

ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会: The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 20 No.2(通巻 40 号) 2015.12 月

— 目次 —

第 23 回日本免疫毒性学会学術年会(予告 1) …1	産業医科大学 森本 泰夫
第 22 回日本免疫毒性学会学術年会報告 ……2	京都大学 高野 裕久
第 22 回学術年会年会賞 ……3	国立感染症研究所 佐々木 永太 他
第 22 回学術年会学生・若手優秀発表賞 ……6	大阪大学大学院 日下部 峻斗
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」14 ……7	京都大学大学院 本田晶子
新評議員より ……9	アステラス製薬株式会社 串間 清司 一般財団法人化学物質評価研究機構 武吉正博
第 22 回学術年会でのアンケート結果 ……10	
世界の免疫毒性研究者へのインタビュー 第 6 回 ……11	
ImmunoTox Letter の歩み ……11	日本医療研究開発機構 藤巻 秀和
ImmunoTox Letter Digest ……13	

第 23 回日本免疫毒性学会学術年会 (JSIT2016)(予告 1)

日本免疫毒性学会の第 23 回学術年会を下記の要領で開催いたしますので、ご案内申し上げます。

期 日 : 平成 28 年 9 月 5 日(月)~7 日(水)
会 場 : 北九州国際会議場
アクセス : <http://convention-a.jp/access/>
〒802-0001
福岡県/北九州市小倉北区浅野3丁目9-30
JR 小倉駅から徒歩 5 分

テ — マ: 社会に実践する免疫毒性学

内 容 :

<市民公開講座 9/5(月)午後開催予定>

「工業用ナノ材料の有害性評価手法の開発
(予定)」

<年会プログラム 9/6(火)-7(水)>

特別講演; 詳細未定

教育講演;

齋藤 和義(産業医科大学医学部 第 1 内科学)

「膠原病における免疫抑制剤の副作用
(易感染性、腫瘍形成)とその機序」

矢寺 和博(産業医科大学医学部 呼吸器内科学)

「薬剤性肺障害とその機序」

佐藤 実(産業医科大学産業保健学部成人老年看護学)

「アジュバンドによる自己免疫」

シンポジウム;

「微小粒子による肺生体影響評価とその社会实践」

試験法ワークショップ;

免疫抑制剤における有害性転帰経路(AOP)

一般演題(口演、ポスター)

賞 : 年会において優秀な一般演題を発表した会員
に対し、「年会賞」、並びに「学生・若手優秀発表
賞(28 歳以下)」を贈呈する予定です。

発表形式 : PC プロジェクターによる口頭発表とポスター
発表の予定です。

演題募集期間:平成 28 年 4 月 18 日(月)~ 6 月 24 日(金)
(予定)

年 会 長 : 森本泰夫

産業医科大学 産業生態科学研究所
呼吸病態学教授

事 務 局 : 担当 司城 京

第 23 回日本免疫毒性学会学術年会事務局
産業医科大学 産業生態科学研究所
呼吸病態学内

〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

TEL:093-691-7466/FAX:093-691-4284

Email:jsit23-office@mbox.med.uoeh-u.ac.jp

ホームページ:(申請中)

第 22 回日本免疫毒性学会学術年会報告

高野 裕久
京都大学

皆様におかれましては、益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、平成 27(2015)年 9 月 10 日(木)、11 日(金)の両日に、第 22 回日本免疫毒性学会学術年会を、京都大学百周年時計台記念館国際交流ホールにおいて開催させていただきました。皆様のお陰をもちまして、無事、盛会裏に、大きなトラブルもなく終了することができました。多くの方々からいただいたご支援、ご協力に、紙面をお借りし、深く感謝申し上げます。

さて、今回の学術集会では、メインテーマを「免疫毒性の新たな視点－毒性影響とかく乱影響－」といたしました。近年、環境汚染物質や医薬品等による健康影響として、細胞や臓器、個体の傷害や死に基づく毒性レベルの影響(毒性影響)だけではなく、「シグナル伝達のかく乱」やその後の「遺伝子発現のかく乱」を含む「生命・生体システムのかく乱」に基づく、軽度なレベルではあるものの、生活や生命の質に密接に関連する健康影響(かく乱影響)の存在が明らかになってきております。このかく乱影響に焦点を当て、そのメカニズムの解明に迫り、そして、得られた知見を今後の治療や未然防止・予防に連結することをめざし、掲げさせていただいたテーマです。

まず、特別講演では、National Institute for Occupational Safety and Health, USA の Dr. Stacey Anderson に、「The influence of early immune signaling and the microbiome on immunomodulatory responses following exposure to the antimicrobial triclosan」と題し、抗菌作用を有する triclosan の健康影響について、最新の科学的知見を、ご紹介いただきました。

教育講演 1 では、一條秀憲 先生(東京大学)に「細胞がストレスを感じる仕組みと疾患」というタイトルで、教育講演 2 では、善本知広 先生(兵庫医科大学)に「環境微粒子とアレルギー性鼻炎:モデルマウスを用いた増悪メカニズムの解明と治療技術の開発」というタイトルで、最先端のご自身の研究

を含む重厚な内容のお話を、大変分かりやすくご提示いただきました。

学会賞は、澤田純一 先生(医薬品医療機器総合機構)が受賞され、「抗がん剤の副作用と遺伝的背景 - 抗がん剤による白血球減少」とのタイトルで受賞講演を行っていただきました。奨励賞は、2 名の先生が受賞され、黒田悦史 先生(大阪大学免疫学フロンティア研究センター)に「粒子状物質により誘導される免疫応答とその誘導機構の解析 - 免疫毒性とアジュバント活性-」というタイトルで、柳澤利枝 先生(国立環境研究所)には「環境汚染化学物質が“生活環境病”に及ぼす影響－免疫毒性学の視点から－」というタイトルで、ご講演を頂きました。

