

ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会：The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 7 No. 1 (通巻13号)2002

目次

第8回日本免疫毒性学会学術大会報告	1
第9回日本免疫毒性学会学術大会(予告2)	1
日本免疫毒性学会のさらなる発展のために	2
帝京大学薬学部環境衛生学教室	
日本免疫毒性学会 会長 大沢基保	
医薬品に関する免疫毒性試験ガイドンス中間案について	3
国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部 澤田純一 他	
医薬品の免疫毒性試験法に関する	
国際的ハーモナイゼーション	6
塩野義製薬株式会社 新薬研究所 中村和司	
Immunotoxicology最前線	
トキシコゲノミクスと免疫毒性	10
ファイザー製薬株式会社・中央研究所・安全性研究統括部 堀井郁夫	
農薬の免疫毒性	11
(財)残留農薬研究所 毒性第二部 免疫毒性研究室 小坂忠司	

第8回日本免疫毒性学会学術大会報告

学術大会 会長 香山不二雄

平成13年度9月17日18日に、宇都宮市総合文化会館にて開催された第8回大会は、日本免疫毒性研究会が学会となって初めての学術大会であった。これまでの会員各位のご活躍とご支援とにより、免疫毒性学がImmunologyとToxicologyとの橋渡しをする学問として認知されて来た。近年のToxicologyの発展は主要なものは、免疫学、分子生物学の発展に基盤をおいている。この今後とImmunotoxicology分野の重要性は増しており、学会としてのさらなる活動の発展が期待される。

また、第8回大会は、平成10年大阪で開催された第5回大会と同様に、産業衛生学会第38回アレルギー免疫毒性研究会と共催で行われた。研究領域の重なるアレルギー免疫毒性研究会と共に大会を開催することにより、さらに研究者の交流を深めこの分野の発展に繋がることを目指した。

今回の学術大会の特徴は、「今世紀のバイオ食品、バイオ医薬品の展望」というテーマで開催した。時代の要請に応じてバイオ食品・医薬品の安全性に関してシンポジウムを行った。バイオ医薬品使
(次ページへ)

第9回日本免疫毒性学会学術大会(予告2)

第9回日本免疫毒性学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。

日時：平成14年9月19日(木)～20日(金)

会場：グランシップGranShip
(Shizuoka Convention & Art Center)
静岡市池田79-4 (〒422-8005)

TEL:(054)203-5713 FAX:(054)203-6710

共催：日本衛生学会、日本微量元素学会ほか

協賛：日本トキシコロジー学会、日本毒性病理学会ほか

主要テーマ：「免疫の病的老化」

—環境因子による粘膜免疫および胸腺免疫の病的老化—

「保健機能食品と免疫—その有効性と安全性」

「微量化学物質の免疫系における有用性と安全性」

ランチョンセミナー

1日目 “Regulatory immunotoxicology and immunopharmacology in non-clinical drug development”

—Dr Mark Wing—(England).

2日目 “Routine immunotoxicity testing of pharmaceuticals: Lessons from the first two year”

—Dr. Albrecht Poth—(Germany).

シンポジウム 「環境・化学物質・免疫毒性」

ワークショップ 「医薬品の免疫毒性評価」

発表形式：一般演題は口演発表とポスターセッションでのポスター展示発表とに分けて行います。

口演発表：口演発表では、一演題あたり発表時間10分、討論時間5分の計15分の予定です。

ポスター展示発表：

ポスター展示発表では、ポスターの掲示と並行して一演題につき1～5分ずつのポスター要旨説明口演も予定しています。

一般演題の申込み要領：

一般演題の申込みの締め切りは7月15日(月)です。一般演題の申込みは原則としてE-mailによるものとします。E-mail送信が不都合な場合は郵送による申し込みも受けいたします。

第9回日本免疫毒性学会事務局

静岡市谷田52-1 (〒422-8526)

静岡県立大学・食品栄養科学部・公衆衛生学研究室内

大学院・生活健康科学研究科・生体衛生学研究室内

大会会長 荒川 泰昭

E-mail: jsit2002@u-shizuoka-ken.ac.jp

(学会専用)

TEL&FAX: 054-264-5563

URL: <http://sfns.u-shizuoka-ken.ac.jp/hygiene/jsit2002-office>

用の歴史はすでにならかなりあるが、近年、遺伝子組換え技術を食品に応用され、バイオ食品の問題点に関して議論が盛んになされている。

学術大会初日には、導入遺伝子の蛋白に対するアレルギーの危険性に関して、Codex およびOECDで日本政府代表をしている（独）食品総合研究所、一色賢治先生から、安全性評価の国際的取り決めに関して詳しく情報を得ることができた。また、千葉大学医学部 河野陽一教授からは、食物アレルギーの臨床に関して、特に診断基準や確定診断時のアナフィラキシーショックをいかに予防するかについて、詳しい報告があった。国立医薬品食品衛生研究所・機能生化学部、手島玲子室長からは、遺伝子導入食品の導入蛋白のアレルゲン性試験において、in vivoおよびin vitroでの抗体産生増強およびアレルギー増強作用に関して検討が行われたが、特に増強は見られなかったと報告があった。シンポジウムでは、今後、情報公開の重要性とポストマーケット・サーベイランスの難しさが話題となったが、アレルギー患者の血清の備蓄をしてスクリーニング調査をするなどいろいろな試案が議論された。

また、特別講演では、オランダ Wageningen 大学研究センターのDr. Harry A.Kuiperから遺伝子組換え食品の安全性評価に関する戦略について、講演があった。米国など遺伝子組み換え食品に寛大な国とくらべ、EUの極めて受け入れにきびしい環境での、最新の研究の進展の状況を把握することができた。

また、製薬協における医薬品の免疫毒性評価手順を検討するための共同研究に関して、例年通りワークショップを行った。今年も、膝窩リンパ節測定法による感作原性試験、フローサイトメトリーの利用、血液、病理学的所見と特異抗体産生能の相関に関して、投与期間の比較など多彩な共同研究の成果が発表された。

会期は短期間でも内容は大変盛りだくさんであった。約150名の参加者であったが、もう少し多ければと感じられる会場の混み具合であった。

最後に、日本免疫毒性学会の会員ならび幹事の皆様、寄附を頂いた関係諸団体に深謝の意を表し、拙文を終わりと致し、ご容赦頂きたい。

日本免疫毒性学会のさらなる発展のために

帝京大学・薬学部 大沢基保

昨年の宇都宮における学会総会でご承認を頂き、2002年度より前任の名倉 宏会長の後を引き継ぐことになりました。名倉 宏先生には、免疫毒性研究会の発足以来日本免疫毒性学会の設立・発足に至るまで、学会の顔、また牽引車として、学域としての免疫毒性研究の社会的認知と学会の基礎を築くために多大なご貢献を頂きました。先生のご尽力にあらためて深甚の謝意を表したいと思います。一方、それを引き継ぐ任に当たり、学会の大黒柱としての先生の存在の重みをあらためて感じています。学問の起業家として先生が示された「21世紀の免疫毒性研究」の展望を、継承・発展させることが後任の役割と銘じて、微力ながら免疫毒性研究の深化と学会の発展に努力したいと思っております。

