

ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会: The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 21 No.1(通巻 41 号) 2016.6 月

— 目次 —

第 23 回日本免疫毒性学会学術年会(予告 2) …1
産業医科大学 森本 泰夫
第 5 回(2015 年度)日本免疫毒性学会学会賞 ……2
国立医薬品医療機器総合機構 澤田 純一
第 5 回(2015 年度)日本免疫毒性学会奨励賞 … 5
国立研究開発法人国立環境研究所 柳澤 利枝
新評議員より ……………7
国立環境研究所環境リスク・健康研究センター 小池英子
アステラス製薬株式会社 久富 晃彦
免疫毒性試験に関するガイドライン等の情報 ……8
学術・編集委員会
ニューオリンズでの SOT 年次総会ならびに
ITSS への参加報告 ……………8
川崎医科大学 西村 泰光
ImmunoTox Letter Digest ……………13

第 23 回日本免疫毒性学会学術年会 (JSIT2016)(予告 2)

9月5日(月)に市民公開講座、9月6日(火)および9月7日(水)の両日に「第23回日本免疫毒性学会学術年会」を北九州国際会議場にて開催いたします。奮ってご参加ならびに演題のご応募をいただきたくご案内申し上げます。

期 日 : 平成 28 年 9 月 5 日(月)~7 日(水)
9 月 5 日(月)市民公開講座/
9 月 6 日(火)~7 日(水)学術年会

会 場 : 北九州国際会議場
(北九州市小倉北区浅野 3 丁目 9-30)

テ — マ: 社会に実践する免疫毒性学

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

主 催 : 日本免疫毒性学会
共 催 : 北九州市
日本産業衛生学会アレルギー・
免疫毒性研究会
協 賛 : 日本衛生学会、日本食品衛生学会、
日本毒性病理学会、日本臨床環境医学会
後 援 : 日本毒性学会、日本アレルギー学会

演題登録および参加登録: 学術年会ホームページ

(<http://www.uoeh-u.ac.jp/kouza/kbyotai/jsit2016/index.html>)

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

参 加 費 : 一般会員: 事前登録 7,000 円(当日 9,000 円)
学生会員: 事前登録 3,000 円(当日 5,000 円)
非会員: 事前登録 9,000 円(当日 11,000 円)

懇 親 会 : 学術年会 1 日目【9 月 6 日(火)】終了後

Flamingo Cafe(フラミンゴ・カフェ)

北九州国際会議場そばにて開催

懇親会参加費: 事前登録 5,000 円

(当日 7,000 円)

懇親会にて、学生・若手優秀発表賞の授賞式を行います。

事前参加登録締切日: 7 月 8 日(金)

事 務 局 : 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

内 容 :

<市民公開講座 9/5(月) 13:00~16:50>

テーマ:

「工業用ナノ材料の有害性評価手法の開発と労働衛生管理」

<年会プログラム 9/6(火)-7(水)>

●特別講演

Victor J. Johnson, Ph.D.

(Grants & Contracts PI / Study Director. Bureson Research Technologies, Inc.)

「Inhaled Nanoparticles: Consequences of Exposure and Approaches for Hazard Identification」

●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実践」

水口 賢司

(国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
バイオインフォマティクスプロジェクト)

「データベース、バイオインフォマティクスから呼吸器疾患へ」

西村 泰光

(川崎医科大学 医学部 衛生学)

「アスベスト曝露と悪性中皮腫に関わる免疫学的特徴の解析とスクリーニングデバイスの開発」

黒田 悦史

(大阪大学 免疫学フロンティア研究センター ワクチン学)

「微細粒子による肺の炎症とアレルギー」

和泉 弘人

(産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学)

「工業用ナノ材料の有害性スクリーニング法の開発:
気管内注入試験」

●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)」

●ランチョンセミナー

●一般演題(口演、ポスター)

●受賞講演

第5回(2015年度)日本免疫毒性学会学会賞

医薬品の副作用と遺伝的背景
- 抗がん剤による白血球減少



澤田純一先生

澤田純一

国立医薬品医療機器総合機構

はじめに

本稿は、学会賞授賞の際の講演の概略をまとめたもので、筆者が国立医薬品食品衛生研究所に在籍した時期に、がんセンターとの共同研究で得られた抗がん剤による白血球の減少に関するデータを基にしたものである。また、関連分野の最近の動向についても最後に簡単に触れた。

薬の有効性と副作用の個人差は、薬物動態(吸収、分布、代謝、排泄)関連タンパク質及び薬の標的タンパク質の活性と発現量の個体差によるものと考えられる。例えば、薬を飲んだ場合に、代謝酵素の活性が低いヒトほど血中の薬物が長く留まり、副作用がしやすい。また、代謝の速いヒトは、血中から薬が速くなくなり、効きが悪くなるとされる。

このような個体差は、患者背景因子や、その他の環境要因によっても大きく左右されるが、遺伝的要因、即ちゲノムの個人差によって生じる場合も数多く知られている。この遺伝的要因としては、薬物代謝酵素活性の個人差がよく知られており、以下、薬物動態に関係するデータを中心に述べてい。

