

ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会：The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 12 No. 2 (通巻24号) 2008

目次

第14回日本免疫毒性学会学術大会事務局報告… 1	神戸薬科大学 吉野 伸
第15回日本免疫毒性学会学術大会(予告1)… 1	国立医薬品食品衛生研究所 澤田純一
年会賞「経口感作および経口惹起によるマウスの食物アレルギーモデル」…………… 3	食品薬品安全センター 秦野研究所 新藤智子
奨励賞「ニジマスの免疫細胞中におけるシトクロムP450-1Aのローライゼーションを中心としたベンゾピレンの免疫毒性の解析」…………… 5	神戸女学院大学 中山彩子
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」3	
アスベストと共に西へ西へ、そして免疫毒性学会への思い…………… 6	川崎医科大学 衛生学 西村泰光
海外講師の免疫毒性学会学術大会参加記…………… 8	sanofi-aventis Kenneth L. Hastings University of Oxford Edith Sim Cornell University Rodney R Dietert
English pages …………… 9	

第14回日本免疫毒性学会学術大会報告

吉野 伸 (年会長)

本学術大会は、日本薬学会、日本トキシコロジー学会、日本産業衛生学会／アレルギー・免疫毒性研究会、日本毒性病理学会の共催・協賛を得て、平成19年9月20日(木)および21日(金)の2日間にわたって兵庫県民会館(神戸)にて開催された。今回のテーマである「トキシコゲノミクスと免疫毒性」の下に、招聘講演、特別講演、シンポジウム、ワークショップ、一般演題と盛りだくさんの発表があり、また活発な討議が行われた。参加者は152名であった。一般演題は37題、そのうち口頭発表は22題、ポスター発表は15題であった。総会では、将来構想委員会から会員数の確保、学術大会の充実、学会の国際化に

第15回日本免疫毒性学会学術大会 (JSIT2008) (予告1)

第15回日本免疫毒性学会学術大会を下記の要領で開催しますのでご案内申し上げます。

会 期：平成20年9月11日(木)、12日(金)

会 場：タワーホール船堀(小ホール)

〒134-0091 東京都江戸川区船堀4-1-1

TEL：03-5676-2111 FAX：03-5676-2501

地下鉄都営新宿線「船堀」駅下車1分

サブテーマ：「免疫毒性研究の新展開」

内 容：招聘講演 “Immunotoxicology of innate immunity” (Prof. S. B. Pruetz)

年会長講演、教育講演

シンポジウム「ナノ粒子の生体影響(仮題)」

シンポジウム「腸管免疫系とその調節(仮題)」

ワークショップ「医薬品の免疫毒性とアレルギー性を考える(仮題)」

一般演題

発表形式：一般演題は、口頭発表またはポスター発表

演題申込締め切り：平成19年6月未予定

年会長：澤田純一(国立医薬品食品衛生研究所)

問合先：第15回日本免疫毒性学会学術大会事務局

TEL：03-3700-9453 FAX：03-3700-7438

E-mail：jsit15@nihs.go.jp

関する計画案が提出された。また、人事面では、次期理事長として澤田純一氏(国立医薬品食品衛生研究所)が選出された。

招聘講演 I

塩野義製薬新薬研究所顧問(大阪大学名誉教授)の北村幸彦博士から「肥満細胞とKIT受容体チロシンキナーゼ」の講演がなされた。これまで肥満細胞は未分化間葉細胞から結合組織内で分化すると考えられていたが、北村博士によって本細胞は多分化能血液幹細胞の子孫であり組織に侵入後に肥満細胞に分化することが明らかにされた。また、肥満細胞を欠損する突然変異マウスを2種類発見し、このうちKIT受容体チロシンキナーゼの機能喪失性突然変異による肥満細胞欠損の発見がきっかけになり、現在慢性骨髓腫白血病に対する分子標的薬である

イマチニブが開発された。先駆的な研究業績に大会参加者は大きな感銘を受けた。

招聘講演 II

英国から招待されたEdith Sim教授 (University of Oxford, U.K.) から「Drug induced allergy」の講演がなされた。薬物によって発疹などの局所的なアレルギー症状のみならず全身性エリテマトーデスや重症筋無力症などの自己免疫疾患が発症する場合があるが、これらの有害作用は化学物質自体の毒性によることもあるが、患者自身のプロファイルによって毒性が発現する場合がある。たとえば、患者の年齢、免疫状態、薬物代謝能の違いによって毒性が発現する場合としない場合がある。これらについての最新のデータが示された。

