

# ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会:The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 18 No. 1 (通巻35号) 2013

## 目次

第20回日本免疫毒性学会学術大会のお知らせ (予告2) .....	1
東海大学医学部 坂部 貢	
日本免疫毒性学会20周年記念 免疫毒性研究の温故知新 —免疫毒性学会の発足経過と20周年への提言— .....	2
(財)食品薬品安全センター 秦野研究所 大沢 基保	
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」11 先生方との出会い .....	9
東京慈恵会医科大学環境保健医学講座 木戸 尊將	
新評議員より .....	10
株式会社新日本科学安全性研究所 高橋 義博	
免疫毒性試験に関するガイドライン等の情報 (2012年6月～2013年5月) .....	10
The Society of Toxicology (SOT) 52 <sup>nd</sup> Annual Meeting 第52回米国毒性学会のおもいで .....	11
川崎医科大学衛生学 李 順姫	
English pages .....	13

## 第20回日本免疫毒性学会 学術大会のお知らせ (予告2)

9月12日(木)および13日(金)の両日に「第10回日本免疫毒性学会学術大会」を東海大学代々木キャンパス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いお願い申し上げます。

会 期：2013年(平成25年)9月12日(木)～13日(金)  
会 場：東海大学代々木キャンパス 4号館・講堂  
(〒151-8677 東京都渋谷区富ヶ谷2-28-4)  
<http://www.u-tokai.ac.jp/about/campus/yoyogi/>  
テ ー マ：免疫毒性学—未来図を探る  
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：日本衛生学会、日本臨床環境医学会

演題・参加に関する情報：学術大会ホームページ  
(<http://www.jsit2013.com>)

年 会 長：坂部 貢 (東海大学医学部基礎医学系生体構造機能学領域・教授)

事 務 局：第20回日本免疫毒性学会事務局  
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143  
東海大学医学部基礎医学系  
生体構造機能学領域内  
第20回日本免疫毒性学会学術大会事務局  
担当：寺山隼人  
TEL：0463-93-1121 (内線2513/2514)  
FAX：0463-92-7440  
E-mail：jsit20@tsc.u-tokai.ac.jp

演題募集期間：2013年6月3日(月)～7月19日(金)

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、キャンパス内食堂にて開催  
懇親会参加費：事前登録6,000円(当日8,000円)

事前参加登録締切日：8月9日(金)

## プログラム (予定)

### ■ 9月12日 (第一日目)

#### ●第20回記念講演シンポジウム

テーマ：「免疫毒性学の今後の発展戦略」

#### ●教育講演1：

「免疫細胞の機能・分化のエピジェネティクス—免疫毒性学的側面から」

#### ●ランチョンセミナー1

#### ●一般演題 口頭 ポスター

#### ●懇親会 キャンパス内食堂

#### ●受賞講演

### ■ 9月13日 (第二日目)

#### ●教育講演2：

「免疫器官の発生・分化におけるNotch/NotchL系の高次機能解析」

#### ●ランチョンセミナー2

#### ●学生・若手セッション (口頭)

#### ●一般演題 (口頭)、ポスター (討論)

#### ●試験法ワークショップ

#### ●授賞式 「年会賞」、「学生・若手優秀発表賞」

# 日本免疫毒性学会20周年記念

## 免疫毒性研究の温故知新

### —免疫毒性学会の発足経過と20周年への提言

大沢 基保

((財)食品薬品安全センター-秦野研究所)

2012年の日本免疫毒性学会第19回大会で、上記表題について学会員諸氏に話す機会をいただいた。歴史としてはまだ浅いが、日本の免疫毒性研究母体である学会とその前身の研究会の発足に関わった者には、それぞれの発足経過とその初志を継承する務めがあるので、その経過をできるだけ記録に残し、新たな方向を目指すための参考に供したいと思う。そこで、過日の大会時の話の主な内容を、言及し得なかった点等を補いながら、ここに記す次第である。

#### はじめに

日本の免疫毒性研究は、当初薬理、毒性、衛生等関連の各学会の中で論じられて来たが、それらを集約し研究を深める場として免疫毒性研究会が1994年に発足した。この研究会は、2001年には研究の進展にあわせ学会 (The Japanese Society of Immunotoxicology: JSIT) に発展し、今年2013年には通算20回目の年会を迎えようとしている。米国ではThe Society of Toxicology (SOT) の中に

Immunotoxicology Specialty Section (ITSS) が早くから設立され、近年その歩みの回顧・展望もなされている<sup>1,2)</sup>。免疫毒性の研究は、およそ10年単位でその課題が推移しているように見える。JSITでも先に通算10年を経た段階で一区切りとしての総括を試みている<sup>3)</sup>。現在までの一般的な学会の発展と将来の展望については、20周年の記念大会で予定されている澤田純一学会理事長のご講演に委ねて、今回は、学会の設立までの経過を中心に紹介し、免疫毒性研究の目指したところと学会の果たした役割を振り返り、その後の研究環境の変化も考えつつ今後の学会への期待について述べてみたい。

#### 1. 免疫毒性研究の始まりと展開

免疫の異常は、異常亢進による自己免疫やアレルギーと抑制による免疫不全に大別される。免疫異常は先天的要因や感染因子によって生じるが、薬物や化学物質によっても生じる。この薬物や化学物質による免疫異常を、今日では免疫毒性 (Immunotoxicity) と称し、その研究領域を免疫毒性学 (Immunotoxicology) と呼んでいる。天然毒素や化学物質に対して免疫反応が過度に働くアレルギーは、1900年代初頭から既に知られており、免疫研究の特殊な分野とされていた。一方、免疫抑制については、1960年代後半頃から発がん物質の免疫抑制作用や、免疫抑制薬による感染あるいは家畜の易感染性とその要因などの問題を通して関心が持たれていた。免疫毒性研究の流れは、図1に示すようにこれらに端を発している。