免疫毒性に関する諸研究は、今日諸分野でなされるようになってきましたが、かえって研究の論点が分散する傾向にあります。一方、ポストゲノム時代に向けて免疫の問題が再び重要視されつつあります。学会化を検討しました折りに諸雑感を本Letterに述べさせていただきました（ImmunoTox Letter, Vol.5, No.2, 2000）が、このような免疫毒性研究を取り巻く状況は、免疫毒性研究の中核としての本学会へのニーズをますます高めていると思います。学会の成果としては、免疫毒性試験法のガイドラインの方向づけに寄与してきましたが、その他の掘り下げべき多くの免疫毒性関連課題が待機しています。本学会が免疫毒性研究の駆動力となりうるよう、免疫毒性研究の体系化と諸課題の解明のためのアプローチを率先して提示することが求められるでしょう。そのためにも、本学会は、単に研究の成果の発表と交流の場にとどまらず、研究への新たな刺激や動機が得られたり、学問的あるいは社会的な問題提起となる情報発信の場であり続けたいと考えています。

本学会も最近では250-60名程度の会員数を前後し、当初の研究分野を確立するという目的を達し得て、学会活動としてやや定常期に入っています。学会活動を活発にするには、免疫毒性の個別の課題に対応して研究の具体例を積み重ねる一方、もう少しいろいろな分野からの研究者に参加してもらい、新しい観点を加えて、多様な課題に対応できる普遍性のある免疫毒性研究をも発展させるべき時期

になってきたかなと考えています。さらに、会員のニーズにより応えやすい学会であるよう、運営の方法を見直す必要を感じています。そこで、幹事の先生方には学会の将来構想についてのご検討をお願い致しております。発足以来の、会員にとって刺激的で風通しのよい学会のイメージを堅持する一方、幹事の先生方のご提案あるいは会員諸氏のご意見をもとに学会活動のさらなる活性化を図りたいと思っておりますので、会員の皆様のご理解とご支援・ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

医薬品に関する免疫毒性試験ガイドス中間案について

澤田純一 (国立衛研・機能生化学部)
 大澤基保 (帝京大学・薬学部)
 今井俊夫 (国立衛研・病理部)
 手島玲子 (国立衛研・機能生化学部)
 中村和市 (塩野義製薬・新薬研究所)
 筒井尚久 (三菱ウェルファーマ・安全性研究所)
 久田 茂 (帝国臓器製薬・安全性研究部)
 牧 栄二 (ヤンセンファーマ・研究開発本部)

EUでは既に、全ての新規医薬品に関して、免疫毒性試験項目を反復投与毒性試験に追加して行うガイドスが制定されている。米国においては、免疫毒性に関するガイドスが現在ドラフトの段階であるが、近いうちに最終化されるといわれている。日本においても、現在、医薬安全総合研究「国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性及び安全性の評価に関する研究」の分担研究の一つである「免疫毒性試験法の標準化に関する調査研究」班において、免疫毒性試験法ガイドス案を作成中である。この間、ICHにおいて、免疫毒性試験のトピックス化に関する議論がなされたため、研究班において作成された中間案を参考資料として提示した。

中間案の大きな流れ (P.7の免疫毒性試験のフローチャートを参照) は、反復投与毒性試験の結果により、段階的な免疫毒性試験を追加して行うことになっている。反復毒性試験の中に多くの免疫関連試験項目があり、それらで異常が認められ場合には、第一段階の免疫毒性試験 (抗体産生試験) を行う。そこで、異常がある場合には、さらに、詳細な試験、第二段階の免疫毒性試験を行い、そ

の免疫異常の原因 (標的細胞や器官の同定、毒性発現様式) を明らかにすることが必要とされる。

当研究班では、この中間案を最終的なドラフト案とするに当たって、予め関係者の意見を募集することが必要と考え、先ず、日本免疫毒性学会の会員誌であるImmunoTox Letterの場をお借りし、紹介させて頂いた次第である。ご意見は、当研究班の分担研究責任者 (澤田、sawada@nihs.go.jp) までお寄せ頂きたい。以下、ガイドス中間案を示す。

なお、本中間案に関しては、日本トキシコロジー学会学術年会セミナー (6月20日) でも説明を行う予定である。

免疫毒性試験ガイドス (中間案)

[背景]

免疫系は、細菌やウイルス等の外来の病原体や体内に発生した癌細胞の除去を行う等、生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。免疫機能の低下が、日和見感染や腫瘍の発症を招きやすいことは、後天性免疫不全症候群 (AIDS) の例をみるまでもなく、医薬品等の免疫系への有害作用 (免疫毒性) を検討する必要性が従来より指摘されていた。免疫毒性は、それ自体が直接投薬患者の生存そのものを脅かすというよりも、外来性病原体の侵襲や内在性癌細胞の発生があって初めてその有害性が明示される点が、他の毒性と異なっている。医薬品の承認申請に係る非臨床の免疫毒性試験に関しては、免疫系を構成する細胞群及びそれらの相互作用が複雑であること、免疫機能の評価項目が非常に多岐にわたること、マウス以外の試験動物、特に、通常の毒性試験で用いられるラットにおける免疫機能試験法の評価が充分に行われていなかったこと等の事情もあり、その設定等が遅れていた。しかし、ここ10年の間に、国際的な共同研究も含めて免疫毒性試験法の評価も進み、ラットを用いる免疫毒性試験法に関しても、充分に実用に耐える段階に至っている。

このような背景もあり、最近、欧州連合および米国において、それぞれ免疫毒性試験に関するガイドス及びガイドス案が提出されている。同様に、我が国においても、免疫毒性試験に係るガイドスを作成する予定であり、本中間案を作成したところである。

[本ガイドスの適用範囲及び対象薬物]

免疫毒性には、免疫機能抑制、アレルギー、自

已免疫、及びその他の免疫機能異常亢進が含まれるが、本ガイドランスでは、被験薬物に特異的な免疫反応（薬物アレルギー及び薬物特異的自己免疫）は対象としない（注1）。

表1のいずれかに該当する場合には、本ガイドランスに基づき、免疫毒性試験を実施すること。ただし、ごく稀な対象疾患又は極めて限られた患者層に対してのみ使用されるもので、それらの患者に対する有用性が極めて高いと判断される場合には、この限りでない。なお、生物製剤及びバイオテクノロジー応用医薬品に関しては、本ガイドランスの対象としない。

[本ガイドランスの目的]

薬物の免疫毒性の検出及びその性質の検討を効率的に行うためには、予想される免疫毒性に応じた最適な試験法の選択及びプロトコールの設定が必要とされる。本ガイドランスの目的は、ヒトへの免疫毒性を予見するための非臨床免疫毒性試験を行う際に参考とすべき手順及び検査項目の選択基準を示すことである。

本ガイドランスにおいては、免疫毒性を検出する試験として、従来より用いられている反復投与毒性試験に加えて、第1段階免疫毒性試験（第1段階試験）及び第2段階免疫毒性試験（第2段階試験）を設けた。反復投与毒性試験に含まれる免疫毒性関連の検査項目及び第1段階試験の主な目的は、免疫系に対する直接又は間接の毒性を示す薬物のスクリーニングである。また、第2段階試験の目的は示された免疫毒性を質的及び量的に明らかにすることである。

なお、免疫毒性試験に関しては、技術的な進歩も速く、本ガイドランスに記載された試験法よりも優れた方法が開発されることが予想される。試験の実施に当たっては、本ガイドランスを参照すると同時に、常に最新の技術を取り込み、検査法の改良に努めることが望まれる。

[検査項目の選択]

