

# ImmunoTox Letter

## 目次

第3回 免疫毒性研究会 (予告)	
第2回 免疫毒性研究会報告-----	1
総会報告-----	2
会則-----	2
座長まとめ	
大沢基保-----	3
帝京大・薬	
免疫毒性研究会の座長をして	
藤巻秀和-----	3
国立環境研究所、環境健康部	
バイオ薬剤の安全性と免疫毒性	
井上達-----	3
国立衛生試験所 安全生成物試験研究センター 毒性部	
免疫毒性と安全性評価	
澤田純一-----	4
国立衛生試験所機能生化学部	
「バイオ薬剤の安全性と免疫毒性」	
高橋道人-----	5
国立衛生試験所病理部	
”免疫毒性研究会への想い”	
北條博史-----	6
東北大学薬学部	
毒性学における免疫毒性研究会の位置づけ	
平野靖史郎-----	7
国立環境研究所、地域環境研究グループ	
免疫毒性関係文献情報-----	8
(総説、研究方法等)	

## 第3回 免疫毒性研究会 (予告)

日時 平成8年9月25日(水), 26日(木)

当初の会期案より一日くりあがっております。

会場 昭和大学 上條講堂 (東急大井町線または池上線 旗の台駅下車 徒歩5分)

特別招待講演: **Dr. J.G. Vos** (NIPHEP, Netherlands)

他に, 一般演題, ワークショップ, シンポジウム, 特別講演を予定しております。

(一般演題申込締切りは6月末日の予定。なお, 申込要項等の詳細は4月頃送付の予定です。)

問合せ先 帝京大学薬学部環境衛生学教室内

免疫毒性研究会事務局 大沢基保

〒199-01 神奈川県津久井郡相模湖町寸沢嵐1091

TEL 0426-85-3753,3752 FAX 0426-85-3754

## 第2回免疫毒性研究会報告

平成7年9月29日(金)午前9時より昭和大学医学部上條講堂にて、第2回免疫毒性が、全国より191名の参加者数を得て、開催された。内訳は一般会員148名、非会員43名であり、現在の総会員数が232名であるので7割近くの会員が参加したことになる。

特別講演では、米国NIH (National Institute of Environmental Health Sciences) のEnvironmental Immunology and Neurobiology部門の長であるDr. Michael I. Lusterから、"Immunotoxicological Evaluation of Chemicals and Therapeutics: An Update Perspective"というタイトルで、免疫毒性学における検査方法とリスクアセスメントに関する最新の動向に関して発表があった。これはNIHのNational Toxicology Programで、種々の免疫機能検査をマウス、ラットなどの実験動物とヒトで行われた検査法を比較検討した膨大な研究成果の総括であった。今後、日本でも本研究会で進行中の免疫毒性試験法の検討に非常に示唆に富む発表であった。

ワークショップでは、"免疫毒性試験法—ラットを用



いる免疫毒性試験法一”に関して、今年度、複数の研究施設で行われた共同研究の成果が、4施設の代表研究者から発表があった。これまでにはない共同研究のスタイルに、今後の免疫毒性研究会の発展と方向性をしていると考えられた。

午後の総会の後には、「リスクアセスメント指標としての免疫毒性学」の題のもとに、ミニ・シンポジウムとして3題の発表があった。その他、一般演題では、検査法の基礎研究から病態生理におけるサイトカインまでの広い範囲の研究に関して、18題のが発表された。活発な質疑応答がなされ、質の高い有意義な研究会であった。全体的に、発表時間および質疑応答時間が短く、もう少し自由に討論の時間を取りたかったという意見が聴かれた。次回は会期が2日間の予定であるので、その点はかなり改善されるものと考えられる。

懇親会は、付属病院内17階のレストランにて盛大に行われた。Dr. Lusterを囲んで、いろいろな情報交換はもとより、大きな親睦の輪が広がった。

最後に、本研究会を開催するにあたってご尽力して頂いた世話人の方々、特に会場を準備して頂いた、昭和大学、吉田武美先生ならびに教室の皆さんに深く感謝いたします。(香山不二雄 産業医科大学・衛生)