シンポジウムでは、「‘毒性’影響から‘かく乱’影響へ」というテーマで、この分野で日本と世界をリードする 5 名の先生方にご講演頂きました。市瀬孝道 先生(大分県立看護科学大学)には、「黄砂と PM2.5 による肺の炎症とアレルギー炎症増悪作用」というタイトルで、小池英子 先生(国立環境研究所)には、「環境化学物質による炎症反応の亢進と免疫担当細胞機能の攪乱」というタイトルで、柳澤利枝 先生(国立環境研究所)には、「環境汚染化学物質曝露による内分泌代謝系のかく乱作用－肥満症への影響－」というタイトルで、伊東恭子 先生(京都府立医科大学)には、「環境化学物質ビスフェノール A 曝露による脳形成・発達への影響」というタイトルで、井口泰泉 先生(基礎生物学研究所)には、「環境汚染物質による生殖・内分泌系のかく乱」というタイトルで、それぞれ、素晴らしい内容をご発表いただきました。私の専門分野でもありますが、先生方には、これまでのデータに、さらなる新たな知見も加えていただき、環境汚染物質の種々の影響について update を勉強させていただくことができました。

試験法ワークショップにおいては、「免疫毒性試験法 Q and A」というテーマで、新しい試みがなされました。試験法ワークショップ Q and A の質問を学会員から募集し、寄せられた質問の中から、テーマを取り上げました。桃林 篤 先生((株)LSIメディエンス)に「臨床でのフローサイトメリー測定の現状－非臨床測定項目を考えるために－」というタイトルで、佐藤 実 先生(産業医科大学)には、「化学物質誘発自己免疫に関する試験項目とヒトでのリスク評価」というタイトル

で、大石 巧 先生((株)ボゾリサーチセンター)に「抗体産生能などバラつきの大きい免疫毒性データの評価事例」というタイトルで、冨金原 悟 先生(日本製薬工業会医薬品評価委員会データサイエンス部会、小野薬品工業(株))には、「抗体産生能などに対する適正な試験計画と統計解析法」というタイトルで、ご講演をいただきました。

もちろん、一般講演、ポスターセッションでも数多くのご発表と活発なディスカッションをいただきました。一般演題は口頭発表が11演題、ポスター発表が16演題でした。そのうち、学生・若手発表が3演題あり、この3演題については、口頭とポスターの両方での発表に基づいて学生・若手優秀発表賞を選考しました。また、それ以外の一般発表から年会賞を選考しました。年会賞は、国立感染症研究所の佐々木永太先生が、学生・若手優秀発表賞は、医薬基盤・健康・栄養研究所、大阪大学の日下部峻斗さんが受賞されました。今後も、お二人の日本免疫毒性学会におけるご活躍に期待いたします。

ポスター会場では、企業展示ブースを設けることもでき、日ごろあまり目にすることもない機器や製品を拝見させていただくこともできました。関係する企業の皆様にも、深く感謝申し上げます。

懇親会では、京都らしさを実感していただけるような料理を、なるべくご用意させていただいたつもりです。少しでも、京都を体感していただけたとすれば、幸いであります。また、知人の伝手を頼り、催し物もご準備させていただきました。大槻先生の演奏は想定外でしたが、皆様とともに、大変楽しい時間を過ごさせていただきました。

二日間を通し、会場を埋める多くの方々が出発することなく、熱心に発表を聞いておられたことには、正直を申しまして、驚きとともに感動いたしました。本学会の大きな特徴を、今回の学術集会も踏襲することができたのではないかと、少し安堵いたしております。

最後に、ご支援、ご協力をいただきました、法人、企業や個人の方々、そして、ご参加いただいた多くの方々に、深く感謝申し上げます。今後の学会と来年度の学術集会の更なる発展をお祈り申し上げます。

第22回学術年会年会賞 ヒト化マウスを用いたインフルエンザ ワクチン及びアジュバントの 次世代安全性評価法開発の試み

佐々木 永太¹、水上 拓郎¹、百瀬 暖佳¹、
蒲地 一成²、山田 弘³、石井 健^{4,5}、濱口 功¹

¹国立感染症研究所 血液・安全性研究部、²国立感染症研究所 細菌第二部、³国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 トキシコゲノミクス・インフォマティクス、⁴国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 アジュバント開発、⁵大阪大学免疫学フロンティア研究センター ワクチン学)



佐々木 永太先生

【背景・目的】

感染症の予防において、ワクチン接種は最も有効な予防手段の一つである。ワクチンの安全性評価は、非臨床試験、臨床試験に加えて、ロットリリース試験として異常毒性否定試験およびマウス白血球数減少試験等が生物学的製剤基準として設定されている。近年、インフルエンザ対策への社会的関心の高まりに併せて、様々な剤型のワクチンが開発され、更に、アジュバント等の使用が検討されている。これらの多様なワクチン種・アジュバントの安全性を評価するには、既存の試験法に加え、分子レベルで新しい安全性を評価する事が求められてきた。我々はこれまでに網羅的遺伝子発現解析を活用した新規安全性評価法の構築を試みてきた。その結果、現在、季節性に製造されているインフルエンザ HA ワクチンよりも副反応報告が多かった全粒子インフルエンザワクチン接種後のラット肺において、特異な発現上昇を示す 20 個のバイオマーカー遺伝子を同定することに成功し、種々の剤型、接種法にも適応可能な試験法の開発を行ってきた (Mizukami et al., 2014, PLoS One; 9: e0101835, Momose et al., 2015, PLoS One; 10: e0124392.)。将来的にヒトにおけるワクチンの安全性評価を新規安全性試験法で実施することを想定した場合、ヒトへの外挿性を裏付けとなる情報があることがより望ましい。そこで我々は、ワクチンの品質・安全性評価

