

# ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会：The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 10 No. 2 (通巻20号) 2005

## 目次

第12回日本免疫毒性学会学術大会報告 …… 1
帝京大学 大沢基保 (大会会長)
第13回日本免疫毒性学会学術大会 (予告1) … 3
川崎医科大学 大槻剛巳
年会賞 低濃度アスベスト暴露に誘導される肺胞マクロファージの生存延長と持続的TGF- $\beta$ 1産生能亢進 …… 4
川崎医大 西村泰光 (他6名)
奨励賞 ディーゼル排気粒子の構成成分がラットの肺胞マクロファージと末梢血単球のIa, B7分子の発現に及ぼす影響 …… 7
筑波大学 青柳 元 (他2名)
ICH S8 (免疫毒性) ガイドラインについて … 8
国立医薬品食品衛生研究所 澤田純一
J. Immunotoxicology編集長Michel Cohen博士を学術大会にお迎えして …… 9
独立行政法人国立環境研究所 野原恵子
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」連載開始にあたり …… 11
徳島文理大学薬学部 櫻井照明
免疫毒性研究と「ものづくり」 …… 11
神戸薬科大学 八巻耕也
日本免疫毒性学会アンケート (結果) …… 13

## 第12回日本免疫毒性学会学術大会報告

大沢 基保 (大会会長)

日本免疫毒性学会の大会も、研究会時代から数えて12回目と回を重ねてきました。回が重なると、ややもすればマンネリ化する傾向が出てきます。そこで今大会は会場を東京に戻し、初心に戻りこれまでの免疫毒性研究の成果を確認し、新たな研究展開へのステップアップを期したいと考えました。そこで、本大会は「免疫毒性研究の展開 - 個体・細胞・分子のクロストーク」のテーマのもとに開催されました。

本大会は、日本薬学会と日本トキシコロジー学会の共催、日本産業衛生学会/アレルギー・免疫毒性研究会の協賛を得て、9月20日(火)～21日(水)に東京大学弥生講堂(東京大学農学部構内)で開催されました。本大会のサブテーマのもとに、基調講演、特別講演、2つのシンポジウム、免疫毒性試験法ワークショップと一般演題(口演、ポスター発表)および米国からのコミュニケーションの発表がなされ、第1日目には学会総会がもたれました。

参加者実数は約200名で、今回は非会員の一般参加者が52名と多かったこと、また、若い学生諸氏の参加が例年より多かったことが特徴的でした。非会員参加者には、製薬メーカーはもとよりそれ以外の諸業種の企業研究所の研究者の参加も目立ちました。会場は木造建築の落ち着いた雰囲気、大会テーマに関連する基調講演「免疫毒性研究2005 - 免疫毒性の統合的解釈を指向して」(大会会長)に始まり、2日間にわたり実質的で活発な発表と討議がなされました。実質的な情報の交換と発信の場としたいという当初の大会の目的は、ほぼ達し得たものと思われまます。

### 1. 特別講演

第1日目は、オランダから招待されたRaymond Pieters博士(Utrecht Univ., リスク評価科学研究所、免疫毒性学部門主任)から、「アレルギーおよび自己免疫に関連する治療薬の免疫毒性学」の講演がなされた。薬物によるアレルギーと自己免疫の最新知見と理論的解釈、それぞれに関連する治療薬の事例、また、PLNA法によるそれら免疫毒性の前臨床的検出法とその評価の問題点などについて、PLNA法の改良に携わる博士の研究を含め最近の研究動向が紹介された。医薬品の免疫毒性と試験法について、直接免疫毒性に続く研究の動向として刺激の多い内容であった。

第2日目は、森本兼曩教授(阪大院・医・社会環境医学)による「職業・環境関連のアレルギー・免疫毒性の予防システム」の講演がなされた。これは、国際労働衛生学会議(ICOH)のアレルギー免疫毒性委員会が中心となって本大会直前に熊本で開催された国際シンポジウムの内容を主に、アレルギー・免疫毒性の包括的予防システムの構築についての動向と論点が紹介された。とかく、免疫毒性研究は実験的あるいは機序解析面の基礎研究に偏

りがちであるが、それらの知見を実践的な予防面に生かすための視点は、本学会の免疫毒性研究の今後の展開方向の一つとして、大いに示唆に富むものであった。

## 2. シンポジウム1：ナノ粒子と免疫系

本シンポジウムは、前回大会（福井）でのDonaldson教授によるナノ粒子の毒性学に関する特別講演を引き継ぐ形で企画された。ナノテクノロジーの進歩と共にナノ粒子のトキシコロジーが今日注目されている。ナノ粒子には、ディーゼル粒子などの環境中の粒子状物質の他に、ナノテクノロジーにより医薬品などに利用されるナノ粒子があり、また、ウイルス粒子のような感染因子も含まれる。微粒子に対する生体防御の第一線はマクロファージなどの食細胞であり、その相互作用の特徴を明らかにすることは免疫毒性においては基本的な研究課題であろう。これに関連して、4題の講演があった。

ナノ粒子研究の意義を踏まえて、最初は小林隆弘博士（国立環境研）による「ナノ粒子の健康影響研究の動向」の講演の予定であった。しかし、演者の急な都合により、演題を変更しTin-Tin-Win-Shwe博士（国立環境研）が代演（ナノ粒子の気管内投与による免疫影響に関する研究）した。続いて、小池英子博士（国立環境研）が「粒子状物質が免疫系に及ぼす影響と酸化ストレス作用」について、丸山一雄教授（帝京大・薬）が「ナノテク医薬品（リポソーム製剤）と免疫系」について、土井邦雄教授（東大院・農学生命科学）が「脳心筋炎ウイルス感染症と免疫系」について講演した。

小林氏の講演がキャンセルになったのは誠に残念である一方、急な依頼に関わらず講演頂いたShwe氏には感謝申し上げます。前2題は、体外から曝露されたナノ粒子の挙動と影響に関するものであり、後2題は体内に投与されたあるいは定着しているナノ粒子の挙動と影響に関する研究である。最近、呼吸器に注入されたカーボンナノチューブが血管細胞中に蓄積されることも報告されているので、環境汚染、感染、ナノテク医薬品等に由来する体内ナノ粒子に対する免疫系（とくに食細胞系）の反応についての研究を、今後さらに深める必要があろう。

## 3. シンポジウム2：In Vitro Immunotoxicology

免疫毒性の研究は、ヒトや動物の個体レベルの事象から、in vitroの細胞レベルさらには分子レベルでその機序を説明することが求められつつある。一方、免疫毒性の試験系の開発の面からは、他の毒性試験と同様に、経費と手間の軽減化と実験動物保護の高まりにより、試験系のin vitro化が要請されている。これに関連して5題（う

ち2題は分担発表）の講演があった。

作用機序解析に関しては、出原賢治教授（佐賀大院・医）が「インターロイキン4/13とダイオキシンのクロストーク」について、大槻剛己教授（川崎医大）が「アスベストの免疫担当細胞への影響」について講演した。免疫毒性試験法のin vitro化については、坂口 斉博士（花王株）と足立太加雄博士（株資生堂）が「THP-1細胞（ヒト単球由来株化細胞）を用いたin vitro皮膚感作試験法」について、手島玲子博士（国立衛研）が「マスト細胞からのケモカイン遊離並びにバイオマーカーの探索」について講演した。

## 4. 免疫毒性試験法ワークショップ：新しい免疫毒性

医薬品の免疫毒性については、本学会のワークショップの検討内容を基にしてICH免疫毒性試験ガイドライン案が作成された。これを一つの区切りとして、今大会では今後重視されるであろう免疫毒性試験の課題について、次の4題の講演があった。

上田志朗教授（千葉大院・薬）が「臨床におけるバイオ医薬品の免疫毒性－抗リウマチ薬－」について、野原恵子博士（国立環境研）が「トキシコゲノミクスを応用した環境汚染物質の免疫毒性評価法」について、相場節也教授（東北大院・医）が「化学物質の感作性評価に有用な生物学的パラメータの検索」について、中村亮介博士（国立衛研）が「食物アレルギーの予測とバイオインフォマティクス」についてそれぞれ講演した。免疫毒性の新対象物質、新研究法、新指標、および研究情報からの新アプローチに関するもので、各講演ともに研究の新たなモチベーションがかき立てられる大変興味深い内容であった。

