

ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会: The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 22 No.2(通巻 44 号) 2017.12 月

— 目次 —

第 25 回日本免疫毒性学会学術年会(予告 1) ……1	国立研究開発法人国立環境研究所 野原恵子
第 24 回日本免疫毒性学会学術年会報告 ……2	北里大学 中村和希
第 24 回学術年会年会賞 ……4	大阪大学大学院薬学研究科 立花雅史
第 24 回学術年会学生・若手優秀発表賞 ……6	一般財団法人化学物質評価研究機構 大竹利幸
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」16 ……7	東海大学 曲 寧 他
世界の免疫毒性研究者へのインタビュー	
第 8 回 ……9	
第 24 回学術年会でのアンケート結果 ……9	
ImmunoTox Letter Digest ……12	

第 25 回日本免疫毒性学会学術年会 (JSIT2018)(予告 1)

日本免疫毒性学会の第 25 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。なお、今回試みとして初回参加に限り非会員が発表することを可能と致します。詳細は、近日中に起ち上げ予定の年会ホームページにてご案内致します。多数の皆様のご参加をお待ちしております。

期 日 : 2018 年 9 月 18 日(火)~19 日(水)

会 場 : つくば国際会議場

〒305-0032 茨城県つくば市竹園 2-20-3

<https://www.epochal.or.jp/index.html>

アクセス : つくばエクスプレス つくば駅より徒歩 10 分

テ ー マ: 『徹底討論! 免疫と環境』

体内外のさまざまな環境が免疫系に影響を及ぼしますが、中には抑制や異常をひきおこし健康を害するもの、またはその可能性をもつものがあります。本学術年会は、そのような多分野にわたる免疫毒性の課題について関係する研究者が集い、現象・メカニズム・対策等を深く議論することを目指します。

内 容 : シンポジウム、教育講演、試験法ワークショップ、海外の免疫毒性研究者による特別講演、一般演題(一般口演、インターナショナルセッション、ポスター)、ランチョンセミナーを予定しています。

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」を贈呈する予定です。

演題募集期間: 2018 年 4 月 24 日(火)~ 6 月 29 日(金)

(予定)

年 会 長 : 野原恵子

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

事 務 局 : 担当 鈴木武博

第 25 回日本免疫毒性学会学術年会事務局
国立研究開発法人国立環境研究所
環境リスク・健康研究センター内

〒305-8506

茨城県つくば市小野川 16-2

TEL: 029-850-2570 / FAX: 029-850-2237

Email: jsit25-office@nies.go.jp

ホームページ: 準備中

第 24 回日本免疫毒性学会学術年会報告

中村 和市
北里大学獣医学部

この度、皆様方のご支援、ご協力のおかげをもちまして、第 24 回日本免疫毒性学会学術年会を無事開催、閉幕させていただくことができました。運営面では、熱意ばかりが先走りご不便をおかけしたことも多々あったかと存じます。この場をお借りして、お詫び申し上げます。

さて、本学術年会のテーマを『「免疫亢進」と「免疫抑制」の新たな考え方』といたしました。このテーマのもとに年会では特異体質性薬物性肝障害、自己免疫、バイオ医薬品による免疫賦活、アレルギーの誘導に関する議論が多くなされました。従来の免疫毒性学の主要課題であった「免疫抑制」からの転換が感じとれました。さらに生理的な免疫寛容状態とも言える妊娠の免疫学的機構についても取り上げ、今後の免疫毒性学の一方向性を示せたものと思っております。

一方で、免疫毒性学の成り立ちと基礎を抑えておくことは重要であると考えました。そこで、本学術年会開催にあたりまして Dr. Jack H. Dean (University of Arizona) に基調講演をお願いいたしました。これまで、日本免疫毒性研究会・学会に Dr. Josef G. Vos と Dr. Michael I. Luster は招聘されたことはありましたが、同じく免疫毒性学の基礎を築かれた Dr. Jack L. Dean が登場したことがなかったことについて私自身非常に残念に思っております。米国トキシコロジー学会が作成した Eminent Toxicologist Lecture Series から、同学会から許可を得てのビデオ出演を実現いたしました。Dr. Jack L. Dean には、ご自身を置いてできない“Immunotoxicology: A historical Perspective”についてご講演をいただきました。ここに、ようやく彼の名が日本免疫毒性学会の歴史に刻まれたことは私の大きな喜びであり誇りであります。

Dr. Danuta Herzyk (Merck & Co.) がこれまでの当学会に招聘されたことがなかったことも、ある意味、私にとっては幸運でした。米国トキシコロジー学会の免疫毒性専門部会 (ITSS) との連携プロジェクトとして実現したのですが、年会長として特別講演をお願いすることができたのは光栄でした。私も製薬企業に勤務しておりましたので、彼女とは免疫毒性学に対する立ち位置について多くの点を共有いたして

