

ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会: The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 25 No.1(通巻 49号) 2020 6月

— 目次 —

第 27 回日本免疫毒性学会学術年会(予告 2) ……1
防衛医科大学校 角田 正史
第 9 回(2019 年度)日本免疫毒性学会学会賞 ……3
千葉大学 上野 光一
第 9 回(2019 年度)日本免疫毒性学会奨励賞 ……7
麻布大学 福山 朋季
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」21 ……10
北海道大学 室本 竜太
名倉宏先生を偲んで ……13
食品薬品安全センター 大沢 基保
ImmunoTox Letter Digest ……15

第 27 回日本免疫毒性学会学術年会 (JSIT2020)(予告 2)

コロナウィルス流行の現状を鑑み、日本免疫毒性学会の第 27 回学術年会の形態を変更し、下記の要領で web 開催致しますので、ご案内申し上げます。多数の皆様のご参加をお待ちしております。詳しくは学術年会ホームページ(<http://procomu.jp/jsit2020/index.html>)をご覧ください。

会 期 : 2020 年 9 月 26 日(土)~27 日(日)

会場および形式:

web 開催(アクセス方法など詳細は後ほど会員の皆様にご連絡します)

Web 上の抄録及びポスターの掲載及びシンポジウム、受賞講演、ワークショップの配信を予定しています。

テ ー マ: 「免疫毒性学の過去、現在、未来」

年 会 長 : 角田正史

防衛医科大学校医学教育部

衛生学公衆衛生学講座 教授

顧 問 : 相澤好治

北里大学名誉教授

事 務 局 : 第 27 回日本免疫毒性学会学術年会事務局

〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2

防衛医科大学校医学教育部

衛生学公衆衛生学講座

担当 島田明美

学会運営 : 株式会社 プロコムインターナショナル

〒135-0063 東京都江東区有明 3-6-11

TFTビル東館 9 階

電話 03-5520-8821 FAX 03-5520-8820

E-mail: jsit27@procom-i.jp

ホームページ:

<http://procomu.jp/jsit2020/index.html>

演題募集締め切り日:

2020 年 7 月 17 日(金)(予定)

参 加 費: 会員は無料で web 参加できます。

非会員の方の参加に関しましては、事務局までご相談下さい。

<大会の主な内容>

■シンポジウム

「免疫毒性学の過去、現在、未来」

1) 「多発性硬化症のウイルス誘導性 CNS 免疫モデル:

マックス・タイラーと野口英世」

角田郁生先生

(近畿大学医学部微生物学講座)

鳥山茂光先生

(前 東京大学農学部)

2) 「免疫毒性学的観点からのワクチン開発 ~新型コロナ

ウイルスに対するワクチン開発を題材として~ (仮)」

吉岡靖雄先生

(大阪大学微生物学研究所 BIKEN 次世代ワクチン

協働研究所)

3) 「卵巣明細胞癌の発生に関与する“毒物”代謝」

高野政志先生

(防衛医科大学校 産婦人科学講座)

■学会賞受賞講演

「医薬品の *in vivo* 免疫毒性を予測するための

新規 *in vitro* 評価系の研究」

井上智彰先生

(前 中外製薬 研究本部)

■学会奨励賞受賞講演

1) 「HLA 遺伝子導入マウスを用いた

特異体質薬物毒性研究」

青木重樹先生

(千葉大学大学院薬学研究院生物薬剤学研究室)

2) 「亜鉛欠乏症に起因する免疫機能低下に関する研究」

木戸尊将先生

(東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)

■ワークショップ(試験法)

内容(仮)

1) 「炎症性細胞死の1細胞イメージング」

白崎善隆先生

(東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻 光計測
生命学講座 1 分子遺伝学教室)

2) 「ライブセルイメージングの免疫毒性研究応用への可能性」

黒田悦史先生

(兵庫医科大学 免疫学講座)

3) 「組織工学とマイクロ流体デバイス技術を用いた哺乳類の
合成生物学」

田川陽一先生

(東京工業大学 生命理工学院)

4) 「医薬品開発におけるヒト免疫生理学的機能の

非臨床 *in vitro* 安全性研究」

久保千代美先生

(中外製薬 研究本部 免疫毒性・免疫原性プリンシパル
サイエンティスト)

■一般演題

発表形式は web 抄録上のポスターとなりますが、口演の配信
も検討中です。

■賞

年会において優秀な一般演題を発表者に対し、年会賞並
びに学生・若手優秀発表賞を贈呈する予定です。



第 9 回(2019 年度)日本免疫毒性学会学会賞

医薬品開発における免疫毒性学的評価研究

上野光一 (千葉大学予防医学センター 客員教授)

