

ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会: The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 23 No.2(通巻 46 号) 2018. 12 月

— 目次 —

第 26 回日本免疫毒性学会学術年会(予告 1) ……1	産業医科大学 佐藤実
第 25 回日本免疫毒性学会学術年会報告 ……2	国立環境研究所環境リスク・健康研究センター 野原恵子
第 25 回学術年会 年会賞 ……4	北海道大学大学院 室本竜太
第 25 回学術年会 学生・若手優秀発表賞 ……8	大阪大学大学院 衛藤舜一
第 25 回学術年会 学生・若手優秀発表賞 …… 10	静岡県立大学 堤 正人
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」18 …… 12	千葉大学大学院 高玉瑩
世界の免疫毒性研究者へのインタビュー	
第 9 回 ……13	
第 25 回学術年会でのアンケート結果 ……14	
ImmunoTox Letter Digest …… 17	



第 26 回日本免疫毒性学会学術年会 (JSIT2019)(予告 1)

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。

期 日 : 2019 年 9 月 9 日(月)~10 日(火)

(9 月 8 日(日) 市民公開講座の予定)

会 場 : 北九州国際会議場

アクセス : <http://convention-a.jp/kokusai-kaigi/>
〒802-0001

福岡県北九州市小倉北区浅野3丁目 9-30

テ ー マ : 免疫毒性学 基礎から臨床へ

内 容 : 特別講演1、教育講演2、
シンポジウム 1(予定)、
ワークショップ(試験法)、
一般演題(口演・ポスター)を予定しています。

賞 : 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」を贈呈する予定です。

発表形式: 口演・ポスターを予定しています。

演題募集期間:

2019 年 4 月 26 日(金)~ 6 月 28 日(金)(予定)

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 : 担当 長谷川智子

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

TEL: 093-691-7279/FAX: 093-691-7178

Emai: jsit26-office@mbox.health.uoeh-u.ac.jp

ホームページ: 準備中

第 25 回日本免疫毒性学会学術年会報告

野原恵子 (国立環境研究所環境リスク・健康研究センター)

2018年9月18日、19日の2日間にわたり、第25回日本免疫毒性学会学術年会をつくば国際会議場で開催させていただきました。多くの皆様がたのご協力・ご支援をいただき年會を開催できましたことを心から感謝申し上げます。

今回は第25回、すなわち本学会の活動が四半世紀を迎えたという記念すべき年會でした。この節目を迎えるにあたり一昨年度に将来検討ワーキンググループが設置されました。本會ではそのメンバーからもアイデアをいただき、「徹底討論！免疫と環境」というテーマのもと、2日間にわたって文字通り盛んな質疑応答や議論が繰り上げられました。

招待講演では、免疫学の分野において現在まさにホットな課題であり、会員の関心も高い「がん免疫」および「腸内細菌」に関するセッション、および他分野では大きな進展を見せていますが、本會ではこれまでほとんど議論されていない「エピジェネティクス」に関する講演を企画しました。これらはいずれも各分野で研究をリードされている先生方にご講演をお願いすることができ、深い見識に裏打ちされた大変に迫力のあるお話を伺うことができました。

まず第1日目に、教育講演で吉村昭彦先生(慶応大学)に「制御性T細胞のエピジェネティック変化による免疫疾患制御」についてご講演をいただきました。それに続くシンポジウム「腸内細菌と免疫疾患—免疫毒性学研究における新たな視点—」において、柳澤利枝先生(国立環境研)、下条直樹先生(千葉大学)、澁谷彰先生(筑波大学)、竹田潔先生(大阪大学)に、それぞれ腸内細菌と環境化学物質との関連や、小児アレルギー、アレルギー・炎症、自己免疫疾患との関連についてのご講演をいただきました。

第2日目の特別講演では、B. Paige Lawrence先生(University of Rochester, USA)に、化学物質の妊娠期曝露によるT細胞機能への継代的な影響、という新知見をお話いただきました。Lawrence先生は、米国毒性学会免疫毒性専門部会(SOT ITSS)と日本免疫毒性学会で行っている交流プログラムの派遣者という形でご講演くださいました。さらにSOT ITSSからは昨年度に引き続きPresidentのDr Jamie Dewitt (East Carolina University)およびPostdoctoral representativeのDr Alessandro Venosa (University of Pennsylvania)、Student representativeのDr Alexa Murray (The State University of New Jersey)の祝辞ビデオをいただきました。

また試験法ワークショップにおいて、「がん免疫療法の開発と免疫チェックポイント剤の安全性評価」というタイトルのもと、珠玖洋先生(三重大学)、田口和彦先生(ブリストル・マイヤーズ スクイブ)、佐藤実先生(産業医科大学)にそれぞれ免疫療法開発のガイダンス、臨床・非臨床試験、および自己免疫疾患発生予測についてご講演いただきました。

その他今回新たに試みた国際セッションでは、Khaled Hossain先生(University of Rajshahi, Bangladesh)とMyint Myint Nyein先生(University of Medicine 1, Myanmar)に、それぞれ自国でのヒトを対象とした研究をご紹介いただきました。

一方、一般発表は口頭発表 10 題、ポスター発表 17 題で、また若手セッションは 9 題でした。若手セッションの方には持ち時間 5 分の口頭発表とポスター発表の両方を行っていただき、また今回ポスター発表は 2 日とも発表を行っていただきました。

