

ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会: The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 26 No.2(通巻 52 号) 2021. 12 月

— 目次 —

第 29 回日本免疫毒性学会学術年会(予告 1) …1
北海道医療大学 小島弘幸
第 28 回日本免疫毒性学会学術年会報告 ……2
岡山理科大学 手島玲子
第 28 回学術年会 年会賞 ……5
国立医薬品食品衛生研究所 青山道彦
第 28 回学術年会 学生・若手優秀発表賞 ……9
和歌山県立医科大学 加藤喬
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」24 ……12
北海道医療大学 窪田篤人
第 28 回学術年会でのアンケート結果 ……15
ImmunoTox Letter Digest ……18

第 29 回日本免疫毒性学会学術年会 (JSIT2022)(予告 1)

日本免疫毒性学会の第 29 回学術年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 : 2022 年 9 月 12 日(月)～ 13 日(火)
会 場 : ACU 札幌 (アスティ 45、16 階)
住 所 : 〒060-0004 札幌市中央区北 4 条西 5 丁目
アスティ 45、16F

アクセス : 空路 新千歳空港から JR で札幌駅下車
(約 35 分)、または直行便バスで札幌駅前下車
(約 60 分)、JR 札幌駅南口から徒歩 5 分
(詳細は ACU 札幌ホームページ
<https://www.acu-h.jp/sapporo/> を
ご覧ください)

テ — マ: 免疫毒性と疾患—新たな軌跡を描く—
内 容:

特別講演

1. 腸内細菌による免疫恒常性維持とその破綻
金井隆典先生(慶応義塾大学医学部消化器内科・教授)
2. Protecting public health from per- and polyfluoroalkyl substances: Focus on immunotoxicity.
Dr. Jamie C. DeWitt (Professor, Department of Pharmacology & Toxicology, East Carolina University)

シンポジウム(環境・免疫・疾患)

1. 無機ヒ素によるエピジェネティック修飾変化と妊娠期曝露の影響
鈴木武博先生(国立環境研究所 環境リスク・健康領域病態分子解析研究室)
2. 環境中微粒子がもたらす炎症性疾患とその制御
武村直紀先生(大阪大学大学院薬学研究科 生体応答制御学分野)
3. 寄生虫感染による自己免疫疾患の抑制メカニズム
～衛生仮説の科学的証明へ向けて～
下川周子先生(国立感染症研究所 寄生動物部)
4. がん病態が増悪する免疫チェックポイント阻害剤に対するアナフィラキシー:マウスモデルの解析から
畠山浩人先生(千葉大学大学院薬学研究院 臨床薬理学研究室)
5. 抗体薬物複合体の非標的細胞における毒性に関する研究
青山道彦先生(国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部)
6. バイオ医薬品の免疫毒性における Fc 受容体の関与
伊藤俊輔先生(中外製薬株式会社 安全性研究部)

教育講演

1. ワクチンの有効性と安全性の考え方:疫学の視点から
福島若葉先生(大阪市立大学大学院医学研究科・教授)
2. がんはどこまで防げるのか?
浅香正博先生(北海道医療大学・学長)

試験法ワークショップ(医薬品分子様式の多様化から見えてきた免疫毒性評価の課題)

1. T細胞依存性抗体産生(TDAR)評価の課題
高橋義博先生(株式会社新日本科学)
2. Cytokine release assay 評価の課題
伊藤志保先生(第一三共株式会社)
3. 抗体医薬の免疫毒性評価の課題
久保千代美先生(中外製薬株式会社)
4. 核酸・遺伝子治療薬の免疫毒性評価の課題
松村匠悟先生(アステラス製薬株式会社)
5. 総合討論

一般演題:口頭、ポスター両方の発表をうけつけ、学生・若手発表の部門も従来通り設ける予定。

賞 :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」を贈呈する予定です。

発表形式:口演・ポスターを予定しています。

演題募集期間:

2022年5月9日(月)～7月15日(金)(予定)

年 会 長 :小島弘幸

北海道医療大学薬学部衛生薬学講座・教授

事 務 局 :第29回日本免疫毒性学会学術年会事務局

〒061-0293 石狩郡当別町金沢1757番地

北海道医療大学薬学部衛生薬学講座

(環境衛生学)

電話 0133-23-1376、Fax 0133-23-1669

演題・参加登録問い合わせ先:

株式会社 コームラ

〒501-2517 岐阜県岐阜市三輪ふりんとびあ3

電話 058-229-5858、FAX 058-229-6001

E-mail、ホームページ:準備中(1月中旬を予定)

第28回日本免疫毒性学会学術年会報告

手島玲子 (岡山理科大学獣医学部食品衛生講座)

第28回日本免疫毒性学会学術年会は、2021年9月6日(土)、7日(日)の2日間にわたり、web学会という形で開催されました。当初は、岡山理科大学獣医学部今治キャンパス大講義棟で行う予定でしたが、コロナウイルス感染症の広がりが抑えられない状況が続いていたため、協議の末、6月上旬に通常開催は断念し、web学会として開催することを決定しました。Web開催は昨年につき2年目となりましたが、昨年同様、ポスターはオンデマンド配信で、口頭発表はライブ配信で行うという2つの配信方法を用いて対応しました。Web開催としたことによる、最終的な演題申込み数は昨年度までとあまり大きな差はなく、多くの皆様がたのご協力・ご支援をいただき、無事に年会を開催できましたことを心から感謝申し上げます。

日本免疫毒性学会は、免疫毒性に特化して、毒性学、衛生学、獣医学、薬学などを専門とする基礎研究者を中心とする学会で、近年メカニズムの解析が急速に進んできた自然免疫を学ぶこと、また自然免疫と獲得免疫の効率的かかわりが必須となる種々のワクチンの開発状況の把握及びその毒性評価が学問分野の垣根を超えて重要な課題となっていることから、「自然免疫と獲得免疫のかかわりと免疫毒性」をメインテーマとして開催いたしました。

本年の学術年会のシンポジウムでは、「種々のワクチンの開発状況と安全性評価」をテーマに押海裕之先生 (熊本大学大学院生命化学研究部) から「ワクチン副反応の個人差の原因となる micro RNA の同定」、幸義和先生 (HanaVax 株式会社) から「経鼻ワクチンの安全性」、佐々木永太先生 (国立感染症研究所) から「ゲノミクス技術を用いた安全かつ有効な新規ワクチンアジュバント」と題して講演いただき、それぞれの先生から、種々のワクチン開発の現状に加えて、バイオマーカーともなる新規の安全性評価手法についても言及いただき、理解を深める活発な議論がなされました。

