

— 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!!

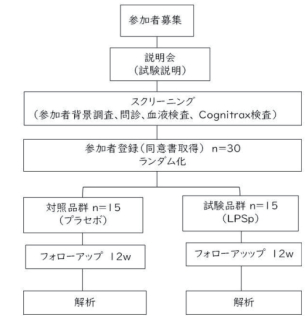
認知機能低下予防効果の検証 ヒト臨床試験始まる

この度、「Pantoea agglomerans由来LPS摂取による認知機能低下予防への有用性評価ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較予備試験」を実施します。

本試験の評価対象の成分は、LPSp（パントエア・アグロメランス由来リポ多糖）です。過去に実施したLPSpの認知機能予防に関する動物試験の結果から、記憶力の低下を予防することが分かっています。ヒトにおいてもLPSpの経口摂取が脳の活性化と記憶力の低下予防、アルツハイマー病を予防する可能性が示されています。

本試験は、このLPSpを配合した食品を12週間毎日連続摂取することによる認知機能に与える効果の検証を目的とします。参加者は、60歳以上80歳未満の方・30名を試験品と対照品の2群に分けて実施します。主要アウトカム評価には、Cognitrax検査（CNS Vital Signs社（アメリカ）が開発したコンピュータベースの認知機能検査バッテリー）を用い、記憶力・注意力・処理速度・実行機能など広範囲の機能領域を評価します。副次アウトカム評価にはMRI検査により脳の海馬体積を測定します。

本試験は、自然免疫応用技研株式会社からの依頼により、特定非営利活動法人自然免疫ネットワークが委託を受け、社会医療法人喜悦会那珂川病において2025年4月から9月までの予定で実施いたします。



試験の無作為化平行群間比較試験のフローチャート

Neurocognitive testing supports a broader concept of mild cognitive impairment

C. Thomas Olanette, MD
Lynda G. Johnson, PhD

Abstract
The narrow concept of mild cognitive impairment (MCI) as early form of Alzheimer's disease has been...
Introduction
Mild cognitive impairment (MCI) is an intermediate...
Cognitrax検査

本号のニュース

- ・ 認知機能低下予防効果の検証 ヒト臨床試験始まる
- ・ 四国健康支援食品制度運営委員会 開催
- ・ 第13回自然免疫シンポジウムの開催
- ・ マクロファージと糖脂質と最近の話題
- ・ 研究を総括した総説が学術誌に掲載されました
- ・ ひげ博士のホットレポート

— 目次 —

- ・ 認知機能低下予防効果の検証 ヒト臨床試験始まる……………1
- ・ 四国健康支援食品制度運営委員会 令和6年度会合開催……………1
- ・ 第13回自然免疫シンポジウム「認知機能と自然免疫」を開催しました……………2
- ・ マクロファージと糖脂質と最近の話題……………3
- ・ 自然免疫グループの研究を総括した総説 Frontiers in Immunology誌に掲載……………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

四国健康支援食品制度運営委員会 令和6年度会合開催

本年2月6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運営委員会（委員長：杉源一郎氏／事務局：自然免疫制御技術研究組合）」の令和6年度会合がオンライン併用で高松市において開催されました。

当日の会合では、本制度の普及拡大に大きなヒントになると思われる「ヘルシーDの認知度と購買意向に関する

調査結果ならびに機能性表示のあり方について」などに続いて、スキームならびに制度運用要綱等の改定について審議が行われました。

現在、同委員会の事務局において、本委員会での議論を踏まえつつ、次回本制度認証申請受付（予定：5月1日～31日）に向け、要綱等の改定作業などの準備が進められています。

第13回自然免疫シンポジウム「認知機能と自然免疫」を開催しました

日時 2025年3月7日（金）13:00～17:00
会場 グランパークカンファレンス（東京都港区芝浦3-4-1）401大会議室
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、日本バイオ治療法学会、統合医療機能性食品国際学会

日本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。

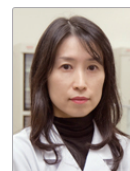
近年、大きな社会問題となっている認知症を予防し、超高齢化社会において良好なQOLを保つ対策を具体的に提供することは、大きな課題の一つであることは明らかで、その具体的な展開として自然免疫やLPSによる認知症の予防といった視点に立った研究領域は近年急速に広がりつつあります。

こうしたことを踏まえ、自然免疫制御技術研究組合では、今回、自然免疫と認知機能維持との関係性に焦点を当て、認知症の予防や改善の可能性、生活習慣との関連につきまして、最新的话题を取り上げ、「認知機能と自然免疫」として広く一般の皆さまに公開することを目的として、3月7日、第13回シンポジウムを開催いたしました。（会場参加者は健康食品企業・一般市民・関係者など約100名）



冒頭、本組合の袖代表理事は、開会挨拶の中で「健康寿命の延伸、個人のQOL維持、医療費の削減は重要であるとの社会的認識の高まりを受け、認知症を取り上げ、『認知機能と自然免疫』と題して開催させて頂くこととなりました」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。

