

## リポポリサッカライド (LPS) サプリメントの免疫効果 — パルボウイルス症とアトピー性皮膚炎治療 —

稲川裕之<sup>1)</sup> 大川博<sup>2)</sup> 加藤明久<sup>3)</sup>  
Hiroyuki INAGAWA Hiroshi OKAWA Akihisa KATO

協賛：株式会社スケアクロウ

自然免疫は自己治癒力の原動力ともいえる個体維持機構の中心をなしていると考えられる。逆に、自然免疫が健常に働けない状況が多く、生活習慣病の発症の引き金になっているとも言える。我々は、自然免疫の健康維持における有用性に着目し、疾患予防・治療への本システムの利用方法を開発してきた。その中で、植物に共生しているパントエア菌は食経験が豊富なグラム陰性細菌で、そのLPSはヒトやマウスの試験で感染症予防効果や、抗アレルギー効果が得られることが明らかにされてきた。

アレルギー性疾患は免疫バランスが破綻し、環境中に存在する物質に対して過剰な免疫応答が引き起こされ発症している。また、ウイルス感染症は多くの場合に細胞の受容体を介して細胞内に取り込まれ、細胞がアポトーシスされることで炎症が引き起こされ発症している。どちらも自然免疫が初期の段階で重要な制御に関わっている。

本セミナーにおいては、自然免疫の新しい視点を提案し、自然免疫を制御する新規素材としての植物共生パントエア菌のLPSのイヌに対するアレルギー性疾患改善効果と、未だ確実な対処法の無いイヌパルボウイルス感染症 (CPVD) に対する効果についての検討結果を紹介する。なお、イヌに対するLPSの抗アレルギー効果を評価し、153症例の結果を得たところ、有効率は58.8%に達した。また、CPVDに対する効果は、発症前から予防的にLPSを投与していた群は生存率85.7%で、未使用の群の生存率55.6%を統計学的に有意に上回った。

以上のことから、LPSの経口投与が自然免疫の制御素材として、疾患予防に有用な効果を示す素材であることが示された。LPSは副作用がほとんど無いこともあり、諸疾患について予防的または、薬剤の効果を増強する視点で利用すれば、さらに新規な利用法が開発出来る素材であると考えられる。

キーワード：LPS、Canine Parvovirus Infection (CPV)、*Pantoea agglomerans*、atopic dermatitis

### 【はじめに】

自然免疫機能の本質は異物識別とその排除であ

り、これらの制御はマクロファージが主に担っている。近年、生活習慣病、アレルギー性疾患、がん等の疾患の多くが酸化LDL、AGEs (advanced

<sup>1)</sup>香川大学医学部統合免疫システム学講座：〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1

<sup>2)</sup>株式会社スケアクロウ：〒150-0045 東京都渋谷区神泉町11-8 梅山ビル2F

<sup>3)</sup>D&C 獣医科クリニック：〒300-1234 茨城県牛久市中央4丁目3-8

glycation end products: 終末糖化産物)、変性タンパク質など体内で生じる異物によって誘導される慢性炎症によって引き起こされていると考えられている。マクロファージはいずれの異物も識別受容体を介してこれを取り込み血管内や組織から除去しているが、除去能力を上回る異物生産や、ストレスによる免疫抑制により取り込まれないことで、これが排除出来ない状態になると、諸疾患が発症する。

マクロファージの適切な活性化制御は、異物排除能を高めることが第一にあげられる。もう一つの利点としては、ストレスに対する抵抗性の獲得がある。マクロファージを活性化する最も安全な方法は、食経験の長い食品の経口摂取である。我々は食品をスクリーニングして、小麦粉にマクロファージ活性化能があること、その物質が小麦に共生しているグラム陰性細菌のパントエア・アグロメランス (Pantoea agglomerans) に由来する lipopolysaccharide (LPS) であることを見いだした。パントエア菌のLPSの経口や経鼻投与は、ヒトやマウスの高脂質血症、糖尿病、アトピー性皮膚炎の発症予防・治療に有用な他、マウスのオーエスキー病、コイのコイヘルペス症、ヒトのヘルペスなどのウイルス性疾患に対しても予防・治療効果を示している。

本セミナーでは、パントエア菌LPSの経口・経皮投与の有用性をイヌに対する諸効果を明らかにしていく一環で、イヌではじめに行ったアトピー性皮膚炎に対する153例の効果についての解析と、従来の治療法が無く致死率の高いイヌパルボウイルス (CPV) 感染症に対する効果を101例で解析したので、紹介する。

### 【アトピー性皮膚炎】

アトピー性皮膚炎もしくはアレルギー性皮膚炎の診断(病歴、皮膚症状、国際アトピー性皮膚炎調査委員会の診断基準に基づく)された犬を症例として登録した。パントエア菌LPS含有サプリメント「LPS Dr」(エルピーエスディアル、スケアクロウ社製)を用いた。ステロイド剤、抗ヒスタミン剤、抗菌剤など薬剤投与有り症例127頭、併用薬剤無し症例26頭。体重あたりパントエア・アグロメランス10~20 µg/kg/dayを目安に1~2カ月間食事または単独で投与した。投薬がある場合は併用するが、他にサプリメントは行わないこととした。投与前後の症状を評価した。

