

# ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会:The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 17 No. 2 (通巻34号) 2012

## 目次

第19回日本免疫毒性学会学術大会報告 …………… 1	東京慈恵会医科大学 柳澤 裕之
第20回日本免疫毒性学会学術大会(予告1) …………… 1	東海大学医学部 坂部 貢
日本免疫毒性学会20周年記念事業について …… 3	(独) 科学技術振興機構 藤巻 秀和
2012年度奨励賞 …………… 3	
独立行政法人国立環境研究所 環境健康研究センター 小池 英子	
川崎医科大学衛生学 西村 泰光	
年会賞…………… 5	Meiji Seikaファルマ株式会社 打田 光宏
学生若手優秀賞…………… 6	
大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野 博士後期課程1年	
平井 敏郎	
筑波大学大学院 生命環境科学研究科 持続環境学専攻2年次・	
連携大学院 国立環境研究所 環境健康研究センター	
分子毒性機構研究室 岡村 和幸	
投稿:ヨード造影剤の副作用について…………… 7	アサマ化成株式会社 塩野谷 博
新評議員より…………… 10	
大阪大学免疫学フロンティア研究センターワクチン学研究室	
黒田 悦史	
独立行政法人国立環境研究所 Tin Tin Win Shwe	
第一三共株式会社安全性研究所 河井 良太	
大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野 吉岡 靖雄	
世界の免疫毒性研究者へのインタビュー…………… 12	
English pages…………… 14	

## 第19回日本免疫毒性学会学術大会報告

柳澤 裕之

(東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)

第19回日本免疫毒性学会学術大会を、平成24年9月15日(土)、16日(日)の両日に亘り、東京慈恵会医科大学 大学一号館三階講堂で、日本産業衛生学会アレ

## 第20回日本免疫毒性学会学術大会 (JSIT2013)(予告1)

日本免疫毒性学会の第20回学術大会を下記の要領で開催いたしますので、ご案内申し上げます。

期 日:平成25年(2013年)9月12日(木)~13日(金)

会 場:東海大学高輪キャンパス 大講義室

東京都港区高輪2-3-23

<http://www.u-tokai.ac.jp/about/campus/takanawa/index.html>

アクセス:JR・京浜急行「品川駅」下車、高輪口より徒歩約18分

東京メトロ南北線・都営地下鉄三田線「白金高輪駅」下車、徒歩約8分。

都営地下鉄浅草線「泉岳寺駅」下車、徒歩約10分。

テ ー マ:「免疫毒性学—未来図を探る」

内 容:●日本免疫毒性学会20周年記念シンポジウム

●教育講演1:テーマ「免疫細胞の機能・分化のエピジェネティクス—免疫毒性学的側面から」

●教育講演2:テーマ「免疫器官の発生・分化におけるNotch/NotchL系の高次機能解析」

●ワークショップ

●一般演題(口演・ポスター)を予定

\*年会において優秀な一般演題を発表した会員に対し、「年会賞」並びに「学生・若手優秀発表賞(28歳以下)」を贈呈します。

発表形式:PCプロジェクターによる口頭発表とポスター発表

演題募集期間:平成25年4月15日(月)~6月24日(月)(予定)

年 会 長:坂部 貢

東海大学医学部基礎医学系

生体構造機能学領域・教授

事 務 局:担当 遠藤京子、寺山隼人

東海大学医学部基礎医学系

生体構造機能学領域内

第20回日本免疫毒性学会学術大会事務局

電 話:0463-93-1121 内線2514

F A X:0463-92-7440

e-mail:sakabek@tokai-u.jp

ホームページ:現在作成中

ギー・免疫毒性研究会（第61回研究会）との共催で開催した。メインテーマを「免疫毒性疾患の新しい様相」とし、特別講演（2題）、教育講演（2題）、シンポジウム（3題）、試験法ワークショップ（5題）、奨励賞受賞講演（2題）、一般演題（20題）、学生・若手セッション（6題）、ランチョンセミナー（2題）を企画した。今回は教育講演の中で、メインテーマを反映する「免疫毒性疾患の新しい領域とその考え方」を紹介した。また、来年は本学会が設立20周年を迎えることから、その記念を兼ねた特別講演を企画した。

### 1.特別講演

Henk van Loveren先生（Maastrick University, National Institute of Public Health and the Environment, The Netherlands）による特別講演1「Overview and Application of the WHO/IPCS Harmonized Guidance for Immunotoxicity Risk Assessment for Chemicals」では、化学物質の免疫毒性リスク評価の最新知見とその応用についてお話いただいた。大沢基保先生（（財）食品薬品安全センター 秦野研究所）の特別講演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」では、日本免疫毒性学会が設立された経緯と設立の目的、今後の日本免疫毒性学会の進むべき方向性についてご講演いただいた。

### 2.教育講演

近藤一博先生（東京慈恵会医科大学 ウイルス学講座）から、教育講演1「疲労の分子機構と免疫毒性との関係」についてご講演いただいた。この講演の中で、ヒトヘルペスウイルスを用いた疲労の定量的測定と、疲労によりサイトカインが誘導され、情緒不安定やうつ病が誘発されるメカニズムについて詳細なお話があった。また、宮崎徹先生（東京大学大学院医学系研究科 疾病生命工学センター 分子病態医学部門）による教育講演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」では、自己免疫としての生活習慣病の発生機序と予防法が詳細かつ興味深く述べられた。

### 3.シンポジウム

シンポジウムは「免疫毒性学研究的進歩」と題し、坂部貢先生（東海大学医学部医学科 基礎医学系 生体構造機能学領域）の「シックハウス症候群の現状と対策～免疫毒性学的側面から」に始まり、石渡賢治先生（東京慈恵会医科大学 熱帯医学講座）から「寄生虫感染における腸

管免疫の進歩」が紹介され、西村泰光先生（川崎医科大学 衛生学）より「免疫学的所見に基づくアスベスト曝露者の病態解析と診断指標構築の試み」について講演があり、目まぐるしい勢いで進歩する免疫毒性学研究的の新しい側面を垣間見せていただいた。

### 4.試験法ワークショップ

試験法ワークショップは「In vitro immunotoxicology」をテーマに企画された。まずEmanuela Corsini先生（Laboratory of Toxicology, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Faculty of Pharmacy, Universita degli Studi di Milan, Italy）から「Current Trend on In Vitro Immunotoxicology in EU」が紹介され、坂口斉先生（花王株式会社 安全性評価研究所）より「樹状細胞の表面抗原発現変化を指標としたin vitro皮膚感作試験である h-CLAT の開発と応用」についてお話があった。その後、足利太可雄先生（株式会社 資生堂リサーチセンター）から「代替法による感作性の安全性評価についての研究」、相場節也先生（東北大学大学院医学系研究科 皮膚科学講座）による「サイトカインレポーター細胞を用いた免疫毒性評価系の確立」のお話があり、最後にAi-Young Lee先生（Department of Dermatology, Dongguk University Ilsan Hospital, South Korea）から「Irradiation of light emitting diode at 850 nm inhibits T cell-induced cytokine expression」についてご講演があった。各先生から免疫毒性試験法の最新情報をご提供いただいた。