ゲノムの個人差

ゲノムの個人差の例としては、一塩基置換(single nucleotide polymorphism, SNP)がある。このような変異は、遺伝子多型又はアレルとも呼ばれるが、ヒトの染色体は2本あるので、二つの異なるアレルが、一つの染色体DNAに同時に、又は両方の染色体DNAにバラバラにある場合がありうる。一つの染色体のアレルの組合せをハプロタイプ、二つの染色体の組合せをディプロタイプと呼ぶが、ディプロタイプによっては、通常の遺伝子検査では、区別できないことがある。変異型アレルが機能的

に重要な場合には、複数のヒトの多型データを用いて、この違いを専用のソフトを用いて統計学的に推定することとなる。

正常型ハプロタイプを2本もつホモ接合体(homozygote)のヒトは、野生型と呼ばれる。変異型ハプロタイプが欠損型解毒酵素をコードする場合には、変異型のホモ接合体では解毒代謝が進まず、血中濃度が異常に高くなり過ぎ、その結果副作用が起こりやすくなる。正常型及び変位型を1本ずつ持つヘテロ接合体(heterozygote)の場合には、代謝活性としては、中間的な表現型となることが多いが、野生型と同様な場合もある。

UGT1A1 遺伝子型とイリノテカン副作用

イリノテカンはカンプトテシン誘導体のプロドラッグであり、体内においてカルボキシルエステラーゼにより活性体の SN-38 に変換され、抗腫瘍効果を発揮するが、その後 UDP-グルクロン酸転移酵素 UGT1A1 により抱合体 SN-38G となり、不活化される。UGT1A1 の機能が低下する遺伝型では、活性体の体内濃度が上昇し、これが重篤な副作用をもたらす要因となりうる。

UGT1A1 遺伝子の多型(アレル)で機能変化をもたらすものとして、*6, *28, *60, *27, *7, *1B 等が知られている。*28 は、有名な TATA box の多型で、発現低下をもたらす。*6 は、アミノ酸置換により、活性低下を示す。*60 も、弱いながら活性低下を示す。

UGT1A1 遺伝子の多型については、連鎖不平衡(LD)の解析により、おたがいによく連鎖する多型が 2 つのブロック(Block 1 と Block 2)上にあることが示される。

Block1 をハプロタイプとしてみた場合、複数のアレルがお互いに同じ染色体 DNA 上、ハプロタイプにのっている。*60 は、他のアレルと連鎖する場合が多く、*28 はまれな例外を除いて、必ず*60アレルと連鎖する。筆者らが*60ハプロタイプと呼んでいるものは、*60のみ持っていて、*28を持っていないハプロタイプを意味している。

日本人のがん患者の UGT1A1 のエクソン1の ディプロタイプと、イリノテカン投与後の SN-38G と SN-38 の AUC の比との関連を調べた。この代謝物の比は、生体内の UGT1A1 の活性を示す指標として用いている。wild type の *1/*1 と比較して、*6 ハプロタイプや *28 の homozygote (*6/*6, *28/*28) である場

合及び *6 と *28 を同時に有する場合 (*6/*28) に、有意な AUC ratio の低下、つまり UGT 活性の低下が見られた。即ち、*6 では *28 に劣らず活性低下がもたらされることが示された。

そこで、*6 または *28 を、+ というハプロタイプと考えて、PK パラメータへの影響を検討したところ、+/+ の組み合わせをもつ患者さんは、全体の平均値よりかなりずれてくることが明瞭に示された。また、イリノテカン用量と血中の活性化体の濃度の関係を検討すると、+/+ の場合、AUC も -/+ 又は -/- の約 2 倍程度高くなることが示された。この結果からは、+/+ の患者で、投薬量を半量にしてもよいことが示され、投薬量の調節の目安を与えるデータが得られたものと考えられた。

日本人を含めアジア人では、欧米人とはハプロタイプ構成も異なっている。欧米人およびアフリカ人では、日本人に見られる *6 ハプロタイプが無く、その一方で *28 の頻度が 3 倍以上高い。このことは、欧米人においては *28 が重要なマーカーであることが窺われる。なお、アフリカ人では、*60 の他、*36 や *37 の頻度も高い。日本人を含めた東洋人では *6 の頻度が高く、イリノテカンのテーラーメイド投薬においては、*6 の寄与を考慮することが重要になってくる。

次に、*6 または *28 をマーカーとして、副作用との関連を検討したところ、*28 または *6 が増えるにしたがって、副作用である好中球減少が増えることが示された。

以上のことから、日本人でのイリノテカン投薬の際に UGT1A1 遺伝子のタイピングを行う際には、UGT1A1*28 のみならず *6 を対象に加えることが必須であることが示された。

