



— 自然免疫と健康維持 —

LSINは、特定非営利活動法人 環瀬戸内自然免疫ネットワーク(Nonprofit Organization Linking Setouchi Innate immune Network)の略であり、平成13年に設立された自然免疫賦活技術研究会を母体として、平成18年3月22日に設立されたNPO法人です。詳しくは <http://www.lsin.org> をご覧ください!!

「四国健康支援食品制度」第5回申請で新たに3食品の認証が決定

四国健康支援食品制度 認証食品一覧

自然免疫グループがSTEP(四国産業・技術振興センター)と連携して普及拡大につとめている「四国健康支援食品制度」(愛称:ヘルシー・フォー®)については、第5回申請期間(2019年10月1日~31日)において2社から計3品の制度適用申請があり、それらについて四国健康支援食品審査委員会での論文審査に基づいて「四国健康支援食品評価会議」で評価が行われ、第5回申請認証食品(右表の「令和元年度」)が決定しました。

創設(平成29年6月)から4年目を迎えた本制度は、こうした認証実績に加え、
・各種会合・イベント等を活用した普及広報活動
・愛称ロゴマーク「ヘルシー・フォー」の商標登録
・新規申請案件の掘り起こし
などの取り組みが進められており、四国の食産業振興に寄与するツールとして、機能性食品分野において着実に広がりつつあります。

	認証番号	認証事業者	所在地	商品の名称(形態)	対象素材(※1)
平成 29年度 (2017年度)	第01-0001号	餅レアスウィート	香川県	レアシュガー・スウィート(甘味料) ※2	希少糖(リゴコース、ルボース、幼糖、D-70-S)
	第01-0002号	自然免疫応用技研餅	香川県	健康茶さらそま(お茶)	ハントエア・アグロメランス由来LPS
	第01-0003号	酔鯨酒造餅	高知県	KENNOU けんのう(清涼飲料水)	葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12
	第01-0004号	バイオアイ餅	大阪府	美ッ葉ポリフェノール(サプリメント)	葉表皮抽出物(愛媛県の企業が製造)
令和 元年度 (2019年度)	第05-0005号	メディカルネットサーバー餅	東京都	サンケイパワー(サプリメント)	ハントエア・アグロメランス由来LPS(香川県の企業が製造)
	第05-0006号	メディカルネットサーバー餅	東京都	スーパーサンケイエース(サプリメント)	ハントエア・アグロメランス由来LPS(香川県の企業が製造)
	第05-0007号	餅ベストフード	愛媛県	血圧ゼリー(ゼリー)	パルチチロシン(イワシ由来)

(※1)食品あるいは食品の原材料となる素材のうち、健康でいられる体づくりに関する科学的な研究が行われたものをいいます。
(※2)2019年11月機能性表示食品として一新され、2020年3月31日をもって四国健康支援食品は認証取下げとなりました。

本号のニュース

- ・「四国健康支援食品制度」新たに3食品が認証
- ・Anticancer Researchへの論文投稿
- ・新型コロナウイルス感染症と自然免疫についての考察
- ・マクロファージと糖脂質と最近の話題
- ・Scientific Reportsに論文掲載
- ・ひげ博士のホットレポート

— 目次 —

- ・「四国健康支援食品制度」第5回申請で新たに3食品の認証が決定 1
- ・Anticancer Researchへの論文投稿 1
- ・新型コロナウイルス感染症と自然免疫についての考察 2
- ・マクロファージと糖脂質と最近の話題 3
- ・「低濃度反復LPS刺激による神経保護性マイクログリアの誘導について」、Scientific Reportsに論文掲載 3
- ・ひげ博士のホットレポート—最新免疫学講座— 4
- ・LSIN会員募集 4
- ・編集後記 4

Anticancer Researchへの論文投稿

2012年よりLSINが事務局運営に携わっている、バイオ治療法研究会(会長 福岡大学名誉教授 福島 武雄)では、年1回学術集会を開催しており、その発表内容を原著や総説としてとりまとめ、査読付きのポストプロシーディングスとして、英文誌Anticancer Researchに掲載しています。

昨年12月に開催した「第23回バイオ治療法研究会学術集会」において発表された演題のうち20演題を、このほどAnticancer Researchに投稿しました。誌面への掲載は、2020年8月の予定です。