近年、バイオ医薬品の開発が急速に進み、その適正使用に大きな関心がもたれている。私は、これまで医薬品の免疫毒性学的研究を通じ基礎と臨床をつなぐことを常に心がけ、いくつかの研究課題に挑戦してきたが、その最初は 1976 年、静注用ガンマグロブリン製剤の開発研究であった。当時在籍していた会社では、静注用スルホ化ガンマグロブリン製剤を開発していたが、臨床試験でアナフィラキシー様症状の発現で開発がストップした。私は、その原因を安全性薬理学的手法により溶解時のタンパク質微小凝集塊の生成によるものであることを突き止め、製剤条件、製剤溶解法やロット試験生物検定法などを改良し、医薬承認にこぎつけた。

その後、千葉大学薬学部教官へ転職し教育・研究の場に身を置いた。1990 年日本経済のバブル絶頂期が終わりを告げる頃、米国セントルイスのワシントン大学医学部へ文部省在外研究員として留学する機会を得た。交感神経節遮断薬のグアナチジンは霊長類で神経節の破壊を起こすことが知られており、ヒトでもグアナチジン投薬後も長期にわたり起立性低血圧が発症することが知られていた。与えられたテーマは、この発症機序が免疫毒性学的な神経節破壊によるものなのかを明らかにせよというものであった。硫酸グアナチジン 25mg/kg をラット新生仔に 5 日間皮下投与すると、上頸神経節の炎症像が得られ組織内に炎症性細胞の浸潤が見られた。電顕像では多くの大顆粒球の浸潤が観察された。抗体染色すると、ラット NK 細胞モノクローナル抗体で染まる細胞が多数認められた。そこで、各種免疫系細胞の表面抗体の前処置でグアナチジンの神経節破壊作用が抑制されるかどうかについて検討したところ、ラット NK 細胞抗体 3.2.3 でグアナチジンの節破壊作用は抑制され、この作用は NK 細胞によるものであることを明らかにした。

2001 年に千葉大学大学院薬学研究院教授を拝命し、高齢者薬剤学研究室を主宰することになった。ここでは、2000 年に新たに同定されたヒスタミン H₄ (H₄) 受容体を題材にした免疫薬理学的並びに免疫毒性学的研究をテーマに加えた。

ヒスタミンはヘルパー T 細胞の I 型 (Th1) と II 型 (Th2) の細胞間クロストーク因子として免疫反応の制御、アレルギー・炎症反応や自己免疫疾患の発症・病態に関与する。関節リウマチ (RA) を始めとする自己免疫疾患は免疫応答の偏りとして捉えることができ、Th1 と Th2 のバランス異常が原因とも考えられ、Th1 細胞が優位の Th1 病に分類される。

一方、炎症時の滲出液を骨髄細胞に添加するとヒスタミン脱炭酸酵素の活性が高まりヒスタミン遊離をきたすこと、滲出液に含まれる IL-1、IL-3、GM-CSF などのサイトカインはヒスタミン遊離作用があることが知られている。したがって、RA のような慢性関節炎ではヒスタミンが多量に、時には恒常的といえるほどに遊離されていると考えられる。実際、RA 患者の血漿中お

よび関節液中のヒスタミン濃度は高値を示すことが報告されており、ヒスタミン受容体の遮断による関節炎治療の可能性も考えられている。そこで、RAにおけるヒスタミンの役割を解明するべく H₄ 受容体の RA 患者滑膜細胞での発現を検討した。受容体発現解析には、各倫理委員会の承認を得たのち千葉大学医学部附属病院で手術を受けた 11 名の RA 患者より採取した滑膜組織を用いた。

RA 患者より摘出した滑膜細胞における 4 種のヒスタミン受容体の発現を RT-PCR 法により解析したところ、ヒスタミン H₃ 受容体を除くヒスタミン H₁ (H₁)、ヒスタミン H₂ (H₂) 及び H₄ 受容体の mRNA レベルでの発現が確認された。