この知見を受け、2008 年 6 月に、イリノテカンの添付文書が改訂された際には、上述のデータも引用され、UGT1A1*28 と *6 により、副作用の発生率が高まる旨の記載が追加された。

CDA 遺伝子多型とゲムシタピン副作用

続いて、抗がん剤ゲムシタピンの副作用について述べたい。ゲムシタピンは、特に膀胱がんの治療に重要な位置を占めている薬剤で、細胞内にとりこまれたゲムシタピン(dFdC)は、リン酸化を受け活性体(dFdCDP→dFdCTP)となるが、一方、シチジンデアミナーゼ(cytidine deaminase: CDA)によりdFdUに変化すると、解毒化され、細胞外に排出されることが知られ

ている。この CDA の活性が低下すると、活性体濃度が異常に高まり、副作用が起きやすくなる。本稿では CDA 遺伝子のハプロタイプと重篤副作用の関係を紹介したい。

国立がんセンターでエントリーされたゲムシタビンを投与された患者の中に、非常に副作用の強く出た症例があり、その原因を検討すると、血中のゲムシタビン濃度が異常に上昇していた。その遺伝子型を調べると、70 番目のアミノ酸がスレオニンに変わる変異型 (Ala70Thr) である *3 というハプロタイプがホモ接合であることが判明した。このケースでは、ゲムシタビンの解毒代謝が充分に行われずに、血中濃度が高まり、強い副作用がでたものと推定された。*3 のアレル頻度は、約 4% であり、ホモ接合が約 600 人に 1 人の割合で出現することが予想される。

血漿中のゲムシタビン濃度に及ぼす *3 の gene dose effect を調べたが、ヘテロ接合でもつ患者さんでも統計学的に有意な AUC の上昇とクリアランス (体内からの消失速度) の低下が認められた。しかし、それほど顕著ではなく、恐らくホモ接合でもつ場合に、重篤な副作用が現れるが、ヘテロ接合の場合には、副作用はそれほど重篤にならないものと考えられた。ただし、5-FU やプラチナ系の抗がん剤を併用した場合には、ヘテロ接合でも、副作用の発生率が上昇することを示すデータが得られ、他の抗がん剤を併用する場合には、ヘテロでも注意すべきと思われた。

以上、2 つの抗がん剤を例に、代謝酵素の遺伝的背景が副作用の発現と関係することを示したが、医薬品のアレルゲン性や有効性を規定する遺伝子多型の報告も数多く蓄積されつつある。

コンパニオン診断薬から "precision medicine" へ

医薬品の有効性や安全性に、遺伝的背景が大きく関係する場合には、最終的には、診断薬として開発されることが望まれるが、そのような診断薬は、いわゆるコンパニオン診断薬の範疇に分類される。コンパニオン診断薬は、特定の医薬品の有効性・安全性の向上等の目的で使用し、当該医薬品の使用に不可欠な体外診断薬又は医療機器 (個別化医療に資する診断薬等) とされ、有効性がより期待される患者の特定、

副作用が発現する可能性の高い患者の特定、用法・用量の最適化、投与中止の判断に用いられる診断薬である。適応患者の選択が必須である場合には、医薬品の開発と併行して開発する必要性が高い。

コンパニオン診断薬の開発には、最適なバイオマーカーの探索が必要とされるが、バイオマーカー探索に関する最近の技術の進歩として、Whole genome sequencing (特に、Next generation sequencing)、Whole epigenome analysis (DNA methylation analysis) が、可能となっている。また、miRNA 同定や、Transcriptome analysis、Metabolome analysis も有用な方法となっている。

このような技術的進歩も踏まえ、米国では、Precision Medicine Initiative が提唱されている。その目的は、より詳細な疾病分類に対応する治療法の開発、究極の個別化医療であり、Precision medicine は、直訳して精密医療、又は個別化医療と訳される場合が多い。そこでは、遺伝情報の他に、バイオマーカー、表現型、環境、ライフスタイル等に基づく、個々の患者のニーズに合わせて行う医療の推進が提唱されている。また、膨大なデータの共有のための基準・要件の確立、個人情報保護、規制の見直し、官民連携等が、挙げられている。日本においても同様な取組みが始まっており、将来の進展が待たれる。

主な参考文献

Minami, H. et al.: Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28. *Pharmacogenet. Genomics*, 17, 497-504, 2007

Sugiyama, E. et al.: Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: the impact of a cytidine deaminase polymorphism. *J. Clin. Oncol.*, 25, 32 2007.