おります。私をある成書の共著にお誘いいただいたこともあり、しっかりと免疫毒性学の基礎を持たれ、今は実験現場からは退かれたものの、データを基に議論できるかたでありました。今回の“Immunotoxicity Assessment of Biopharmaceuticals”のご講演に際しても、多くの質問を受け議論に臨まれました。

今回の学術年会では、「特異体質性薬物性肝障害の免疫学的機序」について、横井 毅 先生 (名古屋大学) の特別講演を実現できました。横井先生は、今や数多くの学会などから特別講演の招聘を受けておられますが、私が今回の特別講演をお願いさせていただいたのは約 2 年前のことであったように記憶をいたしております。動物モデルで、特異体質性薬物性肝障害におけるクッパー細胞の TLR4 および Th17 細胞の関与についてお話いただきました。“Idiosyncratic”というブラックボックスに免疫毒性学的観点から光を当てていただき、当学会に大きなインパクトをお与えいただきました。

南谷武春先生 (医薬基盤・健康・栄養研究所) には、自己免疫疾患に関する教育講演をお願いすることができました。自己免疫疾患に関して最近の考え方についてご紹介をいただきつつ、「ウイルス感染が誘導する自己免疫疾患」に関しまして、Epstein-Barr ウイルスがコードする LMP2A が胚中心の B 細胞を刺激しマウスで SLE 様の病態を引き起こすことのご自身による最近の知見をお話いただきました。南谷先生のご講演の実現には、当学会の企画委員をお願いした黒田悦史先生にお力添えをいただきました。

シンポジウム「生殖免疫毒性—妊娠の成立・維持のための免疫機構とその破綻—」は、私が長年温めてきた企画です。母親に対してアロ抗原である胎児の受け入れをもたらす妊娠の免疫機構を理解し、不育症や子癇の原因探究のために免疫毒性学的アプローチが必要だと考えました。また、生理学的「免疫抑制」に対する「免疫亢進」が、どのような意味を持つのか、本年会のテーマに沿うものでした。シンポジウムでは、妊娠期や胎盤形成における Th1/Th2 バランス、Treg 細胞、 γ/δ T 細胞や uNK 細胞の役割について議論されるとともに、ナノシリカの妊娠に及ぼす影響に関するご報告もいただきました。

試験法ワークショップでは、行政当局と製薬企業の関係者が参加し、「バイオ医薬品(タンパク製剤)の安全性評価法の最新動向」が取り上げられました。*In vivo* 試験を支える *in vitro* 試験への期待や抗体あるいは抗体-薬物複合体の免疫原性などの課題や ICH S6(R1)ガイドラインの考え方が議論されました。Dr. Danuta Herzyk による特別講演とも関連づけられるテーマでもあり、お互いの相乗効果がありました。

今回の学術年会では、一般演題として、11 の口頭発表と 22 のポスター発表がありました。その中から、「グルタミン酸シグナルによる骨髄由来免疫抑制細胞の機能制御」を発表された立花雅史先生(大阪大学)が年会賞を受賞されました。また、学生・若手優秀発表賞には、「Isocyanates における各種代替法の組み合わせによる皮膚感作性評価と Local Lymph Node Assay の比較」を発表された大竹利幸先生(安全性評価技術研究所)が選ばれました。これからの研究に関して更なるご発展を期待する気持ちは、学会員の総意であることに間違いはありません。

本学術年会では、あわせて学会賞ならびに奨励賞の表彰式ならびに受賞講演が執り行われました。学会賞は藤巻秀和先生(国立環境研究所)が受賞され、受賞テーマである「揮発性有機化合物に関する免疫毒性研究」の講演をされました。奨励賞は山浦克典先生(慶應義塾大学)が受賞され、同様に「慢性掻痒性皮膚疾患に関わる皮膚免疫の免疫毒学的解析」の講演をされました。また、学術年会の前日には十和田市市民交流プラザにおきまして市民公開講座を開催し、香山不二雄先生(自治医科大学)に「コメの安心と安全～カドミウムに関する調査から得られたこと～」についてご講義いただき、市民の方々からの熱心な質問を受けていただきました。

懇親会では、大きなサプライズを用意いたしました。ITSS からのビデオメッセージです。ITSS の代表である Dr. Victor J. Johnson (Burlison Research Technologies, Inc.) にお話し、ご自身には我々に向けた挨拶と最近の ITSS の活動についてお話いただきました。また、ポスドク代表の Dr. Angela Groves (University of Rochester) には、ITSS の教育指導的立場の先生方との交流会の様子を報告していただきました。サプライズは期待以上の成果をあげ、懇親会場からは大きな拍手が

沸き起こりました。なお、大学院生代表の Dr. Jaijun (Brian) Zhou (Michigan State University) にも ITSS のニューズレターを紹介していただく予定でしたが、残念ながら懇親会には僅かに間に会いませんでした。また、私が北里大学内で部長を務めております北里大学ジャズ研究会の演奏もご評価いただき、学生達には暖かいご声援をいただきました。有り難うございます。