## 5. 一般講演

一般演題は、口頭発表13題、ポスター発表7題の計20題であった。今回からは、優秀発表に対する年会賞・奨励賞の審査対象が、発表者の応募制になった。ポスター発表も含め13題の応募があった。ポスター発表も審査対象になるため、順次約8分間の示説発表と討議が行われた。そのためか、口頭発表、ポスター発表ともに活発な質疑が行われた。

年会賞・奨励賞の審査は、講演要旨による一次審査と実際の発表による二次審査の二段階審査で行われ、審査結果が接近していたが次のように決定された。年会賞は西村泰光氏（川崎医大）他6名の「低濃度アスベスト暴露に誘導される肺マクロファージの生存延長と持続的

TFG- $\beta$ 1産生能亢進」に、奨励賞は青柳 元氏（筑波大院・バイオシステム）他2名の「ディーゼル排気粒子の構成成分がラットの肺胞マクロファージと末梢血単球のIa, B7分子の発現に及ぼす影響」であった。大会閉会前の授与式にて、大会長から賞状と副賞が授与された。

## 6. 話題提供（コミュニケーション）

今回は、米国からJ. of Immunotoxicologyの編集委員長であるMitchell D. Cohen博士（New York Univ. Sch. Med.）の来日予定があったことから、本大会にて「米国での免疫毒性学の研究動向」についての紹介講演を依頼した。Cohen博士による広範な研究状況を簡潔にまとめた内容は、現在の本学会の研究状況とも重なるものが多く、本学会の研究活動に自信を深めさせたとともに、日米の研究協力の機会を増やす必要性を強く感じさせた。（米国SOTのImmunotoxicology Specialty Section Newsletter 11月5日号に、Cohen博士によるJSIT大会の紹介記事有り）

## 7. 総会

総会議事については学会事務局からの報告にゆだね、ここでは名誉会員の顕彰についてのみ紹介する。本大会では、長年の本学会活動へのご貢献に謝して、学会理事会は名倉 宏会員と高橋道人会員のお二人を名誉会員に推挙し、学会員総会の承認を得た。学会理事長から両会員に名誉会員認証と記念品が授与された。なお、学会組織は前任理事の3月任期満了により、4月から新理事会に移行したが、今回の総会で理事長が新たに承認された。

学会の大会活動において学術課題の継続性を保つことは、学会の特徴を明らかにするためにも、また学術面の深さを増すためにも必要なことです。その点で、ナノ粒子と免疫系のシンポジウムは一つのモデルケースになりうるかと思われます。また、基調講演を通じて研究動向の連続性を示したり、研究の視点を強調したり吟味することも可能かと思われます。今大会では不十分ながらそのような試みを行ったつもりです。本大会は、内容的にも多彩で先進的な話題が多く、欧米また国際的な免疫毒性の研究状況がある程度展望しうる大会であったかと思われます。これもひとえに、演者ならびに参加諸氏のご熱意と、賛助諸団体のご支援の賜と感謝申し上げます。また、学会運営委員と大会実行委員の諸氏の多大なるご尽力とご助言は、大会運営の大いなる助けとなりましたこと、心より感謝申し上げます。以上、会員諸氏に大会の様子を報告致します。

## 第13回日本免疫毒性学会学術大会（予告1） 第48回日本産業衛生学会「アレルギー・ 免疫毒性研究会」 同時開催

会 期：2006年9月14～15日（木～金）

会 場：倉敷市芸文館ホール

テ ー マ：病態形成と免疫毒性（仮題）

年 会 長：大槻剛巳（川崎医科大学衛生学）  
(takemi@med.kawasaki-m.ac.jp)

事 務 局：〒701-0192 倉敷市松島577  
川崎医科大学 衛生学  
(hyg@med.kawasaki-m.ac.jp)  
西村泰光（衛生学講師）  
(yas@ed.kawasaki-m.ac.jp)

### 関連行事

理 事 会：2006年9月13日（水）17：00～  
（会場は後日通知）

懇 親 会：2006年9月14日（木）18：30～  
倉敷チボリ公園 アンデルセンホール

### プログラム（抜粋）

特別講演（1日目午後、日本産業衛生学会「アレルギー・免疫毒性研究会」同時開催）

1) Prof. Lee Newman

University of Colorado Health Sciences Center  
Professor, Department of Medicine, Division of  
Pulmonary Science and Critical Care Medicine  
Professor, Department of Preventive Medicine  
and Biometrics, Epidemiology Section, Regular  
Faculty, University of Colorado Graduate School

2) Journal of Immunotoxicology, Editorial Boardより  
1名

招聘講演（1日目午後、日本産業衛生学会「アレルギー・免疫毒性研究会」同時開催）

1) 高野裕久先生：国立環境研環境健康研究領域 領域長

2) 坂部 貢先生：北里大学薬学部公衆衛生学教室教授/北里研究所臨床環境医学センター長

シンポジウム（2日目午前）

「繊維状・粒状物質研究と免疫毒性」（仮題）

繊維状物質として話題のアスベストを取り上げるとともに、本学会で継続して着目されているナ

ノ粒子については、健康障害の面とdrug delivery systemを踏まえた側面からの検討を考案する。

ワークショップ（2日目午後）

「免疫毒性試験法施行と医薬品開発」（仮題）

平成18年度施行の免疫毒性試験法を受けて医薬品開発の中での位置付け・実施における意義と今後の検討課題について理解を深める。

総会／評議員会（1日目午後）

基調講演（1日目午前）

ランチョンセミナー（両日昼食時）

付加：日本産業衛生学会「アレルギー・免疫毒性研究会」世話人会（1日目昼食時）

## 年会長より一言

大槻 剛巳（川崎医科大学）

第13回日本免疫毒性学会では、環境からの免疫作用物質がヒトの健康障害や病態形成についてどのように影響しているのかという観点で、同時開催の第48回日本産業衛生学会「アレルギー・免疫毒性研究会」に参加の方々と、本学会員の皆様が共通の興味を持って2日間を楽しむことが可能なように考えました。また、医薬品開発と免疫毒性につきましても、継続企画であるワークショップで、平成18年度施行の試験法についての検討討議を深めていただくと共に、関連企画をセミナーの形でご提示できればと考えております。

会期となっております9月14-15日（木～金）の後には、9月18日（月）までの3連休に入ります。この時期の瀬戸内～山陽路は颱風の初秋の爽やかな観光シーズンを迎えております。会場近くの倉敷美観地区、懇親会場となりますチボリ公園、それに隣町の岡山には後樂園、近隣には古代ロマンの吉備路、瀬戸大橋の鷲羽山、県北には美作三湯と称される湯原・湯郷・奥津の温泉郷と蒜山高原があります。是非、ご家族ご友人お誘いの上、学会後の吉備路観光をお楽しみください。ちなみに懇親会はチボリ公園入場込みで、家族参加も考慮しております。

素晴らしい学術大会にするには会員の皆様の大きなご支援が必要です。何卒、宜しくお願いいたします。

## 年会賞

### 低濃度アスベスト暴露に誘導される肺胞マクロファージの生存延長と持続的TGF-β1産生能亢進

The prolonged survival and the long-lasting production of TGF-beta1 in the alveolar macrophages induced by the low exposure to asbestos

西村泰光<sup>1</sup>、和田珠子<sup>2</sup>、和田安彦<sup>3</sup>、三浦由恵<sup>1</sup>  
大槻剛巳<sup>1</sup>、細川友秀<sup>4</sup>、井口 弘<sup>3</sup>