第5回(2015年度)日本免疫毒性学会奨励賞

第5回日本免疫毒性学会奨励賞受賞
にあたって



柳澤利枝先生

柳澤利枝
国立研究開発法人国立環境研究所
環境リスク・健康研究センター
病態分子解析研究室

この度、第5回(平成27年度)日本免疫毒性学会奨励賞を賜り、誠に光栄に存じます。選考の労にあたって下さいました諸先生方、関係各位に厚く御礼申し上げます。

今回の受賞は、「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—」に対して頂きました。私の環境研究との出会いは、修士課程の時に遡ります。当時、環境中の汚染物質の健康影響に関心を持ち、重金属の健康影響研究を行っておられた筑波大学下條信弘教授(当時)の研究室にご相談に伺ったところ、外部の研究機関である国立環境研究所(国環研)嵯峨井勝先生(当時)の研究室を紹介して頂きました。当時は、都市部を中心としたディーゼル排気ガス(diesel exhaust; DE)の健康影響が大きな社会問題となっており、国環研では国内でも数少ない大規模な曝露チャンバーが設置され、DE、あるいはDE中の粒子状物質であるDEP、あるいはPM2.5(粒径 $2.5\ \mu\text{m}$ 以下の微小粒子)の呼吸器・循環器系に対する影響研究が精力的に行われていました。その中で、DE、あるいはDEP曝露が気道反応性に及ぼす影響に関する研究というテーマを頂き、アレルギー性喘息に対する増悪影響も含めた検討を行い、免疫毒性研究に携わるきっかけとなりました。修士課程修了後は環境研究からは離れておりましたが、縁あって国環研に戻り、今日に至るまで環境汚染化学物質の健康影響評価に関わらせて頂いております。本稿では、受賞講演でもご紹介させて頂いた環境汚染物質曝露によるアレルギー疾患への影響に関する研究と、現在新たに取り組んでおります生活習慣病との関連性についても少し触れさせて頂きたいと思っております。

近年におけるアレルギー疾患や生活習慣病の増加は、大気環境、衣食住環境、衛生環境等、様々な環境因子の変化に起因するところが大きく、いわば『生活環境病』とも言えます。特に、胎児、乳幼児、小児、あるいは何らかの疾患を有する場合、環境因子の変化に対して感受性が高いことが考えられ、健常な場合は影響のない曝露量でも、免疫系をはじめとする生体機能のかく乱が起り、疾患を発症・進展させる可能性があります。こうした背景から、環境汚染化学物質曝露によるアレルギー疾患や呼吸器疾患への影響評価に取り組んでまいりました。先にも述べましたが、DEPの健康影響に関しては、我々の検討をはじめ多くの実験的研究により、呼吸器疾患との関連性が示されています。DEPは、元素状炭素粒子を核とし、多環芳香族炭化水素、硝酸塩、硫酸塩、金属などで構成されている、いわば化学物質の集合体であると言えますが、呼吸器疾患の増悪にDEPのどの成分が寄与しているかについては未だ不明な点が多くあります。そこで、DEPを有機溶媒で抽出した有機化学成分と、抽出後の残渣粒子成分に分画し、アレルギー性喘息および急性肺傷害の疾患動物モデルを用いてそれぞれの画分の影響を検討しました。その結果、アレルギー性喘息では有機化学成分が、急性肺傷害では粒子成分が病態を増悪することが明らかとなり、DEPの影響は病態によって寄与する構成成分が異なることを明らかにしました。加えて、いずれの病態においても、有機化学成分と粒子成分の共存により病態が顕著に悪化することから、DEPという粒子と化学物質の複合体が、呼吸器疾患に対して増悪影響を発揮することを示すことができました。

一方、喘息同様小児を中心に増加しているアレルギー疾患として、アトピー性皮膚炎があります。疾患モデル動物としては、ヒトのアトピー性皮膚炎に類似した症状を呈するNC/Ngaマウスが汎用されていますが、従来のハプテン塗布による病態モデルの作製を試みたところ、皮膚炎症状がかなり強く、個体差も大きかったことから、環境汚染化学物質の影響を検出するには問題がありました。このため、新たな皮膚炎モデルの作製を試みることにしました。マウスの耳介皮内にダニ抽出物を抗原として投与することにより、腫脹、搔抓による痂皮形成や出血といったアトピー性皮膚炎様の症状を呈することが確認でき、本病態モデルを用いて環境汚染化学物質の評

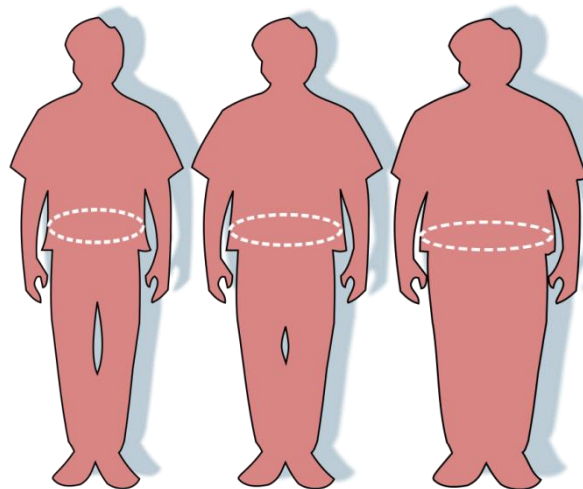
価を行うこととしました。成果の一例として、可塑剤として汎用されているフタル酸ジエチルヘキシル(DEHP)濃度の曝露が皮膚炎症を増悪し、その増悪には、好酸球の集積や肥満細胞の脱顆粒の亢進、および eotaxin や MCP-1 産生の上昇が寄与していることを明らかにすることができました。加えて、DEHP の乳児期曝露により、雄仔のアトピー性皮膚炎が増悪することも判り、環境汚染化学物質曝露による次世代への影響の可能性についても示すことができました。

