

ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会：The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 16 No. 1 (通巻31号) 2011

目次

免疫毒性学の課題……………	1
食品薬品安全センター秦野研究所・研究顧問 小野 宏	
第18回日本免疫毒性学会学術大会(予告2) ……	1
千葉大学 上野 光一	
非臨床アレルギー性試験の現状と課題……………	3
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 澤田 純一	
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」9	
クロマチン研究から免疫毒性へ……………	8
高知大学 栄徳 勝光	
新理事より……………	9
記念すべき第50回SOT Annual Meetingに参加して ……	11
旭川医科大学医学部健康科学講座 吉田 貴彦	
English pages ……………	14

免疫毒性学の課題

小野 宏

(食品薬品安全センター秦野研究所・研究顧問)

Immunityは語源的には課税を免れる特権のこと(とすれば、免疫は免役であった)らしいが、われわれはもっぱら病原体の感染を免れる生体機能の意味で用いており、その機構に関連する生体反応全般を免疫学の領域としている(免疫の研究をしても、当然、税金は免除されない)。免疫毒性学は、化学物質の免疫機構に対する影響(とくに有害な影響)の学問ということになるが、その研究範囲はそれに止まらず、免疫機序を介する生体への(有害な)影響一般に及び、いまや免疫毒性学の課題は、薬物等各種化学物質の免疫機序を介する生体影響の種々相を解明することになっている。ただし、免疫学は元来病気の対策に関連して求められて発達した学問であるから、究極の目的は臨床医学への貢献にある、とわたしは思う。その意味で、臨床への関心を忘れないでいたい。

Gerhard Zbinden (1992)*は毒性学の発展の歴史を展望し、主として製薬企業によって推し進められた個々の薬物についての同じ試験の繰返しで行われていた(いわば、日陰の)毒性の記述の時代(第1相)から、「記述description」という言葉には「説明」と訳した方がいい

第18回日本免疫毒性学会学術大会のおしらせ(予告2)

すでにご案内をさせていただいておりますが、下記の通り9月8日(木)、9日(金)の両日、「第18回日本免疫毒性学会学術大会」を千葉大学 けやき会館にて開催いたしますので奮ってのご参加および演題のご登録をいただきたくご案内申し上げます。

会 期：平成23年9月8日(木)、9日(金)

会 場：国立大学法人千葉大学 けやき会館
(西千葉キャンパス)
千葉市稲毛区弥生町1-33

テ ー マ：「臨床と基礎の免疫毒性クロストーク」

主 催：日本免疫毒性学会

共 催：日本薬学会

協 賛：日本衛生学会・日本環境変異原学会・
日本公衆衛生学会・日本食品衛生学会・
日本トキシコロジー学会・日本毒性病理学会・
日本免疫学会・日本薬理学会

後 援：日本アレルギー学会

演題登録及び：学術大会ホームページ

参加登録 (<http://jsit18.umin.ne.jp>) をご参照下さい。

年 会 長：上野 光一(千葉大学大学院薬学研究院)

問 合 先：第18回日本免疫毒性学会学術大会事務局
〒260-8675 千葉市中央区亥鼻1-8-1

千葉大学大学院薬学研究院高齢者薬剤学内

事 務 局：山浦 克典

TEL：043-226-2878

FAX：043-226-2879

e-mail：jsit18-office@umin.ac.jp

演題募集期間：2011年4月18日(月)～6月27日(月)

参 加 費：一般会員：事前登録 6,000円(当日8,000円)
学生会員：事前登録 無料(当日5,000円)
非会員：事前登録 8,000円(当日10,000円)
学生会員は無料となっておりますので、学会のみに参加の場合は事前に年会事務局までお知らせ下さい。

懇 親 会：大会第一日目終了後、けやき会館3階
のレセプションホールにて開催の予定
懇親会参加費：事前登録 6,000円(当日8,000円)

事前参加登録締切日：7月29日(金)

※会期中は残暑が厳しいことが予想されます。また電力の使用制限もありますのでクールビズでお越し下さい。

プログラム (予定)

■ 9月8日 (第一日目)

● 招聘講演:

「Histamine H₄ Receptor and Immune Function」
Robin L. Thurmond (J & J Pharm R & D, L.L.C.
Research Fellow, USA)

● ランチョンセミナー 1

「Cytokine release - comparison of in vivo and in vitro data」

Geneviève Pinard (Charles River Laboratories
Preclinical Services Montréal Inc. CANADA)

● 学会賞、奨励賞受賞講演:

学会賞 吉田武美 奨励賞 中村亮介

● シンポジウム:

「食物アレルギーの試験法から臨床まで」

大野博司 (理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター)

足立(中嶋)はるよ (東京大学大学院農学生命科学研究科 食の安全研究センター)

近藤康人 (藤田保健衛生大学 小児科)

Gregory Ladics (DuPont Ag Biotechnology, USA)

● 特別講演:

「化学物質と子供の健康に関する研究について」

森 千里 (千葉大学大学院医学研究院 環境生命医学)

● 一般演題 口頭 ポスター

● 懇親会 けやき会館 レセプションルーム 予定

■ 9月9日 (第二日目)

● 教育講演:

「重症薬疹発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究」

鹿庭なほ子 (国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部)

● ランチョンセミナー 2:

「Immunogenicity of biotherapeutics; contributing factors, impact and mitigation」

Christopher Kirton (Huntingdon Life Sciences Ltd. UK)

● 試験法ワークショップ:

「発達期免疫毒性 (developmental immunotoxicity) の評価法」

Gregory Ladics (Du Pont Ag Biotechnology, USA)

渡辺 渡 (九州保健福祉大学 薬学部)

Tin Tin Win Shwe (国立環境研究所)

林 宏一 (残留農薬研究所)

● 学生・若手セッション

● 一般演題 口頭 ポスター (討論)

● 授賞式 「年会賞」、「学生・若手優秀発表賞」

ことがあるので) 毒性の機序解明の時代 (第2相) へと発展し、大学等の研究者も参加するようになって研究が活性化し、毒性の種別分類などの学問の体系が整えられ、隆盛をみているが、これから (第3相) は個人に対する毒性予測の時代となる (ならなければならない)、と総括している。毒性の種別ごとの発展は、ものによって時間的な差がある。発癌性の研究が盛んだったのは、化学発癌の発見に対する社会的な関心が大きかったためであろう。遺伝毒性研究の興隆はBruce Amesによる変異原性試験の発明によるところが大きいと言えよう。研究の発展は社会的事件によって触発されて急激に起こることがある。最近の (と言っても、15年前に始まった) 内分泌攪乱物質問題によって触発された内分泌毒性学の隆盛は目覚ましいものであるが、実は、この分野の研究自体は相当以前から進められていたものである。それが俄に注目を浴び、巨額の研究費の投入によって助成され、国際的な競争のうちに著しく発展してきたのである。