今回、約 100 名の方のご参加をいただきました。いつもながら、親しい仲間同士(同志)による激しい議論がなされました。これで次世代に大きな希望を託しながら、私の役目を果たすことができたものと考えます。ご指導、ご鞭撻に深く御礼申し上げます。

The 24th Annual Meeting of
the Japanese Society of Immunotoxicology
JSIT 2017, Towada, Japan



第 24 回学術年會年會賞

グルタミン酸シグナルによる
骨髄由来免疫抑制細胞の機能制御

立花 雅史

大阪大学大学院薬学研究科
分子生物学分野

背景

骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC: Myeloid-derived suppressor cell) は担がん生体で増加し、抗がん免疫系細胞を抑制することで、がんの増悪化を引き起こす¹。MDSC はマウスにおいては CD11b および Gr-1 を共発現し、かつ T 細胞増殖抑制能を有することで定義される骨髄系細胞である²。MDSC は担がん生体において、T 細胞を始めとした抗がん免疫細胞の活性化を抑制することで、がんの進展を促すと考えられている。現在、免疫チェックポイント阻害剤が極めて有効ながん治療効果を示すことが多数報告されているが、抗 PD-1 抗体の無効症例においては MDSC の増加が報告されている³。このことから、MDSC をターゲットとした治療法は抗 PD-1 抗体とは別の作用点となりうると考えられ、MDSC は免疫チェックポイント阻害療法における治療標的として有望視されている細胞である。

がん患者の栄養状態とがんの悪性度の関係性について様々な報告がなされているが、各種栄養素が与える影響については明らかにされていない。これまでに、がん細胞においてはグルタミノリシス(グルタミンをグルタミン酸に変換し、ATP を得る)によるエネルギー産生が行われており、がん患者の血中ならびにがん組織でのグルタミン酸の上昇が報告されている^{4,5}。一方で、MDSC の免疫抑制能にはアルギニン代謝が深く関与していることが知られている。一つは、T 細胞にとっての栄養素の一つであるアルギニンをアルギナーゼにより分解し、T 細胞の増殖を阻害するというメカニズムである。もう一つは、誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)により、アルギニンから一酸化窒素(NO)が生成され、NO の作用により T 細胞増殖を阻害するというメカニズムである。グルタミン酸はアルギニン代謝の下流にある唯一のタンパク構成アミノ酸でもあることから、本研究ではグルタミン酸に着目し、グルタミン酸シグナルが MDSC の分化・抑制能に与える影響について検討した。

実験方法

マウス骨髄細胞を GM-CSF (40 ng/mL) 存在下で 4 日間培養することで *in vitro* MDSC を誘導できる。本分化誘導系において、代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) 2/3 の antagonist である LY341495 (10 μ M) を連日添加し、*in vitro* MDSC の T 細胞増殖抑制能を評価した。さらに、B16F10-melanoma 細胞を皮内移植したマウスに、LY341495 (3 mg/kg) を移植後 1 日目から 9 日目まで 1 日おきに投与し、腫瘍径を測定した。さらに、14 日目の脾臓について、フローサイトメリーにより各種免疫細胞について解析を行った。

結果

1. LY341495 は *in vitro* MDSC の T 細胞増殖抑制能を減弱させる

本研究では、*in vitro* MDSC において mGluR2 および mGluR3 が発現していることを世界で初めて見出した。*In vitro* MDSC 分化誘導系において LY341495 を添加することで、MDSC の免疫抑制能に関わる遺伝子 (IL-10, iNOS) の発現が低下し、*in vitro* MDSC の T 細胞増殖抑制能が減弱していた。

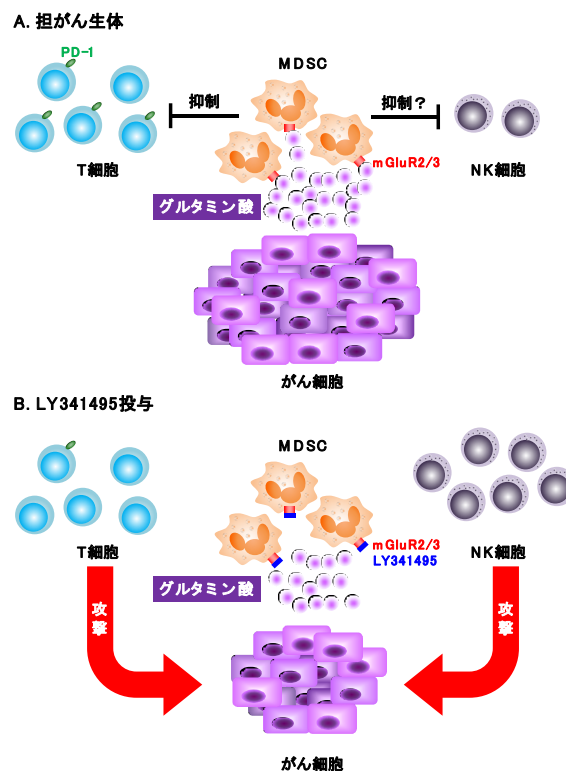


図. LY341495 投与による抗がん作用機構

2. LY341495 投与により、がんが退縮する

B16F10 担がんマウスに LY341495 を投与することで、がんの退縮が認められた。さらには、LY341495 投与マウスの脾臓での NK 細胞の有意な増加、ならびに T 細胞における PD-1⁺ 細胞の有意な減少を認め、生体内免疫環境が活性化状態にあることが示唆された。