これまでの学術集会、ポストプロシーディングス(Anticancer Research掲載論文)や、今後の学術集会開催予定について

は、バイオ治療法研究会ホームページでご覧いただくことができます。

※バイオ治療法研究会ホームページ

www.med.fukuoka-u.ac.jp/biochem1/sbaJ/kaisoku.html

※バイオ治療法研究会について

1997年発足。会員構成は、臨床医や基礎研究者、企業の研究者など。バイオ治療法の分野に興味をもつ基礎研究者および臨床医学者に討論の場を提供し、癌や免疫病などの難病に対するバイオ治療法のますますの実用化をはかり、この分野の発展に寄与することを目的としている。

新型コロナウイルス感染症と自然免疫についての考察

新型コロナウイルス感染症は2019年末に中国湖北省武漢市から世界的な大流行(パンデミック)を引き起こし、多くの国でロックダウンなど厳しい対応がなされました。それにもかかわらず、世界各国で多くの感染患者が発生し、中には医療崩壊を引き起こして社会的なパニック状態になる国がでるなど、連日マスコミが報道していたことは記憶に新しいところです。

日本では、政府が非常事態宣言を出したとは言え、国民の自主性に依存した自粛であり、世界的にみて極めて緩やかな『日本型』といわれる対応方法でした。その緩やかな対応でも感染被害(特に死者数)がロックダウンしている国に比べても意外な程に少ない結果となり、諸外国から不思議がられています。死者数が少ないことについて、これまで識者が考察し、日本人の生活習慣(人との接触が少ない、飛沫の飛びにくい発声、マスクの日常的な使用等)を指摘しています。

このような状況で、新型コロナウイルス感染症は自然免疫により防御されている可能性に関連する学術論文や専門家のコメントが発表されています。本ニュースレターでは、自然免疫の視点から新型コロナウイルス感染症の予防について考察しましたので、紹介したいと思います。なお、本文と関連した情報については自然免疫制御技術研究組合のHPに2月27日『LPSの新型コロナウイルス予防』、5月5日『BCGワクチンと新型コロナウイルス』として掲載しましたので、ご参照頂ければ幸いです。

新型コロナウイルス感染症が自然免疫で防御されていることを示唆する情報として、BCGワクチン接種国と非接種国との関連性に注目しています。日本のようにBCGワクチンを接種している国と接種していない国もあります。以下の論文では、BCGワクチン接種国(赤)、かつて接種していた国(緑)、未接種国(青)に分けると明らかな新型コロナウイルス感染者数(図1-a)も死者数(図1-b)も少ないことが示されました(なお、国による衛生・医療などの社会環境をある程度揃えることを考慮して平均寿命78歳以上の国を対象として評価しています)。この結果は感染時期が異なるなど、評価が難しい点もありますが、死者数の倍加日数を指標として評価した他の論文(<https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20055251>) (図2a)でも、BCG接種群では死者数の倍加日数が非接種群に比べて長い(BCG接種群はコロナ感染症の重篤化が抑制されている)ことが示されています。さらに、この論文はBCGワクチンの中でも、日本株(Tokyo172-1)が他の株よりも死者数の増加を抑える効果が高いことを示しています。

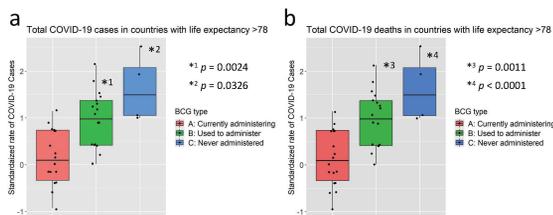


図1 BCGワクチン接種と新型コロナウイルス感染症。a: 患者数、b: 死者数

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048165>より転載

これまで、自然免疫は記憶とは無関係とされていました。ところが、BCGワクチン接種はその後数年でもウイルスや細菌感染に対する応答性を高めることができます。この効果は、“自然免疫メモリー”とか“自然免疫トレーニング”と呼ばれています。BCGワクチン接種により、遺伝子レベルでの修飾が起こり、この結果、マクロファージの異物応答性(食食など)が高まるのではないかと考えられています。この働きは、私達が“プライミング”と呼んでいる作用とほぼ同等と考えてよいものです(J. Biol. Resp. Modif., 5, 117-123 (1986))。一方、パントエア菌LPSを一週間経口投与すると腹腔マクロファージの食食能が高まるプライミング効果が見られることを確認しています(in vivo 30: 205-211 (2016))ので、LPSの経口投与は自然免疫をトレーニングする効果を持つことが示唆されます。