### 5.一般演題／学生若手セッション

一般演題として20題、学生・若手セッションとして6題の発表があった。今年は、ポスター発表は行わず、すべて口頭発表とした。メインテーマに相応しい演題が数多く紹介され、活発な質疑応答と共に有益な助言もいただいた。学術大会終了時に、「例年よりも質疑応答が活発であった」とお褒めの言葉をいただいた。演者の皆様と活発な討論に積極的に参加して下さった皆様に感謝いたします。

### 6.ランチョンセミナー

ランチョンセミナーは例年と同様に、ハンティンドン ライフサイエンス株式会社と日本チャールス・リバー株式会社に準備していただいた。1日目は、ランチョンセミナー1「Evaluation of anti-drug antibodies during non-clinical safety studies」と題して、Gray Bembridge先生（Huntingdon Life Sciences Ltd.）にご講演

いただいた。2日目は、Lawrence D Jacob先生 (Charles River Laboratories services) から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」をご講演いただいた。両セミナーから免疫毒性学的手法の進歩を実感した。

本年度の奨励賞は、小池英子氏 (独) 国立環境研究所 環境健康研究センター) の「環境化学物質によるアレルギー増悪機構に関する検討」と西村康光氏 (川崎医科大学 衛生学) の「免疫学的所見に基づくアスベスト曝露者の病態解析と診断指標構築の試み」に与えられた。また、年会賞は打田光宏氏 (Meiji Seika ファルマ株式会社) の「Human cell line activation Test (h-CLAT) を用いた医薬品のアレルギー性評価」が受賞した。昨年度から設けられた学生・若手優秀発表賞は、平井敏郎氏 (大阪大学大学院 薬学研究科 毒性学分野) の「安全なナノマテリアルの創製に向けた免疫毒性評価：非晶質ナノシリカによる新たな免疫作用」と岡村和幸氏 (独) 国立環境研究所 環境健康研究センター 分子毒性機構研究室、筑波大学大学院 生命環境科学研究科 持続環境学専攻) の「ヒ素が誘導するsenescenceへのp130の関与」が受賞した。エントリーされた6題すべてが素晴らしい研究であり、審査結果は甲乙つけ難く僅小差であった。今後のさらなる発展が期待される。

本年度は、例年より参加者が少な目であった。その理由の一つは、開催日が土曜日と日曜日であり、企業の皆様方が出席しにくい曜日であったと思われる。開催する曜日については、今後検討が必要と思われる。最後に、本年会に協賛、共催、ご支援、ご協力を賜りました学会並びに企業の皆様方に深謝いたします。

また、本年会の企画、運営にご協力をいただいた学会事務局、実行委員会、大会事務局の皆様方、講座員一同に年会長として心より感謝いたします。

## 日本免疫毒性学会20周年記念事業について

藤巻 秀和  
学術・編集委員会

昨年末より20周年記念事業について準備委員会を学術・編集委員会内に設け大槻剛巳先生、坂部貢先生を加えて議論してまいりました。

その結果、第20回日本免疫毒性学会学術大会 (年会長：坂部 貢先生) において20周年記念シンポジウムを行う

ことになりました。

記念シンポジウムでは、本分野に関係する著名な先生を国内、国外より招聘して、免疫毒性学のこれまでを振り返りつつ、今後の方向性につきまして国際的な視点を踏まえ議論するスタンスで行うことにいたしました。

現時点での、概略は下記の通りです。

日本免疫毒性学会20周年記念シンポジウムテーマ：  
免疫毒性学の今後の発展戦略 (仮題)

日 時：平成25年9月12日 (木)

招聘講師：Dr. Jack H. Dean (University of Arizona)

Professor Jacques Descotes (Lyon Poison Center)

松島 綱治教授 (東京大学)

澤田 純一理事長 (日本免疫毒性学会)

## 奨 励 賞

### 「環境化学物質によるアレルギー増悪機構に関する検討」奨励賞受賞に際して

小池 英子

(独立行政法人国立環境研究所 環境健康研究センター)

この度、平成24年度日本免疫毒性学会奨励賞を賜りました。このような栄誉ある賞を頂けたことは、私にとって大変光栄なことであると同時に、ご指導くださいました諸先生方、ともに研究活動を行い支えてくださった方々のお力あつてのことと皆様への感謝の思いが尽きません。誠にありがとうございました。

私の免疫毒性学研究との出会いは、大学の卒業研究に遡ります。外研先として紹介された (当時) 国立環境研究所の小林隆弘先生の“大気汚染物質とアレルギー”というテーマに大変興味を持ち、お話を伺いに行ったことがきっかけで、その後大学院を通じてお世話になりました。学生時代は小林先生のご指導の下、O<sub>3</sub>やNO<sub>2</sub>等のガス状の大気汚染物質が呼吸器に与える影響と肺胞マクロファージの役割に関する研究を中心に行いました。大学院修了後は、PM2.5/DEP研究プロジェクトに所属し、PMおよびDEP、ナノマテリアルが呼吸器・免疫系に及ぼす影響とその機構解明を行いました。そして任期を終え一度研究所を離れたものの、縁あって現所属となり、現在も取り組んでおります環境化学物質が免疫・アレルギーに及ぼす影響に関する研究を行う機会を与えていただきました。ここでは、その一例として、受賞講演でも

お話しさせていただいたフタル酸エステルに関する研究を簡単に紹介させていただきます。

フタル酸ジイソノニル (DINP) は、ポリ塩化ビニル製品の可塑剤として汎用されている化学物質です。私達は、アトピー素因を有するNC/Ngaマウスを用いた検討により、DINP曝露がダニ抗原に誘発されるアトピー性皮膚炎を増悪することを見出しました。ここで注目したのが、炎症部位で増加したTSLPでした。TSLPは、樹状細胞の成熟や活性化、所属リンパ節への遊走を促し、Th2応答を誘導するケモカインであり、実際に、DINP曝露により所属リンパ節における樹状細胞数と抗原提示にかかわる活性化マーカーの発現が増加することも確認しました。そこで次に、骨髄由来樹状細胞 (BMDC) を用いて、*in vitro*で詳細な解析を進めました。その結果、DINP曝露は、BMDCのTh2ケモカイン (TARC、MDC) の産生や、リンパ節への遊走に関わるケモカインレセプター (CCR7、CXCR4)、抗原提示に関わる分子 (MHC class II、CD86) の発現を増強すること、さらにダニ抗原特異的な抗原提示機能とT細胞からのIL-4産生誘導も促進することを明らかにしました。また、DINP曝露が、脾細胞のIL-4産生を促進することも確認しています。以上より、DINPは、樹状細胞等の抗原提示細胞の活性化と直接的または間接的なT細胞の活性化を誘導し、Th2応答を促進することにより、アレルギーを増悪する可能性が示されました。現在は、環境化学物質の標的となる細胞種や細胞内分子の解明を目指し、環境化学物質の物理化学的性質との関係性も含めて検討しています。

最後になりますが、この研究を進めるにあたり、ご助言をいただきました高野裕久先生、共同研究者である柳澤利枝先生、ご協力いただいた皆様に深謝申し上げます。今回の受賞を励みに、これを新たな出発として精進し、環境化学物質の詳細な影響機構の解明とリスク低減につながる研究へと発展させていきたいと考えております。今後も本学会の先生方のご指導ご鞭撻を仰ぎつつ、免疫毒性学研究に取り組んでいく所存ですので、何卒宜しくお願い申し上げます。