おわりに

以上の結果から、LY341495 によって MDSC の免疫抑制能が解除され、生体内免疫環境が活性化されることで、がんが退縮する可能性が示された。このことは、担がん状態ではグルタミン酸が MDSC の免疫抑制能を増強していることを示唆するものである。グルタミン酸は本来生体にとって必要なアミノ酸ではあるが、担がん状態ではグルタミン酸が免疫抑制状態の維持に必要であり、がんの進展を促進してしまうことを示唆する。すなわち、担がん状態ではグルタミン酸が免疫毒性誘発因子として機能することを示唆している。

近年の質量分析技術の飛躍的な向上と相俟って、生体内低分子の多彩な生理的機能が明らかにされてきている。本研究では、グルタミン酸の特定の受容体を対象とし、グルタミン酸シグナルが MDSC に与える影響の一端を明らかにすることができた。今後は、さらに研究を推進し、担がん状態においてグルタミン酸や他の生体内低分子が、免疫系に対してどのような作用を発揮するのかを明らかにし、新規がん治療薬の開発に繋げていきたい。

参考文献

1. Gabilovich, D. I. & Nagaraj, S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 9, 162-74 (2009).
2. Bronte, V. et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat. Commun.* 7, 12150 (2016).
3. Weber, J. et al. Phase I/II study of metastatic melanoma patients treated with nivolumab who had progressed after ipilimumab. *Cancer Immunol. Res.* 4, 345-353 (2016).

4. Hirayama, A. et al. Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Cancer Res.* 69, 4918-4925 (2009).
5. Jin, L., Alesi, G. N. & Kang, S. Glutaminolysis as a target for cancer therapy. *Oncogene* 35, 3619-3625 (2016).

謝辞

今回、初めて日本免疫毒性学会学術年会に参加させていただき、年会賞を受賞できるとは想像もしていませんでした。身に余る光栄であり、年会長の中村和市先生ならびに審査員の先生方に深く感謝申し上げます。

本稿に関わる研究は、大阪大学大学院薬学研究科分子生物学分野にて実施されたものであり、水口裕之教授を始めとしたラボメンバーに感謝の意を表します。また、本研究に対して多大なご協力を賜りました同研究科神経薬理学分野 吾郷由希夫先生に厚く御礼申し上げます。

自己紹介

大阪大学大学院薬学研究科博士前期課程修了。横浜市立大学大学院医学研究科博士課程修了(博士(医学))。理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター ジュニア・リサーチ・アソシエイト、特別研究員を経て、大阪大学大学院薬学研究科助教に就任。2017年10月より、大阪大学大学院薬学研究科 ワクチン・免疫制御学 (BIKEN) 共同研究講座 特任准教授。現在、新規ワクチン、ならびに新規がん免疫療法の開発を目指し、研究を進めています。趣味はビリヤード。



立花 雅史先生

第 24 回学術年会学生・若手優秀発表賞

Isocyanates における各種代替法の
組み合わせによる皮膚感作性評価と
Local Lymph Node Assay の比較

大竹 利幸

一般財団法人化学物質評価研究機構
(CERI)

大竹 利幸先生

このたび、第 24 回日本免疫毒性学会学術年会において学生・若手優秀発表賞を賜り、誠にありがとうございます。審査委員の先生方に厚く御礼を申し上げます。私は、大阪大学大学院工学研究科修士課程では代謝産物の網羅的解析であるメタボロミクス分野の研究室に所属し、「Metabolomics-driven approach to solving a CoA imbalance for improved 1-butanol production in Escherichia coli」という研究課題に取り組んでおりました。2016 年に CERI に入構してからは免疫毒性の分野に携わることになり、初めての口頭発表ではありましたが、本賞を受賞することができ、大変光栄に存じます。それでは、簡単ではございますが、私の研究課題についてご紹介させていただきます。

【背景・目的】

従来、皮膚感作性の評価には *in vivo* 試験、例えばモルモットを用いた Guinea Pig Maximization Test (GPMT) やマウスを用いた Local Lymph Node Assay (LLNA) などの動物実験が行われてきました。しかし、近年は、動物福祉の観点から動物実験に対する規制が厳しくなっているため、動物を用いない代替試験法が注目されています。経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development、OECD) がまとめた皮膚感作の Adverse Outcome Pathway (AOP、化学物質へのばく露から毒性影響が現れるまでの過程) では、化学物質による皮膚感作性は