本ガイドランスで示された検査項目は、最小限必要とされるものであり、被験薬物の性質に応じて、適宜、検査項目を追加することも考慮すべきである。

反復投与毒性試験における免疫毒性関連検査項目は、器官重量、血液検査（血液学的検査及び血液化学的検査）及び病理組織学的検査の中の免疫系に関連する項目である。また、反復投与毒性試

験において、末梢血のリンパ球サブセット検査又は脾臓の免疫組織化学的検査の項目を追加して行うことが勧められる（表2-I）。反復投与毒性試験の免疫毒性関連検査または追加の検査により異常が認められた場合（注2）には、免疫毒性試験を実施する。

免疫毒性試験に利用しうる検査項目は多岐にわたるため、通常、免疫毒性試験を2段階に分けて行う。第1段階試験では、抗体産生の検査及び脾臓及び胸腺の器官重量測定等の検査（表2-II）を実施する。NK細胞活性の検査を第1段階試験に、追加してもよい。

第1段階試験で異常が認められない場合には、第2段階試験を行う必要はない。第1段階試験により異常が認められる場合には、反復投与毒性試験の結果も考慮にいれ、適切な検査項目（表2-III）を含む第2段階試験を実施する。第2段階試験においては、示された免疫毒性の性質を明らかにすることが必要とされるが、特に影響を受ける細胞または免疫機能の同定と影響の強さを明らかにすることが重要である。

反復投与毒性試験において明確な免疫毒性が認められ、且つ、その毒性の性質から第1段階試験を行う必要性が低いと判断される場合（注3）には、第2段階試験を直接行ってもよい。

必要に応じ、免疫毒性の可逆性を検討するため、異常が認められた検査項目を用い回復性試験を行う。

[試験実施の時期]

第1段階試験は、通常反復投与毒性試験の後に行われるが、可能であれば、反復投与毒性試験と同時に進行することができる。第1段階試験は、原則として、臨床試験開始以前に行う。第2段階試験は、その必要に応じて、適切な時期に行う。

[試験プロトコール]

第1段階試験プロトコールは、以下の条件に従う。第2段階試験が必要とされる場合には、その目的に最も適したプロトコールを設定する。

1. 動物種、性及び週齢：

反復投与毒性試験の免疫毒性関連検査または追加の検査により異常が認められた動物と同一の種、系統、性及び週齢を用いることが望ましい（注4）。反復投与毒性試験において雌雄差が認められなかった場合、雌雄いずれか一方の動物を用いることができる（注5）。

2. 動物数：

1群8匹以上とし、統計学上十分な数の動物数を設定する。各群への割り付けには、適切な無作為抽出法を用いる。

3. 投与経路：

原則として、臨床適用経路とする。

4. 用量段階：

原則として、3段階以上の投与群を設け、別に対照群を置く。反復投与毒性試験の免疫毒性関連検査又は追加の検査により異常が認められた用量を参考に、用量段階を設定する（注6）。

5. 対照群：

溶媒のみを投与する陰性対照群を置く。必要に応じて、無投与対照群（注7）又は陽性対照群（注8）を加えることを考慮する。

6. 投与期間：

反復投与毒性試験に準ずる投与期間を採用する。投与は原則として週7日とする。

7. 観察等：

一般状態の観察及び体重測定を行う。

[免疫毒性関連検査項目]

反復投与毒性試験及び免疫毒性試験において対象とされる免疫毒性関連検査項目を表2にまとめて示した。これらの検査項目より、被験薬物の性質及び試験の目的に応じて、必要な項目を選択し、適切な試験プロトコル1)を設定すること。

(注)

注1：遅延型の薬物アレルギーに関しては、皮膚感作性試験のガイドラインが既に設定されているが、即時型薬物アレルギーのよい予知試験法は、現在のところ未確立である。

注2：表1の第1項(1)において免疫毒性が疑われる場合を指す。免疫毒性関連検査における異常とは、当該検査において投与群と陰性対象群の間に統計学的に有意の相違が認められることを指すが、試験動物における基準値等の範囲及び変動を考慮する。

注3：例えば、末梢血の好中球の減少のみ認められ、その他の異常が認められない場合等を指す。

注4：通常、ラットまたはマウスを用いる。

注5：同一ケージで複数の雄性動物を飼育する場合には、闘争等の飼育上の問題が生じないように、ケージの大きさ等を考慮するべきである。

注6：高用量群に用いる用量は、対照群と比較して体重抑制が10%以上でない用量とする。高用量群で十分な異常が認められ、低用量群で異常が認められないように用量を設定し、用量反応関係が得られることが望ましい。高用量群における異常の変化が小さく、明らかに3段階の用量を用いる必要がない場合には、2段階の用量の投与群を用いてもよい。

注7：通常は必要とされないが、用いる溶媒が免疫毒性試験に影響を与える場合には、無投与対照群を設ける必要がある。

注8：陽性対照群を設ける目的は、検査手技の妥当性を評価することにある。別途、少数の動物を用いてシクロホスファミド等の陽性対照薬物の投与の影響をみる試験を行ってあれば省略してもよい。

参考文献等：

1) 種々の試験法に関しては、Methods in Immunotoxicology Vols. 1 and 2 (ed. by Burleson, G.R., et al.) (1995); Environmental Health Criteria 180. Principles and Methods for Assessing Direct Immunotoxicity Associated with Exposure to Chemicals. pp.164-225 (1996); ImmunoTox Letter (日本免疫毒性学会発行)に掲載の免疫毒性試験プロトコル等を参照すること。

表1 本ガイダンスの免疫毒性試験の対象とされる薬物

1. 次の(1)から(3)までのいずれかにより、被験薬物の免疫毒性が疑われる場合
 - (1) その薬物の反復投与毒性試験又はその他の毒性試験の結果
 - (2) 免疫毒性を示す既知の薬物との化学構造の類似性
 - (3) その他の知見
2. 被験薬物の臨床適応が、次の(1)から(2)に該当する場合(注1)
 - (1) 免疫不全症
 - (2) 免疫抑制作用を有する薬剤(注2)との併用

(注1) 合理的な理由がある場合には、試験対象から除くことができる。

(注2) 免疫抑制剤、抗癌剤、抗アレルギー剤、ステロイド剤等の中で免疫抑制作用を有する薬剤を指す。

表2 免疫毒性関連検査項目

I. 反復投与毒性試験における検査項目

1. 一般状態、体重
2. 血液学的検査：免疫毒性関連検査としては、血球数、白血球型別百分率が必要とされる。
3. 血液化学的検査：免疫毒性関連検査としては、アルブミン/グロブリン (A/G) 比が必要とされる。
4. 器官重量：免疫毒性関連検査としては、脾臓、胸腺、副腎の重量測定が必要とされる。
5. 病理組織学的検査：免疫毒性関連検査としては、脾臓、胸腺、リンパ節、骨髄、腸管 (パイエル板を含む)、肝臓、腎臓、副腎、皮膚の検査が必要とされる。
6. 末梢血のリンパ球サブセット検査又は脾臓の免疫組織化学的検査を追加して行うことが望ましい。