## 総会報告

総会において、以下の事項が承認された。

1. 94年度決算報告
2. 95年度予算案
3. 年会費の改定  
一般会員 4,000円(学生、院生は2,000円)  
96年度は、研究会会期が2日間に延びるため経費増が見込まれるため。
4. 会則の採用

### 免疫毒性研究会会則

(名称)

- 第1条 本会は、免疫毒性研究会とする。  
2 本会の英語名称は、The Japanese Society of Immunotoxicology(略称JSIT)とする。

(目的)

- 第2条 本会は免疫毒性学及び関連領域の研究の推進および知識の普及を図ることを目的とする。

(事業)

- 第3条 本会は前条の目的をたつするために次の事業を行う。  
1. 免疫毒性に関する調査、研究。  
2. 総会、研究発表会などの開催。  
3. 内外の免疫毒性に関係のある諸学会、諸機関との連絡および情報の交換。  
4. 刊行物の発行、頒布。  
5. その他本会の目的を達成するのに必要な事業。

(会員)

- 第4条 本会の会員は次の一般会員及び賛助会員とし、入会は所定の手続きによる。  
1. 一般会員は本会の目的に賛同し、別に定める年会費を納める個人。  
2. 賛助会員は本会の目的に賛同し、別に定める年会費を納める団体。  
第5条 会員は次に該当する場合は会員の資格を失う。  
1. 会員より退会の申し出があったとき。  
2. 会費を滞納したとき。

(幹事会及び役員)

- 第6条 本会に幹事会を設け、次の役員をおく。  
1. 代表幹事 1名  
2. 幹事 若干名  
第7条 代表幹事は、本会を代表して、会務を総括する。  
2 幹事は会務を行う。  
第8条 役員任期及び選任方法は別に定める。  
第9条 本会の事務を円滑に進めるため、幹事会の下に事務局を置く。  
第10条 本会の事業を円滑に進めるため、幹事会の下に複数の委員会をおくことができる。

(総会)

- 第11条 総会は一般会員をもって構成し、活動方針、本会則の改定、役員に選出など重要事項を承認または議決する。代表幹事は、年1回以上、これを開催する。  
第12条 総会での議決は、出席会員の過半数をもって行う。

(会計)

- 第13条 本会の経費は会費およびその他の収入をもってこれに当てる。  
第14条 会費の年額は別に定め、総会の承認を経て決定される。  
第15条 本会の会計年度は、4月1日から翌年の3月31日までとする。  
第16条 幹事会は会計報告を総会に提出し、承認を受けなければならない。

(雑則)

- 第17条 本会則の施行に必要な規定などは、幹事会の議決を経て別に定める。

(付則)

- この会則は、平成7年9月29日より発効する。

(入会金および会費規定)

1. 入会に当たっては、事務局に所定の手続きを行い、当該年度の会費を納めるものとする。
  2. 入会金は徴収しない。
  3. 会費は次のように定める。
- |          |    |         |
|----------|----|---------|
| 一般会員     | 年額 | 4,000円  |
| 一般会員(学生) | 年額 | 2,000円  |
| 賛助会員     | 年額 | 20,000円 |



## 座長まとめ

(第2回免疫毒性研究会・演題OP15~16)

大沢基保

帝京大・薬

担当の2演題は、重金属化合物の免疫毒性機作に関する興味ある内容であった。

OP-15：有機錫の胸腺萎縮による免疫不全とその耐性発現について（村田純子、荒川泰昭<静岡県立大>、中島晴信<大阪府立公衛研>）：演者らの一連の有機錫の免疫毒性研究の一環として、ジアルキル錫の長期暴露による胸腺萎縮の回復すなわち耐性発現の機作について検討している。ラットへのジブチル錫(DBT)連続投与により胸腺萎縮は回復してくるが、このときDBTの大半は代謝されずに胸腺内に存在することを示し、組織内のDBT結合物が耐性に関与するものとしてその分画を試み、メタロチオネインと異なる二つの画分の増加が耐性の発現と相関することを報告した。DBTの胸腺毒性の活性本体がDBTかその代謝物なのか、また投与条件は胸腺に選択的な毒性を示す条件なのか、討議時間の制約のため明らかではないが、生化学的なアプローチとして今後の進展が期待される。

