

# ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会：The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 15 No. 2 (通巻30号) 2010

## 目次

第17回日本免疫毒性学会学術大会報告 …… 1	独立行政法人国立環境研究所 藤巻 秀和
第18回日本免疫毒性学会学術大会 (予告1) … 1	千葉大学 上野 光一
第17回大会 年会賞 粒子状化学物質による自然免疫の活性化とII型免疫反応の誘導 …… 2	産業医科大学 黒田悦史、森本泰夫
第17回大会 奨励賞 農薬による核内受容体ROR $\alpha/\gamma$ を介したIL-17遺伝子発現に及ぼす影響 …… 4	北海道立衛生研究所 小島 弘幸 ほか
第17回大会 学生優秀賞 無機ヒ素曝露によるリンパ球増殖抑制に関わるp130増加のメカニズム …… 6	筑波大学 岡村 和幸
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」8 環境中汚染物質の神経・免疫系への攪乱作用 … 6	独立行政法人国立環境研究所 Tin Tin Win Shwe
新評議員、新理事より …… 7	
世界の免疫毒性研究者へのインタビュー …… 11	
English pages …… 13	

## 第17回日本免疫毒性学会学術大会報告

藤巻 秀和

(独立行政法人国立環境研究所)

平成22年9月9日(木)、10日(金)に独立行政法人国立環境研究所の大山記念ホールにて、第17回日本免疫毒性学会学術大会を開催しました。前日は、台風の直撃で開催が危ぶまれましたが、年会当日は晴れの良い天気恵まれました。

学術大会のテーマは、「感受性を考慮した免疫毒性研究の新展開—環境・遺伝・時間要因」で、1日目のA. Dean Befus先生(University of Alberta)による招聘講演“Mast cells and their regulation: Allergy, but so much more-innate to adaptive immunity”、三宅健介先生(東

## 第18回日本免疫毒性学会学術大会 (JSIT2011) (予告1)

日本免疫毒性学会の第18回学術大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23年9月8日(木)～9日(金)  
会 場：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  
(交通：JR総武線 西千葉駅下車 徒歩5分)

テ ー マ：「臨床と基礎の免疫毒性クロストーク」  
内 容：

- 招待講演：「Histamine H<sub>4</sub> receptor and immune function (仮題)」  
Robin L. Thurmond  
(J & J Pharm R & D, L.L.C. Research Fellow)
- 特別講演：「化学物質と子供の健康に関する研究について(仮題)」  
森 千里 千葉大学大学院医学研究院  
環境生命医学 教授
- 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
- シンポジウム：「食物アレルギーの試験法から臨床まで」  
手島 玲子 国立医薬品食品衛生研究所  
機能生化学部ほか
- ワークショップ：

一般演題(口演・ポスター)を予定

※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(30歳以下)」を贈呈します。

一般発表形式：PCプロジェクターによる口頭発表と  
ポスター発表

演題募集期間：平成23年4月15日(金)～6月27日(月)(予定)

懇 親 会：平成23年9月8日午後6時より  
けやき会館(3F) レセプションホール

年 会 長：上野 光一  
国立大学法人千葉大学大学院薬学研究院

事 務 局：山浦 克典  
国立大学法人千葉大学大学院薬学研究院  
第18回日本免疫毒性学会学術大会・年会事務局  
TEL: : 043-226-2878 FAX: : 043-226-2879

e-mail: jsit18-office@umin.ac.jp

学術大会HP: <http://jsit18.umin.ne.jp>

(平成23年1月開設予定)

京大学医科学研究所) による特別講演「自然免疫システムにおける病原体認識の分子基盤とその制御機構」は自然免疫と獲得免疫に関わる肥満細胞とTLRのそれぞれ先端の免疫のトピックスを学ぶのに相応しい内容のご講演でした。

シンポジウム「免疫毒性を修飾する感受性要因」では、Gary R. Burleson先生 (BRT-Burleson Research Technologies, Inc.) による「Influenza viral disease: Dexamethasone and the role of age and genetics on viral disease severity」の講演を皮切りに、石井哲郎先生 (筑波大学大学院) による「マクロファージの酸化ストレス応答一転写因子Nrf2と誘導タンパク質の役割」、樺田尚樹先生 (国立保健医療科学院) による「低濃度揮発性有機化合物曝露による免疫毒性」、市瀬孝道先生 (大分県立看護科学大学) による「黄砂とアレルギー」、手島玲子先生 (国立医薬品食品衛生研究所) による「発達期曝露による臭素化難燃剤等の免疫影響について」と新たなトピックスの御紹介をいただき、感染、酸化ストレス、VOC、アレルギー、発達期などのキーワードにみられるようにそれぞれの感受性要因の新たな展開が窺えました。全体討論の時間が取れなかった点は反省材料です。

2日目の教育講演では「アレルギー性試験法の現状と課題」を日本免疫毒性学会理事長の澤田純一先生にわかりやすくお話しいただき、試験法ワークショップ「免疫毒性試験法の最近の動向—インシリコからインビボまで—」では、Lonza社Philippe Stas先生による「In silico prediction of immunogenicity: sense and non-sense」、小島肇先生 (国立医薬品食品衛生研究所) による「皮膚感作性試験のインビトロ代替法の現状」、森香奈子先生 (武田薬品工業) による「KLH-TDAR試験法の国内バリデーション研究1—実験条件の検討—」、河井良太先生 (第一三共株式会社)、永山裕子先生 (エーザイ株式会社) による「KLH-TDAR試験法の国内バリデーション研究2—免疫毒性物質を用いた検討—」がご紹介され、活発な討論が行われました。

一般演題では 口頭発表で22題、ポスター発表で17題の発表がありました。各講演間の移動、休憩時間が短かったので、口頭発表を減らして、その分ポスター発表を充実させたほうが良かったことに気づきました。

今回の学会の年会賞は、黒田悦史、森本泰夫氏 (産業医科大学) の「粒子状化学物質による自然免疫の活性化とII型免疫反応の誘導」が、奨励賞は小島弘幸氏ら (北海道立衛生研究所) の「農薬200物質におけるレチノイド関連オーファン受容体 (ROR) 活性の探索とIL-17産生に及ぼす影響」がそれぞれ受賞されました。また、今回の

目玉企画の一つであります2日目の学生セッションでの優秀賞は岡村和幸君ら (筑波大学) の「無機ヒ素曝露によるリンパ球増殖抑制に関わるp130増加のメカニズム」が受賞されました。各発表内容はレベルが高く甲乙が付けにくく、僅少差であり審査員泣かせでありました。

