

# ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会: The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 22 No.1(通巻 43 号) 2017.6 月

## — 目次 —

第 24 回日本免疫毒性学会学術年会(予告 2) …1
北里大学 中村和市
第 6 回(2016 年度)日本免疫毒性学会奨励賞 … 2
北海道立衛生研究所 生活科学部 小島弘幸
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」15 ……………4
川崎医科大学 衛生学 武井 直子
世界の免疫毒性研究者へのインタビュー
第 7 回 ……………6
ImmunoTox Letter Digest ……………7

## 第 24 回日本免疫毒性学会学術年会 (JSIT2017)(予告 2)

日本免疫毒性学会の第 24 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。

1. 名称  
第 24 回日本免疫毒性学会学術年会  
(<http://jsit2017.jp/>)
2. 年会長  
中村和市  
(北里大学獣医学部獣医学科毒性学研究室 教授)
3. 開催日時  
学術年会: 平成 29 年 9 月 4 日(月)、5 日(火)  
市民公開講座: 平成 29 年 9 月 3 日(日)
4. 開催場所  
学術年会: 北里大学獣医学部 B 棟 1 階講義室  
市民公開講座: 十和田市市民交流プラザ  
「タワーレ」

## 5. 参加費

一般会員: 7,000 円(事前)、9,000 円(当日)  
学生会員: 3,000 円(事前)、5,000 円(当日)

## 6. 開催趣旨

今回の学術年会のメインテーマを『「免疫亢進」と「免疫抑制」の新たな考え方』としました。近年、新たな免疫担当細胞が同定、定義され、現象面の「免疫亢進」と「免疫抑制」をあらためて見直し、妊娠における免疫寛容破綻の機序、自己免疫発現の機序などに関して、これまでにない新たな視点で臨みます。

## 7. 企画委員(五十音順)

間 哲生(第一三共株式会社 安全性研究所)  
黒田悦史(大阪大学 免疫学フロンティア研究センター)  
寺山隼人(東海大学 医学部)  
吉岡靖雄(大阪大学 微生物病研究所)

## 8. 内容

### 【市民公開講座】

「コメの安心と安全～カドミウムに関する調査から得られたこと～」  
講師: 香山不二雄(自治医科大学 客員教授)

### 【学術年会第 1 日目】

- ① 一般講演・ポスター発表
- ② 学生・若手セッション
- ③ ランチョンセミナー  
“Unraveling immunotoxicological assays for pharmaceutical and agrochemical industries”  
Vanessa Peachee  
(Charles River Laboratories Ashland)
- ④ 学会賞講演、奨励賞講演
- ⑤ シンポジウム「生殖免疫毒性—妊娠の成立・維持のための免疫機構とその破綻—」

S-1 「ウシの妊娠における免疫機能の変化」

前田洋佑 (北里大学獣医学部)

S-2 「胎盤における免疫学的寛容機構」

亀谷美恵 (東海大学医学部)

S-3 「制御性 T 細胞からみた妊娠維持機構」

島 友子、中島彰俊、齋藤 滋

(富山大学医学薬学研究部)

S-4 「ナノ粒子による妊娠機能異常の機序：

自然炎症インフラマソーム機構の関与の可能性」

○白砂孔明<sup>1</sup>、谷川奈央<sup>1</sup>、尾関綾衣<sup>1</sup>、

大口昭英<sup>2</sup>、高橋将文<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>東京農業大学農学部、<sup>2</sup>自治医科大学)

⑥ 特別講演 1

「特異体質性薬物性肝障害の免疫学的機序」

横井 毅 (名古屋大学大学院医学系研究科)

【学術年会第 2 日目】

① 一般講演・ポスター発表

② 特別講演 2

“Immunotoxicity assessment of biopharmaceuticals”

Danuta Herzyk

(Merck Research Laboratories)

③ ランチョンセミナー (株式会社新日本科学)

「(株)新日本科学における再生医療等製品の評価法」

内山朝子 (株式会社新日本科学)

④ 教育講演

「ウイルス感染が誘導する自己免疫疾患」

南谷武春

(国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所)

⑤ 試験法ワークショップ

「バイオ医薬品(タンパク製剤)の安全性評価法の最新動向」

WS-1 「バイオ医薬品の安全性評価法の概要と留意点」

石井明子 (国立医薬品食品衛生研究所)