Key event (KE) 1:タンパク質との結合、KE2:ケラチノサイト活性化、KE3:樹状細胞活性化及び KE4:リンパ節における T 細胞活性化、の 4 つの KE からなるとされています¹。OECD でガイドライン化された動物を用いない代替試験法には、KE1 に着目した *in chemico* Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA)、KE2 に着目した *in vitro* ARE-Nrf2 Luciferase Test Method (KeratinoSensTM)、KE3 に着目した *in vitro* human Cell Line Activation Test (h-CLAT) があります。しかし、各種代替試験法は AOP の一部しか評価できていないことから動物実験を完全に代替することは難しく、複数の代替試験法を組み合わせた統合試験体系が必要であるとされています。ポリウレタンの原料であるイソシアネート類は、NCO 基を有する反応性が非常に高い化合物群であり、職業性アレルギーの原因物質の一つとして知られていますが²、リスク評価において重要な有害性の一つである皮膚感作性に関して、定量的に評価した報告例が少ないのが現状です。そこで本研究では、LLNA を用いてイソシアネート類の皮膚感作性強度を定量的に評価しました。さらに、動物を用いない各種代替試験法の組み合わせ評価結果と比較することで、イソシアネート類に対する代替法の適用性を検討しました。

【方法】

工業的に主要な 9 種のイソシアネート類 (toluene 2,4-diisocyanate、methylenediphenyl 4,4'-diisocyanate、hexamethylene diisocyanate、isophorone diisocyanate、1,5-diisocyanatonaphthalene、m-xylylene diisocyanate、dicyclohexylmethane 4,4'-diisocyanate、2-isocyanatoethyl acrylate 及び 2-isocyanatoethyl methacrylate) の皮膚感作性を、Takenouchi らの方法³を参考に Derek Nexus、DPRA (OECD TG442C) 及び h-CLAT (OECD TG442E) を組み合わせた Integrated Testing Strategy (ITS) を用いて評価し、LLNA (OECD TG429) と比較しました。

【結果・考察】

9 種のイソシアネート化合物は全て LLNA で陽性と判定され、感作性強度は Extreme に分類されました。同様に、Derek Nexus 及び DPRA においても 9 種全てが陽性と判定されました。一方、h-CLAT に関しては、媒体に溶解せず実施不能であった 1,5-diisocyanatonaphthalene を除く 8 種のうち 7

種が陽性と判定されましたが、hexamethylene diisocyanate (HDI)は陰性と判定されました。イソシアネート基は-NH₂ や-SH などの官能基との反応性が高いため、培地中のタンパク質との反応によりばく露濃度が減少したことが、HDI が陰性と判定された原因と考えられました。このため、無血清培地を用いて HDI を評価したところ、陽性と判定されたことから、偽陰性の原因がイソシアネートと培地中のタンパク質との反応にあることが示唆されました。ITS による定性判定結果は 9 種全てが陽性であり、LLNA の結果と全て一致しましたが、皮膚感作性強度判定においては、LLNA で Extreme に分類されたイソシアネート化合物は dicyclohexylmethane 4,4-diisocyanate のみ Strong に分類され、その他 8 種は Weak に分類されました。イソシアネート化合物の ITS による感作性強度判定での過小評価は実験にタンパク質含有培地を使用する h-CLAT において細胞にばく露されるイソシアネートが培地中の水及びタンパク質との反応により減少したことに起因するものと考えられました。

以上のことから、反応性が高い物質を *in vitro* 試験を含む ITS に適用する場合には感作性強度結果の解釈に注意を要することが示唆されました。

本研究成果は既に論文として纏められ学術雑誌 (Toxicology) に受理されています。

Ohtake, T., Maeda, Y., Hayashi, T., Yamanaka, H., Nakai, M., Takeyoshi, M., 2018. Applicability of an Integrated Testing Strategy consisting of *in silico*, *in chemico* and *in vitro* assays for evaluating the skin sensitization potencies of isocyanates. *Toxicology* 393, 9-14.

最後に、本研究を遂行するにあたり、御協力いただきました CERI の共同研究者の皆様がこの場を借りて深く御礼申し上げます。

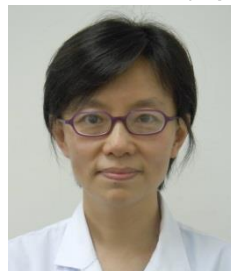
参考文献

1. OECD, 2012. Series on Testing and Assessment No.168 Part 1.
2. Redlich, C. A. Skin exposure and asthma: is there a connection? *Proc. Am. Thorac. Soc.* 7, 134-137 (2010).
3. Takenouchi, O. et al. Test battery with the human cell line activation test, direct peptide reactivity assay and DEREK based on a 139 chemical data set for predicting skin sensitizing potential and potency of chemicals. *J. Appl. Toxicol.* 35, 1318-1332 (2015).