OP-16：マウス免疫応答系に及ぼす金属毒性発現機構主としてマクロファージとT細胞の鉛化合物による機能変化（高木邦明、兼松雅博、川辺丈史、祐田泰延<静岡県立大>）：鉛の多様な免疫毒性を、新たなメディエーターである一酸化窒素(NO)に注目して説明を試みた研究である。細胞培養実験にて硝酸鉛がマクロファージのNO産生とT細胞のインターフェロン $\gamma$ 産生を抑制することを示し、NO産生抑制を介した鉛の免疫毒性機作を推測した。インターフェロン $\gamma$ 産生抑制は間接的にNO産生抑制に関与するとの見解は今後の証明を待つべきであるが、血管内皮細胞のNO産生も鉛で抑制されることが報告されており、メディエーターの視点による新しい毒性機作の解析として注目される。



## 免疫毒性研究会の座長をして

藤巻 秀和

国立環境研究所、環境健康部

第2回の免疫毒性研究会の座長を引き受けて感じたことは、十分な討論の時間がなかったことであった。演者の先生には座長より不満が残されたかもしれない。本来、研究会が学会と異なるところは、学会が学術上の会合であるのに対して、研究会は研究について深く考えるための会合であり、この考える時間の長さの違いであると思う。したがって、理想的には20分間の口演、10分間の討論ぐらいは必要な発表時間と考える。

免疫毒性学という学問自体がまだ途上の学問であり、日本でこの分野に関連する研究者が集まって討論するときには、たぶん個々の研究者がこの分野の研究に興味をもたれたり、参入された動機はまちまちであると思われるので、よく研究内容を理解してもらうためにも討論時間は十分欲しいものである。

幸いにも、来年度は研究会が2日間にわたって開催される予定なので、プログラムを検討の際には上記のことに配慮していただきたい。

現在、学会と名のつくものには6つほど参加しており、学会運営についてはそれぞれの学会の特徴がみられ善し悪しについては一言では言い表せない。免疫毒性研究会については、あくまでも現在は研究会であり、若い学問分野でもあるので大いに若い研究者の意見が自由に述べられる研究会になってもらいたい。近い将来、国際的な免疫毒性研究会、あるいは学会も設立されるであろうし、その時の中枢に日本の研究者が多くいられるように早く若手の研究者が育ってほしい。

## バイオ薬剤の安全性と免疫毒性

井上 達

国立衛生試験所

安全生成物試験研究センター毒性部

先頃、横浜では国際会議場とパシフィコの会議施設を使って、11月29日~12月1日の会期で、ICH3と呼ばれる医薬品審査の規制にかんする合理的な簡素化をめざした協調協議が、欧州、米国、および日本の三極を中心に



2000名を越える参加者のもとで盛大に開催された。ICHでは1991年11月の第1回会議以来、薬剤規制の各極間の調和について、安全性、品質、効能などに分けて種々の項目別に検討がすすめられてきた。これらの中で免疫毒性にかかわる事柄のひとつにバイオ医薬品の安全性に関する試験法の問題がある。

多くの化学薬剤としての医薬品の作用機序は多岐にわたりそれらを簡単に整理することはむづかしい。しかし今日知られている限りでの生体内活性物質の側から見ると、多くの薬剤は、結局のところ生体に何らかの機序で何らかの細胞(群)に作用し、これを通じて種々の生体内活性物質の放出を促すなどの方法によってその薬物作用を発揮しているという側面がある。唯、そうした生体内活性物質の多くは例えばサイトカイン・ネットワークと呼ばれるような輻湊した相互作用を背景としていることが少なくないであろうから、多岐にわたるそれら個々の適切な投与法の確立と臨床的活用が必ずしも近い将来に悉く実現するとは思われないが、にもかかわらず、バイオ製剤の“生体がつもつ本来の機能の本質的な補完”というその作用の「自然さ」から見る限り、その将来には限らない期待が寄せられるに十分な理由がある。

