

# ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会:The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 17 No. 1 (通巻33号) 2012

## 目次

免疫毒性学の草創期秘話…………… 1	厚生労働省独立行政法人労働安全衛生総合研究所客員 荒川 泰昭
第19回日本免疫毒性学会学術大会のおしらせ (予告2) …………… 1	東京慈恵会医科大学 柳澤 裕之
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」10 環境化学物質がアレルギー性疾患に及ぼす影響… 5	独立行政法人国立環境研究所 柳澤 利枝
免疫毒性試験に関するガイドライン等の情報 (2011年12月～2012年5月) …………… 7	
第51回米毒科学学会(SOT)への参加報告 … 9	国立医薬品食品衛生研究所 手島 玲子
The 51st SOT Annual Meeting参加記 …………… 10	国立医薬品食品衛生研究所 中村 亮介
第51回SOTに参加して …………… 11	財団法人食品薬品安全センター-秦野研究所 新藤 智子
国際毒性学会・発生毒性に関する国際会議 “PPTOXIII”参加レポート …………… 12	東京理科大学 梅澤 雅和、清水 隆平
English pages …………… 15	

## 免疫毒性学の草創期秘話

荒川 泰昭

(厚生労働省独立行政法人労働安全衛生総合研究所客員)

はじめに、ご挨拶が遅れてしまいましたが、第17回大会において日本免疫毒性学会の名誉会員の称号を与您いただき、澤田純一理事長はじめ、理事会、会員の皆様に心より御礼申し上げます。

さて、免疫毒性学の草創期の話をとの編集部よりのご依頼でございましたので、私自身が「免疫毒性学」という概念を抱き始めた経緯ならびにその時代(本学会が発足する前)の日本および世界的背景からご紹介させていただきます。

## 第19回日本免疫毒性学会学術大会のお知らせ (予告2)

演題募集のご案内等でもお知らせしておりますが、下記のように、9月15日(土)および16日(日)の両日に「第19回日本免疫毒性学会学術大会」を東京慈恵会医科大学にて開催いたしますので、奮ってのご参加及び演題の応募を頂きたくお願い申し上げます。

会 期：2012年(平成24年)9月15日(土)～16日(日)

会 場：東京慈恵会医科大学 大学1号館3階講堂  
(〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8)

テ ー マ：免疫毒性疾患の新しい様相

主 催：日本免疫毒性学会

共 催：日本産業衛生学会アレルギー・免疫毒性研究会

協 賛：日本衛生学会、日本臨床環境医学会、  
日本毒性学会、日本毒性病理学会、  
日本微量元素学会

演題登録及び参加登録：学術大会ホームページ  
(<http://jsit19.umin.ne.jp/>)

年 会 長：柳澤 裕之

東京慈恵会医科大学環境保健医学講座教授

問 合 先：第19回日本免疫毒性学会事務局

〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座内

事 務 局：宮越雄一、小岩井利一

TEL：03-3433-1111(内線2266)

FAX：03-5472-7526

E-mail：jsit19@jikei.ac.jp

演題募集期間：2012年5月8日(火)～6月26日(火)

参 加 費：一般会員：事前登録6,000円(当日8,000円)

学生会員：事前登録3,000円(当日5,000円)

非会員：事前登録8,000円(当日10,000円)

懇 親 会：大会一日目終了後、高木2号館のカフェテ  
リア・リーベにて開催

懇親会参加費：事前登録6,000円(当日8,000円)

事前参加登録締切日：7月27日(金)

プログラム (予定)

■ 9月15日 (第一日目)

●特別講演 1 :

「Overview and Application of the WHO/IPCS Harmonized Guidance for Immunotoxicity Risk Assessment for Chemicals」  
Henk van Loveren (National Institute of Public Health and the Environment, the Netherlands)

●ランチョンセミナー 1 :

「Evaluation of Anti-Drug Antibodies During Non-Clinical Safety Studies」  
Gary Bembridge (Huntingdon Life Sciences Ltd.)

●受賞講演 :

奨励賞 小池 英子  
奨励賞 西村 泰光 (二日目のシンポジウムでご講演)

●教育講演 1 :

「疲労の分子機構と免疫毒性との関係」  
近藤 一博 (東京慈恵会医科大学)

●試験法ワークショップ :

「In vitro immunotoxicology」  
Emanuela Corsini (University of Milan, Italy)  
坂口 齊 (花王)・足利太可雄 (資生堂)  
相場 節也 (東北大学大学院医学研究科)  
Ai-Young Lee (Dongguk University, South Korea)

●一般演題 口頭 ポスター

●懇親会 高木2号館 カフェテリア・リーベ

■ 9月16日 (第二日目)

●特別講演 2 :

「免疫毒性研究の温故知新  
—免疫毒性学会の発足経過と20周年への提言—」  
大沢 基保 (財団法人食品薬品安全センター秦野研究所)

●教育講演 2 :

「AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophage) がひも解く生活習慣病としての自己免疫疾患」  
宮崎 徹 (東京大学大学院)

●ランチョンセミナー 2 :

「Validation and use of several assays to monitor pharmacodynamic markers intended for human use, in the cynomolgus monkey」  
Lawrence D Jacob PhD (Principal Immunologist and Molecular Biologist, Bioanalysis and Immunology Group, Charles River Laboratories Preclinical services, Edinburgh)

●シンポジウム :

「免疫毒性学研究的の進歩」

坂部 貢 (東海大学)  
石渡 賢治 (東京慈恵会医科大学)  
西村 泰光 (川崎医科大学)

●学生・若手セッション (口頭)

●一般演題 (口頭)、ポスター (討論)

●授賞式 「年会賞」、「学生・若手優秀発表賞」

東京大学大学院薬学系研究科博士課程を修了(薬学博士取得)後、東京大学医学部衛生学教室の助手に就任し、予防医学の研究に関わり始めましたが、そこでの中心的概念ならびに手法は中毒学であり、リスクアセスメント確立のための毒性学(トキシコロジー)でありました。

昭和40~50年(1965~1975年)当時の日本はヒ素、鉛、水銀、カドミウムなど重金属を中心とした公害大国、公害先進国であり、社会医学の対象領域も感染症に替わり、公害研究が主流化しておりました。したがって、予防医学に携わり始めた昭和49年(1974年)以後は、種々の公害問題に関わることになりました。

薬学部時代には、○薬品公害問題であるスモン病において、舌苔ならびに尿中の緑色色素(キノホルム-鉄錯体)の抽出など、キノホルムによるスモン病の解明(田村善蔵、吉岡正則、井形昭弘)を実体験しておりましたが、医学部時代には、○食品公害問題では、台湾におけるPCB中毒(油症)事件の招聘研究指導(台湾政府委託)、○大気汚染問題では、NOx排気ガス規制(福田赳夫総理、通産省委託)の政府諮問委員としての安全性評価、○食品衛生問題では、プラスチック製食器・食品包装材料等の安全性評価(美濃部亮吉都知事・東京都委託)、プラスチック添加剤(安定剤、可塑剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、硬化剤)のちに言う環境ホルモン物質を多く含む)の安全性に関する研究(美濃部亮吉都知事・東京都委託)、プラスチック製食器・食品包装材料等における有機スズの毒性に関する研究(WHO食品安全委員会)、○海洋汚染問題(のちの環境ホルモン問題の発端)では、有機スズによる海洋汚染問題への招聘研究協力(米国海軍研究所、商務省標準局NBS、ロックフェラー大学ほか全米大学、国際海洋会議)などに身を以って関わってまいりました。