そして一般発表から年会賞を、若手セッションから若手優秀発表賞を選考しました。厳正な審査の結果、年会賞は北海道大学の室本竜太先生、若手優秀発表賞は大阪大学博士課程の衛藤舜一さんと静岡県立大学の堤正人さんが受賞されました。今回はどの演題も力作で甲乙つけがたい状況でした。特に若手優秀発表賞は、同点で最高得点の上記のお二人に決まりましたが、実は 3 位の方もごく僅差という激戦でした。

また今年度の日本免疫毒性学会学会賞を受賞された手島玲子先生（岡山理科大学）および奨励賞の串間清司先生（アステラス製薬）の受賞講演も 2 日目に行われました。手島先生は女性初の学会賞受賞者で、また串間先生は学会賞・奨励賞を合わせて産官学の産からの初の受賞者です。串間先生は現在アメリカに赴任中で、インターネットを使ってご講演をされましたが、これも本学会の年会での初の出来事でした。

この他に初日の夜は懇親会を開催し、皆様にご歓談いただきました。つくば市イメージキャラクターのフックン船長のお出迎えがあり、会の中盤には鈴木武博先生（国立環境研）のバイオリン演奏と、黒川修行先生（宮城教育大学）と「一夜限りの免疫毒性ダンサーズ（4 名）」による Choo Choo TRAIN が披露され、会を盛り上げていただきました。

今回の年会では、将来検討 WG の提案で、初回に限り会員にならずに年会で発表をしていただけの、という新制度を試行しました。また招待講演のセッションは、オーガナイザーの先生方のご尽力で時宜にかなった企画が実現されました。また将来検討 WG のメンバーが中心となってより広い分野の方に積極的にお声掛けをしてくださいました。そのようなおかげももちまして 130 名を超える方々にご参加いただくことができました。会の運営にあたりましては行き届かない面が多々あったことと思いますが、皆様のご理解とご協力によって進行ができましたことを感謝申し上げます。また本会に貴重なご支援をいただき、会の実現にお力添えいただきました企業や法人の皆様にも、心から御礼申し上げます。

今回の年会を振り返りますと、免疫に関わるごく基礎的な事象から、毒性評価や臨床の課題まで、実に多様な研究がいずれも熱心に討論されていました。免疫反応は環境とも密接に関係し、免疫学の対象が広がるのは当然のことと思います。それらの課題を親密に議論できる場として、本会が新たな四半世紀に向かって歩み出していることを年会の中で感じる事ができました。皆様の今後ますますのご活躍を祈念して、ご報告を終わりたいと思います。



第 25 回日本免疫毒性学会学術年会 年会賞

角化細胞における IL-17 誘導性 IκB-ζ 発現機構の解析

室本竜太 (北海道大学大学院薬学研究院 衛生化学研究室)

〔背景・目的〕

サイトカイン IL-17 は免疫系活性化や炎症に伴いリンパ球などから産生される。IL-17 は上皮細胞などに作用し増殖因子・ケモカインおよび抗菌ペプチド類を産生させることを通じて好中球や樹状細胞などの免疫細胞をさらに動員・活性化させる (図 1)。この免疫細胞-非免疫細胞間での IL-17 を介した相互活性化を含む一連の応答は真菌・細菌感染への生体防御機構を局所で増幅させる重要な反応である。一方、IL-17 産生や応答の過剰は自己免疫症状を誘発させることが乾癬、多発性硬化症、関節リウマチ患者やこれらの疾患マウスモデルにおいて示されている。IL-17 応答やその制御機構の理解は、新しい機序の IL-17 阻害薬の開発を将来的に可能とし、IL-17 が関与する自己免疫疾患等の治療選択肢の拡充に繋がると期待される。

IL-17 の作用を受けた角化細胞や、IL-17 が関わる皮膚の慢性炎症性角化症である乾癬の病変部皮膚においては、IκB-ζ というタンパク質の高発現が見られる。IκB-ζ は転写調節機能を有する核タンパク質であり、乾癬病変部で発現亢進する遺伝子群の誘導に寄与することが我々の成果を含む研究で見出された^{1,2}。IκB-ζ が IL-17 によって起こる炎症反応に役割をもつことから、我々はこの IκB-ζ の発現誘導機構の解析が IL-17 応答メカニズムの理解に資すると考えて本研究で解析を進めた。また、我々はこれまでに Jak ファミリーチロシンキナーゼ Tyk2 が乾癬のマウスモデル病態に役割をもつことを見出したが^{3,4}、角化細胞活性化における Tyk2 の役割に不明点が多く残されていたため、本研究では IκB-ζ 誘導における Tyk2 の寄与にも着目し検証した。