を実施するためのヒト化マウスの作成と、ヒト化マウスを用いたワクチン・アジュバントの安全性試験法開発を試みた。

【材料および方法】

インフルエンザワクチンには、全粒子不活化ワクチン (WPV) を用いた。末梢血ヒト化マウス (Hu-PBL) は、超免疫不全マウスである NOG マウス (NOD/Shi-scid-IL2R γ null) に、ヒト末梢血単核球 (PBMC) を移植することで作成した。健康人由来の PBMC を 5×10^6 - 1×10^7 cells/mouse で腹腔内投与により移植し、移植後 1 週間おきに末梢血中ヒト CD45 (hCD45)陽性細胞のモニタリングを実施した。また、PBMC 移植 3 週目には末梢血に加え、脾臓および肺におけるリンパ球の定着を解析した。各種ワクチンは生物学的製剤基準に則し、0.5 mL 腹腔内に投与し、ワクチン接種から 1 日後に肺および末梢血を採取し、FACS 解析およびマーカー遺伝子発現プロファイルを QuantiGene Plex (QGP) 法 (Veritas 社) によって解析した。

【結果】

ヒト化マウスを用いたワクチンの安全性および品質評価を実施するために、まずヒト化マウス作成の検討を実施した。具体的には、PBMC 移植後の末梢血 hCD45 陽性細胞を解析することでキメリズムの推移を検討し、最適なワクチン接種時期を検討した。

雌性の NOG マウスに 5×10^6 cells の PBMC を移植し、その定着を1週間、2週間および3週間の時点で尾静脈より採血を行い、末梢血中リンパ球の FACS 解析を行った。その結果、約1週目の末梢血より hCD45 陽性細胞が検出され始め、3週目ではおおむね 50%以上の細胞が hCD45 陽性細胞であることが示された。またマウス CD45 (mCD45)陽性細胞はいずれの期間においても hCD45 陽性細胞と比較し低値を示した。hCD45 陽性細胞中には CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、CD19 陽性 B 細胞などが存在していることが明らかとなった。

さらに、ワクチン・アジュバントによる免疫応答の初期反応に関わる樹状細胞 (DC: HLA-DR 陽性, Lineage 陰性) も存在していることが示された。また PBMC 移植 3 週後の肺および脾臓においては、末梢血よりも hCD45 陽性細胞の割合は高値を示し、さらに CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、CD19 陽性 B 細胞および DC の定着が認められた。以上の結果より、ワクチン反応性を検証するには臓器への一定量の定着が認められる PBMC 移植後 3 週目の末梢血キメリズムが 50%前後マウスを用いる事が適当であると考えられた。

上記の条件検討によって確立されたヒト化マウスに、WPV および SA を 0.5 mL 腹腔内投与し、肺におけるマーカー遺伝子の発現解析を実施した。その結果 6 つのマーカー遺伝子

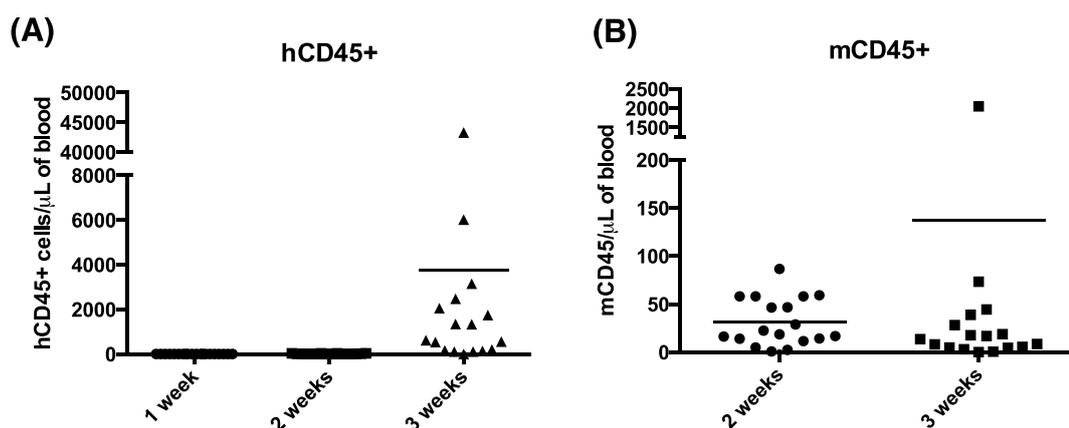


Fig. 1. Hematopoietic reconstitution of human CD45 positive (+) cells in NOG mouse peripheral blood after the hPBMC engraftment. Immune reconstitution kinetics of hCD45+ (A) and mCD45+ cells (B) in peripheral blood in NOG mice after the human PBMC engraftment.. The PBMC (5×10^6 cells) was intraperitoneally injected in female NOG mouse and assessed the number of hCD45+ and mCD45+ cells at 1-3 weeks after the transplantation.

