

ImmunoTox Letter

日本免疫毒性学会:The Japanese Society of Immunotoxicology Vol. 17 No. 1 (通巻33号) 2012

目 次

免疫毒性学の草創期秘話…………… 1	厚生労働省独立行政法人労働安全衛生総合研究所客員 荒川 泰昭
第19回日本免疫毒性学会学術大会のおしらせ (予告2) …………… 1	東京慈恵会医科大学 柳澤 裕之
シリーズ「免疫毒性研究の若い力」10 環境化学物質がアレルギー性疾患に及ぼす影響… 5	独立行政法人国立環境研究所 柳澤 利枝
免疫毒性試験に関するガイドライン等の情報 (2011年12月～2012年5月) …………… 7	
第51回米毒科学学会(SOT)への参加報告 … 9	国立医薬品食品衛生研究所 手島 玲子
The 51st SOT Annual Meeting参加記 …………… 10	国立医薬品食品衛生研究所 中村 亮介
第51回SOTに参加して …………… 11	財団法人食品薬品安全センター-秦野研究所 新藤 智子
国際毒性学会・発生毒性に関する国際会議 “PPTOXIII”参加レポート …………… 12	東京理科大学 梅澤 雅和、清水 隆平
English pages …………… 15	

免疫毒性学の草創期秘話

荒川 泰昭

(厚生労働省独立行政法人労働安全衛生総合研究所客員)

はじめに、ご挨拶が遅れてしまいましたが、第17回大会において日本免疫毒性学会の名誉会員の称号を与您いただき、澤田純一理事長はじめ、理事会、会員の皆様に心より御礼申し上げます。

さて、免疫毒性学の草創期の話をとの編集部よりのご依頼でございましたので、私自身が「免疫毒性学」という概念を抱き始めた経緯ならびにその時代(本学会が発足する前)の日本および世界的背景からご紹介させていただきます。

第19回日本免疫毒性学会学術大会のお知らせ (予告2)

演題募集のご案内等でもお知らせしておりますが、下記のように、9月15日(土)および16日(日)の両日に「第19回日本免疫毒性学会学術大会」を東京慈恵会医科大学にて開催いたしますので、奮ってのご参加及び演題の応募を頂きたくお願い申し上げます。

会 期：2012年(平成24年)9月15日(土)～16日(日)

会 場：東京慈恵会医科大学 大学1号館3階講堂
(〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8)

テ ー マ：免疫毒性疾患の新しい様相

主 催：日本免疫毒性学会

共 催：日本産業衛生学会アレルギー・免疫毒性研究会

協 賛：日本衛生学会、日本臨床環境医学会、
日本毒性学会、日本毒性病理学会、
日本微量元素学会

演題登録及び参加登録：学術大会ホームページ
(<http://jsit19.umin.ne.jp/>)

年 会 長：柳澤 裕之

東京慈恵会医科大学環境保健医学講座教授

問 合 先：第19回日本免疫毒性学会事務局

〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座内

事 務 局：宮越雄一、小岩井利一

TEL：03-3433-1111(内線2266)

FAX：03-5472-7526

E-mail：jsit19@jikei.ac.jp

演題募集期間：2012年5月8日(火)～6月26日(火)

参 加 費：一般会員：事前登録6,000円(当日8,000円)

学生会員：事前登録3,000円(当日5,000円)

非会員：事前登録8,000円(当日10,000円)

懇 親 会：大会一日目終了後、高木2号館のカフェテ
リア・リーベにて開催

懇親会参加費：事前登録6,000円(当日8,000円)

事前参加登録締切日：7月27日(金)

プログラム (予定)

■ 9月15日 (第一日目)

●特別講演 1 :

「Overview and Application of the WHO/IPCS Harmonized Guidance for Immunotoxicity Risk Assessment for Chemicals」
Henk van Loveren (National Institute of Public Health and the Environment, the Netherlands)

●ランチョンセミナー 1 :

「Evaluation of Anti-Drug Antibodies During Non-Clinical Safety Studies」
Gary Bembridge (Huntingdon Life Sciences Ltd.)

