



# エ ル シ ン LSIN ニュースレター

No. 55

特定非営利活動法人 環瀬戸内自然免疫ネットワーク

## — 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!!

### 自然免疫応用技研にオールインワン蛍光顕微鏡が導入されました

この度、自然免疫応用技研株式会社に、オールインワン蛍光顕微鏡BZ-X800(株式会社キーエンス)が導入されました(図1)。本顕微鏡システムは、暗室が不要で、顕微鏡本体の設置面積はA3サイズと非常にコンパクトです。高感度・高解像度なCCDカメラが搭載されており、蛍光、明視野、位相差での静止画をクリアに撮影できるのみでなく、動画の撮影や、あらかじめ定めた時間間隔で撮影可能なタイムラプス撮影も行えます。

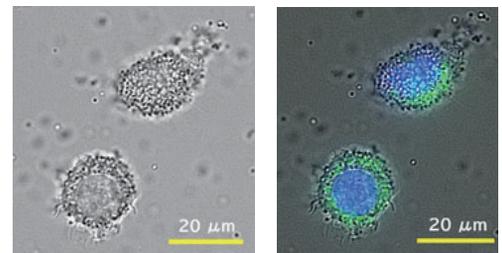
図1



図2は、マウスのマクロファージ系の細胞を明視野で撮影した画像(a)と貪食した黄色ブドウ球菌の死菌体(pHrodo™ Green S.aureus BioParticles™, ThermoFisher)を蛍光で観察した画像(b)です。この死菌体は、細胞内のリソゾームに取り込まれ、リソゾーム内が酸性になると蛍光を発する色素で標識されています。細胞質が所々緑色に観察され、死菌体が貪食されていることがわかります。さらに、タイムラプス撮影では、細胞が樹状突起を伸ばし、いろいろな方向に動かしながらか貪食している様子をとらえることができます。

図2a

図2b



今後、本顕微鏡システムを利用してLPSが免疫細胞に与える効果に関する画像が得られることができます。また培養細胞の撮影のみならず、組織標本などの観察においても高画質の画像を得ることができるので、よりビジュアルなエビデンスを提供できるでしょう。

なお、本顕微鏡システムは、令和元年度補正「ものづくり・商業・サービス生産性向上促進補助金」の助成を受けて導入されたものです。

### 本号のニュース

- ・オールインワン蛍光顕微鏡の導入
- ・Anticancer Research誌への論文投稿
- ・LSINの杵理事がゲストエディターに就任
- ・マクロファージと糖脂質と最近の話題
- ・LPSに関する論文および総説の掲載

### — 目次 —

- ・自然免疫応用技研にオールインワン蛍光顕微鏡が導入されました・1
- ・Anticancer Research誌への論文投稿 ..... 1
- ・LSINの杵理事がInternational Journal of Molecular Sciencesの  
ゲストエディターに就任 ..... 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について」  
論文および総説掲載」 ..... 3
- ・ひげ博士のホットレポートー最新免疫学講座ー ..... 4
- ・LSIN会員募集 ..... 4
- ・編集後記 ..... 4

### Anticancer Research誌への論文投稿

2012年よりLSINが事務局運営に携わっております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形式の紀要として、毎年英文誌Anticancer Researchに投稿しています。

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](http://www.med.fukuoka-u.ac.jp/biochem1/sbaJ/kaisoku.html)

昨年12月に福岡でWeb開催した「第24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18演題の論文を、このほどAnticancer Researchに投稿しました。誌面への掲載は、2021年8月の予定です。



これまでの学術集会、会議紀要(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

# LSINの杣理事がInternational Journal of Molecular Sciencesのゲストエディターに就任

NPO法人環瀬戸内自然免疫ネットワーク(LSIN)の杣 源一郎理事(自然免疫制御技術研究組合 代表理事)が、科学ジャーナル“International Journal of Molecular Sciences”(IJMS)のゲストエディター(編集者)に就任しました。

IJMSは、生化学、分子生物学、細胞生物学、分子生物物理学、分子医学ならびに化学における分子研究のあらゆる側面に関する先進的なフォーラムを提供する国際的な査読付きオープンアクセスジャーナル(2000年創刊、IF4.556:2021年現在)で、MDPI社から隔月でオンライン発行されています。

