

ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会：The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 13 No. 1 (通巻25号) 2008

目次

第15回日本免疫毒性学会学術大会のおしらせ (予告2).....	1
国立医薬品食品衛生研究所 澤田純一	
理事長退任にあたって.....	2
帝京大学薬学部 大沢基保	
理事長就任のご挨拶.....	3
国立医薬品食品衛生研究所 澤田純一	
アトピーとDEP	4
湯河原厚生年金病院 村中正治	
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」4 自然免疫からみた免疫毒性～微生物がとりもった 免疫毒性学への道～.....	8
国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部 杉山圭一	
第47回SOTに参加して	9
自治医科大学 香山不二雄	
第12,13,14回日本免疫毒性学会アンケート回答	10
English pages	12

第15回日本免疫毒性学会学術大会の おしらせ (予告2)

日本免疫毒性学会事務局からのメールや、演題募集のご案内等でもお知らせしておりますが、下記のように、9月11日(木)および12日(金)の両日に「第15回日本免疫毒性学会学術大会」を東京にて開催致します。宜しく、ご参加下さいますようお願い申し上げます。また、奮って演題の応募を頂きたく、あわせてお願い申し上げます。

なお、本学術大会の詳細につきましては、専用のホームページ (<http://jsit2008.umin.ne.jp/>) もご参照くださいますようお願い申し上げます。

会 期：平成20年9月11日(木)・12日(金)
会 場：タワーホール船堀 (小ホール他)
〒134-0091 東京都江戸川区船堀4-1-1
TEL：03-5676-2211(代) FAX：03-5676-2501
地下鉄都営新宿線「船堀」駅下車1分
テ ー マ：「免疫毒性研究の新展開」
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、日本薬学会、日本衛生学会
協 賛：日本トキシコロジー学会、日本毒性病理学会
演題登録及び参加登録：学術大会ホームページ (<http://jsit2008.umin.ne.jp/>) をご参照下さい。
年 会 長：澤田純一 (国立医薬品食品衛生研究所)
実行委員会：手島玲子、中村亮介、金沢由基子、筒井尚久、久田茂、大槻剛己
問 合 先：第15回日本免疫毒性学会学術大会事務局
〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1
国立医薬品食品衛生研究所内
年会長：澤田純一 (sawada@nihs.go.jp)
TEL：03-3700-9428
事務局：手島玲子 (rteshima@nihs.go.jp)
TEL：03-3700-1349
FAX：03-3700-7438
E-mail：jsit2008@nihs.go.jp
学術大会ホームページ：<http://jsit2008.umin.ne.jp/>

演題募集期間：平成20年5月20日(火)～6月30日(月)

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 (大会第1日目終了後、2階蓬莱)：
事前登録懇親会費 6,000円 (当日8,000円)
事前登録締切日：8月22日(金)

プログラム(予定)

9月11日(木) (第1日目)

9:00 受付開始
10:00 開会挨拶
10:05-10:45 年会長講演「遺伝子多型と抗がん剤の骨

	髄毒性」(国立医薬品食品衛生研究所 澤田純一)
10:50-11:35	一般演題
11:40-12:20	総会
12:30-13:15	ランチョンセミナー (チャールス リバーラボラトリーズ)
13:25-14:55	一般演題
15:00-17:00	シンポジウム「ナノ粒子の生体影響」
	(1) 産業用ナノ物質の健康影響評価について (広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所)
	(2) ナノ粒子のキャラクタリゼーションとラット肺における生体影響 (大神 明 産業医科大学 産業生態科学研究所)
	(3) ナノ粒子が呼吸器・血管系の脆弱状態へ及ぼす複合影響 (井上 健一郎、柳澤 利枝、小池 英子、高野 裕久 国立環境研究所)
	(4) ナノ粒子の皮膚暴露・皮膚浸透の可能性を考える (杉林 堅次 城西大学 薬学部)
17:05-18:05	招聘講演 “Immunotoxicology of innate immunity” (Prof. S. B. Pruet, Mississippi State Univ.)
18:30-20:30	懇親会
9月12日(金)(第2日目)	
8:40	受付開始
9:10-9:55	一般演題
10:00-12:00	シンポジウム「腸管免疫系とその調節」
	(1) レチノイドによる腸管免疫の制御 (岩田 誠 徳島文理大学 香川薬学部)
	(2) 腸管免疫を介したアレルギー-マウスの食物アレルギーモデルの確立- (新藤 智子 食品薬品安全センター 秦野研究所)
	(3) プロバイオティクス乳酸菌によるマクロファージの機能制御と免疫調節作用 (志田 寛 ヤクルト本社・中央研究所)
	(4) Mucosal immune dysfunction by the trichothecene mycotoxins (Prof. J. J. Pestka, Michigan State Univ.)
12:10-12:55	ランチョンセミナー (ハンティンドン ライフサイエンス)
13:05-13:50	一般演題

13:55-14:35	ポスター討論
14:40-15:25	教育講演「環境化学物質のイムノトキシコゲノミクス」(国立環境研究所 野原 恵子)
15:30-17:30	ワークショップ「医薬品の副次的免疫調節作用とアレルギー性を考える」
	(1) PPARアゴニストの免疫調節作用 (秋田大学医学部 植木 重治)
	(2) ドパミンの免疫調節作用 (産業医科大学 中野 和久)
	(3) 非RIによるLLNA法のバリデーション-試験概要- (国立医薬品食品衛生研究所 小島 肇)
	(4) 非RIによるLLNA法のバリデーション-データ解析- (京都大学大学院 大森 崇)
	(5) ICCVAM LLNA peer review 報告 (旭川医科大学 吉田 貴彦)
17:30-17:35	年会賞等受賞式
17:35-17:40	閉会の挨拶

理事長退任にあたって — 免疫毒性研究の新たな展開の期待 大沢 基保 (帝京大、(財)食品薬品安全センター)

