

ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会:The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 19 No. 1 (通巻37号) 2014

目次

第21回日本免疫毒性学会学術大会のおしらせ (予告2)	1
徳島文理大学薬学部衛生化学 姫野 誠一郎	
平成25年度日本免疫毒性学会奨励賞を受賞して…	2
大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野 吉岡 靖雄	
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」12	
生殖免疫毒性	3
東海大学医学部基礎医学系生体構造機能学 寺山 隼人、坂部 貢	
新理事より	4
国立環境研究所環境リスク研究センター 平野 靖史郎	
産業医科大学産業生態科学研究所呼吸病態学 森本 泰夫	
国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学 斎藤 嘉朗	
新評議員より	6
国立医薬品食品衛生研究所病理部 小川 久美子	
免疫毒性試験に関するガイドライン等の情報……	7
(2013年6月～2014年5月)	
第53回米国トキシコロジー学会 免疫毒性専門部会参加報告	7
日本免疫毒性学会国際化委員長 中村 和市	
English pages	10

第21回日本免疫毒性学会学術年会 のお知らせ (予告2)

9月11日(木)および12日(金)の両日に「第21回日本免疫毒性学会学術年会」を徳島文理大学にて開催いたします。奮ってのご参加及び演題の応募を頂きたくお願い申し上げます。

会 期: 2014年(平成26年) 9月11日(木)～12日(金)

会 場: 徳島文理大学 国際会議場 (21号館)

(〒770-8514 徳島市山城町西浜傍示180)

テ ー マ: 免疫毒性学研究の新たな一歩

主 催: 日本免疫毒性学会

共 催: 日本産業衛生学会アレルギー・免疫毒性研究会

協 賛: 日本薬学会、日本衛生学会、日本毒性学会、日本臨床環境医学会、日本食品衛生学会、日本毒性病理学会

後 援: 日本アレルギー学会

演題登録及び参加登録: 学術大会ホームページ

(<http://p.bunri-u.ac.jp/jsit2014/>)

年 会 長: 姫野 誠一郎

徳島文理大学薬学部 衛生化学講座 教授

事 務 局: 第21回日本免疫毒性学会学術年会事務局

〒770-8514 徳島市山城町西浜傍示180

徳島文理大学薬学部衛生化学講座内

担当: 藤代 瞳

TEL: 088-602-8460, 8459

FAX: 088-655-3051

E-mail: jsit2014@ph.bunri-u.ac.jp

演題募集期間: 2014年4月21日(月)～7月10日(木)

参 加 費: 一般会員: 事前登録 6,000円(当日 8,000円)

学生会員: 事前登録 3,000円(当日 5,000円)

非会員: 事前登録 8,000円(当日 10,000円)

懇 親 会: 大会一日目終了後、ホテルグランドパレス徳島にて開催

懇親会参加費: 事前登録 6,000円(当日 8,000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26日(土)

プログラム (予定)

■ 9月11日 (第一日目)

● シンポジウム:

「次世代の免疫毒性研究を考える」

1. 望月 敦史 (理化学研究所 基幹研究所)

「生命システムの動態をネットワーク構造のみから理解する」

2. 叶 直樹 (東北大学大学院薬学研究科)

「有機小分子と蛋白質の相互作用を直接的・間接的に検出する」

3. 後藤 孔郎 (大分大学医学部)

「肥満に伴う全身性炎症性病態における脾臓由来IL-10の役割」

4. 石井 健 (医薬基盤研究所/大阪大学免疫学フロンティア研究センター)

「ワクチンアジュバント開発研究の新展開: 免疫毒性は予測可能か?」

奨 励 賞

平成25年度日本免疫毒性学会 奨励賞を受賞して

吉岡 靖雄

大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野

この度は、日本免疫毒性学会ニュースレターに執筆する機会を与えて頂き有難うございます。2013年9月に「ナノマテリアルの安全性確保に資する微粒子の免疫毒性評価」で平成25年度日本免疫毒性学会奨励賞を頂戴いたしました。この場をお借りしまして、簡単ではございますが、私の研究内容をご紹介させていただきます。