<sup>1</sup>川崎医科大学 衛生学、<sup>2</sup>大手前短期大学 ライフデザイン学科

<sup>3</sup>兵庫医科大学 環境予防医学、<sup>4</sup>京都教育大学 生命科学

#### 目的

肺胞マクロファージ（AM）は気管支肺胞内に侵入する異物の除去に働く免疫担当細胞である。AMは、アスベスト（石綿）暴露後の肺炎症反応においても重要な役割を持つ。石綿暴露後、AMはスーパーオキシドアニオンなどの活性酸素種<sup>1</sup>、NOなどの活性窒素種<sup>2</sup>、LTB<sub>4</sub>などの化学誘引物質、TNF-αなどの炎症性サイトカインを産生する<sup>3,4</sup>。その結果、組織障害と修復が繰り返され、コラーゲン、フィブロネクチンなどの細胞外マトリックス（ECM）が多量に蓄積し、肺は線維化が進行、つまり石綿肺になるとされている<sup>5,6</sup>。事実、TNF-αは、ECMの産生を誘導するTGF-βの産生に極めて重要であり、TNF-α受容体欠損マウスを用いた実験では、石綿暴露後のTGF-β産生およびECM蓄積が減弱化している<sup>6,7</sup>。また、石綿は肺上皮細胞、中皮細胞およびAMにアポトーシスを誘導するが<sup>8</sup>、実験的に誘導されたアポトーシス細胞の気管内注入またはエアロゾルによる吸入が肺線維化を誘導することも報告されている<sup>9,10</sup>。そのように、これまで石綿暴露による肺線維化は、AMによるTNF-α産生を中心とした炎症反応にTGF-β産生が続き、これに誘導されるECMの過剰産生によるものであると説明されている<sup>5</sup>。しかし、AM自身もTGF-βを産生すること<sup>6</sup>を鑑みると、石綿暴露下においてAMがTGF-β産生を介して直接的に肺線維化に働いている可能性は否定できない。AMの産生するTGF-β総量は少ないかもしれないが、TGF-β産生はTGF-β自身に正に制御されているので<sup>11</sup>、AM由来のTGF-βが各所でTGF-β産生を誘導し肺線維化を緩やかに進行させる可能性が想起される。そこで、我々は本研究においてラットの石綿気管内注入実験、および石綿暴露下でのAM培養実験を行い、石綿暴露後のAMのTGF-β1産生能について、および石綿暴露濃度の影響に

ついて調べた。その中で、AMが自立的にTGF- $\beta$ 1産生能を亢進する可能性、およびAMのTGF- $\beta$ 1産生能とアポトーシスとの関連性、について検討した。加えて、石綿暴露下のAM培養における多核巨細胞 (MGC) の生成条件を調べ、石綿暴露時のMGC生成の仕組みを考察した。

## 方法

8週齢雄性Wistarラットに4mgの白石綿クリソタイルB (CH) または生理食塩水を気管内に注入し石綿暴露を行った。5日後、ネプタール麻酔下HBSSで灌流した肺を摘出し、気管支肺胞洗浄液 (BALF) を得た。BALFより付着細胞として単離したAMをCH暴露下で培養した。一部、培養5日以降に3日置きに上清を回収し新しい培地と交換した。回収したBALF中および培養中におけるTGF- $\beta$ 1産生量をELISAにより、アポトーシス細胞をFITC標識 annexin V染色法およびPIを用いたDNA定量法によりflow cytometryを用いて定量した。PE標識抗Bcl-2、Bcl- $x_L$ 抗体を用いて細胞内染色を行いflow cytometryによりBcl-2、Bcl- $x_L$ 発現量を定量した。

## 結果

CH気管内注入5日後のBALF中ではTGF- $\beta$ 1産生量が有意に高く、アポトーシス細胞が有意に増加していた。また、CH注入群のBALF中にはMGCが多く観察された。CH注入群のBALFより回収されたAMは生食注入群 (対照群) のAMに比べ、培養5日後、有意に高いTGF- $\beta$ 1産生量を示した。しかし、対照群AMも10 $\mu$ g/ml CH暴露下で培養した時、同じ程度に高いTGF- $\beta$ 1産生量を示した。高濃度CH暴露下のAM培養時にはAnnexin V陽性のアポトーシス細胞比率が増加し、50 $\mu$ g/ml以上のCH濃度で明瞭に増加したが、5-10 $\mu$ g/mlのCH暴露下ではアポトーシスをほとんど起こさなかった。対照的に、AM培養5日後 (Day5) のTGF- $\beta$ 1産生量は10 $\mu$ g/ml CH濃度でピークを示し、25 $\mu$ g/ml以上の高濃度では増加しなかった。5-10 $\mu$ g/ml CH濃度下のAMは、続く3日間 (Day5 to 8) 以降もTGF- $\beta$ 1産生能の亢進を維持し、産生量のピークはより明瞭であった。また、その次の3日間 (Day8 to 11) では産生量は更に増加し、より高値を示した。培養3日後AM中のBcl-2、Bcl- $x_L$ 発現量は10 $\mu$ g/ml CH濃度で増加し、特にBcl- $x_L$ で顕著であった。また50 $\mu$ g/ml CH濃度下の残存AM中の発現量は更に増加していた。AM培養5日後まではどのCH暴露濃度においてもMGCは高頻度に生成されなかった。しかし、5-10 $\mu$ g/ml CH濃度下では培養11日以降には高頻度に多数のMGCが観察された。他方50 $\mu$ g/ml以上のCH暴露下では大部分のAMは死

滅していた。

## 考察

CH注入群由来AMは高いTGF- $\beta$ 1産生能を示したが、*in vitro*でCHに暴露されたAMは同じように高いTGF- $\beta$ 1産生能を獲得した。このことは、AMはCH暴露後に自律的に高いTGF- $\beta$ 1産生能を獲得し、この機能亢進には気管支肺胞を構成する他の細胞は必要ない事を示す。CH注入群のBALFにはアポトーシス細胞が多数存在し、同時にBALF中のAMは高いTGF- $\beta$ 1産生能を示した。しかし、*in vitro*のCH暴露で誘導されるアポトーシスとTGF- $\beta$ 1産生能における暴露濃度依存性は大きく異なり、前者が50 $\mu$ g/ml以上の高濃度で明瞭に誘導されたのに対し、後者は5-10 $\mu$ g/mlの濃度で亢進した。これらの結果は、AMにおけるTGF- $\beta$ 1産生能の亢進は増加したアポトーシス細胞に依存せず、AMはアポトーシスを誘導しない低濃度のCHに暴露された時に自律的に高いTGF- $\beta$ 1産生能を獲得することを意味する。さらに、低濃度CHに暴露されたAMは長期に生存し、高いTGF- $\beta$ 1産生能を維持し、培養日数が延びるに従いTGF- $\beta$ 1産生能も更に亢進した。このことには、CH暴露によるBcl-2とBcl- $x_L$ の増加、および産生されたTGF- $\beta$ 1による正のTGF- $\beta$ 1産生制御<sup>11)</sup>が寄与していると考えられる。このように、本研究では、AMが比較的低濃度のCHに暴露された時に高いTGF- $\beta$ 1産生能を自律的に獲得し、長期に生存しTGF- $\beta$ 1産生を維持することを明らかにした (Figure 1)。このことは、高濃度石綿暴露が強い組織障害や細胞死を伴い肺線維化を惹起することに加えて、低濃度の石綿暴露は高いTGF- $\beta$ 1産生能と生存能を持つAM (pro-fibrogenic AM) を誘導し、これに起因して肺線維化や免疫機能の異常を招く可能性があることを示唆する。このようなpro-fibrogenic AMは*in vivo*において気管支肺胞内腔および組織内を移動し、TGF- $\beta$ 1を産生し続け、周辺の肺上皮細胞や線維芽細胞にTGF- $\beta$ 1産生を誘導する可能性がある。そうして産生されたTGF- $\beta$ 1は各所でECM産生を誘導し、肺線維化を漸進させるだろう。加えて、TGF- $\beta$ 1の免疫抑制作用<sup>12)</sup>や制御性T細胞誘導作用<sup>13)</sup>は抗腫瘍免疫に負の効果を示すと考えられ、pro-fibrogenic AMが石綿肺だけでなく中皮腫発症にも関与する可能性が示唆される。慢性炎症時に出現するMGCは単球マクロファージの細胞融合により生成されることが分かっているが、未だ機能は明らかではない。今回、MGC生成が低濃度CH暴露下AM培養時に見られたことは、MGCとpro-fibrogenic AMとの関連性を示唆する知見である。今回の研究成果は、既存の概念に加えて、低濃度CH暴露が高い生存能とTGF- $\beta$ 1産生能