ヒト滑膜細胞における H₁ 及び H₂ 受容体の発現はこれまでも報告があるが、H₄ 受容体の発現を確認したのは我々が初めてである。H₄ 受容体は、ヒトにおいて脳、心臓、肝臓、肺など様々な臓器に発現していることが報告されているが、特に、脾臓、白血球、胸腺など免疫に関する臓器に高発現していることが特徴的である。また、各受容体の mRNA 発現量について検討を行ったところ、H₁ 受容体および H₂ 受容体は 11 名でほぼ同じレベルであったが、H₄ 受容体では個々の RA 患者で発現量が異なる可能性が示唆された。本研究で得られた試料は全て骨破壊が進行して手術を行った際に採取したものであるため、いずれの患者も病態が進行していた。臨床指標と比較することはできなかったが、本検討で H₄ 受容体の発現量が最も多かった患者は手術後 3~4 ヶ月で大腿骨頸部骨折を生じており、骨破壊の進行と関連していることが推察された。

一方、RA 患者の滑膜細胞培養系における H₄ 受容体の発現をタンパク質レベルで確認し、さらにその発現細胞種を明らかにするため、免疫染色法により検討を行ったところ、線維芽細胞様細胞およびマクロファージ様細胞に H₄ 受容体の発現が認められた。

免疫系細胞以外の H₄ 受容体の発現については、肺上皮細胞における発現が報告されている。本研究において、滑膜細胞を 5 代継代培養することでほぼ均一な線維芽細胞集団を得ることができ、この細胞においても H₄ 受容体の発現が認められたことから、本培養系を用いることで RA 滑膜線維芽細胞における H₄ 受容体の機能解明をめざした検討を行うことが可能であると考えられた。

次にヒト皮膚における H₄ 受容体の発現と局在を検討した。ヒトの身体全体を覆う皮膚は人体最大の器官であり、水分保持、体温調節や感覚器などとしての役割を果たし、生命維持に不可欠な器官である。さらに、外界からの細菌などの侵入を防御するため、免疫機構の発達した臓器であることから、我々は H₄ 受容体の関与の可能性が高いと考え、表皮および真皮の H₄ 受容体発現について検討した。

H₄ 受容体の発現と局在を明らかにするため、H₄ 受容体とケラチンの二重免疫染色を行った。その結果、H₄ 受容体は K10 によって染色される有棘層および顆粒層の分化したケラチノサイトに強く発現し、一方、K14 陽性である基底層の未分化ケラチノサイトにおいては発現が弱いことを確認した。この結果は、ケラチノサイトが分化に従い H₄ 受容体の発現を増強することを示唆している。

次に、ヒト真皮線維芽細胞培養系における H₄ 受容体の発現を免疫染色法により解析し、真皮

線維芽細胞に H₄ 受容体が発現することを確認した。さらに、真皮線維芽細胞培養系に高濃度のデキサメタゾンを追加すると線維芽細胞の H₄ 受容体発現量が増加することをウエスタンブロット法により確認した。デキサメタゾンによる受容体発現量の亢進については、培養エフェクターメモリーCD8 陽性 T 細胞において、ロイコトリエン B₄ 受容体である BLT1 の発現が亢進することが報告されているので、H₄ 受容体の発現亢進に伴い、痒みの反応性も増大する可能性が考えられた。前述のデキサメタゾンによる H₄ 受容体の発現亢進は、アトピー性皮膚炎患者においてステロイド連用後の休薬時にみられる瘙痒のリバウンド症状の発生に関与することを明らかにしようと試みた。

その結果、ステロイド外用薬を皮膚炎マウスに対して長期使用することで搔痒症状が悪化することを初めて発見し、ステロイド誘発搔痒モデルとして発表した。さらに、メカニズムの一つとして、長期ステロイド外用により内因性の搔痒抑制因子である PGD₂ 産生が抑制され、これが搔痒悪化の要因の一つであることを明らかにした。

ところで、アトピー性皮膚炎患者の血中 CD4 陽性 T 細胞において H₄ 受容体の発現増強があり、皮膚肥満細胞、ランゲルハンス細胞および炎症性樹状表皮細胞に H₄ 受容体が機能的に発現することが報告されている。

そこで、皮膚における H₄ 受容体発現機序を検討するため、ヒト表皮株化ケラチノサイト HaCaT 及び正常ヒト表皮ケラチノサイト (NHEK) を用いた検討を行った。その結果、HaCaT 及び NHEK において、分化誘導に伴う H₄ 受容体の発現増加が確認された。また、分化誘導した HaCaT 及び NHEK において、H₄ 受容体拮抗薬 JNJ777120 により TNF- α の単独またはヒスタミンとの共添加群において IL-8 mRNA 発現が有意に抑制され、H₄ 受容体作動薬 4-メチルヒスタミンと TNF- α の共添加により、TNF- α 単独と比較して IL-8 mRNA 発現が有意に増加した。