シリーズ「免疫毒性研究の若い力」16

精巣の免疫特権 (immune privilege) と生殖免疫毒性

曲 寧、坂部 貢
東海大学医学部基礎医学系生体構造機能学



曲 寧先生

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。まだ免疫毒性研究については浅学の身でございますが、私のこれまでの生殖免疫・免疫毒性研究への関わりと今後につきまして、ご紹介させていただきます。

私は 1988 年から 1994 年まで中国医科大学小児科で勉強し、卒業後故郷で小児科医として働き、2005 年東京医科大学大学院の博士課程に入学しました。東京医科大学人体構造学分野の伊藤正裕教授の指導のもとで、精巣の免疫特権 (immune privilege) を研究し 2008 年「Caput epididymitis but not orchitis was induced by vasectomy in a murine model of experimental autoimmune orchitis」の論文で学位を取得しました。その後、東京医科大学人体構造学の教員として研究を続けるチャンスをいただきました。現在、2017 年 4 月より東海大学医学部基礎医学系生体構造機能学 (教育指導: 解剖学・坂部貢教授) に勤務しております。私は来日して研究を始めてから一貫して生殖免疫学の領域に携わってきました。今までは精巣を中心して研究してきましたが、東海大学に異動後、「Oncofertility の視点に基づく抗がん剤からの卵巣機能保護」についても研究をスタートさせました。

今回は精巣の免疫特権と生殖免疫毒性について、書かせていただきます。

精巣の免疫特権から異種 Spermatogonia Stem Cells (SSC) 移植の研究

一般的に、半数体細胞である精子細胞および精子は、新生児期免疫寛容の起こるはるか後の思春期以降に精細管内に出現してくるため、免疫系の成熟との間に時間的なずれを生じることになり、これが自身の精子細胞・精子であっても自己の免疫系に対して強い免疫原性を有する原因と考えられている。しかし、通常、自己の精子細胞・精子は免疫学的に拒絶されない。それは精巣内には炎症反応を抑制するような免疫学的に守られた環境 (immune privileged circumstance) が存在するからであると考えられている。その主役がセルトリ細胞間の Blood-Testis Barrier であるが、近年では、それのみならず、セルトリ細胞自身からの免疫抑制因子の分泌および精細管の周囲にある筋様細胞、血管内皮細胞、ライディッヒ細胞、精巣内マクロファージなどから分泌される液性因子が複合的に免疫抑制に関与していることが明らかになってきた^{1,2}。

SSC の精巣内移植技術が開発され、免疫不全マウスの精巣にラット、ハムスター、ウサギ、イヌなどの異種 SSC を移植すると生着できることが報告されている。このことから、マウス精巣は異種の生殖細胞を受け入れ成熟させる機能を有することが明らかとなっている。最近、我々は免疫正常マウスに異種であるラットの生殖細胞の精巣内移植し、生着できるかどうかを検討した。抗がん剤ブスルファン前処置した正常マウスの精巣にラット SSC を移植し、180 日目まで 25% ほどの宿主マウスにラットの精子形成が認められた³。以上をまとめると、免疫正常マウスを宿主に用いても、精巣内の免疫抑制環境により、移植された異種 SSC が免疫系に拒絶されずに増殖と分化を行うことが証明された。

抗がん剤の生殖毒性研究について

異種 SSC 移植実験の結果からブスルファン投与後顕著な精子形成障害が見られた。私自身も小児科医の仕事をした頃の小児の抗がん治療後の生殖副作用を経験しており、そこで、ブスルファン投与後の免疫機能と生殖機能の回復について調べた。ブスルファン投与後 60 日、マウスの免疫機能は正常まで回復したが、生殖機能は回復せず、180 日まで観察したところ精子形成障害がさらに進んでいることを見だした⁴。

これより、生殖細胞が骨髄細胞より回復しにくいことが考えられた。

抗がん治療の副作用の一つとして精子形成障害が知られているが、今は抗がん治療後の男性不妊症に対する有効な治療の報告はほとんどない。現在、男性不妊症治療において、漢方治療が注目されている。漢方では男性不妊でもっとも重要な場所は生殖機能を管理している『腎(じん)』である。「腎気」とは腎(泌尿・生殖機能、内分泌機能など)の働きを高め、精力をつけることを意味している。我々は、ツムラ牛車腎気丸を選び、ブスルファンによるマウスの精子形成障害に対する効果を検討した。ブスルファンを投与 60 日目から漢方薬を含めた飼料を 60 日間自由摂食させた。120 日目各群マウスを調べた結果は、漢方薬群では正常マウスと同じく精細管内の精子形成が見られ、精巣上体精子数も有意に回復した。また精巣内 Toll-like receptor (TLR) 2・4 とマクロファージを調べたところ、ブスルファン群では TLR 2・4 の上昇と萎縮した精細管の周囲にマクロファージの浸潤が増えたが、漢方薬群では TLR2・4 の低下、精細管の回復と間質のマクロファージ浸潤の低下が見られた。この結果から、ブスルファン投与後のマウス精子形成障害に対して、牛車腎気丸は有効な治療効果をもつことが示唆された。これからは抗がん治療後の生殖毒性に対する漢方薬の作用機序と改善効果を調べ、また精巣間質のほかのさまざまな因子の関与について検討する予定である。