このようにバイオ医薬品をめぐる諸問題は新しい課題でありながら確実に近未来を照準とした着実な研究が進められる必要性をもっているが、このものの安全性における問題点は、“表面的には”これらがヒトの遺伝子産物からなる、被検動物にとっては異種タンパク質に相当し、種特異性なども相俟って適切な反応が得られないなど、従来的一般化学薬剤における動物試験法が意味をなさない点にある。従って無用な急性毒性試験や免疫毒性試験はやめる必要があるあるのだが、しかし、バイオ薬剤に特有で、予測されなくてはならない傷害の予知、それらに対する動物試験に本来求められている役割は放棄されたままでよいわけではない。ただそうした事柄の本質的な検討はいかにも不十分であったとしか云いようがない。これらが十分に考察されてこなかった理由は、そうした物質の産生細胞やその受容体の生体内分布が今日の科学で十分に知られていないこと、受容体の分子機構の殆どがまだほんの研究の途上にあるに過ぎないことな

どに基づいている。事実、受容体分子の相互作用や異なりガンドに対する共通受容体サブユニットの利用などの本態はほんの数年前までは知られていなかったことであり、しかもこうした一つ一つの事象の変化に対応して様々に想定される傷害の基盤が新しい形でカテゴライズされるわけであるから、その予想は形式論理だけではなし得ず、易くは進まない。これを解決するために筆者らが提案している方法はすでに一部で着手されていることでもあるが、先ず第1に各品目(リガンド)に対する受容体遺伝子のトランスジェニック(「ト」)マウスを作製し、これへの急性投与を検討することである。長期の実験は困難であるが、Pleiotrophismを過大に想定した場合の評価が可能であり、同質の実験をin vitroのパネルで解決することを考えればこれによって得られる情報は計り知れない。第2に当該ヒト・リガンドの「ト」マウスを作製することである。単純化はできないが一般的には、このものと先の受容体遺伝子「ト」マウスの交配により、発がん性をはじめとしたリガンドの長期影響の観察も可能となる。これらの検討は近い将来かなりのテンポで進むと思われるが、さらに加えてヒト蛋白への反応性を改変したMHCやRAG(recombination activating gene)などの遺伝子の入れ替え動物、Scidマウスをベースにした多重交配遺伝子操作動物などの開発と導入は、当該バイオ薬物の受容体を介さない毒性を検討する上で有効な動物となるものと期待される。これを機会にこうした方面も免疫毒性研究会の会員の方々の大切な研究対象であることを強調しておきたい。

本稿は、ニュースレターの担当の方から先の研究会の座長として小文を求められたのに対して、今むしろ私どもが直面している、より一般的な免疫毒性に関係する事柄をご紹介することで責めを負うことにして述べたものである。





## 免疫毒性と安全性評価

澤田 純一

国立衛生試験所機能生化学部

免疫毒性（狭義）とは、化学物質等の生体異物が宿主の免疫系に影響を与えて、免疫抑制に基づく病原体や腫瘍への抵抗性の低下、免疫異常亢進による自己免疫の発症等、生体にとって有害な作用をもたらすことを指す言葉である。従って、免疫抑制の場合、免疫毒性の有無の判定の基準となるべき方法は宿主の微生物感染防御や腫瘍細胞排除を行う能力（宿主抵抗性）の低下を定量する方法であるべきであろう。しかし、実験動物の場合ですら、宿主抵抗性モデル系を用いて免疫毒性試験を行うことは、技術的及び経済的な制約があり容易ではない。そこで、宿主抵抗性の低下と種々の免疫毒性試験項目のパラメーターの変化の間の定量的な相関関係を明らかにし、宿主抵抗性の低下とよく相関する他の免疫パラメーターによって代替する必要がある。