以上の結果、表皮ケラチノサイトでの炎症性サイトカイン産生反応に対して、H₄ 受容体拮抗薬が抑制作用を示し、H₄ 受容体作動薬が増強作用を示すことを初めて明らかにすることができた。さらに、H₄ 受容体拮抗薬はアトピー性皮膚炎様マウスの搔痒反応を強く抑制することを明らかにし、IL-8 が病態に関与するアトピー性皮膚炎を含む多くの炎症性皮膚疾患や瘙痒において、H₄ 受容体拮抗薬が有効性を示す可能性を示すこともできた。

このほか、プラスチック可塑剤フタル酸エステルの継世代的免疫毒性研究や塩化ビニール製輸液チューブからのフタル酸エステルの漏出による免疫毒性研究を手掛け、環境ホルモンの免疫毒性について研究発表を行った。このように、私は免疫毒性学的研究を通じて基礎と臨床をつなぐことを常に目指し、幾ばくかの成果を上げてきた。

これらの研究は、私とともに千葉大学大学院薬学研究院高齢者薬剤学研究室の教育研究活動を盛り立ててくれた山浦克典准教授（現、慶應義塾大学薬学部教授）と佐藤洋美助教（現、千葉大学大学院薬学研究院講師）並びに学部学生や大学院学生として貴重な青春を犠牲にして協力してくれた多くの学生たちとの献身の産物である。

医薬品開発に関わる免疫毒性学的評価研究に従事して 40 年、この間多くの先生方や学生たちにお世話になった。本当に人生はアツという間に過ぎ去っていく。恩師・北川晴雄先生からは、

「30年後の世界を思い描き、その実現のために今何をなすべきか、それを考え、日々実践せよ。夜、床に就くときに、今日も一日ハッピーだったと思える毎日を過ごせ。」と、教わった。私にはハッピーといえる毎日どころか、悔いる毎日ばかりであったように思う。辛いことも嫌なことも、今日も一日ハッピーだったと思いきり、一晩寝れば忘れられる。恩師の言葉とは、何とも有難いものである。今、お世話になった方々やご迷惑をおかけした方々との出来事が走馬灯のように脳裏を駆け巡る。本学会賞受賞に際し、これまでご縁を戴いた先生方や学生の皆様方に、心からの感謝の気持ちを改めて伝えたい。本当にありがとうございました。

最後に、学会賞にご推薦頂きました慶應義塾大学薬学部山浦克典教授、選考頂きました先生方並びに関係各位に心から御礼申し上げます。



上野光一先生

第 9 回 (2019 年度) 日本免疫毒性学会奨励賞

農薬等の環境中化学物質がアレルギーに及ぼす影響についての検討

福山朋季 (麻布大学獣医学部獣医学科 薬理学研究室)

この度は、2019 年度日本免疫毒性学会奨励賞を賜り、ご推薦頂いた先生方、選考委員の先生方、そしてこれまでご指導いただいた先生方に厚く御礼申し上げます。免疫毒性研究および日本免疫毒性学会に携わって 15 年となりますが、改めてこのグループの一員である事に感謝するとともに、今後も日本免疫毒性学会の発展のため努力しなければと気が引き締まる思いであります。

私は 2004 年に東京農工大学の獣医学科を卒業し、獣医師として財団法人 (現在は一般財団法人) 残留農薬研究所に入社いたしました。学部時代は臨床獣医師を目指して外科学研究室に所属しておりましたが、小動物臨床に馴染めずどうしようか悩んでいたところ、先生から託されたハムスターを用いた卒業研究が楽しくて没頭しておりました。研究と言ってもたいしたことをしていただけではないのですが、卒業後も基礎研究に携われるような仕事がしたいと思い、就職活動で訪れた残留農薬研究所の「業務と研究活動の両立」にすっかり魅了され、入社を決めました。当初は実験動物の管理業務を担う部署にいましたが、当時免疫毒性研究室の室長でおられた小坂先生が免疫毒性研究室への異動を薦めてくださり、入社 3 ヶ月で免疫毒性研究に従事する事となりました。免疫毒性研究室に配属後はそれまで実施したことのない免疫学研究に夢中になり、夜遅くまで実験と論文検索に没頭していたのを覚えています。私にとって、小坂先生および免疫毒性研究との出会いは文字通り「人生」を変えた瞬間でした。