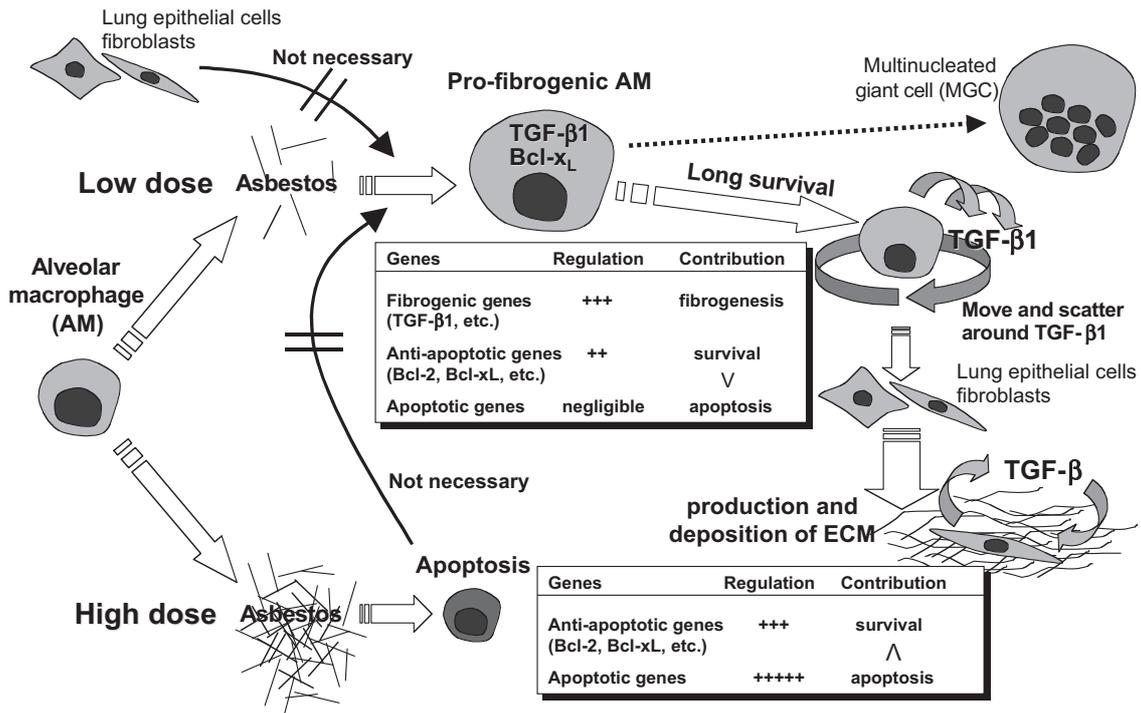


Figure 1. Alveolar macrophages can acquire the increased abilities to survive and produce TGF-β 1 under the low dose exposure to asbestos.

を持つpro-fibrogenic AMを誘導することを明らかにし、CH暴露後のAMにおける機能変化が直接的に肺線維化および免疫機能低下に寄与する可能性を提唱するものである。現在、我が国における石綿関連疾患は、職業暴露だけでなく非職業暴露による疾患が社会問題になっており、その多くは低濃度長期暴露であると予想される。今回の研究成果は、これらの問題に寄与する材料になるかもしれない。

文献

- 1) Kamp DW, Graceffa P, Pryor WA, Weitzman SA. The role of free radicals in asbestos-induced diseases. *Free Radic Biol Med.* 1992;12:293-315.
- 2) Iguchi H, Kojo S, Ikeda M. Nitric oxide (NO) synthase activity in the lung and NO synthesis in alveolar macrophages of rats increased on exposure to asbestos. *J Appl Toxicol.* 1996;16:309-15.
- 3) Li XY, Lamb D, Donaldson K. The production of TNF-alpha and IL-1-like activity by bronchoalveolar leucocytes after intratracheal instillation of crocidolite asbestos. *Int J Exp Pathol.* 1993;74:403-10.
- 4) Dubois CM, Bissonnette E, Rola-Pleszczynski M. Asbestos fibers and silica particles stimulate rat alveolar macrophages to release tumor necrosis factor. Autoregulatory role of leukotriene B4. *Am Rev Respir*

- Dis.* 1989;139:1257-64.
- 5) Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1666-80.
- 6) Liu JY, Brody AR. Increased TGF-beta1 in the lungs of asbestos-exposed rats and mice: reduced expression in TNF-alpha receptor knockout mice. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2001;20:97-108.
- 7) Liu JY, Brass DM, Hoyle GW, Brody AR. TNF-alpha receptor knockout mice are protected from the fibroproliferative effects of inhaled asbestos fibers. *Am J Pathol.* 1998;153:1839-47.
- 8) Hamilton RF, Iyer LL, Holian A. Asbestos induces apoptosis in human alveolar macrophages. *Am J Physiol.* 1996;271:L813-9.
- 9) Hagimoto N, Kuwano K, Miyazaki H, Kunitake R, Fujita M, Kawasaki M, Kaneko Y, Hara N. Induction of apoptosis and pulmonary fibrosis in mice in response to ligation of Fas antigen. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;17:272-8.
- 10) Wang L, Antonini JM, Rojanasakul Y, Castranova V, Scabilloni JF, Mercer RR. Potential role of apoptotic macrophages in pulmonary inflammation and fibrosis. *J Cell Physiol.* 2003;194:215-24.
- 11) Miyazono K. Positive and negative regulation of

TGF-beta signaling. *J Cell Sci.* 2000;113 (Pt 7):1101-9.

- 12) Shull MM, Ormsby I, Kier AB, Pawlowski S, Diebold RJ, Yin M, Allen R, Sidman C, Proetzel G, Calvin D, et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature.* 1992;359:693-9.
- 13) Chen ZM, O'Shaughnessy MJ, Gramaglia I, Panoskaltis-Mortari A, Murphy WJ, Narula S, Roncarolo MG, Blazar BR. IL-10 and TGF-beta induce alloreactive CD4+CD25- T cells to acquire regulatory cell function. *Blood.* 2003;101:5076-83.

### 奨励賞

## ディーゼル排気粒子の構成成分がラットの肺胞マクロファージと末梢血単球のIa, B7分子の発現に及ぼす影響

Organic extract of diesel exhaust particles stimulates Ia and B7 molecules in rat alveolar macrophages and peripheral blood monocytes.

青柳 元<sup>1</sup>、小池英子<sup>2</sup>、小林隆弘<sup>3</sup>

<sup>1</sup>筑波大学大学院 バイオシステム研究科

<sup>2</sup>独立行政法人 国立環境研究所 PM2.5・DEP研究プロジェクト

<sup>3</sup>独立行政法人 国立環境研究所 環境健康研究領域

近年、鼻炎や気管支喘息、花粉症といった呼吸性アレルギー疾患の罹患率は多くの工業先進国において急激に増加している。特に、産業の発展による自動車保有台数・自動車交通量の増加から、窒素酸化物 (NOx) や浮遊粒子状物質 (Suspended particulate matter : SPM) などによる汚染が、大きな問題となっている。ある調査によると、主要幹線道路沿道付近のSPM中に含まれるディーゼル排気粒子 (Diesel exhaust particle : DEP) の割合は約44~73%に達することが報告されており、都市部における大気汚染の主要な原因の一つには、ディーゼルエンジンから発生するDEPが関連していると考えられる。このことから、DEPが生体に与える影響を検討することは重要である。

DEPは、ヒトや実験動物において、気道での炎症を引き起こすことや、喘息様病態、鼻炎といったアレルギー症状を増悪させることが示唆されている。またDEPは、アジュバント作用を有し、抗原特異的IgE、IgG1抗体の産生増加やIL-4、-5、-6、-8、-10、-13といったTh2型サ