免疫毒性研究会から脱皮して免疫毒性学会へと成長したことが実感できた年会ではなかったかと言われましたが、年会の運営では何かかの反省材料もありましたので今後にかかしていただきたいと考えております。最後に、本年会に協賛、共催、ご協力いただきました学会、企業の皆様へ厚く御礼申し上げます。また、年会の実行委員会、事務局およびスタッフの皆様へ心より感謝申し上げます。

## 年 会 賞

### 粒子状化学物質による自然免疫の活性化とII型免疫反応の誘導

黒田 悦史<sup>1</sup>、森本 泰夫<sup>2</sup>

<sup>1</sup>産業医科大学医学部免疫学寄生虫学教室、

<sup>2</sup>産業医科大学産業生態科学研究所呼吸病態学)

#### 背景

産業の発達とともに様々な粒子状化学物質が生み出されている。粒子状化学物質は工場から排出される煤塵やディーゼル粒子、化学反応で用いる触媒や産業界で注目されているナノマテリアル、さらに東アジア内陸部から飛来する黄砂などがある。これらの粒子状化学物質は呼吸時に吸入され、気管支や肺の炎症を誘導することが示唆されているが、最近ではアレルギー性炎症の増悪因子としても注目されている。粒子状化学物質がどのような機構で免疫系を刺激し、炎症反応を惹起するののかについては明らかにされていなかったが、最近、粒子状化学物質であるアスベストやシリカが肺に常在する貪食細胞であるマクロファージを刺激し、細胞内の炎症シグナル複合体であるインフラマソームを活性化することが報告された (文献1、2)。さらにこのインフラマソームが誘導されないマウスではアスベストによる肺の炎症反応が有意に低下することも報告され (文献3)、インフラマソームが粒子状化学物質によって誘導される炎症の「危険信号」であることが明らかとなった。

インフラマソームとは細胞内に存在する細胞内病原体センサーであり、Nod様受容体、アダプタータンパクであるASCおよびカスペーゼ1の3種類のタンパク質により構成されている。アスベストやシリカによりインフラ

マソームが活性化されるとカパーゼ1の活性化を介して炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ 、IL-18が誘導される。このように、ある種の粒子状化学物質はインフラマソーム活性化を介して炎症性サイトカイン誘導し、炎症反応を引き起こすと考えられる。

さらに本研究においてわれわれは粒子状化学物質がインフラマソーム非依存的に脂質メディエーターを誘導し、免疫反応を活性化することを見いだした。

## 実験方法

マウスは7~10週齢のC57BL/6、BALB/cまたは各種遺伝子欠損マウス(C57BL/6背景)を使用した。マクロファージは、チオグリコール酸によって誘導された腹腔マクロファージ、またはマウス骨髄細胞からM-CSFにて分化誘導した骨髄由来マクロファージを用いた。得られたマクロファージを1ng/mlのLPSにて2時間刺激し(プライミング)、その後種々の粒子状化学物質にて2~18時間刺激した。刺激には、シリカ(Min-U-Sil 5)、水酸化アルミニウム(LSL社)、酸化ニッケル(Vacuum Metallurgical社)、二酸化チタン(Wako Chemical社)、非晶質シリカ(日本エアロジル)を用い、20~50  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の濃度で刺激した。刺激後、培養上清を回収し、ELISA法にて培養液中のIL-1 $\beta$ とプロスタグランジン(PG) E<sub>2</sub>の量を測定した。In vivoの実験として、mPGES-1欠損マウスおよびコントロールマウスに0.5 mgのシリカまたは2 mgの水酸化アルミニウムを100  $\mu\text{g}$ のOVAとともに腹腔内投与により免疫した。7日後に再度腹腔内投与を行い、さらに10日後に心臓穿刺により採血し、血清を回収した。血清中の抗原特異的IgEはELISAキット(DSファーマメディカル)にて測定した。

## 実験結果

### 1. シリカはインフラマソームの活性化とともにプロスタグランジン産生も誘導する

DostertおよびHornungらはマクロファージを低濃度のLPSでプライミングした後にシリカやアスベストで刺激することによりインフラマソームが活性化され、IL-1 $\beta$ およびIL-18が産生されることを報告している(文献1、2)。われわれも同様の実験を行ったところ、シリカの刺激によりマクロファージからのIL-1 $\beta$ の産生が認められた。また、興味深いことに脂質メディエーターであるプロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)がIL-1 $\beta$ と同様にシリカの刺激により誘導された。同様な結果が水酸化アルミニウムや非晶質シリカによる刺激において認められた。しかしながら、炎症誘導能が低い二酸化チタン粒子ではIL-1

$\beta$ もPGE<sub>2</sub>も誘導しなかった。これらの結果からある種の粒子状化学物質はインフラマソームを活性化するとともにPGE<sub>2</sub>の産生を誘導することが明らかとなった。

### 2. シリカによるプロスタグランジン産生誘導はインフラマソーム非依存性である

われわれはシリカによるPGE<sub>2</sub>産生誘導がインフラマソーム依存性か否かについて検討するため、インフラマソームの構成成分であるNALP3、ASCおよびカパーゼ1欠損マウス由来のマクロファージを用いて解析を行った。遺伝子欠損マウス由来のマクロファージはインフラマソームが活性化されないため、シリカ刺激によるIL-1 $\beta$ 産生誘導は認められなかったが、PGE<sub>2</sub>産生に関しては野生型マクロファージと同程度の産生量が認められた。この結果より、シリカにより誘導されるPGE<sub>2</sub>産生はインフラマソームに非依存性であることが明らかとなった。

### 3. シリカにより誘導されたPGE<sub>2</sub>は抗原特異的なIgEの産生を制御する

Hornung およびCasselらは、シリカにより誘導されるインフラマソーム依存性のIL-1 $\beta$ が好中球を主体とした炎症反応の誘導に関与することを報告している(文献2、3)。そこでわれわれはシリカにより誘導されるPGE<sub>2</sub>がどのような役割を担っているのかを検討するため、膜結合型PGE合成酵素(mPGES-1)欠損マウスを用いて実験を行った。mPGES-1はPGE<sub>2</sub>生成における最終酵素であり、mPGES-1欠損マウス由来のマクロファージはシリカによるPGE<sub>2</sub>産生が認められない。このmPGES-1欠損マウスに、シリカまたは水酸化アルミニウムを卵白アルブミン(OVA)とともに腹腔内投与により免疫し、2週間後の血清中のOVA特異的IgE産生について解析した。興味深いことに、mPGES-1欠損マウスでは野生型マウスに比してOVA特異的なIgE抗体が有意に低下していた。