免疫毒性学は、薬物安全性の見地からは早くから必要性が認められていたものの、試験法の限界から、いわば低迷していた。わが国では、免疫と言えばアレルギーと思われて、各種の感作性試験が試みられていたが、なかなか定法の確立に至らず、ガイドラインがなければ試験ができないという一部もったもなし理由から、行政からの試験法の提示が待たれていた。1985年のOECD試験法ガイドラインでは、皮膚感作性に関しては7種類の試験法を列挙し、適当に選んで実施しなさいとする程度のものであった。それが、ICHの世界になると、免疫毒性は、自己免疫のような免疫機構の異常を誘発する化学物質の毒性を検査する方針とされた。感作性の検査は皮膚だけにしておけということになった。さらに、動物愛護の介入もあって、培養細胞で免疫反応を評価するような離れ業も行われるようになった。技術的に (そして経済的に)、可能なことからやるしかないというのは理解できるし、それが現実的というものであろうが、免疫機構の全身的ネットワークを考えると、免疫反応の個々の局面を再現する試験法の追及は際限のないreductionismに陥って行くのではないかと思われる。ここはreductionismでやるしかないとき直った (やけのやんばちの) 行き方もあるだろう。事実、連続量である光や音を人間の感覚で識別不能とおぼしいレベルまでデジタル化した画像音声放送は、アナログ方式を駆逐するようである。

In vitro試験の発展 (と信頼) を支えているものは、その領域の学問技術の進歩である。しかし、これからの免疫毒性学には、免疫反応の全身性を忘れないことが求められる。そして、その個別性も考慮すべきである。

Zbindenの描く毒性学展開の第3相は、免疫毒性においてとくに重要であろう。個々人の免疫反応性を測定した上での薬物治療を行うために、毒性試験法としてどのような方法があるか、今のところ甚だ心もとないが、課題として、それはあるのである。

約40年前、地方病院で勤めていたとき、不思議な症例に出会った。高血圧の治療に用いていた α -メチルドーパ（アルドメット）という薬が原因で溶血性貧血を起こした症例である**。文献上は珍しいものではなく、当時欧米から累積で50例ほどの報告がなされていたが、なぜか日本ではそれまで1例もなく、この患者が本邦第1例だった。欧米の文献では α -メチルドーパ使用によって、使用例の約20% (!) にCoombs試験陽性例が認められるということであった（薬物アレルギーの頻度は0.1%そこそこであることを思えば、感嘆符がつく。自己免疫異常の誘発頻度はもっと低いのではないか）。それは、 α -メチルドーパ使用によって約20%の人に赤血球を標的とする自己免疫異常が起こり、一部は溶血性貧血に至る、という重大で興味深いことを意味していた。学会レベルでの研究者との連携の無かったわたしは、東北地方各地の病院に散らばっていた同級生たちに手紙を書いて、 α -メチルドーパ長期使用例を探してCoombs試験を検査してもらった（健康保険組合がよく検査料支出を認めてくれたものである）が、集まった72例中Coombs試験陽性の例は皆無であった。しばらく後、香港の研究者から、東洋人ではCoombs陽性化は少ない、という調査報告があった。わたしの調査報告は、論文原稿を評価していただくため預けた他教室の専門家である教授が転職されたとき、その混乱に紛れて失われてしまった。

α -メチルドーパによるCoombs陽性溶血性貧血では、抗体はRh-血液型特異性であるとされている。事実、わたしの経験した症例でもその赤血球から誘出した抗体はRhパネル血球と特異的に反応した。赤血球膜に組み込まれた血液型物質は自己寛容であるはずであるが、薬物に誘発されてなぜ不寛容になるのであろうか。 α -メチルドーパによる溶血性貧血は投薬を中止すると、徐々にではあるが、改善する。Coombs試験も陰性化する。つまり、薬物依存的である。

謎は謎のままであった。研究の材料がないこと（New Zealand Black mouseというモデルはあったが、いまだ成果が得られていない、また、日本では症例が極めて少ないし、 α -メチルドーパは他の新薬に追われて、使われなくなったこと）が理由であるが、わたしもこの課題に傾注できなかった。自分はなぜ出来なかったのだろう、それは、努力が足りなかったことに他ならない。薬物誘発

性自己免疫異常の研究は、まだまだ不満である。後進に期待するや切である。

* Zbinden G: Trends in Pharmacological Sciences. 1992, 13(6): 221-223.

** 小野 宏、柴田 昭：最新医学. 1973, 28(9): 1780-1786.

非臨床アレルギー性試験の現状と課題

澤田 純一

(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

1. はじめに

本稿は、第17回日本免疫毒性学会学術大会（つくば市、平成22年9月10日）の教育講演の内容をまとめたものである。

広義の免疫毒性には、免疫抑制の他に、免疫機能亢進、アレルギー亢進、自己免疫誘導、偽アレルギー誘起等、薬物非特異的に免疫系の機能変化をもたらすもの、薬物特異的な免疫毒性である薬物アレルギーや薬物特異的自己免疫も含まれる。本稿では、薬物特異的な免疫毒性である薬物アレルギーを中心に解説したい。

化学物質やタンパク質の中には、アレルギーを誘発するものが数多く知られているが、そのようなアレルギー誘発物質はアレルゲン (allergen) と、また、アレルギーを誘発する性質はアレルゲン性 (allergenicity) と呼ばれる。アレルゲン性とは、生体にとって有害な性質として用いられるが、単に免疫応答を誘導するという意味で用いられる場合や、生体にとって有利に働く（異物排除のための免疫応答を誘導する）場合には、免疫原性 (immunogenicity) と云う言葉が用いられることが多い（例えば、ワクチンや治療用タンパク質医薬品の免疫原性）。

代表的なアレルギーには、IgE等の抗体産生に起因する即時型アレルギーと、遅延型過敏症のような細胞性免疫に起因する遅延型アレルギーがあるが、両者の発症機構は大きく異なる。アレルギーに類似した症状を示すが、抗原特異的なものでないものは、偽アレルギー (pseudoallergy) と総称して呼ばれ、アスピリン喘息、抗原非特異的なヒスタミン遊離反応、抗原抗体反応に基づかない補体の活性化等が含まれるが、本稿では取り扱わない。

遅延型のアレルギーには、固定薬疹、ウイルス再活性化の関与が示唆されているDIHS (drug-induced hypersensitivity syndrome)、重症薬疹 (Stevens-Johnson

syndromeやtoxic epidermal necrosis) と呼ばれるものがあるが、発症機序が未解明な部分も多く、非臨床のアレルゲン性試験では予測対象として想定されていない。

かなりの数の薬物が自己免疫を誘導することが知られており、薬物特異性（または薬物依存性）が明確になっているものと、薬物非特異的に自己免疫を誘導するものの2つのタイプが知られている。薬物により誘起される自己免疫が、時として重篤な副作用となることもあるが、発症機序や病態の分類が明確でないこともあり、これらの副作用の非臨床試験による予測は、次の課題として残されている。

また、低分子物質とタンパク質によるアレルギーには、発症機構の相違に加えて、暴露経路による発症部位の相違も認められる。従って、以下は、アレルゲンの種類とアレルギーのタイプに分けて、非臨床アレルゲン性試験法の背景、現状、課題を紹介してゆきたい。なお、本稿は、著者の個人的見解であり、所属する組織の見解ではない。