II. 第1段階の免疫毒性試験における検査項目

1. 抗体産生：投与期間中の適切な時期に、ヒツジ赤血球等のTリンパ球依存性抗原により免疫する。ヒツジ赤血球を免疫原として用いる場合には、PFCアッセイでは、4日前に、血清抗体価測定では、6から7日前に免疫を行う。ヒツジ赤血球による免疫は、静脈内投与により行うことが望ましい。PFCアッセイの場合には、被験薬物最終投与の翌日に、動物毎に脾臓細胞を調製し、プラークアッセイを行う。血清抗体価測定の場合には、被験薬物最終投与の翌日に血液を動物毎に採取し、血清を調製し、測定時まで (必要に応じて凍結) 保存する。抗体価測定は、ELISA法により行うことが望ましい。
2. 抗体産生検査に用いた試験動物について、一般状態、体重、脾臓重量、胸腺重量、及びその他特に必要とされる項目の検査を行う。
3. 必要に応じて、NK細胞活性の検査を行ってもよい。NK細胞活性の検査を行うためには、抗体産生の検査とは別に、投与群及び対照群を設定する必要がある。被験薬物最終投与の翌日に、脾臓細胞を調製し、適切な標的細胞を用いてアッセイを行う。

III. 第2段階の免疫毒性試験における検査項目

1. 骨髄細胞の型別百分率：大腿骨を用いて行う。
2. リンパ球サブセット検査：末梢血または脾臓

のBリンパ球、Tリンパ球、Tリンパ球サブセット、NK細胞を、適切な表面マーカー等に対する特異的抗体を用いて計数し、その構成比を求める。フローサイトメトリーにより検査を行ってもよい。

3. 血液化学的検査：血清タンパク質の電気泳動を行う。
4. 免疫グロブリンクラス検査：投与終了後の翌日に血液を採取し、血清を調製し、(必要に応じて凍結) 保存する。酵素免疫測定法 (ELISA等) により、血清の免疫グロブリンクラス (IgM、IgG、IgA、IgE) のレベルの測定を行う。
5. 免疫組織化学的検査：リンパ系組織、腎臓 (免疫複合体沈着)、皮膚等の免疫組織化学染色を行う。
6. 免疫機能検査：
 - (1) 抗体産生：上述。
 - (2) NK細胞活性：上述。
 - (3) その他の免疫機能検査：マイトゲン等によるリンパ球増殖反応、細胞障害性T細胞活性、血清補体価、サイトカイン産生、マクロファージ又は多型核白血球の貪食活性、遅延型アレルギー反応 (注1)、宿主抵抗性、膝窩リンパ節反応 (注1; 注2)、即時型アレルギー反応 (注1)、自己抗体、尿タンパクを利用する検査、及びその他の検査を適宜追加する。

(注1) これらのアレルギー反応を指標に用いて、その抑制または亢進を検討する。

(注2) 自己免疫の誘発活性の指標として用いる場合もある。

医薬品の免疫毒性試験法に関する 国際的ハーモナイゼーション

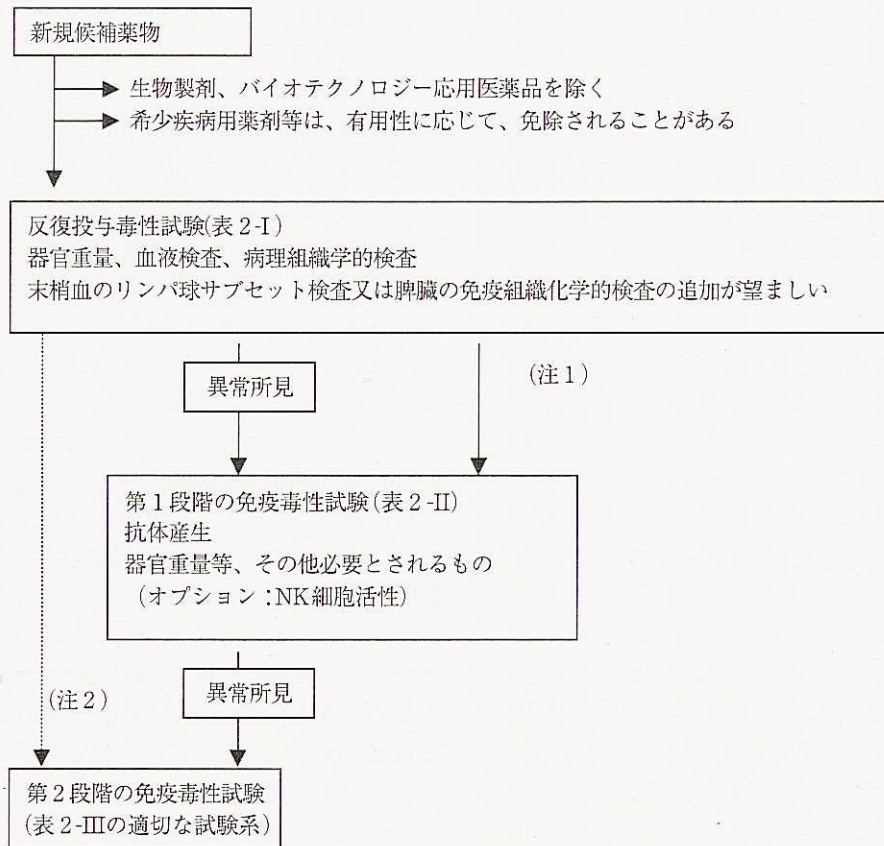
塩野義製薬株式会社 新薬研究所 中村和司

厚生労働省と日本製薬協会は、薬事規制のハーモナイゼーションに関する国際会議 (ICH) において医薬品の免疫毒性試験法を新規トピックとして提案してきましたが、これまでの経緯、現状ならびに今後の予定について報告します。

1999年12月16日に欧州医薬品審査庁 医薬品委員会 (EMEA/CPMP) が免疫毒性ガイダンス案を発表し、また米国食品医薬品庁 医薬品評価研究セン

免疫毒性試験のフローチャート

(説明用に概略を記した参考資料であり、正確には、ガイダンス本文を参照すること)



(注1) 表1第1項(1)を除き、表1に該当する薬物

(注2) 反復投与毒性試験の免疫毒性関連検査または追加の検査で明確な異常が認められ、且つ抗体産生試験を行う必要性が低いと判断される場合には、第2段階試験を直接行ってもよい。

ター (FDA/CDER) も当時同様のガイダンス案を検討していたことから、本件に関する国際的ハーモナイゼーションが必要になってきたものと思われた。日本製薬協は、免疫毒性試験をICH新規トピックとして提案することを決め、厚生省(当時)の御協力を仰いだ。そして、2000年11月7日のICH運営委員会会議において免疫毒性試験をICHトピックとして共同提案するに至った。なお、その間EMEA/CPMPは2000年7月21日に免疫毒性ガイダンスを最終化し、FDA/CDERも2000年8月24日に第2回アジアトキシコロジー学会で検討案を発表していた。ICH運営委員会会議においては、FDA/CDERが次回のICH東京会議までに自らの正式ガイダンス案を公表すると表明、EUをはじめ他の団体もFDA/CDER案を見てからトピック化を判断したいとし、次回の東京でのICH運営委員会会議