- ◇ 本田 晃子 氏（麻布大学 生命・環境科学部 教授）
「認知機能と自然免疫（仮題）」
 - ・これまでの認知症治療ではほとんど注目されてなかった自然免疫に基づく、新しい認知症治療および発症予防の戦略の基盤となる活性化マイクログリアによる貪食能増強効果などについて紹介。
- ◇ 森嶋 淳友 氏（医療法人ふじいやさか表参道ウエルネス統合医療クリニック 院長）
「パントエア菌LPSの臨床経験から見てきた脳と腸の関係性について」
 - ・ペットや土・野菜の測定なども行い、地球の健康も考えることで人間の健康を考えるプラネタリーヘルスの精神に基づき、「体にいい食事で病気を治癒」する医食同源の世界が体現できるよう取り組んでいることを紹介。
- ◇ 河内 千恵 氏（自然免疫制御技術研究組合 理事）
「認知症予防改善におけるLPSの可能性」
 - ・口から摂取するLPSによる認知症予防改善について、マウスを使った研究結果（3つ）を紹介するとともに、そのメカニズムに関する一つの仮説を解説。
- ◇ 米井 嘉一 氏（同志社大学 生命医科学部 教授）
「認知機能への影響因子：腸内細菌、睡眠、食育」
 - ・認知症予防には酸化ストレスや睡眠、腸内細菌叢を整えることが重要であること、ローズマリー抽出物がアルツハイマー病に有効であること、玄米が腸内細菌叢を改善することなどを紹介。



マクロファージと糖脂質と最近の話題

身体の中では一日に 3000 億個もの細胞が死んで新たな細胞に入れ替わっています。死んだ細胞はきちんと除去されないと炎症を誘発したりして、健康を損なう原因になります。死んだ細胞は恒常性が維持されていれば、マクロファージを始めとするいろいろな細胞に取り込まれて処理されます。

死んだ細胞をマクロファージなどに取り込む機能をエフェロサイトーシスと呼んでマクロファージが行う貪食(ファゴサイトーシス)と区別します。エフェロサイトーシスは、組織の恒常性と免疫調節を維持するために重要なプロセスです。エフェロサイトーシスの欠損は、動脈硬化、神経疾患、自己免疫疾患などの慢性炎症性疾患の発症と関連しています。

一方、細胞の中では、細胞自身を消化する機能としてオートファジーが有名です。またオートファジーは貪食細胞が死んだ細胞を効率的に除去する能力を高めます。このように健康な体の中では、死んだ細胞を処理する機構が整然と機能することで恒常性が維持されると考えられます。

さて、フィトケミカル(植物由来の生理活性化合物)は、抗酸化作用、抗炎症作用、免疫調節作用などの多様な生理活性により、有望な治療薬として注目されています。そこで、フィトケミカルは慢性炎症性疾患や自己免疫疾患の予防と治療において潜在的な治療戦略となり得るのではないかと期待が高まっています。この点について、シラーズ大学の Asma Vafadar らは、以下の総説でフィトケミカルがエフェロサイトーシス促進する機構に関して考察を試みています。

Phytochemical-mediated efferocytosis and autophagy in inflammation control
Cell Death Discovery (2024) 10:493 ;
<https://doi.org/10.1038/s41420-024-02254-2>

最近の研究ではフィトケミカルがエフェロサイトーシスとオートファジーの両方を強化できることが示唆されており、慢性炎症性疾患や自己免疫疾患の予防と治療において潜在的な治療戦略となり得ます。この総説では、フィトケミカルがエフェロサイトーシスにおける貪食細胞の活性化、マクロファージの極性化、オートファジーの誘導などの主要な側面にどのように影響を与えるかを調べ、動脈硬化や神経疾患におけるフィトケミカルの治療的可能性を強調し、エフェロサイトーシスとオートファジーを促進し、炎症を軽減する能力について述べています。

LPS の経口投与は免疫系を活性化しますが、オートファジーの誘導にも関与しています。LPS は TLR4 を介して、オートファジーのプロセスを活性化し、マクロファージがアポトーシス細胞を効率的に除去する能力を高めます。このプロセスは、炎症を軽減し、免疫恒常性を維持するために重要です。フィトケミカルがエフェロサイトーシスを強化するので、LPS とフィトケミカルの相乗効果の活用は、慢性炎症をターゲットとした有望な戦略であることが示唆されます。そうすると LPS の効果をさらに恒常性の維持、言い換えれば健康の維持に活用する上で、LPS とフィトケミカルを同時に摂取するという戦略が種々の疾患に対して優れた効果を発揮する有力な予防・治療戦略になると強く期待されます。

