

# ImmunoTox Letter

## 目次

### 第3回Düsseldorf 免疫毒性シンポジウムに参加して

藤巻秀和 ----- 1  
国立環境研究所

### ヒト免疫系の再構成

井上 智彰 ----- 2  
日本ロシュ(株)、研究所、毒性病理部

### DIA Workshop 'Immunotoxicity of Pharmaceuticals' 参加報告

中村和市 ----- 4  
塩野義製薬(株) 新薬研究所

### 連載" Lessons with madness"

#### (1) 喘息との出会い

白川太郎 ----- 7  
Lung Research Unit, Churchill Hospital,  
University of Oxford

### 新規入会会員名簿 ----- 8

### おしらせ

#### 第4回免疫毒性研究会予告(2報)

日時：1997年9月30日(火)～10月1日(水)

場所：東邦生命ホール(渋谷)

招待講演：Prof. E. Gleichmann

(University of Düsseldorf)

#### "Chemical and Drug-Induced Autoimmunity and Its Mechanisms"

特別講演：浅野茂隆先生(東京大学・医科学研究所)

シンポジウム「生活環境アレルゲン(仮題)」

ワークショップ「免疫毒性・アレルゲン試験の最近の動向(仮題)」

「研究会への入会希望者は、免疫毒性研究会事務局にFax  
でお申し込み下さい」 Fax：0426-85-3754

### 第3回Düsseldorf 免疫毒性シンポジウムに参加して

藤巻 秀和

国立環境研究所

昨年10月18、19日の両日にドイツ北西部に位置する商業都市DüsseldorfにあるDüsseldorf大学のMedical Institute of Environmental Hygieneで行われたGleichmann教授主催の第3回免疫毒性シンポジウム(T cell reactions to drugs and their metabolites)に参加の機会を得た。

本シンポジウムは、薬物あるいはその代謝産物のhaptentとしての情報の伝わり方やその情報が抗原提示細胞(APC)からT細胞へ、さらにその後のサイトカインを介した応答性へと流れる過程を討論することに焦点を絞り、14の講演と12のポスターセッションが行われた。ドイツ、アメリカ、カナダ、イギリス、フランス、スイス、スウェーデン、日本、ポーランド、オランダから50人強の参加があり、かなり深く掘り下げた活発な討論が行われた。特に、postdoctoralクラスの若手の質問が活発であった。

図1に、今回のシンポジウムの焦点をまとめて模式図にしてあるが、薬物の中にはそのままhaptentとして生体の蛋白と複合物を形成し免疫応答を刺激するものと、prohaptentとして一度cytochromeP450, N-acetyltransferase-2, prostaglandin H synthaseなどの酵素処理をうけてからhaptentとして生体の蛋白と複合物を形成し、それが過敏反応や自己免疫反応の誘導に結びつくものがあり、それぞれの薬物について詳細な報告がなされた。

私の関心は、有害大気汚染物質の作用機構にむいていたので、B(a)Pのような多環芳香族炭化水素が皮膚に接触するとAPC活性をもつランゲルハンス細胞により代謝をうけ、diol, quinone, phenolなどの代謝産物に変わり、それらに対する接触過敏反応が誘導されるという報告には非常に興味がそそられた。

環境大気中には実にさまざまな有害物質が存在し、最近のアレルギー疾患の増加に結びついていることが示唆されている。現在、これら有害物質の長期低濃度の影響や複合影響をどのように評価するか、適切な評価手法が求められ

