

ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会: The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 28 No.1 (通巻 55 号) 2023. 6 月

— 目次 —

第 30 回日本免疫毒性学会学術年会(予告2) …1	国立医薬品食品衛生研究所 中村 亮介
第 12 回(2022 年度)日本免疫毒性学会学会賞 …3	昭和大学 姫野 誠一郎
第 12 回(2022 年度)日本免疫毒性学会奨励賞 …5	北海道大学大学院薬学研究院 室本 竜太
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」26 ……………8	残留農薬研究所 田食 里沙子
ナッシュビルでの SOT 年次総会ならびに ITSS への 参加報告 ……………12	国立医薬品食品衛生研究所 足利 太可雄
免疫毒性評価に関するアンケート調査 ……………16	試験法委員会
ImmunoTox Letter Digest …………… 18	

第 30 回日本免疫毒性学会学術年会 (JSIT2023) (予告 2)

日本免疫毒性学会の第 30 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。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://www.jsit2023.jp>)をご覧ください。

期 日: 2023 年 9 月 11 日(月)~13 日(水)
(9 月 13 日は公開シンポジウムのみ)

S 会 場 : Shimadzu Tokyo Innovation Plaza
住 所 : 〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-40

<https://www.shimadzu.co.jp/aboutus/comp/any/access/tonomachi.html>

L 会 場 : 川崎生命科学・環境研究センター(LiSE)
住 所 : 〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-13

<https://kawasaki-lise.jp/access.php>

R 会 場 : TREX Kawasaki River Café
住 所 : 〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-11

アクセス: JR 川崎駅から臨港バス(約 30 分)、または京急大師線小島新田駅下車(約 15 分)から徒歩(約 12 分)、京急空港線/東京モノレール天空橋駅から臨港バス(約 10 分)、羽田空港第 1・第 2 ターミナルからタクシー(約 10 分)、羽田空港第 3 ターミナルから徒歩(約 30 分)

テーマ: 社会に求められる新たな免疫毒性研究
内 容:

● 特別講演

1. 日本におけるワクチン開発: SCARDA の取り組み
古賀淳一先生(AMED 先進的研究開発戦略センター(SCARDA)・プロボスト)
2. SOT ITSS 招待後援: Immunotoxicity Assessment Using Bone Marrow-Liver-Thymus (BLT) Immune Humanized Mice (TBD)
Kristina E. Howard 先生(米国 FDA、Web 参加予定)

● 30 周年記念講演「免疫毒性学の継往開来」

1. 免疫毒性学の黎明期 ~毒性発現標的としての免疫機構と環境因子による免疫変容~
吉田貴彦先生(第 4 代理事長)
2. ICH S8 ガイドラインの意義と新たな課題
中村和希先生(第 5 代理事長)

● シンポジウム

「新規モダリティ医薬品・ワクチン開発における免疫毒性」

1. イントロダクション
石井明子先生(国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部)
2. AAV ベクター製品の免疫毒性評価の課題
松村匠悟先生(アステラス製薬 開発研究)
3. CAR-T 細胞製品の非臨床評価~免疫毒性を中心に~
藤原由佳理先生(ノバルティスファーマ 探索開発部)
4. 核酸医薬品の免疫毒性
永山裕子先生(エーザイバイオファーマシューティカル・アセスメント機能ユニット)
5. 新規モダリティワクチンの理解に必要な免疫研究
高橋宜聖先生(国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター)

● 学会賞受賞講演

生殖免疫毒性という新たな概念の確立

中村和市先生(北里大学獣医学部(研究がなされた機関))

● 学会奨励賞受賞講演

金属アレルギーの発症メカニズムと予防・治療法に関する研究

黒石智誠先生(東北大学大学院歯学研究科 口腔分子制御学分野)

● 教育講演

重症薬疹における細胞死メカニズム

阿部理一郎先生(新潟大学大学院・教授)

● 試験法ワークショップ

「ヒト免疫系を模した評価モデルの現状と将来展望」

1. HLAトランスジェニックマウスを活用した薬物毒性研究の現状と展望

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. ヒト化マウスやゲノミクス技術を用いたワクチンアジュバントの安全性評価

佐々木永太先生(国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター)

3. ヒト免疫組織・臓器構築の試みと免疫研究への応用(Review)

渡邊武先生(京都大学医生物学研究所 再生免疫学)

4. 老化促進モデルマウス(SAM)の老化病態に関わる免疫学的特徴 ~高齢者免疫毒性評価モデルとしての意義~

西村泰光先生(川崎医科大学 衛生学)

5. 総合討論

● 公開シンポジウム(参加費無料)

「環境中化学物質の免疫毒性リスク評価」

1. 環境から曝露される化学物質の健康リスク評価

青木康展先生(国立環境研究所名誉研究員)

2. 医薬部外品及び食品中化学物質のリスク評価

手島玲子先生(岡山理科大学獣医学部)

3. 疫学研究からみた化学物質とアレルギー疾患の関係
山本貴和子先生(国立成育医療研究センターアレルギーセンター、同センター研究所エコチル調査研究部)

4. 免疫毒性に基づく化学物質の健康有害性とリスク評価

小池英子先生(国立環境研究所環境リスク・健康領域)

5. 総合討論

一般演題: 口頭、ポスター両方の発表を受け付け、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: 2023年6月1日(木)~7月4日(火)(予定)

年会長: 中村亮介(国立医薬品食品衛生研究所)

事務局: 第30回日本免疫毒性学会学術年会事務局

〒210-9501 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部内

電話 044-270-6626、Fax 044-270-6627

E-mail jsit2023@nihs.go.jp

ホームページ: <https://www.jsit2023.jp/>

参加登録問い合わせ先: 株式会社 コームラ

〒501-2517 岐阜県岐阜市三輪ぷりんとびあ3

電話 058-229-5858、FAX 058-229-6001

E-mail jsit2023@kohmura.co.jp

演題申込締め切り日: 2023年7月4日(火)(予定)

事前参加登録締め切り日: 2023年7月31日(月)

(予定)

参加費:

一般会員 事前登録7,000円(当日9,000円)

学生会員 事前登録3,000円(当日5,000円)

非会員 事前登録9,000円(当日11,000円)

その他、新会員、協賛・後援学会会員割引がありますので詳しくは学術年会ホームページをご覧ください。

懇親会: TRES Kawasaki River Cafe(R会場)

2023年9月11日(月)18時~(予定)

<https://www.trex.style/>

一般(会員・非会員) 事前7,000円(当日9,000円)

学生(会員・非会員)、若手優秀発表賞応募者 事前

1,000円(当日1,000円)

第 12 回（2022 年度）日本免疫毒性学会学会賞

ヒ素曝露による健康被害における免疫機能の攪乱

姫野誠一郎（昭和大学薬学部・客員教授）

現在、ヒ素はアジアや中南米を中心に世界各地で地下水を汚染する環境汚染物質として問題を起こしている。ヒ素中毒の症状として、皮膚の角化症などの皮膚障害、皮膚がん、肝臓がんなどがよく知られている。しかし、世界各地のヒ素汚染地域で心血管系疾患による死亡率が上昇し、高血圧や糖尿病の増加も懸念されている。私は 2009 年以来、バングラデシュの Rajshahi 大学の Hossain 博士との共同研究を開始し、ヒ素汚染地域における健康影響、特に高血圧、動脈硬化、糖尿病などの一般疾患に及ぼすヒ素の影響を 14 年間にわたって検討してきた。これらの研究成果についてはすでにいくつかの学術誌に総説としてまとめた^{1, 2)}。