2. 化学物質による遅延型アレルギーの予測（皮膚感作性試験）

化学物質による遅延型アレルギーとしては、接触過敏症が代表的なものとなる。アレルゲン（ハプテン）が皮膚を通過して、何らかの形で皮膚の樹状細胞であるランゲルハンス細胞が活性化し、所属リンパ節に遊走する。そこで、アレルゲン（ハプテン）に特異的に反応するT細胞に抗原提示を行い、その結果、T細胞が活性化・増殖し、感作T細胞として末梢に循環するといわれている。再度、アレルゲンが侵入すると、抗原提示細胞（ランゲルハンス細胞）のHLAとハプテン化されたペプチドを感作T細胞が認識し、局所的な皮膚反応を誘起する。特異的なT細胞の増殖の過程は「感作」と、2回目以降のアレルゲンの侵入で感作T細胞やマクロファージを巻き込んだ皮膚反応が起きることは「惹起」と呼ばれている。

体内に入った化学物質が抗原提示細胞より提示される場合、通常は、ペプチドに薬物が結合した形でHLA分子上に結合し、ペプチド-HLA複合体をT細胞受容体（TCR）が認識するものと予想されているが、実際には、必ずしも共有結合を介さない場合がある。そのようなケースでは、HLA、化学物質、TCRの三者の非共有結合の複合体ができるため、p-i (pharmacological interaction) conceptとして説明されている¹⁾。重金属の場合にも、これに似ており、配位結合を介するとされる。

遅延型アレルギー、特に、接触過敏症の予知試験法としては、皮膚感作性試験が用いられている。古くは、モルモットを用いる試験法が主流であり、化学物質に関し

ては、OECD406ガイドラインが、医薬品に関しては、皮膚感作性試験のガイドラインが既に設定されている。欧米では、Guinea pig maximization test (GPMT法) 及びBuhler法が主に用いられていた。GPMT法では、感作にアジュバントや界面活性剤などを用い、Buhler法では閉鎖パッチを用いる。

近年、皮膚感作性試験法として、マウスを用いるLocal lymph node assay (LLNA) が広く用いられるようになってきている。本法は、ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) 等によりよりバリデートされ、GPMT法に劣らないと評価されたものである²⁾。本法は、OECDの試験法ガイドライン429として収載され、EMAやFDAにより皮膚感作性試験法として認められている。LLNAは、所属リンパ節でのリンパ球の増殖をみる方法で、感作の過程を反映する。LLNAは、耳介塗布（3日連続）により感作を行い、6日目の所属リンパ節におけるリンパ球の分裂を指標とする。本法は、GPMTに較べてより簡便であり、所要期間も短くて済み、必要なコストも低い。また、皮膚刺激性を有する被験物質に使える点でも優れている。

LLNAは、放射性チミジン（または、ヨウ化デオキシウリジン）を静注する方法であり、この点で使いにくいとの欠点があった。最近、LLNA法は日米欧の代替法に関する委員会によりアップデートされ、動物数を減少できる場合や、類似の変法をバリデートする際の考え方やリファレンス化合物のリストなどが追加され、OECDガイドライン429の改訂版³⁾にも反映されている。また、放射性物質を使わない変法、LLNA-DA法、LLNA-BrdU-ELISA法も代替法として認められた。現在は、これらの内容はOECDガイドライン442A⁴⁾、442B⁵⁾として収載されるに至っている。

本邦の医薬品の非臨床ガイドラインでは、従前の方法、Maximization Test法、Buehler Test法、Adjuvant and Patch Test法、Draize Test法、Freund's Complete Adjuvant Test法、Open Epicutaneous Test法、Optimization Test法、Split Adjuvant Test法が例示されており、例示した試験法以外のものを用いる場合には、その妥当性を示せばよいとされている。国際的に認知されているLLNA法に関しては、ガイドラインでの明示が望ましいが、LLNA法の使用を許容するために、最近改訂された「医薬品非臨床試験ガイドライン解説2010」において、LLNAに関する補足説明が追加されている⁶⁾。

ヨーロッパでは、動物愛護の観点から、化学物質の安全性評価に用いる実験動物数の削減が要請されており、動物を用いないインビトロ及びインシリコの予測法の開

発が喫緊の課題とされている。皮膚感作性物質によく見られる性質として、化合物またはその代謝物の反応性、皮膚透過性があるが、このような性質を利用して、インシリコで予測する方法やペプチドとの反応性をみる化学的方法が提唱されている⁷⁾。また、抗原提示細胞の活性化を見るhCLAT法^{7,8)}やMUSST法⁷⁾が代替法として検討されている。最近では、T細胞の活性化を含めたインビトロ系の開発が進められている⁹⁾。

3. 化学物質による即時型アレルギー

ICH S8 ガイドライン (医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン) の序文に、「現在、医薬品の全身または呼吸器系におけるアレルギー性 (抗原性) や薬物特異的な自己免疫を評価する標準的な試験方法はなく、これらを実験する試験は三極のいずれにおいても要求されていない。」と述べられているように、現在、低分子化学物質を対象にして即時型のアレルギー性を予測する非臨床試験法としてバリデートされたものはない。かつて、厚生省 (当時) から抗原性試験ガイドライン (案) が提示され、化合物原体や原体-抗原付加体をアジュバントとともに感作に用い、化合物原体や原体-抗原付加体をアナフィラキシー惹起に用いる試験 (抗原性試験) が用いられたこともあった。しかし、これらの試験系はモデル系としては有用であるが、ヒトでのアレルギー性を予測する能力が低いことが示されており^{10,11)}、現在は推奨されていない。

低分子によるI～III型のアレルギー発症には、古くから云われているように、代謝活性化された低分子化合物とタンパク質との付加体が生成される必要があると考えられている。多くの場合、生じた付加体のハプテン部分が、B細胞受容体 (sIg) や抗体によりB細胞エピトープとして認識されるものと考えられる。I型のアナフィラキシー反応には、ヒト及びマウスの場合にはIgEクラス、モルモットの場合にはIgG1及びIgEクラスの抗体が主として関与する。

このようなアレルギー誘発性の薬物特異的抗体の産生に関係する因子としては、暴露経路、代謝系 (チトクロームP450酵素等の酸化酵素、アセチル転移酵素、グルタチオン転移酵素、グルクロン酸転移酵素、等) による活性化または不活性化、抗原提示細胞 (樹状細胞やマクロファージ) による取り込み (トランスポーター、TLRs)、TAP、HLA class IおよびII、ペプチド生成に関与する酵素の基質特異性、T細胞 (helper T cells, effector T cells, regulatory T cells) のTCRレパートリー、B細胞の抗体 (V_H and V_L) のレパートリー、クラススイッチ等が考えられる。動物を用いる即時型アレルギー試験の予

知能力が低い原因としては、特に、代謝活性化に関与する酵素、MHC分子、T細胞受容体レパートリー、抗体レパートリー等の種差の関与が考えられる。

抗体産生に必要とされるヘルパーT細胞がどのようにして誘導されるかについての情報は意外に少ない。通常、化学物質が結合するタンパク自身は、自己抗原であるため、自己反応性T細胞もしくはハプテン (ハプテン化された自己ペプチド) 特異的T細胞がヘルパーT細胞として働く筈であるが、この点は明瞭にされていない。ハプテン化T細胞エピトープの生成において、ハプテン化が、細胞内または細胞外のいずれで生じるのか等の疑問も解決されていない。さらに、ハプテン特異的B細胞が認識するハプテン化タンパク質の実体や、その生成機構に関する情報も極めて少ない。