**Drugs, Metals, and Other Chemicals**

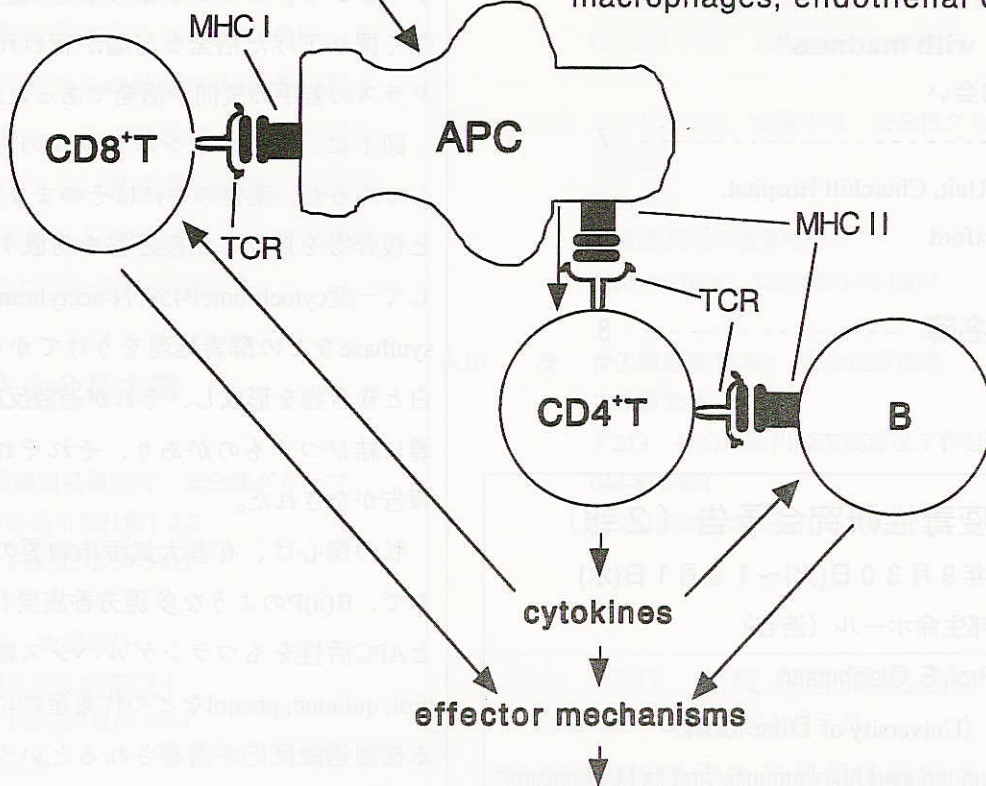
**protein-reactive haptens:**  
TNBS  
benzoquinone  
Ni (II)  
penicillin

**not protein-reactive prohapten:**  
arylamines, B(a)P, DMBA  
hydroquinone, urushiol  
tienilic acid, benzene  
halothane, dihydralazine  
Au (I)

**reactive metabolites haptens**

**protein adduct = altered self-protein**  
(exogenous / endogenous)

dendritic cells, monocytes  
macrophages, endothelial cells



**Hypersensitivity, Autoimmunity**

ている。今回のシンポジウムへの参加は、焦点であるhaptenとして有害物質をとらえ、その詳細な初期の機構を解明することが新たな評価手法の開発につながるとの期待をいただきさせてくれた。

初日の夕食は、懇親会を兼ねて旧市街にある伝統的なレストラン「Tante Ann」でドイツワインを味わいながらドイツ料理のフルコースを満喫することになった。あいにくの雨で食後のライン川岸の散歩はできなかったが、研究情報の交換と有意義な雑談で日が替わるまで過ごすことができた。

翌日の昼にとった写真の紹介で今回のシンポジウム報告の締めくくりとしたい。



写真説明；最後列の中央矢印の方がGleichmann教授。

## ヒト免疫系の再構成

井上 智彰

日本ロシュ(株)、研究所、毒性病理部

私は5年ほど前から、ヒトの免疫系をヒトの生体外で再構成できないかと研究を続けている。医薬品の作用に種特異性が問題になる場合や、臨床での抗原性等を予測する場合、ヒトの系で評価することが重要であると考えられるからである。はじめは、バイオ医薬品の抗原性試験系の開発の一環として始めたが、免疫抑制等の免疫毒性を検出する系としての可能性も現在は考えている。

まず手がけたのが、in-vitroの系であった。ヒト免疫系細胞としては、採取が容易である末梢血単核球を用い、その培養系にKeyhole limpet hemocyanin (KLH) 等を抗原として加え、特異抗体の産生を指標とするものであった。しかしながら、一筋縄には陽性反応は得られず、suppressor cellsの除去、血