学術年会の特別講演では、藤井眞一郎先生 (理化学研究所生命医科学研究センター) から「樹状細胞を利用した新しい免疫療法」と題して講演いただき、樹状細胞を標的とした新しいがん免疫療法の例が紹介されました。また、同じく特別講演として、SOT-ITSS と日本免疫毒性学会で行っている交流プログラムの関連で、J. Bussiere 博士 (Amgen 社) から、「Immunogenicity-related Toxicity」の演題でビデオ録画配信で、ADA (抗薬物抗体) の毒性評価の中での位置付けについて講演を行っていただきました。

学術年会の教育講演では、松本健治先生 (国立成育医療センター研究所) から「進化から見たアレルギー疾患の意義 (自然リンパ球(ILC-2)の役割も含めて)」の題目でアレルギー発症における自然免疫のかかわりについて講演が行われ、教育講演の2題目は、吉川泰弘 (岡山理科大学獣医学部学部長) 先生から、「新型コロナワクチンについて」の題目で、ホットな話題である新型コロナの感染の状況とワクチンの開発の現状について講演が行われました。

試験法ワークショップは、「*In vitro* 免疫毒性試験法の開発とガイダンス化に向けて」として、相場節也先生 (東北大学病院皮膚科)、藤田正晴先生 (富士フィルム安全性評価センター)、足利太可雄先生 (国立医薬品食品衛生研究所) に、免疫抑制及び皮膚感作性に関する *in vitro* 免疫毒性試験法の開発の状況と、OECD テストガイドラインへの収載またはガイダンス化に向けた状況について講演を行っていただきました。

一般発表は口頭発表 7 題、ポスター発表 15 題で、口頭発表は本学会の特徴である徹底的に討論するという伝統を守り若手セッション演題 8 題とともに一演題 15 分と十分な質疑応答を行えるように設定しました。なお、一般と若手あわせて 23 演題のポスター発表においては、事前に発表者から提出された pdf ファイルを 9 月 3 日~7 日の間、年会ホームページ内の Web サイトから閲覧、コメント投稿による質問並びに回答 (Q&A) を可能としてこちらも活発な討論が行えるよう配慮いたしました。

一般発表から選ばれる年会賞は、青山道彦先生 (国立医薬品食品衛生研究所) の「Fcγ receptor-dependent internalization and off-target cytotoxicity of antibody-drug conjugate aggregates」でした。学会・若手優秀発表賞には、加藤喬さん (和歌山県立医科大学先端医学研究所) が選ばれました。

また今年度の日本免疫毒性学会学会賞を受賞された野原恵子先生 (国立環境研究所) 及び奨励賞の立花雅史先生 (大阪大学大学院薬学研究科) の受賞講演も 2 日目に行われました。

今年の年会は、昨年に続いて web 開催となつてしまい、face to face の討議はできませんでしたが、ライブ配信、Q&A 付きのオンデマンド配信で、皆様のご協力のおかげで個々の演題に対

しての討議は活発に行うことができ、何とかバトンを次につなぐ役目を果たすことができました。また、今年は、若手の発表が充実していて、若手の学会員が力をつけてくれていることを頼もしく感じることができました。会の運営にあたりましては行き届かない面が多々あったことと思いますが、皆様のご協力で年会が開催できましたことに感謝を申し上げ、皆様方の今後のますますのご活躍を祈念して、ご報告とさせていただきます。



学会当日の岡山理科大今治キャンパスライブ配信会場の模様

第 28 回日本免疫毒性学会学術年会 年会賞

Fcγ receptor-dependent internalization and off-target cytotoxicity of antibody-drug conjugate aggregates

青山道彦 (国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部)

[背景・目的]

抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate: ADC) は、抗体医薬品に高い細胞傷害性を持つ低分子化合物を搭載することで、抗体による標的特異性と低分子化合物による高い薬理活性を併せ持つ次世代型抗体医薬品である。本邦においても既に 8 品目が承認されており、その大部分がこの 5 年以内に承認されているなど、近年、急速に実用化が進んでいる。一般に従来の化学療法よりも広い治療用量域を有する ADC であるが、ADC 特有の課題として疎水性の高い低分子化合物の搭載に伴う安定性の低下、凝集性の増加が挙げられる。バイオ医薬品において、タンパク質凝集体は免疫原性の増強につながり得る重要なリスク要因であるとされており¹、特に抗体凝集体は Fcγ 受容体 (FcγR) を介し、免疫細胞を活性化、細胞内に取り込まれることが知られている²。抗原依存的に標的細胞に取り込まれ、細胞内で低分子化合物が放出されるという ADC の作用機序を考えると、FcγR を介した非標的細胞への取込はオフターゲット毒性の発現につながり得ると考えられる。しかし、凝集体の形成が ADC のオフターゲット毒性に及ぼす影響は詳しく知られていない。そこで、本研究で我々は ADC の凝集が非標的細胞における ADC の毒性・細胞内移行性に与える影響を評価した。

[実験方法]

既承認の抗 HER2-ADC 製剤 2 品目 (T-DM1、T-DXd) を用い、攪拌処理 (600 rpm, 20h) あるいは熱処理 (90°C, 3 min) により、ADC 凝集体を作製した。ADC 凝集体の粒子径分布は定量レーザー回折・散乱 (quantitative laser diffraction: qLD) 法で測定した。未処理の ADC、ADC 凝集体、および ADC 凝集体を 0.45 μm フィルターでろ過した試料を複数種類の非標的細胞 (HER2 陰性細胞株) に添加し、37°C、3 日間培養後に WST-8 アッセイにより細胞傷害性を評価した。また、FcγR 発現レポーター細胞株を用い、作製した ADC 凝集体の FcγR 活性化能と細胞傷害性を評価した。さらに、FcγR に対する阻害抗体や FcγR 結合能を減弱させた ADC を用い、FcγR が ADC 凝集体の非標的細胞移行に及ぼす影響の評価を行った。

[結果]

1. ADC の凝集は ADC の非標的細胞傷害性を増強する

各 ADC 溶液に攪拌あるいは熱処理を加えることで、サイズ分布が異なる抗体凝集体が作製されたことを qLD 法で確認した。また、作製された凝集体はいずれも 0.45 μm フィルターでろ過することにより、除去された。未処理の ADC を標的細胞 (HER2 陽性細胞) 及び非標的細胞 (HER2