特別講演

漆谷徹郎教授 (同志社女子大学薬学部病態生理学) から「トキシコゲノミクスプロジェクトデータベース (TG-GATEs) を用いた肝毒性の予測」の講演がなされた。2002年から今年 (2007) の5年間にわたり、医薬基盤研究所、国立医薬品食品衛生研究所および製薬企業15社からなる産官共同の大がかりなトキシコゲノミクスプロジェクトが実施されたが、その最新の成績について発表された。本プロジェクトでは、肝障害・腎障害を有する化合物を選定し、これらを暴露したラットの肝臓、腎臓およびラット・ヒト初代培養肝細胞に関する網羅的遺伝子発現情報をgenechipによって取得し、従来型の毒性パラメーターとともにデータベース化された。本大規模プロジェクトによって肝毒性発現の予測を行う上で、大変貴重なデータベースが完成された。

シンポジウム：生殖免疫毒性

5名の演者によって発表がなされた。まず、大阪府立病院機構母子保険総合医療センター研究所の中村織江博士は「母体脱落膜における特異的免疫機構」について講演し、妊娠後の胎児の保護のため、子宮内膜 (脱落膜) におけるCTLA-1 α 、Treg、子宮NK細胞の役割について発表した。続いて、Hayssam Khalil博士 (Charles River Laboratories, Canada) は「Ontogeny and post-natal development of the rodent immune system」について講演し、マウスの個体発生における免疫機能についての最新データを示した。Gerhard F. Weinbauer 博士 (Covance Laboratories GmbH) は「Immune system development in the primate」について講演し、サルにおける免疫系の発達は、ネズミの場合と比較し、ヒトにいかに類似してい

るかを胸腺、脾臓、リンパ節、肝臓、骨髄、T細胞、B細胞、形質細胞、NK細胞、マクロファージ、樹状細胞、幹細胞を用いて明らかにした。Rodney R. Dietert博士 (Cornell University, USA) は、「Development of immunotoxicity and critical windows of exposure for children's health」、またKenneth L. Hastings博士 (FDA, USA) は「Regulatory concerns for developmental immunotoxicology」について講演し、米国での小児における薬物の有害作用の発現について報告した。

ワークショップ：免疫毒性評価の問題点と対策

4名の演者によって発表がなされた。まず、前田博氏 (新日本科学東京病理センター) は「サルの免疫系の病理検査における留意点」について講演し、カニクイザルの免疫組織である脾臓、胸腺、パイエル板、リンパ節、GALT、骨髄などの形態学的特徴について紹介した後、サルの免疫毒性の評価に際しての留意点について述べた。岡村隆之氏 (三菱化学安全科学研究所) は、「サルの免疫機能検査の実施例の紹介と留意点」について講演し、サルにおける血液学的検査、末梢血のリンパ球サブセット検査、T細胞依存性抗体産生検査、ナチュラルキラー細胞活性検査について発表するとともに、各試験施設で標準的な試験技術に関するバリデーションを検討する必要性を強調した。小林潔氏 (アムジェン) は「TGN1412の開発段階での安全性評価の問題点」について講演し、バイオ医薬品としてCD4+CD25+調節性T細胞を活性化するヒト化抗体であるTGN1412を例にとり、抗体医薬品の毒性評価について紹介した。井上智彰氏 (中外製薬) は、「抗体医薬品の安全性評価における留意点」について講演し、抗体医薬品に関する種特異性、免疫原性、ADCCメカニズム、in vitroでの毒性評価について言及した。

一般講演

5名の審査員による厳正なる一次および二次審査の結果、一般演題の口頭発表から年会賞・奨励賞が決定した。年会賞は新藤智子氏 (食品薬品安全センター秦野研究所) の「経口感作および経口惹起によるマウスの食物アレルギーモデル (6)」が、奨励賞は中山彩子氏 (ベルン大学&神戸女学院大学環境・バイオサイエンス学科) の「ニジマスの免疫細胞中におけるシトクロムP450-1A (CYP1A) の局在性を中心としたベンゾピレンの免疫毒性の解析」が選ばれた。大会閉会前の授与式にて年会賞から賞状と副賞が授与された。