さて、免疫毒性研究室に異動して私が与えられたテーマの一つが今回の奨励賞受賞テーマである「農薬等の環境中化学物質がアレルギーに及ぼす影響についての検討」でした。当時、化学物質の皮膚感作性を検出する新しい方法である局所リンパ節増殖試験 (LLNA: Local lymph node assay) が OECD ガイドラインに登録され、実験動物に対する愛護という考えも高まって、従来のモルモットを用いた試験に代替する方法として大きな注目を集めておりました。しかし、放射性同位元素を使用や農薬のデータがまだ不十分である事から、農薬に対する有用性は未知でした。幸いな事に、残留農薬研究所では代謝試験で放射性同位元素を恒常的に使用しており、その使用に対するハードルが低かった事、そして農薬のモルモット皮膚感作性試験データが豊富であった事から、私はまずその立ち上げを開始いたしました。LLNA 法は被験物質投与液を耳介に経皮塗布し、耳介リンパ節における細胞増殖活性を指標に化学物質の皮膚感作性を評価する方法ですが、基礎的な技術も持ち合わせていなかった私は、LLNA の立ち上げを実施する過程で技術や知識が大幅に向上し、現在でも皮膚感作性の代替法研究は私の研究テーマの一つとなっています。LLNA に携わる過程で、ふとこの技術を別の事に利用できないかと考えるようになりました。残留農薬研究所における私のもう一つの専門分野として、農薬の吸入毒性試験を実施して

おりました。医薬品や食品添加物等とは異なり、農薬を含む化学物質は経皮経路および吸入経路での曝露が大きな部分を占めております。特に農薬は、ヘリコプターやドローンを用いての空中散布やビニールハウス等の閉鎖環境下での噴霧により、吸入曝露の危険性が非常に大きい化学物質です。しかし、吸入毒性検査は技術的に非常に難しく、国内はもちろん、世界的にも実施できる試験施設が限られております。皮膚アレルギーと同様化学物質により誘発される呼吸器アレルギー検出の重要性も国連 GHS 文書に記載されておりましたが、皮膚アレルギーに比べて評価系が複雑で難しいことから呼吸器に対する化学物質のアレルギー性については放置されている状態でした。そこで我々は、局所のリンパ節に着目した LLNA 法と我々の吸入曝露技術を組み合わせた新しい気道感作性化学物質の検出法の確立を試みました。結果、BALB/c マウスに経皮感作と吸入惹起を組み合わせた独自の化学物質誘発呼吸器アレルギー検出法を開発し、数種の農薬を用いてその有効性を確認する事が出来ました (Fukuyama et al., 2009)。吸入曝露の困難さから、一般化という点では道のりは長そうですが、現在海外の吸入毒性コントラクトラボと共同研究により、将来的には実用できるようにできればともくろんでおります。

また、近年の疫学的研究において、環境中化学物質がアレルギー疾患を直接的だけでなく間接的に増悪している可能性が示唆されています。ビスフェノール A をはじめとするエストロゲン様物質やベンゾピレンに代表される芳香族炭化水素化合物がその代表で、妊婦さんの妊娠期間中の尿中ビスフェノール A 濃度は生まれてきた子供のアレルギー罹患率と相関するといった疫学報告があります。ラットやマウスを用いた研究においてもそうした化学物質の間接的なアレルギー増悪に対する影響は報告されていましたが、そのアレルギー増悪が本当に環境化学物質に起因するものなのか、そうした化学物質がどの細胞、どの因子に作用するのかを調査した研究は皆無でした。そこで我々は、免疫抑制化学物質の幼若期曝露が成熟後のアレルギー病態を悪化させる可能性をアレルギー疾患モデルマウスの実験で明らかとし (Fukuyama et al., 2011)、ビスフェノール A や有機塩素系殺虫剤等のエストロゲン様作用を有する化学物質が、直接的にアレルギーを悪化させる可能性がある事をマウスモデルおよび培養細胞実験により明らかとしました (Tajiki-Nishino et al., 2018)。麻布大学に異動した現在では、農薬や環境中化学物質だけでなく、穀物への全世界的な汚染が問題となっているカビ毒等にも範囲を広げ、引き続き研究を実施しています。

末筆になりましたが、改めて身に余る本学会奨励賞の受賞に深く感謝申し上げます。ご選考いただきました諸先生方並びに関係各位に心から御礼申し上げます。

Fukuyama, T., Tajima, Y., Hayashi, K., Ueda, H., and Kosaka, T. (2011). Prior or coinstantaneous oral exposure to environmental immunosuppressive agents aggravates mite allergen-induced atopic dermatitis-like immunoreaction in NC/Nga mice. *Toxicology* 289(2-3), 132-40.

