

Lactoferrin NEWS

日本ラクトフェリン学会ニュースレター 第21号

2018年8月

巻頭言

第8回学術集会開催にあたって

高田 隆

Takashi TAKATA

広島大学大学院医歯薬保健学研究科

口腔顎顔面病理病態学研究室

第8回学術集会大会長

1. 巻頭言

第8回学術集会開催にあたって

高田 隆

2. 学会イベント報告

ifia2018第6回日本ラクトフェリン学会セミナー開催報告

村越 倫明

3. 国際会議参加報告

第13回国際ラクトフェリン会議参加報告 森下 聡 & 中村 佳菜恵

4. 論文紹介コーナー

好中球機能不全症に対するラクトフェリンの作用 佐藤れえ子

この度、日本ラクトフェリン学会第8回学術集会を、2018年(平成30年)10月27日に、広島大学・霞キャンパス・広仁会館 において開催させていただくことになりました。学術大会開催の機会を賜りました島崎理事長はじめ関係者の皆様方の御高配に感謝申し上げます。

今回の学術集会では、「ラクトフェリン研究の展開-基盤的基礎研究の深化と応用開発研究の進化-」のテーマのもとに、国内の基礎から応用までの幅広い分野のラクトフェリン研究者が集まり、一般のポスター発表や口演に加え、レベルの高い特別講演、シンポジウムを実施いたします。

特別講演では、広島大学の田原栄俊先生に細胞間情報の担い手として注目されているエクソソームと、エクソソーム中にも存在し種々の疾患や加齢などとの関係が着目されているマイクロRNAに関しまして、基礎研究から臨床応用までの話を、解説していただきます。シンポジウムでは「ラクトフェリンの基盤的基礎研究の深化と応用開発研究の進化」のテーマとし、高山喜晴先生(農業・食品産業技術総合研究機構)に「LF受容体や細胞内動態(仮題)」について、阪井丘芳先生(大阪大学)に「放射線照射による唾液腺障害に対するLFの抑制作用(仮題)」についてお話いただきます。また、ランチョンセミナーとして、ラクトフェリンに関するユニークな研究の紹介を企画中です。学術プログラム終了後には、カジュアルな懇親会を準備しておりますので、会員相互の懇親を深めていただければ幸いです。懇親会では各賞の表彰をさせていただきますので、是非ご参加くださいますようお願いいたします。

この度の学術集会は久しぶりに首都圏を離れて開催する学術集会です。是非この機会に広島にお出かけくださり、平和記念公園や平和記念資料館で平和の大切さに触れていただくとともに、学会の前後には、少し足を伸ばして日本三景宮島や海軍の街・呉、坂と文学と猫の街・尾道などをお訪ねいただければと思います。7月の豪雨災害では多くの方が犠牲となられ、いまだ復興に向けてご苦勞をされておられる方々も数多くおられますが、学術集会の会場周辺を含め広島市中心部はほとんど被害はなく、被災地においても学術大会開催時にはほぼ平常に復していると思います。広島を元気にするためにも、全国各地から多数のご参加をいただけましたら幸いです。

HFE / ifia JAPAN 2018

第6回「日本ラクトフェリン学会セミナー」開催報告

村越 倫明

Michiaki MURAKOSHI

ライオン株式会社

研究開発本部フェロー

本会は東京ビッグサイトで開催されたifia&HFE JAPAN 2018(第23回国際食品素材/添加物展・会議、日本食品化学新聞社主宰、来場者数;32,663名)におきまして、2018年5月16日(水)に「第6回日本ラクトフェリン学会セミナー」を開催致しました。本セミナーは隔年開催されている学術集会とは趣を変え、食品研究の専門家のみならず、一般の方にもラクトフェリンに関する知識を深めて頂き、健康づくりに役立てて頂くことを目的に開催致しております。お陰様で今年もセミナー会場が満席になる程の盛況ぶりでした。

今回のセミナーでは、冒頭に島崎理事長より「ラクトフェリンとラクトフェリン学会」と題した基調講演を頂いた後、2017年11月5日～10日にローマで開催された第13回国際ラクトフェリン会議(<http://www.lactoferrinconference.com/>)での発表演題5件(鳥取大学農学部竹内崇教授、奥羽大学薬学部守屋孝洋教授、森永乳業(株)若林裕之主研、ライオン(株)森下聡主研、ライオン(株)中村佳菜恵研究員)を紹介して頂き