清の添加以外にcytokines等の添加が必要であった。実験動物では、脾臓・リンパ節から容易にリンパ球が得られるが、ヒトでは、末梢血がせいぜいで、他の臓器も報告はあるようだが、一般的には得るのが難しいというのが現状である。末梢血は本来、リンパ球が抗原提示を受け、分裂増殖をする場ではなく、脾臓・リンパ節のリンパ球に比べるとsuppressor cellsがより効いていると考えられ、in-vitroで免疫をかける系に向いていないと考えられる。この事も、検討を難しくする一因であった。このin-vitroでヒト末梢血単核球を免疫する系は、ヒトモノクローナル抗体の作製のための系としてのいくつかの報告<sup>(1,2)</sup>があるが、in-vivoに比べると反応性はかなり弱く、Particlesに対しては免疫が成立するものの、タンパク質等の可溶性成分に対しては、特定の抗原に対して報告<sup>(2)</sup>があるのみである。

実験動物でのin-vitro一次免疫応答系としては、マウスの脾細胞を用いたヒツジ赤血球 (SRBC) に対する一次免疫応答の系<sup>(3)</sup>があり、免疫毒性の評価系としても用いられ、比較的容易に一次免疫応答をみることができる。一方、抗原性試験によく用いられ、感受性が高いとされるモルモットにおいては、我々の検討では、脾細胞よりリンパ節細胞の方がかなり反応性が高く、in-vitroでSRBCに対して一次免疫応答を示した。また、cytokines等の添加によって、反応の増幅が認められた。しかしながら、モルモットのin-vitroの系においても、可溶性成分に対する一次免疫応答は非常に弱く、KLHを抗原とした場合にやっと検出できる程度 (SRBCを抗原とした場合の約1/100) であった。これらのヒトおよび実験動物でのin-vitroの系は、もちろんKLH等に対する免疫応答を抑制または亢進するかどうかをみる系には使えると考えられるが、このin-vitroの系での可溶性成分に対する反応の低さでは、被験薬物を抗原とした免疫原性の評価系としては感度が低すぎると考え、ヒトリンパ球を免疫不全マウスに移植した系の検討に入っていたのである。

免疫不全マウスとしては、SCID (C.B-17 SCID) マウスとRAG-2 knockoutマウスを使用してみたが、SCIDマウスの方が結果が良いようである。SCIDマウスは、機能的なTおよびBリンパ球を欠損しており、特異的免疫による移植片拒絶が起らない。ヒト末梢血単核球をSCIDマウスの腹腔内投与後 (hu-PBL-SCID) に、ヒトリンパ球は数週間SCIDマウス末梢血および免疫臓器中に検出され、血中ヒト免疫グロブ

リン濃度も経時的に増加する<sup>(4)</sup>。この系はヒト免疫応答の基礎研究、抗腫瘍免疫の研究、HIV等の研究に用いられており、ヒト胎児胸腺・肝臓を移植したSCID-huの系も報告されている<sup>(5)</sup>。これらの系で問題となるのは、①移植されたヒトリンパ球がマウスに拒絶されないかどうか、ということと、②どれだけヒト免疫系の機能を発揮できるかということである。まず、第一の問題は、言い換えれば、如何にマウスの免疫系を不活化できるかである。SCIDマウスでは機能的なTおよびBリンパ球を欠損しているので、いわゆる特異的免疫による排除はほとんど無いと考えられるが、マクロファージ、NK細胞、好中球等の第一線での異物排除に関与する細胞は正常であるので、それによる排除は起こるものと考えられる。よって、マクロファージ、NK細胞、好中球を不活化する処理も検討されなくてはならず、irradiation、これらの細胞に対する抗体の投与、これらの細胞の機能も低下した系統の確立などが検討され、効果があったという報告<sup>(6)</sup>もある。第二の問題としては、マウス環境内でヒトリンパ球が機能するか(抗原特異的なヒト免疫反応が起こるのか)という問題である。ヒト免疫反応が起こるためには、MHCの一致した抗原提示細胞が存在することが必要であり、移植した末梢血単核球の中には、単球も含まれていると考えられるが、それで十分なのか検討が必要である。また、マウスに対するヒト免疫反応が起こるのではないかということも考える必要がある。実際、Hu-PBL-SCIDマウス中では赤血球が低下する場合、ヒト免疫グロブリンがマウス細胞に結合している所見などが認められる。一方、過剰量存在するマウス細胞およびマウスタンパク質に対して、ヒト免疫系が不応答状態になっていることも考えられる。現在、これらの諸問題を解決するための検討を行なっているところであるが、ヒトとマウスの環境の違いによるギャップは大きいと考えられ、今後のhumanizedマウスの開発に期待したいところである。