しかし、これら一連の環境問題を扱う過程で、これからの予防医学は後追い対策ではなく前向き対策が必要であり、健康阻害要因を検索、評価する手法としての毒性学も従来の大量・短期暴露でのLD<sub>50</sub>レベルの一般急性毒

性学的評価ではなく、潜行型環境汚染の如く、微量・長期暴露での慢性毒性学的評価が必要であることを感じ始めてまいりました。そして同時に、その毒性評価も一般毒性のレベルではなく、脳神経機能、免疫機能、内分泌機能など生体機能別に検索、評価することが必要であることを感じ始めてまいりました。

その根拠は、免疫系では化学物質過敏症、花粉症、アトピー性皮膚炎などの発症要因が、また脳神経系ではパーキンソン氏病、アルツハイマー病などの発症要因が、また内分泌系では海洋生物の生殖異常の発症要因が環境化学物質の微量・長期暴露（潜行型環境汚染）によるものではないかと疑い始めたことにあります。

そこで、リスクアセスメント確立のための毒性学（トキシコロジー）を教室の主要テーマとして、脳神経機能、免疫機能、内分泌機能など生体機能別に検索、評価する学問体系の構築を旨とし始めました。

免疫機能の毒性学的研究（免疫毒性学 Immunotoxicologyの研究）は、小児科、血液内科など免疫に聡い先生方を交えての免疫学の勉強会に始まり、20年前の古びたCO<sub>2</sub>インキュベーターの修復、培養室の整備、細胞の分離法、細胞数の測定法、培養法、動物実験室やラジオアイソトープの使用設備など、環境作りと種々の基本手法の取得からの出発でした。

研究対象とする物質の選定に当たっては、5~10年先に問題化する環境化学物質は何かと先取りを考え、また当時注目の的であったメチル水銀や有機鉛を考慮して、有機金属の中で自然界や食物連鎖を通して安定に残存し得る物質（すなわち、酸素、炭酸ガス、水などに対して安定な物質）をポーリング（Pauling）の電気陰性度などを駆使して選出し、電気陰性度1.7~2.0に入るカドミウム、ケイ素、ゲルマニウム、鉛、スズ、アンチモン、水銀、ビスマス、ヒ素、ホウ素などの有機金属を候補に挙げました。

また一方で、産業界に目をやり、当時産業界において問題となっている水銀、鉛の代替として今後頻用され得る物質は何かを調べました結果、有機スズが産業界におけるプラスチックなど高分子化学の触媒剤は言うまでもなく、農林水産業界において防錆剤、防汚船底塗料、殺菌剤、殺虫剤、殺菌剤、殺藻剤、殺ダニ剤など広範囲において頻用され、その利用量は米国に次いで世界第2位であることが分かりました。

そこで、最優先物質として有機スズを取り挙げ、海外から2年がかりで標準化合物を集め、ガスクロ、液クロで分析法を作り、有機スズの研究をスタートさせました。やがてその3年後には、この研究が有機スズの食品衛生

上の問題点を懸念するWHO特別委員会や海洋汚染を問題視する米国商務省標準局（NBS）、米国海軍研究所などの目に留まり、これら機関およびロックフェラー大学など全米の大学からの招聘、講演、研究協力依頼などへと発展し、国際的規模の有機スズ海洋汚染に関する研究の発端となりました。そして、これがさらに国際海洋会議、国際有機スズと悪性腫瘍シンポジウムなど種々の国際会議開催へと発展し、現在、この有機スズによる海洋汚染は生態系の破壊からさらに環境ホルモン（内分泌攪乱化学物質）の問題へと発展しております。

この有機スズは、脳神経系、免疫系、内分泌系などの生体機能のいずれに対しても強力な生物活性を持っており、以下に述べる免疫系以外に、脳神経系では記憶学習障害や嗅覚障害（アルツハイマー酷似症状）、血液脳関門の老化、内分泌系では精巣萎縮など生殖機能障害などを誘発し、そのメカニズムを解析する上で極めて重要な知見を提供してくれましたが、ここでは割愛させていただきます。

さて、その中で、この有機スズは免疫毒性学の研究において多大の貢献をしてくれました。とくに、有機スズによる胸腺ならびに胸腺依存性部位の選択的萎縮やT細胞依存性の免疫機能の抑制作用の発見は、免疫系に毒性を及ぼす鉛、カドミウム、水銀や免疫系に關与する亜鉛、鉄、銅などとの比較において、種々の免疫応答のメカニズムを解析するための最高の材料となりました。すなわち、鉛、カドミウム、水銀などの金属と違って、有機スズは亜鉛と共にあらゆる免疫応答機構に絡んでくれました。

例えば、有機スズの中のジブチルスズ、ジオクチルスズなどのジアルキルスズによる胸腺萎縮のメカニズムの解析は、有機スズの細胞膜や核ではなく、ゴルジ体や小胞体領域への特異的集積、細胞内リン脂質輸送系の阻害ならびにリン脂質代謝系を介する膜情報伝達系の阻害、DNA合成阻害、細胞増殖抑制、カスパーゼ非依存性の細胞死（ネクロシス）による萎縮などの知見を提供してくれました。

この有機スズの膜情報伝達系の阻害による細胞増殖抑制機構の解析研究は、有機スズの抗がん作用の発見と同時に、膜情報伝達系を介する新規の抗がん機構の発見にも繋がりました。

そして、トリブチルスズ、トリフェニルスズ、トリシクロヘキシルスズなどのトリアルキルスズによる胸腺萎縮（ジアルキルスズに比べ弱い、不可逆性である）のメカニズムの解析は、ミトコンドリア介在のFas/FasL、膜電位変化、Cytochrome C、Bid、CAD、ICAD、カスパーゼカスケード（Caspase 3, 8, 9 およびそのインヒビター）



などを介するカスパーゼ依存性の細胞死（アポトーシス）による萎縮などの知見を提供してくれました。

この有機スズの研究は国際会議においても、オランダのSEINENらのグループと常に切磋琢磨して競い合いました。彼らは有機スズの免疫毒性を免疫現象や応答の面からアプローチしていましたが、私の方はメカニズムの解析を中心に免疫生化学的にアプローチしておりました。また、ある国際会議では、彼らは有機スズの核への集積を中心に理論を構築していたようですが、私の方で有機スズ特異的蛍光試薬（蛍光プローブ）を発明し、それによる有機スズの細胞内分布の解析データを用意していることを知り、急遽、会場で講演内容を変更するというハプニングもありました。（彼らの中で、VOS や PENNINKS は本学会にも招待され、講演を行っております）

また、有機スズの抗がん作用の発見は世界各国の化学者の興味の対象となり、抗がん活性を利用せんがために数多くの化合物が合成され始め、これまでに米国立がん研究所（NCI）において抗がん性をテストされた金属ならびにメタロイド化合物の中で、スズは最多で、現在2000種以上の化合物がテストされております。ちなみに2番目に多い金属は末期がんなどに利用されているシスプラチンなどの白金の1500種です。