Fukuyama, T., Tajima, Y., Ueda, H., Hayashi, K., Shutoh, Y., Harada, T., and Kosaka, T. (2009). Allergic reaction induced by dermal and/or respiratory exposure to low-dose phenoxyacetic acid, organophosphorus, and carbamate pesticides. *Toxicology* 261(3), 152-61.

Tajiki-Nishino, R., Makino, E., Watanabe, Y., Tajima, H., Ishimota, M., and Fukuyama, T. (2018). Oral Administration of Bisphenol A Directly Exacerbates Allergic Airway Inflammation but Not Allergic Skin Inflammation in Mice. *Toxicol Sci* 165(2), 314-321.



福山朋季先生



一般財団法人 残留農薬研究所にて

シリーズ「免疫毒性研究の若い力」21

IL-17 誘導性 mRNA 安定化反応と免疫毒性研究

室本竜太

(北海道大学大学院薬学研究院 衛生化学研究室)

この度は日本免疫毒性学会 ImmunoTox Letter への執筆機会を与えて頂きましたことに、心より感謝申し上げます。私は札幌に在住しており北大薬学部にてサイトカインシグナル伝達の制御機構ならびに外的因子（環境化学物質など）による影響を解明することで、炎症・免疫疾患の理解や治療法開発に繋がりたいと考えて研究をしています。2017年の第24回学術年会（@十和田）から初めて本学会に参加させていただきました。所属研究室の先輩で現在も環境化学物質に関する研究を通じてご指導をいただいております北海道立衛生研究所（当時。現在は北海道医療大学にご在籍）の小島弘幸先生に本学会への参加を勧めていただいたことがきっかけでした。初めて本学会での口頭発表をさせていただいた際や他の演者の先生方のご発表を聞かせていただいた際に発表後の議論が大変活発であったことに感銘を受けました。諸先生方からのご質問やご指摘からは研究に真摯に向き合う姿勢とともに科学を楽しもうとする姿勢が感じとられ、とても温かで雰囲気の良い学会だなと感じたことを今この原稿を書き始めながら思い起こしております。以降、つくば、北九州での会に参加させていただきました。第一印象と変わらず毎回楽しみながら参加させていただいております。

私の研究内容の一部について以下に簡単に紹介させていただきます。私はサイトカインシグナル伝達経路として知られるいわゆる JAK-STAT シグナルの役割や制御機構を明らかにすることに興味がある一方で、JAK-STAT を利用しないサイトカインのはたらきにも興味があります。近年は自己免疫疾患などとの関連が示唆される JAK-STAT を利用しない炎症性サイトカイン IL-17 による細胞応答について解析しています。IL-17 は T 細胞など免疫細胞から産生され、免疫細胞以外も含め広範な種類の細胞に作用し炎症性サイトカインやケモカイン産生を増強させ、好中球遊走を強力に行うことなどにより炎症を拡大させると考えられています。IL-17 応答の分子機構解明は真菌感染に対する防御や自己免疫疾患形成メカニズムの一部分に対する理解を深めることにつながると考えられます。

私はこれまでに IL-17 特有のシグナル伝達経路の同定を目指して表皮ケラチノサイトを用いてマイクロアレイ解析研究を行い、IL-17 により発現誘導される核タンパク質 I κ B ζ がその転写調節機能を通じて IL-17 によって誘導される遺伝子群の発現に寄与することを見出しました¹。国外では全ゲノム関連解析（GWAS）によって I κ B ζ 遺伝子座の近傍の一塩基多形が乾癬の感受性に関わると同定され、I κ B ζ 欠損マウスの解析からマウスでの乾癬様皮膚炎の発症に I κ B ζ が必須であるとも報告され、これらの知見から乾癬の病態形成における「IL-17-I κ B ζ 軸」の役割が認識されてきており国内外で研究が進められています。私は I κ B ζ の発現誘導メカニズムの解明が IL-17 応答の人為的制御法考案のために役立つと考えており、遺伝子の転写からタンパク