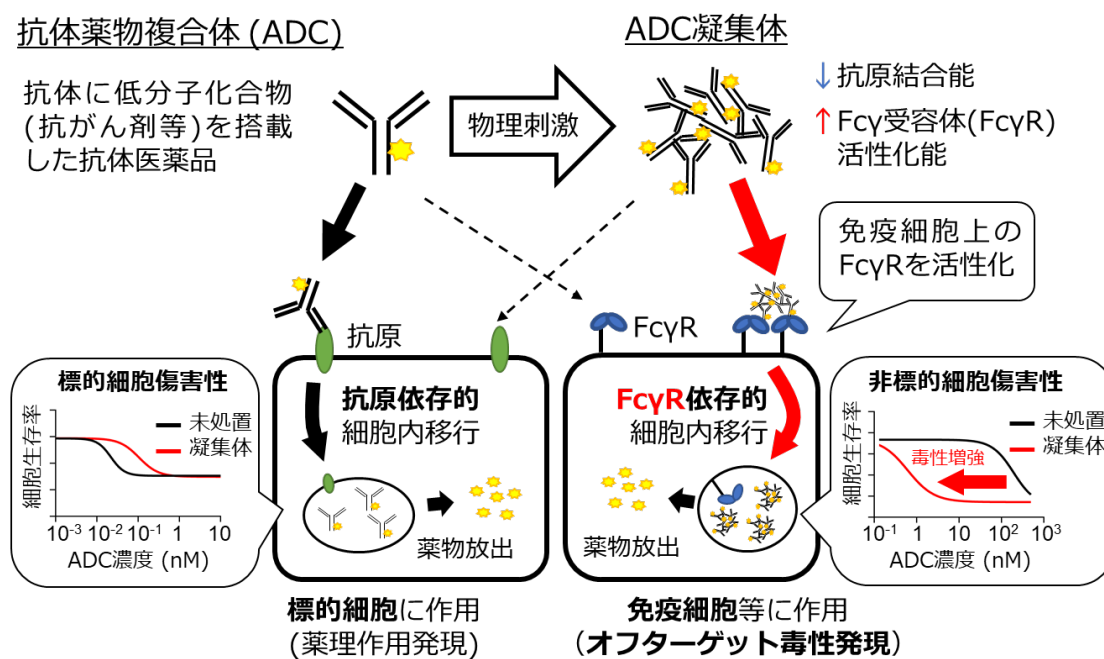
陰性細胞)に添加したところ、非標的細胞では標的細胞と比べ、非常に高濃度でのみ、細胞傷害性が認められた。一方で、ADC凝集体は、THP-1細胞(単球細胞株)やMEG01-S細胞(巨核芽球細胞株)などのいくつかの非標的細胞において、未処理のADCと比べ、顕著な細胞傷害性の増強が認められた。この非標的細胞における細胞傷害性の増強は0.45 μ mフィルターによるろ過で消失することから、フィルターにより除去されるADC凝集体が非標的細胞における細胞傷害性の増強に重要であることが示唆された。

2. ADC凝集体はFc γ Rを介した細胞内移行により、非標的細胞傷害性を増強する

THP-1細胞やMEG01-S細胞にはFc γ Rが発現していることから、次にFc γ Rの発現がADC凝集体の細胞傷害性に与える影響を評価した。これまでに我々はJurkat細胞にカルシウムシグナル応答性のレポーター遺伝子(NFAT-Luc)とFc γ Rを発現させたレポーター細胞株を樹立しており、抗原-抗体複合体などによるFc γ R活性化を評価可能であることを確認している³。そこで、本レポーター細胞株に各種ADC凝集体を添加し、ADC凝集体のFc γ R活性化能と細胞傷害性を評価した。その結果、ADCの種類(T-DM1、T-DXd)や凝集体の作製方法(攪拌・熱)によって、ADC凝集体のFc γ R活性化能が異なり、Fc γ R活性化能を有するADC凝集体は高い細胞傷害性を示す一方で、そのフィルターろ過試料やFc γ R活性化能を示さないADC凝集体は凝集前と同等以下の細胞傷害性を示した。さらに、蛍光標識したFc γ R活性化能の異なる抗体凝集体を用い、本レポーター細胞への細胞内移行を評価した結果、Fc γ R活性化能を有する抗体凝集体のみ、顕著な細胞内取込の促進が確認された。以上の結果から、ADC凝集体の非標的細胞傷害性の増強には、ADC凝集体のFc γ R活性化を介した細胞内取込の促進が重要であることが示唆された。そこで、Fc γ RIIIaに対する阻害抗体を用いて、Fc γ RIIIaへの抗体の結合を阻害した結果、未処理のADCやFc γ RIIIa活性化能のないADC凝集体の細胞傷害性や細胞内移行には影響しない一方で、Fc γ RIIIa活性化能をもつADC凝集体による細胞傷害性や細胞内移行の増強は抑制された。さらに、Fc領域に改変を加えてFc γ R結合能を減弱させた改変型抗体を用いて作製したADCでは、凝集体の形成に伴うFc γ R発現細胞における細胞傷害性の増強が抑制された。以上の結果から、ADCの凝集はFc γ Rの活性化を介し、免疫細胞などのFc γ R発現細胞へのADCの取込とオフターゲット毒性発現を誘導することが明らかとなった。

[まとめ]

本研究により、ADCの凝集は免疫原性のみならず、オフターゲット毒性発現のリスク要因であること、加えてFc γ RがADC凝集体のオフターゲット毒性の発現に重要な役割を果たしていることが示された。ADCの有害反応の多くは、従来の抗体医薬品と異なり、非標的組織/細胞において認められている。そのメカニズムとしては、ADCからの低分子化合物の遊離などが知られているが、今回の研究結果から凝集に伴うFc γ R活性化を介した免疫細胞への移行といった毒性発現機構が存在する可能性が示された(図)。



図; ADC凝集体によるオフターゲット毒性

一方で、ADC 及びその凝集体の非標的細胞移行に関しては不明な点が多く、免疫細胞以外の FcγR を発現しない細胞においても毒性発現が認められている。本研究でも、抗原及び FcγR に依存的でない細胞傷害性の亢進も確認されており、FcγR 以外の受容体の寄与も疑われることから、今後は抗体/ADC 凝集体の取込機構に関し、さらなる検討を実施する予定である。

[参考文献]

1. Moussa, E.M. *et al.* Immunogenicity of Therapeutic Protein Aggregates. *J Pharm Sci* 105, 417-430 (2016).
2. Nimmerjahn, F. & Ravetch, J.V. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol* 8, 34-47 (2008).
3. Tada, M., Ishii-Watabe, A., Suzuki, T. & Kawasaki, N. Development of a cell-based assay measuring the activation of FcγRIIIa for the characterization of therapeutic monoclonal antibodies. *PLoS One* 9, e95787 (2014).