最近の研究課題としては、アレルギー疾患と並んで増加傾向にある肥満等の生活習慣病に対する環境汚染化学物質の影響評価にも注目しています。肥満は、糖尿病、高血圧症、動脈硬化等の疾患の発症・進展の基本病態と言われており、その割合は、日本をはじめとする先進国のみならず、発展途上国でも増えつつあります。加えて、成人だけでなく小児でも増加傾向が認められることから、肥満による健康被害は医療経済への負担も含め深刻な社会問題となりつつあります。肥満の原因として、その多くは食生活の変化、運動不足、ストレス等の生活習慣が起因と言われていますが、こうした生活環境の変化には、環境中の化学物質の増加や多様化を伴っており、新たなリスク因子の一つになり得ると考えられます。一方、近年、肥満病態は、内分泌・代謝系の変化だけでなく、全身性の慢性炎症が病態の亢進に寄与することが明らかになりつつあり、免疫系の関与も注目されていることから、環境汚染化学物質の影響を評価する上で、免疫毒学的な観点から肥満病態を捉えることは非常に重要であると考えられます。

これまでに得られている成果を一つご紹介させていただきます。臭素系難燃剤として汎用されているヘキサブromシクロドデカン(HBCD)の経口曝露が、マウスの食餌性肥満に及ぼす影響について検討した結果、高脂肪食負荷による食餌性肥満マウスに HBCD を曝露することにより、体重および肝臓重量が顕著に増加することが判りました。加えて、肝臓の脂肪変性の亢進や脂質量の増加を認め、PPAR γ や FSP27 の遺伝子発現の上昇が寄与している可能性が考えられました。また、脂肪組織においてもマクロファージ浸潤の亢進が観察され、脂肪組織における炎症亢進も病態の悪化に関与する可能性が示唆されました。さらに、血中グルコース、インスリン濃

度の顕著な上昇を認めたことから、脂肪組織におけるグルコース輸送担体 GLUT4 の遺伝子発現を調べた結果、HBCD 曝露によって有意な低下が認められました。以上の結果から、食餌性肥満における HBCD 曝露は、糖・脂質代謝機能のかく乱を介し、肥満、およびそれに伴う病態を増悪する可能性を示すことができました。

最後になりますが、今回の奨励賞受賞に際しまして、学生の頃よりご指導を頂いております京都大学高野裕久教授に厚く御礼を申し上げます。また、研究の遂行にあたり、共同研究を行っている小池英子先生、Tin-Tin Win-Shwe 先生をはじめ、日頃よりサポートして頂いている研究室の皆様にも心から感謝申し上げます。今後は、炎症・免疫系のみならず、内分泌・代謝系、脳神経系への影響を包括的に評価することにより、環境汚染化学物質の作用点と病態との関連、あるいは各臓器間・細胞間の相互作用に着目した研究を展開していきたいと考えております。これからも、免疫毒学研究の発展に微力ながら貢献できるよう精進してまいりますので、今後とも引き続きご指導ご鞭撻を賜りますよう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

小池 英子
国立環境研究所環境リスク・
健康研究センター
病態分子解析研究室



小池 英子先生

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国立環境研究所の小池英子と申します。ご推薦頂きました先生方、ご承認頂きました理事の先生方に厚く御礼申し上げますとともに、本紙面をお借り致しまして、会員の皆様にご挨拶させていただきます。

私は、東邦大学理学部を卒業後、筑波大学医科学研究科修士課程、同大学医学研究科博士課程に進み、環境汚染物質の免疫毒性に関する研究に取り組んでまいりました。学生時代は(当時)国立環境研究所の小林隆弘先生のご指導の下、オゾンや二酸化窒素等のガス状の大気汚染物質が呼吸器に与える影響と肺胞マクロファージの役割に関する研究を中心に行い、大学院修了後は、国立環境研究所PM2.5/DEP研究プロジェクトに所属し、PMやDEP、ナノマテリアルといった粒子状物質が呼吸器系や免疫・アレルギーに及ぼす影響とその機構に関する研究を行いました。そして2007年以降は、主に生活用品に由来する化学物質(可塑剤のフタル酸エステル類や臭素系難燃剤等)の影響について、免疫応答の攪乱とその分子メカニズムに注目した研究に取り組んでいます。また最近では、肥満等の生活習慣病も含めた慢性炎症に化学物質が与える影響について、免疫担当細胞のみならず、実質組織の細胞との細胞間クロストークにも着目した検討を進めており、化学物質曝露による慢性炎症の進展に関わる分子メカニズムを明らかにしていきたいと考えております。