●受賞講演 :

奨励賞 小池 英子
奨励賞 西村 泰光 (二日目のシンポジウムでご講演)

●教育講演 1 :

「疲労の分子機構と免疫毒性との関係」
近藤 一博 (東京慈恵会医科大学)

●試験法ワークショップ :

「In vitro immunotoxicology」
Emanuela Corsini (University of Milan, Italy)
坂口 齊 (花王)・足利太可雄 (資生堂)
相場 節也 (東北大学大学院医学研究科)
Ai-Young Lee (Dongguk University, South Korea)

●一般演題 口頭 ポスター

●懇親会 高木2号館 カフェテリア・リーベ

■ 9月16日 (第二日目)

●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—」
大沢 基保 (財団法人食品薬品安全センター秦野研究所)

●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」
宮崎 徹 (東京大学大学院)

●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」
Lawrence D Jacob PhD (Principal Immunologist and Molecular Biologist, Bioanalysis and Immunology Group, Charles River Laboratories Preclinical services, Edinburgh)

●シンポジウム :

「免疫毒性学研究的の進歩」

坂部 貢 (東海大学)
石渡 賢治 (東京慈恵会医科大学)
西村 泰光 (川崎医科大学)

●学生・若手セッション (口頭)

●一般演題 (口頭)、ポスター (討論)

●授賞式 「年会賞」、「学生・若手優秀発表賞」

東京大学大学院薬学系研究科博士課程を修了(薬学博士取得)後、東京大学医学部衛生学教室の助手に就任し、予防医学の研究に関わり始めましたが、そこでの中心的概念ならびに手法は中毒学であり、リスクアセスメント確立のための毒性学(トキシコロジー)でありました。

昭和40~50年(1965~1975年)当時の日本はヒ素、鉛、水銀、カドミウムなど重金属を中心とした公害大国、公害先進国であり、社会医学の対象領域も感染症に替わり、公害研究が主流化しておりました。したがって、予防医学に携わり始めた昭和49年(1974年)以後は、種々の公害問題に関わることになりました。

薬学部時代には、○薬品公害問題であるスモン病において、舌苔ならびに尿中の緑色色素(キノホルム-鉄錯体)の抽出など、キノホルムによるスモン病の解明(田村善蔵、吉岡正則、井形昭弘)を実体験しておりましたが、医学部時代には、○食品公害問題では、台湾におけるPCB中毒(油症)事件の招聘研究指導(台湾政府委託)、○大気汚染問題では、NOx排気ガス規制(福田赳夫総理、通産省委託)の政府諮問委員としての安全性評価、○食品衛生問題では、プラスチック製食器・食品包装材料等の安全性評価(美濃部亮吉都知事・東京都委託)、プラスチック添加剤(安定剤、可塑剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、硬化剤)のちに言う環境ホルモン物質を多く含む)の安全性に関する研究(美濃部亮吉都知事・東京都委託)、プラスチック製食器・食品包装材料等における有機スズの毒性に関する研究(WHO食品安全委員会)、○海洋汚染問題(のちの環境ホルモン問題の発端)では、有機スズによる海洋汚染問題への招聘研究協力(米国海軍研究所、商務省標準局NBS、ロックフェラー大学ほか全米大学、国際海洋会議)などに身を以って関わってまいりました。

しかし、これら一連の環境問題を扱う過程で、これからの予防医学は後追い対策ではなく前向き対策が必要であり、健康阻害要因を検索、評価する手法としての毒性学も従来の大量・短期暴露でのLD₅₀レベルの一般急性毒

性学的評価ではなく、潜行型環境汚染の如く、微量・長期暴露での慢性毒性学的評価が必要であることを感じ始めてまいりました。そして同時に、その毒性評価も一般毒性のレベルではなく、脳神経機能、免疫機能、内分泌機能など生体機能別に検索、評価することが必要であることを感じ始めてまいりました。

その根拠は、免疫系では化学物質過敏症、花粉症、アトピー性皮膚炎などの発症要因が、また脳神経系ではパーキンソン氏病、アルツハイマー病などの発症要因が、また内分泌系では海洋生物の生殖異常の発症要因が環境化学物質の微量・長期暴露（潜行型環境汚染）によるものではないかと疑い始めたことにあります。

そこで、リスクアセスメント確立のための毒性学（トキシコロジー）を教室の主要テーマとして、脳神経機能、免疫機能、内分泌機能など生体機能別に検索、評価する学問体系の構築を旨とし始めました。

免疫機能の毒性学的研究（免疫毒性学 Immunotoxicologyの研究）は、小児科、血液内科など免疫に聡い先生方を交えての免疫学の勉強会に始まり、20年前の古びたCO₂インキュベーターの修復、培養室の整備、細胞の分離法、細胞数の測定法、培養法、動物実験室やラジオアイソトープの使用設備など、環境作りと種々の基本手法の取得からの出発でした。