前学会長の名倉 宏先生から2002年4月に会務を引き継ぎ、幹事会・理事会のまとめ役の職責に追われているうちに、早くも2期6年間が瞬く間に過ぎてしまいました。この度任期を終え、澤田純一理事長にバトンタッチすることができ、ほっとしているところです。しかし、この任期中、学会にどのような貢献ができたかと顧みますと、もっといろいろなことが出来たはずと反省することしきりです。

2007年大会(神戸)の総会の折に、簡単な総括を致しましたが、この任期中には学会の ①組織形成、②オープン化、③国際化を学会活動の当面の方針として、理事の皆様とともに運営にあたってきました。

①の組織形成については、運営委員会でのご提言をもとに学会の活力を支える組織基盤として評議員制を導入しました。あまり大きくない学会組織では、運営の中核となる理事に加えての評議員制は煩雑の感がありますが、学会活動の意識的な新陳代謝と若返りのために必要と考えています。今後は、会員-評議員-理事の間の意思疎通と流動性を促進すること、評議員諸氏に積極的な提言

や役割を委ねることが、学会のアクティビティを保つ上で望まれます。

②のオープン化については、風通しのよい学会をイメージして、学会の運営と活動を会員にオープンにすることを企図してきました。そのために、広報担当理事により、年会の折に会員諸氏のご意見を伺うアンケートを実施してきました。さらに、学会の情報を文書伝達から電子化するため、学会ホームページの開設と会員メールシステムの確立を図ってきました。電子化は年来の願いとして、代々の事務局担当理事の多大なご尽力を経て現事務局にて実現することができました。ImmunoTox Letterもホームページに掲載され、バックナンバーを含めてダウンロードすることが可能となりました。これらにより、会員諸氏への情報提供と会員相互の意見交換が円滑となり、学会の活動と内容が会員各人にとってより身近になり得たものと思います。ただし、当面の開設経費のため学会会計を窮屈なものにしてしまい、会計担当理事や新理事長にご苦勞をおかけすることが心残りです。ついては、会員諸氏には年度学会費の納入のお忘れなきことをお願いする次第です。

③の国際化については、本学会が免疫毒性研究の国際的な協力体制の窓口として実働できる体制をつくることでした。これに先行して、国際的な医薬品の免疫毒性試験ガイドライン作成の必要性から、厚生労働科学研究のICHプロジェクトに免疫毒性試験の研究班（澤田班）が組織されたが、その活動ではICH国際会議も含め本学会員が積極的な役割を果たしました。さらに、将来構想委員会の構想案にも、外国の研究者との交流を促進する提言が示されました。そのためには、英文ホームページの開設が必須でしたが、それもホームページ開設とともに何とかクリアでき、国際化の道筋を整えることができました。第12回大会（東京）以後、熱心な仲介を経て米国トキシコロジー学会（SOT）のImmunotoxicology Speciality Section（Director: Prof. Pruett）との間で、定期的に各例会に研究者を派遣することになり、にわかに交流が活発になってきました。また、Immunotoxicologyについての国際的な共同作業が必要なときには、学会がその窓口になる体勢も整ってきました。今後は、他の国々、とりわけアジアの研究者との交流促進が望まれています。

このように、理事並びに会員諸氏のご尽力により学会運営に関する所期の目標はおおむね達成されつつあります。今後は、このような状況を活用し、学会の活動が質と量の両面で充実していくことを期待しています。

免疫毒性研究には、従来の研究課題に加え、効率と

確度のよりよい試験法の開発（試験法のIn vitro化やHigh throughput化など）とハイリスク集団に対するTailor-made immunotoxicologyの展開、進歩の著しいバイオ環境（生物学的製剤、バイオ医薬品、バイオ食品、バイオ汚染物質など）やハイテク環境（ナノテク製品、新素材、電磁波など）に対する安全性評価の方法確立、増加しつつあるアレルギー疾患や自己免疫疾患の要因物質の解明と予防・治療法の開発…などなど、新たな課題が山積しており、本学会に対する期待は高い。これまでの任期を通して、本学会の形成と発展に微力ながら職責の一端を果たすことができ、新たな期待に対する学会の展開にバトンを引き継げる幸を感じています。この間における会員皆様のご協力、ご尽力にあらためて感謝申し上げます。

理事長就任のご挨拶

澤田 純一（国立医薬品食品衛生研究所）

メール等でもご挨拶申しあげましたが、4月より、日本免疫毒性学会の理事長を務めさせていただいております。

本学会は平成6年（1994年）に免疫毒性研究会として発足し、平成13年（2001年）、日本免疫毒性学会と改称され、現在に至っております。発足以来、名倉宏先生、大沢基保先生が理事長を務められ、現在の学会の体制を整えられました。その間、日本の免疫毒性学の発展のため大きな貢献をなされました。その後を引き継ぐ者として、重責を感じておりますが、本学会のさらなる発展のため尽力させて頂きたいと思っております。

本学会は、基礎、臨床、環境、産業衛生、製薬、化粧品、食品、等々、多彩な分野の対象物質に関する免疫毒性を、医学、薬学、理工学、農学などの広い領域に亘る研究者が参加して議論しうる特色ある学術団体であります。現在は、古典的な免疫毒性（免疫抑制）に加えまして、自己免疫を含めた過剰免疫亢進、アレルギーも重要な研究対象となっております。昨今のトキシコロジーの分野では、新しい研究手法としてのオミクスやエピジェネティクス、ハイリスクグループ、ナノ粒子で代表される新開発素材の生体影響、生態学的影響（環境影響）、等が話題に上っておりますが、免疫毒性学の領域でも引き続き取り上げてゆく必要がある課題と思われます。このような新たな課題に取り組むに当たり、異分野の研究者の間の忌憚のない意見交換ができる（学際的な）場としての本