BCGワクチンは生きている牛型の結核菌であり、その注射は副作用が強く、十分な注意が必要です。ましてや新型コロナウイルスを予防するために大人が接種することは全く勧められません。一方、LPSの経口投与は安全性が極めて高いので、副作用なく自然免疫のトレーニング効果を得ることができると期待されます。ところで、LPSは注射すると遺伝子レベルでの修飾が起こることが既に報告されています。しかし、LPSを経口投与した場合についてはまだ明らかにされていません。ですから、私達は、LPSの経口投与により遺伝子レベルでの修飾が起こり、その結果マクロファージ(自然免疫)をトレーニングすることについて、今後の研究課題として取り組む予定にしています。

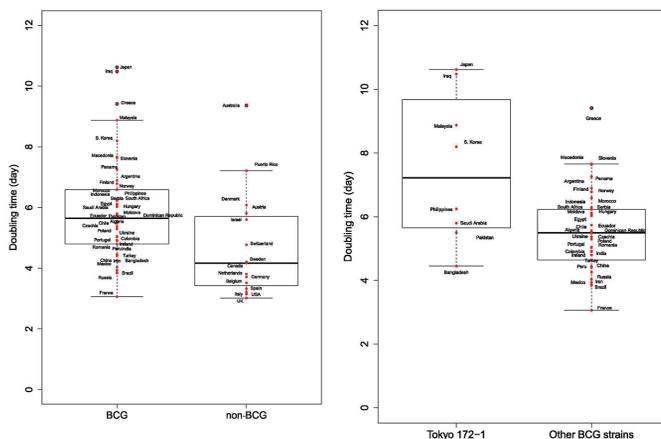


Figure 1. The death toll doubling time (DT) of BCG vaccinated (“BCG”) and non-vaccinated (“non-BCG”) countries

Figure 2. The death toll doubling time (DT) of Tokyo 172-1 (“Tokyo 172-1”) and other BCG strains (“Other BCG strains”) countries

図2 BCGワクチンと新型コロナウイルス感染症の死者数が倍になる期間、a: BCG摂取国と非摂取国の比較(P=0.007)、b: 日本型BCGワクチン株とその他の株の比較(P=0.026)

<https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20055251>

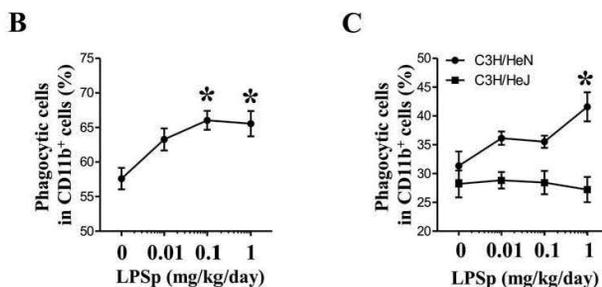


図3 マウスにパントエア菌LPSを一週間経口した時の腹腔マクロファージの食食能、B: C3H/HeNマウスにパントエア菌の一日あたりの投与量と食食能、C: LPS受容体を欠損しているC3H/HeJマウスではLPSしている経口投与の食食増強効果はみられない。in vivo 30: 205-211 (2016)より転載。

ですから、私達は、LPSの経口投与により遺伝子レベルでの修飾が起こり、その結果マクロファージ(自然免疫)をトレーニングすることについて、今後の研究課題として取り組む予定にしています。

マクロファージと糖脂質と最近の話題

SARS-CoV-2(今話題となっているコロナ感染症のウイルス)はインフルエンザウイルスと比較してサイトカインストームを起こしにくいかもしれない

このところ新しいタイプのコロナウイルス(SARS-CoV-2)に感染すると最悪の場合には免疫反応が異常に亢進する結果、普段は生体の機能調節や感染防御に重要な働きを示す、生理活性物質のサイトカイン群が制御されなくなってしまう、血栓を生じさせたり、高熱が出るなど生命に関わるサイトカインストームと呼ばれる現象を引き起こすことが指摘されています。

このサイトカインストームは感染が深刻になると、感染を防御しようとして産生されるサイトカイン群が異常に産生される結果、副作用として出現することによって思われます。このことは従来の感染症でも同様であり、感染が深刻になるとSARS-CoV-2に限らず出現する状態です。

要するに感染症の末期には、このような病態が出現して本来は体を守るべき免疫反応が生体に却って害を与えることに繋がってしまいます。原因は多量の感染病原体や感染により死滅した細胞などいわゆる異物であると考えられています。これがサイトカインストームを引き起こす原因となります。即ち、多量の感染病原体や感染により死滅した細胞がいろいろな個所で異常な免疫応答を誘導することが問題です。