また、MDPI社では、本発行とは別に、特定のテーマに関する論文を集めた特集号を発行しています。この特集号は、著者と読者が最新の研究について議論し、新しいアイデアや研究の方向性を見出すためのコミュニティの構築を目的としています。

この度杣理事に依頼があったのは、この特集号のエディターで、主に論文の編集統括を行います。

現在、テーマに沿った論文を募集している段階で、原稿の締め切りは2021年11月30日です。

論文の募集内容は以下のとおりです(原文を日本語訳)。

## 【募集テーマ】リポポリサッカライド(LPS)と自然免疫 –潜在的な可能性–

### <スペシャルエディターからのメッセージ>

リポポリサッカライド(LPS)は歴史的にエンドキシンと呼ばれてきました。血管内に注入すると劇的な炎症反応を引き起こすことから、歴史的にエンドキシンと呼ばれてきました。

しかし、自然免疫のメカニズムが解明されてくると、LPSは自然免疫機能を制御して現代病を含む様々な病気の予防に役立つ物質として考えられるようになりました。例えば、LPSの曝露が小児のアレルギー性喘息の予防に有用であることが示されています。また、LPSは、口腔、粘膜口腔、腸管、皮膚などの粘膜組織に作用することが明らかになっています。さらに、抗生物質による自然免疫機能の低下を、LPSを摂取することで防ぐことができ、また免疫機能を回復させることが解っています。これらのことは、LPSの生理的役割を再検討するパラダイムシフトが進行中であることを示唆しています。

本特集では、自然免疫機能の制御因子としてのLPSの役割に焦点を当て、基礎的および応用的なアプローチを紹介します。

### <著者のメリット>

- ・オープンアクセス: 読者は無料で利用できますが、論文処理料金(APC)は著者または所属機関が負担します。読者は無料。
- ・高い知名度: Scopus, SCIE (Web of Science), PubMed, PMC, MEDLINE, Embase, CAPlus / SciFinder, その他多くのデータベースに収録されています。
- ・ジャーナルランク: JCR - Q1 (Biochemistry & Molecular Biology) / CiteScore - Q1 (Inorganic Chemistry)

### <募集要項>

### <投稿案内>



#### Lipopolysaccharides and Innate Immunity: Potential Usefulness

Guest Editor

**Dr. Gen-ichiro Soma**  
(1) Research Institute for Healthy Living, Nippon University of Pharmacy and Applied Life Sciences, Niigata, Japan  
(2) Control of Innate Immunity, Collaborative Innate Immunity Partnership (CIP), Kagawa, Japan  
gensoma@npu.academia.edu

Deadline for manuscript submission:  
**30 November 2021**

#### Message from the Guest Editor

Lipopolysaccharide (LPS) has historically been referred to as an endotoxin because its intravascular injection induces dramatic inflammatory responses.

However, with the elucidation of the mechanisms of innate immunity, LPS has come to be regarded as a substance that can regulate innate immune function, and thus, play a preventive role against various diseases, including modern ones. For example, it has been demonstrated that LPS exposure is helpful for the prevention of allergic asthma among children; LPS exerts its effects on the mucosal tissues of the oral cavity, intestinal tract, and skin; while antibiotic-induced impairment of innate immune function can be prevented, or immune function may be restored by LPS intake. These factors suggest that a paradigm shift is underway to re-examine the physiological role of LPS.

In this Special Issue, we will focus on the role of LPS as a regulator of innate immune functioning and have introduced basic and applied approaches, with special attention to the potential usefulness of LPS.

#### Editor-in-Chief

**Prof. Dr. Maurizio Bortone**  
Department of Otorhinolaryngologic and Specialized Clinical Sciences, Bio-Biochimica, Faculty of Medicine, Università Politecnica delle Marche, Via Ranelli 65, 60100 Ancona, Italy  
International Research Center for Food Nutrition and Safety, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China

#### Message from the Editor-in-Chief

The International Journal of Molecular Sciences (IJMS, ISSN: 1422-0067) is an open access journal, which was established in 2000. The journal aims to provide a forum for scholarly research on a range of topics, including biochemistry, molecular and cell biology, molecular biophysics, molecular medicine, and all aspects of molecular research in chemistry. IJMS publishes both original research and review articles, and regularly publishes special issues to highlight advances at the cutting edge of research. We invite you to read recent articles, published in IJMS and consider publishing your next paper with us.