ました。また、広島大学大学院医歯薬保健学研究科 宮内睦美准教授より2018年10月27日(土)に広島大学霞キャンパス広仁会館で開催予定の日本ラクトフェリン学会第8回学術集会(大会長:高田隆教授、実行委員長:宮内睦美准教授(広島大学大学院医歯薬保健学研究科 口腔顎顔面病理病態学研究室)、学会ホームページ:<http://lactoferrin.jp/2018/>)のご紹介をさせて頂きました。本セミナーが、ラクトフェリンの知名度向上のきっかけになり、ラクトフェリン研究と事業の更なる活性化に繋がれば、大変ありがたいことです。また是非、皆様の日本ラクトフェリン学会第8回学術集会へのふるってのご参加をお待ちしております。

末筆となりますが、本セミナー開催にあたり、講演者の先生方、スタッフの皆様のご尽力と法人会員4社(森永乳業(株)、(株)NRL、タツア・ジャパン(株)、ライオン(株))のご支援に心から感謝申し上げます。



当日の講演会場



ifia2018の本会展示ブース

第13回国際ラクトフェリン会議参加報告

森下 聡 中村 佳菜恵

Satoru MORISHITA & Kanae NAKAMURA

ライオン株式会社

研究開発本部

1. 学会概要

2017年11月5日から10日にかけて第13回ラクトフェリン国際会議がイタリア(ローマ)にて開催されました。本国際会議は、多機能性タンパク質として知られるラクトフェリン(以下、LF)の研究に特化した学会で、1992年にハワイで開催されて以降、アメリカ、アジア、ヨーロッパの各地にて、2年毎に開催されています(表1)。一つの素材で13回にも亘り国際会議が開かれることから、多様なLFの機能に関して、多面的な研究がなされ、基礎、応用の両面から成果が得られていることを示していると思います。

今回のラクトフェリン国際会議は、Sapienza, University of RomeのPiera Valenti先生が大会長を務められました。ローマ最大の駅であるテルミニ駅から、少し丘を登った小高い場所にあるHOTEL NH COLLECTION ROMAにて開催され、非常に立派な会場にて行われました(写真1)。参加者約120名に対して全81演題(口頭53題、ポスター28題)となり、前回より参加者、演題数共に少なめとはなりましたが、新たなテーマとしては、LFのクオリティコントロールに関するセッションが設けられ、話題性のある大会となりました。参加者が、例年より少なかった背景には、2013年にもローマで開催され、短期間での同地域開催であることや、テロリスクの上昇等、社会情勢悪化による影響があったものと考えられます。

余談ですが、前回のローマ開催時は、バチカン市国近くの非常に由緒あるホテルで開催され会場自体に趣が感じられた一方、古い建物故の不便さを感じることもありました。今回は、近代的なホテルでの開催となったため、前回感じた不便さは解消され、皆さん快適に過ごされているようでした。ランチやコーヒープレイクの時間に

は、学会会場の隣室に食事や軽食が用意されており、参加者は活発に議論を交わしたり情報交換をして過ごしていました。学会会場から少し歩くとスペイン広場等の有名な観光名所にも行くことができ、プログラム間の空き時間に周辺を散策してローマの素晴らしい景観を楽しむことができました(写真2)。古代ローマ遺跡として有名なフォロ・ロマーノやボルゲーゼ美術館の見学ツアーも用意されており、ローマの歴史や文化を肌で感じることができたのは、参加者の皆さんにとっても刺激になったのではないかと思います。何より、イタリアの料理は格別美味しく、会場近隣のレストランに日本人研究者で集まって、ワインと一緒に本場のピザやパスタを堪能し、楽しいひと時を過ごしました。普段あまりお会いできない先生方と近い距離で交流できるのも、国際会議の醍醐味だと感じました。

回	開催年	開催地
1	1992	Honolulu, Hawaii
2	1995	Honolulu, Hawaii
3	1997	Le Touquet, France
4	1999	札幌、日本
5	2001	Banff, Canada
6	2003	Capri, Italy
7	2005	Honolulu, Hawaii
8	2007	Nice, France
9	2009	北京、中国
10	2011	Mazatlan, Mexico
11	2013	Roma, Italy
12	2015	名古屋、日本
13	2017	Roma, Italy