バングラデシュのヒ素汚染地域の村を Hossain 博士と訪問していた際、息苦しそうにしている村人を何人も目にした。チリのヒ素汚染地域においても、ヒ素曝露によって呼吸器症状が起こるとの報告はあったが、それが喘息なのか COPD なのかは不明であった。Hossain 博士が国立環境研究所の野原恵子先生の研究室に短期滞在していた際、野原先生から Hi-checker という超小型ながら FEV1、FEV6 などの呼吸機能を検査できる野外調査に適した装置の存在を教えられた。これを用いて、800 名以上の対象者の呼吸機能検査を行い、気道閉塞の有無を調べた。喘息と COPD の区別は臨床的にも難しい点があるが、気道閉塞を示した約 100 名のうち、70 名が気管支拡張剤の投与によって呼吸機能が一定程度回復する可逆性気道閉塞（reversible airway obstruction, RAO）を示した。RAO は喘息の特徴の一つである。対象者のヒ素曝露レベルを飲料水、毛髪、爪のヒ素濃度に基づいて Low, Medium, High に分けると、RAO のオッズ比（Low = 対照地域での頻度を 1 として）は Medium で 1.76、High で 3.81 であった。また、聞き取り調査により喘息の主要症状である咳、喘鳴、胸の圧迫感、息切れの 4 症状の有無を調べた結果、4 症状すべてを示した者の頻度のオッズ比は、Medium で 2.04、High で 3.69 であった。これらの結果はヒ素曝露によって喘息が増加することを明確に示した初めての報告となった³⁾。

RAO を示した患者の血清中 IgE 濃度は対照者の約 2 倍だったことから、アレルギー性喘息が示唆された。ヒ素はアレルゲンとはならないので、ヒ素が免疫系に影響を及ぼしてアレルギー性喘息への感受性を高めているのではないかと考えた。そこで、対象者の血清中の Th1/Th2 サイトカイン濃度を測定した。その結果、ヒ素汚染地域の住民の血清中 IFN- γ 、TNF- α レベルはほとんど上昇していなかったが、IL-4、IL-5、IL-13 濃度は対照地域住民より有意に高かった。さらに、Th2 サイトカインの活性化に関与する cotaxin 濃度もヒ素汚染地域で高い値を示した⁴⁾。すなわち、ヒ素曝露によって Th2 優位な状態が起こっていた。近年、IL-4、IL-5、IL-13 の増加に Th2 リンパ球のみならず自然免疫も関与していることが明らかにされ、アレルギー性喘息の病態は両者を合わせた 2 型免疫反応であるとの考え方が主流となっている。我々も 2 型自然免疫リンパ

球 ILC2 の活性化に関与する IL-33 がヒ素汚染レベルに応じて増加していることを観察しているが、さらに詳細な検討が必要である。

Periostin は IL-4、IL-13 によって活性化され、炎症の促進、気道リモデリングに関与しており、臨床的に喘息のマーカーとして用いられている。ヒ素汚染地域の住民において、ヒ素汚染レベルに応じて血清中 periostin 濃度が上昇し、その上昇程度は IL-4、IL-5、IL-13、eotaxin と関連していた⁵⁾。Periostin は、喘息だけでなくアトピー性皮膚炎などアレルギー性疾患全般に関与している。興味深いことに、我々の調査地域において、ヒ素中毒による角化症などの皮膚症状が初期段階の患者に比べて高度に進展した患者では血清中 periostin 濃度がより高くなっていた⁶⁾。

喘息だけでなく、ヒ素中毒によって起こる多様な症状に免疫応答の攪乱が関わっていると考えられる。上述の皮膚症状の悪化への皮膚免疫の関与、多臓器での発がんにおける腫瘍免疫の関与、小児の感染症増加における感染免疫の関与など、ヒ素毒性と免疫能との関係について解決すべき課題がまだまだ多く残されている。今後、ヒ素による免疫応答の攪乱機構について、野外研究と実験研究の成果を融合していくことにより、さらなる研究の発展が望まれる。

謝辞： 学会賞の受賞にあたり、推薦者の角大悟教授、選考委員の先生方、ならびに日本免疫毒性学会の関係者に深く感謝いたします。この研究は、Rajshahi 大学と徳島文理大学薬学部との共同研究として実施されたものであり、両研究室のスタッフ、学生に心から感謝します。

引用文献：

- 1) Himeno S. & Hossain K. *Metallomics Res.* 1, Rev.31-46, 2021.
- 2) 姫野誠一郎. *医学のあゆみ.* 285, 123-126, 2023.
- 3) Siddique A.E. et al., *Chemosphere.* 246, 125790, 2020.
- 4) Rahman A. et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 420, 115532, 2021.
- 5) Tony S.R. et al., *Chemosphere.* 298, 134277, 2022.
- 6) Khatun M. et al., *PLoS One* 18, e0279893. 2023.



Bangladesh Rajshahi 大学の Hossain 研究室にて

第 12 回 (2022 年度) 日本免疫毒性学会 奨励賞

mRNA 安定性制御機構を介する免疫毒性の研究

室本竜太 (北海道大学大学院薬学研究院 衛生化学研究室)

このような名誉ある 2022 年度日本免疫毒性学会奨励賞を受賞させていただき、大変光栄に存じます。選考委員の先生方ならびに推薦して下さった北海道大医療大学小島弘幸先生、また、これまでご指導いただいた諸先生方に心より感謝申し上げます。

私はサイトカインシグナル伝達の制御機構、特に JAK ファミリーキナーゼである Tyk2 と転写因子 STAT3 が関わるシグナル伝達経路の機能や調節機構解析に携わってきました。Tyk2 欠損マウスは IFN- γ 産生を促進する IL-12 シグナルや IL-17 産生を促進する IL-23 シグナルが Tyk2 欠損により障害されることで T 細胞を介する炎症が減弱する性質があり、野生型マウスに比べて遅延型過敏症、乾癬、炎症性腸疾患、関節炎などの Th1 型および Th17 型免疫疾患のモデル病態が抑制されることが私たちの研究を含む国内外の研究から判明してきました。近年、Tyk2 選択的阻害薬が皮膚疾患の乾癬の治療薬として上市された話題などもあり、Tyk2 が免疫疾患の治療標的として重要であると証明されてきています。一方、サイトカイン受容体下流で活性化されるシグナル伝達経路は受容体によって異なりいわゆる JAK-STAT 経路を直接的に利用しないサイトカインもあります。好中球主体の生体防御応答を活性化させ真菌や細菌の排除に役割を持つ炎症性サイトカイン IL-17 はそのようなものの一つであり、近年興味を持って研究を進めております。この度の受賞課題「mRNA 安定性制御機構を介する免疫毒性の研究」はその IL-17 応答に関するもので以下に内容を簡単に紹介させていただきます。尚、本稿で特に区別せず「IL-17」と記載する場合は IL-17 ファミリー分子 (IL-17A~E) の IL-17A を指すものとさせていただきます。