#### Author Benefits

**Open Access**—free for readers, with article processing charges (APC) paid by authors or their institutions.

**High Visibility**: indexed within Scopus, SCIE (Web of Science), PubMed, PMC, MEDLINE, Embase, CAPlus / SciFinder, and many other databases.

**Journal Rank**: JCR - Q1 (Biochemistry & Molecular Biology) / CiteScore - Q1 (Inorganic Chemistry)

#### Contact Us

International Journal of Molecular Sciences  
MDPI, St. Alban-Anlage 66  
4052 Basel, Switzerland

Tel: +41 61 683 77 34  
Fax: +41 61 302 89 18  
www.mdpi.com

ijms.com/journal/ijms  
info@mdpi.com  
@IJMS\_MDPI



mdpi.com/journal/ijms

Special Issue

International Journal of Molecular Sciences  
an Open Access Journal by MDPI

Lipopolysaccharides and Innate Immunity: Potential Usefulness

Guest Editor  
Dr. Gen-ichiro Soma

Deadline  
30 November 2021

Special Issue  
Invitation to submit

mdpi.com/si/85492

## マクロファージと糖脂質と最近の話題

### LPS経口投与が肥満を予防するメカニズムに関連する話題

先回の記事で、白色脂肪組織に存在する特殊な組織マクロファージと脂肪細胞により、細胞間のミトコンドリア輸送を利用して、代謝の恒常性を制御するメカニズムがありそうで、肥満予防にも関係していることを示唆する論文を紹介しました。

この論文ではLPSについては直接触れられておりませんでした。そこで、先回の記事では、この論文で報告された発見と、私たちが見出したLPSの経口摂取により高脂肪食によって起こる肥満が予防できるという事実を併せて考えるとLPSは脂肪組織の特殊なマクロファージの活性を制御して肥満予防に働く可能性があると考えてみたわけです。

もし以上の仮説が正しければ、LPS経口摂取→何らかのサイトカイン分泌→脂肪組織の特殊なマクロファージの活性制御→何らかのサイトカイン分泌→肥満の予防、というメカニズムが存在していることが分かります。そこでこれに関連する論文がないかどうかを調べてみました。そうしたところ、少し前の報告になりますが、

Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, (東京大学)の糖尿病、代謝病部門を中心としたグループがToda et al., Molecular Cell 79, 1-11 July 2, 2020に以下の題名で論文を発表していました。

「Insulin- and Lipopolysaccharide-Mediated Signaling in

Adipose Tissue Macrophages Regulates Postprandial Glycemia through Akt-mTOR Activation」

この論文の要点のひとつは、インスリンや経口の摂取による生理的濃度のLPSで誘導されたマクロファージ由来のインターロイキン-10(IL-10)が、インスリンと協調して肝臓のグルコース産生を抑制すること、そしてこのプロセスの障害が肥満におけるインスリン抵抗性の発症に寄与していることを明らかにしたことにあります。

つまり、経口摂取(この論文ではLPSは腸内細菌由来としている)したLPSは私たちが主張するように炎症の誘導に関わっているのではなく炎症の抑制に関わっており、これにはマクロファージが産生するIL10がかかわっているということになります。そうしますと先ほど下線で示しました作業仮説において、サイトカインが仲介すると考えたサイトカインがIL10であることが強く示唆されることとなります。ただし、IL10が脂肪組織の特殊なマクロファージから産生されるのか、またLPSと脂肪組織の特殊なマクロファージを結びつけるサイトカインは何か、という点に関しては未解明のままです。

肥満は代謝の異常と密接にかかわっています。ですから、肥満を予防するためには脂肪組織の制御は勿論のこと、肝臓を主とした代謝機構の関与も重要になるに違いありません。以上より、LPSの経口摂取が肥満予防に働く機構も以上の二つの側面から捉えることで解明される可能性があります。

