

ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会: The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 24 No.1 (通巻 47 号) 2019. 6 月

— 目次 —

第 26 回日本免疫毒性学会学術年会(予告 2) ……1
産業医科大学 佐藤 実
第 8 回(2018 年度)日本免疫毒性学会学会賞……3
岡山理科大学 手島玲子
第 8 回(2018 年度)日本免疫毒性学会奨励賞……8
アステラス製薬株式会社 串間 清司
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」19 ……10
国立環境研究所 岡村和幸
ボルチモアでの SOT 年次総会ならびに ITSS への
参加報告 ITSS への参加報告 ……12
川崎医科大学 西村泰光

第 26 回日本免疫毒性学会学術年会 (JSIT2019)(予告 2)

日本免疫毒性学会の第 26 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。前回に引き続き非会員でも参加費のみで年會に参加し発表も可能という制度を試行し、広いテーマの演題を募集いたします。多数の皆様のご参加をお待ちしております。詳しくは学術年会ホームページ(<https://www.orbit-cs.net/jsit2019/index.html>)をご覧ください。



会 期 : 2019 年 9 月 9 日(月)–10 日(火)
会 場 : 北九州国際会議場
〒802-0001 北九州市小倉北区浅野 3-9-30
テ — マ: 「免疫毒性学 基礎から臨床へ」
年 会 長 : 佐藤 実
産業医科大学 産業保健学部
成人・老年看護学講座 教授
事 務 局 : 第 26 回日本免疫毒性学会学術年会事務局
〒807-8555
福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1
産業医科大学
産業保健学部 成人・老年看護学講座内
担当 長谷川智子
TEL: 093-691-7279 / FAX: 093-691-7142
Email: jsit26-office@mbox.health.uoeh-u.ac.jp

演題募集締め切り日:

2019 年 7 月 8 日(月)

事前参加申し込み締め切り日:

2019 年 7 月 8 日(月)

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)

その他、新会員、協賛・後援学会会員割引がありますので詳しくは学術年会ホームページをご覧ください。

懇 親 会 : 学術年会 1 日目(9 月 9 日(月))

JR 九州ステーションホテル小倉

<https://www.station-hotel.com/>

懇親会費 : 一般 事前登録 6000 円(当日 8,000 円)

学生会員 : 事前登録 4,000 円(当日 6,000 円)

<大会の主な内容>

■特別講演

Immunotoxicology of inhaled nanoparticles and the implications for lung disease susceptibility

James C. Bonner, Ph.D.

Professor, Toxicology Program, Department of Biological Sciences, North Carolina State University

■教育講演

1) 「免疫抑制薬の光と影」

田中 良哉先生

(産業医科大学医学部 第1内科学講座教授)

2) 「環境因子と呼吸器疾患」

矢寺 和博先生

(産業医科大学医学部 呼吸器内科学講座教授)

■シンポジウム

「免疫毒性から見た炎症と病態」

1) 「Particulate matter が誘因となる免疫修飾反応」

吉田 安宏 先生

(産業医科大学医学部 免疫・寄生虫学 准教授)

2) 「呼吸器領域における環境因子と免疫毒性」

森本 泰夫 先生

(産業医科大学産業生態科学研究所 呼吸病態学 教授)

3) 「石綿曝露と免疫機能、悪性中皮腫の

免疫バイオマーカー」

西村 泰光 先生

(川崎医科大学医学部衛生学教室 准教授)

4) 「ミトコンドリアグルタミン代謝制御による

自己免疫疾患治療への応用」

元 舞子 先生

(産業医科大学医学部 第1内科学講座)

■試験法ワークショップ

「免疫毒性 AOP の開発とその目指すもの(仮題、以下同様)」

1) 「OECD AOP プロジェクト」

小島 肇先生

(国立医薬品食品衛生研究所

安全性生物試験研究センター安全性予測評価部)

2) 「免疫毒性 AOP の経緯」

久田 茂 先生

(あすか製薬(株)創薬研究本部)

3) 「カルシニューリン阻害による TDAR 抑制に関する AOP」

大石 巧 先生

((株)ボゾリサーチセンター御殿場研究所研究部)

4) 「新規開発中の免疫毒性に関する AOP

(JAK3 阻害による TDAR 抑制、TLR7 活性化による乾癬様皮膚疾患誘発、エストロゲン受容体活性化による I 型アレルギーの増悪)」

松村 匠悟 先生

(アステラス製薬(株)研究本部安全性研究所)