## おわりに

本研究でわれわれは、ある種の粒子状物質が自然免疫を司るマクロファージを活性化し、インフラマソーム依存性および非依存性に免疫反応を活性化することを明らかにした。特にインフラマソーム非依存性に産生されるPGE<sub>2</sub>はIgE抗体産生に関与しており、粒子状化学物質によるアレルギー性炎症の誘導にPGE<sub>2</sub>を含めた脂質メディエーターの関与が示唆された(図1)。最近、IL-1 $\beta$ とPGE<sub>2</sub>が炎症性ヘルパーT細胞サブセットであるTh17の増殖を促進することが報告された(文献4)。このように、シリカをはじめとする粒子状化学物質は自然免疫を活性

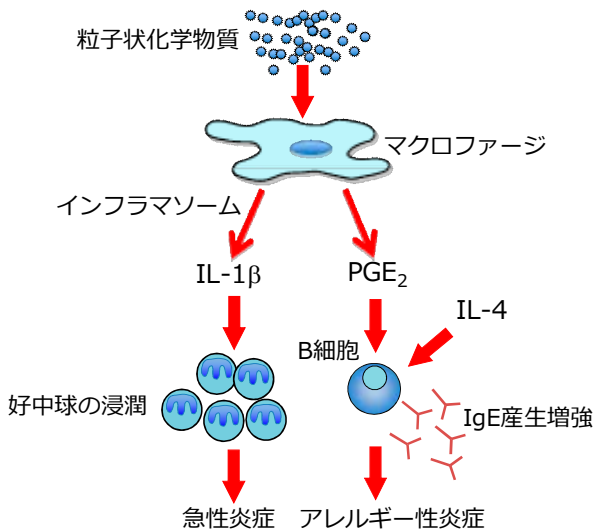


図1 粒子状化学物質によるマクロファージの活性化と急性炎症およびアレルギー性炎症の誘導モデル

化することにより様々な段階で炎症反応を惹起すると考えられる。その詳細な分子メカニズムを解明することが、粒子状化学物質により誘導される炎症反応の人為的制御や治療法へと発展すると期待している。

### 謝辞

今回初めて参加させていただきました第17回免疫毒性学会にて年会長賞を賜り、大変光栄に思います。アスベストやシリカをはじめとする粒子状化学物質がどのような機序で免疫反応を惹起しているかについては免疫毒性の分野のみならず、一般免疫学の分野においても注目されているトピックスではありますが、未だその全体像は明らかにされておりません。私の研究でもまだ明らかにされていない点が数多く残されており、今後も粒子状化学物質と免疫反応という観点で研究に取り込みたく存じます。今後とも皆様のご指導・ご鞭撻をいただければ幸甚に存じます。

また、本研究におきまして遺伝子欠損マウスを提供いただきました医薬基盤研究所の石井健博士、大阪大学免疫学フロンティア研究センターの審良静男博士、植松智博士に深謝いたします。

### 参考文献

1. Dostert, C. et al. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* 320, 674-677 (2008).
2. Hornung, V. et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol* 9, 847-856 (2008).

3. Cassel, S. et al. The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 9035-9040 (2008).
4. Yao, C. et al. ProstaglandinE<sub>2</sub>-EP4 signaling promotes immune inflammation through T<sub>H</sub>1 cell differentiation and T<sub>H</sub>17 cell expansion. *Nat Immunol* 15, 633-641 (2009).

## 奨励賞

### 農薬による核内受容体ROR $\alpha/\gamma$ を介したIL-17遺伝子発現に及ぼす影響

小島 弘幸<sup>1</sup>、武内 伸治<sup>1</sup>

高橋 美妃<sup>2</sup>、室本 竜太<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>北海道立衛生研究所・健康科学部、

<sup>2</sup>北海道大学大学院薬学研究院・衛生化学研究室)

### 緒言

レチノイド関連オーファン受容体 (ROR) は、エストロゲン受容体 (ER) などとともに核内受容体スーパーファミリーに属する転写因子である<sup>1)</sup>。近年、Th17と呼ばれるインターロイキン(IL)-17を特異的に産生するヘルパーT細胞の一群による免疫異常症への関与が注目されており、この細胞分化を制御するマスター遺伝子としてROR $\alpha/\gamma$ が報告されている<sup>2)</sup>。このことから、環境化学物質のROR $\alpha/\gamma$ を介する作用を明らかにすることは、免疫異常を伴う各種疾患への環境化学物質の関与を解明する上で重要と考えられる。

本研究では、ROR $\alpha/\gamma$ を介するレポーター遺伝子アッセイ法を確立し、様々な化学構造を有する農薬200物質におけるROR $\alpha/\gamma$ 活性のスクリーニング試験を行った。その結果、いくつかの農薬にROR $\alpha/\gamma$ インバースアゴニスト活性を見出し、これらの活性を有するアゾール系殺菌剤がマウスTリンフォーマ細胞でのIL-17遺伝子発現を特異的に抑制することを認めたので報告する。

### 材料と方法

試験物質：農薬200物質 (内訳：有機塩素系29、ジフェニルエーテル系11、有機リン系56、ピレスロイド系12、カーバメート系22、酸アミド系12、アゾール系9、トリアジン系7、尿素系6、その他36) の分析用標準品を使用した。また、ROR $\alpha/\gamma$ インバースアゴニストの陽性対照物質としてT0901317<sup>3)</sup>を使用した。RORレポーター遺伝子アッセイ：チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞に、ROR $\alpha/\gamma$ 発現プラスミド、RORE-lucレポーター

プラスミド、コントロールプラスミド (pCMV- $\beta$  Gal) をFuGene6 (Roche社) により導入した。細胞に化学物質を添加し24時間培養後に細胞内に産生されたルシフェラーゼの酵素活性を測定した。**免疫細胞でのIL-17遺伝子発現解析**: ROR活性を有する農薬をIL-17誘導剤 (PMA/ionomycin) とともにマウスTリンフォーマEL4細胞に添加し16時間培養した。培養後にTRIzol試薬を用いてtotal RNAを調製し、RT-PCR法によりIL-17、IL-2、ROR $\gamma$ 及び $\beta$ -actinの遺伝子発現を調べた。

## 結果

### 1) 農薬200物質におけるROR活性のスクリーニング

RORレポーターアッセイによる農薬200物質のスクリーニング試験において、転写活性を増強するアゴニスト活性を認めなかった。しかしながら、有機塩素系、ジフェニルエーテル系あるいはアゾール系に属する農薬8物質 (1~30 $\mu$ M) に自発的なROR $\alpha/\gamma$  転写活性を抑制するインバースアゴニスト活性を見出した。なお、T0901317はROR $\alpha$ 及びROR $\gamma$ アッセイにおいて、それぞれ3~30 $\mu$ M及び0.3~30 $\mu$ Mの濃度で用量依存的にインバースアゴニスト活性を示した。