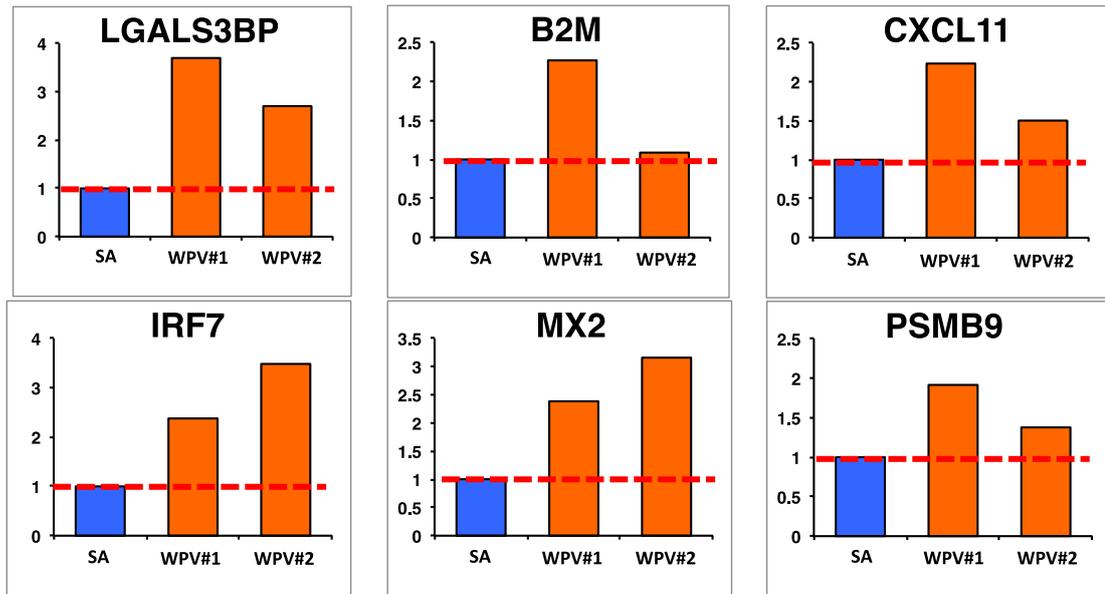


Fig. 2 The marker genes expression in peripheral blood of hu-PBL mouse. WPV (orange) or SA (blue) was intraperitoneally injected to the hu-PBL mouse (3 weeks after PBMC engraftment). At 16 h after the vaccination, the lung was collected and then, RNA was isolated. The marker genes expressions were assessed by QGP analyses. The each bar graph represents the relative gene expression level to the human β -actin in each individual SA treated mouse as compared with WPV.

伝子特異的な probe を用いていることからヒト PBMC 由来の遺伝子の発現上昇を示しており、我々が同定したマーカー遺伝子のいくつかはヒトに外挿できること、ヒト化マウスを用いたワクチンの品質・安全性評価が可能であることが本研究によって示された。

【考察】

我々が作成したヒト化マウスは、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、CD19 陽性 B 細胞および DC の末梢血、肺および脾臓における定着が認められ、ヒトにおいて通常存在すると想定されるリンパ球が NOG マウスの in vivo においても存在することが示された。

Fig. 1 に示すように、末梢血中のリンパ球を指標とした解析では PBMC 移植 3 週後に hCD45 陽性細胞が高値を示した。3 週以降で更なる定着率の上昇が期待されたが、3 週目をエンドポイントとした理由として、移植 1 ヶ月前後から体重減少や脱毛といった GVHD (graft-versus-host disease) が認められるケースがあったためである。また、ワクチン・アジュバントによる抗体産生に自然免疫反応が重要であることが知られている。我々が作成したヒト化マウスでは、ワクチン・アジュバントの自然免疫反応に重要な DC の定着が、肺や末梢血に

られ、ワクチン・アジュバントの安全性評価に適したモデルであることが期待された。

一方で、我々が以前同定したマーカー遺伝子を解析したところ、WPV 投与マウスにおいて 6 つのマーカー遺伝子の発現上昇が認められた (Fig. 2)。ヒト化マウスは、NOG マウス由来のマウス遺伝子と PBMC 由来のヒト遺伝子が混在することから、本解析ではヒト特異的な probe を使用している。これまでの BALB/c マウスや Wister ラットを用いた検討では、マーカー遺伝子は肺組織全体における発現変動を指標としたものであったが、ヒト化マウスの検討によって、一部のマーカー遺伝子発現の上昇がリンパ球由来であることが示唆された。

以上の結果は、我々が同定したマーカー遺伝子の一部が、ヒトに外挿できることを示すのみならず、マーカー遺伝子の発現機序の解明に向けて大きく前進する結果が得られたことと考えている。すなわち、我々の同定したマーカー遺伝子がリンパ球における免疫応答反応の一端を反映していること、動物を用いない in vitro PBMC での評価の可能性を示すなど、有用な知見が得られた。今後は、データ数を増やすと共にアジュバント添加ワクチンなどについても解析を重ね、データの質向上に努めたい。

【謝辞】

このたびは本発表を第 22 回日本免疫毒性学会学術大会年会賞に選出いただき、誠に光栄に思います。私どもの研究は、「ワクチン・アジュバントの品質管理」としての免疫毒性を対象にしたものであり、また、preliminary なデータも多く、正直なところ多くの不安がございましたが、予想もしていなかった年会賞という栄誉を受け、驚くと共に身が引き締まる思いでございます。今回発表させていただいた研究にはまだまだ検討不十分な点や、課題なども多くございますが、今後とも皆様のご指導・ご鞭撻を頂戴できれば幸いです。最後になりましたが、本研究は創薬基盤推進研究事業「アジュバント安全性評価データベースの構築研究」の一環として遂行されました。また、本研究を遂行するにあたり多くのご支援を賜りました国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第 4 室の皆様には深く感謝いたします。