研究対象とする物質の選定に当たっては、5~10年先に問題化する環境化学物質は何かと先取りを考え、また当時注目の的であったメチル水銀や有機鉛を考慮して、有機金属の中で自然界や食物連鎖を通して安定に残存し得る物質（すなわち、酸素、炭酸ガス、水などに対して安定な物質）をポーリング（Pauling）の電気陰性度などを駆使して選出し、電気陰性度1.7~2.0に入るカドミウム、ケイ素、ゲルマニウム、鉛、スズ、アンチモン、水銀、ビスマス、ヒ素、ホウ素などの有機金属を候補に挙げました。

また一方で、産業界に目をやり、当時産業界において問題となっている水銀、鉛の代替として今後頻用され得る物質は何かを調べました結果、有機スズが産業界におけるプラスチックなど高分子化学の触媒剤は言うまでもなく、農林水産業界において防汚剤、防汚船底塗料、殺菌剤、殺虫剤、殺菌剤、殺藻剤、殺ダニ剤など広範囲において頻用され、その利用量は米国に次いで世界第2位であることが分かりました。

そこで、最優先物質として有機スズを取り挙げ、海外から2年がかりで標準化合物を集め、ガスクロ、液クロで分析法を作り、有機スズの研究をスタートさせました。やがてその3年後には、この研究が有機スズの食品衛生

上の問題点を懸念するWHO特別委員会や海洋汚染を問題視する米国商務省標準局（NBS）、米国海軍研究所などの目に留まり、これら機関およびロックフェラー大学など全米の大学からの招聘、講演、研究協力依頼などへと発展し、国際的規模の有機スズ海洋汚染に関する研究の発端となりました。そして、これがさらに国際海洋会議、国際有機スズと悪性腫瘍シンポジウムなど種々の国際会議開催へと発展し、現在、この有機スズによる海洋汚染は生態系の破壊からさらに環境ホルモン（内分泌攪乱化学物質）の問題へと発展しております。

この有機スズは、脳神経系、免疫系、内分泌系などの生体機能のいずれに対しても強力な生物活性を持っており、以下に述べる免疫系以外に、脳神経系では記憶学習障害や嗅覚障害（アルツハイマー酷似症状）、血液脳関門の老化、内分泌系では精巣萎縮など生殖機能障害などを誘発し、そのメカニズムを解析する上で極めて重要な知見を提供してくれましたが、ここでは割愛させていただきます。

さて、その中で、この有機スズは免疫毒性学の研究において多大の貢献をしてくれました。とくに、有機スズによる胸腺ならびに胸腺依存性部位の選択的萎縮やT細胞依存性の免疫機能の抑制作用の発見は、免疫系に毒性を及ぼす鉛、カドミウム、水銀や免疫系に關与する亜鉛、鉄、銅などとの比較において、種々の免疫応答のメカニズムを解析するための最高の材料となりました。すなわち、鉛、カドミウム、水銀などの金属と違って、有機スズは亜鉛と共にあらゆる免疫応答機構に絡んでくれました。

例えば、有機スズの中のジブチルスズ、ジオクチルスズなどのジアルキルスズによる胸腺萎縮のメカニズムの解析は、有機スズの細胞膜や核ではなく、ゴルジ体や小胞体領域への特異的集積、細胞内リン脂質輸送系の阻害ならびにリン脂質代謝系を介する膜情報伝達系の阻害、DNA合成阻害、細胞増殖抑制、カスパーゼ非依存性の細胞死（ネクロシス）による萎縮などの知見を提供してくれました。

この有機スズの膜情報伝達系の阻害による細胞増殖抑制機構の解析研究は、有機スズの抗がん作用の発見と同時に、膜情報伝達系を介する新規の抗がん機構の発見にも繋がりました。

そして、トリブチルスズ、トリフェニルスズ、トリシクロヘキシルスズなどのトリアルキルスズによる胸腺萎縮（ジアルキルスズに比べ弱い、不可逆性である）のメカニズムの解析は、ミトコンドリア介在のFas/FasL、膜電位変化、Cytochrome C、Bid、CAD、ICAD、カスパーゼカスケード（Caspase 3, 8, 9 およびそのインヒビター）