IL-17 応答機構解明は真菌感染防御や自己免疫病態形成に対する理解を深めることにつながると考えられます。IL-17 受容体を発現し作用標的となる細胞は免疫細胞以外も含め広範な種類にわたりますが、まず私達は乾癬の病態形成に関わるケラチノサイトの IL-17 応答を研究題材に IL-17 特有のシグナル伝達経路を同定するためのマイクロアレイ解析を行いました。乾癬患者の病変部においてはケラチノサイトは様々な炎症因子が同時に高産生される、複雑なサイトカイン環境に置かれております。解析に際しそのような環境をディッシュ内で模倣するために、乾癬への関与が強く示唆されていた 6 種類の炎症性サイトカイン (IL-17A, TNF- α , IFN- γ , IL-17C, IL-22, IL-36 γ) のミックスを添加した培地でケラチノサイトを培養しました。同時に、6 種ミックスから各々のサイトカイン 1 種ずつをそれぞれ除いた 5 種ミックスで刺激した細胞も調製しました。6 種ミックスと 5 種ミックスでの遺伝子発現パターンをマイクロアレイ解析で比較しその差異を見ることで、取り除いたそれぞれのサイトカインに依存性高く発現変動する遺伝子がわかります。このような実験から、他のサイトカインではなく IL-17 によって特に誘導されるタンパク質として I κ B ζ を同定しました。RT-

qPCR 法などでの解析から I κ B ζ は刺激後早期に、他の IL-17 応答性遺伝子よりも先行して誘導されることがわかりました。また、時間的に遅れて発現誘導される遺伝子群は I κ B ζ 依存的に誘導されることが観察されたことから、I κ B ζ が IL-17 によって誘導されるとともに、IL-17 応答自体に役割を持つことを示しました (*Int Immunol.*, 2016)。当時、国外での全ゲノム関連解析 (GWAS) によって I κ B ζ 遺伝子座近傍の一塩基多形が乾癬の感受性に関わると同定されました。また I κ B ζ 欠損マウスの解析からマウスでの乾癬モデルの発症に I κ B ζ が必須であることも海外のグループから報告されました。これらの知見も含めて乾癬病態形成における「IL-17-I κ B ζ 軸」の役割が認識されるようになり国内外で研究が進められています。

次に私は上述の速やかな I κ B ζ 発現誘導を説明づける機構が IL-17 応答の本質の部分として重要であると考え解析を進めました。I κ B ζ 誘導機構解析では、① I κ B ζ 遺伝子プロモーター活性化までの段階と、② 転写で生じる mRNA に対する安定性制御の段階 (転写後制御) を区別して検出するために、それぞれの応答をルシフェラーゼの発光計測で評価できるレポーターを培養細胞に導入し解析しました。実験結果から、IL-17 刺激は I κ B ζ mRNA を② 転写後の段階で増加させる (mRNA を安定化させる) 活性をもつことがわかりました。このような mRNA 安定化活性は TNF- α や IFN- γ などには認められず、IL-17 に特徴的な作用であることもわかりました。さらに、IL-17 による mRNA 安定化作用の機序としては、特定の特徴のある一群の mRNA を分解する RNase である Regnase-1 が IL-17 刺激後速やかに機能阻害されることが本体であるとわかりました (*ImmunoHorizons*, 2019)。一方、I κ B ζ 誘導における① 遺伝子プロモーター活性化までの段階においては Tyk2-STAT3 経路が役割をもっていることを併せて見出しました。また、STAT3 は他の転写因子 C/EBP β と協調して I κ B ζ 転写誘導を担うこと、ならびにそれらの働きは STAT ファミリーの別のメンバーである STAT1 による負の制御を受けることも見出しました (*Biochem Biophys Res Commun*, 2022)。これらの結果から、I κ B ζ 誘導機構における① 転写まで、と② 転写後、の各段階は異なるシグナル伝達系で制御されることが判明し、また、特に IL-17 による②転写後制御が「速やかな I κ B ζ 誘導」と対応付けられることが示唆されました。

さて、IL-17 シグナル特有の「mRNA 安定化作用」を阻害できれば IL-17 誘導性炎症を抑制する手段の一つになりうると考えられます。私たちは IL-17 の mRNA 安定化作用を抑制する化合物としてフマル酸ジメチルを同定しました (*Biochem Biophys Res Commun*, 2020)。研究当時、IL-17 による mRNA 安定化作用は、Regnase-1 の翻訳後修飾 (リン酸化) を引き金にして起こることが他研究グループによる先行研究で提唱されたところでした。私達は IL-17 刺激時の Regnase-1 リン酸化が、フマル酸ジメチルによって抑制されることを見出しました。フマル酸ジメチル処理細胞では IL-17 シグナル伝達のアダプタータンパク質として必須の役割をもつ ACT1 タンパク質の細胞内局在が、未処理時と比べて変化することが観察されました。したがって、フマル酸ジメチルは ACT1 の機能を障害することで、IL-17 シグナル伝達および Regnase-1 リン酸化を阻害するものであることが示唆されました。フマル

酸ジメチルは、IL-17 の関与が示唆されている多発性硬化症の治療薬として承認されている化合物でもあり、その薬理作用の部分的な説明として本研究で示された IL-17 シグナル伝達阻害が含まれる可能性が新たに示されました。

一般に、環境から曝露される多様な化学物質が炎症・免疫疾患の発症や増悪をもたらす場合があります。これまでの研究を通じて私は、化学物質が特に IL-17 による mRNA 安定化作用を阻害したり増強したりすることが、生体の免疫系の正常な働きをかく乱し真菌などに対する防御能の低下や炎症病態の増悪化をもたらす可能性に注目しています。つまり「IL-17 シグナル伝達機構は化学物質による免疫毒性の標的の一つ」であると捉えており、現在も、多環芳香族炭化水素類（ベンゾ[a]ピレン等）や医薬品候補化合物など環境中の化学物質が IL-17 シグナル伝達経路等に及ぼす影響について研究しています。今後も解析を継続し炎症・免疫疾患との関係を明らかにしたいと考えております。

最後に、日本免疫毒性学会から 2022 年度奨励賞の栄誉を賜り、改めまして心より感謝申し上げます。この賞は、サイトカインシグナル伝達と環境との相互作用の複雑さと人間の健康への影響を解明するための努力を続けることを鼓舞するものであります。私は、この分野の知識をさらに広げ、免疫関連疾患の予防・治療戦略の開発に貢献することを目指します。私達の研究は免疫毒性の視点の解析をさらに深めることが課題であり、引き続き努力して参る所存です。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。



室本 竜太 先生

シリーズ「免疫毒性研究の若い力」 26

気道アレルギー性物質検出法の開発と化学物質暴露によるアレルギー反応への影響調査

田食 里沙子

(一般財団法人残留農薬研究所 毒性部 短期毒性研究室)

この度は日本免疫毒性学会 ImmunoTox Letter への執筆機会を与えていただき、心より感謝申し上げます。第29回日本免疫毒性学会学術年会では、沢山の先生方の発表や質疑応答に大いに刺激をいただきました。免疫毒性研究についてはまだまだ浅学の身でございますが、私のこれまでの研究内容に関してご紹介させていただきたいと思います。

私は岡山大学を卒業後、一般財団法人残留農薬研究所の毒性部 免疫・急性毒性研究室(現在の短期毒性研究室)に入所しました。残留農薬研究所では農薬の安全性試験を実施し、毒性データを評価することで化学物質の安全な使用に貢献するとともに、基礎研究で得られた結果を学会発表や論文投稿という形で社会に還元することを目的としております。今回は、これまでの研究内容として吸入暴露を用いた化学物質誘発気道アレルギーの検出方法の確立と、環境中の化学物質がアレルギー反応に与える影響調査についてご紹介させていただきます。