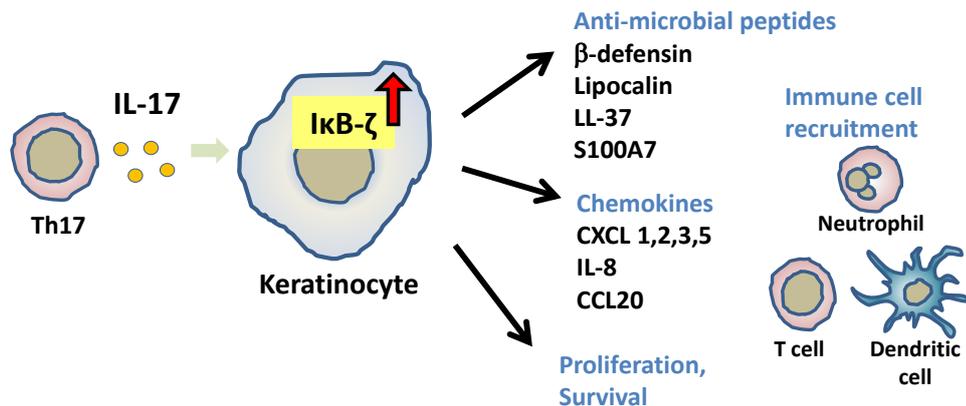


図1 IL-17による角化細胞活性化とIκB-ζ

〔実験方法〕

BALB/c 野生型マウスおよび Tyk2 欠損マウスを用い、マウス耳介にイミキモド 5%含有クリーム 10 mg を連日塗布した。皮膚炎の評価はシックネスゲージを用いて耳介厚を測定するとともに組織を採取して遺伝子発現解析を行った。培養細胞を用いた解析では IL-17 応答性を示すヒト表皮角化細胞 HaCaT およびヒト子宮頸がん細胞 HeLa を用いた。IkB- ζ プロモータ領域配列の制御下に発現するルシフェラーゼレポーター(IkB- ζ promoter-LUC) を用い転写活性化への影響を調べた。mRNA 転写後制御の評価には IkB- ζ mRNA の 3' 非翻訳領域 (3' UTR) 配列をルシフェラーゼ(LUC) または 蛍光タンパク質 (Venus)の終止コドン下流に挿入したレポーター(LUC-IkB- ζ 3' UTR および Venus-IkB- ζ 3' UTR) を用い、ルシフェラーゼアッセイまたはフローサイトメトリーで IL-17 応答性を計測した。リボヌクレアーゼ Regnase-1 および IL-17 シグナリングタンパク質 ACT1 を siRNA でノックダウンし IkB- ζ mRNA 量に対する影響を定量 PCR で測定した。

〔結果〕

1. Jak ファミリーチロシンキナーゼ Tyk2 が IkB- ζ の発現誘導に役割をもつ。

マウスを用いてイミキモド誘発乾癬モデルを実施した。イミキモド塗布による皮膚炎は野生型マウスに比べて Tyk2 欠損マウスで有意に抑制された。野生型マウスへのイミキモド塗布によって炎症耳介組織では IkB- ζ を含む IL-17 標的遺伝子の誘導が見られた一方で、それらは Tyk2 欠損マウスで有意に抑制された。Tyk2 が IkB- ζ 誘導に関与することが示唆された。

2. IkB- ζ 遺伝子の転写および転写後制御には独立した制御が働く。

IkB- ζ 遺伝子プロモータ活性を測定するレポーター構築 IkB- ζ promoter-LUC, または 3'非翻訳領域を介する mRNA 安定性制御(転写後制御)を測定するレポーターである LUC-IkB- ζ 3'UTR とともに、Tyk2 発現プラスミドを細胞に導入し、IL-17 の存在/非存在下に活性を測定した。その結果 Tyk2 過剰発現により IkB- ζ プロモータ活性が増強されたが、LUC- IkB- ζ 3'UTR の活性には影響がみられなかった。一方、IL-17 刺激によってはプロモータ活性に影響が見られず、LUC-IkB- ζ 3'UTR の活性上昇が認められた。これらの結果より、Tyk2 は IkB- ζ 遺伝子の転写活性化に至るまでの段階に主に関与し、IL-17 によるシグナルは主に転写後段階で mRNA 安定性を高める役割をもつことが示された (図 2)。

3. IL-17 によるシグナル伝達は RNA 分解機構に拮抗し mRNA 安定化を起こす。

IL-17 シグナルにより IkB- ζ mRNA に対して起こる転写後制御の解析を進めた。リボヌクレアーゼ活性をもつ RNA 結合タンパク質 Regnase-1 の分解標的 RNA のひとつとして IkB- ζ mRNA が含まれることが報告されていたことから⁵、着目した。HaCaT 細胞への Regnase-1 siRNA 導入によりコントロールに比べ IkB- ζ mRNA 量の増加がみられた。この増加は IL-17 非刺激下において顕著であった一方、IL-17 刺激下ではコントロールと Regnase-1 ノックダウンとの間に有意差はみられなかった。これらの結果は Regnase-1 による IkB- ζ mRNA 分解が細胞内で恒常的に起こっていること、また、IL-17 シグナルにはそれを動的に解除する働きがあるこ

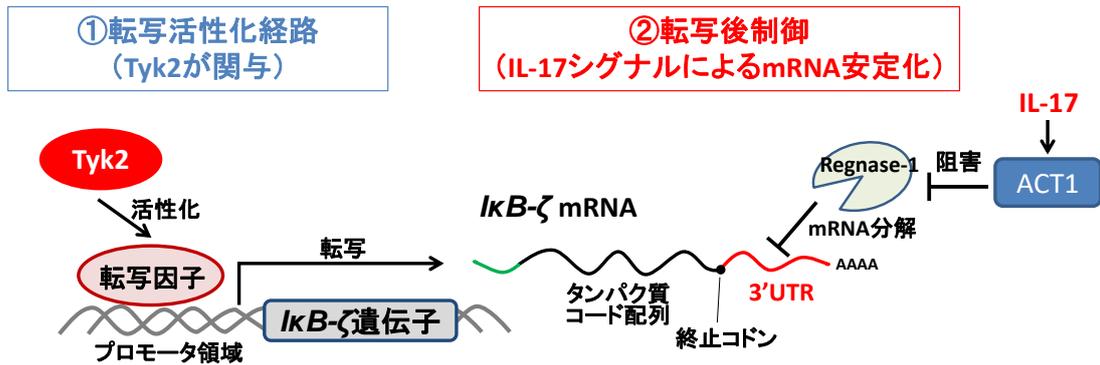


図2 IκB-ζ 遺伝子発現における転写および転写後制御

とを示唆した。さらに IL-17 受容体シグナル伝達に特有のアダプタータンパク質 ACT1 のノックダウンにより IL-17 誘導性の mRNA 安定化応答は見られなくなった。また、IL-17 応答性蛍光レポーター-Venus-IκB-ζ 3'UTR の発現は Regnase-1 過剰発現により抑制されるが、ACT1 プラスミドを共導入すると有意に回復した。これらの結果から、IL-17 には ACT1 を介して Regnase-1 の機能を抑制することで IκB-ζ mRNA の安定性を高める作用があることが示唆された。