近年、サブミクロンサイズ（100 nm以上）の従来素材と比較して、圧倒的に優れた有用機能を有するナノマテリアル（少なくとも一次元の大きさが100 nm以下であり、ウイルスよりも小さい）が続々と開発・実用化されています。一方で、ナノマテリアルの革新的機能が逆に、想定外の負の生体影響を誘導することが危惧され始めています。本観点から私は、ナノマテリアルのリスク解析や安全なナノマテリアルの創製に資するナノ安全科学研究を推進しています。特に近年、NLRP3インフラマソームなどの微粒子センサーとも言うべき新たな微粒子認識機構が明らかとされつつある一方で、生体免疫系によるナノマテリアル認識機構については未だ不明な点が多いのが現状です。そこで私は、ナノマテリアルの免疫毒性に関して、食品・化粧品領域で汎用される非晶質シリカを主に用い、自然免疫、獲得免疫に及ぼす影響を包括的に評価してきました。その結果、粒子径の違いにより自然免疫活性化メカニズムが異なること、表面電荷の最適化によりナノマテリアルの安全性を高度に担保できることを明らかとしました。またこれまで、ナノシリカが経皮・吸入・経口吸収され、全身循環血中にまで移行・組織分布することを明らかとしており、特に、ナノシリカが化粧品基材として汎用されていることを考慮すると、皮膚免疫系への影響評価は急務と考えられています。そこで私は、ナノシリカの皮膚内投与や、皮膚塗布後の抗原感作への影響を解析しました。その結果、ナノシリカと抗原を皮膚に共塗布することで、アレルギー発症要因である抗原特異的IgEの産生には影響を与えないものの、その阻害に働く抗原特異的IgGの産生が抑制されることを見出しました。さらに、抗原特異的IgGの産生低下により、IgE性アレルギー発症が促進されることを明らかとしました。一般に、IgGとIgEの産生はパラレルに起こ

●教育講演：

「アトピー性皮膚炎を発症する免疫難病・高IgE症候群の病因と病態の解明」

峯岸 克行（徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター）

●学生・若手セッション（口頭）

●ランチョンセミナー1

●受賞講演：大沢 基保

（一般財団法人食品薬品安全センター秦野研究所）

●一般演題 口頭 ポスター

●懇親会 ホテルグランドパレス徳島

●授賞式 「学生・若手優秀発表賞」

■ 9月12日（第二日目）

●特別講演1：

「Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Pharmaceuticals」

Marc Pallardy（Université Paris-Sud）

●特別講演2：

「亜鉛欠乏による皮膚炎発症メカニズム」

川村 龍吉（山梨大学医学部皮膚科学講座）

●試験法ワークショップ：

「アレルギーと自己免疫疾患の新たな試験法を目指して」

1. 井上 智彰（中外製薬(株)研究本部安全性研究部）

「バイオ医薬品の投与により発症する自己免疫疾患、免疫系を介した副作用」

2. 福井 元子（あすか製薬(株)安全性研究部）

「抗甲状腺薬投与ラットに発症した自己免疫疾患を示唆する脾臓病変」

3. 安達 玲子（国立医薬品食品衛生研究所代謝生化学部）

「食物アレルギーの経皮感作による即時型アレルギーモデル」

4. 西野 里沙子（一般財団法人残留農薬研究所毒性部）

「大気中の粒子状化学物質により誘発される呼吸器アレルギー検出法開発における検討」

●ランチョンセミナー2

●一般演題 口頭 ポスター

●授賞式 「年会賞」

ると考えられていますが、本知見は、IgGとIgEの産生メカニズムが異なることを示すと共に、ナノシリカの獲得免疫攪乱作用がアレルギー発症を促進するという概念を提唱するものと考えています。また上記以外にも、免疫毒性学的観点から、胎仔・乳幼児・新生仔といった脆弱な個体に対するナノマテリアルの影響評価など、幅広い視点から免疫毒性研究を推進しています。生体内にはアミロイドや尿酸結晶といった数多くの生体微粒子が存在し、様々な疾患を誘発していることを鑑みると、これらの研究は、生体内外の微粒子の生体影響を考えるうえで貴重な知見を提供するものであり、微粒子免疫毒性ともいうべき研究に発展するものと確信しています。

今後も、ナノ安全科学・ナノ最適デザインの観点から、免疫毒性学領域の発展に寄与したいと念じております。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、何卒宜しくお願いいたします。

この度の受賞において、自らの研究成果を評価していただけたことは、今後の研究活動における大きな活力となりました。今後も更なる飛躍を目指して激烈に努力していく所存でありますので、変わらぬご指導、ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。最後になりましたが、本研究の遂行に際し終始温かいご指導・ご鞭撻を賜りました大阪大学大学院薬学研究所・教授 堤 康央先生をはじめとする諸先生方に心より感謝申し上げます。

