



— 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28回日本バイオ治療法学会学術集会在開催される

令和6年12月7日(土)、第28回日本バイオ治療法学会学術集会在福岡TKPガーデンシティ博多新幹線口(福岡市)にて開催されました。今回は、福岡大学医学部 産科婦人科学講座 四元房典主任教授ならびに福岡大学医学部 細胞生物学講座 角田俊之准教授が当番世話人を担当されました。

一般演題では、「癌の分子生物学」7演題、「バイオマーカー、抗老化、幹細胞」4演題、「癌の臨床1」4演題、「癌の臨床2」5演題 計20演題が発表されました。

特別講演では、東京科学大学大学院医歯学総合研究科 生体情報継承学分野 テニユアトラック准教授 楠山譲二先生に「胎盤を介した妊娠期運動効果の次世代伝播機構」と題し、妊娠期の肥満や運動といった生活習慣が子に及ぼす影響とメカニズムについて、最新の知見をご紹介いただきました。

さらに、ワークショップでは、「女性研究者のキャリアパスを考える」をテーマに、それぞれの研究分野でトップランナーとしてご活躍の女性研究者4氏に、キャリア形成において女性研究者が直面する課題やチャンスについてご発表いただきました。



本号のニュース

- ・第28回日本バイオ治療法学会学術集会在開催される
- ・第13回自然免疫シンポジウムの開催について
- ・パントエア菌LPSで認知症が治療できる可能性
- ・マクロファージと糖脂質と最近の話題
- ・高松市補助金の採択を受けました
- ・ひげ博士のホットレポート

— 目次 —

- ・第28回日本バイオ治療法学会学術集会在開催される……………1
- ・第13回自然免疫シンポジウム「認知機能と自然免疫」の開催について……………1
- ・パントエア菌LPSの経口投与で認知症が治療できる可能性……………2
- ・マクロファージと糖脂質と最近の話題……………3
- ・高松市需要開拓促進事業(研究開発)の補助金の採択を受けました……………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

第13回自然免疫シンポジウム「認知機能と自然免疫」の開催について

自然免疫制御技術研究組合主催の「第13回自然免疫シンポジウム『認知機能と自然免疫』」を、以下の要領で開催する運びとなりました。

本シンポジウムでは、自然免疫と認知機能維持との関係に焦点を当て、認知症の予防や改善の可能性や生活習慣との関連について、先駆的で興味深い研究を展開されている先生方をお招きし、広く一般の皆様へ最新的话题をお届けいたします。皆様のご来場を心よりお待ちしております。

<第13回自然免疫シンポジウム「認知機能と自然免疫」>

【日時】2025年3月7日(金) 13:00~17:00(予定)

【会場】グランパークカンファレンス 401ホール
(東京都港区芝浦3-4-1)

【講演】米井 嘉一 氏
森 薫 淳友 氏
本田 晃子 氏
河内 千恵 氏

各講師の所属については、案内チラシをご覧ください。

パントエア菌LPSの経口投与で認知症が治療できる可能性(論文発表)

自然免疫グループでは、LPS（リポポリサッカライド）の経口投与による認知症予防および治療効果について研究していて、以下のような成果を発表してきました。

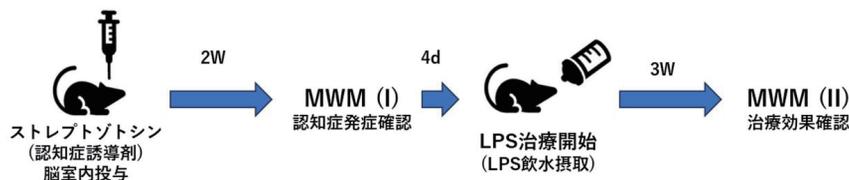
2018年にはPlos One誌で老化促進マウスに高脂肪食を摂取させて誘導した認知症モデルの研究結果を、2021年にはFrontiers in Immunology誌で糖尿病関連認知症モデルの予防効果を発表しています。これらの研究では、加齢や糖尿病が原因で低下する記憶力や学習能力に対し、パントエア菌由来のLPS (LPSp) の経口投与が脳内マクロファージのアミロイドβ排除能を促進し、抗炎症作用や組織修復作用を誘導することを示しました。

そして今回、新たに認知症に対する治療効果を示す成果が得られたため、2024年にIn Vivo誌で「糖尿病関連認知機能障害におけるLPSp経口投与による空間学習の回復」(doi:10.21873/invivo.13682)を発表しました。

本研究では、これまでの研究と同様に、モリスの水迷路試験（MWM：マウスを円形プールで泳がせて、中に隠されたプレートにたどり着くと留まることができる。このプレートの位置を複数回で学習さえ、記憶する試験：図1の右側に参考図）の実験で認知機能を評価しました。図1に示したプロトコルに従い、脳内に限定して糖尿病を誘導した後、MWM(I)で認知機能の低下を確認。その後、マウスにパントエア菌由来のLPSを経口摂取させ、MWM(II)で治療効果を再評価しました。