で再度審議されることになった。

ICH東京会議は翌2001年5月19日～24日の会期で開催されたが、FDA/CDERは直前の5月10日に免疫毒性評価ガイダンス案を公表した。FDA/CDERガイダンス案はEMEA/CPMPガイダンスの内容とは相いれないものであった。5月23日の運営委員会会議でFDA/CDERは、これまで国内においてリソースをつぎ込み何年もかけてガイダンスを作ってきたということを理由にトピック化に難色を示した。一方、欧州製薬団体連合会(EFPIA)は、前回のICH運営委員会でFDA/CDERガイダンス案を見てからトピック化を検討するはずではなかったかとトピック化に賛成した。議論は平行線のままであったが、議長であった厚生労働省の佐藤大作専門官による提案で、次回ICHブリュッセル会議において非公式専門家会議を開き、この問題を検討す

ることになった。

EUさらにはFDA/CDERが免疫毒性試験に関するガイダンス（案）を公表するなか、日本においてもガイダンスが検討されることになり、医薬安全総合研究事業の一環として「免疫毒性試験法の標準化に関する調査研究」（分担研究責任者：澤田純一 国立衛研 機能生化学部長）において免疫毒性試験法ガイダンス中間案が作成された。この中間案の英訳文は2001年12月20日に厚生労働省と日本製薬協による免疫毒性試験法ガイダンス中間案としてICH運営委員会へ提出された。

ICH非公式専門家会議はブリュッセル会議にあわせて2002年2月7日に開催された。FDA/CDERと米国製薬協（PhRMA）は、この時点でトピック化されればICHガイドラインがEUガイダンスに強く影響されるという懸念を持っていた。会議の中でFDA/CDERとPhRMAは、今後各製薬企業が各極ガイダンスに従って実施した試験データや学会などを通じて得られた基礎データをもとにICHガイドラインを議論すべきでありトピック化は時期尚早であると主張した。当方はICHの枠内でもデータ収集はできると反論した。結局、トピック化には6団体中4団体（すなわち、厚生労働省、日本製薬協、EU、EFPIA）の賛成が得られたものの、可決には全会一致の賛成が必要であることからトピック化には至らなかった。しかし、将来ガイドラインをハーモナイズすることは合意され、2003年11月に大阪で開催されるICH6において科学的データを持ち寄り検討会が開かれることになった。ICH運営委員会会議に提出された非公式専門家会議のまとめは以下の通りである。

1. Immunotoxicity assessment is important.
2. We all agree that we should eventually harmonize.
3. We all agree that more data are needed to evaluate the appropriateness of the current guidelines.
4. We reviewed the background for each of the guidelines. Key differences are a result of different interpretations of limited data.
5. 2 of 6 ICH parties felt we should not make immunotoxicology a topic for ICH at this stage.
6. We recommend use of scientific groups outside the ICH to facilitate the process of data gathering through regulatory submissions and scientific collaborations.
7. We recommend that a scientific session on immunotoxicity testing should be included in the

ICH6, Osaka, 2003 for a further discussion among the six parties.

今後、各極の行政当局および製薬業界は医薬品の免疫毒性に関する申請資料用データや基礎データの蓄積を行っていくことになる。現在、PhRMAの代表者の働きかけで、民間の団体であるInternational Life Science Instituteが中心となって日米欧の免疫毒性データベースを構築する動きがある。また、日本製薬協が主催した、まさに「医薬品の免疫毒性評価手順を検討するための共同研究」の結果も注目されており、日本製薬協としても今後さらにデータ収集に努めたいと考えている。

最後に各極のガイダンス（あるいは案）を簡単に比較してみたい（Table 1）。

EMEA/CPMPのガイダンス (<http://www.emea.eu.int/htms/human/swp/swpfin.htm>) では、全ての新規医薬品について骨髓細胞数に加え、リンパ球サブセットの分布とNK細胞活性、あるいはT細胞依存性抗原に対する抗体産生反応を調べることになっている。FDA/CDERのガイダンス案 (<http://www.fda.gov/cder/guidance/3010dft.htm> あるいは<http://www.fda.gov/cder/guidance/3010dft.pdf>) に関しては、2001年11月19日～20日に開催されたDIAワークショップにおいてFDA/CDERの専門官が今後さらなる変更の可能性があるとしながらも原案の修正案を発表している。修正案によれば、一般的には通常の毒性試験で免疫毒性所見が認められた化合物についてはまずT細胞依存性抗原に対する抗体産生反応（当初の案では、まずリンパ球サブセットの解析）を調べることを勧めている。ただし、HIV感染症治療薬などの場合は通常の毒性試験の結果に関係なく免疫機能検査を実施する必要があるとしている。一方、日本のガイダンス中間案では、反復投与毒性試験において末梢血あるいは脾臓のリンパ球サブセットの解析を追加することが勧められ、反復投与毒性試験で免疫毒性所見が認められた化合物に関してはまずT細胞依存性抗原に対する抗体産生能について調べる。また、この時点でNK細胞活性について追加してもよい。さらに、免疫毒性を示す薬物と化学構造の類似性のある薬物、免疫不全症や免疫抑制作用を有する薬剤との併用が臨床適応となっている薬物などについては免疫機能検査を行うこととしている。いずれのガイダンス（あるいは案）においても段階的評価法がとられており、その他の免疫機能検査については必要に応じて実施していく。なお、FDA/CDERのガイダンス最終

案は既に来上がっている。今後、日本国内のガイダンスをどのようにするかについても焦点になっていくであろう。

このように、医薬品の免疫毒性試験法について、ようやく国際的ハーモナイゼーションの大きな流

れができたが、何よりも国際的な議論がなされるようになったことは重要だと考えている。今後とも、皆様から御意見さらには各種免疫毒性データを御寄せいただければと思います。

Table 1 Immunotoxicology (Immunosuppression) Parameters
in the (Draft) Guidance of the EU, USA and Japan

Parameter	EMEA/CPMP	FDA/CDER	MHLW and JPMA
Repeated dose toxicity studies ・ Hematology ・ Clinical chemistry ・ Lymphoid organ weights ・ Pathology of lymphoid tissues	To be examined	To be examined	To be examined
Bone marrow cellularity	To be examined	Not included	Not included
Distribution of lymphocyte subsets/immune cell phenotyping	To be examined	Follow-up study	Recommended in repeated dose toxicity studies or Tier II
NK-cell activity	To be examined	Follow-up study	Tier I (optional) or Tier II
T-cell dependent antibody response	Substitute for the two parameters just above or extended study	Follow-up study (First selection)	Tier I
Delayed-type hypersensitivity ¹⁾	Extended study	Follow-up study	Tier II
Lymphocyte proliferation (mitogen) responses/blastogenesis	Extended study	Follow-up study	Tier II
Macrophage function/phagocytosis activity	Extended study	Follow-up study	Tier II
Host resistance models	Extended study	Follow-up study	Tier II
Cytotoxic T-cell function	Not included	Follow-up study	Tier II
Specific cytokine production	Not included	Follow-up study	Tier II
Serum complement titer	Not included	Not included	Tier II
Popliteal lymph node responses ¹⁾	Not included	Not included	Tier II
Immediate hypersensitivity ¹⁾	Not included	Not included	Tier II
Autoantibodies	Not included	Not included	Tier II
Urine protein levels	Not included	Not included	Tier II

¹⁾Responses to sensitizing antigens (not to test compounds)