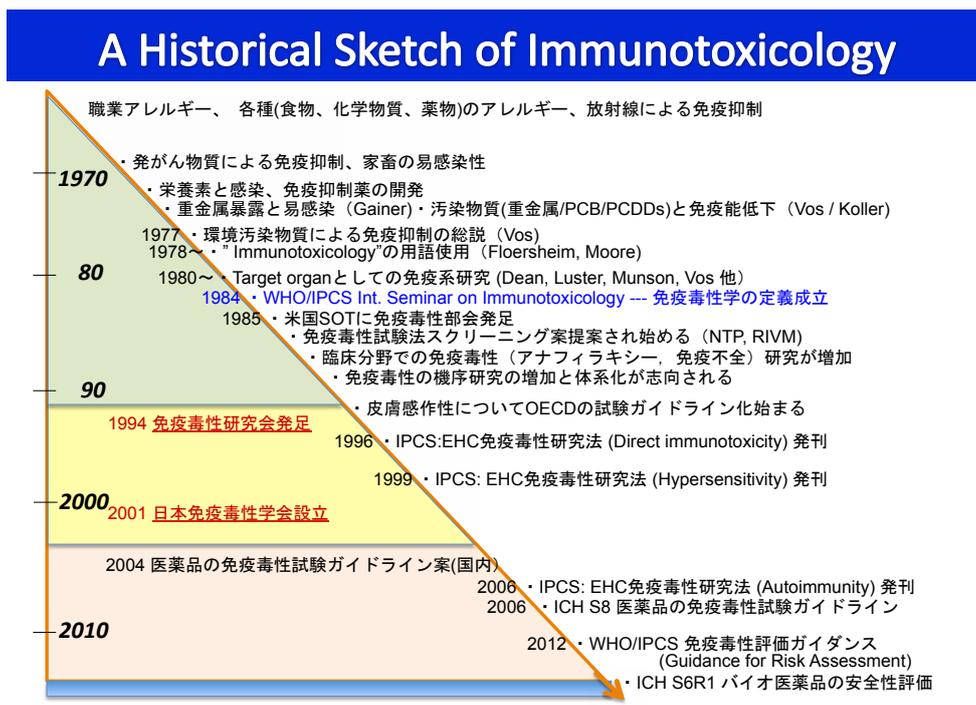


図1 免疫毒性研究の流れ

1970年代には化学物質や医薬品などによる免疫抑制の毒性学研究が盛んになり、70年代末にこれを免疫毒性と称することで免疫系を毒性標的として扱い始めた。

### 1) 免疫毒性研究の始まり

1970年代は、実験動物の感染に対する抵抗性が重金属暴露により低下することや、PCB/ダイオキシンなどの暴露によりリンパ系組織に選択的な病理変化が生じることに始まり、その原因としてこれら汚染化学物質の暴露による液性および細胞性の免疫機能の低下が見出され、免疫抑制の関与が示されるようになった (Gainer, Vos, Kollerらの研究によるところが大きい)。これらおよびDr. Vosによるトキシコロジー分野の免疫抑制についての文献的総説 (1977)<sup>4)</sup>により、免疫系は化学物質毒性の標的となりうることに注目された。免疫抑制を主とするその毒性は、Immunotoxicityとも称され始めた。一方、医薬品についても、抗がん剤による免疫抑制や輸液栄養の微量金属組成と易感染性の関係などが指摘されていたが、医薬品による免疫異常も本格的に免疫毒性研究の対象になるのは80年代になってからである。この間の推移は、Immunotoxicologyの成書<sup>5,6)</sup>にも簡潔に述べられている。

Immunotoxicologyの語は、70年代半ばに欧州の一部で使われたが、70年代後半に薬物や食品成分、化学物質の有害な免疫影響を対象にして再び提唱<sup>7-9)</sup>され、普及するようになった。とくに、Drug Safetyに関連する免疫影響についてGordon Research Conference (1978) が開かれ、Dr. Mooreの“The Immunotoxicology Phenomenon”と題する総論<sup>7)</sup>に始まるシンポジウム記録 (Drug and Chemical Toxicology誌の特集: Dr. Deanの編集) は、研究の流れを一気に加速した。その研究過程で、免疫系やその機能は毒性感受性が高いこと、感染免疫の低下はウイルス発がんを含む感染症の発症を促進することなどが明らかになり、免疫毒性への主な関心は獲得免疫能の抑制とその影響に向けられた。日本では、荒川泰昭先生が70年代前半で既に免疫毒性学を提唱されていた<sup>10)</sup>、その後免疫毒性の語もいち早く使われたとのことで、その先見の明に敬服する次第である。この頃筆者は、カドミウム暴露による腎障害指標である $\beta_2$ -microglobulinの研究から、重金属とリンパ球増殖との関係<sup>11)</sup>に興味を持っていた。免疫機能変化が環境汚染物質暴露の鋭敏な影響指標となりうることを考え、Dr. Kollerのもとでの研究なども計画したものである。免疫系は神経系、内分泌系と同様に生理機能の基本的な調節系であり、その毒性障害は免疫抑制だけでなく免疫毒性と呼ぶべき系機能の障害として多様な発現様式をとり、健康影響の潜在的リスクにな

るだろうと考えていたが、毒性標的としての免疫系という概念にまでは踏み切れていなかった。それについては、前記のGordon Conferenceでも“Immunotoxicology Phenomenon”と慎重な表現を使っているが、当時筆者自身は在米中ながら別の研究課題に従事していたため、そのシンポジウムのことは耳にせずじまいであった。