参考文献

1. Itoh M. Testicular Autoimmunity. A cause of male infertility. Tokyo, Springer; 1-232 (2017).
2. Terayama H, Qu N, Sakabe K, et al. Specific autoantigens identified by sera obtained from mice that are immunized with testicular germ cells alone. Sci Rep. Oct 18; 6: 35599 (2016).
3. Qu N, Naito M, Li J, et al. Xenogeneic and endogenous spermatogenesis following transplantation of rat germ cells into testes of immunocompetent mice. Reprod Fertil Dev. 24, 337-343 (2012).
4. Hirayanagi Y, Qu N, Hirai S, et al. Busulfan pretreatment for transplantation of rat spermatogonia differentially affects immune and reproductive systems in male recipient mice. Anat Sci Int. 90, 264-74 (2015).

世界の免疫毒性研究者へのインタビュー 第 8 回

- Real Voices of International

Immunotoxicologists -

学術・編集委員会

みなさん～こんにちは～！12 月ともなるとクリスマス一色、しかしながら岡山の駅前にはこの季節には実はモミの木ではなく“モモの実”のイルミネーションが輝いております・・・クセがすごい！笑。さてさて、改めまして、こちらのコーナーでは毎回 JSIT の学術年会にて御講演いただいた方々への誌上インタビューを紹介しています。なかなか聞きたくても聞けない、第一線で活躍されている研究者の“本音”を伺っております。今回は十和田で御講演を拝聴した Danuta Herzyk 先生です。先生のお仕事の歩み、今一番注力していること、免疫毒性研究のブレイクスルーに必要なことは何か？、などなど今回も私自身も非常に興味深く拝読させていただきました。また、今回の年会が Danuta 先生の日本人の印象を修正することにもなったという衝撃の事実も判明です！笑 是非ご一読ください。Don't miss it!!

(Y・N 記)

第 24 回学術大会でのアンケート結果

学術・編集委員会

9 月 4、5 日に北里大学獣医学部で開催されました学術大会において、下記の設問でアンケートを行い、31 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の 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。

アンケートでは、今回の学術大会について、シンポジウム、試験法ワークショップ、特別講演、教育講演をはじめ、多くの演題が非常に興味深く、大変に良い大会であったというご意見が多数寄せられました。参加者の熱気がそのまま伝わってくるようなアンケート結果でした。図に示しますように、アンケートには、年代では 50 代の方から最も多くの回答をいただ

たのですが、免疫毒性学会の今後の活動に関して若手ばかりでなくこの年代の方からも、若手が活躍できる企画等、若手の方に期待する意見が多く寄せられていました。また、今回の学術大会では抄録集の印刷版の事前配布は行わず、事前参加者のみに抄録集の pdf のサイトを事前に知らせる方式がとられましたが、今回の方式を支持する意見の方が多く寄せられ、必要という意見は 50 歳以上の 2 名に限定されました。発表時間については殆どの回答者が満足していました。他方、口頭とポスター発表の比率には多くの回答者が満足していましたが、1/3 は口頭またはポスターが更に多くなることを希望し、後者の意見には若手参加者が含まれる傾向にあり、更なる工夫の必要性が感じられました。

ImmunoToxLetter に関しては、回答は少なかったのですが、ニュースレターの継続的な発行への激励と、ImmunoTox Letter への一般論文の投稿も推奨してはどうか、或いは季刊誌化という意見がだされました。学術編集委員会では ImmunoTox Letter が、今後ともに「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いきたいと考えています。今後とも、ご意見やご支援のほど、お願い申し上げます。

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掲載されておりまして、学術年会報告一覧、学会賞、奨励賞、免疫毒性の若い力等、項目ごとの検索も JSIT ホームページ上で出来るようになっておりますので、積極的にご活用下さい。

(RT, YN, EK 記)

1. 日本免疫毒性学会学術大会について

1) 今回(第24回)の学術大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。発表時間および口頭とポスター発表の比率について、いずれか1つに○を下さい。
 ・発表時間:<長い or 短い or ちょうどよい>
 ・口頭とポスターの比率:<口頭を更に多く or ポスターを更に多く or ちょうど良い>