残念ながら、宿主抵抗性低下と免疫関連パラメーター変化の間の定量的な相関関係は、まだ十分に明らかにされておらず、免疫毒性試験データを安全性評価に適用する際の問題の一つとなっている。具体的に云うと、末梢血のリンパ球や特異的抗体レベルがどの程度低下した場合に、感染がどの程度起きやすくなるかという定量的な関係が必要とされるが、明確な閾値の設定根拠となるデータはまだ乏しい。また、正常範囲が広いパラメーターの場合には、閾値の設定が難しいこともある。豊富な免疫関連パラメーターの中には、オプションな指標として、標準的な項目に追加することが可能であるものが多いが、これらのパラメーターには十分にvalidateされていないものもあろう。このため、全ての免疫毒性試験のパラメーターを無条件に無毒性量（NOAEL）等の決定に採用してよいか否かに関しては、最終的な結論が得られていない段階にある（当面は'potential risk'として、ケースバイケースに考える他はないと思われる）。

また一方、宿主抵抗性の試験には、技術的なレベルで、感度の問題がある。生存率による宿主抵抗性の定量が、低感度であることは、従来より指摘されており、血液等に残存する病原体数などのパラメーターに置き換えられ

ている。チャレンジする病原体等の数を適切に設定することも重要とされている。それでもなお、ある宿主抵抗性モデル系の感度が低い場合には、これは、免疫系の'redundancy'によるところが大きいと推定される。例えば、ある病原体に対する感染防御に自然免疫（好中球などによる貪食・殺菌）、抗体、細胞性免疫の三者がほぼ等しく寄与している場合、一つの機能が大幅に低下しても、宿主抵抗性の試験法では大きな影響が明示されない可能性が考えられる。即ち、単一の宿主抵抗性試験のみで評価されたNOAELは高目にする（危険を過小評価すること）がありうることを意味する。逆にいうと、自然免疫、体液性免疫、細胞性免疫のみをそれぞれ個別に反映するような宿主抵抗性モデル系で、それぞれのNOAELを求めることが理想とされる（現実には難しい）。このような事情から、本来免疫毒性試験法の基準の一つとなるべき宿主抵抗性モデルも、現在のところ、必ずしも最良の基準とは言い切れず、さらに検討・評価される必要があるように思われる。

次に、「ヒトへの外挿」の問題を解決する必要があることは、免疫毒性の場合も例外ではない。ヒトと動物の間を結ぶ種々の実験系が提案されるが、それ以前に、そもそも、ヒトでの免疫毒性に関する定量的データが手許に無い（または、臨床データが定量的に解析されていない？）ことが痛感される。AIDS患者に関する調査により、末梢血CD4+細胞数の低下と日和見感染発症率の増大の間の関係が報告されている<sup>1)</sup>。ヒトでのパラメーターは、血液や尿を用いる体外診断により得られるものが主となるものの、このような免疫関連パラメーターの変化と抵抗性低下の間の定量的なデータの蓄積がさらに望まれる。また、ヒトで得られる個別の対象物質に関するデータは、例え断片的であっても、動物とヒトとの感受性の相違を類推する上で貴重なデータになるものと期待される。このような現状を考えると、さらに多くの臨床領域の研究に携わる方々に、免疫毒性研究会への参加と、ヒトでの免疫毒性評価に必要な基礎データの提供をお願いせざるを得ない。

1) Masur, H., et al., Ann. Intern. Med., 111:223-231 (1989)



## バイオ薬剤の安全性と免疫毒性

高橋 道人

国立衛生試験所病理部

化学物質の中には免疫系器官に作用し、その機能を抑制するもの、あるいは亢進するものがある。このような作用が生体にとって好ましくない場合にはその化学物質は免疫毒性を有すると判断される。生体防御機構としての免疫系の認識が重要性を増すにつれて化学物質の免疫毒性作用についても関心が高まっている。医薬品、農薬などの化学物質についての免疫毒性試験法が整備されつつあるが、毒性試験における免疫毒性の評価法は完全には整備されているとは言い難い。免疫毒性評価における大きな問題は免疫機能に多様性と複雑性があるにも関わらず、形態学的表現の単調さにある。従って免疫毒性の指標としてどのようなパラメーターをとるか、あるいはどのような検査を選択するかが、問題となる。今回の免疫毒性研究会でもこのような問題に取り組んだ演題がいくつか報告された。私の司会した演題は特にこうした観点からの研究報告が中心であった。