### 2) 免疫毒性学の成立と展開

1980年代には、研究対象が医薬品全般の副作用にも及び、免疫系が化学物質毒性の一次標的となることやその作用機構の解析に研究が向けられ、一方、免疫毒性試験の体系化に向けた試験法の開発や評価などに集約されていった。これらに伴い、多様な免疫機能の攪乱により化学発がんや自己免疫症の促進を含む種々の健康影響を生じることが明らかにされた。その当初、免疫毒性に関する国際会議が幾つかもたれ、免疫毒性研究は二つの視点から論じられた。すなわち、免疫系に及ぼす毒性の特異性に注目するToxico-Immunologyの視点と、免疫系の毒性に対する高感受性と影響の多様性に注目するImmuno-Toxicologyの視点である。これらは、重きをどちらに置くかの相対的な問題にすぎず、両方の視点ともに免疫毒性研究には必要であるが、当面は免疫機能の抑制が免疫毒性の主対象となり、毒性学的観点からのアプローチが主であるImmunotoxicologyとして展開してきた。さらに、1983年の国際トキシコロジー会議 (IUTOX, San Diego) でもImmunotoxicologyのOral Sessionが初めて設けられ、筆者も演題を出し発表に加わった。Dr. Vosが熱心に質問してくれたのが印象深かった。このような経緯を経て、1984年のUNEP/ILO/WHO合同の国際化学物質安全性計画 (IPCS) とEC委員会 (当時) 共催の「毒性標的としての免疫系」国際セミナー (Luxembourg) が開かれた。野見山一生教授 (自治医大) はじめ衛生分野の先生方の薦めにより、幸いにも筆者は会議の一部の進行役を担うべく、ただ一人の日本の研究者として参加する機会を得た。そこで、Immunotoxicity (免疫毒性) は生体異物 (主に化学物質や薬物) と免疫系との相互作用の結果として有害影響 (感染や発がんに対する生体防御能の低下、過敏症や自己免疫疾患) を生じるような事象として、またImmunotoxicology (免疫毒性学) はそれに関する研究分野と定義された<sup>12,13)</sup>。冒頭に述べたように米国では、この会議後早くも1985年にSOTの中に専門部会としてITSSが創設され、研究推進の核が形成されていた。

この時期には化学物質による免疫抑制を主とする免疫毒性が、1) 感受性が高く環境汚染の早期健康影響指

標になることや、2) 変異原性を示さぬ(有機塩素化合物、エストロゲン類など)あるいは変異原性が弱い物質や、発がんプロモーター(Phorbol estersなど)について発がんリスクを評価する補助指標になりうることが示され、また、3) 多様な健康影響に共通する毒性発現機序または潜在的リスクでありうることが示唆された。一方、臨床分野ではサイトカインや生物学的製剤など薬物の多様化や長期投与を要する医薬品によるアナフィラキシーや免疫不全への対応の重要性が増し、80年代後半から医薬品の免疫毒性研究はアレルギーや免疫抑制の他に免疫亢進に伴う免疫障害に関するものが多くなった。さらに、実際に発生した重金属や有機化合物(PBB/ダイオキシン類、アニリン変性油など)による生活環境や食品の汚染事件において、健康リスク指標として免疫毒性が検討されるようになった。Immunotoxicologyを冠する成書<sup>14,15)</sup>にこれらの成果がまとめられ、研究領域としての基盤は確実に整えられた。

90年代になると、免疫の細胞・分子的機構についての知識が深まるとともに、免疫毒性の機序と試験のためのバイオマーカーの研究が進展した。また、WHO/IPCSのTask groupによって免疫系を毒性の一次標的とするDirect Immunotoxicityの概念と研究法を体系的にまとめる作業が始まり、Environmental Health Criteria documentationとして1996年に刊行された<sup>16)</sup>(このEHCシリーズでは、ひきつづきHypersensitivityとAutoimmunityが刊行されている)。このような背景のもとに米国のITSSより9年程遅れたが、わが国の免疫毒性研究会は発足したのである。

## 2. 免疫毒性研究会の発足と日本免疫毒性学会の設立

### 1) 研究会の発足経過

日本では従来医薬品や化学物質による免疫影響は、抗原性や皮膚感作性などの免疫刺激作用の有無が特殊毒性として試験されてきた。日本でも80年代初めには汚染物質や医薬品について感染や発がんリスクと免疫機能障害の関係が注目され始め、免疫抑制作用に注目した免疫毒性の研究発表や試験法の紹介がなされるようになった。しかし、欧米に比べ研究分野の構築の動きは鈍く、もっぱら研究者個々の興味と努力に依存し、研究のコアとなる免疫毒性情報の交換の場は整っていなかった。

日本で研究領域としての免疫毒性の用語使用と集会は、日本衛生学会の第1回重金属ワークショップ「免疫毒性と金属」(1984年10月、東京)に始まるように思う。それにつぐ前述のIPCSセミナーの報告や免疫毒性の総説<sup>17,18)</sup>、