#### 参考文献

1. Borrebaeck, C. A. K., *J. Immunol. Methods*, 123, 157-165, 1989
2. Koda, K. and Glassy, M. C., *Hum. Antibod. Hybridomas*, 1, 15-22, 1990
3. Mishell, R. I. and Dutton, J. *Exp. Med.*, 126, 423-442, 1967

4. Mosier, D. E., et al., *Nature*, 335, 256-259, 1988
5. McCune, J. M., et al., *Science*, 241, 1632-1639, 1988
6. Sandhu, J., et al., *J. Immunol.*, 152, 3806-3813, 1994

#### DIA Workshop 'Immunotoxicity of Pharmaceuticals' 参加報告

中村 和子

塩野義製薬(株) 新薬研究所

スイスの鉄道は正確である。昨年10月2日、時刻表通りにMontreuxの駅に降り立った私は、ワークショップが開催されるホテルへの道順を聞こうとインフォメーションに立ち寄った。すると、私の前でリュックサックを背負った若者がどうやら同じことを聞いているようであった。そこで、その若者と一緒になって係員から案内を聞き、旅は道ずれということになった。道すがら話をしているうちに、彼はUtrecht大学から来て、奇遇にもやはり同じワークショップに参加しpopliteal lymph node (PLN) アッセイについて発表するという。私は、すかさず「PLNアッセイは、antigenicity studyのために使われるのですか」と聞いたところ、「immunostimulation testですよ」と言った。Dr. Albersであった。10分間足らずでホテルに着き、部屋に荷物を置きに行くと、窓の外ではレマン湖がきれいな水面を輝かせていた。ワークショップの冒頭、進行役のDr. Jan Willem van der Laan (Medicines Evaluation Board, The Netherlands)は、今日の医薬品の免疫毒性学における重要な課題の1つとして、「非臨床試験と臨床の相関性の検討」をあげた。今回、臨床医、免疫毒性学者、疫学者が一堂に会して、特にこのことを議論するのだと言う。



写真説明；会場となったHotel Le Montreux Palace

まず「薬剤起因性の免疫毒性が人の健康におよぼす影響」ということで、最初のセッションがもたれた。このなかでは、免疫抑制と自己免疫さらにアレルギーに関する演題があった。臨床において、臓器移植後の感染症や腫瘍発生と免疫抑制剤との因果関係を把握するには難しい面がある。その要因として、診断の難しさ、対照がないこと、合併症、他剤との併用などがあげられる。Dr. Jurg Schaedelin (Novartis, Switzerland) は、臓器移植における免疫抑制剤使用後の経過を観察すると、悪性リンパ腫（感染症も合併）が致死率の高さで最も恐ろしく、その他皮膚癌も多発すると報告した。感染症のなかでは、特にウイルス（cytomegalovirusなど）感染の増加が認められると述べた。また、現在70以上の薬物が薬剤性全身性エリテマトーデス様症候群を誘発することが知られている。薬物による自己免疫疾患誘発に共通する機序として、薬物による自己抗原の修飾あるいは自己寛容の破綻などが考えられる。これまでにFas-FasL系に作用する薬物は見い出されていないものの、Dr. Norman Talal (Univ. of Texas, USA) は、自己免疫疾患における薬物によるアポトーシス阻害の関与を示唆していた。一方、Dr. Derk P. Bruynzeel (Free Univ., The Netherlands) は、皮膚アレルギーに関する臨床報告を行い、医薬品の副作用のうち皮膚症状は10-25%を占め、さらに発疹の10-40%がアレルギー性のものであるとした。種々の皮膚試験においては偽陽性/偽陰性が多く、臨床で皮膚アレルギーの原因となる薬物を見つげだすことは難しい。またin vitroの試験（IgE-RASTなど）では断定的なことが言えない場合があり、今後臨床における安全かつ確かな診断法の確立が重要であると述べた。