<化学物質誘発気道アレルギーの検出方法の確立>

工場などで生成される化学物質により誘発される職業喘息は全世界で問題となっておりますが、化学物質の気道感作性試験は OECD ガイドライン等で確立された試験方法がありません。そこで検出方法の開発を研究目的として暴露経路の検討とマウスの系統差の確認に取り組みました。

まず検出法に適したマウスの系統検討を6系統のマウス (BALB/c, NC/Nga, C3H/HeN, C57BL/6N, and CBA/J) と感作性物質であるグルタルアルデヒドを用いて行い、BALB/c マウスと NC/Nga マウスの2系統を選定しました¹⁾。次に、この2系統のマウスを用いて検出法に適した惹起経路の検討を行いました。具体的には経皮感作投与後に吸入暴露による惹起群と気管内投与による惹起群を設定し、トリメリト酸無水物の粉碎品を感作性物質として使用しました。結果、気管内投与群よりも吸入暴露群で血中 IgE や肺胞洗浄液中の免疫関連細胞数、サイトカイン/ケモカイン産生量の増加が認められ、高い検出力が認められました。また、陰性対照物質であるタルクを同じ暴露経路で投与して反応を確認したところ、肺の軽微な炎症反応は認められましたが、サイトカイン/ケモカイン産生量は増加が認められませんでした。以上の結果から、今回用いたアレルギーモデルが気道アレルギー物質を特異的に検出でき、吸入暴露の方が気管内投与よりも検出力が高いことを示しました。それと同時に、BALB/c マウスと NC/Nga マウスではアレルギー反応のパターンに違いがみられるこ

とを発見しました²³⁾。具体的には、惹起投与後に NC/Nga マウスのみ努力性呼吸や異常呼吸音といった呼吸器系の所見と肺の所見 (肺の赤色化, 炎症性細胞の浸潤) が認められました。両系統での反応差の原因を探ったところ、肥満細胞数や好中球、好塩基球数が NC/Nga マウスの方で明らかに増加しており、肥満細胞から放出されるヒスタミンも有意に増加していました。また、アレルギー性物質に対する一般的な免疫応答である Th2 型反応 (IgE 産生量, IgE 陽性 B 細胞数、Th2 型サイトカイン産生量) は BALB/c マウスの方が高い反応を示したのに対し、NC/Nga マウスでは Th9, Th17 型反応が BALB/c マウスと比較して有意に増加していました。

NC/Nga マウスは自然環境下でアトピー性皮膚炎モデル発症することが知られていますが、気道アレルギーモデルにおいて臨床症状の発現や肥満細胞数の増加、Th9/Th17 型反応の増加が一般的なアレルギー実験に使用されている BALB/c マウスよりも高い傾向を示す結果は初めてでした。また、BALB/c マウスと NC/Nga マウスの対照群を比較すると、NC/Nga マウスでは正常な状態でも肥満細胞が多く、ヒスタミン産生量が多いことが判明しました。以上の結果から、両系統のアレルギー反応パターンには差があり、NC/Nga マウスでは BALB/c マウスと比較して肥満細胞数やヒスタミン産生量が多い系統であることが分かりました。NC/Nga マウスは日本由来のニシキネズミを起源とすることからヨーロッパ由来の BALB/c マウスとは遺伝的背景が異なることが考えられます。今後これらの系統差の原因解明を進めることでアレルギー性物質への感受性の差などの原因を突き止めたいと考えております。

<環境中の化学物質がアレルギー反応に与える影響調査>

近年の疫学調査により環境中化学物質が他の抗原によるアレルギー症状を増悪している可能性が示唆されています。しかしこれらの報告が実際に環境中化学物質暴露に起因するものかどうかを詳細に解析した論文は少ないのが現状です。今回は、エストロゲンレセプターに作用するビスフェノール A (BPA) に着目し、トルエンジイソシアネート (TDI) 誘発皮膚アレルギーモデルマウスおよび気道アレルギーモデルマウスを用いました。アレルギー症状への直接的な影響を調査するために、TDI の惹起投与 48、24、1 時間前に BPA を経口投与し、皮膚アレルギーモデルは耳介に惹起投与を、気道アレルギーモデルは気管内投与による惹起投与を行いました。惹起投与後に各種アレルギー反応測定することで BPA 暴露の影響を調査しました。皮膚アレルギーモデルでは、惹起部位である耳介厚や耳介のサイトカイン産生量が BPA の投与で有意に減少しました。一方で、気道アレルギーモデルでは BPA 投与により肺胞洗浄液中の好酸球数や各種サイトカイン産生量の有意な増加が認められました。皮膚アレルギーモデルでの抑制反応と気道アレルギーモデルでの増悪反応のそれぞれの原因を探るために培養細胞を用いた実験を行い、上皮細胞系 (ヒト角化細胞およびヒトの正常気道上皮細胞) に BPA を暴露させた後の免疫反応 (サイトカイン産生量等) を確認すると、マウスモデルと同じように角化細胞では抑制反応を、気道上皮細胞では亢進的な反応を示すことを発見しました。以上の結果から BPA の経口投与は気道アレルギー症状を直接

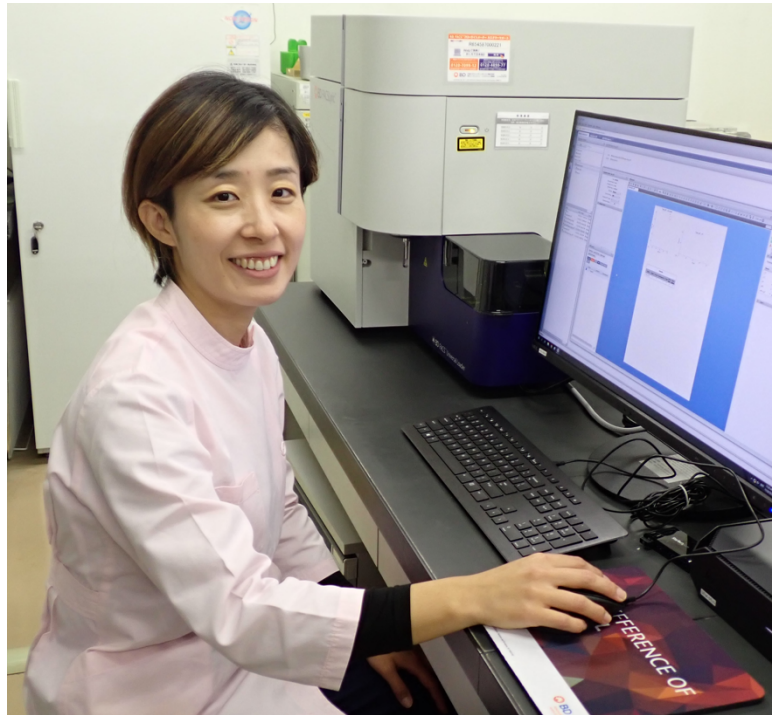
的に増悪させる作用がある一方で、その作用は皮膚アレルギーでは認められず、アレルギーの種類によって異なることも示されました⁴⁾。

現在、気道アレルギーの検出方法の確立については気管内投与を用いた簡便な検出法の開発、および Key event に基づいた気道アレルギー性物質を検出するためのエンドポイントの調査を同研究室の田島 均研究員に実施していただいております。各種レセプターに着目した免疫毒性影響については一般的な成人へのアレルギー反応以外に幼児の影響の調査も予定しており、新たに婦人科系疾患への影響についても研究の幅を広げようと試みております。