イトカインの産生増加、気道や気管支における好酸球や好中球の浸潤を誘導することが多くの研究で報告されている。

DEPは、炭素粒子を核とし、そこに付着する複雑な有機成分等で構成されている。有機成分中には、多環芳香族炭化水素 (PAH) や複素環有機化合物、脂肪族炭化水素、アルデヒド、また、キノンなどの多くの酸化能を有する物質を含んでいる。DEPは、粘液で覆われた気管や気管支に沈着し、有機成分はそこで溶出すると考えられる。また特に、粒径の小さいものでは肺の奥深くまで達することが示されている。これまでに、DEPに含まれる有機成分が、アレルギー増悪の一要因であることが示唆されており、マウスを用いた研究では、DEPのジクロロメタン抽出物及び、PAHが抗原特異的IgE、IgG1抗体産生を促進させることを見出している。また、ヒト鼻粘膜上皮細胞やヒト鼻粘膜内皮細胞においてDEPのジクロロメタン抽出物がヒスタミンレセプターのmRNA発現量やヒスタミン誘導性サイトカインのIL-8、GM-CSF産生を増加させることも報告されている。これらの報告は、DEPの構成成分がT細胞をTH2タイプへシフトさせ、様々なアレルギー症状を誘発する可能性を持っていることを示している。

アレルギー増悪の過程には様々な要因があると考えられるが、抗原提示細胞による抗原提示の促進と、それによるT細胞の活性化は重要な要因の一つである。我々はこれまでに、ディーゼル排気吸入装置の希釈トンネルから採取したDEP (T-DEP) のジクロロメタン抽出物が、末梢血単球 (PBM) の抗原提示に関わる細胞表面分子 (Ia, B7.1, B7.2分子) の発現及び抗原提示機能を増加させることを報告している。しかし、そのDEP抽出物に含まれるどのような成分がIa、B7分子の発現や抗原提示機能の増加に関与しているかは未解明である。本研究では、実際に大気中に放出されるDEPに近づけるため、フィルター捕集 (F-DEP) により新鮮な粒子を採取し、T-DEPと比較すると共に、F-DEPの有機成分をさらに分画し、各画分によるIa、B7.1、B7.2分子の発現及び抗原提示機能への影響を検討した。

有機成分は、T-DEP及びF-DEPからジクロロメタンにより抽出し、全抽出物 (whole extract : WE) とした。細胞は、8~10週齢の雄性Wistarラットから肺胞マクロファージ (AM) とPBMを採取し、T-DEP WE及びF-DEP WE (3, 30, 100 µg/ml) に24時間曝露した。曝露後、Ia、B7分子の発現をフローサイトメーターで解析した。また、F-DEPをさらにヘキサン分画し、得られたヘキサン可溶画分 (hexane soluble fraction : HS) とヘキサ

ン不溶画分 (hexane insoluble fraction : HI) ついて、1 ~ 100  $\mu\text{g/ml}$ の濃度で曝露を行い、Ia、B7分子発現及び抗原提示機能について検討した。抗原提示機能は、OVA感作T細胞とDEP曝露したAM又はPBMをOVA存在下で混合培養し、T細胞の増殖を指標に検討した。

T-DEP及びF-DEPがIa、B7分子発現に与える影響を比較したところ、T-DEP WE曝露は、AM、PBM共に30 ~ 100  $\mu\text{g/ml}$ の濃度でIa、B7分子の発現を濃度依存的に増加させた。F-DEP WEはAMのIa、B7分子の発現には影響を及ぼさなかったが、100  $\mu\text{g/ml}$ の濃度でPBMのそれらの発現を有意に増加させた。また、F-DEP WEをヘキサソール分画した各画分の影響を検討した結果、F-DEP HS曝露ではAM及びPBMのIa、B7分子の発現に影響を及ぼさなかったが、100  $\mu\text{g/ml}$ のF-DEP HIはAM及びPBMのそれらの発現を有意に増加させることが見出された。一方、100  $\mu\text{g/ml}$ のF-DEP WEとF-DEP HS及び30  $\mu\text{g/ml}$ 、100  $\mu\text{g/ml}$ のF-DEP HIでは有意な抗原提示機能の低下が見られた。しかしながら、低濃度曝露の場合、F-DEP HIは1  $\mu\text{g/ml}$ の濃度で有意に抗原提示機能を亢進し、F-DEP WEとF-DEP HSでは10  $\mu\text{g/ml}$ の濃度でその増加が観察された。

本研究より、DEP中の有機成分のうち、特にHIに含まれる物質がIa、B7分子の発現及び抗原提示能を増加させる活性が強いことが示唆された。さらに、F-DEP WE中のHS:HIの割合はおおよそ8:2 ~ 9:1であることから、より低濃度で抗原提示機能を亢進する作用を示したHIは、実際にDEPがアレルギー症状を増悪させる際に大きな影響を及ぼしている可能性がある。

今後、F-DEP HI中の構成成分についての詳細な検討が必要である。抗原提示能を増加させる原因物質を追究することが、DEPによるアレルギー増悪の機構を解明する一つの足がかりになることを期待している。

### 「奨励賞受賞に対するコメント」

このたびの受賞につきまして、他の多くのすばらしい研究発表の中で私の研究を評価して頂き、大変光栄に思っております。DEPがアレルギー疾患の増悪に及ぼす影響の機構については、まだ未解明な部分が多く、詳細な原因究明が急がれています。私の行っている研究が少しでもその原因究明に貢献し、大気環境の改善や人間が快適に暮らすことのできる環境の創造に役立つことを期待しています。今後はこの賞を励みに、これからの研究に邁進していきたいと思っております。

## ICH S8 (免疫毒性) ガイドラインについて

澤田純一 (国立医薬品食品衛生研究所)

笛木 修、山口光峰 (医薬品医療機器総合機構)

中村和市 (塩野義製薬)

筒井尚久 (三菱ウエルファーマ)

久田 茂 (あすか製薬)

### 1. はじめに

2003年11月に免疫毒性がICH (日米欧医薬品規制調和国際会議) のトピックS8として採用されて以来、ICH S8 (免疫毒性) の専門家作業部会 (EWG) において、医薬品の免疫毒性データの調査を行うと同時に、ICHガイドライン案の作成作業が進められてきた。2004年11月に開催された横浜会議において、Step 2ガイドライン案が作成され、次いでパブリックコメントの募集が行われた。2005年5月のブリュッセル会議でStep 4ドラフトとされ、8月にEWGの最終合意案が作成された。本案は9月の運営委員会で承認され、Step 4に到達した。今後、英文ガイドラインの和訳及び厚生労働省からの告示の作業が進められることとなろう。

ICH S8ガイドライン (Step 4) は、既にICHのホームページ ([http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@\\_ID=1706&@\\_MODE=GLB](http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=1706&@_MODE=GLB)) で公開されているので、ダウンロード頂きたい。今回は、その概略を簡単に紹介したい。

### 2. ガイドラインについて

#### 2.1 適用範囲、一般原則など

今回最終化されたICHガイドラインにおける免疫毒性の範囲は、化学薬品の非意図的な免疫抑制及び亢進に限定されている。また、追加の免疫毒性試験を行う必要性は、下記6項目に関する情報の重要性に基づく評価 (weight-of-evidence review) により、決定することとされた。

#### 2.2 追加免疫毒性試験の必要性の評価

追加の免疫毒性試験の必要性を評価するに当たって、検討すべき項目は以下のとおりである。

- (1) 標準的な毒性試験 (反復投与毒性試験) で得られた知見
  - 1) 血液学的所見、2) 免疫系臓器の重量及び病理組織学的所見、3) 血清グロブリン値、4) 感染発生率の増加、5) 腫瘍発生率の増加 (増加の原因が明らかでないとき)
- (2) 薬物の薬理学的性質
- (3) 適用の対象となる患者集団
- (4) 既知の免疫毒性化合物との構造類似性

(5) 薬剤の分布

(6) 臨床所見

上記6項目の情報の中から、懸念事項の有無を検討した結果、免疫毒性の懸念が認められる場合には、免疫毒性試験を実施する必要がある。

### 2.3 追加免疫毒性試験の実施及びその結果の評価

追加免疫毒性試験においては、T細胞依存性抗原に対する抗体産生系 (TDAR) のような機能的な試験を行う必要がある。免疫毒性の標的細胞がTDARに関与しない場合には、その標的細胞の機能を測定する試験を行うことができる。免疫毒性の標的細胞が不明な場合は、T細胞依存性抗原に対する抗体産生系を用いる試験が推奨されている。また、オプションとしてのフェノタイピングの有用性も記載されている。

免疫毒性の評価には、げっ歯類では、28日反復投与試験が一般に用いられる。可能であれば、追加免疫毒性試験における動物種、投与期間、用量及び投与経路は、免疫毒性所見の認められた標準的毒性試験と同一とすることが望まれている。