[考察]

以上より、効率的な IκB-ζ 誘導が達成される過程には転写誘導ならびに転写後制御のいずれもが寄与しており、これらが両輪として協調することが重要であると考えられた。Tyk2 を介するシグナル伝達経路は、それ自体は IL-17 によって直接活性化されないが IκB-ζ 遺伝子のプロモータ活性に寄与し IL-17 刺激時の IκB-ζ 誘導を下支えしている。IL-17 によるシグナルはそれとは独立に転写後の段階において IκB-ζ mRNA の安定性を高め IκB-ζ mRNA を蓄積させる。Tyk2 を含む Jak キナーゼ阻害や、ACT1 が担う mRNA 安定化作用の阻害はいずれも角化細胞を標的として IL-17 誘導性炎症を抑制するための有望な手段になりうると考えられた。

また IL-17 応答機構は化学物質による免疫毒性の標的になりうる。環境中に存在する多様な化学物質が IL-17 作用を阻害したりミミックしたりすることは生体の免疫反応をかく乱し、真菌などへの防御応答低下や化学物質毒性発現の機序とも関連する可能性がある。preliminary な実験結果ではあるが、ヒトへの慢性曝露が皮膚の角化や皮膚がんをもたらすことが報告されている環境化学物質が角化細胞に対して IL-17 様作用、すなわち IκB-ζ タンパク質増加や IκB-ζ 3'UTR を介する mRNA 安定化を起こす結果が得られている。化学物質慢性曝露による皮膚毒性発現の分子機構の理解につながる可能性が示唆されることから、解析を継続していきたい。

〔参考文献〕

- 1 Johansen, C. et al. IκBζ is a key driver in the development of psoriasis. Proc Natl Acad Sci U S A 112, E5825-5833, (2015).
- 2 Muromoto, R. et al. IL-17A plays a central role in the expression of psoriasis signature genes through the induction of IκB-ζ in keratinocytes. Int Immunol 28, 443-452, (2016).
- 3 Ishizaki, M. et al. Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In Vivo. J Immunol 187, 181-189, (2011).
- 4 Ishizaki, M. et al. Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation. Int Immunol 26, 257-267, (2014).
- 5 Mino, T. et al. Regnase-1 and Roquin Regulate a Common Element in Inflammatory mRNAs by Spatiotemporally Distinct Mechanisms. Cell 161, 1058-1073, (2015).

〔謝辞〕

この度、本発表を第25回日本免疫毒性学会の年会賞に選出していただきましたこと、誠に光栄に思います。年会長の野原恵子先生ならびに発表内容を評価頂きました選考委員の諸先生方に心より感謝申し上げます。私どもの研究には免疫毒性の観点での検討は十分とは言えず今後も引き続き努力して参る所存でございます。今後とも免疫毒性学会の先生方のご指導・ご鞭撻を頂戴できれば幸いです。本研究は北海道大学大学院薬学研究院衛生化学研究室で実施されました。研究室メンバーの皆様に深く感謝いたします。

〔自己紹介〕

北海道大学大学院薬学研究院 博士課程修了（博士（薬学））後、同大学院薬学研究院 助教に着任。2016年4月より同大学院薬学研究院にて講師を務めております。サイトカインシグナル伝達の内在性制御機構ならびに外的因子（環境化学物質など）による影響を解明することで、免疫・炎症疾患の理解や治療法開発に繋がりたいと考えて研究しています。



室本竜太先生

第 25 回日本免疫毒性学会学術年会 学生・若手優秀発表賞

非晶質ナノシリカ誘導性の肝障害が、事前曝露により獲得免疫系を介して増悪する

衛藤舜一 (大阪大学大学院 薬学研究科 毒性学分野 博士前期課程 2 年
大阪大学博士課程リーディングプログラム・生体統御ネットワーク医学教育プログラム)

この度、第 25 回日本免疫毒性学会学術年会において、若手優秀発表賞を賜り、大変光栄に存じます。選考委員の先生方ならびに、学術年会での発表において、厳しくも温かいご助言を賜りました諸先生にこの場をお借りして心より御礼申し上げます。

私は、学部 3 年次に大阪大学薬学研究科・毒性学分野に配属され、堤 康央教授のご指導の下、ナノマテリアルの安全性研究に従事して参りました。ナノマテリアルは、近年、様々な産業で利用が拡大している素材であるものの、その革新的機能とは表裏一体に、予想外の生体影響を引き起こし得ることが懸念されております。本観点から我々は、ナノマテリアルの安全性情報、ならびにその安全性向上に資する基盤情報の収集 (= ナノ安全科学研究・ナノ最適デザイン研究) を推進しています。本稿では、これら研究の中から、主に私の取り組んでいる課題より、今回の受賞に至りました研究内容を拙文ながら紹介させていただきます。