ところで、現在はSARS-CoV-2ばかりが注目されていますが、この病態はSARS-CoV-2に限らず、インフルエンザウ

イルスの感染でも、2012年にヨルダンとサウジアラビアで初めて検出され、2018年初頭の時点で、2220症例の中で790人が死亡した、中東呼吸器症候群(MERS)の原因ウイルスである別種のコロナウイルスでも同様です。

さてこれらのウイルスはサイトカインストームを起こす程度が異なるのでしょうか？この点に関連して、Kenrie P Y Hui et.alらは The Lancet Published online May 7, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4) The Lancetにおいて、実際にヒトの細胞を用いて、インフルエンザウイルス、SARS-CoV-2、MERSウイルスの細胞への感染のしやすさや、サイトカイン産生の程度などを検討した結果を発表しています。

その結果から言うと、SARS-CoV-2はインフルエンザウイルスに比べるとサイトカイン群の産生は低いようです。この結果からだけでは正確なことはまだ分かりませんが、サイトカインストームを取り上げた場合には、SARS-CoV-2よりもインフルエンザウイルスの方が危険という事を示唆しているのかも知れません。

いずれにしてもサイトカインストームは極めて重篤な感染が生じた場合に起こるので、そのような状態に陥る前に、予防や治療を行うことが大切と思われます。

「低濃度反復LPS刺激による神経保護性マイクログリアの誘導について」論文掲載

私たち自然免疫制御技術研究組合は、LPS経口投与がアルツハイマー病改善効果を持つことを2018年に報告いたしました(PLoS One. 2018 Jun 1;13(6):e0198493.)。しかしながらLPSがどのようなメカニズムで健康維持効果を発揮するのかは不明です。

そこでこのメカニズム解明に向けた手がかりを得るために、LPS経口投与を模した低濃度反復LPS刺激in vitroモデルを確立し、脳の組織マクロファージであるマイクログリアへの直接作用を評価しました。その結果、低濃度反復LPS刺激を受けたマイクログリアは、高い貪食能を示し、炎症分子(Nos2, CCL1, IL-12B, CD86)・抗炎症分子(IL-10, Arg1, IL-13RA2, Mrc1)・神経保護分子(NTF5, CCL7, GIPR)を共に高発現するユニークな特徴をもつことが明らかになりました。さらに低濃度反復LPS刺激マイクログリアの遺伝子発現は、高濃度反復LPS刺激マイクログリアの遺伝子発現と異なっていたことから、LPS濃度によりマイクログリアの性質は多様に変化することも示されました。

以上の結果は、低濃度反復LPS刺激マイクログリアが抗炎症・神経保護のポテンシャルを持つことを示唆しています。LPS経口投与の系においても、マイクログリアは上記分子による抗炎症・神経保護作用を介してアルツハイマー病改善に寄与する可能性が考えられます。

この度、雑誌Scientific Reportsにて以上の内容を発表いたしました。

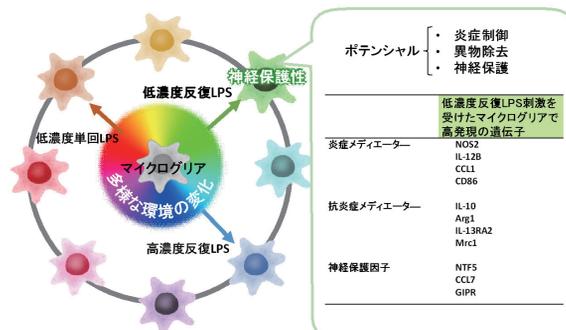
雑誌情報: Scientific Reports 10, 8945 (2020)

論文タイトル: A unique hybrid characteristic having both pro- and anti-inflammatory phenotype transformed by repetitive low-dose lipopolysaccharide in C8-B4 microglia

著者: Haruka Mizobuchi, Kazushi Yamamoto, Shoko Tsutsui, Masafumi Yamashita, Yoko Nakata, Hiroyuki Inagawa, Chie Kohchi & Gen-Ichiro Soma