### 2) アゾール系殺菌剤によるIL-17遺伝子発現に及ぼす影響

ROR $\alpha/\gamma$  インバースアゴニスト活性を有するアゾール系殺菌剤5物質 (イマザリル、イミベンコナゾール、テトラコナゾール、トリフルミゾール、ヘキサコナゾール) によるEL4細胞でのIL-17遺伝子発現の影響を調べたところ、IL-2、ROR $\gamma$ 及び $\beta$ -actin mRNAの発現に影響を与えず、IL-17 mRNAの発現を用量依存的に抑制することを認めた。この抑制活性の強さは、イミベンコナゾール > トリフルミゾール  $\approx$  ヘキサコナゾール > テトラコナゾール  $\approx$  イマザリルであり、レポーター遺伝子アッセイ法で得られたRORインバースアゴニスト活性と良く一致した。なお、T0901317はIL-17遺伝子発現を0.1~10 $\mu$ Mの濃度で用量依存的に抑制した。

## 考察

これまで我々は、農薬200物質におけるERやPregnane X receptor (PXR) などの核内受容体アゴニスト・アンタゴニスト作用を明らかにしており<sup>4,5)</sup>、本研究では、ROR $\alpha/\gamma$ レポーター遺伝子アッセイ法を確立し、農薬200物質の中から8物質にROR $\alpha/\gamma$  インバースアゴニストであることを見出した。ER及びPXR活性が多くの農薬に認められるのに対して、ROR活性を有する農薬の数は少ないことから、RORリガンド結合部位は化学物質に対する特異性が比較的高いと推察された。ROR $\alpha/\gamma$  イ

ンバースアゴニスト活性を示し、かつ、IL-17遺伝子発現を抑制したアゾール系殺菌剤の化学構造は、既報<sup>3)</sup>のT0901317と類似しており、EL4細胞を用いたIL-17遺伝子発現への抑制作用がリガンド依存的であったと考えられる。Th17細胞の増殖・分化は、微生物排除などの自然免疫の一躍を担っている一方、乾癬や炎症性腫瘍などの自己免疫疾患に深く関わっている<sup>1)</sup>。最近、T0901317が自己免疫疾患モデルマウスにおいてもIL-17産生抑制を示す<sup>6)</sup>ことが報告されたことから、本研究で見出されたアゾール系殺菌剤においても、*in vivo*でIL-17産生を抑制する可能性があると考えられる。以上の結果より、環境中にはROR $\alpha/\gamma$ を介してIL-17発現を負に制御し、Th17細胞分化に影響を及ぼす可能性のある化学物質の存在が推察された。また、本研究で確立したRORレポーター遺伝子アッセイ法はTh17細胞分化に影響を及ぼす化学物質を探索するスクリーニングシステムとして極めて有用であることが示唆された。今後は、さらに多くの環境化学物質についてROR活性を調べ、それらのTh17細胞によるIL-17産生への影響を調べる予定である。

## 謝辞

このたびは第17回日本免疫毒性学会・奨励賞を賜り、年会長の藤巻秀和先生をはじめ選考委員の諸先生方に厚く御礼申し上げます。近年、環境化学物質による核内受容体を介した内分泌系へのかく乱作用が環境ホルモン問題として大きな話題となりましたが、核内受容体を介した免疫毒性研究は、今後の興味ある研究領域と考えております。今後とも皆様のご指導ご鞭撻を仰ぎつつ、核内受容体をKey Wordにした免疫毒性研究に取り組む所存でありますので、何卒よろしくお願い申し上げます。

終わりに臨み、ROR $\alpha/\gamma$  発現プラスミド及びRORE-lucレポータープラスミドを供与して頂きましたAnton M. Jetten博士 (米国立環境衛生研究所: NIEHS/NIH) に感謝申し上げます。

## 文献

- 1) Jetten, A. M. (2009) Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism. *Nuclear Receptor Signaling*, 7:1-32.
- 2) Ivanov, I. I., McKenzie, B. S., Zhou, L., Tadokoro, C. E., Lepelley, A., Lafaille, J. J., Cua, D. J. and Littman, D. R. (2006) The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$  t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17<sup>+</sup> T helper cells. *Cell*, 126:1121-1133.

- 3) Kumar, N., Solt, L. A., Conkright, J. J., Wang, Y., Istrate, M. A., Busby, S. A., Garcia-Ordonez, R. D., Burris, T. P. and Griffin, P. R. (2010) The benzenesulfoamide T0901317 [N-(2,2,2-trifluoroethyl)-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)ethyl]-benzenesulfonamide] is a novel retinoic acid receptor-related orphan receptor- $\alpha / \gamma$  inverse agonist. *Mol. Pharmacol.*, **77**:228-236.
- 4) Kojima, H., Takeuchi, S. and Nagai, T. (2010) Endocrine-disrupting potential of pesticides via nuclear receptors and aryl hydrocarbon receptor. *J. Health Sci.*, **54**:374-386.
- 5) Kojima, H., Sata, F., Takeuchi, S., Sueyoshi, T. and Nagai, T. (2010) Comparative study of human and mouse pregnane X receptor agonistic activity in 200 pesticides using *in vitro* reporter gene assays. *Toxicology*, in press.
- 6) Xu, J., Wagoner, G., Douglas, J. C. and Drew, P. D. (2009) Liver X receptor agonist regulation of Th17 lymphocyte function in autoimmunity. *J. Leukoc. Biol.*, **86**:401-409.

## 学生優秀賞

### 無機ヒ素曝露によるリンパ球増殖抑制に関わるp130増加のメカニズム

岡村 和幸

(筑波大学大学院生命環境科学研究科環境科学専攻2年)

(連携大学院国立環境研究所環境健康研究領域分子細胞毒性研究室)

この度は第17回日本免疫毒性学会学術大会学生セッションにおいて優秀賞に選んで頂き誠に有難うございます。学生セッションは今回から出来たということで、栄えある最初の賞を頂き、とても光栄に思います。

今回賞をいただいた研究ではヒ素をマウスBリンパ腫細胞株A20細胞に曝露すると、細胞周期に関連するpRbファミリータンパクの一つであるp130のタンパク量が増加し、その増加にはプロテインホスファターゼが関与する可能性を明らかにしました。

ヒ素曝露により増加するp130はHDAC、E2F4と複合体を形成することから、近年研究が盛んに行われているエピジェネティクス作用の関与が示唆されます。そこで今後はその他のヒストン修飾変化やヒストン修飾以外のエピジェネティクス変化であるDNAメチル化状態などをE2F結合領域で検討し、免疫細胞での環境化学物質が引き起こすエピジェネティクス作用を明らかにしたいと思います。また環境化学物質によるエピジェネティックな変化は転写因子の活性変化を介したE2F転写因子以外でも