4. 食品添加物のアレルギー性

最近、食品安全委員会で「食品添加物の食品健康影響評価指針」¹²⁾が決定されている。そのアレルギー性試験では、「化学物質を経口的に摂取した場合のアレルギー誘発性を予測する方法は十分に確立されておらず、特に、即時型アレルギーの誘発性を予測し得る方法は未確立であるが、添加物に係る知見、使用形態等を考慮した上で、専門家が適切と判断した感作及び惹起方法で試験を実施するべきである。当面は、少なくとも遅延型アレルギーを指標とするアレルギー性試験を実施する必要があるが、モルモットを用いた皮膚感作性試験 (例: OECD テストガイドライン406のうちマキシミゼーション試験 (GPMT)) 又はマウスを用いたリンパ節反応試験 (例: OECD テストガイドライン429 (局所リンパ節試験 (LLNA))) を利用することができる。」と記載されている。

なお、「タンパク質を構成成分とする添加物のアレルギー性の評価については、「遺伝子組換え食品 (微生物) の安全性評価基準に準じて行うこととする。」とされている (次項参照)。

5. タンパク質のアレルギー性試験法 (食物アレルギー)

「アレルギー物質を含む食品に関する表示 (平成20年厚生労働省令112号、平成20年6月3日)」において、表示義務のあるものとして、7品目 (えび、かに、卵 (鶏、あひる、うずら)、小麦、そば、落花生、乳 (牛乳))、表示が推奨されるものとして、18品目 (あわび、いか、いくら (すじこ)、さけ、さば、オレンジ、キウイフルーツ、バナナ、もも、りんご、大豆、くるみ、やまいも、まつたけ、牛肉、鶏肉、豚肉、ゼラチン) が指定されている。

これらのアレルゲンが含まれる食品に関しては、表示の問題を含め、適切なリスク管理が必要とされる。

一方、食物に含まれる新規タンパク質のアレルゲン性の予知は、難しい問題を含んでいるが、現在、国際的にも認知されている方法は、遺伝子組換え食品の安全性評価において用いられている方法である^{13,14)}。そこでは、組換えタンパク質自体とその供与核酸の起源となる生物のアレルゲン性に関する情報、当該タンパク質の物理化学的な安定性（加熱や胃液（ペプシン）・腸液（トリプシン、キモトリプシン）に対する安定性）、既知のアレルゲン（とB細胞エピトープ）との構造の類似性が考慮され、アレルゲン性が疑われる場合には、アレルギー患者血清のIgE抗体との交差反応性が試験される。さらに、懸念が残る場合には、ヒトでのアレルゲン性試験が要求されている。

現在知られている主な食物アレルゲンとしては、parvalbumins, caseins, β -lactoglobulin (lipocalin family), α -lactalbumin, α -amylase inhibitor (prolamin superfamily), trypsin inhibitor (prolamin superfamily), plant lipid-transfer proteins (LTPs) (prolamin superfamily), Bet v 1-homologous proteins, thaumatin-like proteins (TLPs) (prolamin superfamily), 2S albumins (prolamin superfamily), 7S seed storage globulins, 11S seed storage globulins, fruit class I chitinases (cross-reactive with hevein)、等があり、比較的限られたファミリーに属するタンパク質が食物アレルゲンになりやすいことが知られている。また、食物アレルゲンには、摂取量が多い、消化性が悪い、熱安定性が高い、糖鎖を有する、繰り返し構造をもつ、凝集しやすい、等の性質があるものが多い。組換え食品のアレルゲン性予知法に関する多くのガイドラインは、このような性質を念頭において作成されたものである。

既知アレルゲンとの構造類似性 (FAO/WHO 2001 & Codex 2003) では、80以上のアミノ酸よりなるペプチドの相同性が35%以上か（既知の主要アレルゲンが、限られたグループに属することが多いため）、6～8連続アミノ酸配列が既知アレルゲンと一致しないか否か（B細胞エピトープになりやすいか否か）が検討される。問題点としては、偽陽性が出やすいことがあり、アレルギー患者IgEとの結合試験（交差反応性）による確認が必要とされる場合がある。また、未知のアレルゲン、不連続エピトープ、糖鎖エピトープは予測できない。

インシリコ予知法の改良の試みとして、いくつかの方法論が提案されているが、B細胞エピトープ予測率は未だ不十分であるのが現状である。T細胞エピトープの予測に関しては、次項で述べたい。

6. 治療用タンパク質の免疫原性

現在、遺伝子組換え技術を利用して、多数の治療用タンパク質が製造・市販されているが、天然型のタンパク質と同じアミノ酸配列を有するにもかかわらず、投与患者で抗体が産生されることが知られている。多くの場合、産生される抗体が有効性・安全性に大きな影響を及ぼすことは少ないとされているが、中和抗体による有効成分濃度の低下に伴って、薬効低下がもたらされることもありうる。また、抗体がヒト体内に元来ある内在性の天然型タンパク質も中和してしまう場合には、重篤な副作用をもたらすこともある¹⁵⁾。しかし、このような重篤な副作用は市販後に初めて報告される場合が多く、事前の予知が難しいことが多い。一方、組換えタンパク質医薬品に対する細胞性免疫は、異種タンパク質を除いては報告がない。

中和抗体の産生による有害事象は、異種タンパク以外に、epoetin alfa (Eprexによる赤芽球癆)、PEG化MGDF (抗TPO IgG抗体による血小板減少症)、interferon- β 1 (多発性硬化症患者へのBetaseronやRebifの長期投与後の薬効低下)、第VIII因子（天然型および遺伝子組換えタンパク質の両者でみられる）、キメラ抗体などで報告されている。特に、遺伝的に欠損しているタンパクの補充療法において、治療用タンパクに対する免疫寛容が成立していない場合には、重篤な副作用が起きやすいといわれている。糖タンパク質の場合には、ヒトで生合成されないシアル酸であるN-グリコシルノイラミン酸に対して抗体が産生されることも知られている¹⁶⁾。また、アナフィラキシーとしては、異種タンパクの他にも、Gal α 1,3Gal糖鎖に対するIgE抗体による発症例が報告されている¹⁷⁾。

治療用タンパク質に対する抗体産生が起こる頻度に影響する因子としては、患者の遺伝的背景、投与経路、投与期間の他に、宿主細胞の相違（大腸菌、動物細胞、昆虫細胞、酵母等）、蛋白質の構造（キメラ抗体や融合タンパク質）、アミノ酸配列の変異（アロタイプ）、翻訳後修飾（切断、グリコシル化、酸化、脱アミド化、糖付加、isomerization、非還元型のcysteine、等）、化学的な修飾やconjugation（PEG化等）、剤型、保存状態（温度）、容器の材質やコーティング、添加物や不純物によるアジュバント作用、タンパク質の変性や凝集、等があることが報告されている。

