



エ ル シ ン  
LSIN

ニュースレター

No. 57

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 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!!

第25回バイオ治療法研究会学術集会在開催される

令和3年12月11日(土)、第25回バイオ治療法研究会学術集会在、福岡国際会議場にて開催されました。今回は、赤木由人氏(久留米大学医学部外科学講座 主任教授)が当番世話人となり、2年ぶりに会場での開催となりました。



本研究会は、「生物そのものの機能あるいは生物や生体の構成成分の機能を、利用、応用、模倣する技術であるバイオテクノロジーによる、生体防御の賦活を介した治療法の確立を目指す研究者の集まりである」と定義されています。この分野に興味を持つ基礎研究者および臨床医学者がともに集い討論の場を提供するために、平成9年に熊本市で第1回学術集会在開催されました。その後、平成24年4月1日よりLSIN設置の研究会として運営する事となり、今回で25回目を迎えました。

今回の一般演題は、大きく「基礎医学」、「癌と臨床医学」、「癌の分子病理学」の3つのテーマに分かれ、合計33演題が発表されました。また、特別講演では、「がん治療における免疫細胞療法(癌ワクチン)の立ち位置と役割そして免疫細胞療法の現在と未来」と題し、ピオセラクリニック院長 谷川啓司先生にご講演いただきました。

一般演題および特別講演で発表された内容については、論文化し、学術集会的会議紀要として、Anticancer Research誌(査読付き学術ジャーナル)に投稿することができます。

本号のニュース

- ・第25回バイオ治療法研究会学術集会在開催される
- ・第10回シンポジウムの開催について
- ・パントエア菌LPS原料が「自己認証GRAS」を取得
- ・マクロファージと糖脂質と最近の話題
- ・パントエア・バガンスLPSの経皮投与に関する新知見
- ・ひげ博士のホットレポート

— 目次 —

- ・第25回バイオ治療法研究会学術集会在開催される.....1
- ・第10回シンポジウム「環境・常在細菌と自然免疫Part2」の開催について.....1
- ・パントエア菌LPS原料 Somacy-FP100が「自己認証GRAS」を取得.....2
- ・マクロファージと糖脂質と最近の話題.....3
- ・パントエア・バガンスLPSの経皮投与に関する新しい知見.....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

第10回シンポジウム「環境・常在細菌と自然免疫Part2」の開催について

昨年度のシンポジウムは、新型コロナウイルス感染症のためにWEB開催となりました。今回は3年ぶりに公開の形で自然免疫制御技術研究組合主催の「第10回シンポジウム『環境・常在細菌と自然免疫Part2』」を、以下の要領で開催する運びとなりました。

本シンポジウムは、環境応答が自然免疫とどのように関わっているのか、また環境由来あるいは常在細菌のLPSがいかにホメオスタシス維持に本質的な役割を果たすか、につきまして、最新的话题を取り上げ、広く一般の皆様にご公開するものです。たくさんの方々にご出席をいただきますよう、よろしくお願いいたします

します。

<第10回シンポジウム「環境・常在細菌と自然免疫 Part2」開催要領>

【日時】2022年3月4日(金)13:00~17:45(終了予定)

【会場】笹川記念会館(東京都港区三田3-12-12)

【講演】

- 1.竹馬 真理子 氏(慶応義塾大学 医学部 准教授)
- 2.若命 浩二 氏(北海道科学大学 薬学部 准教授)
- 3.山本 和史(自然免疫制御技術研究組合 主任研究員)
- 4.稲川 裕之(自然免疫制御技術研究組合 研究開発本部長)

## パントエア菌LPS原料 Somacy-FP100が「自己認証GRAS」を取得

自然免疫応用技研(株)の販売する食品用LPS原料(Somacy-FP100)が、米国における食品安全性認証制度の「自己認証GRAS」を取得しました。



GRASは、「Generally Recognized As Safe(一般に安全とみなされている)」の略語で、国際的にも広く認知されている米国の食品安全性に関する認証制度です。

GRASの科学的認証は、①製造および品質管理方法の詳細、②製造が「適正製造規範(GMP: Good Manufacturing Practice)」に則って実施されている事を示す資料、③製造に用いる全ての原材料と装置が食品用である事を示す書類、④「経済協力開発機構(OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development)」基準に則った安全性試験結果、⑤保存安定性、⑥規格と3ロット以上の規格試験結

果、⑦規格試験方法としての公定法またはバリデーションされた試験方法の詳細、⑧食経験、⑨配合が想定される複数の食品を食べ合わせた場合のNHANES(National Health and Nutrition Survey)に基づく年代別総合摂取量の計算、⑩公開されている関連論文情報など、種々の根拠書類の提出とその検証によって行われます。原料製造に微生物を使用する場合には、①当該微生物の起源、②同定法、③安全性情報も求められます。こうして提供された資料は、食品成分の安全性を評価するために米国内外の経験と科学的訓練を受けた科学者からなる専門家パネルによって評価されます。