十分に起こりうるので、そのような観点から検討を進め、環境化学物質が及ぼすエピジェネティックな作用のメカニズムと転写因子の関連を解明したいと考えております。

私は大学まで物理学を専攻しており、この分野に飛び込んでまだ日が浅いですが、しっかり考え最前線の研究を行う研究者を目指して、これから日々精進してまいりたいと思います。本当に有難うございました。

## シリーズ「免疫毒性研究の若い力」8

### 環境中汚染物質の神経・免疫系への攪乱作用

Tin Tin Win Shwe

(独立行政法人国立環境研究所)

私は母国ミャンマーで、ヤンゴン第一医科大学の教員として医学部、歯学部、薬学部の学生の教育を行い、また臨床医として多くの患者を治療してきました。修士論文テーマでは、肺機能を調べる機器 (Medspiror) を使用して、医学部と歯学部学生に肺機能検査を行い、喘息の家系を有する学生において運動負荷後の気道反応性が低下することを示しました。私の夢は、神経科学者として人類の健康と福祉の向上に役立つことです。その夢を実現するために、私は日本に留学しました。平成11年からは横浜市立大学大学院博士課程で神経内分泌学を勉強しました。そこで、生体内マイクロダイアリシス法とHPLC法を用いて、性周期が正常な雌性ラットや正常状態または去勢された雄性ラットで内側視索前野における24時間のGABA分泌量を測定し、その経時的パターンの差異を初めて報告しました (Neuroscience, 2002;113:109; Neuroendocrinology, 2002;76:290)。また、GABA分泌と概日リズムとのカップリングが視床下部-下垂体-性腺軸の性差の決定要因である可能性も示しました (Neurosci. Res. 2003;46:399)。

平成15年から国立環境研究所環境健康研究領域生体防御研究室でポスドクとして免疫系、特に神経免疫相互作用の免疫機能の変化で誘発される異常な神経行動と学習能力への環境汚染物質の影響を研究することに深く興味を持ちました。そこで、カーボンブラックナノ粒子曝露によるin vivo評価研究を行いました。カーボンブラックナノ粒子の気管内投与が粒径と逆相関をもって肺での炎症、粒子の縦隔リンパ節への移行、肺中ケモカインmRNA発現等を惹起することを報告しました (Toxicol. Appl. Pharmacol. 2005;209:51)。また、カーボンブラックナノ粒子の鼻部投与がマウス嗅球に炎症を引き起こすこ

とも明らかにしました (Toxicol. Lett. 2006;163:153)。更に、カーボンブラックナノ粒子とりポライコ酸 (LTA) (細菌の細胞壁構成成分) の共存下でそれぞれの単独下と比べてマウスの神経伝達物質濃度や炎症性サイトカイン mRNA 発現が増加することも明らかにしました (Toxicol. Appl. Pharmacol. 2008;226:192)。

平成18年から環境リスク研究センター高感受性影響研究室で日本学術振興会外国人特別研究員として、ディーゼル排気微粒子に関する研究を行いました。モリス水迷路試験、マウス嗅球へのマイクロダイアリシス法やリアルタイムRT-PCR法等を用いて、マウスへのナノ粒子 (粒径50 nm以下) を多く含んだディーゼル排気 (NRDE) の1カ月曝露の影響を調べた結果、惹起された空間認知記憶学習障害や海馬における記憶関連遺伝子発現 (Neurotoxicology, 2008;6:940) およびマウス嗅球での神経伝達物質の産生や記憶関連遺伝子の発現等がLTA投与によって増加しうることを報告しました (Inhal. Toxicol. 2009;10:828)。

平成20年からは環境リスク研究センター高感受性影響研究室でNIES Fellow として、化学物質と高感受性に関する研究を検討しています。免疫学的背景 (主要組織適合遺伝子複合体H-2) の異なる2系統のコンジェニックマウス [C57BL/10 (H-2b) およびB10.BR/Sg (H-2k)] を用いて、トルエン曝露によるアミノ酸神経伝達物質誘導を規定する因子を検討しました。その結果、これらの系統間で神経伝達物質分泌動態に違いが見られることを報告した (Neuroimmunomodulation, 2009;16:185)。そして、低濃度トルエン曝露への感受性が高いマウスの海馬において、トルエンがneurotrophin関連遺伝子の発現を増強することを報告しました (Neurotoxicology, 2010;31:85)。また、マウスの系統によってトルエン曝露に対する嗅球におけるNMDA受容体サブユニット mRNA 発現調節機構に違いがあることを報告しました (Neuroimmunomodulation, 2010;17:340)。なお最近、上記の研究結果を総括して、化学物質過敏症に影響を及ぼすと考えられる脳内の潜在的なターゲットネットワークとそれに寄与する因子に関して総説としてまとめ発表しました (Toxicol. Lett. 2010;198:93)。

最近、免疫・アレルギー系、内分泌代謝系、および中枢神経系の攪乱による健康不良が増加し、その原因の一つとして大気中の環境汚染物質が考えられています。これまで私は、大気中の化学物質と感受性の問題を、特に中枢神経-免疫系への影響にしばって研究を行ってきましたが、未だ不明な部分も少なくありません。特に、中枢神経系と免疫を結びつける情報伝達経路は粒子状大気

汚染物質の影響を最も受けやすい経路とも考えられるため、これらに関する研究を更に進め、そのメカニズムを明らかにする必要があると考えています。また、次の世代におけるそのような化学物質による高次生命機能の攪乱などの健康被害を防ぐため肺の炎症、免疫系バランス、学習行動、およびホルモンレベルの異常を早期に発見する新しい手法を開発する必要があると考えています。そして、早期発見のため環境汚染物質の感受性に関わるバイオマーカーを探し、汚染物質の毒性発現のメカニズムを理解出来れば適切な予防に役立つと考えています。

私は、免疫毒性という分野では、まだまだ勉強も経験も不足ですが、先生方のご意見ご指導をよろしくお願いいたします。それでは、新年に先生方の健康、幸福、および研究成功をお祈りいたします。

## 新評議員、新理事より

### 医薬品のヒトにおける副作用発現予測と試験系の開発を目指して

齋藤 嘉朗

(国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長)

2010年10月より、評議員を拝命致しました。ご推挙賜りました川崎医科大学・大槻剛巳先生および国立衛研・中村亮介先生にまず感謝申し上げます。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。

小生は九州大学大学院薬学研究科 (修士課程) を卒業し、国立衛生試験所 (現・国立医薬品食品衛生研究所) の放射線化学部 (寺尾允男部長) に採用されました。厚生労働省における1ヶ月の研修から戻ってきますと部名が機能生化学部に代わり、また翌年度には澤田純一先生 (現・学会理事長) が部長に就任されました。大学時代の専門は生化学・電気生理学であり、免疫学に関しては全くの素人でありましたが、澤田先生の部下として20年間お世話になり、また同じ部の手島玲子先生 (現・学会理事) の文献紹介・セミナー発表などを伺うにつれ、門前の小僧の様に、免疫毒性に関する知識と興味が増えて参りました。