などを介するカスパーゼ依存性の細胞死（アポトーシス）による萎縮などの知見を提供してくれました。

この有機スズの研究は国際会議においても、オランダのSEINENらのグループと常に切磋琢磨して競い合いました。彼らは有機スズの免疫毒性を免疫現象や応答の面からアプローチしていましたが、私の方はメカニズムの解析を中心に免疫生化学的にアプローチしておりました。また、ある国際会議では、彼らは有機スズの核への集積を中心に理論を構築していたようですが、私の方で有機スズ特異的蛍光試薬（蛍光プローブ）を発明し、それによる有機スズの細胞内分布の解析データを用意していることを知り、急遽、会場で講演内容を変更するというハプニングもありました。（彼らの中で、VOS や PENNINKS は本学会にも招待され、講演を行っております）

また、有機スズの抗がん作用の発見は世界各国の化学者の興味の対象となり、抗がん活性を利用せんがために数多くの化合物が合成され始め、これまでに米国立がん研究所（NCI）において抗がん性をテストされた金属ならびにメタロイド化合物の中で、スズは最多で、現在2000種以上の化合物がテストされております。ちなみに2番目に多い金属は末期がんなどに利用されているシスプラチンなどの白金の1500種です。

また、有機スズの免疫毒性学的研究は、亜鉛を活性中心とする胸腺ホルモンの活性低下や胸腺におけるT-リンパ球の分化成熟過程の異常（質的異常）による免疫応答系の混乱とそれによる免疫機能の低下の研究へと導いてくれました。

さらに、リン脂質代謝系を介する膜情報伝達系の研究は、アラキドン酸カスケードへの研究へと発展し、ハイドロコーチゾンの10倍の活性で、プロスタグランジン系を介する浮腫に対して、炎症を量依存性に抑制する有機スズの抗炎症作用の発見へと導いてくれました。

これらの関連で、海外においては、昭和55年（1980年）頃より「金属や微量元素の新規生物活性の開発」を目指す海外の有機金属化学者や生物有機・無機化学者と種々の国際会議や国際シンポジウムを開催するようになり、その中でも、とくに第14族元素：ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛などの生物活性の開発を旨とする米国、英国、独国、露国、仏国、伊国、白国、蘭国等の各国のOrganometallic Chemistryのエディターらとは持ち回り主催で、毎年のように「スズと悪性腫瘍細胞増殖」、「スズを中心とした新規金属制がん剤の開発や作用機序の研究」、「第14族元素の有機金属化学ならびに配位化学」を中心に国際会議や国際シンポジウムを持つようになりま

した。

また、1981年より米国商務省NBSや米国海軍研究所の要請で研究協力を始めた「有機スズによる海洋汚染」の研究や国際会議は、欧州へと拡大し、やがて世界規模へと発展していきましたが、これがのちの生態系を攪乱する内分泌攪乱物質、いわゆる環境ホルモンの研究へと発展していく発端でもありました。

また、1978年よりプラスチック製造など高分子合成化学工業を生業とするアメリカ、ヨーロッパ、日本を中心とした世界中の企業が自ら「有機スズと環境と健康」を考える国際協会ORTEP (Organotin Environmental Programme) Association を設立し、世界会議を各国持ち回りで開催するようになりました。この会議でも度々「スズと免疫」について招待講演をさせていただきました。

そして、昭和59年（1984年）になってルクセンブルグで免疫毒性に関するセミナー（The International Seminar on the Immunological System as a Target for Toxic Damage）が開かれ、免疫毒性学としての一つの研究領域が国際的にも定義づけられ始めました。

一方国内においては、文頭でも記述しましたように、昭和49年（1974年）頃より私どもでは免疫毒性学（Immunotoxicology）を提唱し、学問体系を構築すべく研究を開始しておりましたが、当時の国内の既存学会では、免疫毒性学を一つの学問や研究領域とする意識はなく、例えば種々の学会における免疫関係の発表を抜粋しても、日本衛生学会での講演「有機スズの免疫機能への影響-ジブチルスズによる胸腺萎縮」（1980年4月）、「有機スズの抗腫瘍作用」（1985年4月）や「有機スズの抗炎症作用」（1985年4月）、日本毒科学会での講演「有機スズの免疫機能への影響-ジブチルスズによる胸腺萎縮」（1980年8月）や「有機スズの免疫毒性」（1981年8月）、日本薬学会主催の第1回金属の関与する生体関連反応シンポジウムでの講演「有機スズとリンパ球」（1982年6月発足）、微量元素研究会（のちの日本微量元素学会）での講演「金属の免疫毒性」（1984年3月発足）などのように、既存の研究領域の中で、単なる1つのアプローチの手法として捉えられているに過ぎませんでした。