第 22 回学術年会学生・若手優秀発表賞

誘導型アジュバント、
Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) の
粘膜アジュバントへの応用

日下部 峻斗

大阪大学大学院医学系研究科医学専攻博士課程4年・医薬基盤・健康・栄養研究所アジュバント開発プロジェクト 連携大学院生



日下部 峻斗先生

この度、第 22 回日本免疫毒性学会学術大会において学生若手優秀賞を賜り、誠に有難うございます。審査委員の先生方に心より御礼申し上げますと共に、本学術学会での発表に際し、叱咤激励を賜りました諸先生方にこの場をお借りして御礼申し上げます。拙文ではございますが、受賞を頂きまし

た研究内容に関しましてご紹介させていただきます。

経鼻型ワクチンは針を用いないワクチンであり、高い防御効果(交叉防御)が期待できる分泌型 IgA 抗体を誘導することから現在注目されているワクチンであります。既に欧米では弱毒生ウイルスを用いた経鼻インフルエンザワクチンが開発され接種が行われておりますが、生ワクチンであるため、より安全なワクチンとして組み換え分子やリコンビナントで構成された不活化経鼻ワクチンの開発が試みられております。しかし、このような成分ワクチンは少ない抗原量で高い抗体価の得るためにアジュバントとの組み合わせが必須であります。これまでに様々なタイプのアジュバントが開発されておりますが、実際に臨床の場で使用されているものはわずかで、粘膜アジュバントに限ると現在臨床応用されているものは未だありません。近年、私たちの研究室で水溶性アジュバントとして、2-ハイドロキシプロピル- β -シクロデキストリン(HP- β -CD)を見出しました。この HP- β -CD はすでに医薬品の溶解剤や安定化剤として注射剤にも用いられており、安全性の高い物質であるといえます。そこで、私たちは HP- β -CD が新規粘膜アジュバント候補物質になりうるかを検討いたしました。すると、HP- β -CD は強いアジュバント活性を有し、皮下投与と同様に経鼻投与においても抗原特異的な抗体を誘導しました。またその効果は代表的な粘膜アジュバントであるコレラトキシンと比較してもほぼ同等程度で、全身性免疫だけでなく局所の免疫も誘導できることがわかりました。この HP- β -CD ですが、投与部位において死細胞由来因子(DAMPs)と考えられる dsDNA が検出されることから、現在広く臨床で使用されているアルミニウム塩(アラム)やスクワレンなどと同様に一過的に接種部位に軽度の細胞死を誘導し、そのときに放出される DAMPs によってアジュバント活性が誘導されると考えられます。最後に、より臨床に近い実験としてインフルエンザを抗原に用いました。その結果、インフルエンザ HA 抗原あるいは全粒子ワクチンにおいても、HP- β -CD を添加することで抗体価は上昇することが認められました。また、インフルエンザ感染実験においても HP- β -CD をアジュバントとして使用することにより、感染後の生存率が有意に改善されました。以上のことから、HP- β -CD は粘膜アジュバントとして有望であると考えられます。現在は、詳細な免疫応答の作用

機序やHP- β -CDの経鼻型インフルエンザワクチンアジュバントとしての有効性を検討し、実用化に向けた研究も行ってあります。まだまだ、課題が多い研究ではございますが、今後も研究に精進していく次第であります。また、普段は”負”のイメージである毒性のある物質もワクチン開発において適度な細胞傷害を引き起こすような物質は逆に良いアジュバントになりうる可能性を秘めております。今後も安全で効果的なアジュバントの開発に努めていきたいと考えております。

私は、本学会での初めての発表になりますが、このような身に余る立派な賞を受賞させていただき、喜びを感じるとともに、身の引き締まる思いであります。今後は、本賞を頂いたことを励みに、免疫毒性学の発展に貢献できるような研究に精進していきたいと思っております。最後になりますが、本研究に取り組むにあたって、ご指導頂いております、医薬基盤・健康・栄養研究所アジュバント開発プロジェクト上席研究員 石井健先生、大阪大学免疫学フロンティア研究センターワクチン学准教授 黒田悦史先生をはじめとする先生方、研究生活における良き仲間である研究室の一同に深く感謝いたします。また、免疫毒性学会の先生方にも改めて感謝申し上げます。皆様今後とも何卒ご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。



シリーズ「免疫毒性研究の若い力」14

大気環境汚染物質が呼吸器系・免疫系に及ぼす影響

本田 晶子
京都大学大学院



本田晶子先生

この度、日本免疫毒性学会 ImmunoTox Letter での執筆の機会を与えて頂きましたことに、厚く御礼申し上げます。未だ免疫毒性研究に携わって、数年という短い期間ですが、自己紹介を兼ねまして、これまでの研究内容などを紹介させていただきます。

私は、環境問題、特に、環境汚染物質が人体に及ぼす影響に関心を持ち、研究の道へと進んでまいりました。高校生の時、環境学が学べて、自宅から近いところで、どこか大学はないかと思っていたところ、たまたま、「環境学がわかる(というタイトルだったと思いますが)」という本を手に取り、岐阜薬科大学で、環境問題について学べるということを知りました。その後、運よく、岐阜薬科大学の永瀬久光先生、佐藤雅彦先生(現・愛知学院大学)に出会い、学部から博士課程を通じて、「金属結合タンパク質メタロチオネインの機能解析」を研究テーマとし、指導して頂く機会を得ました。メタロチオネイン欠損マウスを用いて、有害金属やその酸化ストレスなどの毒性におけるメタロチオネインの役割を解析する研究を行いました。また、わずかな時間ですが、民間会社で、医薬品安定性試験における医薬品分析および分析法バリデーションに従事し、続いて、愛知学院大学薬学部で勤務させて頂き、再び、研究の門戸が開かれました。その後、縁あって、京都大学 高野裕久先生のもとで、研究に従事させて頂く機会を得て、現在に至ります。