近年、バイオインフォーマティクス的手法を取り入れたT細胞エピトープの予測法が多数提唱されている。特に、MHC class I-結合性ペプチドの予測が先行してなされ、続いて、MHC class II-結合性ペプチドの予測もなされるようになった。HLA分子と結合しうるT細胞エピトー

プの予測は進みつつあるものの、低頻度のHLA型に関しては、まだ情報が不足している。一方、B細胞エピトープの予測は、既知のB細胞エピトープとのアミノ酸配列の類似性を調べる他により手立てがないのが現状である¹⁸⁾。

7. おわりに

現在、非臨床のアレルゲン性試験法で完全なものはない。最終的には、ヒトでの疫学的データによる確認が重要とされる。アレルゲン性が予想される物質の使用に関しては、リスク・ベニフィットの観点から総合的に判断されるものと考えられるが、その使用に際しては、充分なリスク管理が必要とされる。

参考文献

- 1) Posadas SJ and Pichler WJ.: Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts. *Clin. Exp. Allergy*, 37: 989-399, 2007.
- 2) Dean JH, et al.: ICCVAM evaluation of the murine local lymph node assay. Conclusion and recommendations of an independent scientific peer review panel. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 34: 258-273, 2001.
- 3) OECD Guideline 429: OECD Guideline for the Testing of Chemicals. Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay. http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-429-skin-sensitisation_9789264071100-en
- 4) OECD Guideline 442A: OECD Guideline for the testing of chemicals. Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay : DA. http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-442a-skin-sensitisation_9789264090972-en
- 5) OECD Guideline 442B: OECD Guideline for the testing of chemicals. Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay : BrdU-ELISA. http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-442b-skin-sensitisation_9789264090996-en
- 6) 医薬品非臨床ガイドライン解説2010. 2-7 皮膚感作性試験, 薬事日報社, 2010
- 7) Aeby P, et al.: Identifying and characterizing chemical skin sensitizers without animal testing: Colipa's research and method development program. *Toxicol. In Vitro*. 24: 1465-1473, 2010.
- 8) Sakaguchi H, et al.: Predicting skin sensitization potential and inter-laboratory reproducibility of a human Cell Line Activation Test (h-CLAT) in the European Cosmetics Association (COLIPA) ring trials. *Toxicol. In Vitro*. 24: 1810-1820, 2010.
- 9) Martin SF, et al.: T-cell recognition of chemicals, protein allergens and drugs: towards the development of in vitro assays. *Cell. Mol. Life Sci.*, 67: 4171-4184, 2010.
- 10) 澤田純一、手島玲子：医薬品等の非臨床アレルゲン性試験とその問題. *アレルギーの臨床*, 20 : 104-110, 2000.
- 11) Weaver JL, et al.: Detection of systemic hypersensitivity to drugs using standard guinea pig assays. *Toxicology*, 193: 203-217, 2003.
- 12) 食品安全委員会：添加物に関する食品健康影響評価指針（平成22年5月27日決定）
- 13) Codex Alimentarius Guideline(GL45-2003): Guideline for the conduct of food safety assessment of foods derived from recombinant-DNA plants. Annex 1. Assessment of possible allergenicity.
- 14) 食品安全委員会：遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価基準（平成16年1月29日決定）；遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準（平成20年6月26日決定）
- 15) 新見伸吾、他：治療用タンパク質の免疫原性 その1. *医薬品研究*, 40 : 703-715, 2009.
- 16) Ghaderi D, et al.: Implications of the presence of N-glycolylneuraminic acid in recombinant therapeutic glycoproteins. *Nat. Biotechnol.*, 28: 863-867, 2010.
- 17) Chung CH, et al.: Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N. Engl. J. Med.*, 358: 1109-1117, 2008.
- 18) 新見伸吾、他：治療用タンパク質の免疫原性 その2. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*, 41 : 390, 2010.

シリーズ「免疫毒性研究の若い力」9

クロマチン研究から免疫毒性へ

栄徳 勝光

(高知大学教育研究部医療学系連携医学部門)

免疫毒性学を長年研究されてきた先生方がご高覧になる本誌に、研究についての文章を掲載させていただく機会を快くご提供くださったことに感謝いたします。この分野に入って日の浅い若輩者が筆を執ることに大変恐縮しておりますが、免疫毒性学研究について誌上に載せられる内容がございませんので、学生時代の研究を紹介させていただきますきたいと思います。

高校時代に生物選択だった私は、大学入学後に分子生物学の講義を聴講して衝撃を受けたことを鮮明に記憶しています。主に現象を中心に扱う高校生物では、細胞増殖や分化などの高次生命現象の妙味を学びましたが、これらの複雑な現象も核酸やタンパク質、脂質、糖といった生体分子が複雑に相互作用することで引き起こされていることを知り、その精巧な分子機構の一つ一つに感動すら覚えたものです。この時の衝撃に突き動かされ、以降も生物関連の講義を聴講していましたが、そんな中で一際目立った授業に惹きつけられて出会ったのが、遺伝子発現研究の大家である堀越正美先生でした。この時の出会いがきっかけで、以後大学院進学後に堀越研究室で遺伝子発現研究、特にクロマチン構造変換反応の研究に携わることになりました。

真核生物においてDNAはヒストンと共に数珠状の繰り返し構造を取っていることが、1974年にコーバークによって見出され、クロマチン構造と名付けられました。翌1975年にシャンボンによってクロマチン構造の最小単位がヌクレオソームと名付けられましたが、1997年にリッチモンドがヌクレオソームの立体構造を明らかにし、DNAがヒストン八量体の周りを1.75周巻いていることが示されて以降、クロマチン構造変換機構の研究が一気に加速しました。ヌクレオソームは転写、DNA複製、DNA修復などDNAを鋳型とする核内反応の進行に阻害的に働くことから、核内反応の進行にはクロマチン構造を変換することが必要となりますが、このクロマチン構造変換反応はDNA結合因子群とヒストン結合因子群の協調的作用により制御されていることが明らかにされてきました。しかしながら、様々な核内反応においてクロマチン構造変換反応がどのように行われるのか、その分子機構は未解明のままです。

堀越研究室では長年にわたり、テーマの一つとしてクロマチン構造変換反応の分子機構解明に取り組み、ヒストンフォールドと呼ばれるヒストン様構造などクロマチンに関連した構造を保持する転写基本因子TFIIDに着目して、様々な相互作用因子の単離と、それらの生化学的機能解析を行ってきました。その中でTFIID最大サブユニットCCG1のプロモドメイン (BrD) を鋳型としたYeast two hybrid法で単離された進化的高保存因子が、私が大学院時代に機能解析を行ったCIA (CCG1-interacting factor A) です。研究室の先輩方の先行研究により、CIAがヒストンH3と相互作用し、ヌクレオソームの形成、破壊を担うヒストンシャペロン活性を有することが明らかにされました。また、他のグループの研究も踏まえると、CIAが転写、DNA複製、DNA修復などの核内反応に関与して、これらの反応系において高保存因子ヒストンや他のヒストンシャペロンなど多種多様なクロマチン関連因子と相互作用することも明らかになってきました。