昭和59年（1984年）のルクセンブルグでの免疫毒性に関するセミナー開催と相まって、同年に日本衛生学会主催で第一回重金属ワークショップ「金属の免疫毒性」（1984年10月発足）が生まれ、そこで「有機スズの免疫毒性」を講演させていただきましたが、これが国内で免疫毒性学という名のもとに開かれた最初の学術集会であり、免疫毒性学をやっと一つの研究領域とする意識が芽生え、国内においても免疫毒性学への意識や関心が高まり始め

た瞬間でした。

そして、昭和60年（1985年）には「環境化学物質の免疫毒性学的研究」と題して文部省科研費A（3000万円）を受託することが出来ました。これは、国内において免疫毒性学という名のもとに受託した最初の政府助成です。

また、同年には「医学のあゆみ」（医歯薬出版）に「免疫毒性-環境汚染物質としての金属を中心に」と題して連載企画が持たれ、本学会の現役員である大沢基保先生、藤巻秀和先生方と共に執筆に参加し、私は「有機スズの免疫毒性」について執筆しました。

そして、国際会議の1つである「スズと悪性腫瘍細胞増殖」に関する国際シンポジウムが毎年国を変えて開催される中、昭和61年（1986年）に執筆し、1988年に出版された「Tin and Malignant Cell Growth」（単行本）（CRC Press, Boca, Raton, Florida, USA）の中で、Chapter 9: Suppression of cell proliferation by certain organotin compounds.を著しております。

余談ですが、この30ページにわたる出版前のゲラ刷りをそのまま東京大学医学部の医学博士論文の主論文として提出し、「有機スズの免疫毒性学的研究」と題して、審査委員として選ばせていただいた黒田登志夫（医科研・制がん部）、多田富雄（免疫学）、野々村禎昭（薬理学）、荒木俊一（公衆衛生学）、大沢仲昭（内科学・胸腺免疫）の5名の教授による審査をいただきました。

審査は、参考論文として英文10報をそろえて語学試験は免除となり、ほとんど事務的な手続きだけで合格だという審査員の言でしたが、このとき、多田富雄先生（免疫学）よりいただいた「このようなアプローチは非常に面白い。毒性学の領域だけでなく、今後の免疫学においてもこのような毒性学的アプローチが必要だ」、「免疫毒性学なる学問体系の構築を期待している」というコメントが非常に強く印象に残っております。

その後、平成3年（1991年）には、医薬品と環境化学物質としての金属を対象とした免疫毒性について、毒性試験講座第10巻「免疫毒性」（地人書館）が出版され、私も第3章において「金属の免疫毒性試験法」を著しています。これは、国内において免疫毒性という名のもとに蒐集・体系化された最初の出版です。

そして、多田富雄先生（免疫学）にアドバイスをいただいてより6年後、私どもが免疫毒性学を提唱してからは20年後、平成6年（1994年）10月に本学会の前身である免疫毒性研究会（のちの日本免疫毒性学会）が発足するに至りました。

本学会は発足以来、この18年の間に先駆的業績を挙げられている先生方のリーダーシップのもとに会員の皆様

方のご研鑽とご活躍により、日本における免疫毒性学研究の唯一かつ中枢的学術集会へと発展して来ております。

そして、医薬品から食品、環境化学物質に至るまで、免疫毒性学的なアセスメントの必要性は国の内外を問わず益々高まっております。それだけに、本学会の存在は大変貴重であり、今後益々発展していくものと確信しております。

またそれと同時に、本学会に課せられる今後の課題も山積しております。免疫修飾物質（immunomodulators）あるいは免疫関連反応物質（immune-interacting compounds）の免疫系への修飾を出来るだけ正確に把握するためには、それぞれの反応進行状態に合った、より特異的な検出法の選択が要求されます。すなわち、より特異的な免疫能パラメーターの開発とその確立が必要であり、それぞれのパラメーターから産出されるデータの蓄積とそれらのデータを解釈できる学問体系の確立が必要であると思います。

最後に、本学会の益々の発展と会員の皆様の益々の発展を祈念いたします。

シリーズ「免疫毒性研究の若い力」10

環境化学物質が アレルギー性疾患に及ぼす影響

柳澤 利枝

（独立行政法人国立環境研究所）

まずはじめに、この度、日本免疫毒性学会ImmunoTox Letterでの執筆の機会を与えて頂きましたことに、厚く御礼申し上げます。今回は、国立環境研究所で携わらせて頂いた研究内容に関しましてご紹介させて頂きたいと思っております。拙文ではございますが、何卒ご容赦下さい。