結果を図2に示しました。まず、図2Aに示されるように、脳内に糖尿病を誘導していない、マウス（生理食塩水を脳内に注射）では、MWM試験のトライアル回数の増加とともに隠されたプレートまでの到達時間が短縮していました。つまり、学習されて、認知機能が正常であることが確認されました。一方、ストレプトゾトシン（STZ）を脳室内投与して脳内に糖尿病を誘導したマウスでは、到達時間が短縮せず、認知機能が低下していて、認知症が発症していることが確認されました。ここから、LPSpの経口摂取による認知症治療実験を始めました。認知症発症マウスにLPSpを経口摂取させたところ、3週間後に学習能力が改善され、治療効果が認められました（図2B）。なお、LPSpを摂取しなかったマウスでは同様の効果は認められませんでした。

LPSpの摂取が認知症治療に効果があることを確実にしていくためには、まだ多くの実験を行う必要はあります。しかし、これまで認知症の進行を抑制する治療薬がない現状で、本研究が示した認知症に対する治療効果は、認知症の増加対策が喫緊の課題であり、世界的に注目して良い結果だと考えています。LPSpは副作用が少なく、日常的に安全に摂取できるものです。また、パントエア菌LPSは抗炎症作用、抗糖尿病作用、神経修復作用などを持つことから、将来的に認知障害を持つ人々にとって安全な認知機能治療薬として開発されることが期待されます。



MWM(I)で認知症の発症を確認し、MWM(II)でLPS飲水投与による治療効果を評価

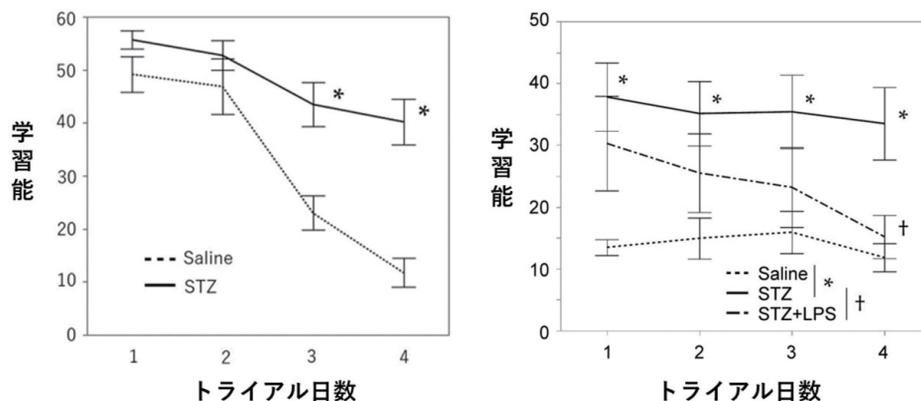


図2. LPS経口摂取による認知症治療効果

A: MWM(I)の試験結果、B: MWM(II)の試験結果。Saline

(生理食塩水脳室内投与)、STZ(ストレプトゾトシン脳室内投与)、STZ+LPS(STZ投与後にLPS経口摂取)。

*: $P < 0.05$ (Saline vs STZ), †: $P < 0.05$ (STZ vs STZ+LPS)

マクロファージと糖脂質と最近の話題

近年マクロファージに対する関心が極めて高くなってきています。20年前とは隔世の感があります。実際に、マクロファージの特に恒常性維持機能に関しては優れた総説が発表されるようになってきています。その一つが University of Bonn, Bonn, GermanyのElvira Massらによる総説です。

Tissue-specific macrophages: how they develop and choreograph tissue biology (組織特異的マクロファージ: どのように発達し組織の生物活性を制御するか)と題され、Nature Reviews Immunology | Volume 23 | September 2023 | 563-579に掲載されています。

その冒頭で、著者らは「マクロファージは全身の**臓器器官と3Dネットワークを形成**する自然免疫細胞である。死にかけた細胞や細胞の残骸、免疫複合体、細菌、その他の老廃物を貪食する。同時に成長因子やシグナル伝達分子を産生する。このような活性は、侵入してくる微生物に対する宿主の防御を促進するだけでなく、臓器の発達と恒常性維持にとっても重要である。」と述べています。また「macrophage subsets **orchestrate** tissue development and function.」と述べています。

ここで言われている**3Dネットワーク**とはまさに自然免疫グループが2007年に提唱した**マクロファージネットワーク理論**そのものです。さらに、**orchestrate**という単語は印象的です。この場合は音楽で楽団を**指揮する**、という意味と同じ使われ方をしています。

マクロファージの機能は全身の機能や恒常性維持を指揮することである、としてマクロファージの機能に**orchestrate**を使ったのは1987年TNFの発見者であるL. Old博士と水野伝一教授が世界で初めてだったと思います。そして同総説は「マクロファージ内の情報伝達は、発生、恒常性維持、加齢における臓器機能を制御する可能性がある。」とも述べています。