京都大学では、大気環境汚染物質、中でも、黄砂やPM2.5 が、気管支喘息等のアレルギー疾患に及ぼす影響について研究しています。黄砂やPM2.5の成分の一部には、有害物質も含まれていること、さらに、粒径によっては、吸気

により細気管支や肺胞へと達しやすいことから、黄砂やPM2.5による気管支喘息等の呼吸器系のアレルギー疾患の増加・増悪が懸念されています。しかしながら、この増悪機構や健康影響決定成分・要因は、未だ十分には明らかにされておらず、学術的にも、社会的にも早急な解明と対策が望まれています。

ここでは、市瀬孝道先生(大分看護大学)との共同で行っている黄砂の研究について、ご紹介させていただきます。ご存知の通り、黄砂は、中国西部に位置する砂漠などで上空に巻き上げられた自然由来の砂塵であり、春を中心に日本へ飛来します。疫学的研究では、中国を含め、近隣諸国である日本、韓国、台湾において、黄砂による肺炎や気管支喘息などの呼吸器疾患への影響が懸念されています(日本予防医学会, 9: 61-66, 2014)。我々の研究グループは、黄砂が引き起こす呼吸器疾患の増悪メカニズムを解明するため、ヒト気道上皮細胞を用いた検討を行いました。日本に飛来した黄砂は、細胞活性の低下やInterleukin (IL)-6、IL-8の産生及びintercellular adhesion molecule-1の発現など、催炎症性に係る生体分子産生を増加させることを見出しました(J. Appl. Toxicol., 34:250-257, 2014.)。しかも、黄砂発生日によって、その影響の強さが異なったことから、黄砂発生源や飛来経路の違いも気道炎症に寄与することが考えられます。

異物と呼吸器系との最初の物理化学的接点である気道上皮細胞に障害や炎症が誘導されると、異物は容易に組織内へ侵入しやすくなり、抗原提示細胞をはじめとする種々の免疫担当細胞を活性化することが推察されます。そこで、アトピー素因を有するマウスの骨髄細胞から分化・誘導した抗原提示細胞に黄砂を曝露すると、細胞表面分子DEC205(樹状細胞マーカー)の発現が増大し、その活性化が認められました。また、マウス脾細胞に直接黄砂を曝露した場合においても、細胞増殖の増加が認められ、免疫担当細胞の活性化を確認できました。一方、黄砂を加熱処理すると、前述した呼吸器系、免疫系に及ぼす影響が低減することから、黄砂に付着した熱易変性の物質が、大きく寄与している可能性が考えられます。黄砂には、微生物や人為活動により発生した硫酸塩、硝酸塩、芳香族炭化水素などが付着していることが確認されています。このような黄砂に関連する生物的要素および

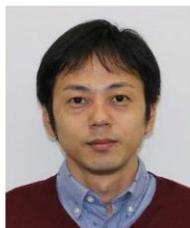
化学的要素による健康影響を明らかにするため、生物的成分として、黄砂を含む大気より単離培養された真菌Bjerkandera adusta(B.ad)と、化学的成分として、ベンゾ[a]ピレン(BaP)に注目し、免疫担当細胞や気道上皮細胞への作用を検討しました。微生物や有機化合物などの付着物を除去するために、360°C、30分間加熱した黄砂と共に、B.adあるいはBaPを骨髄由来抗原提示細胞に曝露すると、何れも細胞表面分子DEC205やCD86の発現量が増大しました。しかも、B.adの方が、BaPよりも影響が大きいかも分かりました。脾細胞や気道上皮細胞には、日本に飛来した黄砂を曝露した時のような、著しい細胞増殖の増加や催炎症性反応は認められず、これらの細胞に対しては、B.adやBaPではない別の成分・要因が関与していることが考えられました。以上より、黄砂関連物質であるBaPやB.adは、特に、免疫応答の開始細胞である抗原提示細胞に影響を及ぼすことが示され、また、その影響は、BaPより、B.adにおいて顕著であったことから、B.adは、気管支喘息の増加・増悪に密接に関与する可能性を見出すことができました。

このように、黄砂を含め、PM2.5などの大気環境汚染物質、さらには、その構成成分である複数の芳香族炭化水素や金属などを用いて、気道上皮細胞や免疫担当細胞への作用を検討し、大気環境汚染物質による健康影響のメカニズム解明や健康影響決定成分・要因を特定する検討を進めています。これにより、健康被害の予防・治療戦略の提案や、環境汚染物質の環境測定・観測体制の構築の必要性・重要性の提案を目指しています。

最終的には『ヒトをはじめとする生物が継続的に繁栄し、持続可能な社会、持続可能な地球の実現に貢献すること』を目標に研究を続けています。未熟者ではございますが、今後ともご指導・ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。

新評議員より
評議員就任にあたって

串間 清司
アステラス製薬株式会社
研究本部安全性研究所



串間 清司先生

このたび日本免疫毒性学会の評議員を拝命させて頂くことになりました。アステラス製薬株式会社安全性研究所の串間清司と申します。ご推薦頂きました先生方、ご承認いただきました先生方に厚く御礼申し上げます。本紙面をおかり致しまして、皆様にご挨拶させて頂きたいと存じます。