次のセッションは、「薬物の免疫毒性の非臨床試験」についてであった。まず、欧・米・日で実施されている免疫毒性試験法の報告あるいは比較がなされた。Dr. Eric J. de Waal [National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), The Netherlands] が、免疫毒性の段階的評価法についてRIVMによるものと米国National Toxicology Program (NTP) によるものとの比較を行った。また、Dr. Eiji Maki (Janssen-Kyowa, Japan) は日本の現状報告を行った。

次に、試験法の各論の話題になった。Dr. Marc Pallardy (INSERM, France) は、腎臓移植の際に免疫抑制剤を投与された患者の末梢血リンパ球を用いたリンパ球幼若化試験、混合リンパ球培養試験、NK細胞活性測定試験、細胞傷害性

T細胞活性測定試験の結果を示した。また、これら機能検査についてヒトとマウス間での比較も行った。末梢血を用いるので機能検査にも限界があり例数も少ないので、結論をだすのは難しいが、このような仕事は重要であると感じた。

また、薬物アレルギーとサイトカイン（特に、IL-4）との関係についても模索していた。次に、Dr. Rund Albers (Utrecht Univ., The Netherlands) によるPLNアッセイについての報告があった。Dr. Klaus E. Anderson (Odense Univ. Hospital, Denmark) は、薬物アレルギーに関して臨床での予知性の高いin vitro実験モデルは確立されていないとし、接触過敏症に関する動物実験モデルの最近の動向を紹介した。OECDガイドラインにもあるMaximization testは感度が高すぎ、一方Buchler testは感度が低く、ともに結果において施設間較差が大きい。最近、最も期待されている方法として、マウスの耳介に被験物質を塗布したのち所属リンパ節リンパ球の増殖反応を測定するlocal lymph nodeアッセイがある。この方法は、少量の被験物質を用いて短期間で行うことができ、他の試験法との相関性もあるとされている。Dr. Jack H. Dean (Sanofi Winthrop, USA) は、以前に所属していた米国NIEHSにおけるNTPの仕事の要約を述べた。すなわち、51個に及ぶ化合物を用いて免疫毒性試験の結果を調べたところ、プラーク形成細胞測定試験やフローサイトメトリーが宿主抵抗性試験との高い相関性を示し、また数種類の試験を組み合わせると相関性はさらに高くなるとした。また、現在の所属先であるSanofi Winthropでは、化合物28日間投与後のラット、サルあるいはイヌを用いて、まず最初に酵素免疫測定法によって特異抗体産生能を調べてゆくとの考えを示した。

Dr. Kenneth L. Hastings (FDA, USA) の発表は、今回特に注目すべきものの一つではなかろうか。まだ内部のコンセンサスが得られていないそうであるが、FDAは以下のような医薬品の免疫毒性試験ガイドライン案を検討しているとのことであった。まず、医薬品を一般薬、要注意薬1（免疫調節剤、ステロイド剤、神経薬理薬、抗癌剤、抗ウイルス薬）および要注意薬2（抗HIV薬）の3つのカテゴリーに分ける。一般薬については、反復投与毒性試験において、できるだけ多くの免疫毒性に関するデータ（血液検査、リンパ組織の病理組織学的検査など）を集めたうえで、例えばリンパ球数に40%以上の減少が認められた場合、フロー

サイトメトリーさらに各種免疫機能検査を実施する。要注意薬1についてはフローサイトメトリーは必須であるとし、さらに例えばCD4 T細胞数に40%以上の減少が認められた場合、各種免疫機能検査を実施するとした。また、要注意薬2についてはフローサイトメトリーに加えて各種免疫機能検査も必須であるとした。

次は、「外挿性とリスクアセスメント」と題されたセッションであった。Dr. Albert E. Munson (National Institute for Occupational Safety and Health, USA) は、FDAの指示によりNTPにおいて実施した抗HIV薬2',3'-dideoxyinosine (ddI)の免疫毒性試験の結果を報告した。ddIについては液性免疫反応が最も鋭敏に抑制を示した。さらに、ddI暴露、非暴露マウスのT、B細胞を組み合わせるin vitroでヒツジ赤血球を免疫後プラーク形成細胞測定試験を行ったところ、ddIによる抗体産生の抑制はB細胞に原因があることがわかったと述べた。また、Dr. Henk van Loveren (RIVM, The Netherlands) は、2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxinの免疫毒性に関する動物実験と疫学調査との比較やラットあるいはヒト胸腺移植SCIDマウスを用いた実験から動物実験の結果のヒトへの外挿性を検討した。また、UVBの免疫毒性について、UVB照射ラットの宿主抵抗性を検討したうえで、UVBに対するラットとヒトの混合皮膚リンパ球培養反応の感受性の違いからヒトにおいて予測されるUVBによる免疫抑制の程度を導きだした。