私の「免疫毒性学」との関わりは、大学院修士課程の頃に遡ります。大学4年の時は、環境汚染物質の微生物分解に関する研究を行っていましたが、進むにつれて、実際環境中の化学物質が生体に及ぼす影響について興味を持ち始め、修士課程に進学した際、筑波大学社会医学系教授であられた下條信弘先生の研究室の門を叩きました。その折に、当時ディーゼル排気微粒子の生体影響に関する研究をしておられた国立環境研究所の嵯峨井勝先生をご紹介頂き、「ディーゼル排気微粒子（DEP）がマウスの気道反応性に及ぼす影響」という研究テーマに携わることとなり、アレルギー性喘息モデルにおけるDEPの

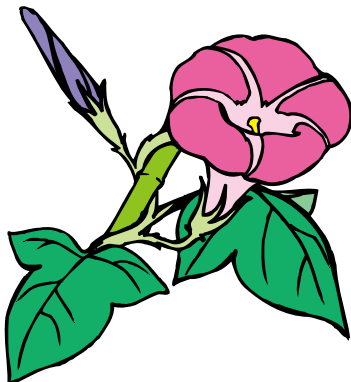
編集後記

未曾有の大震災に見舞われた2011年が終わりを、新たな出発の年となった2012年の最初のImmunoTox Letterをお届けします。Letterの編集に関しては、長らく編集委員長を務められた藤巻先生が退任され、新たな編集委員長に国立環境研究所、野原恵子先生が就任されました。今後は野原新編集委員長の下、より良いLetterをお届けできるように努めますので、改めまして皆様のご協力をお願い申し上げます。

本号は全体で17ページにわたる大変読み応えのあるものとなりました。トップ記事として、荒川泰昭先生に免疫毒性学の草創期についての原稿を頂くことが出来ました。草創期の秘話にとどまらず、有機スズ研究の流れを理解できる素晴らしい内容です。是非ご一読をお勧めします。免疫毒性の若い力として、国立環境研究所の柳澤先生にディーゼル排気微粒子の研究に始まる環境化学物質とアレルギー疾患の研究のご経歴をまとめて頂きました。また2012年2～5月に発表された免疫毒性のガイドラインについてもまとめてあります。更に米国毒性学会、国際毒性学会・発生毒性に関する国際会議の参加レポートを掲載しました。特に米国毒性学会については、本学会が合同で企画しました「食品成分のアレルギー性並びに免疫調節機構について」のシンポジウムについて詳細に紹介しております。学会に参加なされた先生方の真摯な姿勢には頭が下がる思いです。

本号には9月15～16日に開催される第19回日本免疫毒性学会学術大会の予告も掲載しております。演題登録などの締切が明示となり会員の皆様におかれましては準備が本格的になることと存じます。是非学術大会には積極的なご参加をお願いしたく、宜しく願い申し上げます。

(MT記述)



編集・発行：日本免疫毒性学会
発行日：平成24年6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

English pages

AN UNKNOWN EPISODE OF THE PIONEER DAYS OF IMMUNOTOXICOLOGY

YASUAKI ARAKAWA

(National Institute of Occupational Safety and Health, Japan)

First, I would like to thank for the president Junichi Sawada, board of directors, members of the Japanese Society of Immunotoxicology to bestow the title of the honorary member on me.

At the editorial staff's request, here, I would like to review details and background that I began to have the notion of immunotoxicology since 1974.

In the field of preventive medicine, at the process of the connection and treatment with many environmental matters, I felt strongly the necessity of forward-looking countermeasure but not backward countermeasure in the coming preventive medicine. In addition of that, I began to feel strongly the necessity of not only general toxic assessment but also individual toxic assessment of such body function as brain-nerve function, immunofunction and endocrine function.

The 19th Annual Meeting of JSIT 2012 (Japanese Society of Immunotoxicology)

September 15-16, 2012

Auditorium (Daigaku ichigou-kan), The Jikei University School of Medicine

3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, 105-8461 Tokyo, Japan.