5) 「IL-1 シグナリング阻害による免疫毒性に関する AOP」

相場 節也 先生

(東北大学医学研究科・医学部 皮膚科)

6) 「免疫毒性 AOP 開発が目指すもの」

足利 太可雄 先生

(国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター安全性予測評価部)

■学会賞受賞講演

上野光一先生

(千葉大学 予防医学センター)

■学会奨励賞受賞講演

1) 佐々木永太先生

(国立感染症研究所 血液・安全性研究部)

2) 福山朋季先生

(麻布大学獣医学部 薬理学研究室)

■一般演題(口演、ポスター)

■ランチョンセミナー (2 題)

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」を贈呈します。

第 8 回(2018 年度)日本免疫毒性学会学会賞

食物アレルギーの免疫毒性学的評価研究

手島玲子 (岡山理科大学獣医学部食品衛生講座)

1. はじめに

食物アレルギーは、アレルギー疾患全体の中では発症頻度が低い、その症状に重篤なケースがあり、食品の安全性を考えるうえで、リスク評価を行う必要のあるものとしてその重要性が 1990 年代に入って大きくとりあげられるようになってきた。特に、1996 年以後、日本でも流通の開始した遺伝子組換え食品の安全性評価の必要性、また、1999 年に CODEX 委員会で 8 品目のアレルギー物質を含む食品の表示が提唱されたにこと鑑みて、筆者らは、それまであまり多く研究されていなかった食物アレルギー及び食物アレルギーの原因物質(食物アレルギー)に関する研究に着手した。

以下、筆者らが、主に行ってきた①食物アレルギーの評価法の開発と②食物アレルギーの物理的処理に伴う抗原性の変化の解析の 2 点に焦点を絞って記述してゆきたい。

2. 食物アレルギーの評価法の開発

遺伝子組換え食品の安全性評価を行うに際して、新規発現タンパク質のアレルギー誘発性の評価法の開発が必要となった。これは、1994 年に栄養強化の目的でメチオニン含量の高いブラジルナッツ 2S-アルブミンが導入された大豆が作成されたが¹⁾、この 2S-アルブミンがブラジルナッツの主要アレルギーであることが判明し²⁾、この組換え大豆が上市されなかった事例からも、アレルギー物質が導入された食品が流通することがないようにアレルギー誘発試験を整備することが重要となり、筆者らも本研究に携わることとなった。

既知の食物アレルギーは、大部分が、分子量 1-6 万の可溶性タンパク質である。食物アレルギーは、症状の表れ方によって、主に二つのクラスに分類することができる。すなわち、感作成立と症状惹起に、消化管経路で発症する従来型の食物アレルギーに關与するアレルギーがクラス 1 アレルギー、及び花粉症を合併する口腔アレルギー症候群に關与するアレルギーがクラス 2 アレルギーである。

クラス 1 食物アレルギーは、消化管での消化をうけにくいことが特徴であり、重篤な食物アレルギーを引き起こすと考えられている。この性質を考慮して、新規タンパク質のアレルギー性を評価するうえでも、消化性並びに物理化学的処理に対する安定性を調べることは、重要なポイントとなっており、人工胃液 (SGF) や人工腸液 (SIF) を用いる方法が通常用いられる。私共は、食物アレルギー並びにアレルギー性の知られていないタンパク質を複数用いて、1995 年の USP (米国薬局方) の方法を一部変更した人工消化液を用いる消化性試験を構築し、複数の機関とともに試験の妥当性の検討を行った。SGF による分解条件として、SGF 中のペプシン (pepsin)

濃度は、0.076%とし、pepsin と基質タンパク質の比率 3、基質濃度 250 µg/ml、pH 1.2 または 2.0 で 0~60 分、37°C で培養し、分解の程度は SDS-PAGE 後のタンパク染色にて確認を行った。一方、SIF は、1%パンクレアチン (pancreatin) 溶液 (SIF、pH 6.8) を用い、基質タンパク質 100 µg/ml で 37°C、0~120 分反応させ、分解の程度を SDS-PAGE 後のタンパク質染色にて確認を行った。また、加熱前処理 (100°C で 5 分) による影響もあわせて検討を行った。その結果、アレルゲンとして知られているタンパク質は、アレルゲンとして知られていないタンパク質に比べて、全長タンパク質あるいはその断片が人工胃液による消化に抵抗性を有する傾向のあることを確認することができた³⁾。