シリーズ「免疫毒性研究の若い力」12

生殖免疫毒性

○寺山 隼人、坂部 貢

東海大学医学部基礎医学系生体構造機能学

<はじめに>

免疫学や毒性学を主に研究されている先生方がご高覧されており、さらに日本の免疫毒性学の研究を主導されている学会の機関紙「ImmunoTox Letter」に執筆させて頂く機会を与えてくださり、会員の先生方に厚く感謝申し上げます。私は大学院博士課程前期修了後、東京医科大学人体構造学講座（教育担当：解剖学・伊藤正裕教授）で解剖学の教育に従事し、2013年より東海大学医学部基礎医学系生体構造機能学（教育担当：解剖学・坂部貢教授）に赴任しました。研究面では精子（卵子）免疫、母体-胎児間免疫、性と免疫から成り立つ生殖免疫学、特に精巣に着眼し、多方面から検討を積み重ねてきました

(1)。その中で、免疫生殖学から見た免疫毒性学について今まで携わってきた研究をご紹介させていただきたく思います。駄文を書き連ねることと想われますが、何卒広い心でご覧いただけると幸いに存じます。

<精巣の免疫特権>

男性生殖細胞は胎生期8週から精祖細胞として精巣内に存在します。思春期を迎えると、精祖細胞が精母細胞に分化増殖し、さらに減数分裂して精子・精子細胞が出現します。一方、免疫系のシステムは、幼児期までに非自己を排除する機能を確立しています。そのため、免疫系のシステムが成熟した思春期以降に出現する精子・精子細胞は自己にもかかわらず、免疫系に非自己と認識される自己抗原を有します。この自己抗原を有する精子・精子細胞を守るため、精巣には自己免疫反応を抑制する様々なメカニズム（免疫特権）が存在します（2）。そのメカニズムの一つに、精細管の上皮細胞であるセルトリ細胞間の密着結合蛋白などで構成される血液-精巣関門（Blood-testis barrier: BTB）があります。実験的にBTBの機能障害を起こすと、精巣にリンパ球を伴う炎症が誘導され、精子形成障害を発症する事が報告されており、BTBが精細管内の精子・精子細胞に存在する自己抗原を精細管外の免疫系から隔絶している事が示唆されています。また、精細管外の間質（精細管隙）は脈管外通路と呼べられ、リンパ液が循環していることが知られています。そのリンパ液は、精巣間質を循環し、精巣白膜に開口するリンパ管から流出していくことを以前報告しました（3）。精巣の間質には、ライディヒ細胞が数多く存在し、ステロイドの一種であるテストステロンを分泌し、リンパ液には、免疫抑制効果を有するテストステロンが豊富に含まれます（4）。さらに、様々なサイトカインが生理的に精巣間質の免疫抑制機構に関与していることが明らかになってきています（5）。たとえば、抑制性のサイトカインとしてよく知られているInterleukin (IL)-10が、ライディヒ細胞やマクロファージから精巣間質へ分泌され免疫抑制しています。その他にも、activinや、transforming growth factor- β (TGF- β) がセルトリ細胞やライディヒ細胞から精巣間質に分泌され免疫抑制作用を有していることが報告されています。最近、我々のグループは抑制系サイトカインとして知られているIL-35の構成分子であるEpstein-Barr virus-Induced gene-3 (EBI3) やIL-12p35がノックアウトされたマウスの精巣に、リンパ球浸潤を観察したことを報告しました（6）。そのほかにも様々なサイトカインが精巣の「免疫特権」を担っていることが予測されます。