学会の役割は非常に大きいと思われまます。免疫毒性学の新たな発展に貢献しうる学会になるよう努めたいと思っておりますが、会員の皆様におかれましても、積極的なご参加を宜しくお願い申し上げます。

本年は、理事長と同時に、第15回学術大会の年会長も兼ねております。9月11日(木)・12日(金)にタワーホール船堀にて開催されます大会へのご参加の方も宜しくお願い申し上げます。本号の学術大会の予告にありますように、学術大会ホームページ(<http://jsit2008.umin.ne.jp/>)に、逐次、最新情報を追加しておりますので、ご活用頂ければ幸いです。

アトピーとDEP

村中 正治 (湯河原厚生年金病院)

鈴木 修二 (高島屋診療所)

山口 正雄 (東大医アレルギー・
リウマチ内科)

はじめに

1984年、筆者がディーゼル車の排出ガス中に含まれる微粒子Diesel-exhaust particulate (DEP) に着目し、DEPのIgE抗体産生に関するアジュバント活性の検討を開始するようになったいきさつをエッセイ風にまとめる。

アトピーとは、臨床的には、環境中に普通にみられるアレルゲンに対するIgE抗体のhigh responderを指す。臨床疫学的に先進諸国でのアトピー素質の保有率は10%とされてきた。またアジュバント (adjuvant) とは抗原と混合して生体に投与されたとき、その抗原に対する免疫反応を非特異的に増強する作用を持つ物質を指す。

筆者は東大医学部物療内科 (現在のアレルギー・リウマチ内科) に在職中、とくに1960年以来、薬物アレルギーのなかでも薬物起因性アナフィラキシーおよび薬物起因性血液疾患の機序解明の研究にたずさわってきた。当時のことを振り返ったとき、アトピーとDEPのいずれかあるいはその両者の関連について強い関心を持つようになったきっかけとして以下のことがあげられる。それらは、

- ①ACTH-Zの筋注が継続的に行われていた気管支喘息あるいは関節リウマチの (RA) の症例にしばしばみられる皮内反応の陽転化、ときに発生するショック (1965)。
- ②ヒトのペニシリンショックと同じくペニシリンG単

独の注射でアナフィラキシー反応を惹起する感作モデルモット・マウスの開発およびその作製に用いたアジュバント物質の選択 (1976)。

- ③ある肺結核の患者から切除した肺組織のスタンプ標本上 (ギムザ染色) 認められた、黒色の微粒子を大量に取り込んだ大型マクロファージ様細胞の集団 (1958) である。以下それらについて説明する。

1. ACTH-Z 製剤に対するIgE抗体の産生

1950年代から1960年前半にかけて、ブタ脳下垂体由来副腎皮質刺激ホルモン製剤であるACTH-Zが日本でアレルギー性疾患やRAの治療にひろく用いられた時代があった。ACTH製剤にはACTH-PlainとACTH-Zの2種類があった。前者は同製剤の水溶液で副腎皮質機能の検査に用いられた。後者は同剤の垂鉛水性懸濁液でlong-actingの形で筋注され治療に用いられたが、やがて同剤の注射直後にショック症状が誘発される症例が報告されるようになった。

何人かのショック症例についてACTH Plainの生理食塩水希釈液を用いた皮内テストを実施しているうち、ショックの本態はブタ脳下垂体に対するIgE抗体由来のアナフィラキシー反応であり、それらの症例は同剤の1:1000以上の希釈液でも皮内反応が陽性を示すことが判明し、同時にACTH-Zの注射を受けてもアレルギー副作用はおこしていない症例でも、ACTH-Plainの1:10希釈液を用いた皮内テストは高率に陽転していることが明らかになった。

この知見にもとづいて、ACTH plainの1:10希釈液による皮内テストが陰性のアトピー性喘息15例、非アトピー性喘息10例、RA 24例および軽症関節症10例についてACTH-Z製剤の20単位を週一回筋注し、皮内反応の陽転過程を検討した結果をFig. 1にまとめた。繰り返す筋注という非生理的な条件下での感作で、アトピー性喘息症例はその90%が、それ以上は同薬の筋注は続けられない状態にまで感作された反面、非アトピー性喘息やRA症例も繰り返されたACTH-Zの筋注でIgE抗体を産生する免疫応答性はもっていることが示された¹⁾。

大気中から吸入され気道粘膜を通じて接触する各種のアレルゲンに対してはIgE抗体を産生していない非アトピー性喘息症例が、筋注という非生理的なルートを経て繰り返し体内に入ったACTH-Zに対しては、ときにはアナフィラキシー反応を誘発するほどのIgE抗体の応答を示すようになる機序としては、ブタ由来の生物製剤の抗原性の強さか、それが体内に入るルートの違いか、それとも垂鉛水溶液中に懸濁されlong-actingとなったACTH