化学物質や医薬品を対象とする免疫毒性試験法の紹介等により、広く関心もたれるようになった。さらに、毒科学研連シンポジウム(1986)でも免疫毒性のIn vitro試験法が取り上げられ、免疫薬理分野ではImmunomodulatorを中心に薬理と毒性の両面で議論されるようになった。90年代に入り黒岩幸雄教授(昭和大)の尽力により毒科学研連シンポジウム(1990)、ついで毒学会のサテライトシンポジウム(1992)で、毒性標的の観点から免疫毒性がはじめて取り上げられた。一方、90年代に入り日本の若手研究者の方々が米国に渡り、NIEHSのDr. Lusterのもとで免疫毒性を学んでこられ、研究情報の集約の場を求めておられた。これらを契機として研究者有志が呼びかけ(1994年6月)、名倉宏教授(東北大)を代表幹事とする9人の幹事のもとに176名の会員をもって研究会が正式に発足した。最初の研究会は吉田武美先生を世話人として東京(昭和大学、1994年10月)で開催された。免疫毒性研究会は、当時の日本毒学会と密接な関係にあるものの、当初の呼びかけの趣旨は次のようなものである。「免疫毒性の研究分野は毒性学の新しい分野にとどまらず、医薬品や環境物質の安全性の予測(Predictive Toxicology)等の実用面において、また生体防御の科学へのアプローチとして基礎面でも、大いに発展・展開しうる分野です。したがって、この研究会を安全性の科学としての毒科学の分野に限定するのではなく、～(中略)～ 関連学会からの話題提供者を交え、健康・創造の科学としての毒科学研究の進展にも寄与しうるものとして考えております。(『免疫毒性研究会の発足と入会案内』原文の抜粋)」すなわち、免疫毒性学は毒性免疫学という基礎科学に通じる視点を包括する「新時代の安全性の科学」<sup>19)</sup>と考えたのである。この発足の原動力は、免疫毒性学は新しい科学(海外の研究者は“Young science”とよく称していた)であるとの期待とともに、国際的な免疫毒性研究の急テンポな進展に比べ、日本においては研究分野としての認知度が今ひとつで研究費申請分野のカテゴリーにもなく、かつ研究集約の場がないことに対する焦りもあったろう。

それまでに、医薬品や化学物質の免疫系に対する毒性関連研究は、欧米を中心に基礎から応用にわたる諸分野で発表されていた。Immunotoxicologyを冠する専門誌(Immunopharmacology and Immunotoxicology)は既に1978年に刊行され、toxicologyやpharmacologyの専門誌にもimmunotoxicology関連論文が多く見られるようになっていた。さらに、米国ではITSSのメンバーが中心となり、National Toxicology Program(NTP)からマウスを主とする免疫毒性のスクリーニングパネルが提示(Gordon

Conferenceの際に既に初案が示されていた)され、欧州ではオランダの国立研究所RIVMからラットでのスクリーニング案が提示され、研究方法の体系化が模索されはじめていた。日本では諸分野で研究されるようになったが、研究発表の核となる共通の場が無く、研究内容・効率ともに海外の動きに比べ遅れていた。その遅れをまず取り戻すべく研究会は、当面基礎的・前臨床的な研究を中心に、会員間の研究情報や研究方法の交換(年会の開催とImmunoTox Letterの刊行など)による(1)研究のレベルアップ、(2)研究分野としての免疫毒性学の確立、また試験法の評価と整備(試験法ワークショップ、免疫毒性試験プロトコルの作成など)により、(3)国際的にも対応できる研究連絡の場に育てていくこと、などを方針にして活動を開始した。年会では、免疫毒性学の概念の共有化のために質疑時間を多く取り、試験法ワークショップでは共同研究による試験法の普及などに努めてきたのである。

## 2) 研究会から学会へ

2001年4月より研究会は、名倉宏先生を初代会長(=現理事長)として学会(JSIT)に改組された。それまでの7年の研究会活動を通じて、日本でも免疫毒性学の概念が定着し、研究の方法・技術のレベルはともに格段に向上していた。一方、細胞・分子レベルの基礎研究、および臨床医学や環境保健からの応用研究の進展は、免疫毒性研究の深さや周辺領域との結びつきを急速に増してきた。さらに、前述の免疫毒性試験のガイドライン化と国際調和が推進されはじめ、日本の協議も急務となってきた。これらに対応するため、免疫毒性研究の輪をより広く基礎研究者から臨床医学等の応用研究者へ広げ、かつ研究領域の体系化も試みるべく、当時の名倉代表幹事の発議により学会化することになった<sup>21)</sup>。

この学会は世界でもユニークなImmunotoxicologyの単立学会として出発している。それは、免疫毒性は生体異物への免疫系の防御反応からその攪乱、それを介する生体障害反応に関わる一連の性質で、従来の「標的毒性」の枠を超える研究対象と考えたことによる。かつてフランスの生理学者Claude Bernard(クロード・ベルナール)は、「毒物は生命体の最も繊細な現象を解析する道具になる」と述べているが、免疫毒性学は複雑な免疫現象を解析する方法論とも解せるからである。この学会では、研究会の初志を継ぎ、試験法や研究結果に対する実質的な意見交換を旨とし、先進的な問題提起と活発な論議による学説の形成の場とすること、さらに、臨床・衛生分野の研究者、毒性学以外の基礎分野の研究者との連携、お

よび欧米の免疫毒性研究組織との連携を進めることを目標として、今日に至っている。

## 3. 20周年に向けての提言

免疫毒性研究の歩みへの大局的な回顧と展望は、学会20周年に予定されている企画に期待し、ここでは今後の学会の歩みについて若干の事柄を提起してみたい。

### 1) 免疫毒性研究環境の変化—温故知新

筆者は10周年の大会において、当面する免疫毒性研究の方法上の課題として、1)免疫毒性試験項目の整理と標準化、2)薬物や化学物質による自己免疫やアレルギーの実験モデル系の開発と指標の選択、3)ヒトタンパク製剤の安全性評価のためのヒト細胞モデル系の確立、などの点をあげた。このうち、現時点で目標達成の目途がついているのは、免疫抑制を主とする1)の課題であり、他のものについては一部を除き、残念ながら未だ実用的な試験法が確立されていない。医薬品については澤田理事長と製薬協の学会員メンバーの努力によるICHの免疫毒性試験ガイドライン(ICH S8)<sup>21)</sup>が、また、化学物質全般についてはDr. van Loverenが中心となり、手島玲子先生も加わったIPCSのExpert groupによる試験法のガイドライン<sup>22)</sup>が、それぞれ公表されている。その現時点では、(1)試験法の種類と選択、(2)免疫亢進(免疫原性、アレルギー誘発性、免疫刺激性)の評価法、(3)試験の効率化(In Vitro, In Silico化等)、などがあらためて課題としてあげられる。とくに、研究対象物質ではバイオテクノロジー製品等の生体関連高分子物質の普及にとともに免疫原性が重視され、免疫抑制から免疫亢進の評価に研究Needsの比重が移りつつある。これは、免疫毒性研究の出発点において、有害影響の感受性と特異性ととの二つの視点があったことを先に記したが、免疫抑制の高感受性から免疫亢進の特異性が再び注目されてきたことで、免疫毒性の発現機序における質的特異性の位置づけを見直す必要性を意味するものであろう。