＜生殖免疫学から見た免疫毒性学＞

近年、農薬、プラスチック容器の可塑剤（フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (Di- (2-ethylhexyl) phthalate= DEHP)、工業化学物質（カドミウム=CdCl₂）等の環境毒性物質の人体への影響が世界保健機構（WHO）や米国環境保護局（US-EPA）など世界中の機構で注目され、その精巣毒性についても国内外で盛んに研究されています。その中でも、我々のグループはDEHPやCdCl₂の精巣毒性に注目し、研究をしてきました。DEHPは大量曝露すると精巣中のNO_xの増加、精巣間質の過酸化脂質増加、精細胞アポトーシス促進、BTBの破壊など精巣環境を変化させ、精子形成障害が誘導されることがわかっています（7, 8）。また、CdCl₂は大量曝露すると急性期において精巣の毛細血管障害を引き起こし間質細胞の壊死とそれに続く精上皮の凝固壊死が起こり、精子形成障害が誘導されることがわかっています（9）。しかし、精子形成障害が誘導されない程度のDEHPやCdCl₂の少量曝露でも精巣環境に変化をおこすことが最近わかってきております。我々のグループは、DEHP少量曝露マウスの精巣においてセルトリ細胞の細胞質の空胞化、F4/80 (Mφ) やMHC Class II陽性細胞の増加、IL-10やIFN-γのmRNA発現増加し（10）、さらに、CdCl₂少量曝露マウスの精巣においてIL-6、TNF-αおよびIL-1βのmRNA発現増加（11）がみられ、DEHPやCdCl₂の少量曝露でも精巣内環境が変化している事を報告しました。したがって、これら環境毒性物質は精巣に明らかな精子形成障害が誘導されない量を投与しても、精巣内（免疫）環境が変化を起こす事を示し、少量長期曝露の場合、何らかの精巣障害に繋がる可能性を示唆しています。以上、今まで行ってきた免疫毒性学に関わる仕事を簡単にご紹介させて頂きました。この分野ではまだまだ知識・勉強不足ですが、本学会に参加させて頂くことによって、諸先生方に少しでも近づけるように精進してまいります。少しでも本学会の目指す方向に寄与できれば幸いです。今後ともご指導ご鞭撻の程、何卒よろしくお願い申し上げます。

＜参考文献＞

1. 伊藤 正裕. 生殖免疫：場の観察. 東京医科大学雑誌, 59:439-446, 2002.
2. 平井宗一、内藤宗和、寺山隼人、伊藤正裕など. 自己免疫性精巣炎の発症と精巣の構造. 臨床免疫・アレルギー科, 60:698-702, 2013.
3. Hirai S, Naito M, Terayama H, Itoh M etc. The origin of lymphatic capillaries in murine testes. J Androl, 33:745-751, 2012.
4. Itoh M, Terayama H, Naito M etc. Tissue microcircumstances for leukocytic infiltration into the testis

and epididymis in mice. J Reprod Immunol, 67:57-67, 2005.

5. 伊藤正裕. 精巣機能とサイトカイン. Hormone Frontier in Gynecology 10: 51-57, 2003.
6. Terayama H, Yoshimoto T, Sakabe K, Itoh M et al. Contribution of IL-12/IL-35 Common Subunit p35 to Maintaining the Testicular Immune Privilege. PLoS One, 9 (4) :e96120, 2014.
7. Miura Y, Naito M, Terayama H, Itoh M et al. Short-term effects of di- (2-ethylhexyl) phthalate on testes, liver, kidneys and pancreas in mice. Asian J Androl, 9:199-205, 2007.
8. Ablake M, Itoh M, Terayama H, Jitsunari F et al. Di- (2-ethylhexyl) phthalate induces severe aspermatogenesis in mice, however, subsequent antioxidant vitamins supplementation accelerates regeneration of the seminiferous epithelium. Int J Androl, 27:274-281, 2004.
9. Ogawa Y, Itoh M, Terayama H, Mori C et al. Cadmium exposure increases susceptibility to testicular autoimmunity in mice. J Appl Toxicol, 33:652-660, 2013.
10. Kitaoka M, Hirai S, Terayama H, Itoh M et al. Effects on the local immunity in the testis by exposure to di- (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in mice. J Reprod Dev, 59:485-490, 2013.
11. Ogawa Y, Qu N, Terayama H, Itoh M et al. The changes of the immune circumstance in the testicular tissues of mice treated with low dose of cadmium. Reproductive Immunology and Biology, 22:49-55, 2007.

新 理 事 よ り

毒性学研究と学会活動

平野 靖史郎

国立環境研究所環境リスク研究センター

理事就任に当たってニュースレターに寄稿するようにとの学会事務局からの依頼があり、「微力ながら学会の発展のため努力させていただく所存」的に書こうかと思いましたが、もともと襟を正す感覚に乏しい人格なので、本稿では、日本免疫毒性学会だけでなく毒性学分野が関係している学会に関して、最近感じていることを雑感として書かせてもらうことにしたい。

免疫毒性学会がスタートした頃は、炎症性サイトカインを測定することが毒性学分野ではまだ斬新に感じられる時代で、ELISA キットも高くサイトカインの測定にも労を要していたと思う。筆者も、好中球浸潤の研究に関連して、血清中TNFα濃度をL-N細胞を用いたバイオアッセイ法によって定量し、その結果を本学会で発表してから論文にまとめた記憶がある (Am. J. Physiol., 270, L836-L845, 1996)。その後は当学会にほとんど貢献していないので少し心苦しいが、免疫毒性学会スタート当時の