年 会 賞

経口感作および経口惹起によるマウスの食物アレルギーモデル

新藤智子¹、金澤由基子¹、古谷真美¹

田面喜之¹、小島幸一¹、手島玲子²

¹食品薬品安全センター 秦野研究所

²国立医薬品食品衛生研究所

1. 目的

我々は、新たな蛋白質のアレルギー性評価と食物アレルギーの機序解明のために、マウスの食物アレルギーモデルを開発した¹⁾。本モデルでは、サリチル酸 (SA) と共にリノール酸とレシチンの混合液 (LL) を媒体として抗原をマウスに3週間経口投与すると、血清中に抗原特異的IgG1抗体価が検出される。また、抗原を経口惹起すると、鼻こすりや立毛に加えて呼吸困難やチアノーゼなどの重篤な全身性アナフィラキシーを発症する。卵白アルブミン (OVA)、ラクトグロブリン、グリアジンなどを抗原に用いるとアレルギーが誘導されるが、ペプシン (PEP) では誘導されず、抗原蛋白質のアレルギー性の有無によって異なる反応性を示す。経口投与で感作を誘導し、経口惹起で全身性アナフィラキシーを発症し、抗原蛋白質のアレルギー性を検出可能な本モデルは、動物を用いたin vivoのアレルギー性評価系として有用である。

本モデルにおけるアレルギー誘導要因 (SA併用、LL媒体およびアレルギー性蛋白質抗原) の摂取条件は、構成物質、用量および頻度ともヒトの生活環境においても再現し得る条件である。したがって、そのアレルギー発症機序を明らかにすることは、ヒトでの食物アレルギー増加の原因解明へつながるものと期待される。これまでに我々は、抗原の吸収や免疫系細胞による認識過程でのアレルギー誘導要因の影響を調べてきた。今回はCD4⁺細胞の増加とCD8⁺細胞の減少というポピュレーション変化を指標として、感作初期の情報が伝達される組織と時期の検索および本モデルのアレルギー誘導要因の関与を調べた。

2. 方法

7週齢の雌性BALB/cマウス各群12匹を用いて、1mgの抗原を1週間に2回の頻度で経口投与した。本モデルのアレルギー誘導要因を完全に満たすSA (0.3mg) 併用下でLLを媒体としたOVA投与群 (SA/OVA/LL) を、SAを欠くOVA/LL群、生理食塩液媒体のSA/OVA/S群やOVA/S群、PEPを抗原としたSA/PEP/LL群と比較した。

各群とも初回投与から1日および3日後 (投与1回)、5日後 (投与2回) および7日後 (投与3回) に各3匹のマウスから、抗原接触部位に近い順にパイエル板、腸管膜リンパ節および脾臓を採取し、コラゲナーゼ処理によってそれぞれの細胞 (PP、MLNおよびSL) を分離した。洗浄後のPPとMLN、赤血球を溶血させた後に洗浄したSLは1mLあたり 2×10^7 個に調整し、FITC標識抗CD4抗体およびPerCP標識抗CD8抗体で染色した。それぞれの細胞の割合はフローサイトメトリー (BD FACS Calibur, ベクトンディッキンソン) で調べ、各投与群のポピュレーションを無処置動物と比較して変化を評価した。

3. 結果

SA/OVA/LL群のマウスの各組織から分離した細胞のポピュレーションをFig.1に示した。PPでは、無処置群に比べてCD4⁺細胞の割合の増加とCD8⁺細胞の割合の減少は認められず、投与後の経時的変化も認められなかった。一方、MLNでは投与1日から7日後まで持続して無処置群に比べてポピュレーションの変化が認められた。SLでは投与3日後に減少したのち、5日以降は無処置群に比べてポピュレーションの変化が認められた。

SA/OVA/LL群に認められた経時的なポピュレーションの変化は、OVA/LL、SA/OVA/SおよびOVA/S群のいずれにおいても認められなかったが、SA/PEP/LL群にはわずかに認められた。

4. 考察

通常は経口摂取した蛋白質抗原には経口免疫寛容が働くため、アレルギー反応は起らない²⁾。本モデルでは、経口投与した抗原が腸管から吸収され、免疫系で認識され、アレルギー発症へと反応が進行する過程に、SA併用およびLL媒体がアレルギー性蛋白質とともに作用することによって、経口免疫寛容を破綻させてアレルギーを誘導していると考えられる。我々は、感作成立過程の反応においてこれらアレルギー誘導要因の関与を調べることによって、本モデルのアレルギー発症機序を明らかにすることを考えた。