その結果、本LPSサプリメントを経口投与した153頭中、著効23頭と有効67頭で、合わせて90頭

(58.8%)に改善効果が認められた。また、変化無し58頭(37.9%)、悪化5頭(3.3%)で、重篤な副作用は認められなかった。オス(改善率69.1%)とメス(50.6%)では統計学的に有意に(P=0.002)オスはLPSに対して有効性を示した(図1)。また、シーズー、トイプードルは改善率40%以下であったが、チワワは改善率80%を示し、犬種によりLPSの有効性が異なる可能性が示唆された。以上のことから、パントエア・アグロメランス由来のLPSはイヌのアレルギー性疾患の治療法として、アトピー性皮膚炎に有効なサプリメントである可能性があると考えられた。

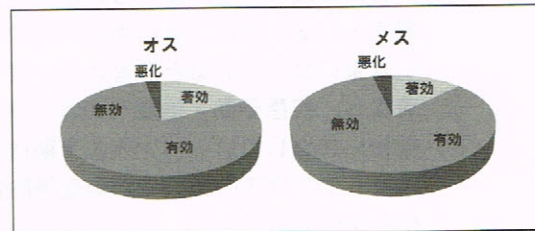


図1 LPS投与によるアトピー性皮膚炎のイヌの投与2カ月後のオスとメスの効果判定

### 【イヌパルボウイルス感染症】

イヌパルボウイルス感染症 (CPVD) は1970年代後半に日本を含めた世界中に広がり、高い致死率と伝染性から、繁殖場やペットショップなどでは未だ重要な問題である。東南アジア諸国では、多くの幼弱な犬がCPVDにより命を落としており、有効な予防法を含め、確たる治療法の早急な対策が強く望まれている。

2010年11月から2013年4月にCPVDと判断されD&C獣医科クリニックに入院依頼があった犬で、患畜が特定できる101例を症例とした。診断は臨床症状とCPV抗原(ELISAまたはPCR)より確認した。治療は症例成書に準じて実施した。具体的には、輸液、強カミノファゲンC、ビタミンB群、ノイロトロピン、抗生物質(アンピシリン、トリブリン、バイトリルなど)、インターキャット、制吐薬、タミフル、止瀉薬を用いた。パントエア菌LPSは「LPS Dr」を適宜使用した。

結果は、全体的な治療効果としては、インターキャット、タミフル、LPSのいずれも生存率は同様で50%を下回った。入院以前にLPSを投与した群では治療後の生存率は85.7%(症例数7のうち6例が生存)であったのに対し、入院以前にLPSを投与していない群は、治療後の生存率は55.56%(症

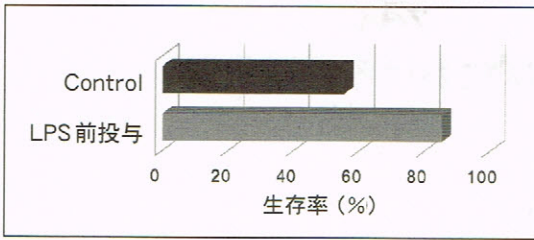


図2 CPVD判定前からLPS投与した群とLPS非投与群 (Control) の生存率

例数9のうち5例が生存)にとどまった(図2)。

## 【結 語】

パントエア菌は窒素固定や無機リンをイオン化する細菌であり、世界各地の小麦や、米、サツマイモ、リンゴやナシなどの多くの植物に共生する細菌である。また、ヨーロッパ・アメリカで健康食品として広く食べられている発酵ライ麦パンはパントエア菌が増殖した後、乳酸が発酵し、製造されている。さらに、欧州では、パントエア菌の生菌をリンゴやナシの果実のカビによる病気を防ぐパイオ製剤として開発されている。以上のことから、パントエア菌は食経験が長い、安全なグラム陰性菌であると考えられる。

LPSはグラム陰性菌の細胞膜上に存在する物質の中であり、マクロファージをin vitroで5pg/ml以上で活性化できる。乳酸菌などの主要な免疫活性化物質であるペプチドグリカンのマクロファージ活性化作用は1g/ml以上であることから、LPS

が極めて効率的(その差10,000倍以上)にマクロファージを活性化することがわかる。近年、ヒトはLPSを環境から摂取していたことで、生体の恒常性や免疫のバランスが維持していた知見が多数集積されている。ところが、現在の衛生的環境下においてはLPSの摂取量が大幅に減少している。このことは、LPSが一種の免疫ビタミンとして摂取されていたと言える。アトピー性皮膚炎に対するLPSの効果は結局、不足している免疫ビタミンが補給されて改善したと考えるのはそれほど的外れではないと考えている。

LPSのCPVDに対する治療目的は自然免疫力の向上にある。自然免疫機能の異物排除であり、主にマクロファージに担われている。さらに、LPSはマクロファージの適度な活性化を誘導するだけでなく、種々のストレスに対する抵抗性を誘導することが知られている。この抗ストレス作用は、離乳期の仔ブタやヒヨコの体重増加と関連するとも考えられている。幼犬期はストレスに弱く感染症に感染しやすいため、LPSの抗ストレス作用はCPVの感染を初期に予防している可能性は大きい。これらのことから、本菌のLPSはウイルス性疾患に対する予防・治療効果が自然免疫を介して増強することが推測されている。

今回、初期からのLPSの投与が、イヌパルボウイルス感染症に対する有用性があることを初めて示した。今後、安全性を含む様々な生体反応に関する情報収集が今後さらに必要になるが、CPVに限らず他の伝染性疾患にもLPSの投与を応用してみる価値があると考えている。