さらに、卵白中の主要なアレルゲンであるオボムコイド (OVM) について、人工胃液による分解産物と患者血清との反応性を検討し、分解によるアレルゲン性の変化を検討した。その結果、全長 OVM は比較的早く分解されて検出できなくなったものの、消化断片が複数生成し、それらの断片が一部の患者に対して抗原性を持つことを見出した⁴⁾。このように、タンパク質の消化性試験とアレルギー患者血清との反応性試験の併用は、生体内で消化されたアレルゲン断片と抗体の反応を解析できる点で、アレルギー誘発性評価においても有用な方法として示すことができた。

次いで、アレルゲン性予測の有用なツールとなる食物アレルゲンデータベース構築を私共独自で行い、2005 年 3 月に食物アレルギーの安全性をめざしたアレルゲンデータベース (ADFS (Allergen database for food safety)) を公開した⁵⁾。ADFS は既存データベースのうちで最大量のアレルゲンおよびエピトープ情報を搭載し、アレルゲン性予測機能を備えたユニークなデータベースであり、1 年に 1 回の更新を行っている。また、2011 年に低分子アレルゲンの検索システムも搭載した。

3. 食物アレルゲンの物理的処理に伴う抗原性の変化の解析

2009 年秋の日本アレルギー学会で、国内で初めて (旧) 茶のしずく石鹼に含まれていた加水分解小麦 (グルパール 19S (GP19S)) による即時型小麦アレルギー (以下「(旧) 茶のしずく石鹼小麦アレルギー」と表記) の事例が報告されて以来⁶⁾、茶のしずく石鹼小麦アレルギー患者は増え続け、大きな社会問題となった⁷⁾。これらの事例の多くが、石鹼を使っているうちに、小麦を食べるとショックになるという重篤なアレルギー症状を呈すること、その原因が、石鹼に含まれる加水分解小麦であり、予想外の感作経路であったこと、茶のしずくの使用者が多かったために (約 460 万人)、患者数も多く発生したということが特徴となっている (なお、2014 年 10 月まで行われた GP19S 経皮感作コムギアレルギーについての全国追跡調査の結果、確定症例数は 2111 件と報告されている⁸⁾)。私共も、2010 年以降、原因物質の探索を動物実験、細胞実験で行うとともに、医薬部外品の小麦加水分解末にかかる規格改定の作業にも携わった。以下、私共の研究を紹介したい。

本石鹼に使われていた加水分解コムギ (HWP)、GP19S は、小麦グルテンを酸で部分加水分解 (pH 0.5-1.2、95°C加熱、40 分) されたものであった。グルテンの場合、分子量 15 kDa から 60 kDa にかけて、分子量の特定できる複数のタンパク質が帯状に染まるのが観察されるが、GP19S の場合、30-50kDa にかけて、タンパク質がスミア状に染まるのが、特徴的であった。(旧) 茶のしづく石鹼小麦アレルギー (HWP) 患者は、GP19S に対する即時型アレルギー反応を引き起こすため、血清中には、GP19S 特異的 IgE 抗体が存在するが、特異的 IgE 抗体の存在は、ウェスタンブロット法で、確認できた⁹⁾。比較的高分子のタンパク質 (30-50 kDa) に結合し、このグルパール 19S 中の IgE 結合タンパク質は、未分解グルテン中の IgE 結合タンパク質とは分子量のうえでも幾分異なっていた。これは、酸部分加水分解によって、タンパク質の低分子化が引き起こされる一方で、一部のペプチドにおいて凝集体ができて、この凝集体がエピトープの密度が高いため、感作性、惹起能ともに高いと考えることができた。また、同じような報告はフランスのグループからもされていた^{10),11)}。