また、有機スズの免疫毒性学的研究は、亜鉛を活性中心とする胸腺ホルモンの活性低下や胸腺におけるT-リンパ球の分化成熟過程の異常（質的異常）による免疫応答系の混乱とそれによる免疫機能の低下の研究へと導いてくれました。

さらに、リン脂質代謝系を介する膜情報伝達系の研究は、アラキドン酸カスケードへの研究へと発展し、ハイドロコーチゾンの10倍の活性で、プロスタグランジン系を介する浮腫に対して、炎症を量依存性に抑制する有機スズの抗炎症作用の発見へと導いてくれました。

これらの関連で、海外においては、昭和55年（1980年）頃より「金属や微量元素の新規生物活性の開発」を目指す海外の有機金属化学者や生物有機・無機化学者と種々の国際会議や国際シンポジウムを開催するようになり、その中でも、とくに第14族元素：ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛などの生物活性の開発を旨とする米国、英国、独国、露国、仏国、伊国、白国、蘭国等の各国の Organometallic Chemistry のエディターらとは持ち回り主催で、毎年のように「スズと悪性腫瘍細胞増殖」、「スズを中心とした新規金属制がん剤の開発や作用機序の研究」、「第14族元素の有機金属化学ならびに配位化学」を中心に国際会議や国際シンポジウムを持つようになりま

した。

また、1981年より米国商務省NBSや米国海軍研究所の要請で研究協力を始めた「有機スズによる海洋汚染」の研究や国際会議は、欧州へと拡大し、やがて世界規模へと発展していきましたが、これがのちの生態系を攪乱する内分泌攪乱物質、いわゆる環境ホルモンの研究へと発展していく発端でもありました。

また、1978年よりプラスチック製造など高分子合成化学工業を生業とするアメリカ、ヨーロッパ、日本を中心とした世界中の企業が自ら「有機スズと環境と健康」を考える国際協会ORTEP (Organotin Environmental Programme) Association を設立し、世界会議を各国持ち回りで開催するようになりました。この会議でも度々「スズと免疫」について招待講演をさせていただきました。

そして、昭和59年（1984年）になってルクセンブルグで免疫毒性に関するセミナー（The International Seminar on the Immunological System as a Target for Toxic Damage）が開かれ、免疫毒性学としての一つの研究領域が国際的にも定義づけられ始めました。

一方国内においては、文頭でも記述しましたように、昭和49年（1974年）頃より私どもでは免疫毒性学（Immunotoxicology）を提唱し、学問体系を構築すべく研究を開始しておりましたが、当時の国内の既存学会では、免疫毒性学を一つの学問や研究領域とする意識はなく、例えば種々の学会における免疫関係の発表を抜粋しても、日本衛生学会での講演「有機スズの免疫機能への影響-ジブチルスズによる胸腺萎縮」（1980年4月）、「有機スズの抗腫瘍作用」（1985年4月）や「有機スズの抗炎症作用」（1985年4月）、日本毒科学会での講演「有機スズの免疫機能への影響-ジブチルスズによる胸腺萎縮」（1980年8月）や「有機スズの免疫毒性」（1981年8月）、日本薬学会主催の第1回金属の関与する生体関連反応シンポジウムでの講演「有機スズとリンパ球」（1982年6月発足）、微量元素研究会（のちの日本微量元素学会）での講演「金属の免疫毒性」（1984年3月発足）などのように、既存の研究領域の中で、単なる1つのアプローチの手法として捉えられているに過ぎませんでした。

昭和59年（1984年）のルクセンブルグでの免疫毒性に関するセミナー開催と相まって、同年に日本衛生学会主催で第一回重金属ワークショップ「金属の免疫毒性」（1984年10月発足）が生まれ、そこで「有機スズの免疫毒性」を講演させていただきましたが、これが国内で免疫毒性学という名のもとに開かれた最初の学術集会であり、免疫毒性学をやっと一つの研究領域とする意識が芽生え、国内においても免疫毒性学への意識や関心が高まり始め

た瞬間でした。

そして、昭和60年（1985年）には「環境化学物質の免疫毒性学的研究」と題して文部省科研費A（3000万円）を受託することが出来ました。これは、国内において免疫毒性学という名のもとに受託した最初の政府助成です。

また、同年には「医学のあゆみ」（医歯薬出版）に「免疫毒性-環境汚染物質としての金属を中心に」と題して連載企画が持たれ、本学会の現役員である大沢基保先生、藤巻秀和先生方と共に執筆に参加し、私は「有機スズの免疫毒性」について執筆しました。

そして、国際会議の1つである「スズと悪性腫瘍細胞増殖」に関する国際シンポジウムが毎年国を変えて開催される中、昭和61年（1986年）に執筆し、1988年に出版された「Tin and Malignant Cell Growth」（単行本）（CRC Press, Boca, Raton, Florida, USA）の中で、Chapter 9: Suppression of cell proliferation by certain organotin compounds.を著しております。

余談ですが、この30ページにわたる出版前のゲラ刷りをそのまま東京大学医学部の医学博士論文の主論文として提出し、「有機スズの免疫毒性学的研究」と題して、審査委員として選ばせていただいた黒田登志夫（医科研・制がん部）、多田富雄（免疫学）、野々村禎昭（薬理学）、荒木俊一（公衆衛生学）、大沢仲昭（内科学・胸腺免疫）の5名の教授による審査をいただきました。

審査は、参考論文として英文10報をそろえて語学試験は免除となり、ほとんど事務的な手続きだけで合格だという審査員の言でしたが、このとき、多田富雄先生（免疫学）よりいただいた「このようなアプローチは非常に面白い。毒性学の領域だけでなく、今後の免疫学においてもこのような毒性学的アプローチが必要だ」、「免疫毒性学なる学問体系の構築を期待している」というコメントが非常に強く印象に残っております。

その後、平成3年（1991年）には、医薬品と環境化学物質としての金属を対象とした免疫毒性について、毒性試験講座第10巻「免疫毒性」（地人書館）が出版され、私も第3章において「金属の免疫毒性試験法」を著しています。これは、国内において免疫毒性という名のもとに蒐集・体系化された最初の出版です。

そして、多田富雄先生（免疫学）にアドバイスをいただいてより6年後、私どもが免疫毒性学を提唱してからは20年後、平成6年（1994年）10月に本学会の前身である免疫毒性研究会（のちの日本免疫毒性学会）が発足するに至りました。

本学会は発足以来、この18年の間に先駆的業績を挙げられている先生方のリーダーシップのもとに会員の皆様

方のご研鑽とご活躍により、日本における免疫毒性学研究の唯一かつ中枢的学術集会へと発展して来ております。

そして、医薬品から食品、環境化学物質に至るまで、免疫毒性学的なアセスメントの必要性は国の内外を問わず益々高まっております。それだけに、本学会の存在は大変貴重であり、今後益々発展していくものと確信しております。

またそれと同時に、本学会に課せられる今後の課題も山積しております。免疫修飾物質（immunomodulators）あるいは免疫関連反応物質（immune-interacting compounds）の免疫系への修飾を出来るだけ正確に把握するためには、それぞれの反応進行状態に合った、より特異的な検出法の選択が要求されます。すなわち、より特異的な免疫能パラメーターの開発とその確立が必要であり、それぞれのパラメーターから産出されるデータの蓄積とそれらのデータを解釈できる学問体系の確立が必要であると思います。