最後のセッションは、「人における免疫毒性評価」についてであった。Dr. Keith Whaley (Univ. of Leicester, UK) の発表は、薬剤性全身性エリテマトーデス様症候群の臨床に関する話であった。この症候群においては関節痛、関節炎、胸膜炎、筋肉痛などの症状、また血中の抗核/ヒストン抗体の上昇、LE細胞の出現がみられる。素因としては、患者のHLA (DR4) との関連、肝臓における薬物のアセチル化の速度(遅い場合に多い)、性(女性に多い)、人種(白人に多い)などをあげていた。診断(薬物との関連)は疑ってみることから始まる。薬物投与をやめれば治まるが、もとの病気を悪化させ、投与を再開すれば、また発症する。Dr. Vera Stejskal (Danderyds Hospital, Sweden) の発表は、memory lymphocyte immunostimulation assayを食品添加物等の工場従業員の末梢血リンパ球を用いて実施した成績についてであった。化合物-蛋白質結合物ではなく化合物そのものを用い

たとのことであるが、きれいにリンパ球が反応していた。しかし、質問にもでていたが、'memory'とするならば、CD45RA/O抗原の検討なども必要かと考えられた。

最後に、Dr. Joseph G. Vos (RIVM, The Netherlands)、Dr. Van Loveren、Dr. Van der Laan、Dr. HastingsおよびDr. Deanの司会で総合討論が行われた。ここでは、おもに医薬品の免疫毒性に関する非臨床試験について話し合われた。まず、用いる動物(マウスかラットか)の話題になった。Dr. Munsonは、フローサイトメトリーに用いられる抗体は、まだマウスに対するものが多く、ラットの場合交差反応性を示すものもあるが、ラットでも良いのではないかと述べた。Dr. Van Loverenは、その辺のギャップは、マウス、ラット間で少なくなっているのではないかと指摘した。ラットに落ち着いた。

試験法に関して、Dr. Deanが病理組織学的検査における感度あるいは病理担当者の経験の問題について触れた。Dr. Vosも、この問題については認識しており、OECDガイドラインにも免疫機能検査を含めるべきだと指摘した。Dr. Vosは、また一般毒性試験において動物にヒツジ赤血球を免疫しても一般毒性試験の結果に影響を与えないという報告を紹介した。Dr. Vosは、さらに生殖毒性試験において得られる余剰新生仔を残しておき、免疫毒性試験に用いてはどうかと述べた。これに対して、Dr. Deanはそこまでする必要はあるものかどうかと疑問を呈した。Dr. Daniel Wierda (Eli Lilly, USA)も、最初はできるだけシンプルにしておき、免疫機能検査もケースバイケースで実施してゆくべきだとした。一方、将来的に一般毒性試験にフローサイトメトリーを組み込むことを検討してゆく点については、異論は出されなかった。また、activation markerなどに対する抗体を使えば、フローサイトメトリーは機能検査にもなりうるとの意見も出された。

薬物アレルギーについては、以下のことが話題になった。Dr. Andersonは、Maximization testではアジュバントが用いられ、鋭敏すぎるきらいがあるが、結果がネガティブであれば自信を持ってよいのではないかと述べた。能動全身アナフィラキシー試験については、Dr. Hastingsが、同試験は予知性がないと結論づけられたのにもかかわらず、「日本では」と名指しこそなかったが)いまだに実施されていると述べた。Dr. Wierdaも能動全身アナフィラキシー試験は廃

止すべきだと述べた。マウス/ラットを用いた抗原性試験については、Dr. Stejskalが予知性が低いとしたのに対して、Dr. Van Loverenは必ずしもそうではないのではないかと述べたが、それ以上議論が深まる前に次の話題となった。