微力ではございますが、本学会の発展に少しでも貢献できるよう努力して参りますので、今後ともご指導ご鞭撻賜りますよう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

久富 晃彦
アステラス製薬株式会社
研究本部安全性研究所



久富 晃彦先生

この度、日本免疫毒性学会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安全性研究所の久富晃彦と申します。ご推薦・ご承認を賜りました先生方および諸先輩方には厚く御礼申し上げます。本紙面をお借りして皆様にご挨拶させていただきます。

私は九州大学大学院薬学研究科修士課程を修了し、藤沢薬品工業株式会社(現アステラス製薬株式会社)に入社し、安全性研究所に配属されました。入社当初の頃から、弊社の免疫抑制剤タクロリムス(FK506)の開発における現場での安全性評価を行う仕事の機会があり、この仕事を通して医薬品評価の経験・学びを重ねることができました。それと並行して、医薬品開発化合物の抗原性試験(モルモットを用いた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)、感作性試験などの特殊毒性の評価も担当して参りました。

以前、私は日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会主催による“医薬品の免疫毒性評価手順を検討するための共同研究”に参画させていただいていたのですが、その成果の1つを2000年の第7回学術年会で発表させていただいたことが貴学会との関わりの始まりです。この研究・発表において、自社以外の製薬企業、CRO等の研究者の方々と様々な議論、交流できましたことは私の貴重な財産になっております。それ以来、ラットにおけるT細胞依存性抗体産生能(TDAR)の研究やマウス膝窩リンパ節試験(PLNA)の研究について貴学会において発表させていただいております。

また、現在、社内での業務の一つとして、免疫毒性試験の試験責任者および一般毒性試験の試験責任者も担当しております。

最近、私が興味を持っておりますのは薬剤性間質性肺炎です。臨床での薬剤性間質性肺炎は重篤な副作用ですが、現在、非臨床では間質性肺炎は適切に検出・予測できないと一般には認識されております。病態の機序の一つとして、アレルギー反応によるものが考えられておりますが、まだまだ未解明の部分も多いようです。このような状況でありますことから、将来的に、非臨床で検出・予測ができるようになれば、薬剤性間質性肺炎を起こすリスクのより低い薬剤の創出につながるのではと考えております。

最後になりましたが、本学会の更なる発展に微力ながら貢献できますよう、研鑽して参りますので、日本免疫毒性学会の諸先生方におかれましては、今後とも、ご指導、ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

免疫毒性試験に関する ガイドライン等の情報

学術・編集委員会

学術・編集委員会では、MHLW(厚生労働省)、EMA(欧州医薬品庁)、FDA(米国食品医薬品局)、OECD(経済協力開発機構)などの各極の規制当局あるいは国際機関から発表されたガイドライン等(案も含む)の中の免疫毒性試験に関する記載について、その内容を簡潔に紹介しています。本号では、2015年6月から2016年5月までに公表されたガイドライン等を対象にしました。

1. Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic protein, Draft (2015年9月24日、EMA)

ガイドラインの目的: 2006年に公開された同じタイトルのガイドラインの改訂版、バイオ技術を利用して製造された治療用タンパクの免疫原性評価の解説

適用範囲: バイオテクノロジー応用タンパク質、ポリペプチド、それらの誘導體、構成成分としてそれらを含む製品(例、複合体)

免疫原性評価に関する内容: 治療用タンパク質に対する免疫応答の発現に影響を及ぼす因子、治療用タンパク質に対する抗体の有効性及び安全性に及ぼす影響、免疫原性

の非臨床評価と結果の解釈、ヒトにおける免疫応答を検出/測定する試験系の開発手順、治験における免疫原性評価及び安全性上の管理及び市販後の医薬品安全性管理について具体的に記載。最後の章で免疫原性評価計画の要約として、リスク要因の分析、リスクに応じた免疫原性評価、免疫原性評価結果及び免疫原性リスクの総括が簡潔に纏められている。

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500194507.pdf

(N・T 記)