最後に、本学会の益々の発展と会員の皆様の益々の発展を祈念いたします。

## シリーズ「免疫毒性研究の若い力」10

### 環境化学物質が アレルギー性疾患に及ぼす影響

柳澤 利枝

（独立行政法人国立環境研究所）

まずはじめに、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。今回は、国立環境研究所で携わらせて頂いた研究内容に関しましてご紹介させて頂きたいと思っております。拙文ではございますが、何卒ご容赦下さい。

私の「免疫毒性学」との関わりは、大学院修士課程の頃に遡ります。大学4年の時は、環境汚染物質の微生物分解に関する研究を行っていましたが、進むにつれて、実際環境中の化学物質が生体に及ぼす影響について興味を持ち始め、修士課程に進学した際、筑波大学社会医学系教授であられた下條信弘先生の研究室の門を叩きました。その折に、当時ディーゼル排気微粒子の生体影響に関する研究をしておられた国立環境研究所の嵯峨井勝先生をご紹介頂き、「ディーゼル排気微粒子（DEP）がマウスの気道反応性に及ぼす影響」という研究テーマに携わることとなり、アレルギー性喘息モデルにおけるDEPの

曝露影響について、主に気道反応性を主体に検討を行いました。当時は、免疫毒性に関する知識はおろか、実験動物を触るのも初めて、というところからのスタートでした。この検討の結果、DEP曝露によるアレルギー喘息への影響には系統差があり、病態の増悪にはIL-5などのサイトカイン産生が寄与していることを明らかにすることができました。就職後は環境研究からは遠ざかっていましたが、縁あって、2000年に国立環境研究所で、再びDEPの生体影響に関する実験に携わらせて頂くことになりました。

前述のように、DEPがアレルギー疾患を増悪することは、上記の検討を含め多くの報告がなされてきましたが、この増悪影響が、DEP中のどの構成成分に寄るものかは不明でした。その理由の一つは、DEPが、多環芳香族化合物、キノン系化合物、金属など、数百~数千とも言われる膨大な化学物質から構成されていることに起因します。そこで、DEPを有機溶媒で抽出し、脂溶性化学物質を含む抽出成分と、抽出後に得られる元素状炭素粒子を主体とした残差粒子成分に分離し、それぞれの画分がアレルギー性気道炎症に与える影響を検討しました。その結果、アレルギー病態の増悪は、抽出成分の寄与が大きいたことが分かりました。加えて、抽出成分と粒子成分が共存することにより、相乗的に病態を増悪することも明らかにすることができました (Clin Exp Allergy 36: 386, 2006)。一方、この実験に先立って、グラム陰性菌の内毒素であるリポポリサッカライド (LPS) 誘発性急性肺傷害に対するDEP曝露の影響について検討した結果、抽出成分よりもむしろ残差粒子成分による増悪影響が強いという結果を得ており (Thorax 58: 605, 2003)、病態によってDEPのどの構成成分が増悪に寄与するかが異なるという、興味深い結果を得ました。しかし、いずれの病態においても、有機化学成分と粒子成分の共存により病態が顕著に悪化することから、DEPという粒子と化学物質の複合体が、アレルギー性気道炎症を含む呼吸器疾患に対し、強く増悪影響を発揮することを示すことができました。

これまで、DEPによる呼吸器疾患への影響評価を中心に行ってきましたが、我々は、日々様々な発生源から複数の曝露経路を介し、多くの化学物質に曝されています。このような多種多様な化学物質が生体に及ぼす影響を評価するためには、簡便、かつ、短期間で評価・検知可能なスクリーニング系が必要であるという考えに至りました。そこで、次に病態モデルを用いたスクリーニング系の確立に取り組むことにしました。病態モデルとしては、喘息同様、小児を中心に急増しているアトピー性皮膚炎を対象としました。動物モデルは、アトピー素因を有し、

ハプテン塗布、あるいはアレルゲンの反復曝露により、ヒトのアトピー性皮膚炎様の病態を形成することが知られているNC/Ngaマウスを用いました。最初の対象物質として、フタル酸ジエチルヘキシル (DEHP) を選択しました。DEHPは、ポリ塩化ビニル製品の可塑剤として、建材、電線被覆、一般用フィルム・シート、家電製品など、幅広い用途で使用されています。国内では、2002年に玩具や食品用ラップなどへの使用は禁止されていますが、医療用具や家電製品などには依然として使用されており、現在でも、国内フタル酸エステル生産量の6割以上を占めます。一方、近年、従来の生殖・内分泌系への影響に加え、抗原刺激に対するアジュバント作用や接触性皮膚炎への影響が示唆されていました。実験の結果、DEHP曝露は、ダニアレルゲンによって誘発された浮腫、痂皮形成といったアトピー性皮膚炎症状を増悪することが分かりました (Environ Health Persp 114: 1266, 2006)。また、この増悪は、局所への好酸球浸潤、肥満細胞の脱顆粒、macrophage inflammatory protein (MIP) -1 $\alpha$ 、eotaxinのタンパク発現と概ね並行していました。加えて、この検討で影響が認められた曝露量は、無毒性量 (げっ歯類での肝臓への影響評価により算出) の数百分の一という用量であり、かつ、一日予測平均摂取量に近い曝露量であることは、特筆すべき点であると言えます。さらに、本病態モデルを用いて、DEHP以外の可塑剤、ベンゾ [a] ピレン、ビスフェノールA など20近い環境化学物質の評価を行い、スクリーニング系としての有用性も検証することができました。

従来、環境化学物質の影響評価は、高用量の単独曝露による毒性を指標とするものがほとんどであり、アレルギー疾患などの有病者や遺伝的素因など、化学物質曝露などの環境変化に高い感受性を示すことが予想される集団を念頭に置いた、低用量曝露による複合的な影響評価に関しては、十分なデータの蓄積には至っていません。前述のアトピー性皮膚炎のスクリーニングモデルを用いて、種々の環境化学物質が免疫・アレルギーに与える影響について評価を行っており、これらのデータの集積が、近年のアレルギー疾患の増加を説明し得る可能性があるのではないかと考えています。また、疾患に限らず、年齢、性差なども、高感受性要因として重要であると考えています。例えば、フタル酸エステル類は、臍帯血や母乳、あるいは人工ミルクからも検出されており、次世代への影響が懸念されています。皮膚炎モデルを用いた検討でも、DEHPの乳児期曝露が、雄仔の皮膚炎症状を増悪することを明らかにしており (Environ Health Perspect. Sep; 116 (9):1136, 2008)、予防的観点からもア



レルギー疾患を発症、あるいは進展させ得る化学物質の影響評価をより進めていく必要があると考えています。

未曾有の大震災から1年3ヶ月が経過し、今後は被災地における健康影響に関する調査研究が重要になってくると思われますが、その中であって、免疫毒性研究が果たすべき役割も決して小さくないと思います。末筆ではございますが、被災地の復旧、復興を願うとともに、先生方の益々のご発展を心よりお祈り申し上げます。また、今後とも一層のご指導ご鞭撻を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

## 免疫毒性試験に関するガイドライン等の情報 (2011年12月～2012年5月)

学術・編集委員会

前号から、学術・編集委員会では、MHLW（厚生労働省）、EMA（欧州医薬品庁）、FDA（米国食品医薬品局）、OECD（経済協力開発機構）などの各極規制当局あるいは国際機関から発表されたガイドライン等（案も含む）の中の免疫毒性試験に関する記載について、その内容を簡潔に紹介することにしました。本号では、昨年12月から本年5月までに公表されたガイドライン等の中から該当するものを記載しています。