③ その他ご感想等ありましたらお願いします

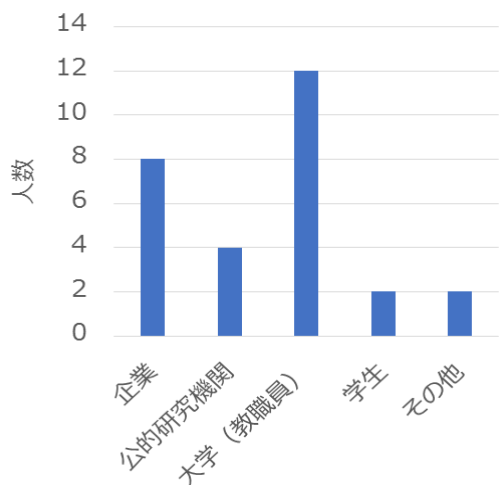
2) 今後取り上げてほしいテーマや、その他ご意見等ありましたらご記入ください

(本学術大会では、抄録集の印刷版を事前配布しておりませんが、その点についての意見等々)

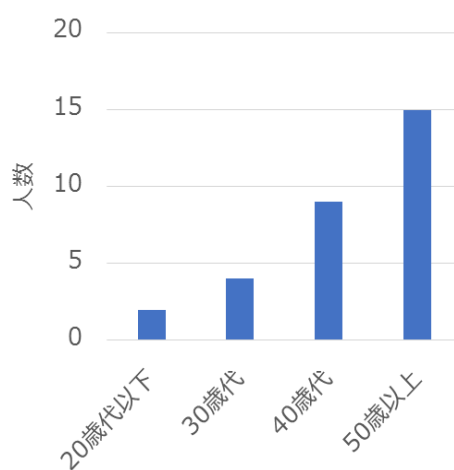
2. 日本免疫毒性学会の今後の活動や方向性等について、ご意見やご提案等ありましたらご記入ください

3. ImmunoTox Letter (6月と12月の年に2回発行している学会誌; 日本版と英語版があり、それぞれのpdf版を学会HPに掲載中)について、ご意見、ご提案等ありましたらご記入ください。

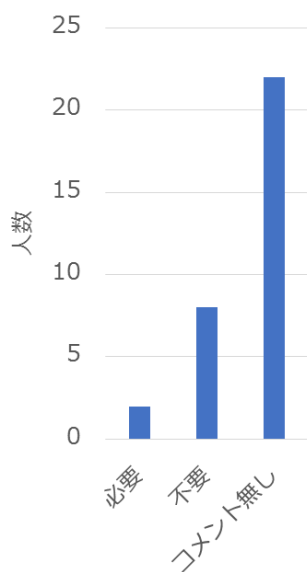
所属



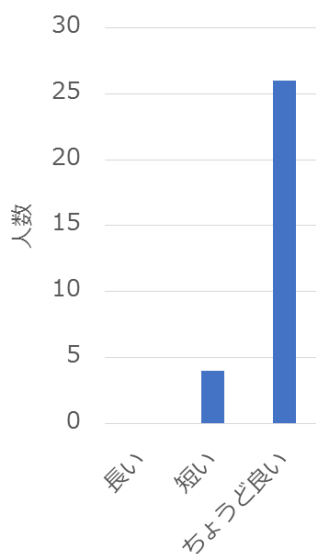
年代



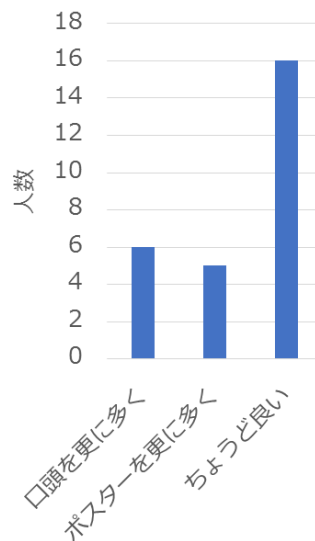
抄録集の事前配布



発表時間



口頭発表とポスター発表の比率



編集後記

2017年の日本免疫毒性学会は、北里大学獣医学部の中村和市先生が主催されました。初めて訪れる十和田市は静かな町で、研究に専念するのにより環境のように見受けられました。例年の学会に比べ、今回は、主催者の中村先生が免疫毒性学に込めた思いが特に強く感じられる会でした。この号に主催者としての思いのたけが存分に記されていますので、是非お読みください。どの学会でも若手の活性化と主要メンバーの若返りが求められていますが、はるばる十和田市までやってきた活力ある若い参加者に今後への希望を持ちました。この号の年会賞、学生・若手優秀賞の記事からもそれが感じられます。

次回の日本免疫毒性学会は、国立環境研究所の野原恵子先生の主催で開催されます。野原先生も関わっているヒ素の毒性は、免疫機能とも深くかかわっています。今、バングラデシュのヒ素汚染地では、子供の呼吸器感染症、下痢が増加し、また大人では喘息が増えています。まったくタバコを吸わない女性にCOPD(慢性閉塞性肺疾患)が増える、という不思議な現象も出ています。免疫毒性学の貢献が求められている領域はまだまだありそうです。(S・H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: 黒田 悦史、小島 弘幸、
坂入 鉄也、新藤 智子、
角田 正史、手島 玲子、
西村 泰光、野原 恵子、
姫野誠一郎

原稿送付先: shindo.t@fdsc.co.jp