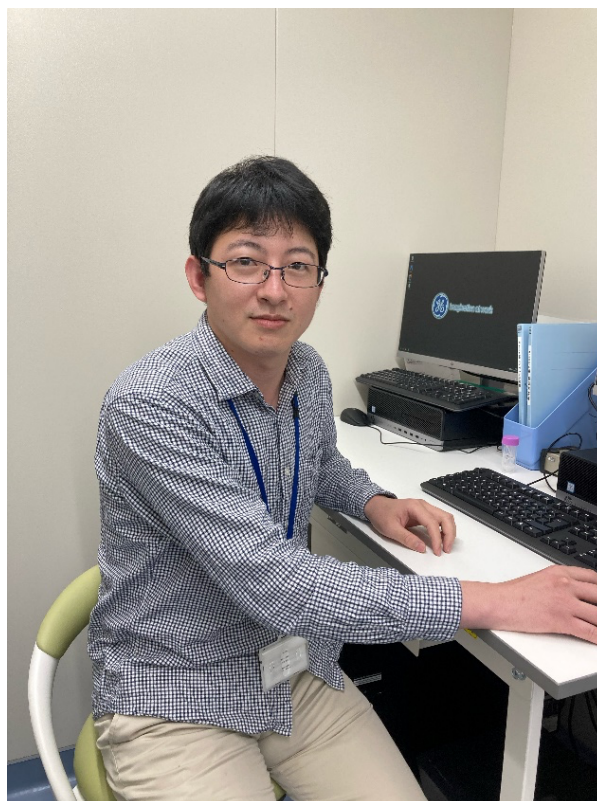
[謝辞]

この度は、第 28 回日本免疫毒性学会学術年会において年会賞をいただき大変光栄に感じております。年会長の手島玲子先生ならびに発表内容を評価頂きました選考委員の諸先生方に心より感謝申し上げます。免疫毒性の分野に関してまだまだ勉強中ですので、今後とも免疫毒性学会の先生方のご指導・ご鞭撻を頂戴いただければ幸いです。

本稿に関わる研究は、国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部にて実施されたものであり、石井明子部長、多田稔室長をはじめとする生物薬品部員の皆様に心よりお礼申し上げます。

[自己紹介]

大阪大学大学院薬学研究科 博士課程修了後 (博士【薬科学】)、2017 年 4 月に国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 研究員に着任。抗体医薬品を含むバイオ医薬品の品質特性解析および抗体医薬品による FcγR を介した細胞活性化機構の解明等を通じ、より安全かつ有効なバイオ医薬品の開発に貢献したいと考えて研究に取り組んでおります。趣味はキャンプ。



青山道彦先生

第 28 回日本免疫毒性学会学術年会 学生・若手優秀発表賞

自己炎症性疾患 COPA 症候群モデルマウスにおける I 型 IFN 症発症の分子基盤¹⁾

加藤喬 (和歌山県立医科大学大学院医学研究科 博士課程 2 年
生体調節機構研究部)

1. 背景

COPA 症候群は、COPA 遺伝子のバリエントを原因とする常染色体顕性 (優性) 遺伝性の自己炎症性疾患であり、間質性肺炎や関節炎などを呈する²⁾。COPA 遺伝子は Coatomer subunit α (COP α) と呼ばれるタンパク質をコードしており、COP α は輸送小胞 coat protein complex I (COPI) を構成するサブユニットとして、ゴルジ体から小胞体への、タンパク質の逆行輸送を担っている。COPA 症候群の患者では、COPA 遺伝子バリエントにより、逆行輸送が障害されると考えられているが、病態をきたす分子基盤についてはほとんどわかっていない。また、COPA 症候群患者の末梢血細胞では、I 型 IFN によって誘導される遺伝子群 (interferon-stimulated genes、ISGs) の発現が亢進している (I 型 IFN 症) が³⁾、COPA 遺伝子バリエントとの関連はよくわかっていない。

京都大学の井澤和司ら、聖隷浜松病院の松林正らは、COPA 症候群様の症状を示す患者から、COP α にアミノ酸置換を引き起こす、新規の COPA 遺伝子のヘテロバリエント (COPA V242G) を発見した。そこで我々は、このバリエントを導入した COPA 症候群モデルマウスを作成、解析することにより、その病態を来す分子基盤の一端を明らかにした。

2. 研究手法・結果

まず、CRISPR/Cas9 法により、COPA V242G をマウスに導入した。COPA V242G をヘテロで有するマウス (Copa^{V242G/+} マウス、COPA V242G マウス) の各臓器を組織学的に解析したところ、COPA 症候群の患者と類似した間質性肺炎の所見を認めた (図 1)。一方、関節・腎臓・肝臓な

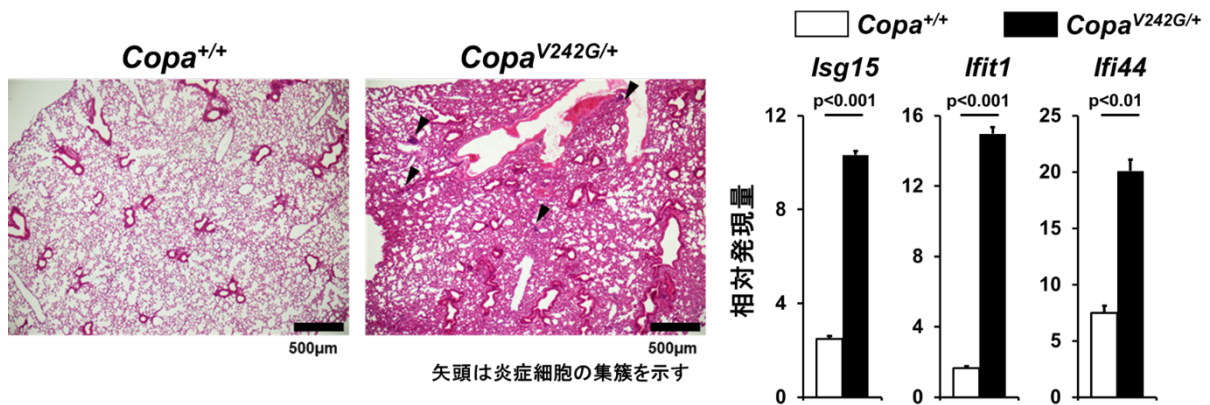


図1 COPA V242Gマウスにおける間質性肺炎とI型IFN症

ど他の臓器には組織学的な異常を認めなかった。続いて、マウスの脾臓細胞における ISGs の発現を解析した結果、COPA V242G マウスにおいては、野生型マウス (*Copa*^{+/+} マウス) に比較して、ISGs の発現が亢進していることが明らかになった (図 1)。このように、間質性肺炎と I 型 IFN 症を呈していることから、COPA V242G マウスは COPA 症候群の病態を反映するモデルマウスとして有用であると考えられた。