研究活動をすこし振り返ってみたい。その頃、自分の師・上司の年代に当たる戦中・戦後生まれの先生方はまだ現役最中であったが、私にはこの年代の研究者はおおよそ異次元の存在に見え、今もまだそのように感じている。それは、この世代の研究者が経済的にも厳しい少年少女時代を過ごし、学生運動の中で青春時代を過ごしてきた闘志を持ち合わせていたからだと考えている。また、自分自身この世代の方々に多々薫陶をうけたことを、今更ながらとても感謝している。しかし、「学会に参加する前に、必ず発表内容を論文として投稿しなさい」と教えられてきたはずが、ほとんど実行してこなかった。論文を投稿してからとなると、学会発表に出かけるまでのハードルはかなり高くなってしまふ。学会発表を、若い人あるいは大学院生の発表練習の場と考える向きもあるので、ハードルを高くすることが適切であるかどうか分からない。

近年は、学会参加のエントリー数も減少気味で、演題募集の締切りも延長するのが当たり前になった。したがって、期限までに演題登録を完了しなければいけないといった緊迫感も希薄になりつつある。また、どの学会も若手不足で、奨励賞をはじめとしたご褒美を用意して、若手研究者を繋ぎ止めるのに懸命の努力をしているようにも見える。一般演題に、新しくかつ面白い研究成果が多く集まらない学会あるいは研究会では、議論も熱くならないであろうし、また若く優秀な研究者も残ってくれないであろう。若手の活性化だけでなく、シニアの賦活化も併せて必要な時代になったのかも知れない。

新理事に就任して

森本 泰夫

産業医科大学産業生態科学研究所呼吸病態学

このたび、新理事に就任させていただくことになりました。本学会の発展のために、皆様のご指導を賜りながら、微力ではございますが、お役に立てるよう努力していく所存でございますので、よろしく申し上げます。

自己紹介をさせていただきます。昭和61年に鹿児島大学医学部を卒業後、産業医科大学の呼吸器内科医として7年間勤務し、その後、産業医科大学、産業生態科学研究所にて産業医学、特に職業性呼吸器疾患の予防や吸入性化学物質のリスク評価などの研究に携わっております。当初の研究は、人造鉱物繊維の生体影響をテーマとしており、セラミックファイバーの吸入曝露による肺への影

響、セラミックファイバーとたばこの生体影響に対する協調作用などの研究を通して学位を取得しました。これらの研究が功を奏したのかは不明ですが、リヨンで行われた国際がん研究機関 (IARC) に2度招聘を受け、人造鉱物繊維の発がん分類の評価に携わりました。このとき、ひとつの物質の発がん性は、疫学研究、動物試験、培養試験など様々な研究のエンドポイントと発がん性の整合性、関連性を検証し、一つの結論として導き出されたものであることを体感し、発がん性を評価するための総合的理解および判断の難しさを実感しました。米国ニューヨーク州のロチェスター大学に1年間留学し、トランスジェニックマウスの作成、気道炎症における末梢気道上皮細胞の役割に関する研究を行いました。また、当時では珍しいコンディショナルな遺伝子改変動物の作成に携わりましたが、小学校の理科の実験で使用するような機材をふんだんに用いていたことに驚きを覚えました。10年前くらいから、ナノ材料の生体影響の研究を本格的に行うようになりました。当初は、ナノ材料の特性、つまり、凝集してサイズがミクロンやミリサイズになることに戸惑いましたが、物質の製造、発じん、計測などの各専門機関と連携を取り、非常に凝集性の少ない(凝集サイズが100nm以下)状態に分散することに成功し、その分散した粒子で動物試験を行い、現在に至っています。ナノ材料を含め素材に関しては、科学技術の進歩が加速的に進んでいる昨今において、素材の大幅な改良が行われることが予想され、場合によっては、長い年月、人の影響を観察する疫学的研究が十分に行われない状況も考えられます。よって、人の影響を十分に反映できるような信頼性の高い動物試験や培養試験を行う必要であり、これらの確立を基盤として人の健康障害の予防を目指して、研究、教育などに邁進していこうと考えます。皆様のご指導、ご鞭撻のほどお願い申し上げます。