質合成に至る過程のうち転写後の調節過程、特に mRNA の分解/安定化のバランスによる mRNA 量調節に着目してメカニズムを調べています。IL-17 が誘導する mRNA 安定化応答を検出するレポーター遺伝子を培養細胞に導入して *in vitro* 評価系を確立し、それを利用して IL-17 のもつ mRNA 安定化作用の解析を進めました。IL-17 による mRNA 安定化作用の分子機構には、細胞内で恒常的活性をもつ mRNA 分解酵素 Regnase-1 の機能が IL-17 刺激時に抑制されることが含まれることを見出しました²。この mRNA 安定化機構を阻害することができれば IL-17 誘導性炎症を抑制する有望な手段の一つになりうると考えられます。これらの研究成果は十和田とつくばでの年会にて発表させていただき、またその内容を以前の *ImmunoTox Letter* (46号) に光栄にも掲載いただきました。

その続きとして最近、IL-17 応答時の mRNA 安定化を促進あるいは抑制する低分子化合物をそれぞれ見出し、解析しております。IL-17 誘導性 mRNA 安定化応答を抑制する化合物として私たちが新たに同定したフマル酸ジメチルについてその作用の解析結果を新しく論文に報告しました³。まず IL-17 による mRNA 安定化は、mRNA 分解酵素である Regnase-1 への翻訳後修飾に付随して起こる作用であることが見出されました。私たちはこの翻訳後修飾がキナーゼである TBK1 を介したリン酸化であり、TBK1 阻害化合物 BX-795 によって阻害できることを実験で観察しておりましたが、私たちが論文発表するよりも先行して Regnase-1 研究の本家本元である大阪大学・審良静男教授の研究グループより Regnase-1 のリン酸化による機能調節についての素晴らしい論文⁴が報告されました。従いまして IL-17 誘導性 mRNA 安定化応答が Regnase-1 リン酸化と関連して起こることは異なる研究グループ間で再現されていた状況でした。この IL-17 刺激時の Regnase-1 リン酸化が多発性硬化症治療薬として用いられているフマル酸ジメチルによって抑制されることが私たちの研究で見出されました。フマル酸ジメチルによる処理によって IL-17 シグナル伝達における必須アダプタータンパク質 ACT1 の細胞内局在が未処理時とは異なる局在に変化することが観察されたデータなどから、フマル酸ジメチルは ACT1 を正常に機能させなくすることで Regnase-1 翻訳後修飾/機能阻害に至るシグナル伝達を妨げる化合物であることが初めて同定されました³。このような作用をもつ化合物は細胞における Regnase-1 の mRNA 分解機能を常時オンの状態に維持すると考えられ、炎症病態を抑制することに役立てられることが示唆されます。このように、本研究で同定された化合物は、IL-17 誘導性 mRNA 安定化が介在して起こる炎症反応を人為的にコントロールすることに応用したり、分子機構の詳細をさらに解明することを目指す後続研究のために利用できる可能性があると考えられます。

環境から曝露される多様な化学物質が IL-17 作用を阻害したり増強したりすることは生体の免疫反応をかく乱し真菌などに対する防御応答低下や炎症病態の増悪化をもたらすことにつながる可能性があります。IL-17 応答機構は化学物質による免疫毒性の標的になりうると捉えられますことから解析を継続していきたいと考えております。私は本学会員としての経験も浅く私どもの研究には免疫毒性の観点の検討が十分とは言えず今後も引き続き努力して参る所存で

ございます。今後とも免疫毒性学会の諸先生方のご指導・ご鞭撻を頂戴できれば幸いに存じます。

参考文献

- 1 Muromoto R et al. IL-17A plays a central role in the expression of psoriasis signature genes through the induction of I κ B- ζ in keratinocytes. *Int Immunol*. 2016 28(9), 443-452.
- 2 Muromoto R et al. I κ B- ζ expression requires both TYK2/STAT3 activity and IL-17-regulated mRNA stabilization. *Immunohorizons*. 2019 May 16;3(5):172-185.
- 3 Ohgakiuchi Y et al. Dimethyl fumarate dampens IL-17-ACT1-TBK1 axis-mediated phosphorylation of Regnase-1 and suppresses IL-17-induced I κ B- ζ expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Jan 22;521(4):957-963.
- 4 Tanaka H et al. Phosphorylation-dependent Regnase-1 release from endoplasmic reticulum is critical in IL-17 response. *J Exp Med*. 2019 Jun 3;216(6):1431-1449.