これまでの研究に取り組むにあたり、多くの助言をいただいた麻布大学の福山 朋季先生、小坂 忠司先生、田島 均研究員、そして実験の際に高い技術力を発揮していただいた渡部 優子技術員に厚くお礼を申し上げますとともに、最後まで読んでいただいた皆様には重ねてお礼申し上げます。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. Nishino R, Fukuyama T, Watanabe Y, Kurosawa Y, Ueda H, Kosaka T. 2014. Effect of mouse strain in a model of chemical-induced respiratory allergy. *Exp Anim.* 63:435–445.
2. Nishino R, Fukuyama T, Watanabe Y, Kurosawa Y, Koasaka T, Harada T. 2016. Significant upregulation of cytokine secretion from T helper type 9 and 17 cells in a NC/Nga mouse model of ambient chemical exposure-induced respiratory allergy. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 80:35-42
3. Nishino R, Fukuyama T, Watanabe Y, Kurosawa Y, Koasaka T, Harada T. 2016. Detection of respiratory allergies caused by environmental chemical allergen via measures of hyper-activation and degranulation of mast cells in lungs of NC/Nga mice. *J Immunotox.*13:676-685.
4. Tajiki-Nishino, R., Makino, E., Watanabe, Y., Tajima, H., Ishimota, M., & Fukuyama, T. 2018. Oral administration of bisphenol A directly exacerbates allergic airway inflammation but not allergic skin inflammation in mice. *Toxicol. Sci.* 165:314–321.



田食 里沙子 先生



ナッシュビルでの SOT 年次総会ならびに ITSS への参加報告

SOT 62nd Annual Meeting と ITSS 参加報告

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 足利太可雄

Nashville で開催された第 62 回 Society of Toxicology(SOT)年次総会および Immunotoxicology Specialty Section (ITSS) meeting/Reception に参加して参りましたので、概要などを報告いたします。コロナ禍の影響もあり私自身として SOT への対面参加は 5 年振りであり、また Nashville は初めてということで、少々緊張しながらの出張となりました。

さて SOT ですが、現在一緒に研究している Mississippi State University の Dr. Barbara Kaplan によると、参加人数は昨年よりだいぶ増え、通常の大会 (5-6000 人ほど?) に戻ったのではないかということでした。確かに会場は人が多く、多くの会議室では立ち見が出るほどでした。ただ日本からの参加者および発表者は以前より少ない印象でした。

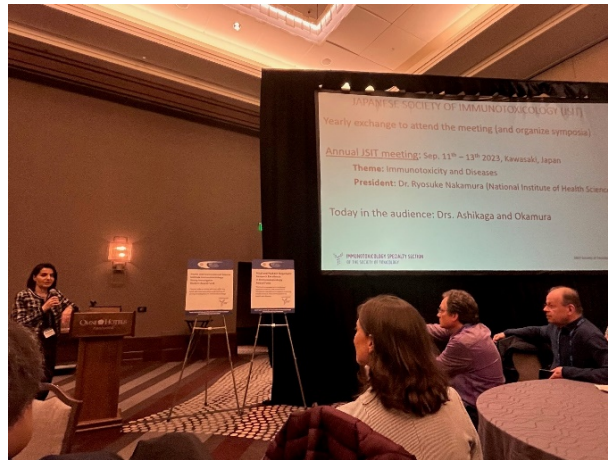
ここで私の発表について紹介させていただきます。1 つは私が研究代表を務めている厚生労働科学研究「ナノマテリアルの短期吸入曝露等による免疫毒性に関する *in vitro/in vivo* 評価手法開発のための研究」から、各種ナノマテリアルがヒト単球細胞株である THP-1 の CD54 発現を大きく亢進させ、その活性化の程度は粒子径や結晶系に関係するという *in vitro* 研究の発表です。ナノマテリアルの吸入曝露により生体レベルで肺胞マクロファージが活性化することも確認しており、今後多様なナノマテリアルの免疫毒性を評価するスクリーニング系として、抗原提示細胞の活性化を指標にした *in vitro* 試験法の開発につなげたいと考えています。もう 1 つは *in vitro* 皮膚感作性試験 EpiSensA の国際 peer review 研究で、こちらは OECD のプログラムのもと、JaCVAM で行っている研究です。ポスター発表ということでフランクにいろいろな方とお話ししましたが、話がいつの間にか世間話 (日本に行ったことあるよ、など) になってしまうのも「学会あるある」で面白かったです (笑)。

ご存じのように SOT は大変大きな学会ですので私が聴講した発表は限られていますが、免疫毒性に関する演題は非常に多く、改めてその重要性を実感しました。また、私が特に興味を持っている、*in silico* モデル、MPS、呼吸器感作などの最新の研究成果を目の当たりにし、世界の研究のスピードとパワーにいささか焦りも感じました (この点、是非皆様と共有したいと思います)。また、今私は小川先生らと別の厚生労働科学研究で、非ヒト霊長類の供給不足に対応する調査研究も行っていますが、カニクイザルなどを用いた研究が結構あることに驚きました。今回久しぶりに SOT に参加し、世界中の毒性研究者が熱く議論している姿を見たこともあり、リアルの学会に参加しなければ得られないものがあると感じました。特に若い会員の皆様には、是非 SOT で研究発表することを強くお勧めします (20 年以上も

前になります。SOT に初めて参加した時のドキドキ感をよく覚えています)。

さて、肝心の ITSS について報告いたします。西村先生が当日参加できないとのことで、急遽私に日本免疫毒性学会名誉会員の certificates と記念品の贈呈をご依頼いただいた次第です。お渡しするだけなら、と軽い感じで引き受けたのですが、後日 presenter という大役(?) ということを知り少々焦りました。しかし西村先生、中村先生、斎藤先生、小島先生、小池先生、岡村先生、そして野原先生、吉田先生など多くの先生方に事前にご準備いただいたおかげで、当日なんとか役目を果たすことができました。ITSS は初めての参加でしたが、President の Dr. Berran Yucesoy はじめ皆様温かく迎えてくださり、岡村先生や小川先生をはじめとする国衛研病理部の皆様も参加ということで、不安なく参加することができました。また会場に二人海外の知人がおり、話ができたのも嬉しかったです。ただ ITSS の会員数は最近減少傾向にあるとのことで、どうしたら免疫毒性に興味を持ってもらえるかが課題のようです (これは日本でもそうだと思います)。実は中村先生のご紹介で、岡村先生と私は ITSS の前日に Burleson 先生のご家族にランチに招待いただき、地元料理をごちそうになるとともに、日米の文化の違いなど楽しくお話をすることができました (Burleson 先生ご夫妻は P&G を経て CRO を経営されており、h-CLAT の試験も受託されてるとのこと、私が開発したことをお伝えすると大変驚いていました。また私は LLNA の開発者である Dr. Gerberick と今も一緒に仕事をしていることを伝えると、世界はなんて狭いのでしょうか、と感慨深そうにしておられました)。ということで今回お役に立てたかどうか少々不安ですが、このような貴重な交流の機会を与えていただきました日本免疫毒性学会と関係者の皆様に改めて感謝いたします。

