会にて  
スピーチする筆者

Presentation AwardにはDr. Maoxang Li (第1位) とDr. Fei Wang (第2位) が選ばれました。そして、論文の中で最も優秀なものにはPaper of the Yearが授与されます。本年はCastle Funatake, Nikki Marshall, Linda Steppan, Dan Mourich and Nancy KerkvlietがJ. Immunol., 2005, 175: 4184-4188 に掲載した “Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin Generates a Population of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Cells with Characteristics of Regulatory T Cells” が選ばれました。なお今回惜しくも受賞は逃しましたが、日本免疫毒性学会の会員で今回のSOT免疫毒性分科会総会にも出席された国立環境研究所の野原恵子先生らの論文 (Constitutively Active Aryl Hydrocarbon Receptor Expressed Specifically in T-Lineage Cells Causes Thymus Involution and Suppresses the Immunization-Induced Increase in Splenocytes. J. Immunol., 2005, 174: 2770-2777) もPaper of the Yearにノミネートされていました。ところで、Career Achievement Awardは来年から、今年5月に逝去されたJoseph G. Vos先生 (御自身も2003年に同賞を受賞されています) の御功績を称え、Vos Awardとなることに決まっております。

今回特に分科会総会に先立ち開かれた幹事会にも出席させていただきました。冒頭、日本免疫毒性学会の大沢基保 理事長から託されたお言葉として、SOT免疫毒性分科会と日本免疫毒性学会の友好関係を発展させてゆきたい旨をお伝えしました。今後できれば日本免疫毒性学会のプログラム案をSOT免疫毒性分科会に提供し学会参加を呼びかけ、一方でSOT免疫毒性分科会への勧誘を進めメンバーの行き来を促してゆくことが提案されました。他にも様々な議題が話されました。例えば、今年Outstanding Young Investigator Awardには2名選ばれましたが、候補者は7名もいたそうです。そこで現在、免疫毒性研究あるいは免疫毒性試験への従事年数を15年未



免疫毒性分科会総会にて

左から：野原恵子先生 (国立環境研究所)、Mitch Cohen、Jean Regal (Univ. of Minnesota)、中村和市

満から、かつてのように10年未満へと短縮することになりました。一方で、今回Student Awardに該当者がいなかったの、非常に残念であったようです。また幹事会には、今後とも学生とポスドクの代表も引き続き受け入れ、他の分科会のモデルとなるようにしたいとしています。

第46回SOT年会は2007年3月25日から29日までノースキャロライナ州のCharlotteで開催されますが、免疫毒性分科会が主催する予定のセッションをお知らせいたします。なお、今後追加変更もあるかと思しますので、ご注意ください。

- Allergy and Allergic Disease: A Primer for Toxicologists
- Immunogenicity of Protein Therapeutics: Assessment and Impact on Study Design and Interpretation
- Gene Expression and Immune System Susceptibility
- Current Issues in Developmental Immunotoxicology
- Immune Biomarkers in Alternative Species: Implications for Risk Assessment
- Application of New Concepts in Immunology to Old Problems in Immunotoxicology

学会長主催のレセプションさらにはSOTの学会長であるDr. Kendall B. Wallaceのスイートルームにも招かれ歓迎を受け、学会に参加してから事の重大さ、任務の重さに気づいたというのが正直なところです。国や地域の枠を超えて、免疫毒性に関する知識、技術あるいは種々の情報が人の行き来とともにもっと自由かつ迅速にできれば素晴らしいことと考えています。日本国内で独善に陥り、我々の考えが理解されないまま終わってしまえば、大きな摩擦を生むことになりすし、折角の我々の努力や労力も無駄なものになってしまいます。International Immunotoxicology Network も、そういったところからの発想によるものです。まずは米国トキシコロジー学会免疫毒性分科会との連携を目指して少しでもお役に立ちたいと考えています。

## 編集後記

米国トキシコロジー学会の報告の中で、中村先生より新たに“International Immunotoxicology Network”というキーワードが出てまいりました。免疫毒性の分野が情報の国際化時代に後れている感はいなめませんが、日本免疫毒性学会が率先してその流れをつくり、キーワードの実現にむけ貢献したいものです。折りしも、20世紀後半の免疫毒性分野の開拓者でありましたVos先生の悲報に接し、時代の皮肉さを感じます。先生も免疫毒性研究の国際化と発展を強く願っていたものと思います。

ここに、ご冥福をお祈り申し上げます。

(編集委員会一同)

編集・発行：日本免疫毒性学会  
発行日：平成18年6月

編集発行責任者：大沢 基保  
編集委員会：櫻井 照明、筒井 尚久、  
手島 玲子、野原 恵子、  
藤巻 秀和  
原稿送付先：fujimaki@nies.go.jp