これまでに我々は、ナノ安全科学研究とナノ最適デザイン研究に取り組む中で、金属イオンの感作投与では誘導されなかった金属アレルギー様症状が、金属ナノ粒子の感作投与により誘導されることを明らかとしました (T. Hirai et al., Nat. Nanotechnol., 2016)。これは、ナノマテリアルの獲得免疫系を介したハザード発現を示唆するものであり、単回曝露時とは異なるハザード (生体応答) 発現の可能性が懸念されることから、更なるハザード解析の必要性を示すものであります。そこで本研究では、金属アレルギー様症状を呈するイオン放出性のナノ粒子ではなく、非金属無機ナノ粒子である非晶質ナノシリカを用い、複数回曝露に着目した、獲得免疫系を介したハザードの同定を試みました。その結果、非晶質ナノシリカを耳介部皮内に事前投与しておくことで、尾静脈内より過剰量の非晶質ナノシリカを投与した際に誘導される肝障害が増悪することを見出しました。この時、免疫不全マウス (C.B-17/SCID) では肝障害の増悪が消失したことから、本現象は、獲得免疫系を介したものであることが示唆されました。さらに、事前投与を施したマウスの血清を未処置のマウスに移入しても、肝障害の増悪は確認されなかったものの、中和抗体を用いて CD8⁺T 細胞を除去することで肝障害増悪が消失したことから、本現象には細胞性免疫が関与していることを見出しました。一方、本実験において、CD4⁺T 細胞を除去した場合にも、限定的ながらも肝障害増悪の消失が認められ、CD8⁺T 細胞は CD4⁺T 細胞からの刺激を受けて活性化していると考えられました。そこで次に、事前投与を行ったマウスより、脾臓初代培養細胞を調製し、抗原刺激した際の培養上清中のサイトカイン量を測定しました。その結果、コントロール群と比較して、非晶質ナノシリカを事前曝露した群において、IFN- γ 量が増加したことから、肝障害の増悪に IFN- γ が中心的な役割を果たしていることが示唆されました。従って、

非晶質ナノシリカの事前曝露により獲得免疫が成立した後、再曝露時に CD4⁺T 細胞が産生する IFN- γ によって活性化した CD8⁺T 細胞が、肝細胞を傷害しているものと考えています。

本知見は、事前にナノマテリアルを曝露することで、急性期の応答がより増悪することを示唆するものです。すなわち、ナノマテリアルを事前に複数回曝露することで、NOAEL（無毒性量）の低用量側への遷移といった深刻な影響を引き起こす可能性も否定できません。従って、使用が拡大の一途を辿っているナノマテリアル市場を鑑みると、これまでの単回曝露による急性期に着目した安全性評価のみならず、複数回曝露を想定した獲得免疫系に着目した検討、ならびに、安全にナノマテリアルを利用促進していく方針の策定が重要味を帯びてくるものと考えています。今後は、獲得免疫系を介した肝障害の増悪機序の解明を進めていくと共に、免疫系に異物として認識されないながらも有用性を損なわない、ナノマテリアルの最適デザインに資する情報収集を進めていく予定です。本研究が、持続的なナノマテリアルの利用に資するだけでなく、免疫毒性学の進展にも寄与する研究となるように、今後も尽力して参ります。

今回の発表が、本学会での初めての発表になりますが、多くの先生方からご指導・ご助言を賜ることができ、今後の研究方針を客観的に見直し、見定めることができる有意義な機会となりました。今後は、今回の受賞を励みに、免疫毒性学領域に貢献できる研究を鋭意推進して参りたいと考えています。免疫毒性学会の先生方には、今後ともご指導・ご鞭撻を賜りますよう何卒よろしくお願い申し上げます。

最後に、本研究を推進するにあたり、終始温かいご指導・ご鞭撻を賜りました当研究室の堤 康央教授をはじめとする先生方、研究活動・私生活における良き仲間である毒性学分野の学生一同、特に本研究を遂行するにあたり多大なご協力を頂きました佐藤建太学士、越田 葵特別実習生に深謝いたします。



衛藤舜一先生

第 25 回日本免疫毒性学会学術年会 学生・若手優秀発表賞

接触性皮膚炎におけるトリアシルグリセロールの皮膚感作促進作用

堤 正人 (静岡県立大学薬学部免疫微生物学分野)

この度、第 25 回日本免疫毒性学会学術年会において、学生・若手優秀者賞を賜り、誠にありがとうございます。審査委員の先生方に心より御礼申し上げますと共に、私の発表に足を運び、時間を割いて下さった方々に厚く感謝致します。私は、静岡県立大学薬学部免疫微生物学分野に所属し、日々研究に取り組んでおります。それでは、賞を頂きました研究の内容に関しまして、背景を踏まえて紹介させていただきます。

近年先進国を中心としてアレルギー患者数は増加の一途を辿っており、日本においても平成 28 年の厚生労働省の調査報告書より、人口の約 5 割に及ぶ人々が何らかのアレルギー疾患を有するという実態が明らかとなりました。アレルギー患者数増加の原因の 1 つとして、生活環境中で接触する化学物質が増加していることが挙げられます。特に、化学物質の中でも自身は抗原にならない一方で、抗原性を増強し免疫反応を促進する物質のことをアジュバントといいます。アジュバントは自身が抗原とはならないことから発見が困難であり、現状パッチテストのような簡便なスクリーニング方法は確立されていません。