## 第2回日本免疫毒性学会奨励賞 受賞に際して

西村 泰光  
(川崎医科大学衛生学)

このたび、日本免疫毒性学会より奨励賞を賜り、ご推

薦頂きました先生、選考下さいました諸先生方に厚く御礼申し上げます。

奨励賞は「免疫学的所見に基づくアスベスト曝露者の病態解析と診断指標構築の試み」に対して授賞して頂きました。そもそも自分自身が免疫学を志すきっかけは、母校、京都教育大学の恩師、細川友秀先生 (現、京都教育大学副学長) との出会いからでした。細川先生は、京都大学理学部の村松繁先生に師事された方で、樹状細胞で有名な稲葉カヨ先生等と同門で、免疫学に精通しておられ、講義は自分にとって大変刺激的でした。先生の下、卒業研究を始めることとなり、課された課題は「老化促進モデルマウス脾細胞における抗体産生反応のノルアドレナリンによる制御」というものでした。老化促進モデルマウス (Senescence Accelerated Mice, SAM) は、旧京都大学胸部疾患研究所において1970年代に竹田俊男先生 (現、SAM研究協議会会長、京都大学名誉教授) により開発されたマウスです。修士までの間、細川先生から免疫学的研究のイロハを教えて頂き、現在の自分自身が持つ免疫学的思考の基礎はこの間に養われました。

その後、京大大学院医学研究科に進学し、SAMマウスの研究拠点であった京大胸部研・老化生物学分野で細川昌則先生 (現、愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所長) の下、引き続き免疫老化研究を行い学位を取得しました。その時に、京大公衆衛生ご出身であった井口弘教授からお話しを頂き、2002年10月より兵庫医科大学衛生学 (現、環境予防) 助手に着任し、アスベスト (石綿) と出会いました。しかし、はじめ、石綿には全く興味が湧きませんでした。石綿と言われても石ころ?程度にしか思えなかったのです。しかし、結果が出始めると次第に面白いと思うようになりました。幾つかの実験の結果、AMは他の細胞の存在やアポトーシスの関わりなく石綿曝露により高いTGF- $\beta$ 産生能を獲得し、Bcl-2/Bcl-x<sub>L</sub>が亢進し長期間生存することが明らかとなり、AMの肺線維化におけるより積極的な寄与を示す事ができました。そしてこの内容について、初めて参加した免疫毒性学会で発表し、初めてのアワードである年会賞を頂き、心躍ったことは今でも鮮明に覚えています。

その間の研究を認めて頂き、2005年4月より大槻教授の下、本学衛生学に着任することとなり、現在に至る研究活動が始まりました。その年の6月には、所謂、クボタ・ショックがあり、石綿に関わる研究が俄に注目されるようになり、以後、同僚等と共に大きく研究成果を発展させることが出来ました。本学衛生学では、植木絢子前教授の頃から免疫担当細胞への粉塵曝露影響に関する研究が進められ、大槻教授が更に発展されたことは、皆

様ご存じの所かと思えます。そして、私自身、現在に至る間に研究の幾つかに関わり、主にはNK細胞機能に対する曝露影響について幾つかの事を明らかにすることが出来ました。その結果、石綿曝露が一部のNK細胞活性化受容体低下を伴う細胞傷害性低下を引き起こす事、活性化受容体NKp46の発現量低下を伴う細胞傷害性低下が悪性中皮腫患者NK細胞および石綿曝露下PBMC培養時NK細胞に見られることを明らかにすることが出来ました。最近では特に患者検体の試料を用いた免疫機能の包括的機能解析に取り組んでおり、少しずつ成果が現れ始めています。それらの知見は、石綿曝露による抗腫瘍免疫機能低下の存在を示し、その悪性中皮腫との関わりを示唆すると共に、免疫機能解析に基づく悪性中皮腫の診断指標構築の可能性を示唆しています。

このような成果を挙げることが出来たのも、素晴らしい恩師に出会い、素晴らしい同僚に囲まれ、素晴らしい上司の下で研究ができていいるからこそと思います。免疫学とは面白く、細胞や分子が決して単独では機能しないことを教えてくれ、それは人生の縮図にも見えます。免疫機能への環境影響という素晴らしい研究課題に関われることを幸せに思い、その成果が社会に寄与するよう最大限の努力を惜しまず、さらには生物の何たるかを日々考えながら、多くの免疫毒性学の先人に追いつけるように、今後とも日々弛まず精進を続けたいと思います。改めまして、この度の授賞に感謝を申し上げます。有り難う御座いました。

## 年 会 賞

### Human cell line activation Test (h-CLAT) を用いた医薬品のアレルギー性評価

打田 光宏<sup>1</sup>、土屋 敏行<sup>1</sup>、宇梶 真帆<sup>2</sup>  
齋藤 嘉朗<sup>2</sup>、黒瀬 光一<sup>2</sup>

(1: Meiji Seikaファルマ株式会社, 2: 国立衛研・医薬安全科学部)

背景・目的：ヒトにおける医薬品のアレルギー性を予測することは、患者様はもとより製造に従事する者の安全性確保ならびに企業にとって開発リスク軽減の観点から非常に重要なことである。これまでに全身性アレルギーの非臨床評価としてモルモットを用いたactive systemic anaphylaxis試験、passive cutaneous anaphylaxis試験などの抗原性試験が実施されてきたが、ヒトへの外挿性に乏しく、未だ予測性の高い試験法は無いとされている。一方、in vitro皮膚感作性試験に関しては、ヒ

ト単球様培養細胞 (THP-1) を用いた human Cell Line Activation Test (h-CLAT) の有用性が認められ、標準化のためのバリデーション試験が現在進行中である。そこで我々は、h-CLATを外用剤の評価だけでなく全身投与用医薬品のアレルギー性を評価する試験系として、応用することはできないかと考え、その有用性を検討した。

方法：アレルギー性副作用報告のある医薬品18物質に対して、定法<sup>1)</sup>に従ってh-CLATを実施し、評価した。

結果・考察：評価を試みた医薬品18物質のうち、CV75 (75%の細胞生存率を示す被験物質濃度) の得られた11物質 (ampicillin sodium, D-penicillamine, ticlopidine hydrochloride, cephalothin sodium, diclofenac sodium, levofloxacin hydrochloride, gefitinib, albendazole, amiodarone hydrochloride, carbamazepine, pravastatin sodium) はいずれも陽性であった。他の7物質 (phenitoin, hydrocortisone, penicillin G potassium, nevirapine, acetyl salicylic acid, allopurinol, amoxicillin) は、水溶性又は細胞傷害性が低く、CV75が得られなかった。アレルギー性副作用報告のある医薬品が陽性と判定されたことで、hCLATの有用性は部分的に確認されたが、水溶性又は細胞傷害性が低い物質は十分な濃度まで評価できないなど、課題がみられた。