### 1. FDA Draft Guidance: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (2012年2月)

**ガイドランスの目的:** バイオ後続品と既存のバイオ医薬品（以下、先行医薬品）との生物学的類似性を判断するための科学的アプローチに関するFDAの現時点における考え方

**適用範囲:** バイオ後続品

**免疫原性評価に関する内容:** バイオ後続品の類似性を判断する際の項目として、臨床試験における免疫原性評価について記載。先行医薬品との間で免疫原性の比較を行う臨床試験を少なくとも一試験実施する。試験デザインは平行群間比較試験を推奨。先行医薬品との物性の類似性や先行医薬品で報告されている免疫原性の頻度やその臨床経過などに応じて免疫原性評価の規模と実施時期を考慮する。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>

### 2. WHO/IPCS (International Programme on Chemical Safety): Guidance for Immunotoxicity Risk Assessment for Chemicals (2012年3月)

**ガイドランスの目的:** 免疫毒性のリスク評価に関して世界各国で使用することのできる国際的にハーモナイズされた指針。一般的な化学物質のリスク評価者向けに書かれており、これら評価者が免疫毒性専門家からのアドバイスの必要性を判断する際に有用。

**適用範囲:** 化学物質全般

**免疫毒性評価に関する内容:** 免疫毒性リスク評価の枠組みを示した上で、免疫抑制、免疫亢進、感作性とアレルギー反応、自己免疫と自己免疫疾患の四つの異なるタイプの免疫毒性についてレビューとリスク評価方法を具体的に記載。

[http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/guidance\\_immunotoxicity.pdf](http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/guidance_immunotoxicity.pdf)

本ガイドランスの内容は、本年の学術大会（9月15～16日）の第一日目の特別講演でガイドランス作成の中心的役割を果たしたオランダ国立公衆衛生研究所のHenk Van Loveren教授から発表される予定。

### 3. EMA Draft Guideline: Guideline on Quality, Non-clinical and Clinical Aspects of Medical Products containing genetically modified cells (2012年4月13日)

**ガイドランスの目的:** ヒトの治療目的で使用される遺伝子改変細胞を含む医薬品の品質、安全性、有効性の評価についての考え方

**適用範囲:** 遺伝子組換え細胞を含む医薬品（例えば、単一遺伝子疾患治療に使用される遺伝子組換え細胞、癌に対する免疫療法に使用される遺伝子組換え樹状細胞や細胞傷害性リンパ球など）

**免疫原性評価に関する内容:** 臨床評価の薬物動態に関する項の中で、多くの患者において導入遺伝子産物または遺伝子導入細胞に対する免疫応答が起こる場合があるので、免疫原性のデータの収集が必要との記載あり。

### 4. 皮膚感作性試験代替法及び光毒性試験代替法を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイドランスについて (2012年4月26日、厚生労働省医薬食品局審査管理課)

**ガイドランスの目的:** OECDテストガイドライン429 (Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay) として採択されているLocal Lymph Node Assayについて、化粧品・医薬

部外品の安全性評価への活用促進を図るために、その実施方法の解説と必要な留意点等を取りまとめたもの。

**適用範囲：**化粧品・医薬部外品

**皮膚感作性試験代替法に関する内容：**OECDテストガイドライン429に記載されている試験手順および判定方法に加えて、試験実施上の留意点として、溶媒の選択、塗布濃度設定の方法、試験成立条件について記載。本試験法の運用方法に関する留意点としては、製剤の試験には利用できないこと、適正に実施されたLLNAで陰性/陽性の判定がされた場合には原則としてそれ以上の追加試験は必要とされないこと、適正に実施されたLLNAで陽性と判断された場合でも皮膚感作性の安全性を担保できる場合があること、LLNAによる皮膚感作性の利用または評価が不適切と考えられる場合には従来のもルモットを用いる皮膚感作性試験を実施することが記載されている。

<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T120501I0010.pdf>

#### 5. FDA Draft Guidance : Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products (2012年4月)

**ガイダンスの目的：**化粧品に含まれるナノマテリアルの潜在的な安全性上の課題の特定や安全性評価の枠組みの作成を手助けするもの。

**適用範囲：**化粧品

**皮膚感作性試験に関する内容：**ナノマテリアルの安全性評価を目的に実施する毒性試験の中で、最小限の実施項目として、急性毒性、皮膚刺激、皮膚光刺激、変異原性/遺伝毒性、21-28日間反復投与毒性、亜急性（90日間）毒性とともに、皮膚感作性が挙げられている。

<http://www.fda.gov/Cosmetics/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/GuidanceDocuments/ucm300886.htm>

(補足) 同時に、食品に関するドラフトガイダンスも発表されている。

<http://www.fda.gov/Food/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/GuidanceDocuments/FoodIngredientsandPackaging/ucm300661.htm>

#### 6. FDA Guidance : S6 Addendum to Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (2012年5月) (ICH S6R1の追補分のみ)

**ガイダンスの目的：**現行のICH S6ガイドラインの補遺として、ICH S6ガイドラインに記載されている動物種を選択、試験デザイン、免疫原性、生殖発生毒性およびがん

原性評価の各項目についての明確化およびアップデート。

**適用範囲：**細菌、酵母、昆虫、植物および哺乳動物細胞を含む種々の発現系を用いて特性解析がなされた細胞に由来する医薬品（以下、バイオ医薬品）

**免疫原性評価に関する内容：**バイオ医薬品の非臨床安全性評価における免疫原性評価の考え方を記載。非臨床試験における免疫原性評価は、ヒトまたはヒト型化タンパク質のヒトにおける免疫原性を予測するものではない。抗薬物抗体の測定は、薬力学的マーカーの変化、薬力学的マーカーが利用できない場合での予期せぬ薬物曝露量の変化、または免疫介在性の反応（免疫複合体病、脈管炎、アナフィラキシーなど）の所見がみられた場合に必要。抗薬物抗体が検出された場合には、試験結果の解釈に与える影響を評価すべき。インビボ毒性試験において抗薬物抗体が検出され、薬理作用の維持を示す薬力学的マーカーがない場合には、中和活性を解析する必要あり。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM194490.pdf>



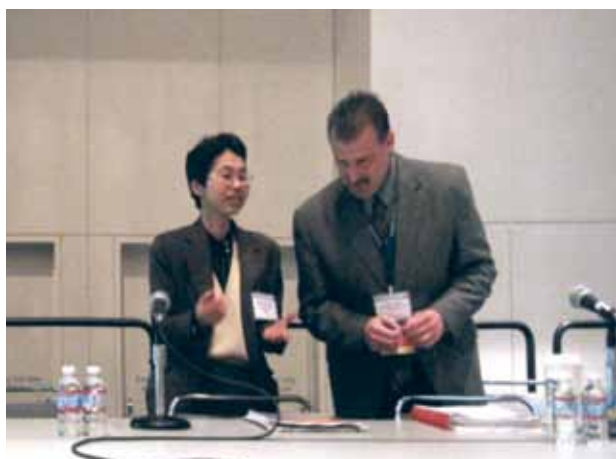


## 第51回米国毒科学学会 (SOT) への 参加報告

手島 玲子

(国立医薬品食品衛生研究所)