最後に Nashville についてです。今回の会場は Music City Center という名前でしたが、まさに音楽の街ということで、特にカントリーミュージックが有名だそうです。そのため町中に沢山のライブハウスがあり、私も夕食時などに楽しむことができました (ただし最近の円安で、値段的には日本人にはちょっと厳しいです)。こうしたアメリカの文化に触れることができるのも SOT の魅力だと思います。皆様におかれましては是非次回の SOT の参加をご検討いただきたいと思います。



ITSS での JSIT2023 の紹介

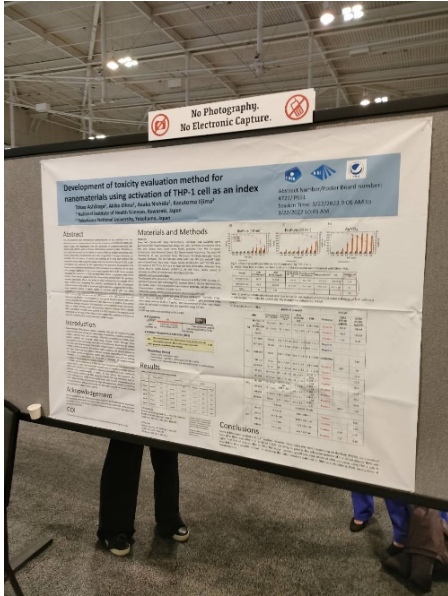


JSIT 特別名誉会員への記念品贈呈の様子

Cohen 先生の代理人 Zelikoff 先生
(写真左、左の女性)

Luster 先生の代理人 Johnson 先生 (写真左下)
Dean 先生の代理人 Hastings 先生 (写真右下)





SOT でのポスター発表



ナッシュビルの街並みとライブハウスの様子

「医薬品分子様式の多様化に伴う免疫毒性評価に関する課題」アンケート調査結果

試験法委員会

第 29 回日本免疫毒性学会学術年会において、「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」をテーマに試験法ワークショップが開催されました。それに先立ち、試験法委員では、会員の意見を集約するため、企業にご所属の皆様へ下記内容のアンケートを行いました。集計結果を今号の ImmunoTox Letter に掲載いたします。

自由記述につきましては、可能な限り回答原文に忠実に掲載したつもりですが、一部、文言統一や類似回答集約などの処理を行ったこと、ご了承ください。

なお、本アンケートでは、計 11 社より真摯なご回答を賜りました。誠にありがとうございます。本アンケートから見い出された免疫毒性評価の課題については、試験法委員会での今後の議論対象としていきたいと考えております。

(T・S 記)

対象：企業にご所属の日本免疫毒性学会学会員（各社 1 回答に限定）

アンケート方法：Google フォーム，完全匿名

回答数：11（うち、製薬メーカー 8，CRO 3）

1. 抗体医薬品

1.1. 抗体医薬品または融合タンパク質に対して非臨床安全性評価を実施した経験はありますか？（回答必須） 回答数=11

Yes	90.9%
No	9.1%

1.2. On-target/Off-target の免疫毒性の予測を行っていますか？ 回答数=10

Yes	50%
No	50%

1.3. 実施している理由は何ですか？（複数選択可） 回答数=5

組織交差反応性が想定される	80%
免疫抑制作用がある	40%
その他（免疫細胞に標的が発現している）	20%

1.4. 非臨床でヒトの免疫原性予測のための評価を実施していますか？ 回答数=10

Yes	80%
No	20%

1.5. その評価方法は？(複数選択可) 回答数=8

抗薬物抗体 (ADA)	62.5%
in vitro T 細胞評価	75%
MAPPs	12.5%
CD4+ T 細胞エピトープマッピングアッセイ	0%
in silico	12.5%

1.6. 動物で抗薬物抗体(ADA)産生がみられ, かつ臨床でも ADA 産生が問題となったことがありますか? 回答数=9

Yes	33.3%
No	66.7%

1.7. それはどのようなタイプ(抗体, 融合タンパクなど)の医薬品ですか?(自由記述)

- ・ 抗体医薬品
- ・ 融合タンパク

1.8. 実施経験から, ヒト免疫原性の予測に有用と考えている評価法があれば教えてください。(自由記述)

- ・ Cytokine release test
- ・ CD8+ depleted human PBMC assay
- ・ ワクチンの場合は ELISPOT 法や FCM による細胞内サイトカインが有用だが, toxicity 予測には感度が低い可能性あり

1.9. in vitro サイトカインリリース評価を実施していますか? 回答数=10

Yes	70%
No	30%

1.10. その評価対象は? 回答数=7

全 Candidate	14.3%
MoA から免疫活性化懸念のあるもの	71.4%
その他 (免疫細胞に標的が発現している抗体)	14.3%

1.11. 使用細胞は?(複数選択可) 回答数=7

全血	42.9%
新鮮 PBMC	71.4%
凍結 PBMC	42.9%

1.12. 実施フォーマットは?(複数選択可) 回答数=6

液相法	66.7%
固相法 (wet-bound)	50%
固相法 (air-dried)	66.7%

1.13. 評価サイトカインの種類は？(複数選択可) 回答数=7

TNF-α	100%
IL-1β	71.4%
IL-2	100%
IL-6	100%
IL-8	85.7%
IL-10	100%
IL-12	57.1%
IFN-γ	100%
その他 (IL-4)	14.3%
その他 (IL-17A, MIP-1α)	14.3%
その他 (MIP-1β, IP-10)	14.3%
その他 (in vivo で変動がみられた項目)	14.3%

1.14. 非臨床でサイトカインリリース作用がみられても、臨床試験を実施したことがありますか？ 回答数=7

Yes	85.7%
No	14.3%

1.15. 対応策は？(複数選択可) 回答数=6

初回投与量の軽減	66.7%
ステロイドの併用	50%
その他 (抗 IL-6 の用意)	16.7%
その他 (投与速度を下げる)	16.7%

1.16. T 細胞依存性抗体産生 (TDAR) の実施経験がありますか？ 回答数=10

Yes	50%
No	50%

1.17. 実施した(する)理由は？(複数選択可) 回答数=6

標的や作用機序の特性	83.3%
免疫系の病理所見	50%
感染の増加	0%
その他 (PMDA の調査を受けるため)	16.7%
その他 (免疫細胞数の変化や免疫系の病理所見が出た場合に備えて最初から計画)	16.7%

1.18. 用いた(る)動物種は？(複数選択可) 回答数=6

ヒト以外の霊長類	66.7%
げっ歯類 (交差性あり)	66.7%
げっ歯類 (サロゲート抗体を用いて)	0%

1.19. 使用抗原は？(複数選択可) 回答数=6

KLH	100%
Tetanus toxoid	0%
Hepatitis B ワクチン	0%

1.20. 免疫回数と検査ポイントは？(複数選択可) 回答数=6

1回免疫の一次応答のみ	50%
2回免疫で一次及び二次応答	83.3%

1.21. 免疫亢進作用の評価に TDAR を用いたことがありますか？ 回答数=6

Yes	33.3%
No	66.7%

1.22. それはどのようなタイプの医薬品ですか？(自由記述)

<ul style="list-style-type: none"> ・ 抗体医薬品 ・ 低分子化合物

1.23. 組織交差反応性は調べていますか？ 回答数=9

Yes	88.9%
No	11.1%

1.24. その方法は？(複数選択可) 回答数=8

標的分子の mRNA 発現	12.5%
標的分子の蛋白発現 (免疫組織化学など)	100%

1.25. 生殖毒性試験において、受胎率の低下、着床数の減少、出生時死亡児の増加などが認められた場合、追加の免疫毒性評価を行っていますか？ 回答数=7

追加の試験を実施している	0%
追加の試験は行っていないが、免疫毒性との関連性について添付文書に記載している	28.6%
免疫毒性との関連性については考慮・考察していない	71.4%