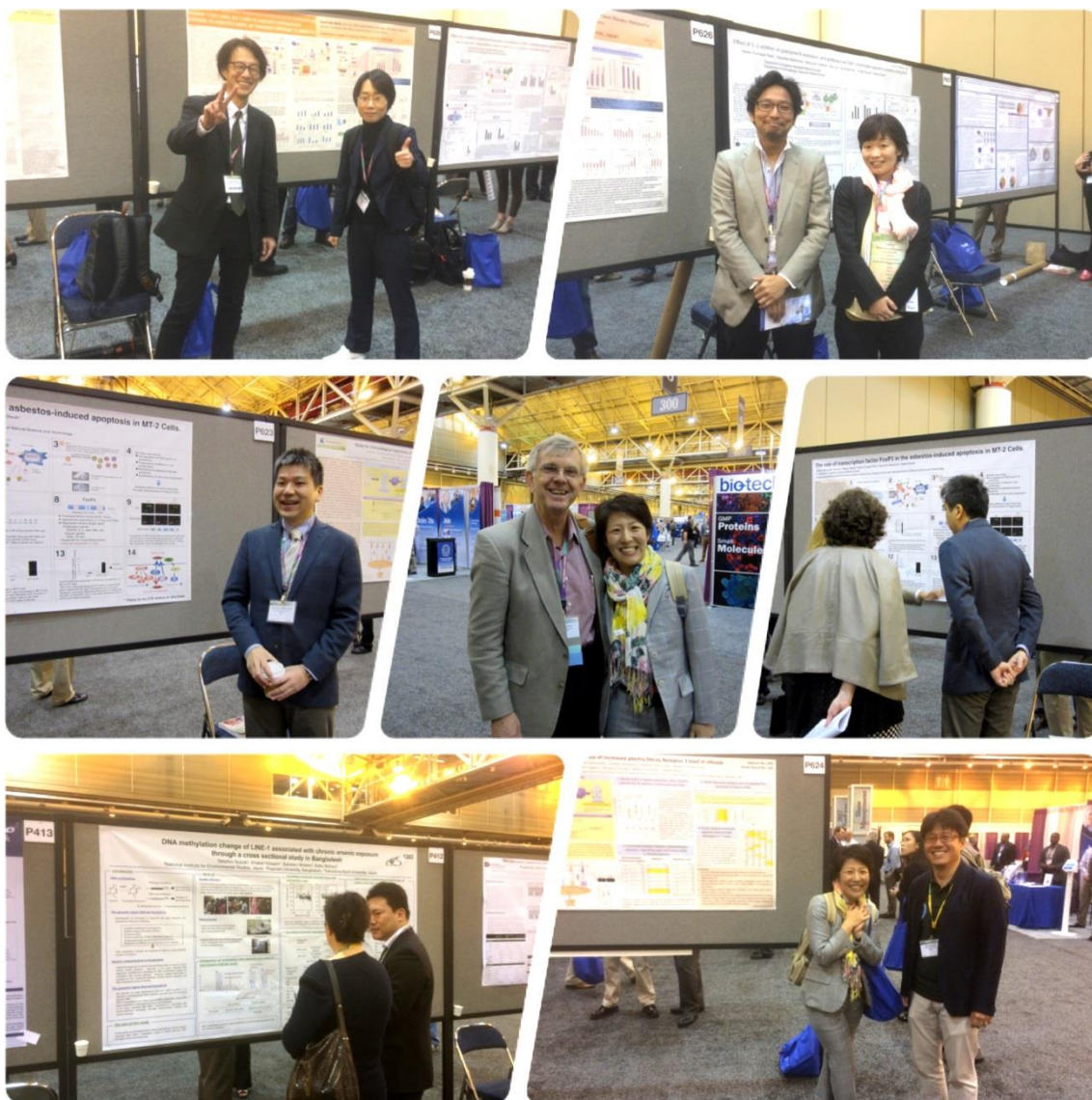
ニューオリンズでの SOT 年次総会ならびに ITSS への参加報告

川崎医科大学衛生学 西村泰光

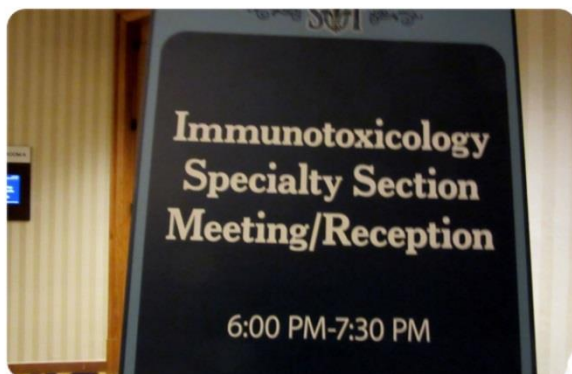
去る3月、New Orleans で開催された米国毒性学会(Society of Toxicology, SOT)第55回年次総会、並びに本学会と交流のある SOT, Immunotoxicology Specialty Section (ITSS)の Meeting に参加して参りましたので、簡単にご報告させていただきます。私自身の SOT 参加は Salt Lake City からで、今回が7回目になりますが、普段できない研鑽や交流ができる時間であり、いつも楽しみにしています。また、New Orleans は初めての場所でもあり、いつも以上のワクワクでした。参加初日、14日には私以外の教室メンバーのポスター発表がありました。SOT の楽しみの一つは、今回はどんな質問を受けるだろう? という期待です。世界中の毒性学研究者が集う SOT で質疑の機会を得ることは免疫毒性という境界領域に挑戦する我々にはとても重要と理解し、実際に国内よりも質問を受ける機会が多いと毎回感じ、この事は SOT に参加する一つの重要な意義と考えています。ポスター会場には、モンタナ大学の Prof. Andrij Holian も、我々が Professor 大槻教授との繋がりもあり、発表を見に来て下さいました。国際交流という意味では、ご存じのように日本免疫毒性学会(JSIT)は相互の演者派遣などを通じ継続的に ITSS と交流していますが、今回も16日の ITSS Meeting に参加し、情報交換と懇親をすることが出来ました。総会では、タイムリーな Zika fever について