今回、上述の手順を経て、Somacy-FP100は、GRAS認証に値すると、専門家パネル3名全員一致で結論づけられました。

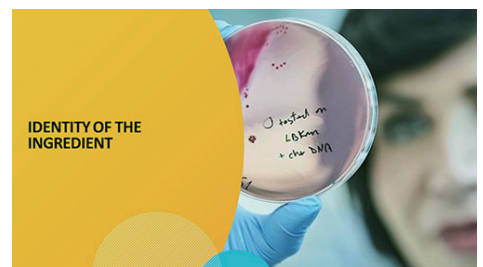
GRAS認証は、単に米国における一食品原料としての認証を越えて、国際的に厳しい審査を通過した安全性の高い物質であると位置付けられています。従って今回の認証は、これまでLPSにつき纏っていた安全性に対する負の固定概念を覆した点で大変画期的と考えています。LPSは、自然免疫応用技研(株)がヘルスケア素材として原料化して発売する以前は、LPS自体に有毒作用がないにもかかわらず、一般的には炎症を誘導する「エンドトキシン」としての情報しか提供されていませんでした。



LPSが炎症を起こすのは、血管内への注射や病原性細菌の感染時など、LPSが血管内に存在するという特殊な場合に、炎症性サイトカインを産生させる事によります。他方、LPSは自然界に広く存在しています。また、口腔内や消化管内にも存在します。つまりLPSは空気中、土壌、海水中、食用植物、漢方薬、消化管などに普遍的に存在しており、環境中のLPSを経口・経皮的に摂取する場合には全く毒性がありません。むしろ、LPSの経口・経皮摂取によってアレルギーの抑制など大変有用な作用が得られます。しかし、「エンドトキシン」というステレオタイプとして確立されたイメージは強固で、LPSが経口・経皮摂取では有用ではないかという点に関心が示されつつも、安全性については一抹の不安が残るという見方をされる事が多くありました。

このような背景を踏まえて、自然免疫応用技研(株)では、LPSの経口・経皮摂取が安全である事を客観的に証明する事を考え、Somacy-FP100のGRAS認証を目指しました。その結果、パントエア・アグロメランスLPSを有効成分とする食品用LPS原料がGRAS物質であると、FDAが資格認定した専門家パネルから認証を受ける事ができました。この事はLPSを多くの皆さんに安心して使っていただく上で、大変重要で有意義であると考えております。

自然免疫応用技研(株)では、Somacy-FP100を含め、現在3種類の食品用LPS原料を販売しています。これら食品原料の有効成分は、GRAS認証の報告書でも今回GRAS物質として認証されたLPSと同等なLPSとして言及されています。従って、Somacy-FL100やSomacyRB-FP100についても、Somacy-FP100と同等のGRAS物質レベルの安全性を有すると考えております。



\* <https://www.fsc.go.jp/fscis/foodSafetyMaterial/show/syu04280400105>

## マクロファージと糖脂質と最近の話題

ヒトiPS由来マイクログリア(iPSMG)を用いてヒト型マイクログリア細胞を持つマウスができた。

先回のニュースレター(No.56)で私どものLPSの経口投与で糖尿病性の認知症が予防できる事を紹介し、この機構に脳のマクロファージであるマイクログリアが不可欠な役割を果たしている事を紹介しました。実は、現在マイクログリアに大きな注目が集まっているのです。

マイクログリアは、脳に常在しています。そして神経細胞の発達、恒常性維持機能、神経変性疾患などにおいて重要な役割を果たしている事が明らかになってきています。

ところでヒトのマイクログリアは、マウスのマイクログリアとは比較的異なる事が知られていますが、ヒトのマイクログリアに関する研究のほとんどはインビトロで行われており、インビボ条件下でのヒトのマイクログリアの特性を正確に表しているとは必ずしも言えない状況です。

この点に関して山梨大学医学部薬理学、GLIAセンター 小泉修一教授らのグループは、マイクログリアを完全非侵襲的に脳に移植して新しいマイクログリアと入れ替える経鼻移植法を開発しました。そしてヒトiPS細胞から効率良くマイクログリア(iPSMG)を作る方法を開発し、このiPSMGを用い、この技術を使ってマウス脳内に移植する事で、マイクログリアがヒト細胞に置き替わったヒト化マウスの作製に成功しました。

Transnasal transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived microglia to the brain of immunocompetent mice. Bijay Parajuli#, Hiroaki Saito#, Youichi Shinozaki, Eiji Shigetomi, Hiroto Miwa, Sosuke Yoneda, Miki Tanimura, Shigeki Omachi, Toshiyuki Asaki, Koji Takahashi, Masahide Fujita, Kinichi Nakashima, Schuichi Koizumi  
Glia. 2021;69:2332-2348. 10.1002/glia.23985

著者らは、本研究によりマイクログリアが関係する種々の脳疾患、老化の仕組みがヒトマイクログリアを使ったin vivo研究(生体と同様環境下での研究)によって明らかになる事、さらにはマイクログリア移植による新しい「細胞治療法」が開発される事が期待されます、としています。先にも触れましたがマイクログリアは疾患の超早期、また老化の初期段階で環境変化を感じ・反応する細胞で、様々な疾患の発症や進行、さらに私たちが報告したようにエイジングによる脳機能低下に大きく関係するとして非常に注目されています。ですから今後ヒトのマイクログリアの機能をインビボで研究するうえでは注目される技術であるといえます。