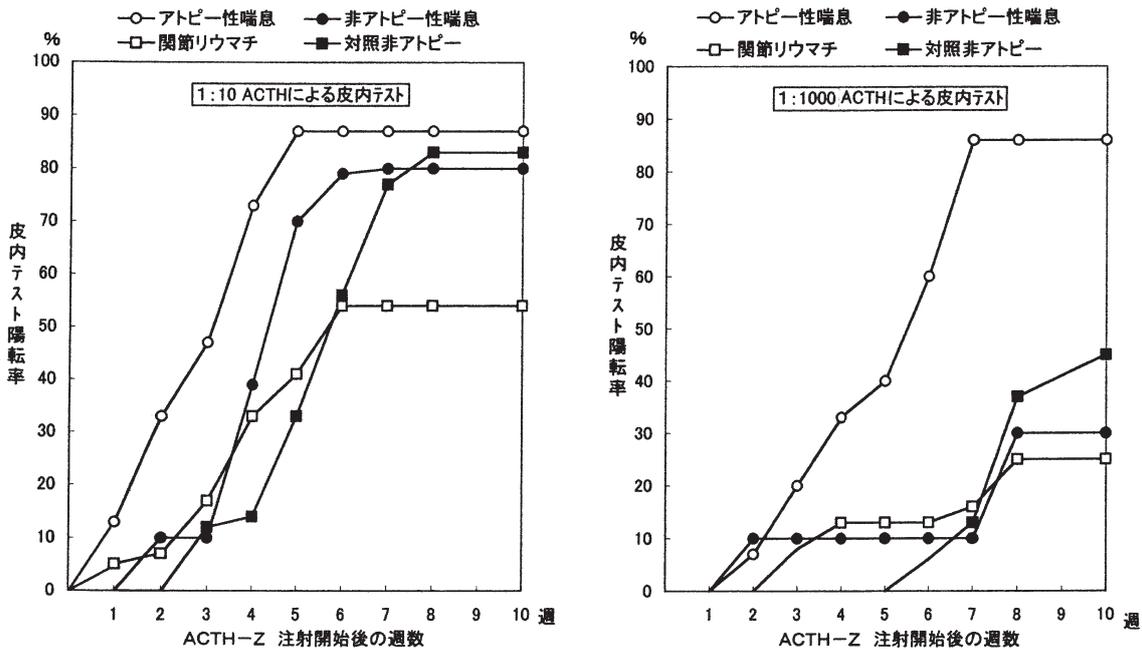


Fig.1 ACTH-Z製剤の週1回連続投与に伴うACTH製剤希釈液による皮内テストの陽転過程

製剤にIgE抗体の産生を亢めるアジュバント類似の作用が備わったのか、それは判らなかった。しかしヒトは遺伝的に規定されたアトピー素質をもっていないくても、何らかの刺激でIgE抗体を産生させる潜在能力は保有していることをこのデータは示していると判断された。

2. ペニシリンアナフィラキシーの動物モデルの作製

1960年代にペニシリンG (PCG) によるアレルギー反応における抗原決定基には、PCG が蛋白と結合するとき形成されるベンジルペニシロイル (BPO) 基と、PCGそのものあるいはその代謝物であるベンジルペニシロン酸およびベンジルペニロ酸など2つのグループがあることが判明していた。後者はPCGによるアナフィラキシー反応に関与する抗原決定基 (エピトープ) であり、BPO基はそれ以外の型のPCGアレルギーにおけるエピトープにあたる。

ペニシリンアナフィラキシーの最大の問題点は、免疫化学的には一価のハプテンで、それ自身はアナフィラキシー惹起能をもたないはずのPCGそのものの注射で何故アナフィラキシーが惹起されるのかとの疑問であった。

Levinelは1970~1971年にかけて、マウス、モルモットのペニシリンによる感作方法を工夫し、いずれについても抗BPO IgE抗体の作製に成功している。しかしその様な抗体を産生したモルモット、マウスにおいてもPCG単独の投与でアナフィラキシー反応の惹起は成功していない。

1972年から1984年にかけて筆者、鈴木、小泉、松尾、石田は、PCGをはじめとする β -ラクタム系抗生剤の常用量の投与でアナフィラキシー反応の惹起が可能な動物モデルの作製を目的として、抗原であるBPO-蛋白、アジュバント物質、免疫動物、免疫方法などについて改良をこころみた。実験動物としてはHartley-strain, outbreed guinea pig, およびFemale inbred BDF1 miceを用いた。その結果PCGそのものの投与で全身性アナフィラキシーが惹起される、あるいはそのモルモットから作製した気管鎖にin vitroでPCG製剤を加えると収縮が発生する感作モルモットの作製が可能となった^{2,3)}。またマウスについてもPCGと反応して受身局所アナフィラキシー反応 (PCA) を惹起させるIgE抗体を産生する感作マウスの作製が可能となった⁴⁾。

免疫法のなかでPCG製剤単独の投与でアナフィラキシー反応を惹起させるキーポイントとなったと判断された改良点は、両動物について免疫原の担体としてはIgE産生能の高い回虫エキス (AS) を用い、担体蛋白1mg相当に結合するBPO-ハプテン数を少なくしたこと、アジュバントとしては室温でゲルの状態を長く保持できる水酸化アルミニウムゲル (alum gel) を用いたことである。またマウスについてはBPO-ASの初回感作の4時間前に百日咳ワクチン (2×10^9) を腹腔内に投与し、全採血2週間前の最終感作直前にレントゲン200Rの全身照射を行った場合に高い抗体値の抗PCG IgE抗体が産生されている。注目されたのは、alum gelの代わりに吸着力の強い活性炭と混じたBPO-ASを投与した場合にマウスで

抗PCG IgE抗体が産生される率がより高かったことである⁵⁾。

PCG製剤の負荷でアナフィラキシー反応が惹起された場合、次の問題は、真の惹起原となったのがPCGそのものであるのか、あるいはそのPCG製剤中に微量含まれている高分子の夾雑物 (macromolecular impurities, MMI) によるものであるかの判定であるが、筆者らの方法で作製された感作モルモットにおけるアナフィラキシー惹起原はPCG製剤のセファデックスG-10による分画上MMI中に含まれていた。一方、上記の方法で過免疫された感作マウスではMMIを含まない合成ベンジルペニシリンの投与でPCA反応が誘発された。この免疫化学上は1価のハプテンであり蛋白との結合性はない合成ベンジルペニシリンおよびその誘導化学物質は共同研究者の武田製薬上野逸夫博士が合成した⁶⁾。

3. DEPのアジュバント活性

筆者等が日本におけるアレルギー性疾患と大気中の浮遊粒子状物質 (SPM) の主成分であるDEPとの関連性に注目した直接の動機は、ペニシリンショックの動物モデルをつくる過程で、alum gel以上に吸着力がよい活性炭にもマウスがペニシリンに対するIgE抗体をつくるのを助長するアジュバント様作用が認められたことによる^{5),7)}。活性炭は武田薬品工業(株)のShirasagi-Zを用いた。