自然免疫グループの研究を総括した総説 Frontiers in Immunology誌に掲載

自然免疫グループが 40 年来、独自に作り上げてきた研究概念である“マクロファージネットワーク”と、これを健康維持に役立てる応用技術としての“LPS の経口・経皮投与”について解説する総説を免疫学分野では上位の評価を受けている Frontiers in Immunology 誌に“Oral and transdermal administration of lipopolysaccharide safely enhances self-healing ability through the macrophage network (リポ多糖の経口および経皮投与は、マクロファージネットワークを通じて自己治癒力を安全に高める)”というタイトルで発表しました (doi: 10.3389/fimmu.2025.1563484)。

私たちの体には、ウイルスや細菌の侵入、紫外線や化学物質によるダメージなど、さまざまな外的要因から身を守る仕組みが備わっています。その中心的な役割を担うのが「マクロファージ」と呼ばれる免疫細胞です。マクロファージは、異物を排除するだけでなく、体内の恒常性(バランス)を維持するためにさまざまな情報を受け取り、適切な応答を行います。

マクロファージが単独で機能するのではなく、全身に分布するマクロファージ同士が「マクロファージネットワーク」を形成し、互いに情報をやり取りすることで「自己治癒力(self-healing)」に寄与するという概念を提唱しています。特に、皮膚や腸の粘膜を通じて環境情報を受け取り、それを全身に伝達する仕組みが重要であるとしています。また、グラム陰性細菌由来のリポポリサッカライド(LPS)が皮膚や腸管の粘膜を介してマクロファージに情報を伝達し、炎症の抑制や組織の修復が促進されることで、アレルギー性疾患、認知症、生活習慣病などの予防や治療効果など健康維持に役立つことを幅広く紹介しています。LPS の有用性を説明するのに役立つ総説としておすすめいたします。

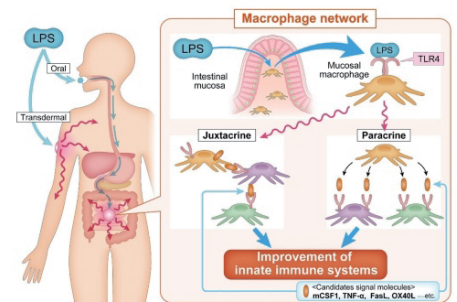


図1. LPS経口または経皮投与によるマクロファージネットワーク起動の概念図: LPSの経口投与は腸管粘膜のマクロファージを活性化する。このマクロファージはパラクライン的に全身のマクロファージの活性化を誘導し、あるいは膜結合性サイトカインを発現したマクロファージは組織に移動し、細胞接触経路で全身のマクロファージに情報を伝達する。

皆さん、こんにちは！ヒゲ博士じゃ。今年は花粉症に悩まされる方が例年よりも多く、黄砂の影響もあって、アレルギー症状が辛いという声をよく耳にする。そんな中、パントエア菌LPSを摂っていたら、アレルギーの症状がほとんど出なかったという方から、「どうして他の菌のLPSよりも、パントエア菌のLPSの方がマクロファージ（免疫細胞の一種）に効くの？」と聞かれたのじゃ。確かにパントエア菌LPSはマクロファージを使った実験で、よく使われている大腸菌LPSより少ない量で働くことや、動物実験で効果が高いことは示されておる。しかし、まだ正確なメカニズムはまだわかっておらんが、いくつかの手がかりは得られているので紹介しようかのう。



LPSはご存知のようにLipid Aと言われる脂質部とコア多糖、O抗原多糖の3つで構成されておる。LPSがマクロファージ等の細胞に働く時には脂質部がトル様受容体4 (TLR4) に結合するが唯一の情報の入口と思われておった。最近、その他にも糖鎖部分を認識して情報を伝えることがわかってきたのじゃ。例えば、温度や圧力のセンサーであるPRPV4、糖と結合するレクチンのMGLやDC-SIGN、Dectin-2などがLPSの糖鎖と結合して作用を調整していることが報告されておる^{1,2)}。これらのシグナルが組み合わさると、LPSの働きが変わる、つまりどのくらい効くかが違ってくる。まだまだ研究の途中だが、今後もっと明らかになっていくじゃろうな。

- 1) Recent advances in lipopolysaccharide recognition systems. Int J Mol Sci. 2020. doi: 10.3390/ijms21020379
- 2) C-type lectin receptors in host defense against bacterial pathogens. Front Cell Infect Microbiol. 2020. doi.org/10.3389/fcimb.2020.00309

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. 70をお届けします。

今号では、例年3月に行われている自然免疫シンポジウムについて特集でお伝えしました。高齢化社会の日本において重要なテーマである認知機能の低下に自然免疫がどのように関わっているのかについてご講演を賜りました。詳細は、2ページをご覧ください。

また、自然免疫グループがこれまで研究してきた「マクロファージネットワーク」と「LPSの経口・経皮投与」につ

いて解説した総説をFrontiers in Immunology誌で発表しています。

この総説を分かりやすく日本語でまとめた概要を自然免疫制御技術研究組合のホームページに掲載しておりますので、こちららもご一読ください。

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7年3月31日発行