Test article	Vehicle	Maximum solubility in vehicle (mg/mL)	CV75 (ug/mL)	h-CLAT				Remarks
				Main assay results				
				1st	2nd	3rd	Final	
DNCB (positive control)	DMSO	-	3.4	P	P	P	P	
NiSO <sub>4</sub> ·6H <sub>2</sub> O (positive control)	Saline	-	75	P	P	P	P	
SDS (negative control)	Saline	-	52	N	N	N	N	
Ampicillin sodium	Medium	-	37	P	P	-	P	
D-Penicillamine	Medium	-	3	P	P	-	P	
Ticlopidine hydrochloride	DMSO	-	48	P	P	-	P	
Cephalothin sodium	Saline	200	904	P	N	P	P	
Diclofenac sodium	DMSO	400	103	P	P	-	P	
Levofloxacin hydrochloride	Saline	100	714	P	P	-	P	
Gefitinib	DMSO	66	11	P	P	-	P	
Albendazole	DMSO	50	2.4	P	P	-	P	
Amiodarone hydrochloride	DMSO	100	18.7	P	P	-	P	
Carbamazepine	DMSO	100	116	P	P	-	P	
Pravastatin sodium	Medium	16	3600	P	P	-	P	
Phenitoin	DMSO	485	>900	TF	TF	-	TF	Negative at 900 ug/mL
Hydrocortisone	DMSO	267	>500	TF	TF	-	TF	Negative at 500 ug/mL
Penicillin G potassium	Saline	100	>1000	TF	TF	-	TF	Negative at 1000 ug/mL
Nevirapine	DMSO	50	>100	TF	TF	-	TF	Negative at 100 ug/mL
Acetyl salicylic acid	DMSO	400	>800	-	-	-	-	
Allopurinol	DMSO	33	>66	-	-	-	-	
Amoxicillin	DMSO	100	>200	-	-	-	-	

P: 陽性、N: 陰性、TF: 試験不成立、-: 未実施

### 謝 辞

この度、私たちの研究発表が第19回日本免疫毒性学会の年会賞に選ばれたことに驚き、大変光栄に思います。大会長の柳沢先生をはじめ発表内容にご指導、ご助言頂きました諸先生方に心より感謝申し上げます。

今回の発表の後、フロアの先生からたくさんのご助言を頂きました。「Negative compoundは陰性と判定されるのか?」、「溶媒の種類はDMSO以外にもアルコールや界面

活性剤など検討の余地があるのではないか?」「臨床で頻用されている薬を陽性と判定している時点でこの試験系はダメじゃないか?」「代謝物はどこまで考慮できているのか?」「CV75にこだわらず、評価できる最高濃度での結果を示すことにも意義はある。」「陽性となる濃度を基にリスク評価はできないか?」関連する論文の紹介など、その内容は報告した私たち自身も課題と感じていることや医薬品の臨床でのアレルゲン性情報など非常に示唆に富むものでした。私たちの研究はまだ途上です。アレルゲン性評価はその表現型（薬疹、肝炎など）やメカニズムも様々で、ヒト側の要因も大きいとも言われています。そのため、まだ抗原性試験に取り組んでいるのか、と言われることもあります。しかしながら、薬疹が原因で開発がストップしてしまう薬剤は予想以上に多いことも事実です。全身投与用医薬品の開発であまり抗原性試験を実施しなくなってきたのは、アレルゲン性を予測することが必要ないからではなく、良い試験系がないからであると考えます。

今回の受賞と反響から、企業研究者への期待も強く感じました。日本の製薬企業を取り巻く環境は厳しいものですが、本学会を少しでも盛り上げていけるよう、これからも免疫毒性に関わる研究に携わっていきたいと思います。

1, Development of an in vitro skin sensitization test using human cell lines: the human Cell Line Activation Test (h-CLAT). I. Optimization of the h-CLAT protocol. Ashikaga T, Yoshida Y, Hirota M, Yoneyama K, Itagaki H, Sakaguchi H, Miyazawa M, Ito Y, Suzuki H, Toyoda H. Toxicol In Vitro. 2006 Aug;20(5):767-73.

## 学生若手優秀賞

### 安全なナノマテリアルの創製に向けた 免疫毒性評価：非晶質ナノシリカによる 新たな免疫作用

平井 敏郎

(大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野 博士後期課程1年)

この度は、第19回日本免疫毒性学会学術大会において、学生・若手優秀発表賞を賜り、大変光栄に存じます。選考委員の先生方に心より御礼を申し上げますと共に、日本免疫毒性学会学術大会での発表において、種々叱咤激励を賜りました諸先生方にこの場をお借りして御礼申し

上げます。また、ご指導頂いております、大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野・教授 堤 康央先生、准教授 吉岡靖雄先生、助教 東阪和馬先生を初めとする先生方、研究生活・私生活における良き仲間である毒性学分野の学生一同に深謝致します。

今回、私は、「安全なナノマテリアルの創製に向けた免疫毒性評価：非晶質ナノシリカによる新たな免疫作用」という演題で発表致しました。近年、100nm以下の素材であるナノマテリアルの使用が様々な産業で広がっており、その安全性確保が急務となっています。本観点から我々は、有用かつ安全なナノマテリアルの創製に資する基盤情報の収集を目指したナノ安全科学研究を推進しています。特に私は、医薬品は言うまでも無く、食品・化粧品分野で最も汎用される非晶質ナノシリカを用い、曝露実態の定性解析・ハザード同定を試み、過剰量の皮内曝露であるものの、ナノシリカがアレルギー応答を亢進する可能性を見出しました (Hirai T et al. Part. Fibre Toxicol. 2012)。そこで本検討では、ナノシリカの皮膚塗布が、アトピー性皮膚炎に及ぼす影響を評価しました。その結果、ナノシリカの皮膚塗布は、アトピー病態の誘導には影響を及ぼさないものの、IgG/IgEの産生バランスを変化させることで、アナフィラキシー応答に対する感受性を高めることを認めました。近年、アトピー性皮膚炎のみならず、喘息や食物アレルギーなど、様々なアレルギー疾患において、経皮からのアレルゲン感作が重要な働きを示すことが明らかとなってきています。従って、本結果を踏まえると、アレルゲンと共に、ナノシリカなどの環境要因が存在することで、経皮アレルギー感作が促進されてしまう可能性も考えられます。今後は、本現象のメカニズムを解析すると共に、ナノ免疫毒性にフォーカスしつつ、ナノ安全科学の観点から、ナノマテリアルの安全使用や免疫毒性学の進展に寄与したいと考えております。

今回の発表が、本学会での初めての発表になりますが、多くの先生方からご指導・ご助言を頂きました。また、同年代の学生の方と意見交換する中で、自らの研究に対する熱い気持ちを再認識し、良きライバルとして切磋琢磨しながら研究活動に取り組みたいと考えております。今後は、本賞を頂いたことを励みに、免疫毒性学領域に貢献できる夢ある研究を、鋭意推進していきたいと考えています。免疫毒性学会の先生方には、今後ともご指導・ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

## ヒ素が誘導するsenescenceへのp130の関与 岡村 和幸

(筑波大学大学院 生命環境科学研究科 持続環境学専攻2年次・  
連携大学院 国立環境研究所 環境健康研究センター  
分子毒性機構研究室)

この度は、学生若手優秀賞を受賞させて頂きまして誠に有難うございます。まだまだ諸先生方と比べてヒヨ子の私ではありますが、今回は受賞させて頂きました「ヒ素が誘導するsenescenceへのp130の関与」と題した研究内容を紹介させて頂きます。