こころみに精製分離したスギアレルゲン溶液 (蛋白として10ng/ml) にDEP10mgを混和1分間振盪後、遠心して得た上清のスギアレルゲンとしての活性をスギ花粉アレルギー症例の皮内テストで測定した場合、DEPを加えなかった場合に比してその力価は1/1000以下に減っていた⁸⁾。

東京都の公害関係の職場に勤務されていた石黒辰吉氏および福岡県衛生部公害センターの常盤 寛氏の紹介で入手した、スタンダードの方法で作製されたDEPを用いたそれまでの実験の追試結果はほぼ同じであった。以後の実験に用いたのはすべてスタンダードの方法で作成された同一のDEPである。

Fig. 2はDEPの走査顕微鏡像で、科学技術庁 無機材料研究所 大橋晴夫氏の撮影による。

Fig. 3は、マウスの腹腔内にスギアレルゲンの蛋白量として1.0あるいは10 μ gとDEP 2mgを混じて繰り返し注射した時のスギアレルゲンに対するIgE抗体の産生状況を示したものである⁸⁾。Takafujiは卵白アルブミン(OA) 0.25 μ gをDEP1 μ gとともにマウス鼻孔内に3回投与し抗OA IgE抗体の産生を認めている⁹⁾。

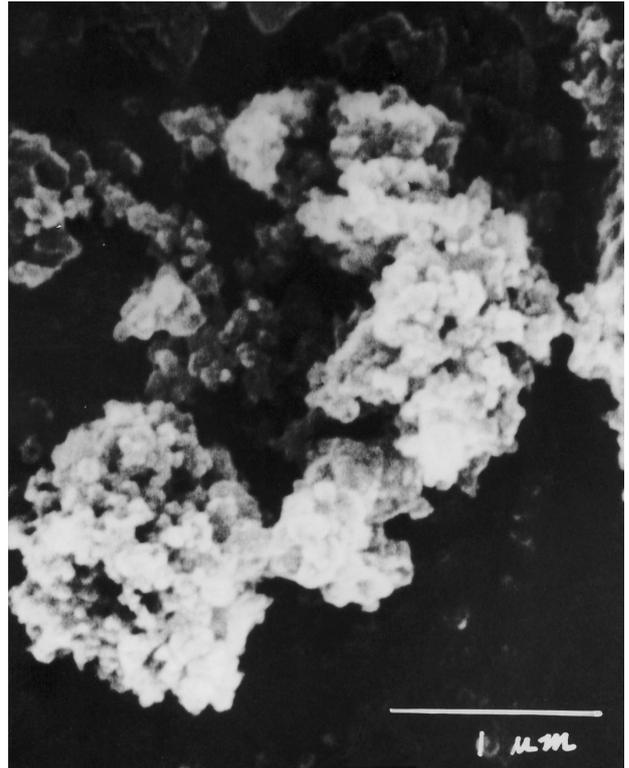


Fig.2 ディーゼル排出微粒子の走査電顕写真像 (30,000倍)

4. まとめ

スギ花粉症はIgE依存性のアレルギー性疾患といわれる。1964年その症例の存在が報告されて以来急増を続け、10%といわれるアトピー素質の保有率をはるかに超すに至っている。1960年以降のスギ造林面積の増加に伴うスギ花粉飛散数の増加だけでは説明できない疫学調査成績も相次いで報告されている。

筆者は長年たずさわってきた即時型薬物アレルギーの研究を通じて、アトピー素質以外にIgE抗体の産生には2つの因子がとくに大切であることに思い至った。1つは抗原物質が生体内に到達する経路であり、他の1つはIgE抗体の産生を高めるアジュバント物質の役割である。ACTH-Z製剤20単位を週一回繰り返し筋注することにより非アトピー喘息、関節リウマチ患者に高率にIgE抗体の産生を認めた。またalum gel、あるいは、活性炭をアジュバントとして作製した感作マウスモデル、すなわち、市販のPCG製剤の皮内注射によりPCA反応を惹起させるマウスモデルができた。このモデルを用いて、スギ花粉主要抗原 (JCPA) を抗原とし、物体表面積が大きく、主成分は炭素であるという点で活性炭と共通点がある、大気中に存在するディーゼル排出微粒子 (DEP) をアジュバントとしても感作が成立すること、さらに、鼻腔内投与という経路で与えられた抗原に対してもDEPがアジュバント作用を持つことも確認できた。この確認は、純粋な

