

## — 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61回自然免疫賦活技術研究会が開催される



令和3年12月17日(金)、高松センタービル(香川県高松市)において第61回自然免疫賦活技術研究会を開催しました。新規参加12名を含め、計51名(26組織)にご参加いただきました。

今回の特別講演では、医療法人医献会 辻クリニック 院長・一般社団法人臨床水素治療研究会 代表理事 辻 直樹 氏より、「アンチエイジング医療における免疫の役割」と題し、老化とは、正常細胞が減少し老化細胞が増加することにより、各臓器機能の低下が起こっている状態であること、またマクロファージが異常細胞や老化細胞を除去する機能を持っており、マクロファージの機能が低下すると老化細胞が増加することなどについて、これまでの研究や臨床経験に基づき、大変有意義なご講演をいただきました。

また、各部会からは、飼料用LPSがシラスウナギ成長に与える効果、LPS原料の米国GRAS認証取得、LPS経皮投与に関する新しい知見等についてご報告いただきました。



#### 本号のニュース

- ・第61回自然免疫賦活技術研究会が開催される
- ・四国健康支援食品制度推進委員会 開催
- ・第10回シンポジウム 開催
- ・マクロファージと糖脂質と最近の話題
- ・TV番組でLPSが紹介されました
- ・ひげ博士のホットレポート

#### — 目次 —

- ・第61回自然免疫賦活技術研究会が開催される ..... 1
- ・四国健康支援食品制度推進委員会 令和3年度会合開催 ..... 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 ..... 2
- ・マクロファージと糖脂質と最近の話題 ..... 3
- ・TV番組でLPSが紹介されました ..... 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

### 四国健康支援食品制度推進委員会 令和3年度会合開催

本年2月24日、四国健康支援食品制度の運用状況のチェックならびに新たな課題等への対応などを行う「四国健康支援食品制度推進委員会(委員長: 杉源一郎/事務局: 自然免疫制御技術研究組合)」の令和3年度会合がオンライン併用で開催されました。

当日の会合では、本制度の適用状況・見直しなどの報告に続いて、制度運用のほか認知度向上に向けた取り組みなどに関して意見交換が行われました。

現在、同委員会の事務局においては、本委員会での議論を踏まえつつ、次回申請受付(予定: 5月1日~31日)に向け、要綱等の改定作業ならびに逐条解説文の修正が進められております。



## 第10回シンポジウム『環境・常在細菌と自然免疫Part2』の開催

日時 2022年3月4日(金) 13:00～17:45  
会場 笹川記念会館(東京都港区三田3-12-12)  
後援 経済産業省、香川県、(国研)農研機構生研支援センター、(国研)科学技術振興機構、新潟薬科大学、  
(公財)北海道科学技術総合振興センター、(一財)バイオインダストリー協会、(公財)かがわ産業支援財団、  
(一財)四国産業・技術振興センター、四国健康支援食品普及促進協議会

我が国が長寿社会であることは誇るべきことでありますが、その一方で、高齢化に伴い医療費が増加している事実にも表れているように、必ずしも健康とは言えない状態にある高齢者も少なくありません。また、今般の新型コロナウイルス感染症で目の当たりにしているように、グローバル化が進んだ現代においては、新たな感染症の拡大リスクが大きくなってきており、こうしたことも含め、超高齢社会においては良好なQOLを保つための対策は、大きな課題の一つであることは明らかと言えます。

こうした動きなどを踏まえ、自然免疫制御技術研究組合では、前回の内容をさらに深化させるべく、「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(生体恒常性)の維持に本質的な役割を果たすのか」について、最近の話題を多くの皆さまに紹介することを目的として、3月4日、会場参加者を50名に限定するとともに、後日オンデマンド配信を併用する形で第10回シンポジウムを開催いたしました。(参加者は健康食品企業・一般市民・関係者など約50名)

冒頭、本組合の杣代表理事は、開会挨拶の中で「世界的なパンデミック、核戦争の危機など大変な時代を迎えた中、せめて健康で長生きしたいという人間の究極的な願望を少しでも叶えることのできる技術開発は急務であり、前回大変好評を博した『環境・常在細菌と自然免疫』の第二弾として、本シンポジウムを開催させて頂くこととなった」と述べられ、続く経済産業省、(一財)バイオインダストリー協会、(一財)四国産業・技術振興センターの来賓挨拶の後、以下の各氏からご講演を頂きました。