Dr. Deanは自己免疫疾患予知のためにも、PLNアッセイを取り入れたらどうかと述べたが、これに対して、Dr. AlbersはPLNアッセイはあくまでも自己免疫疾患やアレルギーに連なる可能性のある免疫刺激性の評価法にすぎないと慎重であった。また、私が自己免疫疾患モデル動物を用いて評価してはどうかと述べたが、Dr. Whaleyは臨床では薬物が原発性の全身性エリテマトーデスの症状を悪化させるわけではないとした。

以上、紙面の都合で一部の内容を割愛しましたが、このワークショップで話し合われた内容を通して医薬品の免疫毒性試験の国際的動向がおわかりいただけたのではないのでしょうか。総合討論が始まる前、私はDr. Van der Laanに「欧州で単一通貨を作るのと免疫毒性試験法の国際的統一ガイドラインを作るのでは、どちらが難しいだろう」と冗談を言った。彼は、それを総合討議の始めに引用していたが、国際的統一ガイドライン作成の気運はいずれ高まってくるであろう。このような情勢の中で、今のうちにお互いに情報や意見を交換しておくことは非常に大切なことではないかと考える。今回、参加者同士が打ち解けた雰囲気なかで、様々な角度から医薬品の免疫毒性について話し合ったことは実に有益であったと思う。私にとっても、いろいろな人と直接話をするのができ、あつと言う間の3日間であった。

## 連載" Lessons with madness"

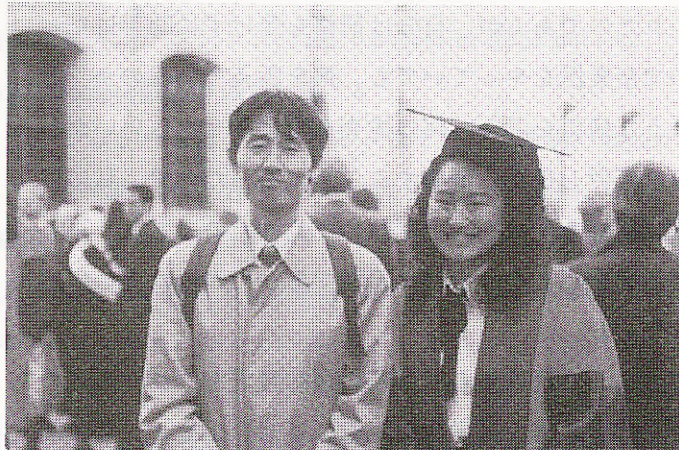
白川 太郎

Lung Research Unit, Churchill Hospital, University of Oxford

### (1) 喘息との出会い

大学を卒業して京大胸部研第1内科に入局した。偶々、健康診断書を書いて頂いたのが縁で川合満講師(当時)の外来に助手としてつくことになった。川合先生は週2回喘息外来を持っておられ常時百数十人の外来患者が訪れていた。受付開始前の午前5時から北は北海道、南は九州から患者が長蛇の列を作って待っていると

いうすさまじさだった。私はやがて点滴を全てまかされたが何十年にも渡って点滴を受けたりステロイドを使用した血管は細く、もろく、最初はまったく入れることができなかつた。やがて、幾多の失敗の連続の末によりやく百発百中の術を得た。すると、患者の信頼を得ることができ次第に患者達は私に心を開いてくれるようになり私も机をもらって診察をさせてもらえるようになった。こうして私は多くの喘息患者の臨床に接することができた。



With author's old colleague, Dr. Li (From Zhoug Zhou, China) on her D. Phil. Ceremony at the Sheldonian Theatre, Oxford.

川合先生は非常に広い人脈を持っておられ週末には必ず講演会や研究会に東奔西走していた。私は文字通り”靴持ち”として同行を許され北は北海道から南は九州まで、多くの大学や病院で喘息外来の実際をつぶさに観察したり、研究会で最新情報を得ることができた。こうして私は大学研修時代のわずか1年余の間に延べ一万数千人以上の喘息患者をみることができ、小児の患者、老年の患者、男性、女性の患者、重積発作の患者、人工呼吸器での管理、妊娠患者の発作、喘息患者の術中管理、アスピリン喘息など喘息のありとあらゆるパターンをまじかに接することができた。中には残念ながら自宅で発作を起こし急いでかけつけたにもかかわらず救命し得なかつた例もあり、急いで人工呼吸器につながり気管支鏡で吸痰し救命し得たこともあった。また、患者の家族にも多く接することができ、いったい患者達が日頃何を考え、どのように生活し、そしてどんなきっかけで発作を起こしたかをじっくりと考えさせる機会を頂いた。