Organizing Committee of the 19th Annual Meeting of JSIT

<http://jsit19.umin.ne.jp>

President:

Prof. Hiroyuki Yanagisawa, The Jikei University School of Medicine

Secretariat:

Yuichi Miyakoshi and Toshikazu Koiwai, The Jikei University School of Medicine

Phone: +81-3-3433-1111 (ext. 2266)

FAX: +81-3-5472-7526

e-mail: jsit19@jikei.ac.jp

Deadline for abstract submissions: June 26, 2012

The theme for this Meeting: "New aspects of diseases related to immunotoxicology"

Program (Tentative Schedule)

■ September 15, 2012 (Saturday)

- **Special Lecture 1:**

Prof. Henk van Loveren (Immunotoxicology Laboratory for Health Protection Research, National Institute of Public Health and the Environment)

- **Luncheon Seminar 1:**

Dr. Gary Bembridge (Huntingdon Life Sciences Ltd.)

- **Award Lectures:**

Dr. Eiko Koike

Dr. Yasumitsu Nishimura

- **Educational Lecture 2:**

Prof. Kazuhiro Kondo

(Department of Virology, The Jikei University School of Medicine)

- **Workshop:**

- In vitro immunotoxicology**

Dr. Emanuela Corsini (University of Milan, Italy)

Dr. Hitoshi Sakaguchi (Kao)

Dr. Takao Ashikaga (Shiseido)

Prof. Setsuya Aiba (Tohoku University School of Medicine)

Prof. Ai-Young Lee (Dongguk University, South Korea)

- **Oral / Poster presentation**

- **Social gathering**

Cafeteria Liebe (TAKAGI Nigo-kan)

■ September 16, 2012 (Sunday)

- **Special Lecture 2:**

Dr. Motoyasu Ohsawa

(Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center)

- **Educational Lecture 2:**

Prof. Toru Miyazaki

(Laboratory of Molecular Biomedicine for Pathogenesis, Center for Disease Biology and

Integrative Medicine, Faculty of Medicine, The University of Tokyo)

• **Luncheon Seminar 2:**

Dr. Lawrence D Jacob (Principal Immunologist and Molecular Biologist, Bioanalysis and Immunology Group, Charles River Laboratories Preclinical services, Edinburgh)

• **Symposium:**

Progress in research for immunotoxicology

Prof. Kou Sakabe

(Department of Human Structure and Function, Tokai University School of Medicine)

Dr. Kenji Ishiwata

(Department of Tropical Medicine, The Jikei University School of Medicine)

Dr. Yasumitsu Nishimura

(Department of Hygiene, Kawasaki Medical School)

• **Oral presentation / Poster discussion**

• **Awards Ceremony**

Therefore, I began to aim at construction of scientific learning system of the toxicology to examine and evaluate individually the toxicity of such biofunction as brain-nerve function, immunofunction and endocrine function, and to be necessary for establishment of the risk assessment.

Of all the environmental chemical substances, organotin compounds were selected as the best substances having the possibility to cause many environmental matters in near future and to examine and evaluate individually the toxicity of body function.

While inducing the lesion of memory and olfaction, the aging of blood-brain barrier in brain-nerve systems, the lesion of generative function such as testis atrophy in endocrine systems, organotin made a great contribution to the study on the toxicology of immunofunction (We advocated as immunotoxicology since 1974).

The immunotoxicological study on organotin gave many evidences and information by their property taking part in every immunoresponse systems.

For example, organotin induced severe thymus atrophy and suppression of T cell dependent immunofunction. Dialkyltin-induced thymus atrophy was due to necrosis

led with the inhibition of intracellular phospholipid transport between organelles by impairing the structure and functions of the Golgi apparatus and the ER, and the consequent inhibition of phospholipid metabolism and inhibition of the membrane-mediated signal transduction system leading to DNA synthesis via phospholipid turnover and Ca²⁺ mobilization and finally inhibition of cell proliferation.

This study on mechanism of dialkyltin-induced thymus atrophy led to the discovery of the suppressive effects on malignant cell proliferation system leading to the antitumor activity of organotin and the new mechanism of antitumor system via membrane-mediated signal transduction.

Trialkyltin-induced thymus atrophy was caused by apoptosis led with the induction of expression of Fas / Fas L, no expression of Bid, decrease in the membrane potential, followed by high expression of cytochrome c and loss of mitochondrial function (mitochondria involvement), and ultimately high increases in the activities of caspase-8, -9, and -3, high expression of CAD (which fragments DNA), no expression of ICAD (CAD inhibitor).

Organotin led to the inhibition of Zn-dependent thymic hormone activity and the disorder of differentiation and maturation of T-lymphocytes in the thymus, followed by the disorder of immunoresponse system.

Further, the studies on the phospholipid metabolism-mediated signal transduction system advanced to the studies on arachidonic acid cascade system, and consequently led to the discovery of prostaglandin system-mediated anti-inflammatory action of organotin.