同様のことは、単一の標的臓器としてくれない標的系の毒性である免疫毒性の研究手法や解釈に、新興のSystems Biology/Toxicologyの考え方を取り込む必要も生じてくるであろう。

さらに、免疫に関する研究内容も変化が著しい。免疫毒性の基礎である免疫の機構において、1)獲得免疫にもつながる自然免疫の機構、2)免疫関連分子としてサイトカインなどの情報伝達分子や免疫レセプター、などの解明が進んだことから、免疫毒性の指標や機構の研究にもそれらを考慮しなければならなくなった。とくに、臨

床試験におけるサイトカインの大量放出(サイトカイン・ストーム)が生じたTGN1412事件の発生で、黒衣の存在と考えられてきた免疫関連分子が免疫毒性発現の表舞台に出てきたため、免疫毒性概念の修正が必要になっている。また、ナノ物質は自然免疫との関わりが深いことから、免疫毒性の新しい研究対象となりつつある。変異原性や発がん性においては、DNAが標的分子であるとともにバイオマーカーとして位置づけられる。免疫毒性においても、DNAに相当する標的やバイオマーカーが求められ続けてきたが、これら免疫関連分子が指標分子となる可能性は大きい、それが特異的である説明が必要となる。その候補物質として、免疫反応に関わる各種受容体が近年注目されている。とくに、Ah受容体は、ダイオキシンの免疫抑制作用に関与することが早くから報告されていたが、より広い関わりが近年見出されている。Ah受容体が免疫細胞の分化に関与し、ダイオキシンを始め薬物や天然物質等広範な物質をリガンドとしうる知見<sup>23-26)</sup>からは、化学物質と免疫系の相互作用においてAh受容体のような分子が、免疫調節分子あるいは毒性発現の標的、あるいはバイオマーカー分子として介在し、新たな機構解明のbreak-throughとなることが期待される。

この他、Allergenicityの定義と評価<sup>27-28)</sup>、Developmental immunotoxicologyの方法と位置づけ<sup>29-32)</sup>、ワクチンや環境中の免疫アジュバント様因子の位置づけ<sup>33)</sup>など、免疫毒性との関連を整理すべき問題も、その広がりや深さを増している。

これらの課題の多くは古くからあるが、新しい視野が開けてきている、あるいは新しい視点や方法を必要としている課題である。

## 2) 学会へ提言と期待

これらは、これまで学会でも取り上げられたが残されたままの課題、また新たに生じてきた課題である。これまで、免疫毒性学分野でJSITや学会員から広く世界に発信された情報は、個別のテーマに関連して引用されるが、全般的な免疫毒性のコンセプト形成や試験法ガイドライン作成などの実用面では引用される機会は多くないようである。これらに関して欧米ではグループ討議が盛んで、相互の研究を利用した研究者間のコンセンサス形成が上手な面がある。研究会発足後しばらくは後追い研究が多かったが、学会の活動の歩みと共に、いまや会員諸氏の研究は十分に国際的なレベルに達している、積極的な成果の発表とその相互利用を試みてほしい。そのためには、学会がその情報を会員間で共有できる場として機能する必要がある。手始めに、ITSSのように

ImmunoTox Letterに学会員がその年の発表論文を報告し、リストを掲載するのはいかがであろうか。

欧米ではワーキンググループを立ち上げ、年会毎に免疫毒性の先進的課題のシンポジウムやワークショップを設け、課題についての具体的解決を積み重ねている。このため、JSITでも次の10年には研究環境の変化に応じて学会として取り組むべき課題を整理し、優先度と研究指針を示す必要がある。前述の学会員の発表論文リストを参考として利用するのも一案である。また、シンポジウムやワークショップの後には何が解決しつつあり何が残されているかをまとめることを試み、成果が着実に積み重ねられることを望みたい。

筆者の一方的な提言をお許し頂き、おわりに、学会員諸氏がこれらの課題に挑まれ、本学会の初志である活発な実質的論議を共有する気風が続くようお願いしたい。また、会員諸氏の国際経験も以前に増し豊かで頼もしい限りであり、免疫毒性情報の国際的な発信や研究の国際協力に大いに貢献され、JSITが内外の免疫毒性研究のDriving forceの一環を担うことを期待したい。

(文中の所属は当時のものを記してある。)