次いで、動物実験で、GP19S と未分解のグルテンとの感作性の違いを、マウスを用いた経皮感作試験で比較を行い¹²⁾、細胞モデルを用いた研究では、我々が独自に開発したヒト型マスト細胞を用いる *in vitro* 惹起試験 (Exile 法) により、GP19S とグルテン、および酸加水分解が進んだグルテンの惹起能について検討を行った⁹⁾。前者の動物の経皮感作の研究では、小麦由来タンパク質をマウス背部皮膚表面をテープの脱着で傷をつけた後、3 日/週で、3-4 週間、界面活性剤とともに貼付することによって、抗原特異的 IgE 抗体が産生されること、すなわち、Th2 型の免疫反応が起きていること、GP19S の方がグルテンより、感作に引き続く全身性のアナフィラキシーを起こしやすい性質を有していることを観察した¹²⁾。後者の細胞を用いた研究では、グルテンを 0.1N 塩酸中、100°C で、処理時間を種々変えて加水分解を行い、継時的な抗原性の変化を検討し、0.5-1 時間で惹起能が上昇することを観察した⁹⁾。なお、アルカリ加水分解や酵素処理を行ったグルテンでは、HWP 患者血清との反応はみられなかった。

最後に、茶のしづく石鹼小麦アレルギー発症のメカニズムについて、現時点での情報をまとめたものを図 1 に示す。グルパール 19S の抗原決定基 (エピトープ) については、まだ詳細は明らかになっていないが、従来の小麦タンパク質に存在する抗原決定基 (例えば、文献 13 では HWP を腹腔内感作を行ったマウスの血清中の IgE 抗体が、未処理の γ -グリアジンと反応することが示されている¹³⁾) に加えて、酸分解により新たな抗原決定基が出現した可能性 (例えば、文献 14 では、 γ - または ω -2 グリアジンの共通のエピトープである QPQQPFPE 中のグルタミンが酸処理によって脱アミド化し、グルタミン酸になった QPEEPFPE に強い IgE 結合活性があることが示されている¹⁴⁾) が考えられる。

私共は、GP19S において、分子量の増加とともにグルタミンの脱アミド化 (Q→E) の上昇が観察され、感作性の上昇の要因であることを報告し、また、グルテンの transglutaminase 処理により HWP 患者血清中 IgE 抗体との反応性が上昇することも報告している¹⁵⁾。さらに、GP19S 特異的な主要エピトープ (QPEEPFPE) に対するマウス単クローン抗体 (mAb INRA-DG1) を用いて、酸加水分解の過程での新規エピトープの出現を経時的に観察することも可能となった¹⁶⁾。

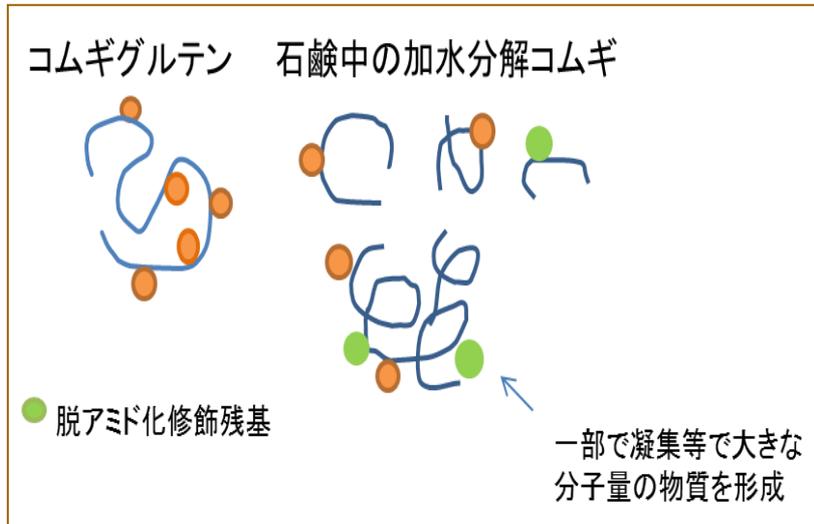


図 1 コムギグルテンの酸加水分解の特徴について

4. まとめ

食物等の経口摂取による免疫応答においては、通常、腸内常在菌叢や食物抗原などの「無害」と考えられる抗原に対して全身性、局所性の過度の炎症反応を抑える経口免疫寛容が存在する。しかし、食物アレルギーが成立する場合は、免疫寛容とのバランスが崩れて、感作が引き起こされるものである。食物アレルギーが成立する生体側のメカニズムは十分解析がすすんでいないが、抗原側の食物アレルギーに関しては、食物アレルギーになりやすい分子の構造がかなりわかってきた。特に消化器症状等の重篤なアレルギー症状を起こしやすいクラス 1 の食物アレルギーは、消化液による消化に抵抗性であるという共通の性質を有する。これらアレルギーの構造解析がさらに進むことにより、それら物質の食品素材中の含有量の測定、それら物質に対する抗体測定によるアレルギーの診断 (Component-resolved diagnosis)、さらには、低アレルギー化の研究が進んでゆくことが期待される。