WS-2 「バイオ医薬品の非臨床安全性評価の考え方」

真木一茂 (医薬品医療機器総合機構)

WS-3 「バイオ医薬品非臨床評価において特徴的な

試験法—ヒト細胞を用いた評価法—」

久保千代美 (中外製薬株式会社)

WS-4 「抗体—薬物複合体の非臨床安全性評価」

間 哲生 (第一三共株式会社)

⑥ 年会賞授賞式

9. 事務局

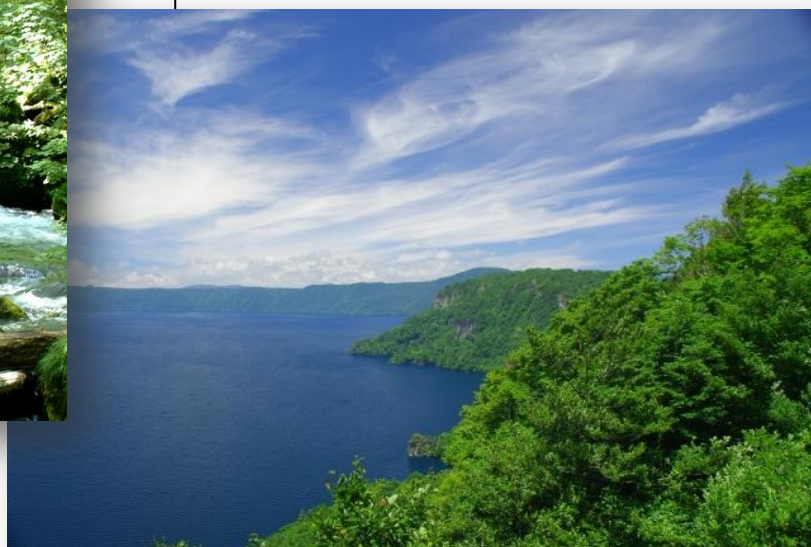
〒034-8628 青森県十和田市東二十三番町 35-1

北里大学獣医学部獣医学科毒性学研究室

事務局長：鎌田 亮

E-mail: secretariat@jsit2017.jp

TEL, FAX: 0176-24-9419 (直通)



第 6 回 (2016 年度) 日本免疫毒性学会奨励賞

2016 年度日本免疫毒性学会奨励賞を受賞して

小島弘幸  
北海道立衛生研究所  
生活科学部



小島弘幸先生

この度は、2016 年度日本免疫毒性学会奨励賞 (2016 年 9 月) を頂戴し、ご推薦頂いた先生ならびに選考委員の先生方に厚く御礼申し上げます。簡単ではございますが、私の受賞研究課題「環境化学物質による核内受容体を介した免疫毒性作用」について、以下にご紹介させていただきます。

私は、1998 年に米国ノースカロライナ州にある National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) に留学する機会を得ました。薬物代謝機構の権威・根岸正彦博士が統括する研究室で、私と与えられたテーマは核内受容体 Constitutive androstane receptor (CAR) が肝臓内で誘導する遺伝子の探索とその生理学的意義を明らかにすることでした。核内受容体は、化学物質応答性の転写調節因子であり、発生・生殖・恒常性・代謝などの生命活動の根幹に係わる遺伝子発現に関与しています。ヒトではホルモン受容体を含め 48 種類の核内受容体の存在が確認されており、CAR もその核内受容体ファミリーの一つです。帰国後は、国内で環境ホルモン (内分泌かく乱化学物質) 問題が過熱していたことから、研究対象の核内受容体を Estrogen receptor (ER) や Androgen receptor (AR) などのホルモン受容体に焦点をあてることにしました。農薬やフタル酸エステル類など身の回りに存在する環境化学物質が有するホルモン受容体活性の高感度検出系 Cell-based transactivation assay 法を構築し、これらの化学構造と受容体活性の関係を調べました。以上の

結果は、Environ Health Perspect や Toxicology 等の雑誌に掲載され、スクリーニング試験という地味な仕事ではありませんでしたが、大変有意義な経験が出来たと思っております。