## [文献]

- 1) J.H. Dean (2004) *Int. J. Toxicol.*, 23: 83-90.
- 2) R.V. House, M.J. Selgrade (2010) *Toxicol. Sci.*, 118: 1-3.
- 3) 大沢基保 (2003) *ImmunoTox Letter*, 8 (2): 6-9. (第10回日本免疫毒性学会学術大会講演要旨集p.1-3.)
- 4) J.G.Vos (1977) *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, 5: 67-101.
- 5) J. Descotes (2004) *Immunotoxicology of Drugs and Chemicals: an Experimental and Clinical Approach*, Elsevier B.V., Amsterdam, p.1-18.
- 6) R.V. House, R.W. Luebke (2007) *Immunotoxicology and Immunopharmacology*, 3rd edn. (R.W. Luebke, R.V. House, I. Kimber, Eds.), CRC Press, Boca Raton, p.3-20.
- 7) G.L. Floersheim (1978) *Schweiz Med. Wochenschr.*, 108: 1449-1460.
- 8) D.L. Archer (1978) *J. Food Prot.*, 41: 983-988.
- 9) J.A. Moore (1979) *Drug Chem. Toxicol.*, 2: 1-4.
- 10) 荒川泰昭 (2012) *ImmunoTox Letter*, 17 (1): 1-5.
- 11) M. Ohsawa, M. Kimura (1979) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 91: 569-574.
- 12) 大沢基保 (1985) *トキシコロジー・フォーラム*, 8: 609-613.
- 13) A. Berlin, J. Dean, M.H. Draper, E.M.B. Smith, F. Spreafico (Eds.) (1987) *Immunotoxicology*, Martinus

- Nijhoff Pubs., Dordrecht, p.XXIV.
- 14) J.H. Dean, M.I. Luster, A.E. Munson, H. Amos (Eds.) (1985) Immunotoxicology and Immunopharmacology, Raven Press, New York, p.1-511.
  - 15) J. Descotes (1986) Immunotoxicology of Drugs and Chemicals, Elsevier, Amsterdam, p.1-400.
  - 16) WHO Task group (1996) Principles and methods for assessing direct immunotoxicity associated with exposure to chemicals (Environmental Health Criteria 180), WHO, Geneva, p.1-390.
  - 17) 大沢基保 (1986) トキシコロジー・フォーラム, 9: 546-558.
  - 18) 大沢基保 (1986) 医学のあゆみ, 136: 89-93. (他7回シリーズ講座：免疫毒性)
  - 19) 名倉 宏 (1986) JSIT Newsletter, No.1: 1-2.
  - 20) 名倉 宏 (2000) ImmunoTox Letter, 5 (2): 3.
  - 21) ICH (2005) Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals S8, p.1-11. ([http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S8/Step4/S8\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S8/Step4/S8_Guideline.pdf))
  - 22) WHO (2012) IPCS Harmonization project document no.10: Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals, WHO, Geneva, p.1-333.
  - 23) F.J. Quintana et al. (2008) Nature, 453: 65-71.
  - 24) C. Esser, A. Rannug, B. Stockinger (2009) Cell, 30: 447-454.
  - 25) N.B. Marshall, N.I. Kerkvliet (2010) Ann. N.Y. Acad. Sci., 1183: 25-37.
  - 26) V.J. Schulz et al. (2011) Toxicol. Sci., 123: 491-500.
  - 27) 澤田純一 (2011) ImmunoTox Letter, 16 (1): 3-7.
  - 28) ILSI/HESI (2013) Clin. Exper. Allergy, under submission. (Summary papers of HESI Symposium on Sensitizing Properties of Proteins, Prague, April 2012)
  - 29) R.R. Dietert (2009) Chem. Res. Toxicol., 22: 17-23.
  - 30) M.P. Holsapple, R. O'Lone (2012) Toxicol. Pathol., 40: 248-254.
  - 31) K. Hochstenbach et al. (2012) Toxicol. Sci., 129: 315-324.
  - 32) M. Collinge et al. (2012) J. Immunotoxicol., 9: 210-230.
  - 33) A. Batista-Duhatte, E.B. Lindblad, E.Oviedo-Orta (2013) Toxicol. Lett., 203: 97-105.

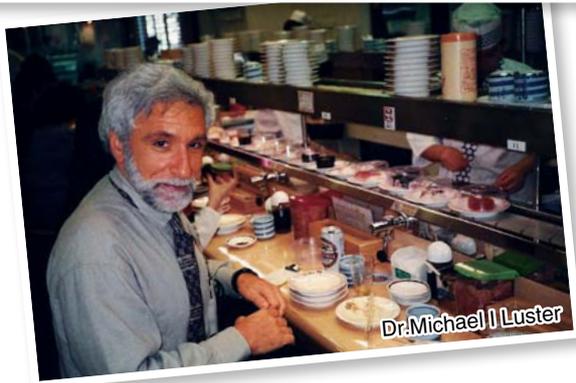


# Photo Gallery

フォト ギャラリー

写真提供：吉田貴彦先生・香山不二雄先生

## 第2回 日本免疫毒性学会学術大会 1995年



## 第3回 日本免疫毒性学会学術大会 1996年



## シリーズ「免疫毒性研究の若い力」11

## 先生方との出会い

木戸 尊将

(東京慈恵会医科大学環境保健医学講座)

免疫を専門に研究されている若手研究者の先生方を差し置いて、まだ免疫毒性研究に携わり日の浅い私のような者に電子レターに記載して頂けるような機会を与えて頂き、心より嬉しく思います。私の免疫学の学問に対する知識はまだ浅学非才でございますが、本学会を通じて知識を深め、免疫毒性研究者として恥じないように研究していきたいと思っております。何卒、御指導の程をよろしくお願い申し上げます。