現在、所属する医薬安全科学部は、医薬品の臨床試験および市販後において、ヒトに発現する副作用に関する調査・研究を行っております。医薬品の副作用には、その薬理作用に基づくものと基づかないものがあり、後者は、発生頻度は非常に低いものの、予測が難しく重篤化

しやすいことから問題となっています。この後者に関しては、免疫系が関与するケースが多いとも言われています。私共は4年前からは重篤な医薬品による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」および「中毒性表皮壊死症」を発症した症例のゲノムDNAを収集し、発症と相関する遺伝子多型・HLA型の探索を行っています。既に高尿酸血症薬アロプリノールおよび抗てんかん薬カルバマゼピンによる発症と相関するHLA型として、HLA-B\*5801とHLA-B\*1511をそれぞれ同定しており、本学会第15回大会の奨励賞も頂きました。重症薬疹の発症メカニズムは、いまだ不明であります。このような相関の発見は、メカニズムの一端を明らかにするものであり、これを手掛かりとして発現メカニズムの解明につながる研究を行いたいと考えております。上記HLA型と発症との相関は完全ではなく、HLA型の他、発現に至るメカニズム中に、発症の有無の個人差に関与する因子が存在すると推測しております。その因子の発見はヒトにおける重症薬疹の発症予測に必須であると確信しておりますので、是非解明を進めたいと存じます。この他、薬物性肝障害に関しても、発症例の約半数はアレルギー性と考えられており、発症と相関する遺伝子多型・HLA型の探索や発症機構の解明を進めたいと考えております。

また医薬品に関しては、ヒトに投与する段階である臨床試験以後に重篤な副作用を起こして開発中止や市販後の撤退に至らぬよう、前臨床試験段階で可能な限り副作用を予測しうる試験系を開発することが重要です。上記、重症薬疹研究もその一環ですが、この他、最近、バイオ医薬品の免疫原性やインフュージョン反応等にも注目しております。抗体医薬品等のバイオ医薬品は今後もそのシェアを伸ばすと考えられていますが、化学医薬品と異なり、品質を完全に一樣にすることは困難な場合があります。また高分子量であることから、品質不良がそのままIgE抗体の産生など副作用発現につながる懸念もあります。一方で、アミノ酸配列等はヒト化しているため、動物実験においてヒトにおける反応を予測できない場合も多く、TGN1412のように、ヒトに投与されて初めて重篤な反応が認められるケースもあります。このようなバイオ医薬品の免疫原性やインフュージョン反応等の予測には、ヒト細胞を用いたin vitro試験が有用と考えており、是非、研究を進めて行きたいと存じます。

以上のように、ヒトに投与する際に問題となる医薬品の副作用には、免疫系が関与している場合があります。その予測には免疫毒性学分野のさらなる発展が重要であることは言うまでもなく、本学会が果たす役割は大きいと考えます。本学会の発展に少しでも貢献できますよう努力

して参りますので、皆様のご指導・ご鞭撻を賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。

## 今後の抱負

宮越 雄一

(東京慈恵会医科大学環境保健医学講座)

私は現在、東京慈恵会医科大学環境保健医学講座におきまして、日本免疫毒性学会の理事の柳澤裕之教授のもと、変異原性、亜鉛の生体影響についての研究を行っております。私が日本免疫毒性学会に初めて参加したのは、3年前の神戸での大会でした。まだ免疫毒性の研究は準備段階にあるため、今まで行ってきた研究について書かせていただきます。

電磁場曝露により白血病や脳腫瘍が増加するという疫学研究があり、そのメカニズムを究明するために、動物を用いて研究をしております。研究室には、我々が日常的に曝露される50Hzまたは60Hzの電磁場を発生することが出来る装置があります。その装置を用いて生後数日齢の新生仔ラットに電磁場を曝露し、脳の細胞であるastrocyteに対する変異原性を観察します。また抗がん剤、発がん物質、変異原物質などを投与後に、電磁場に曝露するという研究もしております。電磁場のみでは変異原性は増加しませんでした。化学物質と電磁場との複合曝露では変異原性が増加するという知見が得られました。その化学物質の変異原性を電磁場が増加させるメカニズムとしては活性酸素種の関与が示唆されております。

亜鉛欠乏の研究については、味覚障害に関する研究を始めたところです。亜鉛欠乏症では味覚異常が出現すると言われております。そのメカニズム解明のため亜鉛欠乏ラットを作成し、苦味のある塩酸キニーネ水溶液の飲水量を調べ始めているところです。分子生物学的な面や病理学的な検索などを検討する予定です。

今後は今までの研究を生かして、リンパ球や骨髄などの免疫担当細胞に対する変異原性について研究する予定です。

このたびは日本免疫毒性学会の評議員にご推薦していただき、深く感謝申し上げます。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、宜しく願い申し上げます。



## 日本免疫毒性学会評議員就任にあたって

山浦 克典

(千葉大学大学院薬学研究院高齢者薬剤学)

この度、日本免疫毒性学会の評議員に就任させて頂くこととなりました。

医薬品、化粧品、食品、化学物質等の免疫毒性に的を絞って、医学、薬学、理学、農学等幅広い学問領域の研究で構成される国際的にも特色ある本学会の評議員を務めさせて頂くのは大変名誉なことと感じております。諸先生方にご指導頂きながら、微力を尽くしていきたいと思っております。

私が免疫毒性の研究を始めるきっかけとなったのは、大学院生時代に恩師の上野光一教授の下、肝障害誘発物質の免疫毒性に関する研究を行ったのがきっかけでした。当時は、利根川 進先生がノーベル生理学・医学賞を受賞され、免疫学が国民に広く認識され始めた時代でした。私は、先輩から教わったマウスの抗体産生の実験がとても神秘的に感じられ、免疫学に深く興味を持つようになり、その後就職した製薬企業でも免疫薬理の研究グループで6年間自己免疫疾患治療薬の研究に従事致しました。

その後、薬剤師業務に携わり、さらに新薬開発の治験業務にも携わって参りましたが、免疫学領域には縁があり、担当した新薬2剤ともに自己免疫疾患の治療薬でした。現在は、母校の千葉大学教員に着任し、ヒスタミンH4受容体とアレルギー性皮膚炎および掻痒に関する研究、関節リウマチにおける滑膜細胞および軟骨細胞とH4受容体の役割の解明を目指した研究活動に当たっております。