以上のことは、マクロファージに対する科学の認識が180度変わったことを如実に示している証拠と考えています。

具体的な例は枚挙に暇がありません。例えば自然免疫グループが証明してきたマクロファージを介するLPSの様々な疾患予防や治療効果を始めとして、Brestoff et al., 2021, Cell Metabolism 33, 270-282 February 2, 2021 <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.008>では、脂肪組織中のマクロファージは肥満予防効果があることが紹介されているなどです。

ここに掲載する例はほんの一部にすぎませんが、他にも沢山の事実が発見されるようになってきています。21世紀はマクロファージの世紀と言っても過言ではありません。

その中であって経口経皮投与でマクロファージを活性化させるLPSはマクロファージネットワークに基づく新たな健康維持戦略を立案し社会に発信する上で、さらに重要なものとなると確信しています。

高松市需要開拓促進事業（研究開発）補助金の採択を受けました

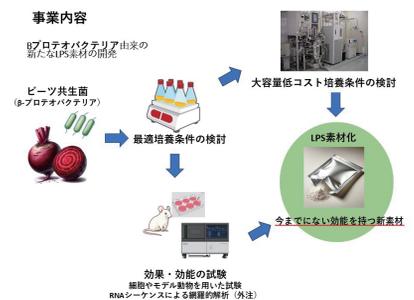
当法人が加入している自然免疫制御技術研究組合（代表理事 杉 源一郎 氏）は、「高松市需要開拓促進事業（研究開発）」に申請しておりました事業計画が、7月16日付で採択され、補助金の交付決定通知を受けました。

本補助金は、高松市内の中小企業者が、新たな分野へ進出するための新商品や新サービスの開発、試作品の作成及び既存製品の高付加価値化を図るための事業に要する経費の一部について、予算の範囲内で補助されるものです。採択された事業の概要は以下の通りです。

事業名称：高松市需要開拓促進事業（研究開発）
事業内容：食用植物であるピーズから単離されたβプロテオバクテリアのLPSを素材化して、これまでのLPS素材には無い性質を持つ食品や化粧品素材の開発を行う。
事業完了予定：～2025年2月27日
補助申請額：150万円

具体的な事業内容としては、当該βプロテオバクテリアの低コスト大量培養法および菌体からの効率的なLPS抽出・精製法を確立し、得られたLPSの生物活性を培養細胞やモデル動物を使った実験により調査を行う予定です。LPSは菌体によって異なる構造を持ち、その生物活性も異なることが明らかになっています。本事業では従来品とは異なる効果・効能を持つ新規なLPS素材の開発を目指します。

自然免疫制御技術研究組合では、414種類の生薬・ハーブなどの植物に含まれるLPS量ならびにその免疫活性化能について研究を行っており、生薬等の効果が共生菌にも由来している可能性を示しています。今回、食経験が豊富で古くから健康維持に良いとされるピーズより単離された、複数のβプロテオバクテリア菌株について、当研究組合すでに確立されている実験法に加え、RNAシーケンスによる網羅的解析を行うことにより、これまでになかった新たな自然免疫制御機能が発見される可能性が非常に高く、早期の素材化、商品化が期待できます。



皆さん、こんにちは！ヒゲ博士じゃ。最近はめっきり冷え込んできたのう。寒さに対して体が熱を作るために重要なのは「筋肉」と「褐色脂肪細胞」の2つがよく知られておるが、どちらもマクロファージが関わっているんじゃよ。今日は、「褐色脂肪細胞」の研究について紹介するとしようかのう¹⁾。

寒さを感じると、ガタガタ震えるのは脳から筋肉に司令が行き運動で熱を作らせるためじゃな。その他にも「交感神経」が動き出し褐色脂肪細胞に働いて脂肪を分解して発熱するルートがある。しかし、このためにはちゃんと体を作っておく必要があるのじゃ。

交感神経は副腎髄質から「ノルアドレナリン」を分泌するが、なんと脂肪組織のマクロファージにも働き、組織再生や修復するM2型にするのじゃ。そうすると、このマクロファージは神経成長因子(NGF)を出して、これによって脂肪組織が交感神経に反応するようになるのじゃ。それで、寒さを感じて交感神経が働くと、褐色脂肪細胞で脂肪を燃やし、寒さに耐えられるわけじゃな。マクロファージは寒い環境に対しても体を作り変えて、体を保つのに活躍しているとは、すごい細胞じゃのう。



1) MAFB in macrophages regulates cold-induced neuronal density in brown adipose tissue. Cell Rep. 2024. doi: 10.1016/j.celrep.2024.113978.

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



編集後記

LSIN会員の皆様ニュースレターNo. 69をお届けします。

今号では、マウスの実験においてLPSの経口投与で認知症が治療できる可能性が示された論文を特集としてお伝えしました。

まだ動物実験の段階であり、治療効果がある事を確実にしていくためには、多くの実験を行う必要があります。しかし、認知症の進行に対する有効な薬がほとんどない状況で、本研究が示した認知症に対する治療効果は

注目に値するものだと思います。詳細については、2ページ目をご覧ください。

また、2025年3月7日に『認知機能と自然免疫』をテーマとした第13回自然免疫シンポジウムが開催されます。奮ってご参加ください。

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6年12月20日発行