◇ 竹馬 真理子 氏 (慶應大学 医学部 准教授)



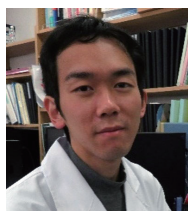
「皮膚炎症を予防するLPSの有用性」  
・皮膚へのLPS外用の有効性について、最新の取り組みを紹介。

◇ 若命 浩二 氏 (北海道科学大学 薬学部 准教授)



「グラム陰性菌由来LPSの皮膚、粘膜に対する免疫調節作用」  
・小麦共生グラム陰性菌由来のLPSによる抗アレルギー、育毛効果について解説。

◇ 山本 和史 (自然免疫制御技術研究組合 主任研究員) ◇ 稲川 裕之 (自然免疫制御技術研究組合 研究開発本部長)



「LPS経口投与を反映したin vitro試験系の構築」  
・マウスでの経口摂取による認知症予防、2型糖尿病予防効果を紹介。



「環境・共生細菌と自然免疫を繋ぐLPS」  
・食経験が豊富であり、経口・経皮摂取での安全性が高い食物共生細菌由来のLPSを日常的に摂取することができれば、現代環境で失われた細菌由来の自然免疫制御物質を安心して補うことができるのではないかと述べられた。

今回のシンポジウムは、3年振りに会場開催となったこともあって、会場はほぼ満席となり、各講師の講演に対して、質問が相次いで出され、閉会まで席を立たれる方がほとんどいないなど盛況を呈し、閉会となりました。

## マクロファージと糖脂質と最近の話題

Toll様受容体は、神経前駆細胞の自己複製および分化を異なる方法で制御している

Toll様受容体4はLPSの受容体として広く知られています。この機能は外部からの例えば細菌感染などの場合に生体防御に関わる役割を果たすという意味があることも良く知られています。

しかしどうやらToll様受容体は外部からの異物侵入に備えるための機構を超えて、生体恒常性の制御に関わるのが本質的な機能であることを示す知見が最近よく報告されるようになってきました。

つまり発見当初は異物識別受容体として発見されたToll様受容体の本来の役割は発生や分化を含む生物にとって極めて本質的な機能と深い関係があつて、むしろこの機能の方がToll様受容体の真の姿に近いということです。

私たちも、経口投与したLPSが様々な疾患の予防や治療効果を示すうえでToll様受容体4は必須であるけれども、この場合にもToll様受容体4の役割はLPSを認識するという機能だけではないことを示唆する結果を得つつあります。従ってToll様受容体の本来の役割の解明は極めて重要なポイントであることとなります。

この点に関してPrince Felipe Research InstituteのMoreno-ManzanoらはToll様受容体2および4は、神経前駆細胞の自己複製および分化を異なる方法で制御していることを報告しました。

Toll-like receptors 2 and 4 differentially regulate the self-renewal and differentiation of spinal cord neural precursor cells  
Marina Sanchez-Petiedier 1 2 , Consuelo Guerri 3 , Victoria Moreno-Manzano 4 Stem. Cell. Res. Ther 2022 Mar 21;13 (1):117. doi: 10.1186/s13287-022-02798-z

著者らはTLR2またはTLR4を欠損させると、新生児マウスのある特定の神経細胞数が有意に減少することを見出しました。

TLR2欠損神経細胞は自己再生の促進、増殖とアポトーシスの増加、神経分化の遅延を示しましたが、TLR4がない場合は増殖に影響を与えずに細胞の分化を促進し、長い突起のある神経細胞を産生しました。

TLR4欠損神経細胞では、TLR4に結合する因子や微小環境に依存しないメカニズムで神経発生プログラムの活性化に関与していることが示唆されました。

興味深いことに、TLR2およびTLR4が欠損した神経細胞ではTLR1の発現も著しく低下し、グリア細胞の一種であるオリゴデンドロサイト前駆細胞の成熟が阻害されたということです。

これらの実験が意味することはToll様受容体はどうやら協働して特定の機能を発現するというかなり複雑な機構で生体恒常性を維持することに役立っているに違いないということです。ですから私たちが取り組んでいる、経口投与したLPSによる種々の効果にもToll様受容体の多面的な機能が重要な働きを持つことを考えておく必要があると思われれます。