加えて、茶のしずく石鹼によるアレルギー症例においては、経皮経粘膜的な食物アレルギーへの曝露により食物アレルギーを発症する病態であった。従って、食物アレルギーが環境アレルギーへの曝露・感作の結果としても発症するという意識をもち、もし食物アレルギーを発症した患者で、食物アレルギー環境曝露の可能性があれば、曝露に対する予防策を講じることの重要性、経皮経粘膜的な食物アレルギー環境曝露による感作が引き起こされるメカニズムを動物実験で確かめることの重要性、また、食物アレルギーの物理的処理に伴う感作性の変化を調べることの重要性が、示されたものであった。

5. おわりに

本学会賞をいただくにあたり選考の労をとっていただきました諸先生方、本研究の遂行にあたり全面的に協力をしていただいた国立医薬品食品衛生研究所生化学部、生活衛生化学部、食品部の研究員の皆様に深謝致します。

6. 参考文献

- 1) Townsend JA, Thomas LA. J. Cell Biochem. (1994) 18,78
- 2) Nordlee, J.A. et al. N.Engl.J.Med. (1996) 334, 688-692
- 3) Takagi,K. et al. Biol. Pharm. Bull (2003) 26, 969-973
- 4) Takagi, K. et al. Int. Arch. Allergy Immunol.(2005) 136, 23-32
- 5) Nakamura R. et al. Bull.Natl.Inst.Health Sci (2005) 123, 32-36
- 6) Fukutomi Y. et al. Jpn.J.Allergol. (2009) 58, 1325
- 7) Teshima, R. et al. Yakugaku Zasshi (2014) 134,33
- 8) Yagami, A. et al. J.Allergy Clin.Immunol.(2017) 140, 879-881
- 9) Nakamura, R. et al. Int.Arch. Allergy Immunol. (2013) 160, 259-264
- 10) Lauriere M. et al. Allergy (2007) 62, 890-896
- 11) Bouchez-Mahiout L. et al., J Agric.Food Chem. (2010) 58, 4207-4215
- 12) Adachi R. et al., Allergy (2012) 67, 1392-1399
- 13) Denery-Papini S. et al., Allergy (2012) 67, 1023-1032
- 14) Gourbeyre P. et al., Mol. Nutr. Food Res. (2012) 56, 336-344
- 15) Nakamura R. et al., J. Allergy Clin. Immunol.,(2013) 132, 1436-1438.
- 16) Tranquet O. et.al, PLoS One, (2017) 12: e0187415



手島玲子先生

第 8 回(2018 年度)日本免疫毒性学会奨励賞

2018 年度日本免疫毒性学会奨励賞を受賞して

申間 清司 (アステラス製薬株式会社 安全性研究所)

この度は、2018 年度日本免疫毒性学会奨励賞を賜り、ご推薦頂いた先生方、並びに選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。現在アメリカに赴任中のため、学術年会での受賞講演はインターネットを使った発表を準備していただきました。事前準備を含め、学会事務局の関係各位に厚くお礼申し上げます。

今回の受賞は、「発達免疫毒性に関する基盤研究と AOP の推進」に対して頂きました。私の免疫毒性との出会いは修士課程当時、環境ホルモンの免疫系への影響に関する研究に携わったことがきっかけでした。卒業後は製薬会社に入社し、医薬品開発に関わる中で次世代の免疫への影響に興味を持ち、発達免疫毒性に関する基盤研究を開始しました。

初めて日本免疫毒性学会に参加させていただいたのは 2004 年に福井県で開催されました第 11 回学術年会でした。その時にインドメタシンを用いた発達免疫に関する研究内容を本学会で初めて発表させていただいたのですが、発表後の質疑や、学会中での意見交換を通じて免疫毒性の奥深さを感じ、また最先端の免疫毒性研究に触れることができ、本学会の専門性の高さにとっても感銘を受けたことを覚えています。