これまでに我々は、抗原の直接的な吸収を血清中への移行によって調べたところ、それぞれのアレルギー誘導要因を欠く群においても移行量に変化はなく、どの要因の影響も認められなかった。一方、抗原が最初に接触する腸管のパイエル板細胞では、OVAに比べてPEPのリンパ球の増殖活性が抑制されたことから、蛋白質種によるアレルギー発症の有無に、パイエル板における免疫細胞の反応が関与している可能性が示唆されている。

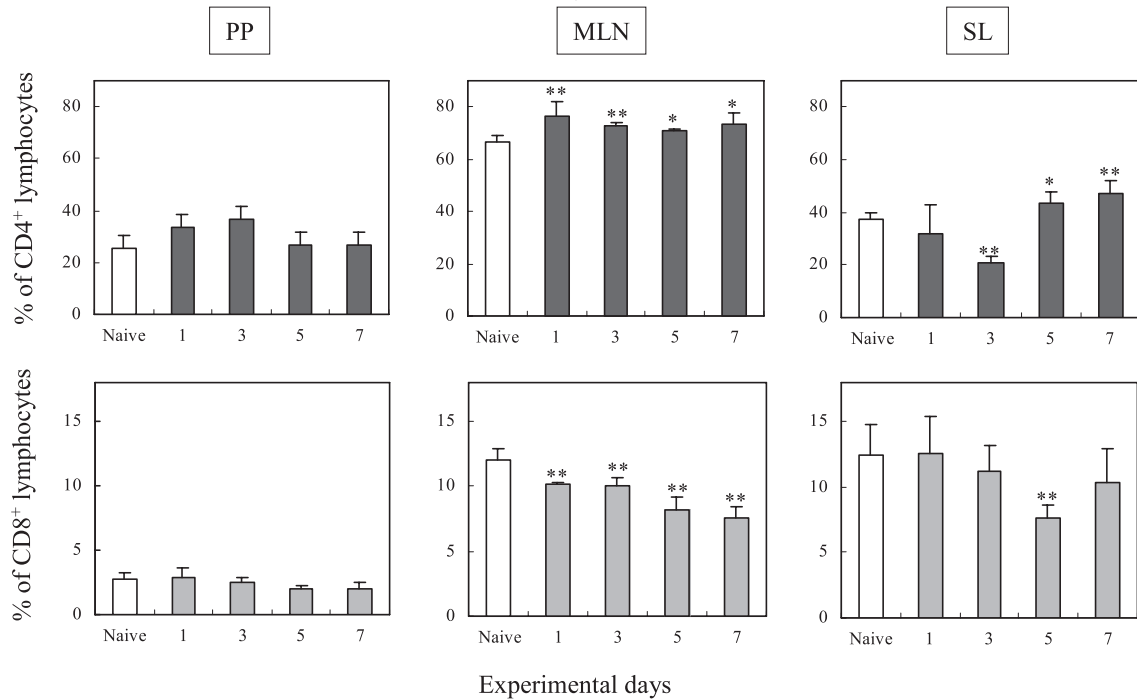


Fig.1 Population of CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes from Peyer's patch (PP), mesenteric lymph node (MLN) and spleen (SL) in SA/OVA/LL group mice
 *,**Significantly different from the values for naive (* p<0.05, ** p<0.01)

そこで今回の実験では、先ず、パイエル板細胞に抗原が接触した後の免疫反応を進行させる組織と時期を検索した。感作成立後のマウスでは全身性の免疫を反映する脾臓のリンパ球はTh2優位であることから、CD4⁺細胞の増加とCD8⁺細胞の減少を指標とした。抗原認識においては蛋白質種による差が認められたパイエル板細胞では、指標としたポピュレーションの変化は認められず、免疫反応の進行の場としてのパイエル板の働きは少ないと考えられた。一方、ポピュレーションの変化が初回投与の1～7日後に持続して認められた腸管膜リンパ節は、感作初期の免疫反応の場として機能している可能性が考えられた。また、初回投与の5日以降には全身性免疫組織である脾臓にもポピュレーションの変化が認められたことから、この時期には全身性に情報が伝達されるものと考えられた。腸管膜リンパ節および脾臓におけるポピュレーションの変化は、SA/OVA/LLとSA/PEP/LL群のみで認められたことから、SAとLLの併用によって引き起こされることが明らかとなった。しかし、マウスで感作の成立しないペプシンでも変化が認められたことから、蛋白質抗原による特異的な変化ではないと考えられた。以上のように、本モデルのアレルギー誘導要因であるSAとLLは、感作の早い時期に蛋白質の特異性に非依存的に、免疫組織のリンパ球の環境を変化させる働きによってアレルギーの発症に関与していることが示唆された。