次に我々は、マウスの骨髄由来の樹状細胞を用いて、COPA V242G マウスにおける I 型 IFN の産生誘導能を解析した。COPA V242G マウスの骨髄由来樹状細胞は、野生型マウスと比較して、細胞質内の核酸センサーである STING への刺激による I 型 IFN 産生能が亢進していた (図 2)。

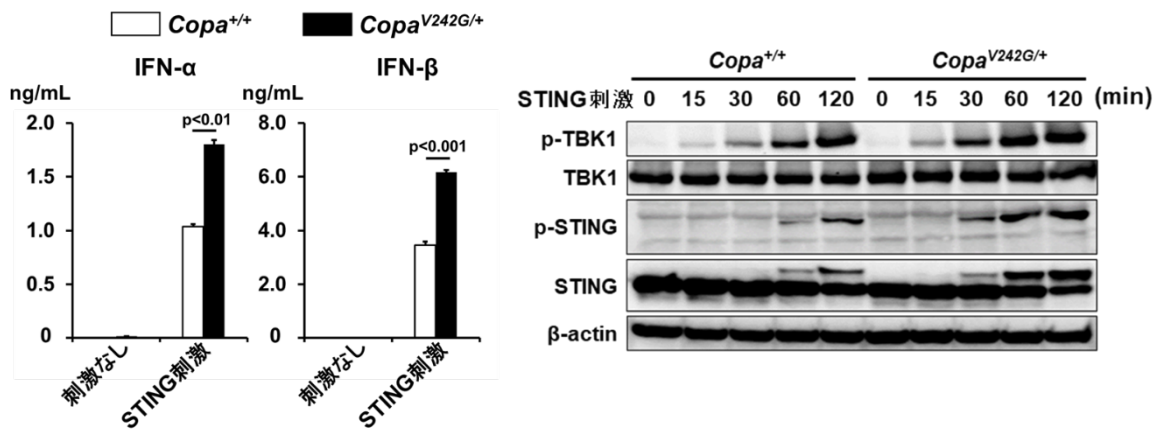


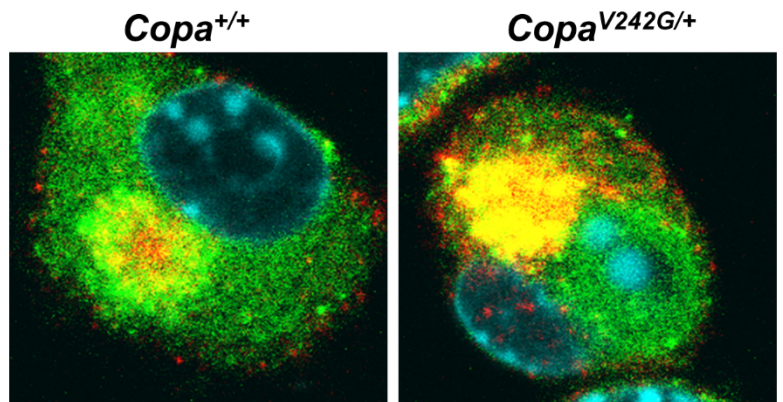
図2 COPA V242G マウス樹状細胞におけるI型IFNシグナルの活性化

次に、I 型 IFN 産生能が亢進する分子基盤の解析を行った。STING は、刺激を受けていない細胞の中では小胞体に局在していて、刺激を受けるとゴルジ体へ移動する。ゴルジ体へ移動した STING は、タンパク質リン酸化酵素 TBK1 を活性化する。TBK1 は、さらに転写因子 IRF3 をリン酸化することで I 型 IFN の産生を誘導するとともに、TBK1 自身および STING もリン酸化することで I 型 IFN の産生誘導をさらに促進する。

そこで我々は、COPA V242G マウスの骨髄由来樹状細胞における TBK1 および STING のリン酸化を解析したところ、

COPA V242G マウスの樹状細胞では、TBK1 および STING のリン酸化が亢進していた (図 2)。

さらに、STING 刺激を受けた後の STING の局在を蛍光顕微鏡で評価したところ、COPA V242G マウスの樹状細胞では、STING のゴルジ体への局在が増強していることが明らかになった (図 3)。