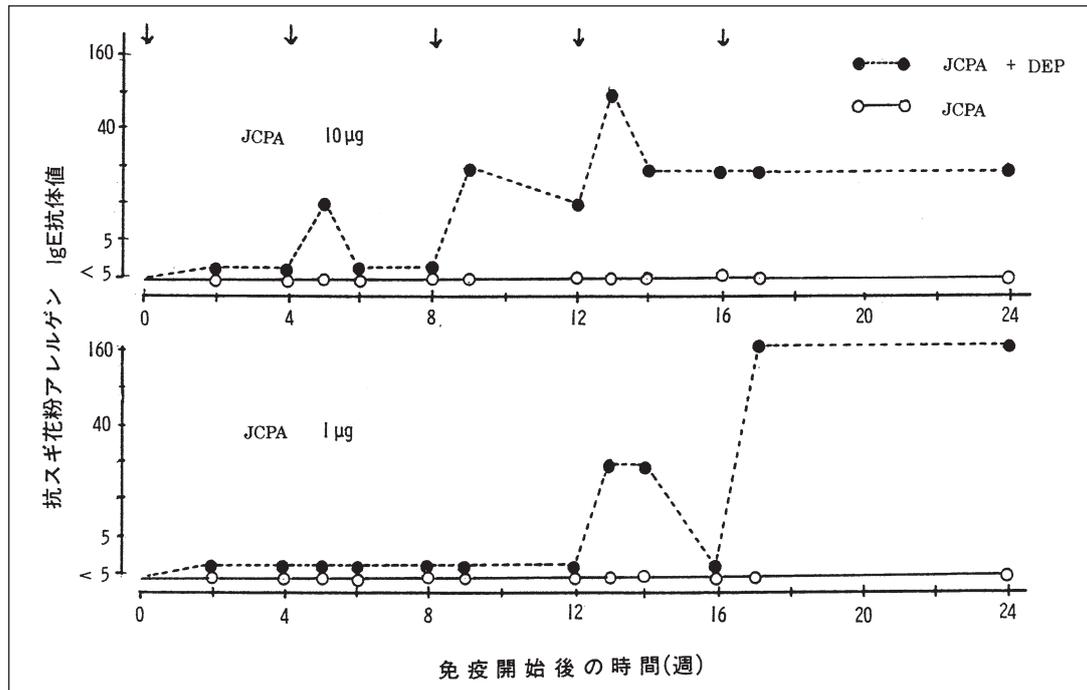


Fig.3 スギ花粉アレルゲン (JCPA) をマウス腹腔内に投与したときのディーゼル微粒子 (DEP) のIgE抗体産生補助効果

IgE依存性アレルギー性疾患であるスギ花粉症の保有率が急激に増加し、アトピー素質の保有率をはるかに超えたことへの説明に寄与している¹⁰⁾。

5. 文献

- 1) Muranaka M, Okumura H, et al. Immunologic responses to an adrenocorticotrophic hormone preparation in bronchial asthma and rheumatoid arthritis. *J Allergy* 1970; 46: 138-49.
- 2) Muranaka M, Igarashi H, et al. Elicitation of homologous passive cutaneous anaphylactic reactions by a benzylpenicillin preparation. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54: 329-38.
- 3) Muranaka M, Suzuki S, et al. Benzylpenicillin preparations can evoke a systemic anaphylactic reaction in guinea pigs. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62: 276-82.
- 4) 村中正治, 鈴木修二, 他. マウスにおけるPcG-derived minor antigenic determinantに対するIgE型抗体の産生. *日本免疫学会総会記録* 1980; 10: 337-38.
- 5) 村中正治, 高藤 繁, 他. ディーゼル排出微粒子のアジュバント作用. 寺道由晃, 古庄巻史編 喘息はなぜ増えているか. *国際医学出版* 1987 pp. 41-52.
- 6) Ueno H, Nishikawa M, Suzuki S, and Muranaka M. Eliciting IgE-mediated passive cutaneous anaphylactic reaction by synthetic D-benzylpenilloic acid analogs. *Molecular Immunology* 1984; 21: 37-42.
- 7) 村中正治, 田所憲治, 木野稔也, 鈴木修二. 単純化学物質の免疫原性におよぼすAl(OH)₃, Activated carbon, SilicaおよびBordetella pertussis のadjuvant効果の検討. *日本免疫学会総会記録* 1985; 15: 68.
- 8) Muranaka M, Suzuki S, et al. Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 616-623.
- 9) Takafuji S, Suzuki S, et al. Diesel-exhaust particulates inoculated by the intranasal route have an adjuvant activity for IgE production in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 639-45.
- 10) 鈴木修二. 大気中の浮遊粒子状物質とスギ花粉アレルギー 科学 岩波出版 1991; 61: 88-92.

シリーズ「免疫毒性研究の若い力」4

自然免疫からみた免疫毒性 ～微生物がとりもった免疫毒性学への道～

杉山 圭一（国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部）

この度は「ImmunoTox Letter」というわが国の免疫毒性研究を主導されている日本免疫毒性学会の機関紙に執筆する機会を頂いたことにまずは厚くお礼申し上げます。免疫学全般を網羅し免疫反応に及ぼす毒性を多角的でなおかつ詳細に研究したうえで、世界的にもその対策が求められている各種免疫疾患の対策まで研究範疇とする本学会の方向性を考えますと、これから自身の研究概要を記すことに躊躇する気持ちを禁じませんが、微力ながらも免疫毒性研究の発展に貢献することがあればと思います。駄文ではございますが述べてみることに致します。

京都において指導教官をはじめ多くの先生方のご指導を賜り、晴れて博士号の学位を取得したのが2000年の春でした。当時の研究テーマは真核微生物である出芽酵母をモデルとしたストレス応答機構についてであり、特に抗酸化物質であるグルタチオンのde novo合成系に焦点をあて、ストレス応答機構を研究させて頂きました。

学位授与と同時に博士課程を修了したのちは、某化学会社の系列会社において製薬に関わる研究に携われる機会を得、素晴らしい上司と同僚に恵まれ、製薬の「いろは」を体感することができました。実際には生物製剤も視野に入れたスクリーニング系の開発がその主な使命でありました。この時期に経験できたことは、以降の研究テーマにおいて図らずもそれまでの自身の研究経歴では得られなかった高等真核生物に対する素養を習得する貴重な機会となりました。

その後、現在の所属となります国立医薬品食品衛生研究所に入所し衛生微生物部に配属されることとなりましたが、このことが自身が「免疫毒性学」に関わることとなる契機となりました。棚元憲一郎長（当時）ならびに室井正志第一室長から提示頂いた当初の研究課題は「内分泌かく乱物質のマクロファージに及ぼす影響」について検討することでありました。内分泌系と免疫系が多くサイトカイン・受容体をシェアしていることから、内分泌系かく乱物質が免疫系に及ぼす影響については当時からその健康被害が危惧されていました。また、四塩化炭素等、ある種の化学物質が細菌内毒素（エンドトキシン）の致死性を大幅に増幅する事実は、内分泌かく乱物質によっては感染免疫への影響が極めて甚大なものとなる可能性を示していました。マクロファージは各種微