当研究室では、fluorescein isothiocyanate (FITC) をハプテンとした、FITC 誘導接触性皮膚炎マウスモデルを用いて、アジュバントを同定してきました。このモデルでは抗原として FITC を用いて感作を行いますが、溶媒に dibutyl phthalate (DBP) を添加して初めて感作が成立することから、DBP が皮膚感作促進作用 (アジュバント作用) を有することが明らかにされており、DBP の代わりに被験物質を加えることでその物質のアジュバント作用を評価することが出来ます。我々は DBP などのアジュバント作用と、神経上に発現する transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) の活性化作用が正の相関性を示すことを明らかにしてきました。また、アジュバントの構造的特徴の解析を進める中で、triacylglycerol (TAG) の 1 つ tributyrin がアジュバント作用を持つことを発見しました。TAG はエネルギー源として体内に貯蔵され、また様々な植物油に含まれることから、日常的に接する機会の多い脂質です。特にグリセロールに短・中鎖飽和脂肪酸の結合した TAG は、経口摂取による抗がん作用や肥満予防作用等、有益な報告が挙げられています。その一方で、TAG の一部は化粧品に使用されていますが、TAG の皮膚感作における影響は明らかではありません。また、TAG は含有する脂肪酸の種類により、化学的また物理的性質が異なります。そこで、私たちは含有する脂肪酸の異なる TAG についてアジュバント作用を検討致しました。結果、炭素数 6、8 及び 10 の短・中鎖飽和脂肪酸を含有する TAG である tricaproin や tricaprylin 及び tricaprין にアジュバント作用が確認されました。また、フローサイトメーターを用いた解析により、tricaproin、tricaprylin、tricaprין により FITC を取り込んだ樹状細胞 (FITC+DC) の所属リンパ節への遊走が促進されるということが明らかになりました。

一方、 ω 9 (18:1) 不飽和脂肪酸を持つ triolein 添加条件では、アジュバント作用が確認されませんでした。また所属リンパ節へ遊走した FITC+DC の割合は、tributyryn 添加条件よりも低く、さらにT細胞の活性化に重要な共刺激分子である CD86 陽性樹状細胞の割合も低いということが明らかになりました。以上の結果より、TAG は含有する脂肪酸の種類により、皮膚免疫系に対して異なる影響を与える可能性が考えられました。

さらに興味深いことに、単独ではアジュバント作用が認められなかった triolein を tributyryn と共存させて感作すると、tributyryn により促進された FITC への皮膚感作が抑制されるということが明らかとなり、triolein が皮膚感作抑制作用を有することが示唆されました。この結果から、アレルギー疾患の予防において、アジュバントへの接触機会の回避だけではなく、アジュバント作用の抑制という新たな切り口での可能性が示されました。

今後は、更なるアジュバントの同定及び作用機序の解明に努めていきたいと考えております。そして研究を発展させることで、アレルギー疾患に苦しまれる方々の助けとなれるようにこれからも精進し続けていきたいと思っております。

最後になりますが、本研究を取り組むにあたって、日頃よりご懇切なるご指導を賜りました静岡県立大学薬学部免疫微生物学分野、今井康之教授、黒羽子孝太講師に深く感謝致します。また、研究生活における様々な面で力添えをいただきました研究室メンバー一同に心より感謝申し上げます。また、免疫毒性学会の先生方にも改めて感謝申し上げます。今後とも何卒ご指導・ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。



堤 正人先生

シリーズ「免疫毒性研究の若い力」18

薬物特異性肝障害と免疫との関連

高玉瑩 (千葉大学大学院 医学薬学府 生物薬剤学研究室)

この度、日本免疫毒性学会 ImmunoTox Letter での執筆の機会を与えて頂きましたことに、厚く御礼申し上げます。

私は 2011 年から 2015 年まで四川大学製薬工学科で勉強し、2017 年千葉大学大学院の修士課程に入学しました。私が所属している生物薬剤学研究室では、医薬品やその候補化合物の副作用作用発現機序の解明と前臨床予測法の構築を目的とした研究をしています。肝臓は医薬品の代謝、排泄などの主な臓器ですが、薬物自体または代謝過程で生じる不安定な代謝物は、蛋白質と結合することで最終的に免疫系を活性化し、薬剤性肝障害(Drug-induced liver injury : DILI)の誘発に関わると考えられています。DILI は中毒性のもものと特異体質性のもものに分類され、私は「免疫」が関与する薬物毒性について興味を持っているので、実験室に入ってから、教授の指導のもとで、免疫が関与する特異体質性肝障害の検討を始めました。今回初めて免疫関連の学会に参加して、有益なご指導を先生方から賜うことができました。今後も免疫に関与する研究を努力していきます。拙文ではございますが、今回発表した内容に関しましてご紹介させていただきます。

フルクロキサシリン(flucloxacillin : FLUX)は、 β -ラクタム系抗生物質であり、ヨーロッパとオーストラリアでブドウ球菌感染症の治療に広く用いられています。これまでに、ヒト白血球抗原(HLA)の個人差が、FLUX による肝障害発症と有意に関連することが報告されています(Daly et al., Nat Genet, 2009)。しかし、この遺伝子多型を持っていても必ずしも肝障害を発症するとは限らず、また持たない人でもごく稀に発症することなどから、FLUX による肝障害発症の詳細なメカニズムは未だ不明でした。そこで、FLUX による肝障害を評価するためマウスを用いた検討を行いました。

当研究室では以前、HLA-B*57:01 トランスジェニックマウスを作製し、ここに CpG-ODN (TLR9 リガンド)とアバカビルを併用することでアバカビルによる肝障害が再現できることを報告しました(Song, et al., Toxicol Sci, 2018)。同マウスで FLUX による肝障害を検討しましたが、FLUX 単独あるいは CpG-ODN との併用によっても特異的な免疫応答を介した肝障害は認められませんでした。一方、一連の検討の中で、CpG-ODN と FLUX を併用すると、HLA 多型の導入有無に関わらず血清 ALT レベルが一過性に増加すること、および肝臓切片の HE 染色においてアポトーシス小体が観察されました。このとき、肝単核細胞中の CD4 T 細胞と CD8 T 細胞の割合は変化しませんでした。不変 NKT (iNKT)細胞の TCR mRNA ($V\alpha 14-J\alpha 18$)の発現上昇が確認され、さらに、NKT 細胞表面の Fas リガンドと肝細胞表面の Fas の上昇が確認されました。また、Fas/FasL アポトーシス経路に異常を持つ gld/gld マウスでは、FLUX と CpG-ODN を併用しても ALT 上昇を認めませんでした。これらから、CpG-ODN が NKT 細胞と肝細胞の FasL/Fas を介したアポトーシス経路を活性化し、FLUX による肝細胞死を促進していることが示唆されました。