2012年3月12-15日にかけて米国、サンフランシスコ市の国際会議場 (Moscone Convention Center) で開かれた第51回米国毒科学学会 (SOT) に参加し、13日夕方のSOT免疫毒性部会ISS (Immunotoxicology Specialiy Section) の企画する懇親会への参加及び14日午前中に企画されたISSと日本免疫毒性学会JSITの合同企画である「食品成分のアレルギー性並びに免疫調節機構について (The allergenicity and immunomodulatory effect of food substances)」に関するシンポジウムの座長をISSの副会長 (vice president) でもあるLadics博士 (Du Pond) とともに務め、討論を行いました。



筆者とLadics博士 (2012.3.14 San Francisco にて)

私は、SOTそのものへの参加が初めてで、今年1月にやっとSOTのメンバーになったばかりの新米会員であり、不安を持って参加したのが実情でした。しかし、一度会場に入ると、約200名のSOT-ISSのメンバーの方のactiveで友好的な雰囲気の中、また、日本免疫毒性学会 (JSIT) からも10数名の研究者が参加しておられることもあり、あまり不安を感じることなく有意義な時間を過ごすことができました。

以下、準備段階から含めて、シンポジウムについて、詳しく述べてゆきます。

まず、シンポジウムの企画を始めたのは、2010年秋になってからで、食物アレルギー関連のテーマで、パートナーとなっていただけのSOT-ISSのメンバーの方を推薦していただく必要があり、中村和市先生を通じて、

Mitch Cohen博士に、Greg Ladics博士を紹介いただけるようお願いしました。Ladics博士が快く引き受けてくださった関係で、演者の選択に移り、2011年1月演者の決定をいたしました。その後、シンポジウムの要旨を作成し、Ladics博士に、SOT-ISSからSOTの方に提案を行っていただき、SOTから、7月に決定との連絡をうけました。タンパク質のアレルゲン性の予測そのものに関するテーマは、すでにSOTのシンポジウムで企画されていた経緯があったために、「食品成分のアレルギー性並びに粘膜免疫調節機構について」というタイトルとし、食物中のアレルギー物質の性質だけでなく、食物成分による経口による粘膜免疫調整作用に関する演題も含めることとし、欧米の研究者の方が3名、日本の研究者2名で構成することとしました。

昨年の千葉で開かれた第18回日本免疫毒性学会で、Ladics博士が、SOT-ISSからの交流研究員として来日され講演をされた時に期をあわせて、2012年のSOTシンポジウムで講演予定の新藤先生、中村亮介先生を交えて打ち合わせができたことも幸運でした。

以下、3月のSOTシンポジウムでの講演の内容について紹介します。

1番目の演者は、オーストリアのウィーン医科大学のBreiteneder博士による食物アレルゲンの構造と機能との関連について (Structural and functional biology of allergenic food proteins) の講演があった。Heimo Breiteneder博士は食物アレルゲンの構造に関する専門家で、IUISのAllergen Nomenclature (<http://www.allergen.org>) の責任者でもあり、アレルゲンタンパク質をその構造に基づいて分類すると幾つかの限られたpfam familyに分類できることを提唱しておられ、本講演でも、まず、食物アレルゲンのその構造の特徴についての解説が行われた。次いで、アレルゲンの中で、プロテアーゼ活性を持つもの、特定の糖鎖を有するものの例から、アレルゲンタンパク質そのものが、上皮細胞、樹状細胞に直接働きかける作用を有する可能性についても報告されました。

2番目の演者は、ケンタッキー大学のEric Eckhardt博士で、経口感作へのトリグリセリドの影響 (Role of dietary triglycerides in the immune response to concomitantly ingested protein antigens) に関する研究発表がありました。食物中のアレルゲン物質は、経口で、他の食品成分と一緒に摂取されるため、食品中に存在する脂肪成分は、感作の成立並びに経口免疫寛容への影響を与えると考えられています。演者により、ピーナッツのような通常の食品に多く含まれている長鎖脂肪酸より

なるトリグリセリド (LCT) の小腸からの吸収は、小腸リンパの流れを活性化し、脂肪含量の高いchylomicron (リポ蛋白質粒子) を腸細胞から分泌させ、さらに、このchylomicronは、経口摂取された抗原とともに腸間膜リンパ節に取り込まれることを示し、経口摂取したトリグリセリドの量が、摂取抗原の免疫応答に影響を与えたと考えられるとの仮説が述べられました。また、マウスの実験から、LCTは経口免疫寛容を増強させるが、一方、中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) の場合は、chylomicronの形成を促さず、IgE産生を誘導しやすいことを示唆するデータが示されました。

3 番目の演題は、オランダのDanon 研究所 (ユトレヒト大学併任) のLeon Knippels博士によるプロバイオティクス (ビフィズ菌) とオリゴ糖 (プレバイオティクス) による抗アレルギー活性 (Anti-allergic effects of a specific mixture of oligosaccharides or combined with a probiotic strain (Synbiotics) についての講演であり、腸内細菌群が、子供の粘膜免疫の発達並びに食物アレルギーの発症に影響を及ぼすことを示唆する演題でありました。プレバイオティクスとしては、ヒトミルク中に大量に存在する非消化性のオリゴ糖 (OS) の中から、共生細菌であるビフィズ菌の成長や活性を増強するOS鎖を選択した。このOS鎖並びにプロバイオティクスとしてのビフィズ菌の混合投与 (Synbiotics) による免疫制御機構をin vitro、動物実験で調べた結果が報告され、牛乳アレルギーマウスモデルでのアレルギー抑制効果が示唆されました。

4 番目の演題は、日本の食品薬品安全センターの新藤智子先生による食品による感作並びに免疫制御因子による惹起 (Food Sensitization and its induction by immunomodulating factors) に関する講演で、マウスモデルへの食品成分の感作に関する内容でありました。詳しくは、新藤先生の報告を読んでいただきたい。

5 番目の演題は、国立医薬品食品衛生研究所の中村亮介先生によるin vitro惹起試験 (In vitro provocation study) に関する講演で、ヒト化マスト細胞を用いた抗原特異的IgE抗体の測定法についての講演がありました。こちらの発表も、詳しくは、中村先生の報告を読んでいただきたい。

以上、3月14日に行われたSOT-ISS企画の食品と免疫に関するシンポジウムは、どれも新しい方法を取り入れた精力的で興味深い発表であったと思われます。

免疫毒性という分野は、基礎と臨床をつなぐところに位置し、医薬品等の免疫抑制を対象にする研究に加え、免疫が過剰に働いて、引き起こされる副作用についても

扱われるようになり、化学物質また、バイオ医薬品によるアレルギーに関する研究も多く行われてきました。一方、天然のアレルゲンに関しては、食物アレルギーに関して、新しく開発されてくる食品のアレルゲン性の評価を行う必要等から、研究の進んできた領域で、食物の摂取経路が、腸管粘膜免疫系を介するという特徴を有しています。今後も粘膜免疫機構の解析は更にすすんでゆくものと思われ、免疫毒性の分野としても、動物モデルの開発、インビトロ評価系の開発等、国内外の研究者との活発な議論のもとで、研究が更に進展することが期待されます。