今年の第17回本学会学術大会(つくば)で初めて発表させて頂きましたが、私の未熟な研究成果に対し、会場の先生方はとても真剣に耳を傾けて下さり、多くの質問を頂く事が出来ました。感動したのは、いずれの質問にも研究仲間という視点からのアドバイスやメッセージが込められていて、とてもアットホームな学会であると感じました。また、参加者が医学、薬学、製薬関係等異職種でバランス良く構成されているためか、各専門の視点からの意見が絶妙にハーモナイズし、どの演題でもとても活発で有意義な討論が行われていたと感じました。私は、招聘講演をされたアルバータ大学A Dean Befus博士のマスト細胞に関する研究に感銘を受け、本年はマスト細胞に焦点を当てて研究を進めようと触発もされました。

来年の第18回日本免疫毒性学会学術大会は当研究室の上野光一教授を年会長として開催されます。私も事務局を務めさせて頂きますので、2011年9月8日(木)・9日

(金)は是非千葉大学まで足を運んで頂きますよう宜しくお願い申し上げます。詳細につきましては学術大会ホームページ(<http://jsit18.umin.ne.jp>)に掲載致しますので、ご閲覧賜れば幸いです。

## 新理事就任にあたり

高野裕久

(独立行政法人国立環境研究所環境健康研究領域領域長)

このたび、新たに理事の職を仰せつかりました独立行政法人国立環境研究所の高野裕久と申します。微力ながら、本学会のために、尽力させていただきたいと考えております。よろしくお申し上げます。

まず、はじめに、自己紹介をさせていただきたいと思っております。私は、大学卒業後、内科医として10年間ほど臨床、研究に携わりました。その経験の中で、いわゆる「現代病」の急増に環境要因が果たす役割の重要性を実感し、その後、環境医学研究に取り組みました。主に独立行政法人国立環境研究所において、種々の環境汚染物質が、「生活環境病」とも言うべきアレルギー疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症等)、呼吸器疾患、感染症等や、「生活習慣病」(糖尿病、肥満、高脂血症、脂肪肝等)に及ぼす影響を中心に検討を加え、その増悪機構の解明、バイオマーカーの探索、さらには、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まいりました。

次に、この場を借りて、私の最近の興味や考え方について紹介させていただきたいと思っております。

### —高用量における単独毒性の評価から低用量、複合影響の評価へ—

近年、環境汚染物質の顕在的毒性発現の機会は減じているものの、新たな化学物質等が次々に産生され、環境中に存在する化学物質の種類は年々増加しています。環境化学物質の曝露に関する近年の特徴として、1) 新たな合成物質の曝露が生じていること、2) 過去の公害に比較し低濃度の曝露が一般的であること、3) 古典的な急性・亜急性毒性は乏しい物質の曝露が一般的であること、4) 複合的な曝露が存在すること、5) 曝露に対する感受性に個体差があること等が、列挙されます。これらの状況を鑑み、現在、私は、以下の要件を満たす環境汚染物質の健康影響評価とそのための手法の確立が重要であると考

えています。

- (1) 古典的な毒性だけでなく、より軽度な、しかし生活や生命の質 (quality of life: QOL) に密接に関連する影響を検討・評価できること。
- (2) 細胞や個体の傷害や死に基づくレベルの影響ではなく、「遺伝子発現のかく乱」や「シグナル伝達のかく乱」を含む「生命・生体システムのかく乱」に基づくレベルで、健康影響を評価できること。(次項参照)
- (3) 多数の物質を対象とし、簡便、かつ、短期間のうちに影響 (複合影響を含む) を評価・推定できること。
- (4) 生活環境や生活習慣との複合的な影響もあわせて評価できること。
- (5) 個体差や高感受性群をも対象として、影響を評価できること。

こういった観点から、身の回りに存在する種々の環境汚染物質の免疫影響、特に、アレルギー増悪影響の問題やその評価、評価手法の確立は、非常に重要な課題の代表的存在であると考えております。

#### —シグナルかく乱物質、生命・生体システムかく乱としての環境汚染物質—

次に、環境化学物質等の環境汚染物質を「遺伝子発現かく乱物質」、「シグナルかく乱物質」を含む「生命・生体システムかく乱物質」としてとらえる概念について説明したいと思います。環境化学物質の一部が「内分泌かく乱物質」であることは過去より報告されてきましたが、私は、環境化学物質の「内分泌かく乱作用」は、「遺伝子発現かく乱作用」、「シグナル伝達かく乱作用」を含む「生命・生体システムかく乱作用」の一表現型であると考えてきました。換言すれば、環境化学物質のかく乱作用は内分泌系のみにはとどまらず、特にヒトにおいては、他の系統におけるかく乱作用が重要である可能性を否定できないと考えていたわけです。

一般に、タンパク質は、部分的なリン酸化や蛋白分解酵素による細分化、あるいは細胞内局在の変化等により、活性を変化することがあります。たとえば、細胞膜に加えられたある種の刺激は、細胞膜や細胞質に存在するタンパク質を連鎖的に修飾し、シグナルを細胞内に伝えて行きます。このようなシグナル伝達の下流には核内の遺伝子発現が存在し、遺伝子発現に続いて生成されるタンパク質は種々の生理活性を発揮し、生命活動を維持しています。このように、外部から与えられた刺激に生体が反応して環境に应答して行くためには、細胞膜や細胞内のシグナル伝達が必要の存在です。逆に、これらの

シグナル伝達のかく乱やその下流の遺伝子発現のかく乱は、生命活動をかく乱し、時に重大な結果をもたらす可能性があります。ある種の環境汚染物質は、細胞内シグナル伝達の不適切な活性化や阻害によっても、生命活動に影響を及ぼしうることが予想されるのです。たとえば、女性ホルモンレセプターに作用し、その作用をかく乱するいわゆる「環境ホルモン」はその代表的存在でしょう。また、免疫系の不適切な活性化がアレルギー疾患や膠原病の原因となりうることも、以前よりよく知られていました。こういった観点からも、環境汚染物質が、「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」に基づくレベルで、軽度な、しかし生活や生命の質 (quality of life: QOL) に密接に関連する健康影響をわれわれにもたらす可能性はないのか？ 注意深く検討してゆく必要が増している日々考えています。特に、免疫・アレルギー系への影響、神経・行動系への影響、生殖・内分泌系への影響は、重点的に明らかにすべき課題と考えられます。免疫毒性学会は、種々の環境汚染物質の免疫・アレルギー系への影響を対象とする日本の指導的学会でありますから、益々発展すべき存在であると私自身確信しております。