私の研究テーマは転写、DNA複製、DNA修復などの様々な核内反応においてクロマチン構造変換反応機構の中核を担っているであろうCIAの多機能性がどのように生じているかを理解することでした。私はCIAがそれぞれの反応系の中で、進化的に高度に保存された分子表面の異なる側面を使い分けて、様々な相互作用因子と相互作用して多機能性を発揮していると予想しました。そこで、CIAの立体構造上分子表面に位置するアミノ酸に点変異を導入した出芽酵母のCIA点変異株を作製して、転写、DNA複製、DNA修復に関与する表現型を網羅的に解析しました。それと時を同じくして、CIAとヒストンH3、H4の複合体構造が共同研究グループで明らかとなり、整合性が見られたこれらの結果をまとめて、論文掲載にこぎつけました。この論文でCIAによるヌクレオソーム構造の破壊・形成の分子機構が示唆されたとともに、真核生物のDNA複製反応においてヌクレオソームが半保存的に複製される可能性を提示することができました。

また、ほぼ同時期に得られたCIAとTFIID BrDとの複合体立体構造の結果とも整合性が見られ、こちらの結果とも同様に論文をまとめることができました。この論文ではTFIID BrDが遺伝子発現活性化の指標となるヒストンのアセチル化N末テール領域を認識して、CIAを転写開始点に運び、転写開始点のヌクレオソーム構造を破壊することによって抑制されていた転写反応が開始されるというモデルを提示することができました。

1996年にアリスによってヒストンアセチル化酵素が見出されて以降、アセチル化リジン残基などに代表されるヒストンの化学修飾残基やメチル化DNAのメチル基を、

DNA以外の遺伝情報として捉えるエピジェネティクス研究が爆発的な展開を見せ、今日に至っています。私は現在、免疫毒性学の分野において、有害金属曝露によって呼吸器炎症が発症するメカニズムにエピジェネティクス制御が関わる可能性の検討を試みております。この分野での知識と経験に乏しい私ですが、この分野を先導されてこられた諸先生のご意見、ご指導を賜りながら、日々精進する所存ですので、今後ともよろしくお願ひ申し上げます。

新 理 事 よ り

新理事就任にあたって

姫野誠一郎

(徳島文理大学薬学部衛生化学・教授)

2010年10月1日より日本免疫毒性学会の理事を拝命いたしました徳島文理大学薬学部の姫野誠一郎と申します。微力ではありますが、日本免疫毒性学会の発展のために尽力させていただきたいと思ひます。

本研究室では、カドミウムをはじめとする金属の代謝と毒性発現機構の研究を行っています。また、ヒ素の毒性発現機構、および、免疫攪乱作用に注目して研究を行っています。実は、本研究室においてヒ素化合物の免疫攪乱作用を中心的に進めていた櫻井照明助教授は、2003年9月(当時は東京薬科大学に所属)に日本免疫毒性学会年会賞をいただき、その後、本研究室に異動して免疫毒性に関する一層の研究を進めていこうと張り切っていました。しかし、残念極まりないことに、2006年9月、第13回日本免疫毒性学会(倉敷)が開催されている最中にホテルで急逝いたしました。

しかし、櫻井博士が本研究室に持ち込んだテーマであるヒ素との縁が切れることはありませんでした。櫻井博士が指導していた学生たちを元気づけながら、ヒ素の研究を再開しようとしていた矢先に、バングラデシュのHossain博士から共同研究の申し入れがありました。バングラデシュでは、経口感染症対策として多くの井戸が掘られ、飲料水、灌漑用水として活用されていますが、地下水をくみ上げている土壌がヒ素を含有していたため、広範囲にわたるヒ素汚染が起きました。最新の報告によると、バングラデシュでは約5000万人がヒ素で汚染された井戸水を飲んでいる状況です。WHOは、現在世界最

大の環境汚染問題であると位置づけています。ヒ素による中毒症状の中には、炎症、免疫応答の異常が関与している可能性のあるものが多く存在しています。

我々はHossain博士との共同研究により、ヒ素汚染地の住民から毛髪、血液、尿などの試料を収集しつつ、ヒ素による免疫応答攪乱作用に関する基礎研究を進めています。基礎研究としては、マスト細胞やマクロファージを用いて、亜ヒ酸に比較的長期間曝露した際の遺伝子発現の変化、免疫応答機能の変化を追跡しています。マスト細胞は、これまで考えられていた以上に広範囲の生命現象にかかわっているとの指摘もあり、ヒスタミン遊離作用のみならず、サイトカイン産生能や血管内皮細胞の相互作用についても検討する必要性がありそうです。現在、マイクロアレイで見出したヒ素曝露に応答する免疫関連分子(S100タンパク質など)に注目して研究を展開しています。このテーマについては、まだまだ発展途上のテーマではありますが、将来的には、遺伝子、細胞レベルでの基礎研究と、環境汚染現場でのフィールド研究がつながるような研究をめざしています。

近年、様々な免疫応答反応に亜鉛などの金属が深く関与していることが分子レベルでも明らかにされつつあります。今後、金属研究者の立場から日本免疫毒性学会に貢献できるよう尽力したいと考えておりますので、よろしくお願ひします。

日本免疫毒性学会の新理事就任にあたって

角田 正史

(北里大学医学部衛生学)

この度、日本免疫毒性学会の理事を拝命致しました、北里大学医学部衛生学の角田と申します。免疫学の学問を深く究めたわけではなく、身に余る重責とは存じますが、比較的若手(のつもりでおります)に機会を与えようというお考えからと思ひ、就任させて頂くことになりました。浅学非才の身ではありますが、宜しくご指導、ご鞭撻の程、お願ひ申し上げます。本学会におきましては、ImmunoTox Letterの編集委員を務めさせて頂いておりますので、今後はより一層自覚を深め、責務を果たしたいと考えております。

就任を機会に一文をと言うことですので、自己紹介と共に、会員の皆様方の何らかのご参考にとと思ひ、この場では少し私の研究歴と免疫毒性との関わりについて申し上げます。私は平成に元号が丁度変わった1989年3月に

新潟大学医学部卒業後、基礎医学研究を志し、衛生学教室に大学院生として所属しました。当時は、日本において公害対策により、環境汚染が原因の疾患が大量に発生する時代は終りを告げており、衛生学が何を研究対象にすべきかが模索されている時代と感じました。学位論文は有機スズ化合物の魚介類中の濃度を測定し、季節変動を検討したものでしたが、自分がどのような方向に進むべきかわからないままの大学院時代でした。ただ新潟大学の理学部に一年間お世話になり、動物実験、化学実験の基礎を学んだことは後の特に海外での研究の際に、基本的技術となりました。

大学院卒業後は、ピッツバーグ大学公衆衛生学部の公衆衛生学修士のコースに入学しました。ここでは修士取得に、つたない英語で悪戦苦闘しながら、当時新しかった血清中のサイトカイン定量を修士論文のテーマに取り組みました。一年先輩に、現在北里大学の臨床研究センター (KCRC) の教授を勤められている佐藤敏彦先生がおられ、お世話になると同時に、統計学について様々なご指導を賜りました。実験系における統計学の適用について数学的才能に乏しい身ながら、わからない人間がわかるようになるにはどうしたら良いか、考えるようになったのはこの頃です。