私は広島大学生物圏科学研究科免疫生物学研究室にお世話になり、学生時代は免疫学の基礎を学びながらホルモンやストレスと免疫系とのネットワークにおける CD4⁺CD8⁻ (double negative) T 細胞や γ δ T 細胞の役割について研究を行ってまいりました。修士課程修了後は現在の勤務先であるアステラス製薬株式会社に入社し、配属先の安全性研究所で医薬品開発における副作用面での免疫系への影響の評価に携わっております。入社後は発達免疫毒性評価として、幼弱ラットの免疫応答の基礎的データ取得や非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) の発達免疫への影響について研究を行い学位取得いたしました。現在は薬剤性アレルギーの中でも致死的副作用である重症薬疹 (スティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症) に関する研究に注力し、発症機序に関する研究やリスクの少ない化合物の創出に向けた検討を進めているほか、学会活動では OECD の活動である Adverse outcome pathway (AOP) の免疫抑制剤の作成を担当する試験法委員会 AOP (Adverse outcome pathway) 小委員会の委員長として、免疫毒性試験代替法への応用を視野に入れた免疫抑制作用機序の整理、key event の特定、AOP への登録を目指して活動させていただいております。研究および委員会活動ともに免疫毒性学会の諸先生方にご指導いただきながら、微力ではありますが学会に貢献できればと考える所存でございます。今後ともご指導ご鞭撻賜りますようどうぞよろしくお願い申し上げます。

新評議員より
評議員就任にあたって

武吉正博
一般財団法人
化学物質評価研究機構



武吉正博先生

このたび日本免疫毒性学会の評議員を拝命することとなりました武吉と申します。評議員拝命に際し、ご推薦を賜りました先生方に厚く御礼申し上げますと共に、紙面をお借りして皆様にご挨拶をさせていただきたいと思っております。

私は一般財団法人化学物質評価研究機構に入構後、大分県日田市にある研究所にて長年にわたり化学物質の刺激性・感作性・抗原性試験を中心とする 特殊毒性分野の仕事に携わり、現在は埼玉県にある弊機構の安全性評価技術研究所にて化学物質安全性分野における技術開発としてゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクスといった生体分子の網羅的解析結果を基にした安全性評価手法の開発や生物医薬 (サイトカインや抗体医薬) の生物活性評価技術の開発に携わっています。

全身性アナフィラキシー試験や受身皮膚アナフィラキシー試験などの抗原性試験、IV 型アレルギーの検出系であるモルモットを用いた皮膚感作性試験が免疫毒性との関わりが始まりですが、当時生化学の薄っぺらな知識しか持ち合わせていなかった私にとって抗体の反応性や細胞性免疫機構といった新しい概念の仕事は何とも不可解で理解に苦しんだことを思い出します。モルモットを用いる皮膚感作性試験は皮膚反応を観察することで判定を行いますが、弱い反応の場合には判断に苦慮することも多く、モルモットの IL-2 のクローニングを行い皮膚感作性の主体となる抗原特異リンパ球をリンパ球からのサイトカインリリースで証明することを試みたりもしました。この仕事は 1990 年代の後半ですが、当時は新規の遺伝子の配列を決定するだけで論文になったいい時代でした。その頃、新しい感作性の評価法として Local Lymph Node Assay (LLNA) を知り、国際学会参加の折に開発者の Ian Kimber 博士に教を請いに行ったのも良い思い出です。

が、これは後に LLNA: BrdU-ELISA 法(OECD TG442b)の開発につながりました。

これまで感作性評価手法を中心に研究を行ってきましたが、今後も免疫毒性学会の諸先生方にご指導いただきながら学会の発展に貢献できればと存じます。今後ともご指導ご鞭撻賜りますようどうぞよろしくお願い申し上げます。

第 22 回学術年会でのアンケート結果

学術・編集委員会

9 月 10、11 日に京都大学で開催されました学術年会において、下記の設問でアンケートを行い、21 名の方から回答をいただきました。その集計結果は学会ホームページ ImmunoTox Letter のページの学術年会報告一覧に掲載いたしますので、ご覧になってください。

1. 日本免疫毒性学会学術年会について

- 1) 今回(第 22 回)の学術年会について伺います
 - ①興味をもたれた(おもしろかった、勉強になった等)セッションやテーマをあげてください
 - ②発表時間はいかがでしたか(長い、短い、口頭とポスター発表の比率、等々)
 - ③ その他ご感想等ありましたらお願いします
- 2) 今後取り上げてほしいテーマや、その他ご意見等ありましたらご記入ください

2. 日本免疫毒性学会の今後の活動や方向性等について、ご意見やご提案等ありましたらご記入ください

3. ImmunoTox Letter についてご意見、ご提案等ありましたらご記入ください

アンケートでは、今回の学術大会について、年会長の企画されたシンポジウム「免疫毒性から攪乱影響について」や試験法委員会により企画された、免疫毒性試験に関する会員から寄せられた Q の中から 3 テーマを選んでの試験法ワークショップ など、多くの演題が興味深く、今後も産官学からバランスよく情報を共有できる場であり続けてほしいという意見が多く寄せられました。

また、ImmunoTox Letter に対しては、回答は少なかったのですが、二つのコメントが寄せられました。二つの意見とも ITSS (米国毒性学会(SOT)の Immunotoxicity speciality section)や国際学会などとの情報共有についてのコメントであるのが印象的でした。一つのコメントには、国際学会の情報等の総説の投稿も受け付ける形とし、シンポジウムやワークショップのまとめ等も載せていただくと、Step-up の参考になると思います、と書かれていました。また、ImmunoTox Letter のメールからのリンクが好ましいというコメントも寄せられました。学術編集委員会では、ImmunoTox Letter が、日本免疫毒性学会や日本の免疫毒性研究者が海外で活躍しているというメッセージを伝え、若い会員のモチベーションの一助になるよう努力するとともに、昨年に引き続き「皆様に読まれるニュースレター」を目指して、誌面のリニューアルなどをしてゆきたいと思います。今後とも、ご意見やご支援のほど、よろしくお願い致します。