5. 謝辞

日本免疫毒性学会におきまして、本研究について様々なご助言をいただきました諸先生に心より感謝いたします。

6. 文献

- 1) 新藤智子, 金澤由基子, 斉藤義明, 白見憲司, 小島幸一, 手島玲子: 経口感作および経口惹起によるマウスの食物アレルギーモデル. *ImmunoTox Letter*, 8:2: 14-16 (2003)
- 2) Chehade, M., Mayer, L.: Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J. Allergy Clin. Immunol.* 115: 3-12 (2005)

奨 励 賞

免疫毒性学会 学会奨励賞受賞をうけて

中山彩子

神戸女学院大学・ベルン大学 博士課程3年

この度は、「ニジマスの免疫細胞中におけるシトクロムP450-1Aのローカライゼーションを中心としたベンゾピレンの免疫毒性の解析(発表者:中山彩子, Ivan Riesen, Elisabeth Eppler, Bernd Köllner, 川合真一郎, Helmut Segner)」の発表に、学会奨励賞を授与していただき、本当にありがとうございます。以下に本研究を紹介させていただきます。

【背景と目的】

今日、水系は、あらゆる化学物質のたまり場として位置づけられており、化学物質の水生生物におよぼす悪影響が大きな環境問題のひとつとなっている。一方で、水生生物に対する化学物質の毒性発現メカニズムが、明解に報告されている例は非常に少なく、また、それらを調べることは非常に困難である。本研究で取り上げた多環芳香族炭化水素の一種であるベンゾピレン(以下BaP)は、げっ歯類において、免疫毒性の発現が知られており、シトクロムP450(CYP)-1Aや1Bでスタートする代謝経路および代謝産物によるものであると説明されている。すなわち、免疫細胞にBaP代謝能が備わっているため、その代謝が免疫毒性を引き起こすと考えられている。魚類では免疫細胞にBaP代謝能が備わっているかについて、BaP-DNA adduct が、BaPに曝露されたヒラメ血中の白血球より検出されたという報告からもわかるように、おそらくげっ歯類同様のBaPの免疫毒性発現メカニズムが、ほぼあてはまるであろうと予想されている。しかし魚種それぞれのモノクローナル抗体がかなり限定されているため、どのタイプの免疫細胞にBaP代謝能が備わっているかを特定することは、非常に困難とされていた。幸運なことに、共同研究者の方よりニジマスの抗好中球およびBリンパ球のモノクローナル抗体を贈呈していただいたことによって、それらと市販の抗魚CYP1Aのポリクローナル抗体を用いて、二重染色を行えば、どのタイプの細胞がCYP1Aを細胞内に誘導しているかが特定できると考えた。また、本研究のハイライトは、魚類の免疫細胞中において、BaP曝露によりCYP1Aが誘導されるならば、魚類の免疫細胞も、多環芳香族炭化水素類を代謝する能力が備わっている可能性があるという初めての知見を得たことである。

【実験方法】

平均体重150gのニジマスを手量あたり25mgとなるようにBaPを腹腔内投与した後、魚類の免疫系を担当している、腎臓の前部(頭腎)を摘出し、肝臓はもちろん、頭腎のミクロソーム画分から、CYP1A活性(EROD活性)が認められるかどうかを確認した。活性の測定と同時に、CYP1Aタンパク量をウェスタンブロットで測定した。さらに、頭腎の組織切片を作成し、市販の抗ニジマスCYP1Aモノクローナル抗体を用いて、ピオチン-アビジン法を用いて、CYP1Aポジティブ細胞がどのような形態をしているかを検討した。

最後に、頭腎より細胞浮遊液を調製し、抗ニジマス顆粒球およびBリンパ球のモノクローナル抗体と抗魚CYP1Aポリクローナル抗体を、それぞれ、赤(テキサスレッド)と緑(FITC)に蛍光標識することによる二重染色法を用いて、どのタイプの細胞が、BaP曝露でCYP1Aを細胞内に誘導しているかを観察した。