まだ、大学院を修了し日が浅い為、免疫毒性の研究は多くはないですが恥ずかしながら御紹介させて頂きたく思います。麻布大学を卒業後、北里大学医学部衛生学の相澤好治教授の門を叩きました。大学院に入学した私は知識も乏しく、免疫学の知識も講義でしかありませんでした。しかし、同教室の角田正史准教授が知識の乏しい私に研究の基礎と勉学（衛生学・免疫学）について授けて下さいました。角田先生から最初に与えられたテーマが、クリーニング溶剤に対する簡便な培養細胞を用いた免疫毒性機序の評価でした。クリーニング溶剤は環境及び安全性が考えられ、テトラクロロエチレンから石油系溶剤へと切り替わりました。しかし、接触性皮膚炎を発症する事例もあり、安全性について検討することになりました。評価方法としては簡便に培養可能なマウスJ774.1細胞に石油系溶剤曝露し、生存率に加え、Real-time RT-PCRを用いて炎症系サイトカインの発現及びアレルギー因子のサイトカイン発現評価を行いました。その結果、炎症系サイトカインが対照群より有意に高く、高濃度曝露となるとアレルギー因子のサイトカイン発現も有意に高くなる結果となりました (Kido, et al. (2013), Industrial Health, Epub)。

この研究の次に与えられたテーマが現在も研究を進めているフッ素の毒性に対する研究でした。フッ素は発展途上国を中心に地下水によるフッ素汚染が深刻な問題となっており、最近の情報では南米では10ppmものフッ素が検出された例もあります。体内に摂取された場合はフッ素は腎臓から排出されますが、腎機能が低下している場合には毒性が強まります。故に腎疾患がある場合はフッ素の毒性が強くなる可能性があり、生体影響を探るために研究を行いました。

一年目は糸球体腎炎自然発症 (ICGN) マウスを用いて研究を行いました。ICGNマウスでは代謝、病理、臓器中フッ素濃度、そして免疫毒性、特に骨代謝の視点から研究を行いました。その結果、フッ素の毒性により糸球体濾過機能の低下、臓器中フッ素濃度の上昇が確認されました。免疫毒性としては有意差までは至らなかったものの、IL-6の発現が低下することがわかりました。

この結果を二年目より免疫に深く関与しているIgA腎炎 (HIGA) マウスの研究を行いました。測定項目としてはICGNマウスと同様ですが、免疫毒性は炎症、骨、免疫グロブリンの観点から検討を行いました。その結果、TGF- $\beta_1$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-17A、IL-1 $\beta$ の発現が対照群と比較して有意な結果を示しました (第19回免疫毒性学会発表)。

また、多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の全身曝露を行う研究プロジェクトにも共同研究として参加させて頂きました。全身曝露という特殊な曝露したラットの免疫毒性を検討するという機会を頂きました。内容としてはMWCNTを曝露した後に免疫の中核である脾臓のマクロファージとTリンパ球から、mRNAを抽出しReal-time RT-PCRを用いて炎症系サイトカイン、腫瘍と関係のあるIL-2、細胞抑制と免疫抑制の観点からIL-10、TGF- $\beta_1$ の発現を検討しました。その結果、炎症系サイトカインの発現上昇に加え、IL-2発現が対照より低下する結果となりました (第86回日本産業衛生学会発表)。

現在は東京慈恵会医科大学環境保健医学講座の助教として移り、柳澤裕之教授の下で必須微量元素の亜鉛に関する研究及び腎疾患に対する免疫毒性的側面からの研究を行っております。研究としてはまだ始まったばかりで試行錯誤をしながら日々研究に精進しており、毎日が柳澤教授より学ぶことばかりです。

以上、簡単ではございますが、研究の御報告をさせて頂きました。今後もこの本学会を通じて免疫毒性学の勉強に励みたいと思います。先生方には御迷惑をお掛けすることが多々あると思いますが、ご指導の程を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

高橋 義博

(株式会社新日本科学安全性研究所)

この度、日本免疫毒性学会の評議委員に就任させていただきました。ご推薦していただきました先生方、先輩方に深く感謝申し上げます。

私の免疫関係との関わりは、大学修士時代、ヒトの末梢血リンパ球を用い、スギ花粉アレルゲンで抗原刺激を行い、その増殖反応、サイトカイン産生の解析を行ったことが始まりでございました。現在の会社では、*in vivo* が中心になり、安全性試験の試験責任者を中心に業務しております。これまで、皮膚感作性試験、刺激性試験、免疫毒性試験などを中心に担当してまいりました。ここ数年は、免疫毒性試験に加え、薬効試験、一般毒性試験、などを主に担当しております。一般毒性試験の中でも、抗体産生、あるいは免疫能に影響のある試験を担当することが多い状況でございます。それらの中で、この学会でお知り合いになった方々と仕事をする機会もございます。通常は、当該プロジェクトが終了しますと、なかなかお会いできる機会は少ないのですが、この学会の学術集会でお会いし、ご挨拶ができ、仕事上でのお話もできますことを大変有意義に思っております。

この学会で、特に記憶しています事が、第7回の本学会（当時免疫毒性研究会）において、「医薬品の免疫毒性評価手順を検討するための共同研究」のワークショップで、発表させていただいたことでございます。化合物のまとめ役を引き受けてしまい、困惑していた私に、先輩方より会社の枠を超えて多くの事をご教授頂きました。この場をお借りし、改めてお礼、感謝申し上げます。

最近、弊社では、薬効試験、特に、感染実験を受託することも増えております。その立ち上げなどを終わらせ、少しずつではございますが、受託体制も整ってきております。興味のある方におかれましては、お気軽にお声を掛けていただければお話しさせていただきます。お役に立つことがあれば幸いです。また、ご一緒にお仕事できることを祈念しております。

最後になりましたが、これからも日本免疫毒性学会の発展に寄与したい所存でございます。これまで以上に、ご指導、ご鞭撻のほど、宜しくお願い申し上げます。

## 免疫毒性試験に関するガイドライン等の情報 (2012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）などの日欧米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. EMA: Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for *in vivo* clinical use (2012年5月)