新理事就任にあたって

齋藤 嘉朗

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長

2013年10月1日より日本免疫毒性学会の理事を拝命いたしました国立医薬品食品衛生研究所の齋藤嘉朗と申します。理事長にご就任されました吉田貴彦先生の後任として、会計を担当しております。身に余る重責ではございますが、先生方のご指導をいただきながら、本学会の円滑な運営と発展に少しでも貢献して参りたいと存じま

すので、宜しくお願い申し上げます。

恥ずかしながら私は大学院時代には電気生理の研究を行っており、免疫学または毒性学の研究室出身ではございません。しかし国立医薬品食品衛生研究所に入所して澤田純一先生、手島玲子先生にご指導をいただき、徐々に免疫毒性に興味を抱くようになりました。留学先はトロント大学医学部で、教授が免疫学と生化学の教授を兼任しており、内容としてはMHC class I分子の小胞体でのfoldingと抗原ペプチドの結合を促進する分子シャペロンの機能に関する研究を行いました。帰国後は薬物代謝酵素等の遺伝子多型解析研究を経て、澤田先生のご退官と同時に、現在の医薬安全科学部に異動しました。

弊部では重篤副作用の発症予測因子の同定、発症機序の解明に関する研究を行っております。ご存じの通り、特異体質性と言われている重篤副作用は稀ですが、死に至る可能性があり、医薬品の開発や適正使用において重要な問題です。これら特異体質性重篤副作用の機序として、免疫系の関与が示唆されています。特に重症薬疹や薬物性肝障害では、我々の研究を含めHLA型の関与が薬理遺伝学的に示唆されており、最近ではその分子論的メカニズムとして、医薬品のHLA分子への非共有結合、さらにその構造が非自己としてT細胞に認識されることが重要であるとされております。現在の部に異動して5年目となりますが、昨年5月からは本学会でお世話になっている中村亮介博士も室長として参加しており、これからも医薬品の免疫学的副作用に関して鋭意研究を行っていく所存です。

本学会は食品、化学物質から医薬品まで、幅広い対象の免疫毒性研究者が一堂に会する貴重な場であります。学会での議論を通じて新たな研究の方向性に関するヒントを得た先生方も多いと思われまます。活発な相互交流などを通じて、日本の免疫毒性研究のレベルを上げることができるよう、微力ながら尽力して参りたいと存じますので、何卒、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

小川 久美子

国立医薬品食品衛生研究所病理部

このたび日本免疫毒性学会の評議員を拝命させていただくこととなり、ご推薦いただきました先生方および、諸先輩方に厚く御礼申し上げます。また、紙面をお借りしまして、皆様にご挨拶させていただきます。

私は、1988年に名古屋市立大学医学部を卒業後、同大学第一病理教室にて伊東信行先生、白井智之先生の御指導のもと、主にげっ歯類を用いた発がんに関する病理学的・分子病理学的研究と外科病理診断に従事してまいりました。2009年からは、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 病理部にて毒性/安全性に関わる試験・研究をさせていただいております。

私にとって、免疫に関わる疾患との出会いは、まだ何もわかっていない学生の頃に遡ることになると思います。皮膚科の実習で、入院していたSLEの女子高校生に毎日話を聞くように言われたのです。蝶形紅斑や糸球体腎炎を特徴とする自己免疫疾患という机上の特徴は知っていましたが、友達とも遊びたい盛りの活発な女の子が、普通に学校に行くことも、陽にあたる事もできず、少し反抗的に話してくれるのを聞いているうちに、無機的な症状の羅列とその疾患に現実的に向き合う事の違いを強く感じた事を覚えています。

国立医薬品食品衛生研究所に來させていただいてからは、手島玲子先生、安達玲子先生、最上知子先生らと、マウスを用いた免疫毒性試験での病理組織学的検討に参加させていただく機会を得、改めて免疫毒性を評価する事の奥深さを実感させていただいております。

接触皮膚炎や花粉症等のアレルギー疾患および自己免疫疾患をはじめとする免疫毒性に関連した疾患に苦しんでいる方はとても多いのが現状であり、原因物質の評価、機序の解明、および予防法の検討が希求されています。

私自身、免疫毒性試験については、まだまだ経験が足りませんが、少しでも貢献できるような研究ができるよう、精進していきたいと考えております。今後とも御指導、ご鞭撻のほど、宜しくお願いいたします。

免疫毒性試験に関するガイドライン等の情報 (2013年6月～2013年5月)

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、昨年6月から本年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. 皮膚感作性試験代替法（LLNA:DA、LLNA:BrdU-ELISA）を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンスについて（2013年5月30日、厚生労働省医薬食品局審査管理課）