公衆衛生修士終了後、一時日本に戻りましたが、1996年よりジョージア大学の大学院に入学し、R. P. Sharma教授のご指導の下、博士課程において毒性学を専攻しました。最初はフモニシン (カビ毒) の神経毒性から研究を始め、免疫学的指標を検討することになり、ここで漸く免疫毒性を研究の一分野として取り組むことになりました。RT-PCRによるmRNA発現の解析が一般化した頃で、学位論文のテーマであったアルミニウムの生体影響の指標に用いました。当時同級生だったN. Filipov君 (現ジョージア大学准教授) や、指導頂いたR.T. Riley先生とは今に至るまで毒性学会に参加する際を中心に交流が続いております。また国立医薬品食品衛生研究所の小西良子先生がジョージアを訪問された際にご知己を得、以後様々な機会でご指導頂くきっかけとなりました。

帰国後は福島県立医科大学を経て、現職に就き、相澤好治教授の下、日本における毒性学の研究を根付かせるべく、日夜取り組んでおります。帰国に際し、研究テーマの選択において、神経毒性、免疫毒性を持つトリブチルスズに立ち戻って選択し、また中国やインドで実際に環境汚染による疾患が大量に発生しているフッ素の生体影響についても、免疫関連で解明が出来ないか、と検討を続けております。

私が医学部を卒業した時点での免疫学は、習ったイン

ターロイキンは2種類しかなく、現在の発展と比べると隔世の感があります。研究を続けるためには、自己の勉強不足を補うしかなく、本学会に参加することで、研究所の先生方に共同研究の機会を与えて頂いたり、若手の気鋭の研究者の発表に様々な示唆を得たりして、何とかやっている状態です。今後、良き勉強の機会として学会に参加し、また本学会の発展に幾分かの寄与が出来ますように、学会活動を行なって参りたいと存じます。

新理事就任にあたって

高木 邦明

(静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学)

2010年10月より、日本免疫毒性学会理事を仰せつかりました静岡県立大学の高木 邦明と申します。このたび、ご推薦頂きました諸先生に深く感謝申し上げます。微力ではございますが、本学会の発展のために尽力したいと考えております。よろしく御願い致します。

はじめに、自己紹介をさせていただきます。私の免疫との関わりは、卒業研究が「ホスホリパーゼA2インヒビターの免疫化学的解析」というテーマからでした。今でいうところのアネキシン (リポコルチン) を牛血清から精製後、ウサギ抗血清を作製し、免疫電気泳動他で分析していました。修士では、「糖脂質に対する抗体の特異性を改善するアフィニティークロマト法の開発と、各種抗糖脂質抗体によるマクロファージの分化段階解析」がテーマでした。当時 (1979-1981年頃) はBAT (Brain Associated T cell) 抗原研究の流れから、NK細胞のマーカーとしてシアル酸含有糖脂質を脱シアル化したGA1が目される時期でした。修士修了後、モノクローナル抗体の作製やハプテナーキャリアをin vitro T-B co-cultureで解析する手法などを、東大医学部血清学教室で修得しました。博士課程は、京大胸部疾患研究所でマクロファージ系細胞の分化をテーマに、マクロファージの動的機能発現で関与する分子として、新たなアクチンゲル化因子 (リポコルチン) を単離し特異抗体調整後、免疫電顕等で解析しました。

免疫と環境や毒性との関係は、1986年に静岡薬科大学産業衛生学教室に移ってからとなります。当初、鉛や窒素酸化物によるマウス抗体産生系やマクロファージへの毒性発現などを分析していました。しかし、その過程でin vitro secondary の抗体産生時にマクロファージが一酸化窒素 (NO) 産生することを発見し、免疫応答系での自

己産生窒素酸化物の影響等も研究対象としました。また、この時期からモノクロナール抗体だけでなく遺伝子組み換え抗体作成も着手し、ファージ抗体やファージペプチド調整などを行ってきました。

一方、1993年に静岡県から海洋深層水とアトピー性皮膚炎の関係についての研究依頼があり、海水の深度に伴うエンドトキンの分布変化を報告しました。手法としては、先ずマクロファージによるバイオアッセイとポリミキシンBによるアフィニティーブロッティング法を使い、深度に伴ってエンドトキシンの糖鎖が短くなることを糖分析とLipid-AのWesternblottingで解析しました。しかし、海洋療法のような自然療法によるアトピー性皮膚炎の症状改善には、メンタルの部分が大きく関与することから、1996年からはストレス評価系の研究も手懸けてきました。

以上のように、的を絞れず雑駁に研究してきた私ですが、2004年からは研究対象をヒトだけに限定し、ホメオスタシスの変調を検出できる新たな免疫指標の確立をテーマに研究を進めてきています。被験者を一般公募しての介入試験のため、毒性試験のようにマイナス要因を負荷することができず、被験者にとってプラス要因の体験を課し、その前後で唾液を中心に母乳、血液、頸管粘液等の体液の各種物質を分析します。そのため毒性発現というより、心的に好適環境下に移行させた時の免疫指標の変化となりますので、免疫毒性学会ではpsycho-immunologyはマイナーな発表となるかも知れません。しかし、2005年にCohen博士はアメリカではneuro-endocrine-immunologyが活発に研究されていることを講演され、また、澤田理事長の「本学会は多彩な分野の対象物質に関する免疫毒性を広い領域に亘る研究者が参加して議論しうる特色ある学術団体であります。」という御挨拶を胸に刻んで、今後も、環境健康影響の予防・軽減・治療への応用をめざし、研究、教育、社会活動等を進めていく所存です。今後とも日本免疫毒性学会の諸先生方の御指導、御鞭撻の程、よろしくお願い申し上げます。

記念すべき第50回SOT Annual Meetingに参加して

吉田 貴彦

(旭川医科大学医学部健康科学講座)

私にとって初めてのSOT参加は、1992年にNational Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) に

研究留学した直後の3月にSeattleで開催された時であるから、早20年も経とうとしている。自らの発表を行ったのは、留学2年目の1993年New Orleansである。留学前の1991年にFlorida州Tampaで開催された、International Society of Immunopharmacology (ISIP、国際免疫薬理学会)にも参加したことがあるので比較してみると、SOTにおける免疫毒性学領域の研究発表のレベルはSOTがアメリカの国内学会であるものの、発展途上国も含む様々な国々の研究者が集うISIPのレベルよりも高く、なおかつ先進国を中心に世界の主だった国々から毎年研究者が集まることから最新の情報が得られるなど、SOTに参加する事に優位性を感じた。そのため、留学から帰国してSOT会員となり、その後も何回か参加してきた。しかし、この数年間は参加の機会がなかったのであるが、2011年3月Washington D.C.で開催された第50回SOTに日本免疫毒性学会からImmunotoxicology Specialty Section (ITox-SS)への派遣者に指名されたことから久々の参加となった。