Immunotoxicology 最前線

トキシコゲノミクスと免疫毒性

ファイザー製薬株式会社・中央研究所・安全性研究統括部
堀井 郁夫

免疫毒性評価の変遷

1960年後半・1970年始めにかけて酢酸鉛やPCBなどの金属・化学物質が免疫システムに影響を及ぼす事が提起されて以来30年、今日まで様々なアプローチの仕方での免疫毒性の検証とヒトにおける意義について検討・考究されてきた。この間、免疫反応検出のための新しい技術の開発、免疫作用の生物学的指標の提示・規定・その生物学的意味など、この領域の科学に携わってきた科学者による毒性免疫機能理解のための科学的水準の向上に対する熱意・努力により、トキシコロジー科学の免疫毒性としてのリスクアセスメントができるようになると共に一つの学問領域としての位置を占めるようになってきた。

近年の遺伝子科学を含む技術の発展はめざましいものがある。現在、人間のゲノムはほとんどその配列が明確にされ、遺伝子に関する技術的進歩は、遺伝子発現とそれに対応するタンパク質産生に関する解析・解明に更に拍車をかけるようになってきている。免疫毒性においても関連遺伝子発現の変化を見る事は、免疫毒作用発現の機序を理解するのに役立つ事は言うまでもなく、その導入はもう既に始まっている。

トキシコゲノミクスの観点からの免疫毒性の位置付け

(1) 分子毒性学的アプローチの意義

分子免疫毒性の目的は重要な免疫制御遺伝子の一時的な発現に対する化学物質の曝露効果を解析することにある。免疫システムの重要な役割を担っているサイトカインの場合、簡単にいうと分子免疫毒性上では遺伝子発現の指標としてサイトカインのレベルを分析することになる。このように分子免疫学的指標を明らかにすること自体が免疫毒性機序の解明・新しい分析手法の開発・新規化合物の免疫毒性発現の予測につながるようになる。サイトカインの誘発にはmRNAとタンパク質発現が関与し、mRNAレベルでの遺伝子発現は組織・器官でのある特定のタイミングでのみ感度良く捉え

ることができるが、関連タンパクの発現は比較的長いタイミングで体液成分から捉えることができる。この基本的概念は、免疫反応が抑制的に働く場合にも増長的に働く時も同様である。

ヒトゲノムの構造に対する急速な解明・解析が進むに伴って、対象としている細胞・組織の遺伝子レベルでの反応を解釈する上でその対応するマーカー遺伝子を中心に調べて行く事は、化合物を曝露したときの遺伝子のシーケンスの違いを同定・特徴づける大きな根拠となり、ヒトへの毒作用・副作用を予測する上で大きな手がかりを与える事が出来る。すなわち、それが種特有性の反応であるかどうか、また、対象となる種がレスポンドであるかノン・レスポンドであるかを見極め判定できるようになるという事は、薬理的及び毒性学的な面で大きな意味があるのみならず、免疫毒性面の人での副作用の現われ方の個人差をも言及できると言う意味を持っている。

免疫毒性における分子毒性学的アプローチの重要要点としては (1) 免疫応答制御における細胞外因子の役割 (2) 遺伝子・タンパク発現の解析 (3) 機能成分 (免疫機能発現時の細胞内シグナリング因子) の誘発 (4) 遺伝子シーケンスの特定などが挙げられる。

(2) ゲノミクス手法の免疫毒性評価への適用

免疫毒性評価における遺伝子科学的手法は、一般的に使用されている方法が積極的に取り入れられている。すなわち、mRNA発現解析のためのRNA分離法、mRNAの分子同定のためのNorthern-blotting法、その簡便法としてのDot/Slot-blotting法、好感度なRT-PCR法、プローブ作成のためのHybridization法などがあるが、このようなToolは常に新しい方法の試みがなされており、特にトランスクリプトーム・プロテオームとしての遺伝子・タンパク発現の検知に関するToolとしては、市販の形で遺伝子チップ、タンパクチップとして一般に市販されている。ただ、得られたデータの解析のための Database構築、Expert-system利用については、今後更なる検討が必要となろう。

(3) 実際例とその問題点

文献的にはCyclosporin A、Biostin、TCDD、TBTO、Ozone、Azathioprin、DNFB、TMA、HgCl₂などの曝露によるサイトカインに関する遺伝子発現について検討がなされている。

以下に免疫毒性評価のための遺伝子発現について若干のコメントを加えた。

Cyclosporin Aのような免疫抑制剤については、

免疫毒性反応は一般毒性試験では病理組織学的評価以外では捉えにくく、対応細胞数の減少としてではなく細胞機能低下として現れるので免疫をかける方法でないと検知が難しい。この事は遺伝子発現についても同様である。すなわち、免疫をかける方法で検討した時、サイトカインの誘発に関する遺伝子発現などが抑制される形で現れる。細胞毒性・細胞分化抑制を示すような制癌剤では、免疫臓器縮小・白血球減少などの細胞数の減少がみられApoptosis、Cell-cycle関係遺伝子発現に変化が起きている。TCDDの場合は、AhRを介するが結果的には免疫臓器縮小・白血球減少が起きるが、分裂増殖中の細胞の全てに抑制的に働くのではなく、細胞特異性が有ることから遺伝子発現の変化も細胞毒性を示すような抗癌剤とは異なっている。アレルギー誘発性・抗原性を持つ薬剤では局所およびリンパ系臓器で免疫誘導が起きるのでサイトカインなどの遺伝子が発現してくる。

これまで述べたように免疫機能に変化が起きている場合、多くの場合、免疫をかける方法で評価しないとその免疫毒性作用を検知できないことが多い。遺伝子発現についても同様で免疫がかかった状態で、すなわち免疫誘導が起こった状態で誘発されるサイトカインなどの遺伝子発現として捉えることになる。このような場合、免疫後のサイトカイン遺伝子の発現はサイトカインの種類によってTime-courseが異なるので評価対応時期に注意が必要であろう。

今後の展開

将来的には、遺伝子発現に関連した技術はもっとロボット化・単純化してくるものの、定量的には更に精度が高まり、より高度な検知方法が開発されるようになる。また、免疫毒性の関連遺伝子の生体での役割がより明確になってくるのも自明のことである。

免疫に関連した毒性評価・安全性評価において、創薬研究に関しては、「創薬の早期における免疫毒性評価」、開発研究では、「人への外挿を考慮した免疫毒性試験実施・評価」、臨床開発研究および市販後調査では、「人での免疫に関連した副作用評価」について分子毒性学的免疫機序解析から示唆される事象をどう取り込みながら臨床の場で利用して行くかが重要課題になって来るであろう。

ゲノム時代に遭遇するに当たり、今後、医療の場において医療ビジネス・医療科学・治療科学・患者の背景などが大きく変わってきてくる事が予

想される。免疫応答に関する分子毒性学的アプローチの方法・方向性は、これら背景の動的变化に対応しながらトキシコゲノミクスとして必要とされる新しいテクノロジーを積極的に取り込んだ免疫毒性の観点からの安全性評価が展開される事が期待される。

農薬の免疫毒性

(財) 残留農薬研究所毒性第二部 免疫毒性研究室
室長 小坂忠司

農薬とは農業用に使用される化学物質の総称であり、殺虫剤、殺菌剤、除草剤、植物成長調整剤に分類される。農薬はその作用点からも解るように動植物に生体活性を持つ化学物質である。農薬の毒性は安全性試験を通じ詳細な調査・研究がなされてきたが、一部の農薬に関してはその毒性作用点が多岐にわたる可能性も考えられることから、免疫系機能を攪乱する毒性作用を持つと考えられている。免疫系は非自己の物質を認識し、感染症や癌細胞の増殖を制御する事で人の体を非自己の物質より守っている重要な役割を担っている。以上のことから、近年、農薬を含めた化学物質の免疫系に及ぼす毒性作用が注目されるようになった。本稿では、文献調査を中心に農薬の免疫毒性について記載する。