今回見いだしたマウスモデルは FLUX による肝障害発症メカニズムの一端を解明するために有用と考えています。

最後に、本研究に取り組むにあたりご指導頂いた伊藤晃成教授、青木重樹助教、並びに博士課程の宋彬彬氏、そして本学会においてご指導いただいた諸先生方に厚く御礼を申し上げますと共に、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。



高玉瑩先生

世界の免疫毒性研究者へのインタビュー 第9回

- Real Voices of International Immunotoxicologists -

みなさん、実験されてますか〜！暦は12月、昔はELISAの発色の悪さで寒さを実感したとか（そだねー）、そんな声もチラホラ（今は、そんなことはないですよ？笑）。こちらのコーナーでは毎回、JSITの学術年会にて御講演いただいた海外の研究者への誌上インタビューを紹介しています。最前線で活躍されているImmunotoxicologistの生の声を聴き、私たちの研究心が鼓舞され、新たな“何か”が生まれることを期待します。今回は、つくばで御講演を拝聴しましたB. Paige Lawrence先生にお伺いしました。お答えからは、先生の温かいお人柄も伝わる、研究者らしく有るべしと言う貴重なメッセージを感じます。また、学術年会の例年にも増しての盛り上がりを感じて下さったようで（懇親会のDance & Musicも！笑）私個人も嬉しく思います。Paige先生のインタビューを是非ご覧下さい！皆で愈々前進しましょう！

(Y・N 記)

第 25 回学術大会でのアンケート結果

学術・編集委員会

9月18,19日につくば国際会議場で開催されました学術大会において、下記の設問でアンケートを行い、29名の方から回答をいただきました。アンケートの集計結果は、選択式の質問の回答（および記述式質問1.1）-①の回答要約）に対しては、グラフ化して今回の ImmunoTox Letter に掲載し、記述式の質問に対する回答は、学会ホームページの学術年会のページの第25回学術年会の欄に掲載いたしますので、ご欄になってください。

1. 日本免疫毒性学会学術年会について

1) 今回（第25回, 2018年）の学術大会について伺います。

- ① 興味をもたれた（おもしろかった、勉強になった等）セッションやテーマをあげてください。
- ② 発表時間はいかがでしたか。発表時間および口頭とポスター発表の比率について、いずれか1つに○を下さい。・発表時間：< 長い or 短い or ちょうど良い >
・口頭とポスターの比率：< 口頭を更に多く or ポスターを更に多く or ちょうど良い >
- ③ その他ご感想等ありましたらお願いします。

2) 次回以降の学術年会について、今後取り上げてほしいテーマや、その他ご意見等ありましたらご記入ください。

（本学術大会で初年度参加者の学会費免除の制度を導入しました。また、若手セッション演題においては、口頭発表に加えてポスター発表も行う企画としましたが、その点についての意見等についてもご教示いただけますと幸いです。）