一方で論文でも指摘されるように、マイクログリア以外の細胞はマウス由来の細胞ですから、このヒト化マウスでヒトのマイクログリアの機能が本当に調べられるのかなどの点については、さらに研究を重ねる必要があると考えられます。

## パントエア・バガンズLPSの経皮投与に関する新しい知見

慶応大学・医学部・薬理学教室・准教授・竹馬真理子博士は、パントエア・バガンズ(林檎から単離したグラム陰性細菌)由来のLPS(LPSpv)が接触性皮膚炎予防に有効である事を明らかにしました。この研究成果は学術雑誌Biochemical and Biophysical Research Communicationsに掲載される事が決定しました。

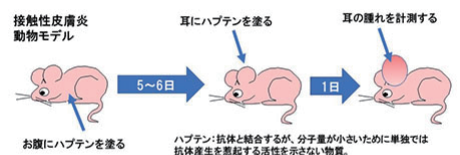
アレルギー性の皮膚炎のひとつに接触性皮膚炎があります。接触性皮膚炎は、腕時計のバンドやゴム手袋など、皮膚に何らかの物質が触れる事により、その物質に対して免疫系が反応を起こす事で発症する疾患です。ところで、LPSの経皮投与は、同じくアレルギー性の皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎の改善を早めるなどの効果があります。そこで、接触性皮膚炎発症に対してLPSの経皮投与が有効である事を突き止めるための研究が行われました。

接触性皮膚炎については、動物での実験系が確立しています。すなわち、刺激物質をマウスのお腹に塗布し、一定期間後に同じ刺激物質を耳に塗ると、耳が腫れてくるので、その程度を調べます。この実験系を用いて、刺激物質をお腹に塗布する前に、LPSpvをお腹に継続して塗っておくと、一定期間後に刺激物質を耳に塗った際の腫れが抑制される事が明らかになりました。

竹馬先生の研究によると、LPSの皮膚への塗布により、皮膚のランゲルハンス細胞や樹状細胞の性質が変化して、その結果、一定期間後に耳に刺激物質を塗った際に起こる炎症応答が抑えられて、腫れが抑制されているとの事です。

竹馬先生の論文では、LPSの経皮投与により、接触性皮膚炎の抑制効果とは別に、60週令マウスの表皮が、8週令マウスの表皮と同程度にまで厚くなる(若返る)事も示されています。

これらの結果は、LPSの経皮投与が、皮膚の免疫細胞などに応答性の変化を引き起こす事、そして、この変化は全身に伝達されて炎症抑制などに機能する事を示しています。



皆さん、ひげ博士じゃ。ヒトが健康的に生きていくには共生細菌の働きが重要な事は良く知られておる。細菌からは酢酸や乳酸等が放出され有用な働きをしているが、免疫活性化物質の放出に関してはそれほど研究が進んでおらん。その中で最近注目され始めているのが、細菌のエクソソームである細胞外小胞(extracellular vesicles: EV)じゃ(1)・・・えっ、EVと言っても電気自動車ではないぞ。



すべての生物の細胞は基本的には柔らかい脂質の膜で覆われており、少しの変化で膜が小さな粒(小胞)となって放出する性質があるのじゃ。特に柔らかい膜を持っているグラム陰性菌はEV放出が盛んで、50年以上前からOMVs (outer membrane vesicles)として存在が知られておる。

OMVsにはLPSが主な免疫活性化物質として含まれておる。ヒトには大凡100兆個の共生細菌がいて、半分がLPSを持つグラム陰性菌じゃが、LPSがそのまま働くわけではない。LPSはOMVsが作られる時に、膜の成分として細菌から放出されて、ヒト細胞にたどり着き、情報を送るのじゃ。つまり、LPSはOMV (EV)に乗っていて、働きに出ているのじゃな。

ふむ、現代人のLPS不足には食事や環境からの摂取量減少の他に、腸内細菌のEV産生状態が良くない事が関係しているかもしれん。そうならば、LPS摂取に加えて、EV産生の良い育菌も大切な事になるかのう。

(1) PLOS Pathogens: May 13, 2021 <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009508>“Microbiota-host communications: Bacterial extracellular vesicles as a common language”

## 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	

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。

〒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 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.57をお届けします。

今号では、LSINが開催している自然免疫賦活技術研究会の参加企業である自然免疫応用技研株式会社のLPS原料(Somacy-FP100)が、「自己認証GRAS」を取得した事の特集として掲載しました。

GRASは、本邦ではご存じない方も多いと思いますが、国際的にも広く認知されている米国の食品安全に関する認証制度です。食品成分の安全性を3名の科学者からなる専門家パネルで検証され、LPS原料がGRAS認証に値すると

全員一致で結論づけられました。

従来LPSは、人体に有用な物質ではなく、むしろ「エンドキシンショック」に代表される「毒」としての側面が強調されており、安全性については懐疑的な見方をされる事が多くありました。今回GRAS認証を取得した事により、その不安が解消され安全に使用する事ができるようになりました。

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12月17日発行