まず、三共の木村らによって報告された[OP-9]HMG-CoA還元酵素阻害剤の Maus 抗体産生能(PFC)に及ぼす影響は2種の還元酵素阻害剤(プラスタチンおよびシンバスタチン)を Maus に投与し、IgM抗体産生能を指標としたPFCへの影響を免疫毒性評価の観点から比較検討した。前者では変化がみられず、後者では有意な抑制が認められたが、その理由として、後者は疎水性で肝細胞と脾細胞の両方に取り込まれるのに対し、前者は親水性のため脾細胞には取り込まれ難く、肝細胞に選択的に取り込まれるという、両薬剤の細胞選択性の差が反映されたものであるとしている。このような免疫毒性の手法を用いて得られた結果に既知の毒性試験の結果を組み込み総合的に評価することは、免疫毒性試験法の妥当性を確認できるほか、既知の結果が更に補強される。

また、第一製薬の服部らは[OP-10]キノロン系抗菌剤の液性免疫応答に対する作用と題して、キノロン剤のレボフロキサシン(LVFX)とシプロフロキサシン(CPFX)を用いて Maus 生体内での抗ヒツジ赤血球(SRBC)抗体

産生に対する作用を検討した。対照薬としてサイクロスポリンA(Cs A)が用いられた。抗SRBC抗体産生能は、CPFXおよび陽性対照のCs Aでは抑制がみられたが、LVFXでは有意な変化は認めなかったほか、Mitogen反応では、Con A およびLPS刺激で反応の増強作用がみられた。一方、CPFXおよびCs AにおけるCon A刺激時のIL-2産生能では産生抑制がみられ、Mausの液性免疫応答にCPFXは抑制作用を示す可能性が示唆された。

更に新しい試みの1つとして、萬有製薬の永見らは[OP-11]細胞障害性物質の末梢リンパ球および好中球の核に対する影響をヒト、イヌ、ラットおよびMausの血液に対して種々の薬剤が同じように障害性を与えるのかを検討した。その結果、薬剤の血液に対する障害性には明らかな種差のあることを報告すると共に、このようなin vitro試験はin vivoの変化を反映していると結論している。ヒトの血液を用いたこのようなin vitro試験についても臨床試験に入る前の有用な情報になるものと期待される。

これら3つの演題の共通点はいずれもin vivoを念頭に置いた医薬品開発と関係のある研究である。今後もこのような着実な研究が医薬品開発における免疫毒性試験法に利用できるベースを形成するものと思われる。

## ”免疫毒性研究会への想い”

北條 博史

東北大学薬学部

今回の免疫毒性研究会は第2回目にして、特別講演、ワークショップ、ミニシンポジウム、一般講演などの豊富なプログラムからなり、また会場も大変盛況であったことから、改めてこの分野に対する期待と関心の大きさを感じさせられた。

私が”免疫毒性の分野”に関心をもった動機は、今にして思えば抗腫瘍性免疫賦活剤の研究に携わったことから生じたと思う。免疫賦活剤の研究は1970年代の初めに盛んになったが、当時はこのような多糖体や細菌製剤のたぐいは医薬品として殆ど存在せず、例外的にワクチン、代用血漿のデキストランなどが見られたに過ぎなかった。