環境問題では温暖化、脱炭素社会といった地球環境問題が華々しく取り上げられています。しかし、われわれは、身近な環境汚染物質の健康影響を的確に捉えているのでしょうか？ 環境汚染物質の低濃度効果、複合影響、高感受性群への影響の問題等々、今そこにある危機は、我々の周りに広く潜在しています。免疫毒性学会とともに、この不安を少しでも解消すべく、研究、教育、社会活動等に励んでいきたいと考えております。どうかよろしくお願い申し上げます。

#### 新理事就任にあたって

久田 茂

(あすか製薬株式会社研究開発本部)

平成22年10月から日本免疫毒性学会理事を仰せつかりましたあすか製薬(株)の久田 茂と申します。

私は元々は遺伝学の講座で織毛虫の遺伝学を専攻していましたが、現在の会社に入社後に、毒性病理担当および安全性試験の試験責任者として、がん原性試験、局所刺激性試験、免疫毒性毒性試験等の特殊毒性をメインに、一般毒性の試験にも取り組んで参りました。本年3月まで

安全性研究部部長及びGLP運営管理者を計6年間務めました。この間は安全性試験の最終報告書や病理所見の確認をする程度で、毒性評価の実務にはほとんど携わりませんでした。本年4月からは部長・運営管理者の任を外れて、「現場復帰」して自ら鏡検も行っており、これが一番のストレス解消となっております。

現在の会社に入社後に、実験動物の感染症診断を学ぶために国内留学しましたが、この時が感染免疫という形で免疫学に触れた最初の機会でした。医薬品の毒性評価の一環として免疫毒性の評価を始めたのが15年ほど前であり、ある薬物が示すグルココルチコイド作用の免疫毒性学的意義を検討したのが私にとっては最初の免疫毒性試験となりました。

この時に、一般毒性試験において免疫毒性を評価するために必要な条件を検討し、現在では当たり前となっておりますが、免疫系器官の領域ごとの半定量的評価に取り組みました。また、当時は病理組織検査とともに、フローサイトメトリーによるリンパ球サブセット分析が必須であろうと考えていましたが、その後の様々な経験から、脾臓等のフローサイトメトリーをルーチンで実施する必要はなく、通常のHE染色によりかなりの判断が可能なこと（必要ならばリンパ球サブセットの免疫染色を考慮すればよい）、及び免疫系器官の組織検査と末梢血のフローサイトメトリーの組み合わせがより有用である可能性が分かってまいりました。

また、ICH免疫毒性試験ガイドラインでは、免疫毒性試験として基本的にはT細胞依存性抗体産生能の評価が推奨されていますが、当時は、SRBCやOVAを抗原として、ラットで細胞性免疫（遅延型過敏症反応）と抗体産生能を同時に評価できないかと検討しておりました。このようなこともあって、ICH S8免疫毒性試験ではエキスパートを務めさせていただきました。

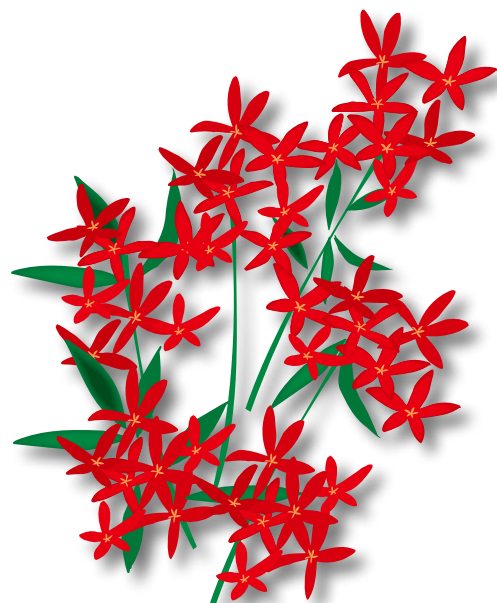
現在の私の関心は、新薬開発の早い時期に、新規の化合物が初めて動物に高用量で投与された場合に、動物が薬物に対して示す反応の全容を如何に早く把握するか、ということにあります。全身の器官・組織の病理組織検査や様々な毒性指標を総合的に評価することにより、免疫機能や生殖能への影響を含めて毒性作用の概要が把握できるだけでなく、想定していた薬理作用とは異なる作用が存在するを示唆する所見が認められることもあります。特に免疫系に関連したモデル動物の病理組織検査により、免疫系への作用が推測できることが多いです。全身の器官・組織の病理組織検査により、免疫系を含めて生体反応の全体像が見えてくる、ということは私にとって非常に楽しいことであり、また、このような情報を開

発にフィードバックさせることにより、新薬開発の成功率が上がるのではないかと、ということが今の私にとっての大きな作業仮説になっております。

私はこのような日々を過ごしておりますが、免疫毒性学会の発展にも多少なりとも貢献したいと思っておりますので、どうか宜しく願いいたします。

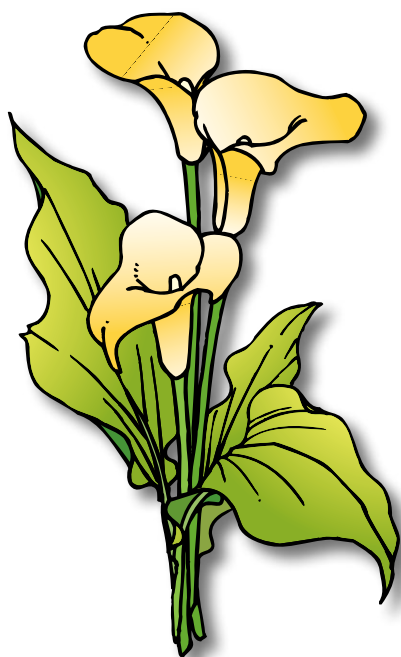
## 世界の免疫毒性研究者へのインタビュー

これまで本ニュースレターでは、学術大会の折に海外から招聘した講師に大会参加記をお願いしてきました。今回は趣向をかえ、招聘講演をしていただいたDr Befusとシンポジウム講演をしていただきましたDr Burlesonに、Q & A形式でインタビューをさせていただきましたので、お楽しみください。



編集後記

今年の夏は記録的な猛暑でしたが、それにもまして第17回日本免疫毒性学会学術大会の議論も熱かったことが思い出されます。生体側の感受性の問題をテーマに講演をいただいたことで免疫毒性への理解が深まったと思います。懇親会での素晴らしいワインとフラダンスにも驚かされましたが、初の試みとして企画された学生セッションで発表された研究の質の高さにも多くの方が驚かれたのではないのでしょうか。多方面の先生方からご討議をいただけるという本学会の特徴的な土壤に新しい研究が次々と流れ込み、次回大会の千葉ではどんな景色が創られていくか楽しみです。(T.S記)



編集・発行：日本免疫毒性学会  
発行日：平成22年12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