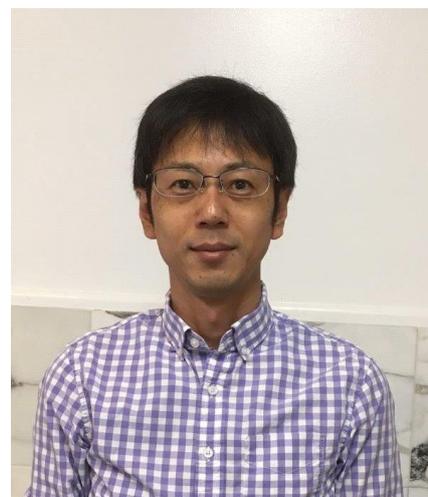
「小児は小さな大人ではない」と言われるように、小児の免疫系は成人と比べると異なる点が多く、環境要因や薬剤に対して成人と異なる影響を示すことがあることが知られています。子供の免疫系への影響を評価するためには、成獣を用いた免疫毒性試験のみでは不十分であり、幼若動物を用いて免疫系への影響を評価することが必要です。免疫系の発達に対する影響(発達免疫毒性)を評価する試験は一般的に *Developmental Immunotoxicity (DIT) Testing* と言われており、DIT 試験は医薬品開発において日常的に要求される試験ではなく、実施の必要性は成獣の試験結果や標的臓器、あるいは対象の小児集団や臨床の投与期間等を考慮してケースバイケースとなっています。

我々は、妊娠ラットを用いて非ステロイド性抗炎症剤 (*Non-steroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs*) の免疫系の発達への影響について報告してきました。*NSAIDs* は関節リウマチ等の治療薬として古くから広く使用されてる薬剤であり、*cyclooxygenase (COX)* を阻害してプロスタグランジンの合成を抑えることで薬効を示す一方で、成獣の免疫系に対して影響を及ぼすことが報告されており、例えばインドメタシンはマイトジェン刺激による T 細胞増殖や OVA に対する抗体産生を抑制することが報告されています。さらに *NSAIDs* は胎盤を通過して胎児に移行することから、次世代の免疫系の発達にも影響を及ぼす可能性が考えられました。そこで、妊娠 18 日から 21 日の妊娠ラットにインドメタシンを経口投与し、出生児の免疫系への影響を生後 3 週と 8 週で検討した結果、生後 3 週において *KLH* に対する応答が低下することが示唆されまし

た。NSAIDs の中でインドメタシン、アスピリン、及びジクロフェナクナトリウムはいずれも成獣マウスにおいて T 細胞依存性抗原に対する応答低下が報告されていますが、興味深いことに、妊娠ラットへの曝露によって KLH 抗体産生に対して影響した薬剤はインドメタシンのみであり、アスピリン及びジクロフェナクナトリウムでは影響がみられなかったことから成獣とは影響が異なることが分かりました。さらに、3 週齢の児の脾臓を Con A あるいは LPS で刺激培養してサイトカイン産生能を評価した結果、IL-10 及び IL-6 の減少が認められたことから、3 週齢で認められた抗体産生減少は Th2 細胞への影響に起因した変化であることが推察されました。成獣のマウスにインドメタシンを経口投与した場合には IFN- γ (Th1 サイトカイン) の産生が抑制されることが知られていることから、成獣に投与した場合と胎生期に暴露された場合では T 細胞への影響が異なることが明らかとなりました。

発達免疫毒性研究に加えて、近年は Adverse Outcome Pathway (AOP) 活動の推進に努めてきました。AOP は OECD の主導で進められている活動であり、国内外の様々な毒性研究に関わる学会において取り上げられています。日本免疫毒性学会では、JaCVAM からの依頼により 2015 年に本学会の試験法委員会内に AOP 検討小委員会を組織し、発足当時の小委員会委員長を務めさせていただきました。AOP 検討小委員会では、免疫毒性 AOP の開発の第一弾としてカルシニューリン阻害を MIE (Molecular Initiating Event) とする免疫抑制 AOP 事例の作成を進め、日本からの AOP 事例として初めて AOP の閲覧サイトである AOP-wiki に登録を開始し、EAGMST による内部レビューまで終えて、現在は外部レビューの段階に進んでおります。AOP 小委員会では引き続き大石委員長 (ボゾリサーチセンター) のもと、カルシニューリン阻害を MIE とする免疫抑制 AOP 事例に加えて、Janus kinase 阻害、Toll-like receptor の刺激、及び Estrogen receptor の刺激を MIE とする 3 つの免疫毒性の AOP 作成を進めているところです。今後は、免疫毒性の AOP ネットワークの理解と構築、さらには異なるタイプの試験データや非試験データ (*in silico* 等) を組み入れて有害性の評価を行う総合的アプローチのコンセプトである IATA (Integrated Approach to Testing and Assessment) の作成にも貢献していきたいと考えています。