2. 日本免疫毒性学会の今後の活動や方向性等について、ご意見やご提案等ありましたら、ご記入ください。

3. ImmunoTox Letter (6月と12月の年に2回発行している学会誌; 日本版と英語版があり、それぞれの pdf 版を学会 HP に掲載中) について、ご意見、ご提案等ありましたらご記入ください。

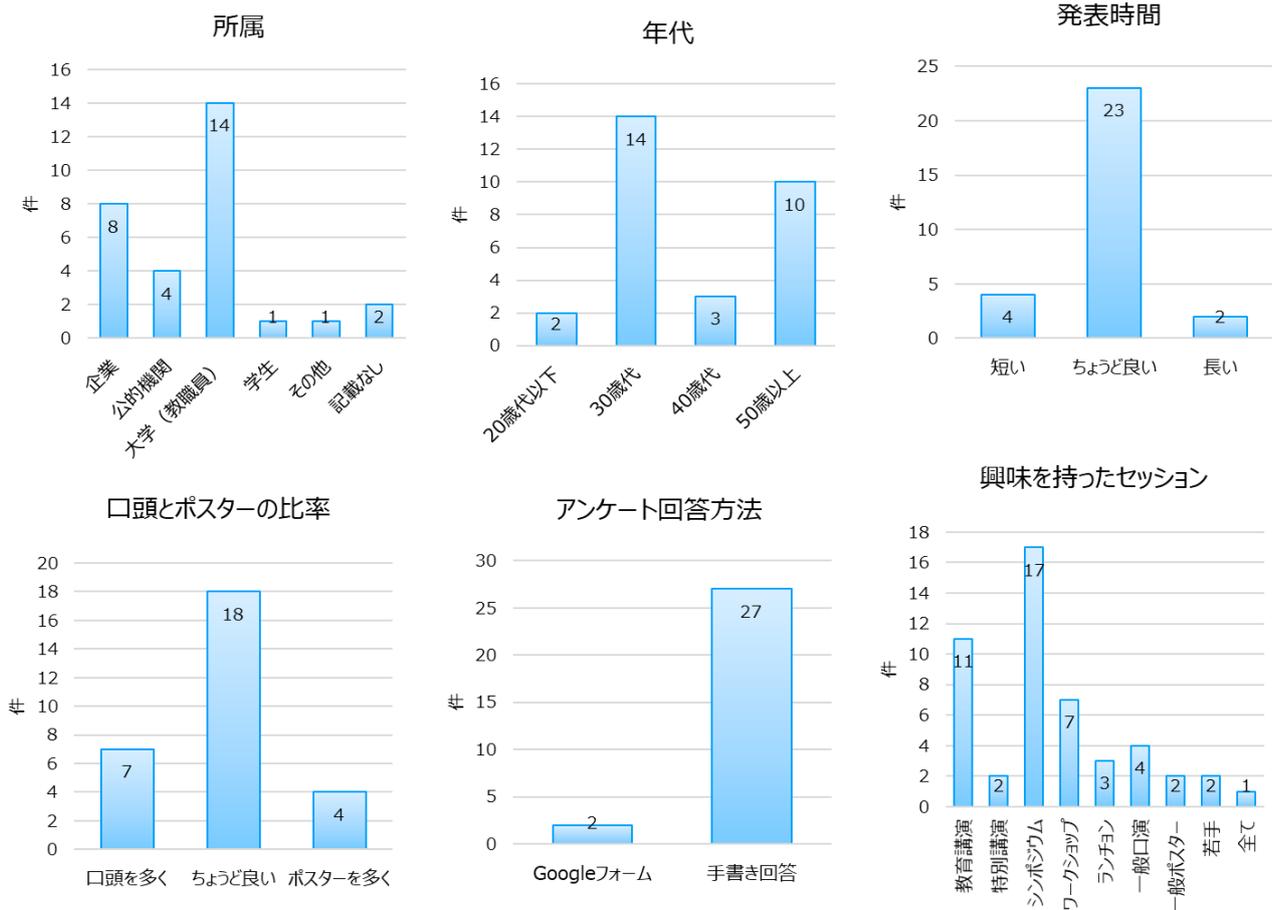
昨年同様、興味深い演題が多く、非常によい年会であったとの意見が多数寄せられ、今後の活動への建設的な意見も多くいただいています。

下記にアンケートの選択式の回答結果を図で示します。まず、年代では、30代と50代以上に2峰性のピークがみられました。昨年は、右肩あがりでも50代からの回答が一番多かったのに比べ、今年は、30代の方からも多くの回答が寄せられました。若い方々が積極的に意見を述べてくれているのは今後の免疫毒性学会にとっての明るい材料と思います。発表の時間及び口頭とポスターの比率に関しては、“ちょうどよい” との回答が多く、概ね皆さんの意向にそう形での運用ができていると思われました。ただ、数人の方から、一部のセッションで討論の時間が短かったとのコメントがだされていますので、その点は、今後の検討課題の一つと思います。

次いで、今回の学術年会での新しい試み (①初年度参加者の学会費免除の制度の導入、②若手セッション演題において、口頭発表に加えてポスター発表を行う企画の導入)につきましたは、前者は、可能であれば続けてほしいという意見が多く、後者に関しては、是非続けてほしいとの意見が多くよせられました。また、前者については周知徹底の方法の工夫も必要と思われました。日本免疫毒性学会の今後の活動については、10名の方から建設的な意見がだされていますので、試験法委員会や次期年会長ともデータを共有したいと考えています。

最後になりますが、ImmunoTox Letter に関しては、5名の方から意見がだされ、ImmunoTox Letter への一般論文の投稿の推奨、もう少し高い頻度での発行の希望などが寄せられました。一方、その存在を知らなかったという方からの意見もありましたので、ImmunoTox Letter の存在をアピールすることも必要と思いました。今後とも、ご意見やご支援のほど、お願い申し上げます。なお、これまでのニュースレターは学会ホームページからダウンロードできます。また、学術年会報告一覧、学会賞、奨励賞、免疫毒性の若い力等、項目ごとの検索も学会ホームページ上で出来るようになっておりますので、ご利用下さい。

(R・T, Y・N 記)



第 25 回 日本免疫毒性学会アンケート結果 (選択式質問回答および 1.1)-①の回答要約)

編集後記

第 25 回日本免疫毒性学会学術年会は、国立環境研究所の野原恵子先生を年会長として、つくば国際会議場で開催されました。講演要旨集が当日朝までに届かないというあまり経験したことがないハプニングもありましたが、野原先生の落ち着きぶりは見事でした。本年会でもテーマである「徹底討論」が数多くなされ、期待を裏切らない学会であることを強く感じました。特に今回は、発表者のみならず鋭い質問を投げかける顔ぶれから、若手研究者の台頭が目を見ました。この ImmunoTox Letter に投稿された方々の読み応えのある内容からもそのことを感じ取ることができると思います。これは少しずつですが、若手の活性化と主要メンバーの若返りが進みつつあることを示しており、将来構想 WG をはじめとする諸先生方の努力が学会活動に反映されている気がします。また、各学術年会でのアンケート調査を実施しその結果を逐次会員に公表することは、免疫毒性学会が歩むべき方向性をリアルタイムで共有かつ確認でき大変参考になります。今後とも皆様のご協力を何卒よろしくお願い申し上げます。

さて、次回の学術年会は年会長・佐藤実先生のもと北九州市で開催されます。若手研究者の勢いがさらに高まるのか、いやいや、老練たる研究者の巻き返しがあるのか、「一夜限りの免疫毒性ダンサーズ」の復活はあるのか、興味は尽きず期待するところです。

(H・K 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