黄色の部分ゴルジ体に局在しているSTINGを示している
図3 COPA V242G マウス樹状細胞におけるSTINGの局在変化

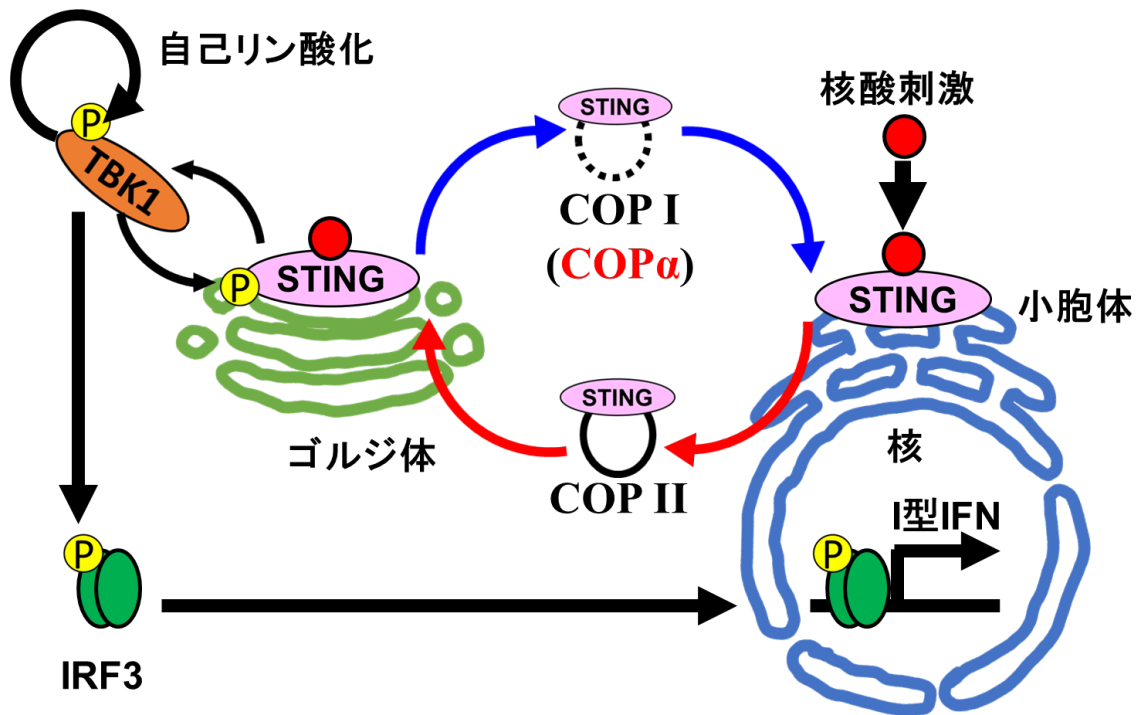


図4. 細胞内におけるSTINGの輸送とI型IFNの産生機構

3. 考察

本研究で、我々は COPA 症候群患者の病態を反映する新規のモデルマウスを樹立すると共に、そのマウスにおいて、間質性肺炎と I 型 IFN 症が発症すること、樹状細胞における I 型 IFN 産生が亢進すること、さらにその分子基盤として、STING シグナルが関与していることを明らかにした。COPA はゴルジ体から小胞体へのタンパク輸送に関与する分子であり、COPA 症候群患者ではバリエントによって輸送が障害され、STING のゴルジ体への局在が増強していると考えられる (図 4)。COPA 症候群患者の遺伝子バリエントの解析は国内外の複数のグループでも研究が行われており、現在注目されている分野である^{4,5,6)}。今後このマウスの更なる解析により、COPA 症候群の病態解明および STING や COPA を標的とした新しい制御剤の開発が進むことが期待される。

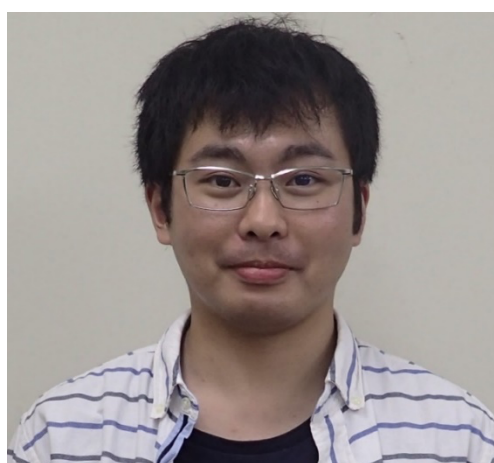
4. 謝辞

この度、私の研究発表を、学生・若手優秀発表賞に選出して頂きましたこと、謹んでお受けいたします。身に余る光栄であり、年会長の手島玲子先生ならびに審査員の先生方に深く感謝申し上げます。

最後になりますが、本研究においてご指導いただいた和歌山県立医科大学の改正恒康先生、佐々木泉先生に感謝申し上げます。また、患者の遺伝子解析にご尽力いただいた京都大学の井澤和司先生、聖隷浜松病院の松林正先生に厚く御礼申し上げます。

5. 参考文献

1. T. Kato *et al. Arthritis Rheumatol.* 2021; 73:2105-2115.
2. Watkin LB, *et al. Nat Genet.* 2015; 47:654-60.
3. Volpi S, *et al. Clin Immunol.* 2018; 187:33-6.
4. Mukai *et al. Nat Commun.* 2021; 12:61.
5. Lepelley *et al. J Exp Med* 2020; 217:e20200600.
6. Deng *et al. J Exp Med* 2020; 217:e20201045.



加藤喬先生

シリーズ「免疫毒性研究の若い力」24

「免疫毒性」と共に歩む

窪田篤人（北海道医療大学薬学部 衛生薬学講座環境衛生学研究室）

この度は日本免疫毒性学会 *ImmunoTox letter* へ執筆の機会を与えて頂きましたこと厚く御礼申し上げます。また、第28回日本免疫毒性学会年会において発表させて頂いた際は、多くの先生方より貴重なご助言を賜りました。重ねて、御礼申し上げます。浅学の身ではありますが「免疫毒性研究の若い力」となり得るよう微力を尽くして参る所存です。

私は 2014 年に日本薬科大学を卒業後、北海道大学大学院へ進学し、北大病院薬剤部を経て現職となりました。学部では、小腸パイエル板初代培養系を用いた天然物由来成分によるパイエル板由来 IgA の分泌変動について研究し、大学院では本テーマの範囲を小腸自然免疫に広げました。小腸陰窩底部には、抗菌ペプチドである α -defensin 5 などを産生する Paneth 細胞が存在します。パイエル板由来 IgA と α -defensin 5 は腸内細菌叢の維持に重要で、分泌低下による dysbiosis は炎症性腸疾患 (IBD) などのリスク因子となる事が知られています。私自身、IBD の 1 つである潰瘍性大腸炎 (UC) の患者であり、大学院のテーマは自身に対する免疫毒性を如何に制御するかという問いも含まれていました。そのため、食品成分による IgA、 α -defensin 5 の賦活作用や (Kubota *et al.*, *J. Ethnopharmacol.* 2018)、活性酸素種の抑制を介した免疫機能の維持 (Kubota *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.* 2018) に注力しておりました。

IBD は原因不明の炎症性疾患であり、本邦における患者数は増加の一途を辿っています。IBD が抱える問題として、病態を形成する機序が不明である事や根治療法が確立されていない点が挙げられます。こうした背景から、薬剤部在籍時には臨床のビックデータを利用した研究を開始し、現在も継続させています。それらの解析で注目した治療法に、IBD 治療のキードラッグでもある 5-アミノサリチル酸 (5-ASA) があります。5-ASA は複数の機序が報告されており、活性酸素種産生の抑制や PPAR γ の活性化、NF- κ B の抑制などが知られています。更に、5-ASA は芳香族炭化水素受容体 (AhR) を介して制御性 T 細胞 (Treg) を誘導することも示唆されており、当研究室では 5-ASA が AhR の直接的なリガンドとなるか高感度レポーター細胞株である DR-EcoScreen 細胞を用いて検討すると共に、*in silico* ドッキングシミュレーションによりリガンド結合部位との親和性を算出しました。その結果、5-ASA は高濃度において AhR のリガンドとなる事が示され、脾臓初代培養系に対し Treg 誘導能を有する事を報告しました (Kubota *et al. Pharmacology. in press*)。現在まで、5-ASA が臨床的に極めて高濃度で治療効果を示す事や分割投与ではなく単回投与において治療成績が良いことが報告されていましたが、その理由の 1 つに AhR のリガンドとして機能する濃度が高いことが関係していると考えております。