表1 歴代の国際ラクトフェリン会議の開催地



写真1.学会会場風景

(左)学会会場のホテル (中)口頭発表会場 (右)コーヒープレイクでの様子



写真2.ローマ散策

(左上)スペイン広場 (右上)トレヴィの泉

(左下)街の市場 (右下) 日本人研究者が一堂に会したディナー

セッション名	口頭 (件)	ポスター (件)	計
Characterization and control quality of Lactoferrin and its peptides	13	3	16
Lactoferrin and its immunomodulating activity	7	4	11
Lactoferrin: iron and inflammatory homeostasis	4	0	4
Lactoferrin: cell proliferation and differentiation	1	1	2
Lactoferrin: receptors and localization	2	0	2
Breast milk and infant formula	3	0	3
Lactoferrin and obesity	1	0	1
CNS Development	2	0	2
Recombinant and transgenic lactoferrins	0	6	6
Novel use	4	1	5
Lactoferrin functions from laboratory suggestions to confirmations in animals and humans: infectious disease	8	8	16
Gastroenterology	2	1	3
Neonatology	2	2	4
Gynecology	2	0	2
Bone regeneration and wound healing	2	0	2
Dry eye syndrome	0	1	1
Oncology	0	1	1
	53	28	81

表2 各セッション毎の演題数

2. 研究ピックアップ

表2に示すように、非常に多様な発表がなされました。その中から、著者の独断とはなりますが、興味深かった分野についていくつか紹介いたします。

①LFのクオリティコントロールについて

使用するLFの試薬や原料によって、各生理機能に関する研究結果にばらつきが認められるとの意見があり、そのクオリティをコントロールすることを目的とし、新たに設けられたセッションになります。各原料メーカーから、各社の原料規格や精製工程等を紹介されました。発表企業は、デイリーテクノ(日本)、森永乳業(日本)、Taradon Lab(ベルギー)、Armor Protein(フランス)、Ingredia SA(フランス)、Tatua Dairy Company(ニュージーランド)等でした。LFの生理機能を維持するのに重要と考えられる要因は多々ありますが、LF分子そのものに関しては、タンパク質としての立体構造や鉄結合能等、その他の要因としては、LPS等のコンタミネーションが挙げられており、各社これらに対する自社原料の規格や考え方を述べられていました。

これら発表を受け、学会として、何かしらの声明を出したわけではありませんが、参加者にクオリティコントロールの重要性は認識されたと思われ、一定の目的は果たせたものと感じました。今後も、注視していきたい報告でした。

②LFの鉄代謝と炎症反応の恒常性維持について

炎症によってIL-6等の炎症性サイトカインが分泌されると、鉄代謝の調節によって肝臓から血中への鉄分泌が抑制されます。この反応は細菌や酸化ストレスに対する防御反応として機能しますが、炎症が慢性化すると鉄分泌の抑制によって貧血になってしまいます。そのため、炎症に伴う貧血の予防においては、鉄代謝の恒常性維持が重要になります。このセッションでは、LFが鉄代謝と炎症反応の恒常性を維持するメカニズムと臨床試験に関する報告がありました。Musciらの研究では、LPS刺激によるIL-6やIL-1 β といった炎症性サイトカインの分泌や、フェロポーチン(鉄分泌に関与する因子)の分解を、LFが抑制することが示されていました。

また、SokolovやKostevichらの研究では、LFがセルロプラスミンと相互作用してセルロプラスミンの Fe^{2+} から Fe^{3+} への変換活性を上昇させることが示されており、これが Fe^{2+} 由来の酸化ストレスの最小化に寄与するとの考察が述べられていました。更に、Metrodora Therapeutics社のGrayからは、クローン病貧血患者に対するLFの進行中の臨床試験が紹介されました。多数の血漿バイオマーカーと共に糞便の微生物や免疫応答関連指標を評価すること、今後の研究の発展が期待される興味深い分野であると感じました。次回の国際会議での報告が期待されます。