追加免疫毒性試験で免疫毒性のリスクが示されなかった場合は、さらに追加の免疫毒性試験を実施する必要はない。免疫毒性のリスクが示された場合には、リスクベネフィットや臨床におけるリスク管理等を考慮して、さらに追加の免疫毒性試験を行うか否かを決定する。

### 2.4 追加免疫毒性試験の実施時期

追加免疫毒性試験を実施する場合は、多数の患者集団に投与される前までに(通常、第3相臨床試験の前までに)行うことが必要とされる。

## 3. 免疫毒性試験法

別紙には、標準的毒性試験における免疫毒性関連検査項目、T細胞依存性抗体産生、フェノタイピング、NK細胞活性、宿主抵抗性、マクロファージや好中球の機能、細胞性免疫等の試験に関する説明及び実施上の留意点が述べられている。

## J. Immunotoxicology編集長Michel Cohen博士を学術大会にお迎えして

野原恵子 (独立行政法人国立環境研究所)

Journal of Immunotoxicologyの編集長でニューヨーク大学医学部Assistant ProfessorであるMichel Cohen博士が、雑誌を広く知ってもらうために来日され9月の本学会学術大会に参加されました。Cohen博士は日本の免疫毒性学会にあたると思われる米国毒性学会 (SOT) Immunotoxicology Specialty Section (免疫毒性専門部会、IMTOX SS) のVice Presidentでもあり、来年5月からはPresidentに就任されます。

Journal of Immunotoxicologyは、免疫毒性学分野がこの10年間に急速に発展したのにも関わらず免疫毒性学専門の雑誌がなかったという問題を解消するために、Cohen博士が編集長となって2004年1月に刊行されました。日本からも本学会会員である中村和市博士 (塩野義製薬) がAssociate Editorに、また吉田貴彦 (旭川医科大学)、海老野耕一 (残留農薬研究所) 両博士と筆者、学会員以外で原田喜男博士 (ハラダアソシエーツ) がEditorial Boardメンバーになっています。日本の免疫毒性研究の論文投稿と日本での定期購読を増やすためにCohen博士が本学会に参加されることになり、学会長の沢先生のお取りはからいで“Trends in Immunotoxicology Research in USA”というCohen博士の講演が実現しました。

以下にその講演の概要と、博士にお聞きしたIMTOX SSの活動状況をお知らせします。

### 米国での免疫毒性研究の動向—講演のあらすじ

Cohen博士ははじめに、この学術大会に出席して米国でも日本でも同じようなトピックスが研究されていることがわかって興味深かったと前置きをされて、現在米国で活発に研究されている分野を紹介されました。論文数や2002年から2005年に開かれた学会数をもとにして選んだという分野は、1) Developmental Immunotoxicology、2) 代替動物種の使用、3) ナノテク・ナノ粒子、4) ワクチン、5) Neuroimmunology/Neuro-endocrine-immunology、6) たんぱく質治療、7) Local Lymph Node Assay、8) Altered Iron Homeostasis (AIH)、9) ゲノミクス・プロテオミクス・マイクロアレイの利用、の9つでした。

1) のDevelopmental Immunotoxicologyに関連する因子としては喫煙、ダイオキシン、塩化水銀、鉛、diethylstilbestrolについての研究が、3) ナノテク・ナ

ノ粒子では核酸由来のナノ粒子、インフルエンザウイルス抗原やアレルゲンを付加したナノ粒子、セラミックや金属性のナノ粒子の免疫系への影響に関する研究が紹介されました。6) たんぱく質治療では、治療に用いるたんぱく質の抗原性を低下させることが課題であり、またCohen博士の専門分野である金属の吸入毒性に関連して、8) のAIHが粒子状物質の吸入毒性の原因となるという研究等が紹介されました。これらの研究の中で将来免疫毒性研究のトレンドとなるものとしてCohen博士がピックアップしたのは、1) Developmental Immunotoxicology、3) ナノテク・ナノ粒子、4 /6) ワクチン・たんぱく質治療、8) AIH、9) ゲノミクス・プロテオミクス・マイクロアレイの利用、でした。

そして最後に、Journal of Immunotoxicologyの表紙に「日本からの積極的な投稿をお待ちしています」と書かれたスライドで話を締めくくられました。

#### SOT免疫毒性専門部会の活動－Cohen博士へのインタビュー

米国SOTはアメリカばかりでなく、カナダ、メキシコ、オーストラリアやヨーロッパ、アジアからの会員を含め会員数約6000人の学会です。その中でIMTOX SSは、会員数(330名)ではRegulatory SS、Risk Assessment SSに次ぐ3番目に大きな専門部会です。

が、それ以上に特筆すべきことが2つあり、1つはIMTOX SSがSOTの年会においてシンポジウムやワークショップの枠の獲得率が高いということです。時には他のSSにもチャンスを与えるために、それらの枠を返還することもあるということです。

またもうひとつの特徴は、IMTOX SSがよく組織化されており、全ての会員に最新の情報を届けることができるシステムになっているということで、SOTの中でも会員集めに苦勞しているほかのSSのお手本とされるそうです。この点に関しては、Cohen博士のIMTOX SSにおける役割をお聞きしたところ、これまでに評議員や委員会の議長を歴任されたことのほかに、1997年にIMTOX SSディレクトリーを作られたことと、現在もe-mailリストのアップデートをしていることを挙げてくださいました。e-mailリストの管理は人々を追い詰めていく昔ながらの探偵のような作業が必要で大変な仕事だ、というお話でしたが、このようなCohen博士の作業がIMTOX SSをお手本となるような専門部会にすることに大きく貢献していると思います。ちなみに吉田貴彦先生も、学会に出席したときにCohen博士が名簿の日本人不明者を探していたのが縁で知り合いになったというお話です。

今回のCohen博士の本学術大会参加が、日本免疫毒性学会会員と世界の免疫毒性研究者との交流をますます盛んにし、日本からの研究成果の発信がさらに活発になる端緒となることを期待したいと思います。

本会学術大会の後、Cohen博士は中村和市先生と関西にむかわれました。「サイエンスの上からも、観光客としても、今回の旅は非常に魅力的だった。日本は大変に美しい国で、またあまりに多くのことがあり8日間ではとても全てを理解できない」というCohen博士の感想には、熱心なホストであった中村先生の貢献が大きかったことが想像されます。



写真1 Journal of Immunotoxicologyの編集者ミーティング



写真2 日本の文化に触れて

## シリーズ「免疫毒性研究の若い力」

### 連載開始にあたり

櫻井照明

(徳島文理大学薬学部/日本免疫毒性学会広報編集委員)

免疫毒性学の研究を遂行するには、分析化学、合成化学から始まり、生化学、分子細胞生物学まで、化学と生物双方の幅広い知識と技術が必要なことは言うまでもありません。そして、その第一線で活躍しているのが若手研究者達です。ここでいう若手研究者とは、自ら手を動かして研究活動をしつつ、大学院生などの指導、教育も併せて行う研究者をいいます。日本免疫毒性学会広報編集委員会では、これら免疫毒性学領域の若手研究者にスポットを当て、現在行っているご自分の研究の紹介と、免疫毒性学に対する熱い想いを語ってもらうべく、ImmunoTox Letter誌上に「免疫毒性研究の若い力」と題したシリーズを連載する運びとなりました。第一回目は、先日東京で開催された第12回日本免疫毒性学会学術大会でご研究を発表して下さい、神戸薬科大学の八巻耕也先生に執筆をお願いしました。本シリーズでは、免疫毒性学会員に限らず広く原稿を募集しております。我こそはと思う方は、担当櫻井 (teruaki@ph.bunri-u.ac.jp) まで是非ご一報下さい。

### 免疫毒性研究と「ものづくり」

八巻耕也 (神戸薬科大学 薬理学研究室 講師)

現在社会的な関心が高い免疫毒性の分野で、世界的にも特徴的な免疫毒性に特化した学会である免疫毒性学会の機関誌 Immuno Tox Letter に投稿させていただくという貴重な機会を与えていただいたことに感謝申し上げます。