生物構成成分を認識するいわゆるToll-like receptor (TLR)を発現し、生体が病原微生物に感染した場合にTLRはその後の各種免疫反応を惹起するトリガーとなり、炎症性サイトカインの産生を誘導し感染防御に関わることは既にご存知の通りかと思えます。同時に、近年その後成立する獲得免疫に対してもTLRに端を発するこの自然免疫系の活性化が関与しているとの報告があり、内分泌かく乱物質が自然免疫系に与える影響を検討することは同観点からも極めて重要であることが伺えました。本研究はその後、in vitroの結果を踏まえ行った動物実験において、農薬の一部がエンドトキシンによる毒性を著しく増強することを報告するに至る研究成果を上げました。この研究に参画させて頂いたことを皮切りに、自然免疫系に及ぼす各種成分の影響について研究することが始まっていくこととなりました。

当時は、大阪大学微生物学病研究所の教授、審良静男先生らのグループにより、それまで不明であったグラム陰性細菌の外膜構成成分であるエンドトキシンの受容体がTLR4であることを分子レベルで同定されて数年という時期でもありました。エンドトキシン、物質名lipopolisaccharide (LPS)は他の微生物構成成分と比較しても少量でマクロファージを活性化することが知られております。さらに、ほぼ全てのグラム陰性細菌が同成分を有していることから、細菌が生体内に浸襲し過剰かつ無秩序なTNF- α 等の炎症性サイトカインを産生することにより誘発される敗血症の主要な原因分子としてその対策が求められていました。しかし、同疾患に対して衆目の一致した有効な治療薬は乏しく、その開発および上市が切望されているというのが実状でした。衛生微生物学的見地から勿論LPSの医薬品等へのコンタミネーションは厚生労働行政上重要な検討課題であり、その延長線上に位置するTLR4のLPSの認識機構の分子メカニズムの解析は急務でありました。その一連の研究において、当方が行った研究から予想外にもTLR4シグナル阻害性ペプチドの同定という結果を得ることとなりました。この点についてもう少し詳しくご説明しますと、ヒトTLR4の細胞外ドメインを出芽酵母に強制発現させ、これをベイトに相互作用するペプチドをいわゆるYeast Two-hybridによりスクリーニングすることで得られたペプチドのうち、明確にLPS刺激を阻害するペプチドを幸いにも1つ得ることができたのが本研究の原点でありました。TLR4と相互作用するアダプター分子もしくはドメイン探索という当初の目的から逸脱は致しましたが、こちらの結果は、敗血症治療薬の新規リードコンパウンドとしての位置付けでのヒューマンサイエンス振興財団からの特許申請

と、それに引き続き三菱化学生命科学研究所名誉所長の今堀和友先生が主催されておられますフォーラムの招待講演と過分の評価を頂くことのできた研究テーマとなりました。

現在の衛生微生物部部長の小西良子先生からカビが産生する毒素、いわゆるマイコトキシンの免疫毒性について研究するようお誘いを受けたのは2007年の2月、上述しました経験を糧に新たなテーマへの船出の汽笛でありました。穀類、なかでも小麦を汚染するフザリウム属の真菌が産生するマイコトキシンであるデオキシニバレノールは、その毒性として免疫毒性を有することは以前から知られておりました。また同マイコトキシンによる易感染性についても指摘されていましたが、それら毒性の発現メカニズムについては明確な答えを導くにはデータが不足していました。当然、感染防御に影響を及ぼす事実からは、その毒性として自然免疫系への影響を検討するのは自然のながれでありました。その結果、LPSにより刺激したマウスマクロファージ様細胞において産生されるNOの合成をデオキシニバレノールが濃度依存的に抑制すること、またその抑制がNO合成を触媒する誘導型NO合成酵素 (iNOS) の転写抑制に起因することを見出すことができました。同時にiNOS転写誘導に関わる転写因子であるNF- κ Bの活性化やIFN- β の発現もデオキシニバレノールが阻害したことから、デオキシニバレノールによるこれら一連の抑制作用はTLR4から転写因子NF- κ Bに至るシグナル伝達系にその作用点を有する可能性が示唆されました。わが国を含む東アジア諸国でデオキシニバレノールと共に小麦への共汚染が認められる構造類縁体のニバレノールについても既に同様の結果を得ております。

ここまでご紹介させて頂いたとおり自身の研究経歴を振り返りますと、一見「人間万事塞翁が馬」のようにも思えますが、学位を頂いたときから今日に至るまで、対象、目的こそ違え、「微生物」に関わるテーマで研究してきたことがその背景にあると理解しています。そのなかでめぐり逢えました免疫毒性については、今後も自然免疫を軸に研究を進めていくことが出来ればと考えております。

末筆となりましたが、今後自身の研究を通じて免疫毒性学会のさらなるご発展に少しでも寄与できるよう努力して参る所存でございますので、皆様方のご指導ご鞭撻の程をこの紙面をお借りしてお願い申し上げます。

第47回SOTに参加して

香山不二雄 (自治医科大学)

米国ワシントン州シアトルにて、2008年3月16日から20日まで開催されたSociety of Toxicologyの年大会に参加した。今回は、Immunotoxicology Speciality Section (ISS)で、日本の免疫毒性学の話題として、日本免疫毒性学会の経緯に関して発表を行った。私のNIEHS留学中の写真から始まり、帰国後、名倉先生、大沢先生を中心に、研究会がスタートし、その後、学会となったことや、免疫毒性検査法の多施設間での共同研究などを紹介し、現在の研究の主要なテーマなどに関して報告した (Fig. 1)。一応に、本会の会員数の多さと、歴史の長さ、研究テーマの共通していることに、メンバーは驚いていた。それ以外には、Dr. Henke van LoverenへのVos賞の贈呈と講演、Graduate Student 賞、ベスト論文賞などの発表と贈呈があった (Fig. 2)。