環境ホルモン問題が落ち着いた頃、設立当初から会員となっていた免疫毒性学会学術大会に久しぶりに参加し、「核内受容体を介した免疫毒性作用」という自己発想のテーマに興味を抱き始めました。免疫系細胞はホルモン受容体を介してホルモンの影響を受けることが古くから知られていました。さらに、ホルモン受容体以外にも、CAR を含めた肝臓中に存在する核内受容体がいくつか免疫系細胞にも存在することから、環境化学物質によるこれらの受容体を介した免疫系への影響に強い興味を持ちました。すなわち、研究分野を内分泌系から免疫系へ転換するという発想で、その当時、このような観点から化学物質の免疫毒性を捉えている発表や報告はなかったと思います。加えて 2006 年頃から、自己免疫疾患の分野で IL-17 を特異的に産生する Th17 細胞の役割が大きくクローズアップされ、その細胞分化調節機能を担っているのが、核内受容体 Retinoic acid receptor-related orphan receptor (ROR) であることが明らかにされました。そこで最初に考えたのが、ROR も ER や AR と同じく化学物質に対するリガンド結合領域を有しているので様々な化学物質が ROR に反応し、ROR を介して Th17 細胞に悪影響を及ぼすのではないかという仮説でした。実際に、NIEHS で根岸先生の友人でもある Anton M. Jetten 博士に相談して ROR 活性を測定するためのプラスミド等を供与してもらい、これまでと同様に Cell-based assay 法を用いて様々な環境化学物質についてスクリーニング試験を行いました。その結果は、オーファン受容体と命名されているだけに、アゴニストとして作用する化学物質を一向に見出すことができないという哀しい現実でした。しかしながら、アゾール系殺菌剤 10 物質ほどを測定した時に、その中のいくつかアゴニスト作用とは逆に無毒性でコントロールレベルよりもさらに転写活性を減少させる作用、いわゆるインバースアゴニスト作用を示すことを見出しました。そこで、マウスリンパ腫由来 EL4 細胞にアゾール系殺菌剤を曝露し、IL-17A の遺伝子発現を調べたところ、これらの殺菌剤が ROR インバースアゴニスト作用に依存的に抑制することを確認しました (Kojima et al., 2012, Toxicol Appl Pharmacol)。

このことは、環境化学物質が ROR を介して IL-17A 遺伝子発現を抑制することを示した最初の報告となりました。さらに根拠強く化学物質の ROR スクリーニング試験を行った結果、イソフラボン類などの植物由来化学物質に ROR アゴニスト作用を見出しました。EL4 細胞やマウス脾細胞を用いた実験により、特にイソフラボン類に IL-17A 産生増強作用のあることがわかりました (Kojima et al., 2015, Toxicology)。しかしながら、この作用はイソフラボン類がアゴニストとして ROR のリガンド領域に結合して IL-17A 遺伝子を誘導するのではなく、STAT3 の活性化や ROR と NCOA の安定化を介して ROR アゴニスト様に作用することが明らかとなりました (Takahashi et al., 2017, Biochem Biophys Res Commun)。以上の in vitro 試験による知見が実際の生体作用を示しているか否かは、今後の動物を用いた試験の結果を待たねばなりません。身近な化学物質が免疫系細胞の核内受容体に作用することで、免疫系に対して促進的にも抑制的にも働くことが示唆されました。Cell-based transactivation assay 法を用いた研究は、ヒトの健康に対する環境化学物質の影響リスクを予測・把握するツールとして活用でき、毒性評価において核内受容体を介した新たな作用機序を見出す可能性があると考えています。

免疫系細胞には、ROR 以外にも Pregnane X receptor (PXR)、Liver X receptor (LXR)、Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)、Retinoic acid receptor (RAR) などの核内受容体が存在する一方、それらの詳細な役割については不明な点が多く残されています。また、環境化学物質における核内受容体活性のスクリーニング試験から、環境中には多くの化学物質が ER, AR, PXR 活性を有していることや、LXR, PPAR, RAR 活性を有する化学物質も少なからず存在し、それらの核内受容体に作用する構造的特徴も明らかになっています。さらに、最近、核内受容体を介した作用に対して化学物質の低濃度複合曝露による影響が問題となっています。これらのことを鑑み、今後は免疫系に対する種々の化学物質による複合曝露の影響を核内受容体への作用の観点から研究したいと考えています。