SOTの各SSは毎年の学会企画に対して幾つかのセッション・テーマを提案できる事となっている。ImTox-SSは日本免疫毒性学会との交流の一環として、提案するテーマの一つを日本側がSSに提案し、それに賛同が得られた場合に双方から座長を1名ずつ出し、数名のパネリストからなるセッションを企画して提案を上げることになっている。このあたりの経緯は、ImmunoTox Letter 14(1), 2009に野原恵子先生が詳しく記載されている。2009年の第48回SOT (Baltimore)、2010年の第49回SOT (Salt Lake)に引き続き、今年は3年連続3回目となる。私が派遣されることが決まった2009年に、私はちょうどLocal lymph node assay (LLNA)の変法等について外部評価するICCVAM Peer Panel Meetingのメンバーであった。皮膚感作性の評価法が確立し変法も開発されるなど進展著しい一方で、気道感作性については、いまだにコンセンサスを得られた評価法が無いのが現状であり、自分自身でも試行錯誤をしていた経緯もあって、2011年SOTへの提案テーマとして気道感作性試験法を選んだ。SOT ImTox-SS側の座長をLLNAの開発者であるDr. Ian Kimberが担ってくれたことは大変心強かった。幸いにも学会本部にてテーマが採択され、ワークショップとして開催する事が叶った。

3月8日9:00-11:45に、ワークショップ・セッション「Identification of Chemical Respiratory Allergens: Principles and New Development」が行われた。Dr. Ian KimberがIdentification and characterization of chemical respiratory allergens: challenges and opportunitiesとし

て講演し、Dr. J. PauluhnがAnimal models of chemical respiratory allergy、Dr. J.F. LalkoがPeptide reactivity of chemical respiratory allergens、Dr. D.R. BoverhofがGene expression changes and the identification of chemical respiratory allergensとすすめ最後に私がA modified local lymph node assay for hazard identification of chemical respiratory allergensとして講演した。皮膚感作性を評価するLLNAがその特異度と感度を高めるために、リンパ球などのサイトカイン産生をタンパク産生ないしmRNA発現の測定を組み合わせるなどの工夫するのと同様の試みが報告された。また、呼吸過敏性を動物で評価するモデルなども報告された。私の発表ではLLNA法であっても気道感作性物質に分類される化学物質の感作性をサイトカイン・プロファイルを組み合わせることで評価し得ることと、耳介に替えての呼吸気道（鼻腔から気管支まで）での感作成立についての評価の試みを紹介した。今回のセッションでの自分の発表の準備および各パネリストの講演を聞きながら、感作はいずれの部位で起ころうとも結果的に差はなく、むしろ症状的には生命への危険度が高い喘息などの呼吸気道過敏の発現段階が惹起されるかどうかにより重要であるように感じた。先行するLLNA同様に近い将来に、整理されて我々人間社会における化学物質の導入に役立てられる日が来ることを願っている。

この他、第50回SOTでの免疫毒性学関連（他のSSとの合同提案のものを含む）のセッションは、Continuing Education Course 1、シンポジウム4、ワークショップ1、ポスター・セッション8（110演題程度）と非常に多くの発表があった。ImTox-SS Meeting/Receptionが3月9日18:00-19:30に行われ大勢の参加があった。会長（President）のDr. L.A. Burns Naasの司会のもとに会が進められ、2011-2012年度の会長のDr. R. Dietertが紹介された。本年度のVos Award - Career achievement in ImmunotoxicologyがDr. R. Smialowiczに授与されたが、本人病欠のため、奥さんと娘さんが代理で賞を受け、彼の研究室でポストドク研修をしたDr. R. Luebkeがスピーチを行った。他、種々の表彰があり、日本免疫毒性学会から参加した熊谷直子先生が若手研究者Travel Awardを受けた。また、ImTox-SSの各種委員会の次年度委員が発表され、中村和市先生がAwards Committeeの委員長に就任された。会場は広めであったが円卓の座席は満席で壁際に立つ人も多いほどの盛況であった。20年ほど前の廊下の片隅の様な所で行われていたmeetingを思うと隔世の感がある。今回のSOTは第50回の記念ということで、日本免疫毒性学会でブースを設け、学会HP、過去の年会

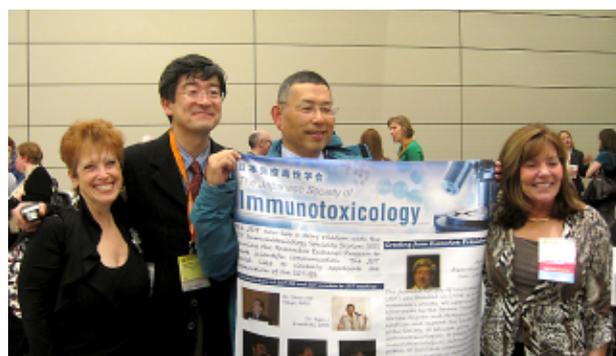
の抄録の表紙、過去の本学会とImTox-SSとの交流の様子を紹介するポスター展示を行い、記念品や大槻先生の学会ソングのCDの頒布を行った。今後とも活発な交流活動が続けられることを願っている。来年のSOTには、手島玲子先生が派遣されることとなっている。



ワークショップ（中央はDr. I. Kimber、左はDr. J. Pauluhn）



日本免疫毒性学会のブース展示（大槻先生と）



ImTox-SSのミーティング（私の左は2010年に日本に派遣されたDr. J. Zelokoff、右は香山先生、Dr. N. Kerkvliet）

編集後記

未曾有の大震災が起き、はや3か月が経ちました。改めまして、お亡くなりになられた方々のご冥福をお祈り申し上げます。また、被災者の方々のご苦勞は如何ばかりかと、胸が痛みます。大地震、津波、それだけでも大変な事であるのに、今回の震災では原子力発電所の原子炉がメルトダウンするという大事故が起きました。現在もまだ原子炉冷却の最中であり、周辺住民は放射性物質の汚染と戦っています。また、放射線障害の研究をされてきた先生が人生を賭して現地での実地調査に向かわれたという話も伺いました。被爆国である我が国に突然降りかかった原発事故という災禍の衝撃はあまりに大きく、官民共に今は放射線物質の広がりとその影響の把握に必至の状況です。しかし、震災や津波の影響により環境に広がったアスベストなど繊維・粒子や金属化合物の曝露影響が早晩に問題になるであろうことは容易に想像されます。そのような中、免疫毒性研究に関わる我々に課せられた使命は決して小さくありません。我々は、このような状況であるからこそ、尚一層、自らの専門性を存分に発揮し、研究に努めなければなりません。そのことがこの国の活力となり、復興の力になることと信じます。我々も頑張ります。どうぞ被災者のみなさん、希望の火を絶やさないで下さい。日本国民一丸となって、被災者支援に震災復興に努めましょう！ (YN記)



編集・発行：日本免疫毒性学会
発行日：平成23年6月

編集発行責任者：澤田 純一
編集委員会：角田 正史、筒井 尚久、
手島 玲子、野原 恵子、
藤巻 秀和、新藤 智子、
西村 泰光、姫野誠一郎
原稿送付先：fujimaki@nies.go.jp