今回、JSITからの交流研究員という立場で、SOT-ISSとJSITの交流に参加する機会を得、SOTでの貴重な体験ができたことに感謝いたします。両学会の交流、また両学会共催によるシンポジウムが今後も続くことを祈念し、また、私も、次年度以降もできうる限りSOT年会の方にも参加することを決意して、原稿のしめくりとさせていただきます。

## The 51st SOT Annual Meeting参加記

中村 亮介

(国立医薬品食品衛生研究所代謝生化学部)

このたび、第51回SOTのISS & JSIT joint symposiumの演者として、2012年3月11日から15日までサンフランシスコ (SF) に行きまして。風光明媚で知られるSFですが、滞在中はほとんど雨で、残念ながら観光は諦めました。というか、そもそも観光などできるような心理状況ではなかったのですが…。



会場のモスコニーコンベンションセンター

発表本番3週間前、日本からの演者である私と新藤先生は、中村和市先生による「特訓」を受けていました。受験直前の特講のようなもので、JSITとしても前代未聞だったそうです。非常に具体的なご指摘をいただき、とてもありがたかった一方で、「うわー、これで本番失敗したらどうしよう…」という不安に襲われたこともまた事実です。

SFに向かう飛行機の中や、現地滞在中もずっと、自分で吹き込んだ発表原稿のmp3をiPodで聴き続けていました。学会会場でも、ポスター会場で念仏を唱える修行僧のようにブツブツとシャドーイングです。発表前々日には、野原先生が会場の片隅で発表練習に付き合っていました。ありがたい限りです。

発表前日はISSのレセプションがありました。日本の免疫毒性学会でお会いしたことのある先生方が何人もいらっちゃって、お話しする機会もあったのですが、頭の中はやはり発表のことでいっぱいです。それは新藤先生も同じ様子でした。そこへ、ISSのスタッフとして忙しく立ちまわっておられた中村先生がやってきて、何やら新藤先生に神妙な面持ちで話しかけました。何かと違って聞き耳をたててみると、「L [él], R [a:r]」と、本場仕込みの発音を伝授されているのでした。「いや、今言われても…」という新藤先生に激しく同意しましたが、お陰様で緊張がずいぶんほぐれました。



中村和市先生によるL [él] とR [a:r]

そして発表当日、あっという間に3人の演者が発表を終え、新藤先生もつつがなく任を果たされました。最後の演者として壇上に上がった私ですが、演者の一人のDr. Breitenederが笑いながら私のスライドの写真を撮っているのを見て気持ちがほぐれたのか、思っていたほど緊張はしませんでした。実は今回、「発表中に会場のユルい笑いを3回取る」という目標を自分に課していたのですが、

それもなんとか達成されました。うち一回は失笑だったような気もしますが…。発表後、フロアでも質問やコメントをいただき、とても有意義な学术交流となりました。

その夜はISSとJSITのメンバーでフィッシャーマンズワーフヘディナーに行ったのですが、その時ようやくSFに来ていることを実感したものです。ダウントウンへ戻る際、かわいいレトロ電車に乗れたこともいい思い出になりました。残念ながら翌日はもう帰国でしたが。

最後に、今回共同座長の任に当たられたDr. Ladicsと手島先生を始め、多くの皆様のご尽力・ご指導・ご助言に感謝いたしたいと思います。ありがとうございました。

## 第51回SOTに参加して

新藤 智子

(財団法人食品薬品安全センター-秦野研究所)

2012年3月11日から15日の日程でSan Franciscoで開催されました第51回SOT Annual Meetingに参加してきました。最大の参加目的は14日午前中の「The Allergenicity and immunomodulatory effect of food substances」のシンポジウムセッションにおける発表でした。「Food Sensitization and Its Induction by Immunomodulating Factors」と題し、これまで日本免疫毒性学会で報告してきたマウスの食物アレルギーモデルに関する研究をまとめて発表しました。初めに、通常は経口摂取した蛋白質に対してはアレルギー反応を起こさないため、蛋白質の経口摂取による食物アレルギーを再現することは困難ですが、ヒトの生活環境中因子であるオイルエマルジョンとサリチル酸の併用によって食物アレルギー状態が生じ得ることを示しました。次に、これらの因子によって作製したマウスの食物アレルギーモデルは経口摂取した蛋白質によって感作されてアレルギーを誘発すること、蛋白質のアレルゲン性を識別することなどの特徴を示し、発症メカニズムについて若干の考察を加えました。最後に、パリエル板細胞を用いたin vitro培養系に添加した蛋白質の食物アレルゲン性による反応性の差異について示しました。そして、マウスのモデル (in vivo) は食物アレルギーにおける腸管免疫のメカニズム解明や食物アレルギーを引き起こすimmunomodulatorsの検索、パリエル板培養系 (in vitro) は蛋白質の食物アレルゲン性検出にそれぞれ有用なツールとなり得ることを述べました。

発表が終わっても緊張が解けず、次演者である中村亮介先生が巧みに引き出された聴衆の笑いでようやく我に



返った感じでした。座長を務めていただいたDr. Ladics、手島先生をはじめ、大沢先生、中村和市先生、中村亮介先生と多くのご指導をいただきましたことに、大変感謝しております。

## 国際毒性学会・発生毒性に関する国際会議 “PPTOXIII” 参加レポート

梅澤 雅和<sup>1</sup>、清水 隆平<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>東京理科大学総合研究機構

戦略的環境次世代健康科学研究基盤センター)

(<sup>2</sup>東京理科大学大学院薬学研究科衛生化学研究室)

2012年5月14日から16日までの3日間、国際毒性学会の発生毒性に関する会議“PPTOXIII (The 3rd International Conference on Prenatal Programming of Toxicology)”<sup>1)</sup>が開催された。我々はこの度、この「胎児期に曝される化学物質や栄養などの種々の環境要因が、個体の発生プログラミング過程に及ぼす毒性(発生毒性)」をテーマとする国際会議に参加した。そこで、話題提供も兼ねてその参加報告をさせていただきたい。

この会議では36の講演(当日のキャンセルを除く。セッション数11)と140以上のポスターによる研究発表が行われた。口頭セッションの冒頭では「環境とは何か?」という問いが投げかけられ、それは“Everything that isn't me”(自分以外のものすべてである)というAlbert Einsteinの言葉が引用された。ここから、この会議では生活環境や栄養(食事)、ストレスだけでなく、我々の

体の周りにおいて我々に作用し得るすべてのものを「環境」(Environment)であると捉えるという姿勢が感じられた。それは、我々の多くにとって当たり前のものである酸素濃度が新生児の発達に及ぼす作用について、講演での研究発表がなされたことから窺うことができた。

酸素は、ヒトを含む哺乳類の発達・生存に必要な不可欠なものである。超未熟児として生まれてきた新生児は、NICU (Neonatal Intensive Care Unit、新生児特定集中治療室)に入って正常な体重に成長するまでの約1ヶ月間を過ごす。NICU内は母体の子宮内を想定して、湿度や酸素濃度などの環境が整えられている。しかし、児の血液に多く酸素を送り込まなくてはならない場面では、高濃度の酸素を含む空気を肺に送ることがある。一般的に、高酸素は肺に負担をかけることが知られているが、今回の会議で報告された研究は、新生児期からの成長過程における肺の発達に及ぼす酸素濃度の影響に注目して行われたものであった<sup>2)</sup>。これは、とくに新生児の発達に関わる医療の現場における、NICU内環境の制御の重要性が示唆される研究発表であった。