私たちが研究対象としております無機ヒ素は、主に地下水中に存在し、それを飲料水とする国や地域で慢性ヒ素中毒による被害が広がっております。被害者数は世界で5000万人以上にも上り、症状としては皮膚の角化症や色素脱色、皮膚・肺・肝臓・前立腺でのがん、免疫抑制などが知られております。私たちはヒ素が及ぼす作用の中で特に免疫抑制に着目し、マウスBリンパ腫細胞株A20細胞を用いて研究をしています。

我々はこれまでにA20細胞に亜ヒ酸ナトリウム（ヒ素）10  $\mu$ Mを長期間（8日、14日）曝露することによって、細胞が不可逆的な細胞増殖抑制であるsenescenceの状態になることを明らかにしました。これがヒ素曝露による免疫抑制の一因となると考え、本研究ではヒ素によって誘導されるsenescenceのメカニズムを解明することを目的としました。ヒ素が活性酸素種を誘導することによって酸化ストレスを引き起こすこと、および酸化ストレスによってsenescenceが誘導されることが報告されていることから、ヒ素が誘導する免疫細胞のsenescenceも酸化ストレスが主たる要因であるか検討を行いました。酸化ストレスを誘導する物質として $H_2O_2$ を用い、A20細胞を $H_2O_2$  100  $\mu$ Mを添加した培地で5日間培養を行いました。その結果、 $H_2O_2$ 曝露でもsenescenceの特徴は観察されましたが、細胞周期が長期ヒ素曝露では主にG0/G1 arrestが生じたのに対し、 $H_2O_2$ 曝露では主にG2/M arrestが生じました。このことからヒ素と $H_2O_2$ では異なったメカニズムが働くことが示唆されました。次にヒ素24時間曝露で増加していたG0/G1 arrestに関与するp130タンパク質量を検討した結果、長期ヒ素曝露でp130のタンパク質量が著しく増加し、一方で $H_2O_2$ 曝露ではp130のタンパク質量は検出されませんでした。さらにp130がヒ素曝露によるG0/G1 arrestに関連することを明らかにするために siRNAによるノックダウンを行った結果、p130をノックダウンすることで、ヒ素曝露によるG0/G1 arrestが減弱されることが明らかとなりました。以上の結果より、

ヒ素長期曝露によるA20細胞のsenescenceはG0/G1 arrestが主要な役割を果たしており、著しく増加したp130がその制御に関与することが示唆されました。

私は2010年に本学会で学生賞を頂きましたが、今回も賞を受賞させて頂いたことで、より一層頑張らなくてはと、非常に身が引き締まる思いです。メカニズムを明らかにするという事は、生体影響への正しい理解や治療法の開発につながる非常に重要なことであると考えているので、今後さらなる努力をしていきたいと考えております。最後になりましたが、指導して下さった野原恵子先生、選んで下さった先生方、免疫毒性学会の諸先生方に改めて感謝申し上げます。この度は本当にありがとうございました。皆様今度ともご指導ご鞭撻の程よろしくお願い申し上げます。

## 投 稿

### ヨード造影剤による アレルギー様副作用の防止に向けて

塩野谷 博

(アサマ化成株式会社 研究顧問)

非イオン性ヨード造影剤の開発により、ヨード造影剤によるアレルギー様副作用は大幅に減少したとはいえ、日本では、年平均11名の死亡者が報告されている<sup>1)</sup>。2004年に、ヨードアレルギーに関する基礎研究を3報に纏めて投稿した<sup>2,3,4)</sup>。これらは、ヨウ素含有造影剤のアレルギー様副作用のメカニズムの解明を意図した報告であった。その後の研究と投稿時に見過ごしていた臨床論文を含め、ヨウ素含有造影剤のアレルギー様副作用の発生メカニズムについて再考し、この拙文となった。御批判、御教示いただけると有難いと思っている。

#### 1. 論文の概要

第1報<sup>2)</sup>は、ヨードアレルギーの抗原特異性についてである。

ヨウ素原子を含む化合物によりアレルギー性の副作用が起こると、ヨードアレルギーを疑うのが一般的である。即ち、ヨードアレルギーという概念には、ヨウ素原子を含む化合物の化学構造の違いは問題にされないという特徴がある。化学構造の識別は獲得免疫の特徴であるが、ヨードアレルギーの概念は、一見、この特徴と矛盾する。ヨードアレルギーにはこの矛盾を回避するメカニズムが

有るはずである。一体ヨードアレルギーとは何かが研究の出発点であった。

ヨード造影剤の副作用はヨードアレルギーの患者において起き易いことは、ヨード造影剤添付文書にも記載されている。ヨードチンキにアレルギーであれば、ヨードアレルギーであるが、モルモットにヨウ素・ヨウ化カリウム溶液をフロイント完全アジュバントとともに免疫の後、ヨウ素・ヨウ化カリウム溶液を皮内注射してアレルギー反応を惹起すると、即時型に続き、遅延型アレルギーが発症するが、ヨード造影剤を皮内注射してもアレルギー反応は起こさなかった。ヨウ素・ヨウ化カリウムで免疫して出来た抗体は*in vitro*においてヨードイオンとは反応せず、3,5-ジヨードチロシンと反応した。無論、この抗体はヨード造影剤とは反応しなかった。即ち、ヨードアレルギーの抗原決定基はヨード化チロシンであり、血清アルブミンのような自己蛋白のチロシン残基が生体内でヨード化され、生成したヨード化自己蛋白が抗原となるアレルギー反応であると考えられた。

第2報<sup>3)</sup>には、造影剤からヨードアレルギーの抗原、即ちヨード化自己蛋白の生成について記載した。

造影剤に限らず、有機ヨード化合物のヨウ素原子は光線エネルギーにより容易に離れる。離れたヨウ素はヨウ素イオン、 $I^-$ である。 $I^-$ が蛋白をヨウ素化するためには、酸化されて $I_2$ となる必要がある。そこで、酸化剤として、紫外線を選び、ヨウ化カリウム溶液、イオン性ヨウ素造影剤、非イオン性造影剤のそれぞれを澱粉の存在下に紫外線照射し、ヨウ素澱粉反応により $I_2$ の生成を測定した。その生成量はヨウ素イオン溶液>イオン性ヨウ素造影剤>非イオン性造影剤であった。次いで、ヨード造影剤を、蛋白の存在下でX線照射してヨウ素化蛋白の生成を測定した。ヒト血清アルブミンとイオン性、非イオン性ヨード造影剤の混合液にX線を当てると、X線量に比例してヨウ素化蛋白が生成し、イオン性造影剤に於ける生成量は非イオン性造影剤のそれよりも6倍多かった。一方、アレルギー性副作用の発生頻度もイオン性造影剤は非イオン性造影剤の6倍の発生率<sup>5,6)</sup>であり、*in vitro*ヨード化蛋白生成率比と臨床副作用発生率比が一致した値を示した。

第3報：ヨードアレルギーの抗原決定基がジヨードチロシンであるので、皮内診断のための惹起活性は有するが、それ自体は感作抗原性のない皮内診断試薬として、ジヨード化チロシンの3分子がペプチド結合した化合物を創出した。