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65998-8>

Open accessですので、どなたでも無料で閲覧できます。ご質問、お問い合わせ等ございましたら、自然免疫制御技術研究組合までお気軽にご連絡ください。



<LPS刺激によるマイクログリア性質変化の多様性>

皆さん、ひげ博士じゃ。

5月25日によやく非常事態宣言が全国的に解除されたようじゃがまだまだ自粛ムードじゃのう。家に閉じこもっていると運動不足になるが、体を動かさないと筋肉のマクロファージが減ってしまうぞ。何々、そんなことがあるのかって？それでは、運動と筋肉マクロファージの研究を紹介しようかのう。



米国の研究グループの報告では、普段座りがちな生活をしているボランティアに持久運動として12週間のサイクリングをしてもらい、その前後の筋肉マクロファージを評価したのじゃ。その結果、筋肉にはあるタイプのマクロファージが集まってきて、インスリン様成長因子(IGF1)や肝細胞増殖因子(HGF)などの遺伝子発現が亢進していることがわかった。その他には、抗炎症性サイトカイン(IL-4)の亢進、炎症性サイトカイン(IL-6)の抑制などが得られている。さらに、筋肉の幹細胞といえるサテライト細胞の増加、血管新生の増加なども観察されておる。一方で、強度の高い筋トレではこれらの効果が見られなかったそうじゃ(他の論文ではマクロファージが変化するという例もある)。

つまり、適度な運動は筋肉マクロファージを元気にしてくれるのじゃ。わしも、マスクでもつけて、散歩を毎日しようかのう。

*: Human skeletal muscle macrophages increase following cycle training and are associated with adaptations that may facilitate growth. Scientific Reports (2019), <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37187-1>

LSIN会員募集

LSINでは会員を募集しています。LSINの活動に賛同していただける方であれば、どなたでも入会できます。

●入会金・年会費一覧

入会を希望される方は、以下の入会手続きをご参考ください。

(1)ホームページからの入会手続き

下記のURLにアクセスし、ホームページ内の「入会のご案内」→「入会申込フォーム」に必要事項を明記の上、お申込ください。

LSIN URL : <http://www.lsin.org>

(2)郵送またはFAXによる入会手続き

「入会申込書」をLSIN事務局まで郵送あるいはFAXでご請求下さい。

「入会申込書」に必要事項を明記の上、事務局まで郵送あるいはFAXにて送付ください。

「入会申込書」の下部に記載している振込先へ、入会金・年会費をお振込ください。

事務局から「入会手続き完了」の連絡をお送りします。

※「入会手続き完了」のご連絡は、事務局にて入会申込書と入金を照合し、入会手続きが完了した時点でお送りします。

入会申込書の送付と入会金・年会費のお振込完了後、2週間を過ぎても連絡がない場合は、お手数ですが事務局までお問い合わせください。

入会金			年会費		
正会員	個人会員	10,000円	正会員	個人会員	10,000円
	企業会員	30,000円		企業会員	50,000円
賛助会員	個人会員	10,000円	賛助会員	個人会員	10,000円
	企業会員	30,000円		企業会員	50,000円
モニター会員	入会金なし		モニター会員	年会費なし	

〒761-0301 香川県高松市林町2217-16
FROM香川バイオ研究室

特定非営利活動法人 環瀬戸内自然免疫ネットワーク

TEL:087-813-9201 FAX:087-813-9203
(MOBILE:090-2783-5885)

E-mail: npolsinlsin@lsin.org URL: <http://www.lsin.org>

編集後記

LSIN会員の皆様、ニュースレターNo.51をお届けします。

今号では、前号に引き続き新型コロナウイルス感染症を特集としてお伝えしました。

皆様もご存じのように新型コロナウイルス感染症は、1918年から1920年にかけてのスペイン風邪以来の世界的大流行を引き起こし、医療崩壊に至った国が出たことや世界経済に悪影響(1929年の世界大恐慌以上)を与えるのではないかと懸念されています。現在先進国では感染の終息傾向をみせていますが、今後起こるであろう第2波、第3波への警戒や対策が急務ですし、発展途上国で

はこれから感染拡大の局面に向かっており医療体制が不備な国に対して国際的な援助が必要となると思います。

そのような状況の中、諸外国に比べて極めて緩い規制で死亡率が異常に低い日本の奇跡と呼ばれる現象について自然免疫(BCG接種)の視点から考察しています。詳細については2頁をお読みください。

最後になりますが、お忙しい中、原稿をご執筆いただいた方々、編集委員の皆様にご心より厚くお礼申し上げます。

編集長 中本 尊

LSIN事務局

LSINニュースレター編集委員

編集長 中本 尊 編集員 稲川裕之 中本優子

令和2年6月12日発行