1.26. その評価方法は？(複数選択可) 回答数=1

フローサイトメトリー (NK 細胞, Treg 細胞, Th1/Th2 細胞比)	100%
TDAR	100%

1.27. 生殖発生毒性試験において、出生児で免疫毒性評価を実施していますか？

回答数=10

標的分子の mRNA 発現	20%
標的分子の蛋白発現（免疫組織化学など）	80%

1.28. その対象は？ 回答数=2

全 Candidate	50%
Candidate の特性による（作用持続性等）	50%

1.29. 評価方法は？（複数選択可） 回答数=2

末梢血サブセット	100%
TDAR	100%
NK 細胞活性	0%
マクロファージ/好中球機能	0%
その他（NK 細胞・マクロファージ・好中球の数が変化した場合は、それぞれの活性を評価）	50%

1.30. 投与開始日齢あるいは週齢を教えてください。（自由記述）

- ・ ラット: 10-14 weeks, マウス: 13 weeks, ウサギ: 18-25 weeks, サル: 4-10 years
- ・ サルだが仔には投与していない

1.31. ヒト以外の霊長類を用いた反復投与毒性試験を実施していますか？ 回答数=10

Yes	100%
No	0%

1.32. 実施する(した)理由は？ 回答数=10

一般状態観察, イムノフェノタイピング, 放出サイトカインや抗薬物抗体の評価に有効であるから	70%
当局から要求があった（要求が予想される）から	10%
その他（薬理学的に交差する種だったから）	10%
その他（NHP が適した動物種と判断する根拠があったから）	10%

1.33. 不要と判断する(した)理由は？（複数選択可） 回答数=1

抗体の種特異性を考えて意義に乏しいと考えるから	0%
in vitro の評価で十分と考えるから	0%
その他（抗体薬で霊長類を使用しなかったケースはなし）	100%

2. 核酸医薬品

2.1. 核酸医薬品に対して非臨床安全性評価を実施した経験がありますか？（回答必須） 回答数=11

Yes	63.6%
No	36.4%

2.2. On-target/Off-target の免疫毒性の予測は行っていますか？ 回答数=7

Yes	42.9%
No	57.1%

2.3. それを実施している理由は何ですか？（複数選択可） 回答数=3

TLRs のリガンドだから	100%
その他（理由開示不可の場合が多い）	33.3%

2.4. 非臨床で免疫毒性評価を実施していますか？ 回答数=7

Yes	71.4%
No	28.6%

2.5. 評価方法は？（複数選択可） 回答数=5

サイトカイン（in vitro 試験）	60%
サイトカイン（in vivo 試験）	100%
補体	80%
急性期タンパク	60%
その他（病理組織検査）	20%

2.6. 主にアンチセンス核酸の標的（類似）遺伝子が免疫系組織で発現していると考えられる場合、評価方法に差が生じますか？ 回答数=5

Yes	0%
No	100%

2.7. その評価方法は？（複数選択可） 回答数=0

サイトカイン	-
補体	-
急性期タンパク	-
その他	-

3. ワクチン

3.1. ワクチンに対する非臨床安全性評価を実施した経験がありますか？（回答必須） 回答数=11

Yes	45.5%
No	54.5%

3.2. 用いた(る)動物種は？(自由記述)

- ・ ウサギ
- ・ イヌ, サル
- ・ ラット, サル
- ・ ウサギ, ラット, マウス
- ・ 一般毒性としてラットとサル, 局所刺激性としてウサギ, 生殖発生毒性としてラット

3.3. 用量, 投与回数は？(自由記述)

用量

- ・ 臨床用量
- ・ 臨床用量を参考に数十倍～数百倍あるいは十分なマージンが取れる投与量
- ・ 臨床用量及びそれより低い用量

投与回数

- ・ 臨床投与回数プラス(約)1回
- ・ 臨床投与回数を超える回数

3.4. 試験デザイン(群構成)は？(自由記述)

- ・ 対照群と投与群の2群
- ・ 対照群, 低, 高用量群の3群
- ・ 対照群, 低, 中, 高用量群の4群

3.5. 一般的な検査項目に加えてワクチンで実施する項目は？<一般状態観察>

- ・ 投与部位局所の詳細観察(Draize Scoringを含む)
- ・ 体温測定

3.6. 一般的な検査項目に加えてワクチンで実施する項目は？<血液学>

- ・ 特になし

3.7. 一般的な検査項目に加えてワクチンで実施する項目は？<血液化学>

- ・ 特になし

3.8. 一般的な検査項目に加えてワクチンで実施する項目は？<剖検>

- ・ 投与部位

3.9. 一般的な検査項目に加えてワクチンで実施する項目は？〈病理組織検査〉

- ・ 投与部位
- ・ 投与部位所属リンパ節

3.10. 一般的な検査項目に加えてワクチンで実施する項目は？〈抗体価〉

- ・ 抗薬物抗体/IgG 評価
- ・ 試験から除外し実施あるいは薬理試験として別途実施

3.11. 一般的な検査項目に加えてワクチンで実施する項目は？〈その他〉

- ・ 体温測定
- ・ サイトカイン, 補体
- ・ 安全性薬理試験項目を一般毒性試験に組み込むこともある

3.12. 一般毒性試験においてどのような免疫毒性(免疫系の変化)の経験がありますか？

- ・ 白血球, 好中球及び単球数の増加, 脾臓重量の増加(いずれも薬効に関連)
- ・ 白血球数の減少(ホーミング現象)
- ・ 体温上昇, サイトカイン増加, リンパ球サブセット変化, 免疫系組織の重量変化及び病理組織変化, 臓器への免疫細胞浸潤

3.13. アジュバントの局所反応及び過敏反応等の評価基準を定めていますか？ 回数=5

Yes	0%
No	100%

3.14. 安全性の判断基準は何ですか？(複数選択可) 回数=0

発現なし又は十分に高用量でのみ発現	-
組織変化の忍容性(影響が軽度で限局的)	-
既知アジュバントとの比較	-
その他	-

3.15. ワクチンの生殖発生毒性試験を実施した経験がありますか？ 回数=5

Yes	60%
No	40%

3.16. 実施した理由は何ですか？(自由記述)

- ・ 類似品で実施しているため
- ・ ワクチンのガイドラインで要求されているため
- ・ 妊娠期及び授乳期への影響を評価するため
- ・ 対象に妊娠可能な女性も含まれるため

3.17. 上述以外に評価すべきと考える項目があれば教えてください。(自由記述)

回答なし

3.18. ワクチンの免疫毒性評価における問題点(課題)があれば教えてください。(自由記述)

- ・ 局所反応を毒性とする場合の明確な判断基準がない
- ・ 免疫反応に伴う投与部位の忍容性指標が不明である
(特に予防用ワクチンの場合, どの程度の変化であれば臨床で許容されるかについて明確でない)