これと同様に、IBD で汎用される治療法に完全消化態栄養を製剤化した成分栄養 (ED) 療法についても詳細な検討を行っています。ED 療法は、炎症によって傷ついた粘膜を保護し腸管機能への負担を軽減するため経験的に用いられてきました。特に、1 日の摂取カロリーの半分を ED で摂取するハーフ ED 療法は患者の忍容性も高く、IBD による累積手術率を低下させることから臨床的に重要視されている治療法であり、抗炎症作用も有するのではないかと指摘されてきました。そこで我々は、ED 療法に含まれる成分及びその腸内細菌叢代謝産物に注目し、抗炎症作用を有するか DSS 誘導性大腸炎モデルを使用して検討を行いました。その結果、ED 療法に含まれる成分の代謝産物のうち数種類が AhR リガンドとして機能することや、ED 療法を施行したマウスの脾臓 Treg が誘導されることを見出しました。更に、有効成分を強化した ED 療法が DSS 誘導性大腸炎を有意に抑制することも見出したことから、現在は代謝産物の輸送機構にも注目し検討を重ねています。

AhR は諸先生方ご存じの通り、ダイオキシン類である TCDD の毒性発現にも関与する受容体です。TCDD は Treg を誘導する一方、同様に AhR のリガンドである FICZ は Th17 を誘導するなど、免疫に与える影響について詳細なメカニズムは不明な部分があるのも事実で、新規治療標的として創薬に活用するには課題が残されています。一方、5-ASA や ED 療法のように既存治療として安全性が確立されたものは、ドラッグデリバリーシステムの活用などで局所的に薬剤の濃度を上げる事も可能であることから安全面に配慮しつつ AhR を治療標的として有効活用できると考えます。こうした点を踏まえ、当研究室では 5-ASA や ED と TCDD を添加した T 細胞様培養株の遺伝子変動を解析することで、毒性に関連する遺伝子群と有効性に関わるメカニズムを詳細に解析する事も並行して行っています。現在、1000 を超える遺伝子群が変動する事が分かり、5-ASA と TCDD で共通する遺伝子変動は全体の 1 割程度に過ぎないことが明らかとなりました。今後は、AhR を標的とした既存治療の改変やドラッグリポジショニングを通じて免疫毒性の制御法を確立し、少しでも臨床に有用な基礎的エビデンスの構築に努めて参りたいと考えています。

IBD は AYA 世代 (15~39 歳) に発症することが多く、様々なライフイベントに障害となります。こうした問題点に対して、基礎・臨床の両面から課題解決に向けて研究を進めていく事で、自分自身に牙をむいた免疫毒性と末永く付き合っていくと共に本疾患と戦う多くの患者さんに寄り添っていきたいと思います。上記の研究に取り組むに当たり、多くのご助言及び指導を頂いた小島弘幸教授、寺崎将准教授。診療時、常に研究にもお心配り下さる前本篤男先生、更に本学会においてご助言、ご指導を頂いた諸先生方に厚く御礼を申し上げますと共に、最後までお読み頂いた皆様へ重ねて感謝申し上げます。今後ともご指導、ご鞭撻のほど宜しくお願い致します。



窪田篤人先生

第 28 回学術大会でのアンケート結果

学術・編集委員会

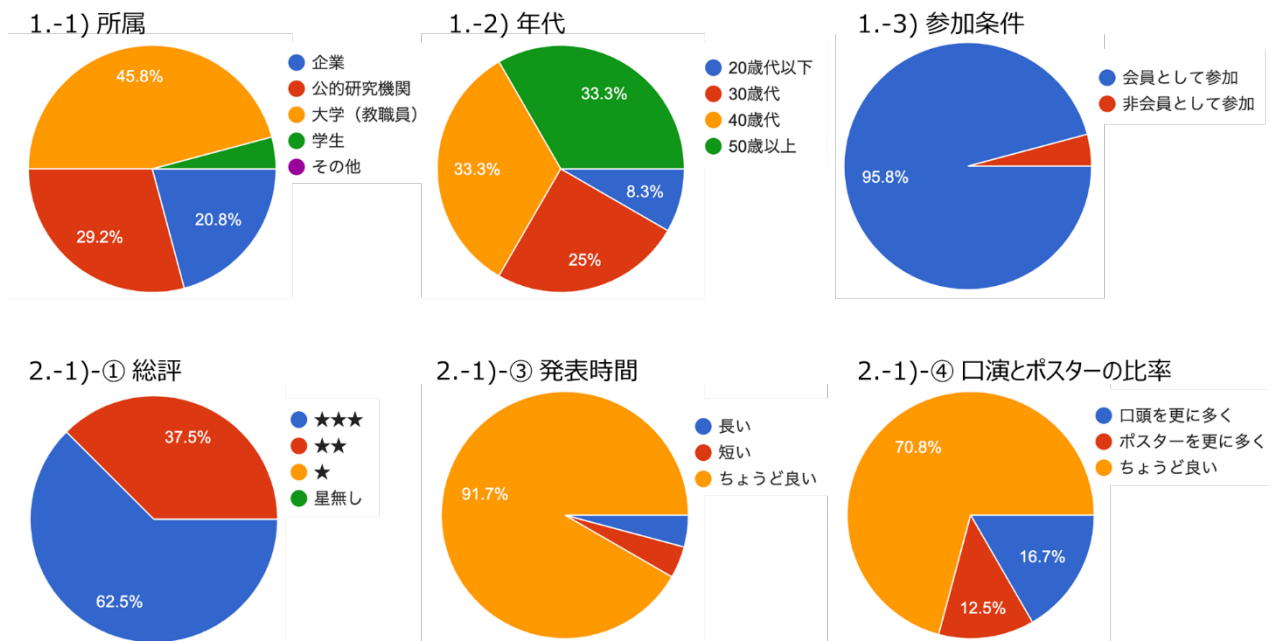
去る 2021 年 9 月 6 日から 7 日に、新型コロナウイルス感染拡大防止のため Web 形式として開催された学術年会期間中および年会後に参加者へ下記内容のアンケートを行い 24 件の回答を頂きました。有り難うございました。集計結果を纏めましたので御報告申し上げます。選択式質問への回答をグラフ化し、今号の ImmunoTox Letter に掲載します。記述式質問への回答は分類し一覧表として別途纏めました。そちらを含む全回答結果は学会 HP の学術年会のページ内の第 28 回学術年会欄に掲載いたしますので、併せて是非ご覧ください。