私はこうした経験の中でまったくの駆け出しの研修医

であったけれど、喘息の理論と臨床に関し誰よりも深い理解と経験を持ち得たと自信を持つことができた。このことが後に私が職業性の喘息の研究、そしてライフスタイル、環境要因と遺伝要因の喘息における研究を行うにあたり大きな財産となり貴重なヒントを与えてくれることともなった。このような貴重な体験を与えてくれたのは日下幸則先生（現福井医大環境保健教授）のおかげである。当時阪大衛生学（現環境医学）の助手であった日下先生と一緒に職業性呼吸器疾患をやろうと私を誘ってくれたのであるが、自分は研修を受けずに助手になったので産業医をやっている、何を訴えているのか、どのような病気を考え、何の検査を受けさせたらいいかわからず苦勞し後から研修することになったので、私には最初に研修を受けることを勧めてくれたのである。早く基礎研究をしたかった私は不満であったが今は大いに感謝している。

このような経験から私は若い医師諸君やこれからこの世界を目指す若い医学生の諸君にはぜひとも1～2年間死にものぐるいで臨床研修を受けることを勧めたい。また、指導される先生方にはぜひこの世界に入る若い方々に臨床研修を勧めて頂きたい。この経験は必ず後の研究において生きてくるであろうし、患者達の生の姿を経験することは医師、医療関係者として何をすべきかを教えてくれるであろうと私は信じているからである。

### 新規入会会員名簿

今井 敦司 キリンビール医薬開発研究所 安全性グループ  
〒371 群馬県前橋市総社町1-2-2  
0272-54-8624 Fax:0272-54-5145

大川 隆行 東京大学医学部 物療内科  
〒113 東京都文京区本郷7-3-1  
03-3815-5411 Fax:03-3815-5954  
ohtoshit@sainet.or.jp

金田 信也 (株)大塚製薬工場 鳴門研究所 安全性研究部  
〒772 徳島県鳴門市撫養町立石字芥原115  
0886-85-1151内406 Fax:0886-86-8176

神谷 隆信 (株)帝人バイオラボラトリーズ 東村山研究所  
〒355 埼玉県東村山市東平656-1

0493-24-5120 Fax:0493-24-5429

篠原 洋子 千葉大学薬学部 薬物学研究  
〒263 千葉県千葉市稲毛区弥生町1-33  
043-290-2920 Fax:043-290-2919

下口 幸夫 (株)帝人バイオラボラトリーズ 東村山研究所  
〒355 埼玉県東村山市東平656-1  
0493-24-5120 Fax:0493-24-5429

大丸 香 日本レダリー(株) 医薬研究所  
〒353 埼玉県志木市柏町1-6-34  
048-487-6625

田中 和彦 日本ヘキスト・マリオン・ルセル(株)  
研究開発本部 開発研究所 安全性研究室  
〒520-23 滋賀県野洲郡野洲町大篠原1658  
0775-88-2075 Fax:0775-86-4601

津田 徹 産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態生理  
助教授  
〒807  
福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1  
093-691-7466 Fax:093-691-4284

長井 大地 日本化薬(株) 創薬本部 安全性グループ  
研究員  
〒370-12  
群馬県高崎市岩鼻町239  
0273-46-7648 Fax:0273-46-8637

久田 茂 帝国臓器製薬(株) 安全性研究部  
主任研究員  
〒213 神奈川県川崎市高津区下作延1604  
044-812-861  
TI5S-HSD@ASAHI-NET.OR.JP

編集・発行：免疫毒性研究会

発行日：1997年4月5日

〒199-01 神奈川県津久井郡相模湖町寸沢嵐1091

帝京大学薬学部環境衛生学教室内

TEL. 0426-85-3753/2 FAX. 0426-85-3754

編集発行責任者： 名倉 宏

編集委員会： 香山不二雄、藤牧秀和、牧栄二

原稿送付先：E-mail : kayamaf@jichi.ac.jp