In connection with these studies on organotin, many international conferences aiming at the development of a new bioactive substance became to be held in foreign countries since 1980.

In 1984, the International Seminar on the Immunological System as a Target for Toxic Damage was held at Grand Duchy of Luxembourg. This was the first conference that immunotoxicology began to be defined internationally as one of the domain of research.

In Japan, First Workshop on Heavy Metals *Immunotoxicology of Metals* (promoted by the Japanese Society for Hygiene) was held in 1984. This was the first conference held under the name of Immunotoxicology in Japan.

Our study on "Immunotoxicological Research of

Environmental Chemicals” was given in trust as Grant Program A (30 million yen) of Grants-in-Aid for Scientific Research (KAKENHI) of Monbusho (now Monbu Kagakusho) (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology) in 1985. This was the first Government Grant given under the name of Immunotoxicology in Japan.

In 1986, I published “Chapter 9: Suppression of cell proliferation by certain organotin compounds” in *Tin and Malignant Cell Growth* (CRC Press, Boca, Raton, Florida, USA).

In 1991, I published “Chapter 3: Immunotoxicological Test of Metals” in *Vol. 10 “Immunotoxicology” of Chair of Toxicological Test* (Chijin Shokan). This was the first publishing in collected form with pharmaceuticals and metals as environmental chemicals in Japan.

After 20 years since 1974 when we advocated as immunotoxicology, the Japanese Society of Immunotoxicology started in 1994.

Young power for immunotoxicological research

The effects of environmental chemicals of allergic disorders

Rie Yanagisawa

(National Institute for Environmental Studies)

When I was a master’s student, I studied murine strain differences in allergic airway inflammation following the exposure to diesel exhaust particles (DEPs). Since 2000, I have engaged again in the assessment of health effects caused by DEPs in National Institute for Environmental Studies. DEPs, contain a variety of environmental chemicals, can enhance various respiratory diseases, however, it was not clear which components in DEP are associated with the aggravation of various respiratory diseases such as allergic airway inflammation. I have elucidated that extracted organic chemicals in DEP, rather than residual carbonaceous nuclei of DEP after extraction, exaggerated allergic airway inflammation through the enhancement of Th2 responses. Next, I undertook the establishment and validation of ‘in vivo screening’, which can detect the health effects of environmental chemicals such as Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). Furthermore, I have elucidated that maternal exposure to DEHP during neonatal periods

enhanced atopic dermatitis-like skin lesions related to mite allergen in males, but not in females. In future, I would like to focus on the effects of maternal exposure to environmental chemicals on allergic diseases in descendants. In addition, I would like to focus on the difference in the susceptibility to chemicals by the sexes.

Report of the attendance of 51th SOT meeting

Reiko Teshima

(National Institute of Health Sciences)

The 51th SOT (Society of Toxicology) meeting of USA was held at Moscone Convention Center in San Francisco during March 12-15, 2012.

On the third day (March 14) morning, SOT-ISS (Immunotox speciality section) - proposed symposium “the allergenicity and immunomodulatory effect of food substances” was held. Dr. Gregory S. Ladics (Dupont Agricultural Biotechnology, Wilmington, DE, USA) and I organized the symposium as chairpersons and 5 speakers presented their data and discussed with audiences.

The title of 5 speakers were as follows; 1. Structural and functional biology of allergenic food proteins by Prof. Heimo Breiteneder (Medical University of Vienna, Vienna,), 2. Role of dietary triglycerides in the immune response to concomitantly ingested protein antigens by Dr. Eric Eckhardt (University of Kentucky, Lexington, KY, USA), 3. Anti-allergic effects of a specific mixture of oligosaccharides or combined with a probiotic strain (synbiotics) by Dr. Leon Knippels (Danone Research, Wageningen, Netherlands), 4. Food sensitization and its induction by immunomodulating factors by Dr. Tomoko Shindo (Research Institute, Hadano Kanagawa, Japan), 5. In vitro provocation study by Dr. Ryosuke Nakamura (National Institute of Health Sciences, Japan).

The symposium presented several hypotheses regarding the role that dietary triglycerides and synbiotics may play in the development of oral tolerance as well as the role immunomodulating factors (e.g., environmental factors) may play in breaking oral tolerance to protein allergens. Additionally, the structural and functional biology of allergenic food proteins were discussed along with in vitro models to predict the potential cross-reactivity of food proteins.