### 「低濃度反復LPS刺激による神経保護性マイクログリアについて」論文および総説掲載

私たちは、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。今回はそのメカニズム解明のために、in vitroにおいてLPS経口投与を模した低濃度反復LPS刺激マイクログリア(脳の組織マクロファージ)が神経保護作用を示すか実験しました。

その結果、低濃度反復LPS刺激マイクログリアが神経細胞死を予防することが分かりました。神経細胞を低濃度反復LPS刺激マイクログリアの培養上清で前処置すると、神経細胞死が抑制されたのです。そして、この神経保護作用にはニューロトロフィン4/5という神経栄養因子が関与することも明らかになりました。本研究から、低濃度反復LPSによる神経保護マイクログリアへの性質誘導が、新たな神経障害予防法として期待できます。

以上の内容は、近日Molecular Medicine Reports誌にて論文が掲載されます。

雑誌: Molecular Medicine Reports

論文タイトル: Prevention of streptozotocin-induced Neuro-2a cell death by C8-B4 microglia transformed with repetitive low-dose lipopolysaccharide

著者: Haruka Mizobuchi, Kazushi Yamamoto, Masashi Yamashita, Hiroyuki Inagawa, Chie Kohchi, and Gen-Ichiro Soma

関連しまして、低濃度反復LPS刺激によるマイクログリアの性質変化に関する研究をまとめた総説が、Neural Regeneration Research誌にて掲載されました。

雑誌情報: Neural Regeneration Research. 2021 Oct;16(10):1928-1934.

論文タイトル: Low-dose lipopolysaccharide as an immune regulator for homeostasis maintenance in the central nervous system through transformation to neuroprotective microglia

著者: Haruka Mizobuchi, Gen-Ichiro Soma

DOI: 10.4103/1673-5374.308067.

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。

## ちよつと一息:ひげ博士のホットレポート—最新免疫学講座—

皆さん、ひげ博士じゃ。自然免疫力を高める食材は色々あるが、皆さんご存知のヨーグルトの中の乳酸菌がなかなかおもしろい働きをしていることが大阪大学の研究報告されておるので紹介しよう<sup>(1)</sup>。

乳酸菌というのは乳酸を産生する細菌の総称なので、実に沢山の種類の菌がいるのじゃが、共通しているのは乳酸を作るわけじゃ。そして、なんと、その乳酸が小腸のマクロファージの活性化を制御しているということじゃ。

大阪大学の免疫学フロンティア研究センターの研究によると、乳酸やピルビン酸が小腸のマクロファージにある一つの受容体(GPR31: Gタンパク質共役受容体)を介して情報が伝わり、マクロファージを活性化して、腸管上皮細胞の細胞間から突起を伸ばすようになるそうじゃ。そうすると小腸内の細菌などを捕まえて免疫情報を得やすくなるということじゃな。

だとするとヨーグルトなどの乳酸が多く入った発酵食品は小腸のマクロファージの突起を伸ばしているから、腸のLPSも取り込みやすくなると考えて不思議じゃないのう。ふむふむ、やっぱり、LPSとリヨーグルトとの相性は良いようじゃな。

(1) Nature 566 (7742):110-114 (2019). “GPR31-dependent dendrite protrusion of intestinal CX3CR1 + cells by bacterial metabolites”



## 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](mailto: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.55をお届けします。

今号では、当NPO法人の柚 源一郎理事が科学英文誌の編集者に就任したことを掲載しました。

ニュースレターでも度々取り上げ、LSINでも普及・啓蒙活動に取り組んでいるリポポリサッカライド(LPS:糖脂質)と自然免疫が特集号として発刊されるにあたり、柚理事が論文の編集統括を行います。自然免疫機能の制御因子としてのLPSの役割に焦点をあて、基礎的および応用的なアプローチを紹介する内容で発刊予定です。詳細につきましては

は、2頁をお読みください。

また今号では、LPSに関する論文と総説がそれぞれ1報ずつ科学英文誌に掲載されたことも報告しました。アメリカにおいて治療薬が迅速承認されたことで注目を浴びているアルツハイマー病に対して、LPSが病状改善効果を持つことを報告しています。併せてお読みください。

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  
編集長 中本 尊 編集員 稲川裕之 中本優子

令和3年6月25日発行