## TV番組でLPSが紹介されました

テレビ東京系列で2021年12月18日放送された「主治医が見つかる診療所 ～年末に知っておきたい健康法SP～」にて、リポポリサッカライド (LPS) が紹介されました。

「ひと手間健康！冬のグルメの裏ワザ」と題され、すき焼き、ミカン、ソバといった冬グルメにちょっとした調理の工夫で栄養効果をアップさせる裏ワザを公開というコーナーがありました。そのコーナーにて、ソバには免疫力をアップさせる効果がある“免疫ビタミン”とも呼ばれる大注目の栄養素が含まれているとして、LPSが取り上げられました。

番組内では、体に取り入れることで免疫細胞が活性化し、病気への抵抗力を高めてくれるのではないかと研究が進められており、2011年にはLPSにも関係する自然免疫の研究がノーベル生理学・医学賞を受賞し、今大注目の栄養素であるとのナレーションがありました。

栄養効果をアップさせる裏ワザとして、LPSを豊富に含んでいて、ソバにトッピングするとよい食べ物は何かというクイズが出題され、1g当たりのLPS含量が、ホウレンソウ(1.3 μg) やワカメ(21.2 μg) よりも多い、メカブ(42.8 μg) がオススメとされていました。

また、LPSは認知症の予防効果が期待されていることも紹介されました。「アルツハイマー病のマウスにLPSを与える実験をしたところ、アミロイドβというアルツハイマー病の原因と言われている物質が減ることが分かったということと、認知機能の低下を抑制することが分かりました。」という内容でした。



## ちよつと一息:ひげ博士のホットレポートー最新免疫学講座ー

皆さん、ひげ博士じゃ。マクロファージは異物を処理して健康を維持する細胞なのはお存知のとおりじゃ。また、環境に適応して性格を変えることができることも特徴の一つじゃ。この性格を変えることが、裏目にでてマクロファージが異物処理の働きができないことがある。その一つが癌じゃ。癌は大きくなるとはじめは血管が無いため低酸素状態になる。この環境では、マクロファージは異物処理よりも、組織修復機能が大きくなり、炎症抑制や新生血管を誘導するようになる。そのため、癌は生存しやすくなるのじゃ。このように腫瘍の周辺あるいは腫瘍内に存在するマクロファージは腫瘍関連マクロファージ(TAM)と呼ばれており、癌の悪性度と関連していると考えられておる。



一方で、癌の組織にマクロファージがいるのだから、刺激を与えて異物排除機能呼び寄せれば、癌を退縮することができると考えられる。これは『TAMの再教育』という考え方で、2008年に発表された<sup>(1)</sup>。近年、さらに研究が進み、2021年の論文<sup>(2)</sup>では、作用を弱めたLPS(モノフォスフォリルlipid A: MPLA)とインターフェロン- $\gamma$ を卵巣癌マウスモデルに注射すると免疫抑制的だったTAMが抗腫瘍効果を持つようになり、細胞傷害性T細胞誘導し、肺転移を抑制することが見いだされたのじゃ。

LPSがTAM再教育に有用なことが示されたわけじゃが、弱いLPSでも、注射では副作用のリスクが避けられない。だから、安全・安心なLPS経口摂取でTAMが再教育できれば、大変心強い。早くこれが明らかにされることを期待しておるのじゃ。

(1) J Exp Med. 2008 205: 1261-8 (2008). "Re-educating" tumor-associated macrophages by targeting NF- $\kappa$ B.

(2) Cancer Cell 39: 1361-1374 (2021). Activating a collaborative innate-adaptive immune response to control metastasis.

## 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 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.58をお届けします。

今号では、LSINが組合員として参加しております自然免疫制御技術研究組合が主催する第10回シンポジウム『環境・常在細菌と自然免疫Part2』について特集でお伝えしました。

超高齢社会において良好なQOLを保つ具体的な取組として、環境との接点、すなわち皮膚や粘膜上(口腔粘膜や消化管粘膜)での自然免疫の有用性や常在細菌から供給さ

れるLPSのホメオスターシス維持機能はますます大きな注目を浴びる研究課題となっています。この分野で先駆的な研究を展開しておられる2名の先生にご講演いただきました。また技術研究組合の最新の研究成果を2題講演いたしました。詳細は2ページ目をご覧ください。

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ニュースレター編集委員  
LSIN事務局 編集長 中本 尊 編集員 稲川裕之 中本優子

令和4年3月31日発行