従って生体影響についての情報が殆どなく、私達は免疫賦活剤の体内動態を追跡し、さらに化学療法剤との併用を考慮して薬物代謝酵素系への影響等を調べることにした。

その結果、免疫賦活剤が網内系機能亢進作用と逆相関的に薬物代謝酵素活性やチトクロームP-450を低下させることを見だし、またこの機構にALA合成酵素の誘導とヘム分解酵素の誘導が関係する可能性を提案した。その後、私は細胞性免疫学の方向に研究の重点を移し、1985年にはNIHに約1年間にわたり滞在する機会を得たが、ある日、NIH内の書店をのぞくと、J.H. Dean等により編集された新刊の“Immunotoxicology and Immunopharmacology” (Raven Press)が目に入った。勇んで開いてみると、そこには免疫毒性の評価法ならびに医薬品や環境化学物質の免疫毒性データがきれいに纏められており、免疫毒性学の進展と広がりを見せ付けられた思いがした。

1984年はマンハッタンのはずれで道路を挟んで向かい合うスローン・ケタリング研究所とロックフェラー大学が、それぞれTNF $\alpha$ 、カケクチンとして追跡していた蛋白質の同一性が両者から発表された印象深い年である。この時代は次々とサイトカインが発見され、さらに引き続きリコンビナント標品がこの世に送りだされてきた。こうして生体には通常ごく微量しかないサイトカインが、遺伝子操作技術等で治療薬としての応用の見込がたつと、その多様な生物活性と蛋白質である故の免疫毒性の問題が新たにクローズアップされ始めた。一方では画期的な免疫抑制剤のサイクロスポリンAが臓器移植に使用され始め、免疫毒性に対する関心に拍車がかげられた。しかしこうした状況でも、免疫学会等ではあまり免疫毒性に関する研究発表は少なく、我が国の免疫毒性学は固有の研究分野として容易に発展しない危惧を感じていた。そのような折、今から数年前になるが、昭和大学薬学部黒岩幸雄教授が中心となって毒科学研連主催の免疫毒性シンポジウムが同大学で開催された。医薬品の安全性に対する認識の高まりの中、このシンポジウムが契機となって本免疫毒性研究会の誕生の運びになったことは、旗揚げの弁として語られている。もちろん世話人の方々の多

大なる努力の賜物であることは申すまでもない。

かくして我々は、免疫毒性に関心をもつ仲間のいわば”ホームグラウンド”を授かった訳であるが、今後この場を利用してどのような”切磋琢磨”がまされるのだろうか。免疫毒性研究会は、化合物の免疫毒性評価の実務的研究と免疫毒性機構研究の両輪で進んで行く筈である。今回のワークショップのようなラット系の免疫毒性試験法の研究は前者の例で、多くの研究室が参加して行なわれるこのようなクロスチェック方式は相互信頼を有する会員間においてのみ有益な成果を期待できる。免疫毒性機序の研究においては、神経系、ホルモン系との相互作用まで常に視野に入れる一方で、サイトカイン、接着分子、シグナル伝達機構等の新しい知見を積極的に取り込み、同時にその実現のために相互に技術や資材などを活発に交流していくことを夢想している。

## 毒性学における免疫毒性研究会の位置づけ

平野 靖史郎

国立環境研究所、地域環境研究グループ

私は、免疫毒性研究会の発起人でもなく、発起人の一人に声をかけられて本研究会に入会した経緯もあるので、一人のbystanderとして上記表題に関して意見を述べさせていただくことにする。毒性学を研究していて強く感じることは、アメリカにはSociety of Toxicology (SOT)があり、総合的に毒性学を扱う学会があるのに、国内にはSOTに相当する組織がないということである。これは、毒性学が比較的新しい学問体系であること、ならびに研究者の出身母体により毒性学を扱ういくつかの別組織ができあがったことに起因しているものと考えられる。

国内で毒性学に関する学会を、次のように分類することができる。

- (1) 日本衛生学会、産業衛生学会 (医学系)
- (2) 日本薬学会衛生化学部会 (薬学系)
- (3) 日本毒科学会 (医薬品関連の研究部門)
- (4) その他の学会 (大気環境学会、環境科学会 など)