1. 動物実験成績

有機塩素系殺虫剤である γ -BHC、DDT、Pentachlorophenol (PCP)、Chlordane、Toxaphaneに関して、免疫抑制作用やその他の免疫毒性作用がマウス、ラットなどを用いた動物実験にて報告されている。代表的な有機塩素系殺虫剤である γ -BHC (別名Lindane)においては、ラットの混餌投与実験にて抗Tetanus Toxoid (破傷風毒素) 抗体価の抑制が投与12週から22週にかけて認められたことが報告されている (1)。さらに、 γ -BHCの免疫毒性作用については、マウスの30日間混餌投与実験で抗SRBC (羊赤血球) 抗体価の減少傾向とNK細胞活性の減少 (2) が、また、ウサギの5週間反復経口投与実験で抗Salmonell typhi抗体価の用量相関性の減少 (3) が報告されている。次に、DDTに関しては、マウスの混餌投与実験で投与3週から12週にかけての抗SRBC 抗体価の抑制 (4) および胸腺非依存性抗原リボ多糖体に対する抗体価の減少

(5) が報告されている。さらに、ラットの混餌投与試験においても、DDTの免疫抑制反応が報告されている(6)。PCP原体の免疫抑制反応について、マウスを用いた抗SRBC抗体価の抑制は、8週間混餌投与試験(7)および2週間反復経口投与試験(8)で報告されている。PCP原体中にはダイオキシン類が混入していることから、このような作用はPCP本来の免疫抑制ではないと考えられていた。しかし、PCP純品を用いたラットの4週間反復経口投与で抗SRBC抗体価の抑制が認められ(9)、また、ヒトリンパ球を用いたin vitro実験でもmitogenに対するIgM、IgGおよびIL-2産生能のPCP純品による抑制が認められた(10)。これらのことはPCPそのものの免疫抑制反応を示していると考えられる。その他、Mouse sarcoma virusを用いたマウスの混餌投与実験でPCP投与により腫瘍発生頻度の増加が誘起されることが報告され(11)、PCPの腫瘍細胞の増殖に対する免疫防御の抑制反応が示唆された。Chlordaneに関しては、抗原特異的遅発性過敏症(DTH)反応の抑制が、SRBC抗原を用いたマウスの14日間反復経口投与実験およびSRBC抗原とInfluenza type A virus抗原を用いたマウスの妊娠期混餌投与実験の出生児(12,13)においてそれぞれ観察された。一般的に、DTH反応の抑制は、感染症の免疫反応の際に誘導される細胞性免疫の抑制であると考えられる。故に、Chlordaneの妊娠期曝露により出生児の感染防御免疫が弱められる可能性が示唆された。Toxaphaneでは、マウスの8週間混餌投与における抗BSA(牛血清アルブミン)抗体価の抑制が報告されている(14)。

その他の農薬に関しても、免疫毒性作用が幾つか報告されている。有機燐剤のMethyl parathionではマウスの反復投与実験における抗SRBC抗体価の抑制(15)が、そして、ラットの3世代繁殖実験での全投与群の胸腺萎縮と抗SRBC抗体価の用量依存性の抑制(16)が報告されている。MalathionとDichlorophosでは、ウサギの反復経口投与において抗Salmonell typhi抗体価の減少(3)が観察された。Carbamate類のCarbarylでは、ラットの2週間吸入曝露における抗SRBC抗体価の抑制(17)およびヒトリンパ球でのNK細胞活性の抑制(18)が認められ、Carbofuranでは、ウサギの4週間混餌投与においてDTH反応の一つであるTuberculin皮膚反応の抑制(19)がそれぞれ観察された。Hexachlorobenzeneに関しては、マウスの妊娠期投与により、出生児にDTH反応の抑制および細胞性

免疫検査法の一つであるリンパ球混合培養反応(MLR: Mixed lymphocyte response)の抑制が観察された(20)。

2. 人への影響

以上のように、動物実験では有機塩素系、有機燐系殺虫剤などの免疫毒性作用は報告されているものの、人での農薬の免疫毒性作用の報告は限られている。農薬では、人への直接的な曝露および間接的な摂取も考えられ、曝露系が特定され難いことも、農薬の人における免疫毒性作用の報告が少ない原因であろうと思われる。以下に若干の報告を記載する。木材保存剤としても有用な有機塩素系農薬のPCPに関する疫学調査において、PCP処理木材にて建築した住宅に暮らす家族では風邪およびインフルエンザ様の病気が多く発生し、長期化したと報告している(21)。また、PCPの人の血中および尿中濃度に関して、PCP処理木材使用住宅居住者の血中PCP濃度はPCP非使用住宅居住者のそれと比べ約10倍と有意に高く、加えて小児のPCP濃度は親の約2倍近い値であった(22)。農薬の生物濃縮を介した曝露経路の調査では、乳児に髄膜炎などの高頻度の感染症発生が認められるカナダ北部のイヌイト・エスキモーにおいて、母親の母乳中に高濃度の有機塩素系農薬やそれ以外の残留性化合物が検出された(23)。イヌイトの伝統食には海棲哺乳類の摂取があり、残留性有機塩素農薬の海洋汚染が進む北極において生物濃縮した有機塩素農薬が母乳を介して乳児に曝露されたと推測され、乳児の免疫系の抑制と母乳を介する残留性有機塩素農薬の曝露との関連が示唆された。一方農薬のアレルギー性作用誘発について、結晶性蛋白毒素を製剤化した微生物殺虫剤では、殺虫剤の高濃度曝露労働者に特異的IgEの増加が認められ、アレルギー性皮膚過敏症誘発の可能性が示唆された(24)。

3. 農薬の免疫毒性の解釈および免疫毒性検出法

農薬の人への健康影響に関して、今まで評価し難かった免疫系への毒性影響に関心が集まり、解明のための研究・調査が始められている。近年、内分泌攪乱物質の人への健康影響が騒がれる中、「奪われし未来」の著者であるコルボーン博士が多方面の研究者を集め開いた会議の合同宣言(ウィングスプレッド宣言)において、化学物質の免疫系への影響が取り上げられた。幼児期の免疫系では胸腺の発達が不十分であり、成熟した免疫機構

が成立していないことから、本宣言では、幼児期の未発達な免疫系に及ぼす影響が強調されている。前掲の動物実験成績では、妊娠期での農薬曝露後の出生児に対する免疫毒性影響の報告を示した。農薬の幼児への影響については、前述のPCPや残留有機塩素系農薬の人への曝露で示されるように、子供の農薬曝露と免疫系機能障害ならびに病原微生物の容易な感染との関連性が問題視された。加えて、幼若免疫毒性についても、細胞性免疫の感染防御反応である遅延型過敏症への影響および自己免疫疾患との関連性が示唆されている。現在、農薬の免疫毒性ガイドラインとしては、米国EPA OPPTSに成獣ラット・マウスを用いた4週間反復投与試験があるものの、幼若免疫毒性は十分に評価されていない。そこで、現在までの実験データや人への影響報告を鑑みて幼若免疫毒性（発達免疫毒性）試験評価のための試験系の充実が求められる。