★ アンケートの内容 ★

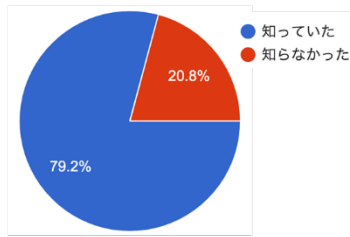
1. ご所属、年代、参加条件（会員/非会員として）について
 - 1) ご所属について
 - 2) ご年代について
 - 3) 参加条件について
 2. 日本免疫毒性学会学術大会について
 - 1) 今回（第 28 回, 2021 年）の学術大会について伺います。
 - ① 初の web 開催となりましたが、総評はいかがだったでしょうか。
 - ②-a 興味をもたれた講演やセッションはどれでしょうか？
 - ②-b 上記セッション上記セッション（シンポジウム・試験法ワークショップ・学生若手・一般口演・一般ポスター）の中で特に興味を持たれた演題について聞かせてください。【記述式】
 - ③ 発表時間はいかがでしたか？
 - ④ 口頭とポスターの比率（バランス）はどうでしたか？
 - ⑤ その他ご感想等ありましたら御願います。【記述式】
 - 2) 入会初年度年会費無料制度、Web 学会のあり方、次回以降の学術大会について、テーマなど
 - ①-a 「非会員の入会初年度年会費無料制度」についてご存じでしょうか？
 - ①-b 「非会員の入会初年度年会費無料制度」について要望はありますか？
 - ② 学術年会 Web 開催の今後のあり方について、今後取り上げてほしいテーマ、若手セッションのあり方、バナー広告主からの情報（事務局送信メール文末の JSIT BLINC News）への興味、その他ご意見等ありましたらご記入下さい。【記述式】
 3. 日本免疫毒性学会の今後の活動や方向性等について、ご意見やご提案等ありましたら、ご記入ください。【記述式】
 4. ImmunoTox Letter (6 月と 12 月の年に 2 回発行している学会誌; 日本版と英語版があり、それぞれの pdf 版を学会 HP に掲載中) について、ご意見、ご提案等ありましたらご記入ください。【記述式】
-

昨年につづき 2021 年も Web 開催となり、アンケートは全て Google フォームから回答を受け取りました。総評は 6 割以上が★3 つであり、残りも★2 つと好評であることが分かります。興味を持った講演やセッションでは、教育講演 1 が飛び抜けて高く、最も好評だったことが分かります。また、次点が一般演題（口頭発表）であったこと、および他のセッションも様々に興味を持たれた回答が多かったことは、学術年会在広く参加者に好評であった証左といえます。発表時間は 9 割がちょうど良いと回答し、高い満足度であることが分かります。但し、講演とポスターの比率について、一層の工夫の必要性を求める声も聞こえます。非会員の入会初年度年会費無料制度については、8 割で認知されており、要望も少なく、多くが満足していることから、今後は現行制度を一層広報していくことが重要であると分かります。2021 年学術年会对するその他の質問の記述式回答には、ポスターの印刷や、ポスターセッション質疑内容の閲覧期間の延長の希望があり、今後の検討課題でしょう。一方で、洗練された WEB 学会、発表の質の向上が素晴らしい、賞賛の声も聞かれています。また、学会の今後の活動や方向性については、他学会や企業研究者との交流促進、新たな入会キャンペーン、などの意見がありました。ImmunoTox Letter 誌へも、社会への発信となる内容や、学術性について、一層の取り組みを求める声が寄せられました。それらの声を広く取り上げ、全ての面で改善していくことが、本学会の一層の発展に繋がることと思います。

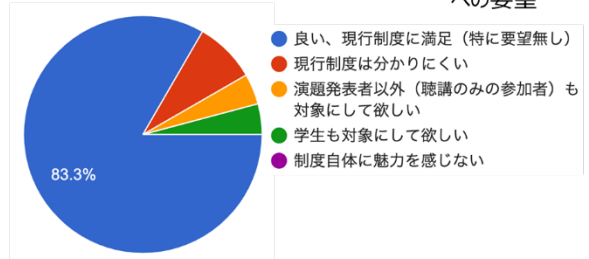
(Y・N 記)



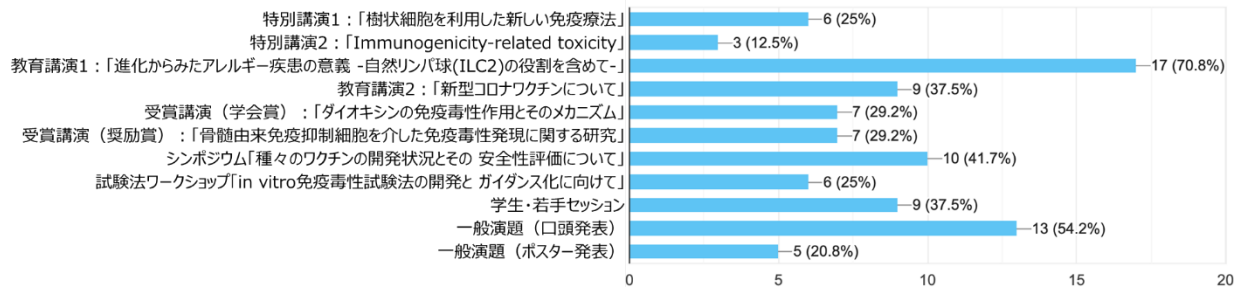
2.-2)-①-a「非会員の入会初年度年会費無料制度」の認知度



2.-2)-①-b「非会員の入会初年度年会費無料制度」への要望



2.-1)-②-a 興味を持った講演やセッション（複数回答）



編集後記

朝晩の冷え込みが厳しくなってきましたが、皆様いかがお過ごしでしょうか。第28回学術年会は、2021年9月6日から2日間に亘り開催されました。2年連続のWeb開催となりましたが、年会長の手島先生及び関係者の皆様の多大なるご尽力により、現地開催と変わらぬ、温かくも活発な雰囲気を終始感じ取ることができましたし、それがアンケート結果に反映されているように思います。Web開催にもすっかり慣れ、気軽に参加できる利便性を享受しているところですが、私個人としては、オン（年会）とオフ（日常業務）の切り替えが難しく、当日なかなかサイエンスに没頭できないという問題にも直面しています。第29回学術年会は、小島先生を年会長として札幌で開催されます。COVID-19の影響が無事止むことを祈りつつ、この個人的問題を解決すべく、現地で皆様と集うことを今から楽しみにしているところです。(T・S 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、
姫野誠一郎

原稿送付先：tennenunagi108@gmail.com