産官学の産からの初の受賞とのことで非常に光栄に思うとともに、これからはますます官および学の先生方とのネットワークを大切に、産官学の垣根を超えた活動に取り組むことで免疫毒性学研究の発展に微力ながら貢献できればと考えております。今後ともご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。



串間 清司先生

シリーズ「免疫毒性研究の若い力」19

研究紹介：細胞の老化と疾患

岡村和幸

(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)

この度は ImmunoTox Letter の執筆機会を与えて頂き誠にありがとうございます。私は大学で物理学を専攻していましたが、環境因子による生体影響を研究したいと思い、2009年から連携大学院制度を利用して国立環境研究所の野原恵子先生の下で分子生物学の扉を叩きました。当時は PCR の P の意味も分かりませんでした。気が付けば研究を始めて早 10 年になりました。まだまだ知識不足を痛感する日々ですが、少しでも諸先生方に近づき、将来の人の健康を守ることに繋がりうる研究をしたいと考えております。

私は修士の頃より無機ヒ素曝露によるリンパ球の細胞増殖抑制の機序を研究してきました。具体的にはマウス B リンパ腫細胞株 A20 細胞において亜ヒ酸ナトリウムを 24 時間曝露することによって、細胞周期進行に関わる pRB ファミリータンパク質のひとつである p130 が転写非依存的に増加すること、その増加はサイクリン依存性キナーゼインヒビター p16 の増加を介した p130 のリン酸化抑制によることを見出しました (Okamura et al., 2013, Genes to Cells)。さらに、顕微鏡観察をしていると長期間 (8 日、14 日間) の無機ヒ素曝露を行うと、一部の細胞が巨大化、扁平化することに気が付きました。この変化をさらに詳しく調べてみると不可逆的な細胞増殖の停止 (培地から無機ヒ素を除いても増殖が回復しない)、細胞老化関連 β ガラクトシダーゼ活性陽性細胞の出現、p53 の活性化、p130 タンパク質量の顕著な増加など細胞老化の特徴と一致することが明らかになりました。また長期間の無機ヒ素曝露では DNA の変異を誘導する活性化誘導シチジンデアミナーゼの遺伝子発現量の増加および各種 DNA 損傷修復酵素の遺伝子発現量の低下が観察され、DNA の損傷蓄積によって細胞老化が誘導される可能性を見出しました (Okamura and Nohara, 2016, Arch Toxicol)。この研究から細胞の老化に非常に興味を持ち始めました。細胞老化の役割として、元々は DNA 損傷など異常がおきた細胞の増殖を抑制することで発がんに対して防御的に働くと考えられていました。しかし近年、老化した細胞は自身の増殖を不可逆的に停止しますが、SASP (senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれる炎症性サイトカインなどを分泌し、後に周囲の細胞の発がんを誘導することが報告されてきました (Naylor et al., 2013, Clin Pharmacol Ther)。そこで現在長期間の無機ヒ素曝露によって引き起こされる慢性ヒ素中毒によって発がんがおこる臓器のひとつである肝臓の細胞を用いて、無機ヒ素曝露による細胞老化の誘導と発がんの関わりを調べています。

免疫と少し離れてしましますが、細胞の老化は先に述べた SASP の作用によって様々な老化に伴う疾患に関与することが考えられています。実際に、薬剤投与によって老化細胞を特異的に除くことが出来るトランスジェニックマウスを用いた実験では、老化細胞を除くことによ

て白内障や筋骨格系組織の機能低下の抑制、リン酸化 Tau タンパク質の蓄積を阻害することによる認知機能低下の抑制が報告されています (Baker et al., 2011, Nature, Bussian et al., 2018, Nature)。老化細胞を体内から特異的に除く研究は、これまで治療が困難だった老化に伴う疾患の治療ターゲットとして注目されています。一方で、老化した細胞を除去する機構としては免疫細胞の関与が報告されており、胎児における正常な発達過程にもこの作用が関与しており、哺乳類の生涯を通して重要な機序と考えられています (Muñoz-Espin and Serrano, 2014, Nat Rev Mol Cell Biol)。また、免疫細胞自体も T 細胞、NK 細胞、造血幹細胞が細胞老化のような性質を持つことが知られており、免疫細胞の細胞老化が加齢による疾患に関与する可能性が考えられています (Vicente et al., 2016, Aging Cell)。しかし、環境化学物質曝露による免疫細胞の細胞老化誘導と疾患との関係は私の知る限りよく分かっていません。この点に関し、将来研究を行って行きたいと考えています。浅学非才の未熟者です、今後ともご指導ご鞭撻のほどどうぞよろしくお願い致します。