## シリーズ「免疫毒性研究の若い力」14

免疫学的研究を通じた環境中物質が  
およぼす生体影響の機序解明をめざして

武井 直子  
川崎医科大学 衛生学



武井直子先生

このたびは日本免疫毒性学会誌 ImmunoTox Letter におけます「免疫毒性研究の若い力」への執筆の機会を与えていただき、誠に有難うございます。わたくしのこれまでの免疫毒性研究への関わりと今後につきまして、拙筆ではございますが以下に紹介させていただきます。

わたくしは学生時代において、老化と免疫に関する研究を行ってきました。学部生時代は奈良女子大学理学部生物科学科に在籍し、高木由臣先生の研究室に配属させていただき、老化促進モデルマウスを用いた先天性白内障の発症機序に関する研究を行いました。その際、当時京都大学で老化研究をされていた細川昌則先生に御指導いただく機会を得たこと、さらには免疫老化の研究に携わっている先生方とお会いできたことが、今思い返すと、初めて免疫学研究を身近に感じその面白さを感じたきっかけでありました。修士課程は奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科に進学し、竹家達夫先生の下で骨免疫に関する研究を行い、破骨細胞の分化において RANKL の刺激から c-src 発現に至るシグナル伝達経路が重要であることを見出しました。修士課程修了後、細川先生からのご紹介をきっかけに、新潟大学大学院自然科学研究科へ進学し、細野正道先生の下で免疫学の基礎を学んだほか、加齢性神経変性を呈す老化促進モデルマウス SAMP10 が、若齢時から末梢血中の顆粒球・単球優位の炎症性基盤をもつことを明らかにしました。博士課程 2 年からは特別研究派遣制度を用いて、愛知県心身障害者



コロニー発達障害研究所病理学部で細川先生の下、神経免疫の研究を行いました。そこで、SAMP10 マウスの神経変性部位が若齢時から pro-inflammatory status であることを示し、免疫系を介した加齢性神経変性の機序を明らかにしました。これらの結果を博士論文として纏め、2008年3月に新潟大学で博士(理学)の学位を取得するに至りました。以上の経験から、免疫細胞が恒常的に全身を循環し、免疫細胞が様々な器官と関わりあうことを勉強させていただき、免疫系が環境に応じて動的に応答するところに、免疫学の面白さと奥深さを学ばせていただきました。

2008年4月から川崎医科大学衛生学の助教として、大槻剛巳教授、西村泰光准教授の下で、石綿曝露による細胞傷害性T細胞(CTL)の分化・機能に及ぼす影響についての研究に取り組んでいます。石綿は天然の繊維状けい酸塩鉱物の総称で、著しく高い拡張力と柔軟性を持つほかに、高温に耐え、化学薬品にも強く、断熱性、防音性、電気絶縁性に優れていますが、一方で石綿曝露によって中皮腫などの癌疾患を発症することが知られています。我が国をはじめアメリカ、ヨーロッパやオーストラリアだけでも今後30万人以上の悪性中皮腫発症が予想されています。石綿の曝露開始から悪性中皮腫発症までの年数は平均40年と長いことや、全ての石綿曝露者で癌を発症するわけではないことから、わたくしは中皮腫の発症に抗腫瘍免疫が大きく寄与すると考えています。抗腫瘍免疫において、naive CD8<sup>+</sup> T細胞は腫瘍抗原を認識し、種々の免疫細胞やサイトカインの環境下で増殖を伴いCTLに分化します。分化したCTLは、細胞内の傷害顆粒に granzyme B や perforin を貯え、標的を認識すると脱顆粒によってこれらの因子を分泌し、標的を特異的に攻撃・殺傷します。一方で、石綿曝露と CTL との関連はほとんど明らかになっていませんでした。わたくしはヒト末梢血単核球を用いた混合リンパ球培養法により、石綿曝露下での CTL への分化誘導を行い、CTL の標的に対する細胞傷害性、細胞傷害性に関わる機能分子(IFN- $\gamma$ , Granzyme B)及び細胞表面分化マーカー(CD45RA, CD45RO, CD25)の発現解析や細胞増殖能の解析を行いました。その結果、石綿曝露はCD8<sup>+</sup>リンパ球の増殖低下を伴い、CTL分化を抑制することを明らかにしました(Am J Respir Cell Mol Biol 49: 28-36,