4. 遺伝子治療製品

4.1. 遺伝子治療用製品に対して非臨床安全性評価を実施した経験がありますか?
(回答必須) 回答数=11

Yes	36.4%
No	63.6%

4.2. 非増殖性ウイルスベクター又は非ウイルスベクターを用いた遺伝子治療用製品の免疫毒性を非臨床で評価していますか? 回答数=4

Yes	75%
No	25%

4.3. その評価方法は?(複数選択可) 回答数=3

結合抗体	0%
中和抗体	33.3%
サイトカイン	66.7%
補体	33.3%
細胞性免疫 (T 細胞反応)	33.3%
その他 (上記すべて評価する可能性はあるが, 関連変化が NOAEL 規定となる場合など毒性考察に必要な場合のみ実施)	33.3%

4.4. タイムポイントの設定基準を定めていますか? (複数選択可) 回答数=3

投与直後のみ	0%
経時的検査	100%
Candidate の特性による (薬理評価結果等)	33.3%

- 4.5. 増殖性ウイルスベクター（腫瘍溶解性ウイルス等）を用いた遺伝子治療用製品の免疫毒性を非臨床で評価していますか？ 回答数=4

Yes	50%
No	50%

- 4.6. その評価方法は？（複数選択可） 回答数=2

結合抗体	50%
中和抗体	50%
サイトカイン	100%
補体	0%
細胞性免疫（T細胞反応）	0%

- 4.7. タイムポイントの設定基準を定めていますか？（複数選択可） 回答数=2

投与直後のみ	0%
経時的検査	100%
Candidate の特性による（薬理評価結果等）	50%

- 4.8. 遺伝子導入によって患者で欠損したタンパク質を発現させる場合、追加評価を考慮していますか？ 回答数=3

Yes	33.3%
No	66.7%

- 4.9. その評価方法は？（複数選択可） 回答数=1

結合抗体	0%
中和抗体	0%
サイトカイン	0%
補体	0%
細胞性免疫（T細胞反応）	0%
その他（すべて考慮するが評価するとは限らない）	100%

- 4.10. 遺伝子導入によって人工タンパク質を発現させる場合、追加評価を考慮していますか？ 回答数=3

Yes	66.7%
No	33.3%

4.11. その評価方法は？（複数選択可） 回答数=2

結合抗体	50%
中和抗体	0%
サイトカイン	0%
補体	0%
細胞性免疫（T細胞反応）	50%
その他（すべて考慮するが評価するとは限らない）	50%

4.12. 免疫毒性所見が認められた場合、動物特異反応を否定するために、追加評価が有効と考えますか？ 回答数=3

Yes	0%
No	100%

4.13. 具体的な評価方法を教えてください。（自由記述）

回答なし

5. ガイドライン

5.1. ICH S8(医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン)について、改訂の必要性があると考えられるポイントがありますか？（回答必須） 回答数=11

Yes	36.4%
No	63.6%

5.2. 改訂ポイントは？（複数選択可） 回答数=4

免疫抑制	0%
自己免疫を含む免疫亢進の修正・追加	100%
免疫原性評価の追加	25%
生殖免疫毒性評価の追加	25%
発達免疫毒性評価の追加	25%
その他（適用範囲）	25%
その他（様々なモダリティに対する評価）	25%

5.3. より具体的に記載してください。（自由記述）

<ul style="list-style-type: none"> ・ 免疫亢進作用の評価方法／ヒトへの外挿性 ・ 過敏症や自己免疫の予測に役立つバイオマーカーの測定などの具体例 ・ 有用な評価系に関する具体例や基準の提示 ・ 適用範囲の明確化

5.4. 特定の創薬モダリティに対する記載の整備が必要と考えますか？ 回答数=4

Yes	75%
No	25%

5.5. 対象となる創薬モダリティは？（複数選択可） 回答数=3

中分子医薬品（ペプチド製剤等）	66.7%
抗体医薬品／タンパク医薬品	66.7%
核酸医薬品	66.7%
遺伝子治療製品	66.7%
再生医療製品	66.7%
ワクチン	33.3%
その他（医療機器）	33.3%

6. その他

6.1. 上記以外でワークショップで取り上げてほしい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を教えてください。（自由記述）

- ・ 自然免疫に対する懸念があるケースの増加
- ・ 免役亢進を in vivo で評価しにくい点
- ・ 免疫活性化を起こす医薬品について、非臨床評価からヒト予測を行う際の難しさ（結合だけでなく、機能面での種差が大きい）
- ・ ヒトへの外挿性が必ずしも高くない項目（例：動物での免疫原性評価）に関する非臨床での評価範囲（ガイドライン記載の評価項目の推奨レベルが不明）
- ・ Off target の薬剤評価を行う場合、抗体産生に影響を及ぼす可能性のある薬剤の評価に対して適切と考えられる実験条件の精査
- ・ ヒト細胞を用いたプラットフォームの発展（ヒト化動物、MPS など）
- ・ がん免疫療法における免疫関連有害事象に対する評価
- ・ 医療機器、ISO/TS10993-20 の内容理解と改訂の方向性

謝辞

本アンケートを企画・主導いただいた前委員長の串間清司先生，質問準備にご尽力いただいた間哲生先生，久田茂先生，並びにアンケート内容についてご助言・ご高閲を賜りました前理事長の中村和市先生に深く感謝申し上げます。

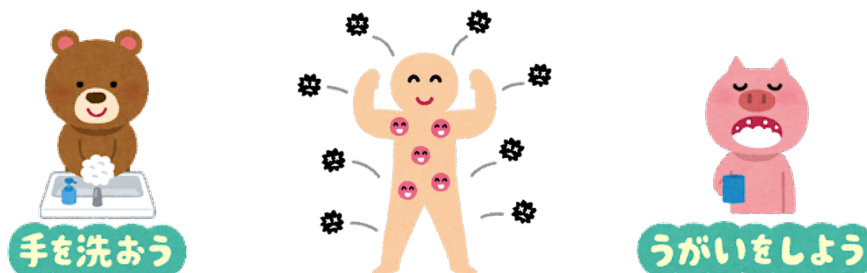
編集後記

新型コロナウイルスが 5 類感染症と引き下がり、早いもので 1 ヶ月が過ぎました。電車内では、マスクを外す方が増える一方で、他の感染症の罹患が流行しており、この 3 年間、マスク生活であったために、免疫力が弱まっているとの説もあります。実際、私事ですが、子供から風邪をもらい、扁桃腺炎で 1 週間程 38°C の熱が続きました。そんなとき、コロナの 3 年間は酷い風邪を引かなかったことを思い出しておりました。マスク予防による効果を実感しつつ、ある程度の曝露による免疫システムを動かすことも重要なのか。と考えながら、扁桃腺炎と闘病しました。

さて、本 Letter では 3 か月後に開催される 30 回の記念すべき日本免疫毒性学会学術年会 @川崎 (中村亮介大会長) のお知らせから始まります。学会員一丸となって、有名な川崎ハロウィン祭りに負けないくらい盛大な学会としましょう! また、私も現地参加した SOT@Nashville 参加報告も掲載され、国際学会への参加が戻ってきたことを実感しております。

最後に、梅雨入りし、体調を崩しやすい時期になっております。くれぐれもお身体にはご自愛ください。

(T.K 記)



編集・発行: 日本免疫毒性学会

編集発行責任者: 齋藤 嘉朗

編集委員会: 間 哲生、青木 重樹、

木戸 尊将、黒石 智誠、

黒田 悦史、坂入 鉄也、

角 大悟、西村 泰光、

室本 竜太、柳澤 利枝

原稿送付先: kuroetu@hyo-med.ac.jp