ヨード造影剤のアレルギー性副作用がヨウ素化自己蛋白を抗原とするアレルギーであるとする、ヨード造影

剤に見られるアレルギー性副作用の様々な特徴が説明できる。即ち、イオン性造影剤は非イオン性造影剤より副作用頻度が高いのは、イオン性ヨード造影剤は非イオン性造影剤の6倍のヨード化蛋白が生成すること。初めての造影剤の投与でも発症するのは、ヨウ素消毒剤によって生成するヨード化蛋白もヨード造影剤により生成するヨード化蛋白も、ともに、3,5-ジヨードチロシンを抗原決定基とする共通抗原であるためと解釈できる。副作用予知試験として造影剤の少量静脈内投与が無意味であったのは、造影剤それ自体はヨードアレルギーの抗原ではないためである。アレルギー性副作用を即発性と遅発性とに分けているが、ヨード化蛋白生成仮説によれば、副作用の発症は、ヨード造影剤を素材として、ヨード化蛋白が体内で生成した時点を示しているのであり、即発性と遅発性を区別する必要がない。その他、ヨウ素化自己蛋白生成説により、全てのアレルギー性副作用の特徴が説明できることを論じた。

この研究の途中で、同じ仮説の研究がNilsson R<sup>7)</sup>らによりなされていたことを見出し、第2報<sup>3)</sup>に引用した。マウスにおいてヨード造影剤投与とX線照射によりヨウ素化蛋白の*in vivo*生成が記載されている。

## 2. その後の実験経過・ヨードアレルギーの原因抗体の検索

上記3報<sup>2-4)</sup>の後に副作用発現患者血清中に抗体の検索を行った。まず、ヨード造影剤でアレルギー性副作用を発現した患者血清中のヨード化ヒト血清アルブミンに対するIgE抗体の存在を、国立相模原病院の三田晴久先生にお願いして、3,5ジヨードチロシン結合ヒトアルブミンを抗原とするRAST法によるIgE抗体の検索により行ったが、抗体は見出せなかった。先生には貴重な患者血清をお使い頂き感謝している。また、別途に、IgG抗体の検索をECL法によって行ったがIgG抗体も検出されなかった。私の知る限り、ヨードアレルギーの抗体を証明した報告は見当たらない。そこで一つ考えられたのは、抗ヨード抗体は、甲状腺ホルモンであるサイロキシンT4と結合することである<sup>2)</sup>。ヨード化蛋白に対する抗体はT4により常にクリアランスを受けると考えられるので、他のアレルギーと異なり血液中の活性型抗体が検出されるレベルに至らないと考えられる。こう考えると、抗ヨードIgE抗体は、RASTでは血中に検出出来なくとも好塩基球レベルでは検出される可能性がある。

## 3. エリスロシン

ヨード造影剤アレルギー患者の8割がエリスロシンで惹起できたという記載がある<sup>9)</sup>。

ヨード・ヨードカリをモルモットに免疫して得られた抗体を皮内に受身免疫して、エリスロシンを静注するとPCA反応が惹起された<sup>4)</sup>。即ち、エリスロシンはわずか分子量が900であるが、ヨードアレルギーの惹起抗原性がある。エリスロシン分子には、その化学構造から、2ヨードチロシン残基が2個あると見ることができ、2価の抗原として機能しているためと考えられた。この結果は、第3報で記載した低分子のヨードアレルギー診断薬が、ヨードアレルギーの副作用診断に有用であることを支持するものと理解している。

#### 4. 2つの臨床副作用報告論文の考察

ヨードアレルギーの抗原が、生体内で生成するためには、第一に、造影剤からI<sup>-</sup>が乖離して生ずること。第二に、生体に酸化ストレスがあって、I<sup>-</sup>が酸化され、I<sub>2</sub>が生成する条件にあることである。

臨床副作用についての以下の2つの論文<sup>10,11)</sup>はヨウ素化自己蛋白説で説明できると思われる。

Mikkonen R<sup>10)</sup>らは、ヨード造影剤投与による遅発型皮膚反応の発生は4875名中52名(1.07%)の発生率で、この値は、皮膚反応の自然発生率の300倍であること。皮膚反応は太陽光線に当たる場所にもっとも多く発生し、4~7月で全体の46%( $r=0.613$ ,  $p<0.05$ )と、季節性があることを報告した。

これを、ヨウ素化自己蛋白抗原生成説で解釈すると、5月6月は北半球において紫外線の多い時期である。ヨウ素化自己蛋白仮説に基づくと、造影剤に結合しているヨウ素原子が、光線エネルギーにより、皮膚に残留する造影剤分子から乖離し、さらに紫外線の酸化作用により、酸化されて分子状ヨウ素の生成と自己蛋白への結合へと進み、ヨードアレルギー抗原となる過程を示唆していると思われる。

Munehika H<sup>11)</sup>らは6764例の非イオン系造影剤による遅発性有害反応の発生が、花粉症の発症時期と重なること、また、外科手術や術後浸襲に伴い有意に増加する事を示した。我が国における花粉症のシーズン(2月から4月)の発症率は250/3415で4.8%であったのに対し花粉症シーズンでない7月~9月のそれは193/3349の2.7%と比べて $\chi^2$ 検定 $p<0.01$ であり、有意に花粉症シーズンに於いて発症する。これを、ヨウ素化自己蛋白抗原生成説で解釈すると、花粉症アレルギーの発症により炎症性サイトカインのレベルが上がり、好中球は活性化されているので、通常よりも高いレベルの活性酸素放出(Oxygen burst)を引き起こし<sup>12,13)</sup>、生体内でヨウ素化蛋白が生成し、アレルギーが発症したと解釈できる。また、

外科手術は必然的に虚血・再還流障害を含み、活性酸素の発生を伴うことは広く知られている。ヨードアレルギーの抗原が活性酸素の発生を待って生成することから、造影剤副作用が必然的に増加すると説明できる。

#### 5. ヨード造影剤、ヨードアレルギー副作用診断剤の開発

以上の知見に基づき、ヨード造影剤の副作用診断薬開発の手順を考える。

ヨードアレルギーに於いては、前述のごとく、血清を調べたのではヨード化蛋白に対する抗体が検出されない。IgE抗体は血清中に検出されなくとも、肥満細胞や好塩基球の高親和性IgE受容体に結合したIgEが存在して1型アレルギーが発症する。そこで、試験管内における末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離をヨード化ヒトアルブミン、および皮内診断薬<sup>4)</sup>を抗原として調べる。

ヒスタミン遊離試験に用いる好塩基球はヨウ素系殺菌剤にたいしてアレルギー性副作用を示す患者由来の白血球も選択肢となる<sup>14)</sup>。

即時型ヨードアレルギーの皮内反应用体内診断剤の開発は、前述の感作抗原性を有しない惹起原性ハプテンが望ましい。

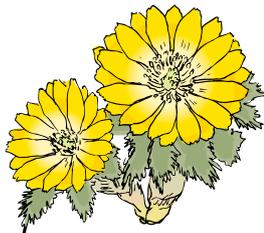
#### 6. まとめ

アレルギー性副作用において、ヨウ素原子を含む化合物が原因と判断されると、化合物の構造に無関係にヨードアレルギーと診断される。ヨードアレルギーの概念は獲得免疫の優れた構造認識と一見矛盾する。しかし、もし各種ヨウ素含有薬物から、共通のヨウ素含有抗原が生体内で生成すると仮定すれば、この一見の矛盾は解決する。仮説の実証は途中であるが、ヒトにおける状況証拠から、ヨードアレルギーの抗原はヨウ素化自己蛋白で、抗原決定基はジヨードチロシンと考えられ、ヨード造影剤の診断薬開発に至るプロセスについて論じた。この拙文が一助となり、ヨードアレルギー本質の解明が進み、皮内診断法が確立され、副作用の発現が未然に防止されることを願っている。