私は神戸薬科大学薬理学研究室の吉野伸教授のもとで、おもに2つのテーマの研究を行っております。1つは抗原特異的な免疫反応の抑制法の確立です。抗原特異的な免疫反応により誘導される関節リウマチなどの自己免疫疾患や現在増加を続けている花粉症などのアレルギー疾患は、T細胞の働き、特にTh1細胞とTh2細胞の働きのバランスが崩れ、一方の反応が急激に高まってしまうことが、病態形成に重要であると考えられております。そこで、破綻したTh1/Th2バランスを回復させることができるような物質を同定し、そのような物質が、Th1/Th2バラン

スに依存した疾患の治療薬となる可能性を明らかにすることを目指しております。また、抗原特異的な免疫反応を誘導する機序として、経口トランスが知られております。これは、抗原を経口で摂取することにより、その抗原に対する免疫反応が減弱するというもので、その抗原特異性から、臨床で応用できれば副作用の極めて少ない効果的な治療法になると考えられておりますが、人体においてその機序を人為的に誘導した場合は効果が低く、実用化に至っておりません。そのため、経口トランスを増強するような物質を薬物として用いることができれば、臨床で経口トランスを治療に応用することができる可能性が考えられます。そこで、実験動物における経口トランスの誘導を増強するような物質を同定することを目指しております。

もう1つのテーマが、環境因子や生理活性物質の免疫系、特にTh1/Th2バランスや経口トランスに与える影響についての解析で、こちらのテーマがより免疫毒性という分野に合致していると思います。なかでも、経口トランスの誘導を指標に免疫毒性を評価するところに当研究室の特徴があると思います。

前述のように、経口トランスは経口で摂取することにより、その抗原に対する免疫反応が減弱するというものですから、生理的な条件下では食物アレルギーの抑制に重要な役割を果たしていると考えられます。しかし、薬物の投与や環境因子の曝露などの何らかの原因により、食物抗原摂取時の腸管免疫の状態が変化すると、経口トランスの誘導が減弱したり、経口トランスではなく経口感作が成立し、食物アレルギーが誘導されてしまう可能性があります。そのため、経口トランスの誘導に影響を与えるような因子も免疫毒性を持っていると考えられます。

このような考えのもとで、最近では人間に対する毒性は非常に低いと考えられておりますがその免疫毒性については明らかにされていない BT toxin (Bacillus thuringensis toxin) 含有殺虫剤 (BTI) の経口摂取が経口トランスに与える影響について解析を行いました。この解析により、通常考えられる経口での曝露量よりかなり多量ではあるものの、BTIの経口摂取は経口トランスの誘導を阻害し、食物アレルギーの発症を誘導する可能性があることを明らかにいたしました。さらにこの解析結果から、私は近年市場に流通しているBT toxinを遺伝子導入、発現された食物を摂取した場合に、経口感作および食物アレルギーの発症が誘導される可能性についても解析する必要があると考えます。

また、その他にも免疫毒性と関わりの深いテーマとし

て、ディーゼル排気微粒子の成分や遺伝子組み換え食品の生体反応に与える影響について解析を行っております。

このような免疫毒性研究を行う中で、当初は、免疫毒性研究は物質の毒性を明らかにすること、そしてその物質の毒性を周知させることにより、人間への害を未然に防ぐことであると考えておりました。しかし研究を進めていくに従い、毒性を明らかにする免疫毒性研究は、その研究により毒性が明らかにされた物質に対する社会的な忌避を盲目的に誘導してしまう可能性があり、莫大な費用、労力、時間を費やして作り上げられた様々な可能性を秘めた物質の利用を妨げ、その物質の持つ潜在力を活用することができないまま埋もれさせてしまう恐れがあるのではないかと、という考えが生まれてきました。私は、創造であれ模造であれ、物質を生産するといういわば「ものづくり」が人間の営みにおいて非常に重要なことだと考えておりますので、この免疫毒性研究が人間の新しく、より良いものを創造する、そして生産するという能力「ものづくり」と相容れないものになるということは、私が免疫毒性研究を行うにあたって非常に悩ましいことであったのです。

そのような折、第12回日本免疫毒性学会学術大会の要旨集に興味深い記述がありました。「毒性が強いという結果が得られた物質でも、得られた負の情報をもとに開発段階で対応をとっていくことが、新たな発展に結びつくことになる」（独立行政法人国立環境研究所、小林隆弘先生）という主旨のものでした。免疫毒性研究と「ものづくり」が共に進歩するこの考えは、私の悩みに対する解答であり、今後の私の免疫毒性研究における目標となりました。すなわち有害性の同定やその機序を明らかにするだけでなく、その毒性を持つ物質を安全に活用するための情報を集める研究を行いたいというものです。そのために、曝露量と毒性発現の関係、特にこの量以下の曝露であれば影響はないという安全域の設定につなげられるような解析や、毒性を持つ物質の毒性を下げるような用法、修飾法を探索できるような解析を行っていきたいと考えております。このような研究の結果、実用することが難しいと考えられていた物質が様々な工夫により実用可能となれば、「ものづくり」を介した生活の向上や学問の発展に寄与できるのではないかと考えたからです。

そのためには影響を及ぼさないということの証明が必要となりますが、その証明は毒性があるということの証明と比較して難しいことであると思います。しかし、この目標にできるだけ近づけるように、自らの知識の収集と技術の鍛錬に努めたいと思います。

技術の進歩や生活の変化により、ここ数年間という短

期間にも、ホルムアルデヒドやアスベスト、ナノ粒子と、次々にその安全性や生体に与える影響が懸念される物質が見い出され、その詳細な解析が待たれております。この社会からの要求に対して免疫毒性研究が果たす役割は大きいと考えられます。私もこれらの環境因子の免疫毒性について明らかにすることだけでなく、今後創成されるであろう機能性物質の免疫毒性の解析に携わり、それらの有効な活用に少しでも寄与していきたいと考えております。



## 日本免疫毒性学会アンケート（結果）

1. 第12回日本免疫毒性学会大会の発表に関するご感想	2. 第12回日本免疫毒性学会大会の運営に関するご意見	3. 次年度以降の大会のシンポジウムなどに取り上げてもらいたいテーマ	4. 日本免疫毒性学会大会の全体的な活動に対するご意見	5. 学会のホームページやImmunoTox Letterへのご意見・ご要望	6. その他
完成度の高い発表が多く思われます。今後動物実験に加えヒトの疾患との関連について、もう少し研究して下さる演題も望まれます。また病理組織学的検索も望まれます。	よく行き届いていません。	“運動による生体反応毒性の修飾”あるいは“ストレスによる生体反応毒性の修飾”（近年食物や毒物（経口摂取）に対する生体反応や生体障害作用がさまざまな運動や心身ストレスによって修飾されることが注目されています。たとえばPHAaxis関連ホルモン、レプチン、ウロコルチンなどが直接作用する物質として考えられています。）	毒性病理学、免疫毒性学に従事する研究者への働きかけも重要かと思われます。	一般会員の投稿を期待しています。	
シンポジウムの方向付けが明確でかつレディンディーでした。特にナノテク医薬品と免疫系分野が累なりたいへん勉強になった。脳心筋炎ウイルス感染症と免疫系が累なりたいへん勉強になった。	アクセスがよく、環境も雰囲気もベストでした。演者が変わるときの時間がかかりすぎる。	・アスベスト（毒性発現のメカニズム・免疫毒性） ・動物↔ヒト ・加齢性変化	・試験法の統一→試験法の講習会→認定制度（NPO） ・若者の活用とともに女性の進出を	なし	・今回会場がとてもよかったです。 ・討論も活発でよかったです。 ・今後も形式ばらない自由な交流の場を
会場の規模、交通性などよい点が多い。欠点としては会場の椅子がうるさいですね。	シンポやワークショップなどまとまっていたのがよかった。内容がよすぎた為に、ディスカッションする時間が短いように思う。	シンポの先生も言っていたが、神経（精神）-内分泌-免疫という複雑系を今後取り上げたほうがよいかも。（この分野は、あまりまとまったデータがなくても当然可	会費が集まらなくて活動しにくいようなので、ImmunoTox Letterを郵送しなくしたのはいよいと思います。	いろいろなデータベースをまとめてホームページに載せていただく。	
演題が少なく寂しい。毒性に限定せず集めようとする努力はあるが、もう少し薬や産業サイド以外の大学などからの発表があってもよいのでは。	受付の方たちは参加者に対して、命令口調、大声で指示しているという意識に欠ける。プロ（お金を取っている側）という気構えがなく、自覚にかける態度が目につく。休み時間は仲間でおしゃべりとパート気分で非常に残念。目にあまる。こういう人たちが事務局と思うと会員になる気がなくなった				発表時間、タイムキーピングが悪い。PMの進行が20分も遅れて始まっている。また、会場は傾斜がなく後方はスクリーンが見えにくい上、椅子がぎしぎしなっている。休息するスペースが少なく、なぜか2Fの空間も使用が禁止され（説明なし）息苦しい。
非常に詳細でよい。統計手法で何を使用したかがない。	マイクの位置が難しい。（特に質問）演者の切り替え	アスベストおよび微小粒子物質 環境汚染物質の免疫毒性の可能性。	雑誌があれば（どれかとタイアップ？）	できれば英文誌を	未納者は発表時に清算？