Tulane 大学の Dr. Dawn Wesson による御講演があり、また何時も温かく迎えてくれる Dr. Peyton Myers が President となる 2016-2017 ITSS Executive Committee 体制が発表されました。また、日付が遡り 14 日になりますが、いつも笑顔で私たちを迎えてくれる Dr. Mitchell Cohen が 9.11 被災者の調査をしていること、開催当地がハリケーン・カトリナの被災地であること、日本には 3.11 被災地の福島があることから、

“ Toxicological Legacies of Major 21st Century Man-Made/Natural disasters” というシンポジウムが ITSS と JSIT の合同で開催されました。JSIT からは浪江町住民の末梢血リンパ球調査をされている弘前大学の吉田光明教授が派遣され、素晴らしいシンポジウムとなりました。その夜は Payton が予約してくれた The Original Pierre Maspero’s で Mitchy に Andrij, Dr. Pruett も、また JSIT からは当教室のメ



3 月 14 日、ポスター会場にて。中央、Dr. Holian (モンタナ大学) の来訪を喜ぶ李先生。左上:大槻・山本、右上:西村・武井、左中・右中:松崎(以上、当教室)、左下:鈴木先生(環境研)。右下:夫婦ではありませんが、何れも李先生。笑(右は愛知学院大学薬学部の李辰竜先生)



16日のITSS Meeting 風景

ンバーと御講演くださった吉田先生、そして中村和市先生、香山不二雄先生、鈴木武博先生が参加する大パーティーが開かれ、美味しいガンボスープ、アリゲータの唐揚げ、ケイジャンスパイスのきいたシュリンプなどを肴に麦酒が止めどなくすすみ、数人でそのあと訪ねた Jazz bar、と思ったら Country song な店でしたが、ほろ酔いには余計に心に響き、新宿歌舞伎町も真っ青な Bourbon st.の喧噪を帰路の子守歌に SOT, ITSS での充実感と共に当夜は良い眠りに着きました。。。16日には私自身のチタン酸ナノシートの免疫毒

性影響についてのポスター発表もあり、重要な示唆を得る充実した時間となりました。以上のような今回の参加を通じて SOT 総会および ITSS への参加の重要性を改めて感じました。来年3月が楽しみです。皆様、是非 Baltimore でお会いしましょう！！

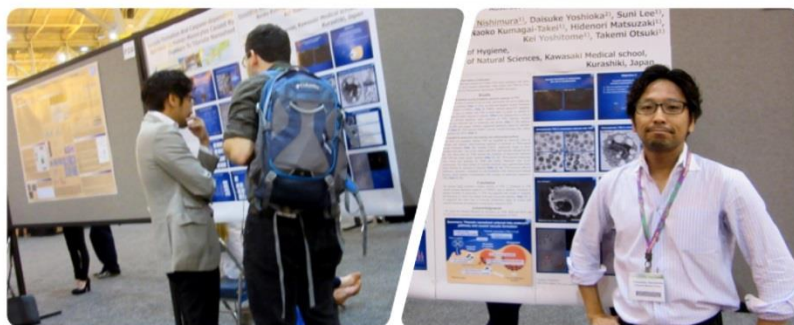


14日のSOT ITSSとJSITの合同シンポジウム

“Toxicological Legacies of major 21st century Man-Made/Natural disasters”の風景。

左下、御講演くださった吉田先生と

座長の Dr. Mitchell Cohen。



14日の dinner party ♪(上)。16日には私も無事にポスター発表を終えました(下)。

編集後記

最近見たテレビ番組で、平安時代前期に征夷大將軍として活躍した坂上田村麻呂のことが取り上げられていました。この時代に編纂された勅撰史書の日本後紀の中で、坂上田村麻呂について“寛容武士、説得死力”との記述があるとの番組出演者のコメントに、寛容という言葉がこの時代から使われていたことを知り驚きました。さて、免疫学の分野では、寛容は免疫寛容として、自己抗原を認識する免疫応答を不活性な状態に維持する機能として用いられているのは、会員の皆様はご存知のことと思います。T細胞の成熟過程での胸腺における負の選択をかい潜った自己抗原特異的 T細胞に対し、その生体からの排除に制御性T細胞 (Treg) は重要な役割を果たしており、Tregの機能異常は種々な自己免疫疾患、アレルギー及び炎症性腸炎を惹起することが明らかになっております。最近、免疫毒性の分野でも Treg に着目し、作用機序解析を試みる研究が多くなっているようです。本年の学術年会において、免疫寛容をテーマにした演題を通じて、免疫毒性と免疫寛容の関連性について議論されることを期待して止みません。

(N・T 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、

姫野誠一郎、新藤 智子、

西村 泰光、黒田悦史

原稿送付先: shindo.t@fdsc.go.jp