#### 文 献

1. 鳴海善文, 中村仁信.: 非イオン性ヨード造影剤の重症副作用および死亡例の頻度調査. 日本医学放射線学会誌, 65巻300-301, 2005.
2. Shionoya H et al. Studies on experimental iodine allergy: 1. Antigen recognition of guinea pig anti-iodine antibody. J Toxicol Sci 29: 131-136, 2004.
3. Shionoya H, et al.: Studies on experimental iodine

- allergy: 2. Iodinated protein antigens and their formation from inorganic and organic iodine-containing chemicals. J Toxicol Sci 29,137-145, 2004.
4. Sugihara Y, et al.: Studies on experimental iodine allergy: 3. Low molecular weight eliciting antigens of iodine allergy. J Toxicol Sci 29: 147-154, 2004.
  5. Wolf GL et al.: A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: Comparison of adverse effects. Am J Roentgenol 152, 939-944, 1989.
  6. Katayama H, et al.: Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. Radiology, 175:621-628, 1990.
  7. Nilsson R et al.: Formation of potential antigens from radiographic contrast media. Acta Radiologica 28: 473-477, 1987.
  8. 岡田泰伸 訳 ギャノン生理学原書22版 丸善341頁、2006
  9. Girard JP, Gamba L.: Radiologic contrast media. In allergic reactions to drugs (de Weck AL and Bundgaard H. eds) . Handb Exp Pharm, 63: 717-725, 1983.
  10. Mikkonen R, et al.: Seasonal variation in the occurrence of late adverse skin reaction to iodine-based contrast media. Acta Radiol, 41: 390-393, 2000.
  11. Munechika H, et al.: A prospective survey of delayed adverse reactions to iohexol in urography and computed tomography. Eur Radiol, 13: 185-194, 2003.
  12. Emelyanov A, et al.: Elevated concentrations of exhaled hydrogen peroxide in asthmatic patients. Chest, 120: 1136-1139, 2001.
  13. Vargas L.: A study of granulocyte respiratory burst in patients with allergic bronchial asthma. Inflammation, 22:45-54, 1998.
  14. Sato K et al.: Occupational allergy in medical doctors. J Occup Health 46: 165-170 2004



## 新評議員より

### 免疫毒性学会の参加のきっかけとなった 「免疫学のDirty Little Secret」

黒田 悦史

(大阪大学免疫学フロンティア研究センター ワクチン学研究室)

この度、免疫毒性学会の評議員に就任させていただくことになりました、大阪大学免疫学フロンティア研究センターの黒田と申します。まだ本学会員としても経験の浅い私に、本学会の評議員としてご推挙頂きました川崎医科大学の大槻剛巳先生および産業医科大学の森本泰夫先生に心より感謝いたします。

私が本学会へ参加するきっかけとなったのは2008年にNature誌やScience誌をにぎわせていた粒子状物質とインフラマソームの研究論文からでした。これらの研究論文を読み、粒子状物質による自然免疫の分子レベルでの活性化メカニズムに興味をわき、研究を始めました。免疫学の分野でよく用いられていた粒子状物質としてはアルミニウム塩（アラム）、シリカ、アスベスト、尿酸塩結晶などが挙げられます。このような粒子状物質がどのような機序で免疫反応を活性化し、獲得免疫を誘導するのかについては現在も完全には明らかにされていません。特にアラムに関しては80年もの間臨床の現場でワクチンアジュバントとして用いられているのにも関わらず、その作用機序は明らかにされておりません。免疫学者ですらそのメカニズムを理解していないということで、「Immunologist's Dirty Little Secret」と揶揄されております。さらに近年では環境中に存在する微粒子がアレルギー性炎症をはじめとする免疫性疾患を引き起こす原因であることも示唆されています。粒子状物質の免疫活性化の分子メカニズムを明らかにすることは、新しい粒子アジュバントの開発や粒子状物質によって誘導される炎症反応に対する新しい治療法へ応用できると考えています。

研究開始当時は産業医科大学の免疫学寄生虫学教室に在籍しており、産業医学研究課題の一つとして同大学産業生態科学研究所の森本先生にご支援を頂きながら研究を続けて参りましたが、2012年の7月より、現在の免疫学フロンティア研究センターにて新しく研究をスタートすることになりました。当センターは免疫学研究にとっては最高の環境であります。しかしながら、私自身が免疫毒性学の分野では経験も浅く若輩者であります。是非とも免疫毒性学会の諸先生方のご指導、ご鞭撻の程を賜

りたく宜しくお願いいたします。また少しずつ「Dirty Little Secret」を明らかにしていき、免疫毒性学会に貢献できればと考えております。今後ともよろしくお願いいたします。

## 日本免疫毒性学会の評議員に推薦されて

Tin Tin Win Shwe  
(独立行政法人国立環境研究所)

私は現在、国立環境研究所環境健康研究センター生体影響研究室で、環境汚染物質の脳神経免疫系への影響についての研究を行っております。日本免疫毒性学会に初めて参加したのは、第11回日本免疫毒性学会学術大会で、それから毎年参加しております。

私はミャンマーのヤンゴン出身です。ヤンゴン第一医科大学を卒業後、横浜市立大学大学院・医学研究科生理学研究室の博士課程で神経内分泌学を学びました。この課程を通して、化学物質が脳機能に与える影響について興味を持ち始めました。平成15年から国立環境研究所環境健康研究領域生体防御研究室で神経毒性の研究を始めましたが、特に環境汚染物質が免疫機能を修飾しそれによって誘発される異常な神経機能や、学習能力への影響にかかわる研究に深く魅かれるようになりました。私はこれまで、脳内における生体内マイクロダイアリシス法、遺伝子発現をみるRT-PCR法、および学習能力テスト等の実験手段を用いて、神経毒性や免疫毒性に関連する研究を行ってきました。いままで、アレルギーモデル、免疫疾患モデル、感染モデルや炎症モデル等の様々なモデル動物を用い、ディーゼル排気ナノ粒子や揮発性有機化合物 (VOC) であるトルエン、農薬ダイアジノン等の環境中の有毒化学物質の脳への影響についての研究を行いました。

現在では、プラスチックの可塑剤であるフタル酸の経気道曝露がマウスアレルギー性喘息モデルの神経・免疫系に及ぼす影響を *in vivo*, *in vitro* の方法で調べております。そして、ディーゼル排気由来SOAの生体影響を明らかにするため、一次粒子で認められたいくつかのバイオマーカーを用いて、SOAのマウスの脳や肺に及ぼす影響を検討しております。さらに、IH調理器に相当する中間周波電磁界の曝露に対する神経発達期への影響も調べております。

このたびは日本免疫毒性学会の評議員にご推薦いただき、深く感謝申し上げます。今後とも日本免疫毒性学会

の発展に貢献したいと思っておりますので、どうかよろしくお願い申し上げます。機会がありましたら自然に恵まれた神秘の国ゴールデンランドミャンマーをぜひ訪ねてみて下さい。