*ImmunoTox Letter*

1. 第12回日本免疫毒性学会大会の発表に関するご感想	2. 第12回日本免疫毒性学会大会の運営に関するご意見	3. 次年度以降の大会のシンポジウムなどに取り上げてもらいたいテーマ	4. 日本免疫毒性学会大会の全体的な活動に対するご意見	5. 学会のホームページやImmunoTox Letterへのご意見・ご要望	6. その他
<p>ナノ粒子による環境汚染、それにともなう健康影響等はまだまだ実感がわかずどれほどの障害が生じるのかピンときません。始まったばかりの分野かもしれませんが、悪影響を強調することなく、用量-反応性などの毒性学の基本的観点からの実験データの集積を続けて今後も本会にてご報告いただければ幸いです。(vitroの試験法開発も順調に進んで実用化されることをお祈りします。</p>	<p>非常によく運営されていたと思います。運営委員会の先生方ご苦労様でした。ただポスター発表コーナーが狭く、発表終了後の質疑応答が次演者の発表にやや支障となっているように感じられました。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ナノ粒子の生体影響</li> <li>・in vitroの試験系の開発</li> <li>・アレルギーの動物モデルの開発</li> </ul>		<p>News Letterの電子配信は非常によいアイデアでホームページも充実していると思います。</p>	
<p>基礎・応用の両面にわたりバランスが取れていた。</p>	<p>ポスター会場が狭かった。</p>	<p>in vitro試験法、動物実験代替法</p>	<p>新規会員募集を強化してほしい。賛助会員・広告収入等を増やすべき。企業向けセミナー。</p>	<p>オンライン配信は賛成ですが、パスワードなどで管理されていないのでImmunoTox Letterが誰でも読めてしまいがちではないでしょうか？</p>	<p>学会の安定的運営のためにも財政面の強化を望みます。</p>
<p>シンポジウムが長すぎる。2時間以上やってもだれるだけ。プログラムは時間通り進めてほしい。</p>	<p>発表の合間に休憩を入れてほしい。トイレタイムやコーヒープレイクだけでなく、演者に個人的に質問する時間も必要である。</p>	<p>ICHのガイドラインが発効されたならば、その解説や関連する演題</p>			<p>会場が寒いです。男の方は背広を着ているのでいいかもしれませんが、女性はつらい。クールビズをお願いします。</p>
<p>いつもと変わらず活発な質疑応答がよかった。</p>	<p>椅子がギシギシとうるさかった。スムーズな運営だったと思う。</p>	<p>本当のシンポジウムを見たい気がします。本学会に限らずシンポジストが活発に討議するようなシンポジウムが見たいです。学会とは別にセッティングしてもいいかもしれません。</p>		<p>みんなが参加しやすいものになったらいいと思います。</p>	
<p>ポスター発表をもっと多くしていただきたいかったです。(会場の都合もあるのでしょうか)</p>		<p>ICH-S8に関しては随時取り上げていただきたいと思っています。(企業の一研究者として望みます。)</p>		<p>ホームページには時々アクセスしております。今後もよりタイムリーに更新していただければ幸いです。アクセス回数を増やしたいとおもいます。</p>	
<p>最近ホットな話題が盛りこまれており、有意義な大会だと感じました。</p>		<p>皮膚科学の分野からの免疫毒性</p>			
<p>演題数がもう少しほしい。</p>	<p>椅子が硬かった。</p>			<p>Letterのホームページ上への掲載はとても良いと思う。</p>	
<p>会場は大変きれいで良いと思います。マイクロホンの具合が完調ならなお良いと思います。</p>		<p>内分泌攪乱物質の試験系についてのシンポジウムを期待いたします。</p>			

1. 第12回日本免疫毒性学会大会の発表に関するご感想	2. 第12回日本免疫毒性学会大会の運営に関するご意見	3. 次年度以降の大会のシンポジウムなどに取り上げてもらいたいテーマ	4. 日本免疫毒性学会大会の全体的な活動に対するご意見	5. 学会のホームページやImmunoTox Letterへのご意見・ご要望	6. その他
一般演題がもっとあってもよいと思います。	ご苦勞様です。ありがとうございます。	<ul style="list-style-type: none"> <li>Th1/Th2バランスへの影響</li> <li>マクロファージの食能への影響</li> </ul>	会員への連絡のEメール配信	ホームページへ過去の大会要旨集のImmunoTox Letterアップロード できればOCRで取り込んで検索できるように。	
発表会場がひとつなので多くの参加者に聴いてもらえるのでよいのでは。外国の研究者の発表があり、良い刺激になった。					
		<ul style="list-style-type: none"> <li>ヒトへの外挿を考えた場合の動物種、系統、in vitro系など集約したシンポジウム</li> <li>薬物アレルギーと言われているヒトでの症状(メカ、) (薬疹、肝炎等)に関するシンポ</li> </ul>	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。		
		来年度にはICH-S8ガイドラインがFixしていると思いますので具体的な免疫毒性試験の成績と評価を示してほしい。			
		若手中心のシンポジウムがあればいいなと思います。			
大沢先生のお人柄 どのりのHeart Warmingな会で次回に対して、我々は不安を感じております。どうしましょう…?	次回は学会屋さんを入れる予定にしてPCworks etcでの不手際はavoidしていこうと思っておりますが、その分お金集めをしつかりしないと厳しいです。	<p>実際には来年は比較的肺病変に関連起因する免疫あるいは肺疾患における毒性学的アプローチというような人選に今のところなってしまうと。といいますのも今は外人の特別講演も1日目PMの産衛との合同の部分でDr.Newman (Dr. Cohenも知ってました) でペリリウム肺の免疫病態、環境研の高野先生によるDEP etc BA etcの肺/免疫病態になります。</p> <p>というようなことで今回のアンケートをあまり有効に使いきれないかも知れません。ただ、ポスターは上手く割りふって立つだけ(時間を分けて)にして、短時間にもっていければと考えたりしています。それ以外では倉敷岡山であまり開けないシックハウス/MCSを坂部さんにしてもらおうとも思っています。</p>			

第12回学術大会期間中に22名の会員の皆様より上記のようなご回答をいただきました。

今後の学会運営、ImmunoTox Letterその他に活用させていただきます。

ご協力をありがとうございました。

広報編集委員一同

編集後記

ImmunoTox Letterは本号から新編集委員会によって作成されています。編集委員各々がそれぞれ得意な分野の記事を集め、編集委員長がそれをまとめるというやり方です。若手研究者からベテラン研究者まで幅広く意見や感想を集め、かつ、学会員に免疫毒性学関連の最新の情報を提供できるように工夫してみました。出来栄えは如何でしょうか。免疫毒性学会の学術大会も第12回を数えました。大会参加者は増え、研究発表内容レベルも確実に上がっているのを感じます。学会体制も充実し、海外の学会との連携も進められています。そんな日本免疫毒性学会の上昇気流が感じられるような紙面にしていけたら最高です。皆様のご声援、ご協力をお願い致します。

(T.S記)

編集・発行：日本免疫毒性学会

発行日：平成17年12月

編集発行責任者：大沢 基保

編集委員会：櫻井 照明、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