【結果】

BaPに曝露されたニジマスにおいて、CYP1Aタンパク合成の誘導およびCYP1A活性は、肝臓だけでなく免疫担当器官の頭腎でも認められた。また、頭腎中のCYP1Aの局在を観察するために免疫組織化学染色を施した結果、頭腎中の特に造血組織でCYP1Aの局在が見られた。したがって、頭腎の免疫細胞中でBaP曝露によってCYP1Aが誘導されていることが顕著に示された。様々な発達段階の免疫細胞が存在している造血組織で、どのタイプの白血球(好中球、B/Tリンパ球および単球)がCYP1Aタンパク質を核内に誘導しているかを調べた結果、今回使用が可能であった2種の抗ニジマス白血球モノクローナル抗体を用いて、抗魚CYP1Aポリクローナル抗体との二重染色の結果、両モノクローナル抗体で認識された好中球(Fig.1)およびBリンパ球(Fig.2)中でCYP1Aの局在が確認された。この発見により、魚類の免疫細胞は、PAHsなどの化学物質をCYP1Aによって代謝する能力を保持していることが確認された。

【考察および今後の課題】

哺乳類では、免疫細胞、なかでもB/Tリンパ球および単球、マクロファージが細胞内にCYP1Aを多環芳香族炭化水素類の曝露によって誘導させることが報告されており、またこれらのタイプの白血球が、BaPのようにエポキシド化を代謝過程で引き起こす多環芳香族炭化水素類を代謝することで、免疫毒性が発現すると説明されている。今回の結果は、したがって、げっ歯類で説明され

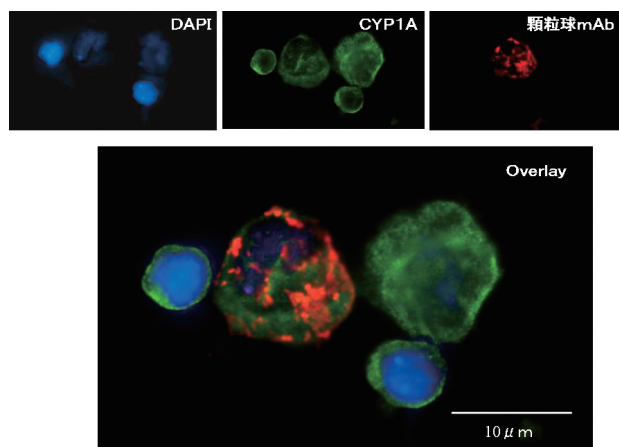


Fig. 1 抗ニジマス顆粒球モノクローナル抗体および抗魚CYP1Aポリクローナル抗体の二重染色（左より、核染色（DAPI）、CYP1Aポジティブ細胞（核内染色・緑）、顆粒球ポジティブ細胞（表面染色・赤）、および、これら3つのオーバーレイ）

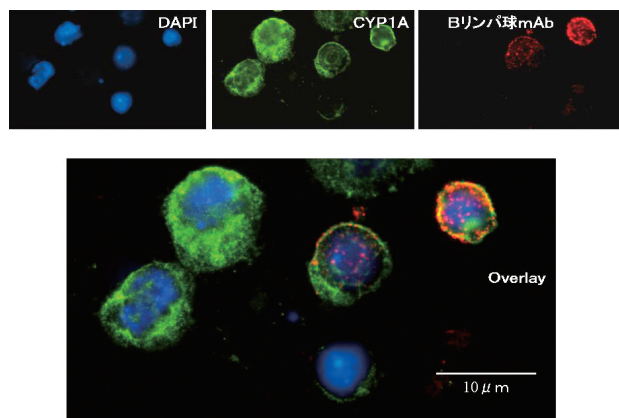


Fig. 2 抗ニジマスBリンパ球モノクローナル抗体および抗魚CYP1Aポリクローナル抗体の二重染色（左より、核染色（DAPI）、CYP1Aポジティブ細胞（核内染色・緑）、Bリンパ球ポジティブ細胞（表面染色・赤）、および、これら3つのオーバーレイ）

ている多環芳香族炭化水素類の免疫毒性発現メカニズムが、魚類においても説明できるようになると考えられる。今後の課題として、ほかの免疫細胞（T細胞や単球/マクロファージ）の表面マーカーが作成され、それを分与していただければ、残りのタイプの細胞中にCYP1Aが、BaP曝露によって誘導されるかどうかの検討が必須である。

シリーズ「免疫毒性研究の若い力」3

アスベストと共に西へ西へ、 そして免疫毒性学会への思い

西村泰光（川崎医科大学 衛生学）

私が免疫毒性学会に初めて参加したのは平成17年第12回免疫毒性学会でした。その折り、僭越にも年会賞を賜りました。思えばそこに至る間、アスベストと共に京都から西宮へ、そして倉敷へと、西へ西へ移って参りました。免疫毒性歴の浅い、また若輩者の私がこのような頁を拝借するのは甚だ恐縮ですが、この場を借りてその間のアスベストと私との歩みを紹介させて頂き、最後にその歩みの中で関わり始めた免疫毒性学会について新参者としての思いを述べさせて頂きたいと思ひます。