## 評議員就任にあたって

河井 良太  
(第一三共株式会社安全性研究所)

日本免疫毒性学会の評議員に、この度就任させていただきました。所属や年代を超えて幅広い領域に亘る研究者が、どこかアットホームな雰囲気の中「免疫毒性」をキーワードに活発に議論している本学会の評議員を務めさせて頂くことを大変名誉なことと感じております。ご推薦頂きました諸先生に深く感謝申し上げます。

私が免疫毒性に関する研究を始めたのは、大学院農学研究科の修士学生時代でした。当時は、Brown Norway Rat及び細胞系を用いたアレルギー性評価法について検討しておりました。20世紀末のその当時、食品に含まれるアレルギー表示が義務付けられました。一方、除草剤耐性を持つ遺伝子組み換え作物が海外で作出され、新規のタンパクのアレルギー性評価も注目されておりました。そのような時代背景の中、食品素材中のアレルギー惹起成分の同定、抗アレルギー物質の有効性や、食品からのアレルギー除去法、除去率を評価する判定法の確立を目指して研究しておりました。その過程で、アレルギー性タンパクに対する抗体産生の評価、免疫系器官や末梢血のフローサイトメトリー、培養細胞からのケミカルメディエーターの定量など、免疫機能評価の基本を習得しました。経口投与での感作成立に苦勞し、DEPや塩化水銀(II)など、検出感度を高めようと手当たり次第模索しておりました。学生当時、本学会に所属していれば諸先生方から多くのヒントをいただけたらと思うようになって思っています。

現在の会社に入社以来、開発化合物の非臨床安全性評価に関わってきました。抗原性試験、局所刺激性試験、免疫毒性試験等の特殊毒性評価に従事し、現在では一般毒性の試験の試験責任者を担当しております。本学会で初めて発表させていただいたのは第9回学術大会(静岡)でした。以来、免疫毒性試験、特にT細胞依存性抗体産生応答(TDAR)について検討を重ね、本学会を通じて、ラットを用いたTDARの施設間バリデーションにも参加させていただきました。また、昨今のバイオ医薬品のシェ

ア拡大に伴い、その免疫原性やインフュージョン反応についても注目されています。本学会での議論から数多くの情報を収集させていただいております。免疫毒性学分野のさらなる発展が重要であることは言うまでもなく、本学会が果たす役割は大きいと考えます。本学会の発展に少しでも貢献できますよう努力して参りますので、ぜひ、皆様方のご支援、ご鞭撻をよろしくお願い申し上げます。

## 今後の抱負

吉岡 靖雄

(大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野)

2012年9月より、評議員を拝命致しました大阪大学大学院薬学研究科の吉岡靖雄です。ご推薦頂きました川崎医科大学 大槻剛巳先生、西村泰光先生に心から感謝申し上げます。

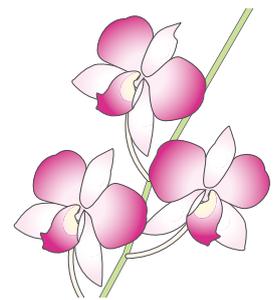
現在、私は、大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野において、堤 康央教授のもと、ナノ・サブナノ素材の持続的な安全使用に向けたナノ安全科学研究に取り組んでいます。近年、ナノ素材（粒子径100 nm以下）や、蛋白質と同等のサブナノサイズ領域（10 nm以下）の素材（サブナノ素材）が開発され、工業用製品・電化製品・日常生活用品・医薬品・食品など、様々な製品として生活の質的向上に寄与しています。また、ナノ・サブナノ素材の医療応用も精力的に試みられており、癌や炎症性疾患を標的としたナノメディシンとも言うべき新たな治療戦略も提唱されています。一方で、ナノ・サブナノ素材のリスク解析に向けた曝露実態情報やハザード情報は未だ十分とは言えず、物性・品質をも加味した安全性情報の収集が急がれています。本観点から我々は、ナノ・サブナノ素材の安全性情報の収集を目的としたNano-Safety Science（ナノ安全科学）研究を推進したうえで、安全なものは積極的に有効活用し、安全性に懸念があるものについては安全なものに仕立てあげていくNano-Safety Design（ナノ最適デザイン）をも推し進めており、これらが両輪となり、安全・安心に持続的に社会受容されるナノ技術（Sustainable Nanotechnology）の開発に繋がると確信しています。これら一連の研究の中で、ナノ・サブナノ素材に対する免疫応答や、ナノ・サブナノ素材がアレルギー疾患に及ぼす影響といったナノ免疫毒性に関して研究を推進しています。これら研究の成果は、安全

なナノ・サブナノ素材の開発のみならず、ナノ・サブナノ素材を活用したワクチンアジュバントやワクチンキャリアといったナノメディシン開発にも資する基盤情報を提供可能であると考えています。今後も、ナノ安全科学・ナノ最適デザインの観点から、免疫毒性学領域の発展に寄与したいと念じております。

日本免疫毒性学会の諸先生方におかれましては、今後ともご指導、ご鞭撻のほど、何卒宜しくお願いいたします。

## 世界の免疫毒性研究者へのインタビュー第3回 — Real Voices of International Immunotoxicologists —

第3回になります世界の免疫毒性研究者へのインタビューですが、Real Voices of International Immunotoxicologists、という英題（和文版副題）を付けてまして新装開店となりました。今回は、第19回学術大会に於いて御講演頂きましたHenk Van Loveren先生、Emanuela Corsini先生、Ai-Young Lee先生のお三方にインタビューさせていただきました。その中身は、EUROTOXの状況やそこから感じられるJSITの印象であったり、学術大会の印象など、国内にいる免疫毒性学者にとって貴重なコメントがあったり、日本滞在時の感想など、大変面白い内容になっています。そちらについてはEnglish版に御座いますので、是非ご覧になって下さい。



**編集後記**

今回のImmunoTox Letterは野原恵子・新編集長のもとでの2号目になります。これまで編集委員長を務めてこられた藤巻秀和先生、長い間ご苦労様でした。今回、初めて投稿原稿も掲載され、分量も20頁を超えるものとなりました。

さて、現在、WHOが最も重大な環境汚染問題として認識しているのは、アジアや南米などにおける地下水のヒ素汚染問題です。たとえばバングラデシュでは、かつて赤痢やコレラなどの感染症によって多くの子供達が亡くなっていたために、世界中からの援助によって井戸が掘られ、きれいな飲み水や灌漑用水が提供されるようになりました。しかし、そのために、現在5000万人以上の人間がヒ素で汚染された井戸水を飲んでおり、ヒ素による皮膚障害、多臓器における発がんなど、新たな健康問題が起こっています。最近の調査により、ヒ素汚染のひどい地域においては、幼児の感染症による死亡率が再び上昇していることが分かりました。ヒ素が幼児の免疫力を弱めてしまうために感染症に対する抵抗力が低下している可能性が考えられています。感染症を減らすために掘られたはずの井戸水が、ヒ素を含んでいたために、再び感染症を増やしてしまったわけです。ヒ素がどのようにして免疫能を変化させるのかについてはまだよくわかっておらず、今後の免疫毒性学の重要な研究課題の1つになるのではないかと思います。

(S.H記)

**編集・発行：日本免疫毒性学会**  
発行日：平成24年12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