岡村和幸先生

ボルチモアでの 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

Baltimore での第 58 回 Society of Toxicology 年次総会に参加して参りました。今回は、種々の予定が重なった為であるのか（あるいは ICTXV2019 Hawaii への参加を優先された方が多いためか）日本人参加者が少ない印象で、特に JSIT 関係者は少なく、少し寂しい気持ちでしたが、孤軍奮闘、成果発表に情報収集に交流にと楽しんで参りました。Baltimore は 2017 年の年次総会以来でしたが、あの年は寒波到来でフライトが乱れるなど参加者がそれぞれ苦労していたことを良く覚えています。今回は天候も良く BWI 空港から Light Rail で直結されている利便性を改めて感じ、当地で年次総会が頻回開催されている理由が少し分かりました。成果発表としては“CD4⁺ T cell-derived factors prevent asbestos-caused suppression of mesothelial cell growth”のポスター発表を行い、中皮細胞への石綿曝露影響に T ヘルパー細胞由来液性因子が干渉するという“石綿毒性への免疫細胞影響”という知見を報告し、Dr. Emanuela Corsini からも質疑を受けることが出来ました。13 日には“Understanding the impact on the immune system of occupationally relevant exposure to multiwalled carbon nanotubes”と題した workshop が開催され、CNT の免疫毒性影響について議論が交わされました。そこでは Dr. Victor J. Johnson が座長と演者を、また Dr. Andrij Holian も演者を務められ、改めて交流を深めることができました。また、夜には Immunotoxicology



Specialty Section Meeting/Reception が開催され参加しました。開会前のスライドショーには JSIT2019 大会の告示も掲示され SOT-ITSS と JSIT との交流の深さを実感しました。会場では、Dr. Mitchell Cohen が温かく迎えて下さり、また Dr. Steve Pruett も憶えていてくれていて、楽しい時間を過ごすことができました。Baltimore といえば crab cake ですがつなぎ無し (no binder) な cake はほんと美味しいですね！ビールが進みました！笑

そんな風で、SOT に行けば JSIT や JSOT 以上に免疫毒性研究を肌と感じ、交流と親睦を図ることができるということをここで改めて声を大にして伝えたいです！みなさん、是非 SOT in Anaheim に参加しましょう！！



編集後記

従来型の阻害剤・作動薬では治療が困難であった疾患を適応症として、新たな切り口での医薬品が開発されつつあります。がん免疫療法は、まさに免疫機能に踏み込む治療法ですが、それ以外においても、意図せぬ免疫反応に留意すべきものが多数あります。今回の *ImmunoTox Letter* にご投稿いただきました手島玲子先生、串間清司先生、岡村和幸先生のご研究で示される通り、毒性機序解明は着実に進んでいると考えられますが、治療技術の進歩によりさらに課題が増えていくことが予想され、免疫毒性研究が持つ責任をひしひしと感じているところで

さて、蒸し暑い日々が続きますが、この暑さのピークを過ぎると、いよいよ第 26 回学術年会です。本年会は、佐藤実先生を年会長として「免疫毒性学 基礎から臨床へ」をテーマに開催されます。新たな治療法の有害事象回避には、ますます基礎と臨床との連携が重要になってきます。第 23 回学術年会以来の九州の玄関口での開催となりますので、周りの皆様とともに万障お繰り合わせの上ご参加くださるようお願いいたします。なお、西村泰光先生からは SOT 年次総会ならびに ITSS への参加報告を賜りましたが、ご提供いただいたお写真からは、SOT-ITSS の活気が溢れ出てくるように感じます。日本免疫毒性学会も、学術年会での活発で温かい議論を誇っておりますが、第 26 回学術年会が、SOT-ITSS に負けない活気ある会となりますよう祈念いたします。

(T・S 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