室本竜太先生

訃報

名倉 宏 先生（東北大学名誉教授）

日本免疫毒性学会名誉会員であられる、名倉 宏 先生の訃報に接し、まことに痛惜の念にたえず、本学会員一同を代表して、ここに謹んで哀悼の意を表します。

名倉先生は、本学会において前身である研究会の時代を含め 2002 年まで会長を務められ、1999 年には第 6 回学術大会を主催されました。

永年にわたり本学会の運営、学術の振興等に寄与され、ここに先生のこれまでのご尽力にあらためて感謝を申し上げます。

日本免疫毒性学会 理事長

名倉宏先生を偲んで

本年 4 月に、名倉 宏先生（東北大学名誉教授）がご逝去されました。先輩同志を失った想いで誠に残念でなりません。先生には免疫毒性学会の前身の免疫毒性研究会の発足から学会設立にあたり、代表幹事、初代会長として学会運営や研究面での牽引役を果たしていただいたからです。

名倉 宏先生に初めてお会いしたのは、昭和大学で開かれた日本毒科学会年会（黒岩幸雄年会長）のサテライトシンポジウム（免疫毒性が主テーマ：1992 年）に、先生が免疫病理の演者として参加された折でした。当時欧米では既にトキシコロジーや関連学会に免疫毒性学の専門部会が設立されたりして、研究が推進されていました。私ども若輩の研究者は日本にも核となる研究の場が必要だと思っていました。そのシンポジウムの折、名倉先生に研究会設立の意向についてお話ししましたところ、先生は大いに興味を持って賛同して下さいました。

免疫毒性には、環境物質や医薬品の標的毒性という視点と、免疫機構の毒性応答という視点の二つがあり、当初国際的にも Immuno-toxicology と称すべきか Toxic-immunology と称すべきか議論になっていました。免疫毒性に標的毒性として関心を持つ人は多かったのですが、名倉先生のように病態の機序として毒性免疫反応に関心を寄せてくださる研究者の賛同は、とても心強く思ったものです。免疫系のしっかりした理解をもとに新分野を確立すべく、研究会・学会の代表を先生にお願いいたしました。気さくで包容力がある先生は、新分野の開拓に向かう集団のまとめ役を快諾して下さいました。研究会から学会への展開に際しては、毒性病態と結びついた標的毒性としての免疫毒性に Step-up する方向を示していただいたように思います。

先生ご自身は消化器病理・粘膜免疫の専門家として、腸管粘膜免疫機構の破綻のモデルとして潰瘍性大腸炎とクローン病の比較研究をされ、日本病理学会賞を受賞されました。本学会でも粘膜免疫機構と毒性障害の関係についてよく質疑をされておられたように記憶しています。先生が東北大学をご退任されたときには粘膜免疫に関する記念シンポジウムが開かれ、粘膜免疫

グループの諸先生とともに講演をされ、先生の人脈の広さが伺えました。免疫毒性の研究も対象がバイオ物質や局所免疫機構に広がり、アレルギーや自己免疫の毒性免疫機序の解明が再び重視されています。あらためて、先生のお考えをお聞きしたい想いです。優しい笑顔の眼鏡の奥でキラリと光る先生の探究心の眼差しに、勇気付けられ励まされたことが偲ばれます。

大沢 基保

帝京大学名誉教授

(一財) 食品薬品安全センター・研究顧問

編集後記

蒸し暑い日々が続きますが会員の皆様は如何お過ごしでしょうか。今年は新型コロナウイルス感染予防対策としてマスクをするなどのために例年以上に蒸し暑さを感じておられるのではないのでしょうか。そのように普段とは違う日々の中、本号へ寄稿して下さいました皆々様に改めまして御礼申し上げます。

多くの皆様と同じく、私自身も本来予定された様々な移動が制限され、バーチャルな空間でのデジタル資料を介した情報交換やプレゼンの日々が続きます。これには、学会場や懇親会での交流というアナログな機会の喪失による失望もありますが、一方で web 学会ならではの鮮明な映像・音声を簡便に視聴できる環境は意外にも快適であったりもします。そのようにリモートでの催しは長所短所があり、色々な工夫が必要で、JSIT の運営委員会でも本稿を執筆している時点では未だ本年の学術年会の形式を議論しています (web 開催という方向ですが)。その中で、全員が共有するのは「困難な時代だからこそ免疫毒性学研究者の発表・議論・学びの場を死守したい」という思いだろうと思います。本 Letter を通じて、編集委員会としても会員のアクティビティに一層寄り添っていきたいと思いますので、何卒宜しくお願い致します。

(Y・N 記)

編集・発行: 日本免疫毒性学会

編集発行責任者: 中村 和市

編集委員会: 黒田 悦史、小島 弘幸、

坂入 鉄也、新藤 智子、

角田 正史、手島 玲子、

中村 亮介、西村 泰光、

原稿送付先: tennenunagi108@gmail.com