ガイダンスの目的：OECDテストガイドライン442A（Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: DA）及び442B（Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA）について、化粧品・医薬部外品の安全性評価への活用促進を図るため、その実施方法の解説と必要な留意事項等を取り纏めた文書。

適用範囲：化粧品・医薬部外品

皮膚感作性評価に関する内容：LLNA:DA及びLLNA:BrdU-ELISAの原理、試験手順、判定方法及び試験実施上の留意点（溶媒の選択、塗布濃度設定の方法、試験成立条件など）について具体的に記載。また、運用上の留意点として、1）製剤は適用外、2）陰性あるいは陽性と判定された場合には原則として追加試験は不要、3）陽性と判定された場合でも総合的に皮膚感作性の安全性を担保できること、4）本法が不適と考えらえる被験物質では、モルモットを用いる皮膚感作性試験の実施が必要と記載されている。

http://japal.org/contents/pdf/notice/jimurenraku/20130530_jimu.pdf

2. Draft Proposal for a New Test Guideline: *In Vitro* Skin Sensitization, Keratinocyte-based ARE-Nrf2 Luciferase Reporter Gene Test Method (2013年11月11日、OECD)

ガイダンスの目的：化学物質のヒトにおける皮膚感作性の予測に用いるインビトロ試験の試験法ガイドライン

適用範囲：化学物質全般

皮膚感作性評価に関する内容：Keratinocyte-based ARE-Nrf2 Luciferase Reporter Gene Test（化学物質による antioxidant response element制御遺伝子の発現誘導活性

について培養細胞を用いて測定する方法）の原理、試験手順、データ処理法、判定方法及び報告書に記載すべき内容について具体的に記載。付録には、本試験法の原法であるKeratinoSens™（Givaudan社が開発）で評価済みの有機官能基、KeratinoSens™を使用する場合の実施施設の技術的習熟度の確認に用いる化学物質一覧、アッセイプレート上のサンプル配置、KeratinoSens™を使用せずに本法を実施するにあたって事前に確認すべき内容が記載されている。

[http://www.oecd.org/env/ehs/testing/OECD_DraftTG_Keratinosens_11Nov2013%20\(2\).pdf](http://www.oecd.org/env/ehs/testing/OECD_DraftTG_Keratinosens_11Nov2013%20(2).pdf)

3. Draft Proposal for a New Test Guideline: *In Vitro* Skin Sensitization, Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA) (2013年11月13日、OECD)

ガイダンスの目的：化学物質のヒトにおける皮膚感作性の予測に用いるインビトロ試験の試験法ガイドライン

適用範囲：化学物質全般

皮膚感作性評価に関する内容：DPRA（化学物質と合成ペプチドとの結合性を機器分析によって測定する方法）の原理、試験手順、データ処理法、判定方法及び報告書に記載すべき内容について具体的に記載。また、DPRAで評価済みの有機官能基、実施施設の技術的習熟度の確認に用いる化学物質一覧、サンプルの分析順序が付録に記載されている。

http://www.oecd.org/env/ehs/testing/OECD_draft%20TG_DPRA_13Nov2013.pdf

第53回米国トキシコロジー学会 免疫毒性専門部会参加報告

日本免疫毒性学会国際化委員長
中村 和市
塩野義製薬株式会社

第53回米国トキシコロジー学会（SOT）年会在2014年3月23日（日）から27日（木）にかけてアリゾナ州フェニックスのコンベンションセンターで開催された。SOTでは、学会長が1年ごとに選任され、その任期の締めくくりとして3月に年会長を務める。今回の年会長は企業出身でBristol-Myers Squibb社のDr. Lois D. Lehman-McKeemanであった。3月23日（日）に継続教育コースが企画されたのち、3月24日（月）にはノーベル賞受賞者のJohn B. Gurdon教授（ケンブリッジ大学）による多能性と細胞の



リプログラミンについての基調講演が行われ、本格的に年会のプログラムが開始された。Gurdon教授の講演を身近に聴けたことは有難かった。今回のSOT年会でのシンポジウムとワークショップの数は、それぞれ22、29個にのぼった。ちなみに第41回日本毒性学会学術年会でのシンポジウムとワークショップの数は、それぞれ21（加えてミニシンポジウムが4）、10個であるが、参加者数、一般講演やポスター発表、企業展示の数ではいずれもSOTの方が約3倍程度の規模になるのではないだろうか。