さて、今回の会議において頻りに登場した語は、Epigenetics (エピジェネティクス)、Nutrition (栄養)、Placenta (胎盤)の3つであった。とくに、エピジェネティクス実験のデータからPPTOXに関する新しいバイオマーカーを探そうという言葉が多かったことは印象的であった。以下に、これらについて会議で取り上げられた内容の一部を紹介する。

化学物質の曝露が乳幼児の発達に影響を及ぼすことは、多くの研究から明らかになっている。今後さらなる研究により、影響発現メカニズムを解明することが必要であ



右の扉が研究ポスター発表会場への入り口。一瞬、いつもと違う時空間に迷い込んでしまったかのような独特の部屋を通り、扉を出て階段を上った先で、ポスター発表会場での活発な議論が行われた。



梅澤雅和(右)と清水隆平(左)。  
各々、学会初日にポスター発表を行った。

る。今回の会議では、遺伝子発現やタンパク量の変動メカニズムとして、エピジェネティクスに関する報告が多くなされた。エピジェネティックな発現調節には、主にDNAのメチル化修飾やヒストン修飾によるmRNA転写制御やマイクロRNA (miRNA) によるタンパク質翻訳制御が知られている。化学物質曝露を含む環境要因により生じる表現型、および遺伝子発現やタンパク量の変化のメカニズムを解明することにより、新生児の発達プロセスと大きく関与する疾患バイオマーカーや診断法を見出すことは重要である。化学物質のうち、微量の曝露による生殖発生毒性の可能性が注目される契機となったビスフェノールAについても、その影響発現に伴いエピジェネティックな変化が生じることが報告されている<sup>3)</sup>。免疫毒性に深く関わる知見としては、妊娠期の食事により小児喘息の発症率上昇に寄与するメカニズムとして、胎児の発生期におけるRunx3 CpGアイランド（プロモーター領域）のメチル化の関与が示唆されている<sup>4)</sup>。最近の報告では、出生時における複数のCpGアイランドのメチル化状態が、肥満の発症率と相関することも示されている<sup>5)</sup>。今後の研究により、小児アレルギーや小児肥満、成人の生活習慣病の予防や克服に向けて、このような知見の応用が進んでいくことが期待される。

なお、我々が取り組んでいるナノ材料の発生毒性についての研究発表は、今回 (PPTOXIII) では7演題 (146演題中) あった (東京理科大学：2演題、大阪大学：3演題、他国：2演題)。前回のPPTOX (2009年)<sup>6)</sup> ではナノ材料についての研究発表が東京理科大学からの演題のみであったので、それ以来、ナノ材料の発生毒性の研究が進展していることを感じさせた。また、今回は毒性学研究者だけでなく bioethics の研究者による講演もあったことが印象的であった。これは、環境要因による発生毒性を“研究”するだけでなく、それを実際に人の生活する社会に活かすためには何を考慮する必要があるかを改めて感じさせられる、大変に有意義な講演であった。

次回のPPTOX (IV) は2014年に、産業医科大学の川本俊弘先生を大会長として日本 (北九州市) で開催される予定である。日本免疫毒性学会の会員からも、我が国の発生毒性研究を多く発信する機会になるであろう。さらに、我が国ではご存知のとおり、環境要因による発生毒性が深く関わる「子どもの健康と環境」についてのエコチル調査が2011年から実施されている。次回のPPTOXIVは、その我が国で開催されるに相応しいユニークな部分が全面に出る大会になることが期待される。そして、日本では環境がヒトの健康に及ぼす影響をどのように調査し、どのようにしてそのリスクを回避しようとするのか

というビジョンがPPTOXIVで示されてほしいと願っている。

- 1) The 3rd International Conference on Prenatal Programming of Toxicology (PPTOXIII), Contemporary Concepts in Toxicology (CCT) Meeting, Society of Toxicology (SOT), Paris, France (May 14–16, 2012).
- 2) O'Reilly MA and Lawrence BP *et al.* Neonatal hyperoxia enhances the inflammatory response in adult mice infected with influenza A virus. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 1103-1110 (2008)
- 3) Prins GS and Ho SM *et al.* Developmental exposure to bisphenol A increases prostate cancer susceptibility in adult rats: epigenetic mode of action is implicated. *Fertil Steril* 89 (2 Suppl): e41 (2008)
- 4) Hollingsworth JW *et al.* In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 118: 3462-3469 (2008)
- 5) Godfrey KM and Gluckman PD *et al.* Epigenetic Gene Promoter Methylation at Birth Is Associated With Child's Later Adiposity. *Diabetes* 60: 1528-1534 (2011)
- 6) The 2nd International Conference on Prenatal Programming of Toxicology (PPTOXII), CCT Meeting, Society of Toxicology (SOT), Miami Beach, USA (Dec 7–10, 2009).



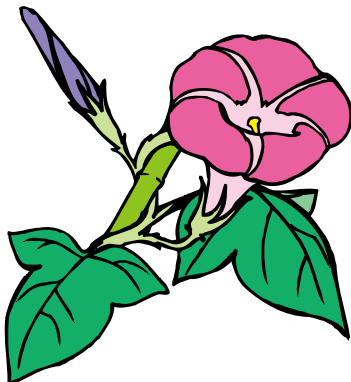
編集後記

未曾有の大震災に見舞われた2011年が終わりを、新たな出発の年となった2012年の最初のImmunoTox Letterをお届けします。Letterの編集に関しては、長らく編集委員長を務められた藤巻先生が退任され、新たな編集委員長に国立環境研究所、野原恵子先生が就任されました。今後は野原新編集委員長の下、より良いLetterをお届けできるように努めますので、改めまして皆様のご協力をお願い申し上げます。

本号は全体で17ページにわたる大変読み応えのあるものとなりました。トップ記事として、荒川泰昭先生に免疫毒性学の草創期についての原稿を頂くことが出来ました。草創期の秘話にとどまらず、有機スズ研究の流れを理解できる素晴らしい内容です。是非ご一読をお勧めします。免疫毒性の若い力として、国立環境研究所の柳澤先生にディーゼル排気微粒子の研究に始まる環境化学物質とアレルギー疾患の研究のご経歴をまとめて頂きました。また2012年2～5月に発表された免疫毒性のガイドラインについてもまとめてあります。更に米国毒性学会、国際毒性学会・発生毒性に関する国際会議の参加レポートを掲載しました。特に米国毒性学会については、本学会が合同で企画しました「食品成分のアレルギー性並びに免疫調節機構について」のシンポジウムについて詳細に紹介しております。学会に参加なされた先生方の真摯な姿勢には頭が下がる思いです。

本号には9月15～16日に開催される第19回日本免疫毒性学会学術大会の予告も掲載しております。演題登録などの締切が明示となり会員の皆様におかれましては準備が本格的になることと存じます。是非学術大会には積極的なご参加をお願いしたく、宜しく願い申し上げます。

(MT記述)



編集・発行：日本免疫毒性学会  
発行日：平成24年6月

編集発行責任者：澤田 純一  
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、新藤 智子、  
西村 泰光、姫野誠一郎  
原稿送付先：keikon@nies.go.jp