これらを統合すれば、日本版のSOTらしきものができあ



がるはずであるが、当面はそのようにはならないであろう。拝察するに、免疫毒性研究会の会員の多くは上記学会のいずれかに所属されているものと思う。

免疫毒性研究会が発足し、200名を越す会員が登録されるまでになったからには、やはり既存の学会では満足できない人たちの切なる期待があったはずである。一番大きな理由として、昨今の免疫学の著しい発展に刺激され、免疫担当組織や細胞を用いて毒物の作用機序や毒性評価を行っていた研究者が、より集約した形での討論を望んでいたことが挙げられるであろう。

一方、免疫毒性を免疫学の一部として捕らえることはできないのであろうか。免疫毒性研究会の会員で日本免疫学会にも所属されている方も少なくないはずであるが、日本免疫学会が分子生物学を指向しているのに比べ、免疫毒性研究会の一部は薬の副作用に関するガイドラインの作製を目指している趣もあり、本質的には馴染まないものと考えられる。従って、免疫毒性研究会を免疫学と毒性学の間に位置すると考えるよりは、毒性学の一部であると考えた方がよさそうである。

もう一度、毒性学全体から免疫毒性を考えてみたい。なにも諸外国の例ばかりを手本にする必要はないが、私が1年半ばかり所属していた米国環境保護局の健康影響研究所（Health Effects Research Laboratory）における研究組織を紹介して、今後の毒性学や免疫毒性研究会のあり方について、私なりの意見を述べさせてもらいたい。

HERLには次に示す5つの毒性研究部があり、契約研究者も含め各部50人程度のスタッフが組織だった研究をしている

1. 発生毒性研究部  
(Developmental Toxicology Division)
2. 遺伝毒性研究部 (Genetic Toxicology Division)
3. 神経毒性研究部 (Neurotoxicology Division)
4. 人体影響研究部 (Human Studies Division)
5. 環境毒性研究部  
(Environmental Toxicology Division)

ところで、免疫毒性は環境毒性研究部の一つのブランチとして位置づけられており、あらためて毒性学の幅の広さと、毒性を理解する上での系統立てた概念の構築の必

要性を思い知らされる次第である。

毒性学研究では、ある薬剤や有害因子について、吸収や代謝などの基本データをはじめ可能な限り毒性に関する情報を得た上で、例えば免疫毒性ならば免疫学的手法を用いて研究を深く研究を掘り下げる方が効率的である。

理想論を述べさせていただけのならば、免疫毒性研究会が核となって毒性学を総合的に討論できる組織ができ、さらにその分科会として免疫毒性を専門的に討論できたらと考えているが、会員の皆様はどのようにお考えであろうか。

## 免疫毒性関係文献情報（総説、研究法等）

1. G.R. Burlson, J.H. Dean, A.E. Munson (eds): Methods in Immunotoxicology Vol.1 & 2, Wiley-Liss, Inc., New York, 1995.
2. 大沢基保：免疫毒性概論、「現代病理学大系、補遺1」（横山 武編）、中山書店、p.79-89、1995.
3. 池原 進：免疫毒性と自己免疫、「現代病理学大系、補遺1」（横山 武編）、中山書店、p.91-107、1995.
4. 大沢基保：化学物質・薬物の免疫毒性とその発現機構、J. Toxicol. Sci., 20: App. 87-93, 1995.

### あとがき

年に2回のニュースレターの発行を終えることができました。ほとんどの出筆者が、E-mailで原稿を送ってこられました。能率良く仕事は進んだのですが、私がコンピュータに玩ばれました。このニュースレターの発展のために、今後ともご協力ください。協力して下さった先生方および会員の皆様に、深く御礼いたします (F.K.)

### 編集・発行：免疫毒性研究会

発行日：1996年2月1日

〒199-01

神奈川県津久井郡相模湖町寸沢嵐1091

帝京大学薬学部環境衛生学教室内

TEL. 0426-85-3753/2 FAX. 0426-85-3754

編集発行責任者： 名倉 宏

編集委員会： 香山不二雄、藤牧秀和、牧栄二

原稿送付先：kayama@med.uoeh-u.ac.jp