なお、これまでのニュースレターは学会ホームページからダウンロードできます。執筆者にはご多忙の中、時間を割いてご投稿いただいた貴重な記事が多数を掲載されていますので、どうぞご覧ください。

(R・T 記)

世界の免疫毒性研究者へのインタビュー 第6回
- Real Voices of International
Immunotoxicologists -
学術・編集委員会

おいでやす！こちらでは、海外の免疫毒性研究者の本音を聞いてみよう！ということで、学会にご参加ご講演いただいた方々へのインタビューコメントを紹介させて頂いております。今回は、第22回学術年會に於いて御講演頂きました Stacey Anderson 先生にインタビューさせて頂きました。インタビューすると、必ずみなさん日本での免疫毒性研究者の多さに驚かれ、その感想が逆に私たちには印象的であり、本学会の重要性を再認識させられるところです。とても沢山示唆に富んだお答えを頂いております。そちらの内容は English 版に掲載されておりますので是非是非ご覧下さい！！

Don't miss it!!

(Y・N 記)

ImmunoTox Letter の歩み

藤巻 秀和
日本医療研究開発機構

ImmunoTox Letter は1996年の免疫毒性研究会の発足後1年目に JSIT Newsletter として第1号が発行されました。免疫毒性分野での情報交換及び会員の獲得を主な目的としておりました。特に、香山不二雄先生のご尽力により誕生にいたりしました。

その後、第2号からは ImmunoTox Letter として現在の正式名称になって発行されております。そのときに編集委員会へ初めて参加させて頂き、香山先生と牧栄二先生に合流しました。第7号(1999年2月)より原稿の受付担当になりました。その後、一時期澤田純一先生、中村和市先生にも編集委員に加わっていただきました。

2001年の第11号より日本免疫毒性学会のニュースレターとして編集・発行されることになりました。2005年の第20号より日本免疫毒性学会学術大会時に行ったアンケート結果を掲載し、学会運営や ImmunoTox Letter への会員の皆さんの隠れたご意見をいただき、学会の発展に役立つ企画がス

タートしました。また、この号より編集委員会も若手と入れ替え、櫻井照明先生、筒井尚久先生、手島玲子先生、野原恵子先生になり編集、発行を行いました。

2008年の第24号より ImmunoTox Letter も情報の国際化時代に乗遅れないように国際交流という観点から英文版も編集され発行することになりました。

米国毒性学会の免疫毒性分科会とは中村和市先生をはじめとした多くの先生方のご尽力で国際交流が続いていたのですが、2006年の第22号より各原稿に英文要旨を載せる試みを始めていました。

その後、新編集委員として角田正史先生、新藤智子先生、西村泰光先生、姫野誠一郎先生に加わっていただき免疫毒性学の深化に対応した会員への情報発信に努めてまいりました。原稿がなかなか集まらない時代には苦勞もありましたが、皆さまのおかげで継続することができました。

私の関わってきました ImmunoTox Letter の編集委員としての歩みを簡単にたどってきましたが、その後は、2012年の第33号より野原恵子先生を編集委員長とした新体制がスタートし、より充実した ImmunoTox Letter が発行され、さらに2015年の40号より新藤智子先生を新編集委員長とした新体制がスタートし新たな時代が始まります。

これからも ImmunoTox Letter が会員の皆様への情報発信基地として貢献できるよう応援をお願いいたします。

編集後記

本号の誌面をご覧になって、何かが違う、と思われた方がいらっしゃるのではないのでしょうか。これまでとフォーマットは全く同じだけれど、誌面がクリア、写真がきれい、挿絵がサイエンティフィックな写真になっている、そのためにこれまでよりスタイリッシュな印象になっている、等々。藤巻先生の記事でもご紹介されていますが、本号から新藤智子先生がニュースレター編集長を務めてくださることになりました。新編集長のもと、より魅力的なニュースレターづくりを目指しています。そして、これまでニュースレターの発行をお願いしていた(株)イセブさんからフォーマット使用の許可をいただき、新藤先生が自ら誌面構成をしてくださることになりました。これによって、今年度はニュースレター発行費として計上した予算が浮く見込みです。また今年度から学術・編集委員会の新委員として大阪大学の黒田悦史先生に加わっていただくことになり、ニュースレター編集にもお力添えいただくことになりました。

本ニュースレターでは、前号より各委員会報告という企画を始めました。その第2回目として、本号では長きにわたって広報編集委員会(2009年より現在の学術・編集委員会)の委員長およびニュースレター編集長を務められた藤巻先生にImmunoToxLetterの歩みをご紹介いただきました。おそらく数年間に年2回発行されたニュースレターは藤巻先生が一人で記事を集め編集されていたかと思しますので、大変なご苦労だったと思います。そのようにして繋いでいただいたニュースレターが、今後ますます会員の皆さまの情報交換の場として活用されますことを願っております。

なお、藤巻編集長の下で実施されていた年会時のアンケートですが、昨年度の年会から復活をいたしました。12月の運営委員会ではアンケート結果をもとに意見交換を行い、次期年会長の森本泰夫先生からは、何点か皆さまのご意見を採用するとのコメントもいただきました。次回年会でもアンケートを行いたいと思いますので、ご協力のほどお願いいたします。

では、皆様よいお年をお迎えください。

(K・N 記)

編集・発行: 日本免疫毒性学会

編集発行責任者: 吉田 貴彦

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

黒田悦史

原稿送付先: shindo.t@fdsc.go.jp