化学物質の住環境への汚染は現代社会の問題の一つであり、ことに最近増加した住環境でのアレルギーや化学物質過敏症と汚染化学物質との関連が危惧されている。前掲の結晶性蛋白毒素を成分とする微生物殺虫剤において、殺虫剤散布曝露によるアレルギー性皮膚過敏症誘発の可能性が示唆された。また、ハウスダスト粒子中から検出される殺虫剤(25)と喘息・アレルギー発症の関係についても幾つかの論議がなされている。このように、喘息を誘起するアレルギー発症と農薬の曝露との関係について、より詳細な調査・研究を実施することが重要であると考えられる。今後、それを探る調査・研究の一つとして、吸入曝露経路を用いたI型アレルギー検出法などの検査評価方法の確立と実施が望まれる。

参考文献

- 1) Saha S and Banerjee BD, Effect of sub-chronic Lindane exposure on humoral and cell-mediated immune responses in albino rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 51, 795-802 (1993).
- 2) Cornacoff JB et. al., Evaluation of the immunotoxicology of β -Hexachlorocyclohexane (β -HCH). *Fundamental and Applied Toxicology*, 11, 293-299 (1988).
- 3) Desi I, Varga L and Farkas I, Studies on the immunosuppressive effect of organochlorine and organophosphoric pesticides in subacute experiments. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 22, 115-122 (1978).
- 4) Banerjee BD, Remachandran and Hussain QZ, Sub-chronic effect of DDT on humoral immune response in mice. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 37, 433-440 (1986).
- 5) Banerjee BD, Sub-chronic effect of DDT on humoral immune response to a thymus-independent antigen (Bacterial lipopolysaccharide) in mice. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 39, 822-826 (1987).
- 6) Banerjee BD, Saha S, Mohapatra TK and Ray A, Influence of dietary protein on DDT-induced immune responsiveness in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 33, 739-744 (1995).
- 7) Kerkvliet NI, Baecher-Steppan L, Claycomb AT, Craig AM and Shegbeby GG, Immunotoxicity of technical Pentachlorophenol (PCP-T): Decreased humoral immune responses to T-dependent and T-independent antigen stimulation in PCP-T exposed mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 2, 90-99 (1982).
- 8) Holsapple MP, McNERNEY PJ and McCAY JA, Effect of Pentachlorophenol on the in vitro and in vivo antibody response. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 20, 229-239 (1987).
- 9) Blakley BR, Yole MJ, Brousseau P, Boermans H and Fournier M, Effect of Pentachlorophenol on immune function. *Toxicology*, 125, 141-148 (1998).
- 10) Lang D and Mueller-Ruchholtz W, Human lymphocyte reactivity after in vitro exposure to technical and analytical grade Pentachlorophenol. *Toxicology*, 70, 271-282 (1991).
- 11) Kerkvliet NI, Baecher-Steppan L and Schmitz JA, Immunotoxicity of Pentachlorophenol (PCP): Increased susceptibility to tumor growth in adult mice fed technical PCP-contaminated diets. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 62, 55-64 (1982).
- 12) Spyker-Cranmer JM, Barnett JB, Avery DL and Cranmer MF, Immunotoxicity of Chlordane: Cell-mediated and humoral immune responses in adult mice exposed in utero. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 62, 402-408 (1982).
- 13) Barnett JB, Holcomb D, Menna JH and Soderberg LSF, The effect of prenatal chlordane exposure on specific anti-influenza cell-mediated immunity. *Toxicology Letters*, 25, 229-238 (1985).

- 14) Allen AL, Koller LD and Pollock GA, Effect of Toxaphene exposure on immune responses in mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 11, 61-69 (1983) .
- 15) Crittenden PL, Carr R and Prurtt SB, Immunotoxicological assessment of Methyl parathion in female B6C3F1 mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 54, 1-20 (1998) .
- 16) Institoris L, Siroki O and Desi I, Immunotoxicity study of repeated small doses of Dimethoate and Methylparathion administered to rats over three generations. *Human and Experimental Toxicology*, 14, 879-883 (1995) .
- 17) Ladics GS, Smith C, Heaps K and Loveless SE, Evaluation of the humoral immune response of CD rats following a 2-week exposure to the pesticide Carbaryl by the oral, dermal, or inhalation routes. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 42, 143-156 (1994) .
- 18) Casale GP, Bavari S, Gold RE and Vitzthum EF, Inhibition of interleukin-2-stimulated enhancement of human natural killer (NK) cell activity by Carbaryl, an anticholinesterase insecticide. *Toxicology Letters* 63, 299-311 (1992) .
- 19) Street JC and Sharma RP, Alteration of induced cellular and humoral immune responses by pesticides and chemicals of environmental concern: Quantitative studies of immunosuppression by DDT, Aroclor 1254, Carbaryl, Carbofuran, and Methylparathion. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 32, 587-602 (1975) .
- 20) Barnett JB, Barfield L, Walls R, Joyner R, Owens R and Soderberg LSF, The effect of in utero exposure to Hexachlorobenzene of the developing immune response of Balb/c mice. *Toxicology Letters*, 39, 263-274 (1987) .
- 21) MacCornnachchie, PR and Zahalsky, AC, Immunological consequences of exposure to Pentachlorophenol. *Archives of Environmental Health*, 46, 249-253 (1991) .
- 22) Cline RE, Hill RH Jr, Phillips DL and Needham LL, Pentachlorophenol measurements in body fluids of people in log homes and workplaces. *Archives of Environmental Health*, 18, 475-481 (1989) .
- 23) Dewailly E et. al., Inuit exposure to organochlorines through the aquatic food chain arctic Quebec. *Environmental Health Perspectives*, 101, 613-620 (1993) .
- 24) Bernstein IL et. al., Immune responses in farm worker after exposure to *Bacillus thuringiensis* pesticide. *Environmental Health Perspectives*, 107, 575-582 (1999) .
- 25) Lewis RG et. al., Distribution of pesticides and polycyclic aromatic hydrocarbons in house dust as a function of particle size. *Environmental Health Perspectives*, 107, 721-726 (1999) .

編集後記

地球温暖化を身をもって感じさせられているような今年にはいつからの気候の変動ですが、4月より日本免疫毒性学会の会長が名倉 宏先生より大沢基保先生にバトンタッチされ新たな飛躍を目指すことになりました。名倉 宏先生には免疫毒性研究会の立ち上げから学会にするまで粉骨砕身の努力を賜り、誠にありがとうございました。大沢基保新会長には更なる学会の発展のためにご尽力をいただきたいと思っております。本号から、新たにImmunotoxicology最前線をスタートさせ各先生より最新の情報をご提供いただきました。なお、会長の交代に伴いまして学会事務局は大沢基保先生の所から下記の自治医科大学の香山不二雄先生にお引き受けいただくことになりましたのでよろしく願いいたします。(HF記)

新学会事務局

〒329-0498
栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-1
自治医科大学保健科学講座
環境免疫学・毒性学部門内
日本免疫毒性学会事務局 香山不二雄
Tel : 0285-58-7336 Fax : 0285-44-8465
E-mail address imtoxjp@jichi.ac.jp
連絡は、上記 e-mailでお願いします。

編集・発行：日本免疫毒性学会
発行日：平成14年6月

編集発行責任者：大沢 基保
編集委員会：香山不二雄、中村 和市、
牧 栄二、藤巻 秀和
原稿送付先：fujimaki@nies.go.jp