2013)。また、石綿曝露による CTL 分化抑制機序を明らかにする目的で、T細胞の増殖因子であるIL-2の添加培養実験を行ったところ、IL-2添加によってCD25、CD45RA、及びCD45RO発現量が示すCTL分化やCD8<sup>+</sup>リンパ球の細胞増殖への石綿曝露影響を回復しませんでした。細胞傷害性の回復及び granzyme B<sup>+</sup>細胞比率の部分的な回復を示すことを発見しました。すなわち、石綿曝露による細胞増殖低下を伴うCTL分化抑制は、主としてIL-2に起因しないことを示すと同時に、IL-2添加が石綿曝露下のCTL免疫応答抑制を改善することを見出しました。既知の知見とあわせて考察すると、MLR開始前からもととPBMC中に存在していたポリクローナルメモリーCD8<sup>+</sup>T細胞がIL-2添加後のbystander-activationによって、標的を殺傷したと推察しました(J Immunol Res 2016: 7484872, 2016)。石綿曝露者の血液検体を用いた研究では、石綿曝露指標である胸膜プラーク(PL)陽性者及び悪性中皮腫(MM)患者の末梢血CD8<sup>+</sup>リンパ球の機能を解析しました。その結果、MM患者では健康人やPL陽性者と比べて、刺激後のperforin<sup>+</sup>細胞比率の減少程度が健康人とPL陽性者に比べて大きく、刺激後のCD8<sup>+</sup>リンパ球がperforinレベルを適切に維持する能力が不十分であることが示唆され、MM患者のCD8<sup>+</sup>T細胞における刺激後の細胞傷害性低下を示すと推察しました(J Immunol Res 2014: 670140, 2014)。

今後は、環境中物質が及ぼす免疫応答への影響について、個体から器官・細胞・分子レベルまで幅広い階層で研究を行ってまいります。特に現在の研究を発展させ、石綿曝露によるCTLの分化・機能抑制機序の解明をめざし、さらには石綿曝露によるCTL免疫応答抑制を回復する分子の探索に焦点をあてた研究を行ってまいります。これらの研究を一定の成果として免疫毒性学会で発表し続けることで、免疫毒性学会の未来に貢献していくことが夢であり目標です。今後とも宜しくお願い致します。

世界の免疫毒性研究者へのインタビュー 第7回  
- Real Voices of International  
Immunotoxicologists -  
学術・編集委員会

どうも！みなさんお元気ですか？！これを書いている今は4月ですが、3月は米国毒性学会 SOT at Baltimore に、またその内部の免疫毒性学特別部会 ITSS に参加して参りました。海外研究者との交流は刺激になりますね。こちらのコーナーでも JSIT の学術年会にて御講演頂いた方々への誌上インタビューという形式で、海外の免疫毒性研究者の“本音”を紹介させて頂いております。今回は、北九州で講演を拝聴した Victor J. Johnson 先生にインタビューさせて頂きました。若い研究者の方々に是非読んで頂きたい示唆に富んだ内容となっています。先生の御人柄が滲み、そして先生と JSIT 会員先生方との広く深い御交友を知ることに。Johnson 先生は ITSS, 2017-2018 Executive Committee の President でもあります。皆で SOT, ITSS at San Antonio に乗り込みましょう！若手必読の一筆です！

(Y・N 記)



編集後記

今回の ImmunoTox Letter は、9月に予定されています第24回学術年会の予告と、昨年度の奨励賞を受賞されました北海道立衛生研究所生活科学部の小島弘幸先生、免疫毒性の若い力として川崎医科大学衛生学の武井直子先生から投稿頂きました記事で構成されています。十和田市での学術年会、皆様の参加を期待しております。また英語版では昨年の学術年会において特別講演をされた Burleson Research Laboratory の Dr. Victor Johnson のインタビューを掲載致しました。いずれも特に若い研究者の方々に参考になる記事としますので、ぜひご覧ください。私事ですが、Victor はジョージア大学の大学院、Sharma 教授の研究室で毒性学を専攻した時以来の知己であり、20年の時を経て、このような形で紹介に関われることは感慨深いものがあります。

(M・T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