さて、例年、年会にあわせて種々の専門部会（Specialty Section: SS）の会合が通常火曜日ないし水曜日の夕方に開かれる。免疫毒性専門部会（ISS）の会合は、3月26日（水）の夕方6時から年会場の近くのSheraton DowntownホテルのValley of the Sunと呼ばれる部屋で行われた。何だか、日本の医薬品開発でアカデミアと企業の間にある死の谷に抗した部屋の名前のようにも思われた。この会合では、専門部会の年会費をもとに簡単な食べ物（無料）と飲み物（時に有料）が提供され、誰でも歓迎していただける。私も、免疫毒性研究に直接関わっていない北大の若い先生方や愛媛大の大学院生に専門部会の雰囲気を知ってもらうための声をかけた。通常は、ISSの1年間の活動を振り返り、私も一部の選考委員になったことのあるStudent Award、Postdoctoral Trainee Award、Best Paper of the Year Award、Outstanding Young Immunotoxicologist Award、Outstanding Senior Immunotoxicologist Award（新規）、HESI Immunotoxicology Young Investigator Travel Award、Vos Lifetime Career Achievement Awardなどの授賞式が行われる。

今年のISSの会合では、JSOTの最近の活動について紹介する機会をいただいた。昨年、私からこの提案をしたときには、ISSの部長であるDr. Gary R. Burleson（BRT-Burleson Research Technologies, Inc.）をはじめ他の委員からも趣旨を理解してもらえなかった。実は、ISS



と日本免疫毒性学会（JSIT）間のResearcher Exchange Programの一環で行われてきた合同シンポジウムの企画が、第50回SOT年会（2011年3月、サンフランシスコ）を最後に途絶えている。様々な要因があると思われるが、このままではJSITとのResearcher Exchange Programの活動も消滅するのではないかと危惧があった。今一度、ISSの人達にResearcher Exchange Programの活動、意義を周知していただきたいという意図があったのである。そこで、ISSの幹部とは電話会議を持ち、その旨を説明し承認いただいたという経緯がある。JSITから一部支援をいただき、ISSの会合のプログラムのなかで、最初に20分間ほど発表することになった。発表のなかでは、Researcher Exchange Programの仕組みを改めて紹介した。また、過去より未来志向で、大阪大学の吉岡靖男先生、千葉大学の山浦克典先生、川崎医科大学の大槻剛巳先生、国立環境研究所の岡村和幸先生からお借りしたスライドをもとに“Next Generation of Immunotoxicology Research in Japan”についてお話をいただいた。また、京都大学の高野裕久先生の研究室のお仕事も紹介させていただいた。また、9月11（木）～12日（金）に徳島で開催される第21回日本免疫毒性学会学術年会（年会長：姫野誠一郎先生）の案内をさせていただきつつ、ISSか



らJSITへの派遣も毎年確実に行われていることも示した。ユーモアもまじえて印象的な発表になったのだが、今後現実に新たな進展がおきるかどうかについては見極める必要があると考えている。何より、「免疫毒性学—未来図を探る」(第20回日本免疫毒性学会学術年会テーマ)ことから始め、「免疫毒性学研究の新たな一歩」(第21回日本免疫毒性学会学術年会テーマ)を踏み出す必要があると考えているのは、私だけではないようである。我々も、JSIT全体の課題として、このResearcher Exchange Programに取り組んでいただきたいと思いますのである。

編集後記

早くも2014年の夏を迎えようとしています。情報量の増大やコンプライアンスの強化などもあり仕事量は毎年増大していくように思われ、つい「忙しい」や「締め切り」が合言葉のようになってきました。このような状況の中で最近印象的な事がありました。我が免疫毒性学会事務局として会をささえ、他のいろいろな学会の要職にもつかれている大槻先生のエピソードです。他の学会のお話になりますが、5月末に大槻先生が年会長をされ衛生学会年会が岡山で開催されました。その懇親会の後半半分くらい(少し大げさかもしれませんが)、大槻先生withバンドメンバーの熱いライブでした。人一倍ご多忙の中、高いパフォーマンスを完成され熱唱される大槻先生は、おみごとでした。

学会年会の懇親会は、楽しい余興がある会や、いろいろな人に会いじっくりと話す場を提供する会など、年会長さんのカラーが発揮されるものと思います。今年の徳島の学会では、どのような懇親会になるのか楽しみです。あ、研究発表もちろん楽しみでした。

では、皆様、9月に徳島でお会いしましょう。

(KN記)

編集・発行：日本免疫毒性学会
発行日：平成26年6月

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
原稿送付先：keikon@nies.go.jp