京都大学大学院医学研究科で老化に伴う免疫機能低下について研究成果を著し学位を取得した後、私が赴いた先は何も分からない衛生学という世界でした。non-MDである自分にとって衛生学とは「衛生・不衛生」の衛生の二文字にしか見えなかったのです。平成14年10月、兵庫医科大学衛生学（現環境予防医学）助手に着任し、井口弘教授に師事しました。そしてこれに伴い西宮に居を構えました。このことは京都生まれ京都育ちの自分にとって、何より学問以前に一大事でした。西へ西への第一歩でした。当時、井口教授は、和田安彦助教授、西池珠子助手らと共に、ラットを用いた石綿気管内注入実験モデルを構築し塵肺発症機序解明を模索されておられました。特に「石綿曝露によるニトロソチオール産生について」が直近の課題でした。その中で、より免疫学的機能変化について調べて欲しい、というのが私に与えられた課題でした。当時は、まだ所謂「クボタショック（平成17年6月）」以前であり、私自身、アスベストと言われても「何を今更…」というのが正直な感想でした。石綿と言われても、ただの石ころのようにしか思えず、そんなものと生体との関わりを調べるなんて退屈極まりないと感じたのです。それでも、愚直なところが取り柄でもありますので、まずは始めてみることにしました。ラガーマンでならされた井口教授の手は無骨で大きく、所作は決してelegantではありませんでしたが、ネブタール麻酔したラットの気管を手探りだけで見事に探し当て、石綿を気管内注入する様、経過後開腹開胸し気管支肺胞洗浄（BAL）する様は素直に感動しました。BALの際には、まず麻酔下でラットを開腹開胸し点滴針を心臓に刺しHBSSを注入、大動脈を切開すると肺が見事に白く灌流されました。頸部を開き気管切開、切開部より留置針外套を挿入、外

側から気管と共にこれを縛る。心肺摘出後、外套にシリジンを連結し気管支肺胞洗浄 (BAL) するとBAL fluidがきれいに回収出来ました。一連の作業は、気管内注入実験モデルでは良くあるものかも知れませんが、私にとっては何れも初めての経験であり十分に感動を与えるものでした。そして私は回収された肺胞マクロファージ(AM)の培養と機能解析を始めました。すると面白いことに石綿気管内注入を受けたラット由来のAMも*in vitro*で低濃度石綿曝露を受けたAMも同程度にTGF- β 1を産生しました。つまり肺線維化誘導のkey moleculeであるTGF- β 1産生にその他の細胞及び由来する因子が不要であることを意味し、上流因子であるTNF- α も産生するAMが石綿曝露下で自立的にTGF- β 1を産生する事を示す結果でした。進めると、高濃度石綿曝露時の明瞭なアポトーシス誘導とは対照的に低濃度曝露時にはアポトーシスは誘導されずTGF- β 1高産生型AMが誘導されていることが分かり、従来考えられていたアポトーシスを伴う高濃度石綿曝露後の慢性炎症とこれに続く肺線維化とは別に、アポトーシスを伴わない石綿曝露によるAM機能変化が低濃度曝露時に起きている可能性が明らかになりました。しかも、低濃度石綿曝露下培養によってAMから単独で他因子の介在なしに多核巨細胞が誘導されることも分かりました。このようにAM一つをとっても石綿が多様な現象を引き起こす事を理解したとき、私は退屈どころか何か自分の在るべき居場所を見つけたような、気が付けばそんな興奮の中にいました。

そしてその間に自分自身へ大きな影響を与える重要な出来事がありました。平成15年4月日本産業衛生学会に初めて参加したときの事でした。当学会の内容は幅広く社会的でもあり、基礎系学会しか知らなかった自分にはやや退屈に写りました。当地で現所属長の川崎医科大学衛生学教授大槻剛巳先生の研究成果を拝見しました。申し上げるまでもなく大槻教授は植木絢子前教授の研究内容を更に発展させ石綿曝露の免疫機能への影響についてアクティブに研究されておられましたし、また研究内容は勿論、このような聡明な人がこの分野にもいるのだということ自体に感動を覚え、まだ「石綿」というmaterialに戸惑いを感じていたその頃の自分に多大な影響を与えました。この出会いをきっかけに大槻教授とのコミュニケーションが始まりました。翌年、井口教授の呼びかけで「折角、石綿の生体影響に関する仕事をしているのだから、研究交流会をしよう」ということになり、同年11月、川崎医大衛生学と兵庫医科大学環境予防医学および中皮腫研究の権威で在られる同学内科学呼吸器RCUの中野孝司教授らとの研究交流会が開かれました。