**ガイダンスの目的:** ヒトに適用されるモノクローナル抗体医薬品による免疫原性の測定方法およびリスクマネジメントに関する指針

**適用範囲:** 治療または診断目的で用いられるモノクローナル抗体（誘導体、成分含有物質を含む）

**免疫原性評価に関する内容:** モノクローナル抗体に対する抗体（抗薬物抗体）を検出するための留意点として、測定系、測定サンプル中に存在する投薬されたモノクローナル抗体による影響を抑える工夫、陽性結果を確定するための方法、標準物質の選び方および検出された抗体の中和活性の評価方法を具体的に記載。免疫原性のリスクマネジメントの考え方を、リスク同定（既知情報、分子構造、作用機序、臨床使用形態）、リスク評価およびリスクモニタリングならびにリスク緩和の観点からコメント。

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128688.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf)

2. EMA: Guideline on similar biological medical products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues (2012年5月)

**ガイダンスの目的:** モノクローナル抗体医薬品のバイオシミラーに対する非臨床および臨床評価上の要件に関する指針

**適用範囲:** バイオシミラーモノクローナル医薬品（既存品の構造や機能を改変した次世代モノクローナル抗体は除く）

**免疫毒性評価に関する内容:** 非臨床評価に関しては、動物を用いた免疫原性評価は一般的にヒトでの免疫原性の予測には適さないが、動物実験の結果の解釈に利用可能な

場合があり、必要に応じて将来の測定のために血液サンプルを採取、保存するのが望ましいと記載。一方、臨床評価については、免疫原性評価は既存EMAガイダンスを参考に実施することとし、生産系の異なる場合には免疫原性評価は重要になること、先行品と免疫原性の強度が異なる場合には先行品との同等性自体が問題になりうること、市販後に長期にわたる免疫原性評価が必要な場合があることなどを記載。

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf)

## The Society of Toxicology (SOT) 52<sup>nd</sup> Annual Meeting 第52回米国毒性学会のおもいで

李 順姫

(川崎医科大学衛生学)

私は、2013年3月10日より米国テキサス・サンアントニオで開催された第52回SOT meeting に参加してまいりました。

サンアントニオは、テキサス独立戦争の激戦地「アラモの砦」で有名な地であります。幸運なことに、滞在したホテルがアラモ砦の真隣にある歴史情緒たっぷりのヒストリカルホテルだったことや、朝晩学会会場への道すがら、勇者達を讃えた記念碑や、兵士の名前が刻まれた石畳を通ったこともあり、米国の歴史に暗い私ですら、どっぷり19世紀のアメリカ西方開拓時代に思いを馳せることが出来ました。

学会は古い町並みとは対照的な、とてもモダンで巨大なコンベンションセンターで行われました。SOT年會に参加するのは私にとって2回目として、昨年の第51回サンフランシスコ大会で何もかもが初めてで右往左往したのに比べ、異論はあるかもしれませんが(笑)、今回は少し余裕を持って参加出来ました。Immunotoxicology Speciality Sectionにおいて数多くのScientistが幅広い分野、様々な角度から免疫毒性に対する研究を行い受賞する模様や、今後もより研究奨励に力を入れて行くことを声高にアナウンスするのを拝見、拝聴し、次世代への大変な激励と期待を感じる事が出来ました。

夕暮れ時は、毎晩、多くの建築家が街並作りの手本として訪れるという、River Walkで過ごしました。川辺は綺麗に整備され、観光ボートが行き交い、驚くことに川と遊歩道を遮る柵はなく、人々は道を譲り合いながら、行き交っておりました。なんとも心地よい川沿いには、

レストランやBarなどが立ち並び、それぞれの夕時を大切な人たちとテーブルを囲んでおりました。数日間の充実した国際交流のなかで、Dr. Mitch Cohenと我々川崎医科大学・衛生学メンバーとの夕食は本当に楽しい会食でした。それぞれの研究や、近況、他愛も無いことを話しながら美味しいお料理を頂きました(写真1)。帰り道、夜のアラモ砦はまた一興と立寄り、そのお言葉通り印象的な風景を堪能しました(写真2)。

ここには書ききれなかった多くの素晴らしい方々との再会を来年のPhenixで果たすべく、また1年精進して行こうと、気持ち新たに帰国の途につきました。



写真1 Dr. M. Cohenとの夕食風景  
後列左から松崎、西村、大槻、Dr. M. Cohen、前列左から筆者、武井。サンアントニオRiver Walkのレストランにて



写真2 夜のアラモ砦 Dr. M. Cohenとともに

編集後記

ImmunoTox Letterの編集後記を担当するのは、これで3回目となります。

ImmunoTox Letterも、今年で18巻となり、また、大会の方は、第20回免疫毒性学会学術大会が坂部貢先生を学会長として「免疫毒性学－未来図を探る」というテーマのもと、9月に東京の東海大学代々木キャンパスで開かれます。さらに、学術大会では、免疫毒性学の今後の発展戦略というテーマのもと第20回記念講演シンポジウムも企画され、その他教育講演等の興味深い講演も多く企画されています。この20年の節目となる学術大会に、代々木キャンパスで、多くの会員の方とお目にかかれるのを楽しみにしています。また、今回のImmunoTox Letterには、元理事長の大沢基保先生の免疫毒性研究の温故知新「免疫毒性学会の発足経過と20周年への提言」という記事が掲載されていまして、免疫毒性学会発足当時の歴史が詳しくかかれ、さらには、学会への提言と期待も記していただいています。免疫毒性の研究が、およそ10年単位で、その課題が推移しているとのこと、20年の節目を迎えた免疫毒性学会が、30回を迎える10年後には、また新たな進展があるものと思います。これからの免疫毒性学の更なる発展を楽しみにして、編集後記としたいと思います。(R.T記)

編集・発行：日本免疫毒性学会  
発行日：平成25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、新藤 智子、  
西村 泰光、姫野誠一郎  
原稿送付先：keikon@nies.go.jp