ISSには、米国に並び欧州からも研究者が訪れており、全部で100名弱の人数であった。また、韓国のCatholic



Fig. 1 ISSでの発表風景



Fig. 2 ISSのpresident Prof. Pruetと共に

University of DaeguのDr. Heo Yongも参加しており、韓国の免疫毒性研究者が今後の連携をしたいということであった。早速、今年の免疫毒性学会の案内を送ることとした。

このISSの開催前に、コミッティー・ミーティングに参加し、年間の計画などが話し合われた。Journal of Immunotoxicologyの出版予定と、PubMedへの掲載が了承されたということが報告された。私からのお願いとして、3月中旬から下旬に開催されるSOTの時期は、日本人には会計年度末と卒業式などの行事と重なり、大変参加しにくいので、出来れば、以前7月にバージニアビーチで行っていたような、immunotoxicology summer sessionなどを開催してくれないかをお願いしたが、SOTからの旅費サポートなどの予算は、SOTの開催時期にしか使用できないという理由で、夏期には不可能であるということであった。今後とも、本会とISSとの協力関係が必要であり、人の交流をして、Journal of Immunotoxicologyに投稿していただくようにということであった。PubMedで検索可能になれば、投稿数に弾みが付いて増加すると思われるので、日本からもたくさん投稿するように、私からもお願いしたい。

本会議でもっとも興味深かったのは、US E.P.AのDr. Bob Luebkeが司会をしたRound Table Sessionの“Immunotoxicity Testing: Should Elevated Antibody Responses be interpreted as an Indicator of Immunotoxicological Hazard?”であった。EPAの新しい農薬に関する免疫毒性評価手法に、SRBC免疫による抗体産生の抑制を使用するように定められた。しかし、ある種の農薬や化学物質などで抗SRBC抗体産生が増加するものがあり、抑制だけを検出する免疫毒性でいいのかとする議論は、それぞれの参加者の発言に本音が見え隠れして、大変エキサイティングであった。

学会の番外編として、イチロー、城島の活躍するマリナーズの本拠地である、セーフコ球場を訪れ、記念撮影とマリナーズグッズをゲットすることはぬかりなく行った (Fig.3)。3月はシーズンオフであり、イチローは日本にいる頃である。球場の目の前にあるピラミッドという名のパブで、日本から来た参加者と交流を深めた。シアトルは、マイクロ・ブルーワリー発祥の地であり、勿論ピラミッドも小規模の醸造施設を店内に持ち、できたての個性あふれるビールを飲むことが出来た。

2009年のSOTは3月15日から19日まで、ボルチモアにて開催される予定である。Immunotoxicology Speciality Sectionからのシンポジウムを提案し、野原恵子先生が中心となり、一つのセッションを担当する予定である。来



Fig.3 セーフコ・フィールドの前にて

年は番外編も含め、この領域の最も刺激的な学会に、日本からも多くのトキシコロジストが参加されることをお勧めいたします。

日本免疫毒性学会年会アンケート回答 Q & A

12-14回学術大会時に寄せられましたアンケートのうち、質問事項につきまして運営委員会で討議した結果をご報告します。

Q：未納者は発表時に清算はいかがでしょうか？

A：現在、学術大会開催時に事務局よりデスクを設けてそのように対応しています。

Q：ImmunoTox Letterが誰でも読めてしまいますが、これはよいのでしょうか？

A：会員としての特典として会員でないと閲覧できないようにすることが良いとの意見も出されました。しかし、科学全般の動きとして、公的な活動と捉えた場合に、情報公開の方向にむいていることも否めず、学術大会案内と参加の質の高さに特典を鑑みて、現状では現行のまま経過を観察することで意見の集約をみました。

Q：代替法学会やtoxicology学会などのジョイント開催を検討してはどうでしょうか。

Q：トキシコロジー学会と共催して会員増をねらってみてはいかがでしょう。

A：本学会より規模の大きな学会と同時に行うと吸収されてしまう可能性があること、本学会は小規模なりに密度の濃い内容が発表され深い討論がなされるなど、単独開催の利点があるという意見が述べられ、今後共通なテーマや毒性連合会のような機会があれば、ジョイントも考慮してもよいが、現時点では積極的には行動しないことが確認されました。

Q：もう少し免疫の基礎的なシンポジウムがあっても良いのでは？

A：各年会長にお願いしております。

Q：総会参加者を増やすために、ランチョン総会というのはどうでしょうか。

A：スポンサーが見つければ可能です。

Q：ImmunoTox Letterは郵送するかももう少し分かりやすいe-mailのほうがよいのではないのでしょうか。

A：すでに実行されています。

Q：以前（研究会？の頃か不明）実施されていた共同研究などをする予定はないのですか？

A：現在、試験法委員会において、製薬企業や受託試験機関の研究所の会員等を募って、新たな研究課題を設定していくことで、意見の集約をみました。

Q：学術雑誌（学会誌）は発行されないのでしょうか。

Q：雑誌があれば（どれかとタイアップ？）

Q：ImmunoTox Letterを将来の目標として雑誌に出来ないのでしょうか？

A：編集委員会でも話し合っておりますが、まずImmunoTox Letterを充実させ、その後に検討するという方針です。タイアップではないが、米国のJournal of Immunotoxicologyへの論文投稿を薦めています。

編集後記

日本免疫毒性学会は、大沢基保先生から澤田純一先生に理事長のバトンが渡され、また新たな飛躍が期待されます。前号よりImmunoTox LetterもEnglish pageをもうけて国内の外国人研究者はもとより国外の研究者にも日本免疫毒性学会をアピールし、より国際化を打ち出して活性化しようという試みで始めました。また、これまでの3回の年会でのアンケートに寄せられました質問につきまして、まとめた回答の形で運営委員会での議論を掲載しました。会員の皆様からのご意見、新たなご提案をお待ちしております。
(H.F記)

編集・発行：日本免疫毒性学会

発行日：平成20年6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

原稿送付先：fujimaki@nies.go.jp