その模様は川崎医大衛生学のHPに御座います。この交流会は、現在の大槻・中野を核とした研究プロジェクトの礎になる人の出会いとなりました。そして、井口教授が平成17年3月で退官ということもあり、私自身は同年4月より川崎医科大学衛生学に移る運びとなりました。2度目の西進でした。西へ、また西へ。そしてその後、上述のとおり、同年9月に免疫毒性学会に初参加、現在に至るとなります。

現在では、大槻教授の下、ハード面ソフト面共に素晴らしい実験環境の中で、更に前田・村上両先生を加えて、東となりアスベスト曝露の免疫機能への影響について日夜研究を続けさせて頂いております。社会情勢も変わり、石綿曝露の生体影響が注目されるようになりました。こちらではヒトNK細胞への石綿曝露の影響について研究を積み重ね、最近ではNKT細胞に関する培養実験も始めています。CD8⁺ T細胞も加えて、包括的にEffectorとしての抗腫瘍免疫機能への影響を探るということが現在の私自身の大きな意味での目標になります。

このようにアスベストと共に西へ西へと歩む中、私自身の研究課題が明確になって参りました。その中で免疫毒性学会に関わるようになった訳ですが、最後に、免疫毒性研究への思い、免疫毒性学会への思いを述べさせて頂きたく存じます。免疫毒性の定義は、前号ImmunoTox letterで吉田武美先生が示された定義を拝借致しますと「医薬品はじめ生活環境中の各種化学物質が生体の免疫系の恒常性を乱し、免疫機能の異常亢進や抑制を引き起こすことによる有害な現象」となります。昨今の医薬品を含む化学物質の氾濫を鑑みると、この課題は極めて重要であると理解できますし、また、免疫担当細胞が“分子の目”を通じ外来分子を“認識”し、唯一DNAの遺伝子再構成という形で環境変化を“記憶”する細胞集団であることから、生体影響の中でも免疫毒性を議論することの重要性が理解できます。従って、このような「化学物質の免疫機能への影響」に焦点を当てた本学会は、極めて重要な学術集会であると思いますし、そのような学会で活動できることを誠に光栄に存じます。微力かと存じますが、私自身も免疫毒性現象の理解・解明に尚一層取り組み、本学会の発展に努めて参りたいと思います。

今後の本学会の益々の発展を願ひまして、結びとさせて頂きます。

海外講師の免疫毒性学会学術大会参加記

神戸で開催された第14回学術大会では、海外から多くの講師を迎え、招聘講演やシンポジウムが行われました。本号では、その中から3名の方に学会参加の感想を寄稿していただきました。

- ・アメリカからのごあいさつ

Kenneth L. Hastings (sanofi-aventis)

- ・免疫毒性学の旅、日本の旅

Edith Sim (University of Oxford)

- ・発達免疫毒性安全性試験への日本免疫毒性学会 (JSIT) と米国毒性学会免疫毒性専門部会 (ImTOXSS) の国際間での注目 Rodney R Dietert (Cornell University)

詳しい内容は英文ページをご参照ください。

編集後記

9月の学術大会総会では、今年度末で終了する現理事会の任期の総括が大沢理事長より話されました。学会組織の確立や風通しの良い学会作りという目標のために、役員の選任方法の確立やホームページの開設などが着々と実現されたことがわかりました。また、学会の国際化という目標についても、今回の学術大会では海外講師を多数迎えてのセッションが設けられ、確実に目標の実現に向かっていることに敬服せざるを得ませんでした。

学術大会の懇親会は、神戸港のディナークルーズという大変に楽しい企画でした。すばらしい地の利を生かした企画で、昨年の大槻先生の作詞・作曲・演奏の才能を生かした企画に続いて、なかなかまねの出来ないものと思いますが、自分の仕事についても、何か自分の得意なところを生かしてていねいにより仕事を仕上げていくことが出来たら、との思いをもちました。現実にはなかなかせわしくきびしいものですが。(yume@ImmunoTox)

(K.N記)

編集・発行：日本免疫毒性学会

発行日：平成20年1月

編集発行責任者：大沢 基保

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

原稿送付先：fujimaki@nies.go.jp