③乳児に対するLFの有用性について

乳児に対するLFの有用性は、これまでの国際会議でも低出生体重児の敗血症や壊死性腸炎に関する報告がなされ、注目を集めてきていましたが、今回の国際会議でもセッションが設けられ、活発な議論が行われていました。今回、Heredia大のOchoa先生からは、出生体重2,000 g以下の未熟児の敗血症と脳発達に関する臨床試験についての報告がありました。LF投与群(200mg/kg/day)209名、プラセボ群(マルトデキストリン: 200mg/kg/day)205名の計414名で8週間の無作為化二重盲検試験を実施したところ、敗血症の発症及び敗血症関連死は、プラセボ群では14.6%であったのに対し、LF投与群で10.5%と低値を示したが、有意差は認められなかったとのこと。神経発達遅延は、プ

ラセボ群では20.1%であったのに対し、LF投与群で15.4%と低値を示しましたが、こちらに関しても有意差は認められませんでした。本試験においてLF投与による有意差が認められなかった原因として、①敗血症の発症率の低さによるサンプルサイズの不足、②母乳から摂取したヒトLFの効果、③ウシLFの純度、が挙げられていました。LFの乳児への効果は非常に期待されておりますが、試験デザインが困難である点がLFの有効性検証において課題となるようです。社会貢献となる重要なテーマであるため、今後の研究報告が期待されます。

3.次回の開催地はペルー

会議期間中に国際組織委員による次回以降の開催地選考が行われ、2019年はペルーのリマ、2021年は中国の西安、2023年はロシアのサンクトペテルブルクで開催されることが決定いたしました。次回の国際会議は、Heredia大のOchoa先生を組織委員長として開催されます。Ochoa先生は乳児の臨床試験を多数実施しており、大変勢いがあり、存在感を発揮している先生です。次回の国際会議においても様々な研究成果が報告されるものと期待されます。ぜひ次回の国際会議にも多くの方に参加・発表して頂き、一緒にLF研究を盛り上げて頂ければと思います。

論文紹介コーナー

好中球機能不全症に対するラクトフェリンの作用

佐藤 れえ子

Reeko SATO

岩手大学農学部

小動物病態内科学研究室

これまで様々な機能が明らかになってきたラクトフェリンですが、私達の研究室では長年炎症と好中球機能、そしてラクトフェリンの関係について研究を継続してきました。炎症と好中球の活性化は、原因であり結果ですが、ラクトフェリンが加わることにより、活性化された好中球機能の正常化と抗炎症効果が発揮されます。このコーナーでご紹介する Review— The Immunomodulatory Effects of Lactoferrin on the Neutrophil Functions, Internal Medicine Review, vol.3, Issue 11 (2017) -には、そのようなラクトフェリンと好中球機能との関係、特に好中球機能不全の病態に対するラクトフェリンの調整作用について、私達の研究結果を基に書かれています。

ラクトフェリンの免疫系に対する調節作用については様々な研究成果が発表されていますが、好中球機能についても同様に過剰な機能亢進状態である炎症に対しては強い抗炎症作用を示し、好中球機能低下の病態においては機能の活性化が観察されます。まさに、調節作用が発揮されているわけです。レビューの中で取り上げられている白血球粘着不全症(leukocyte adhesion deficiency:LAD)は代表的な先天性好中球機能不全

症のひとつで、ヒトでは原発性免疫不全症候群の中のひとつとして難病指定されている疾患です。ヒトでは常染色体劣性遺伝疾患で、生まれつき好中球表面の $\beta 2$ -インテグリンなどの接着性膜タンパクの欠損により好中球の遊走・接着・貪食の機能不全となり、生後繰り返す細菌感染にさらされる疾患です。LADには、欠損する分子の種類によりLAD IからIIIまでの臨床型があります。そしてLADは、ヒト以外の動物(ウシ、イヌ、ミンク)でも見られます。レビューで取り上げられているのはイヌ白血球粘着不全症(canine leukocyte adhesion deficiency:CLAD)で、ラクトフェリンの経口投与により好中球の $\beta 2$ -インテグリンの転写活性レベルを上げてCD18発現量を増加させることにより、好中球の機能活性化と臨床症状の改善が観察されています。レビューでは好中球における $\beta 2$ -インテグリン発現にまつわる分子間の連携とシグナル伝達異常が病態につながることで、ラクトフェリンの調整効果が臨床効果につながっていること、そしてそのメカニズムについての考察が書かれています。ラクトフェリンの疾患に対する臨床応用の1例として、興味のある方は一度ご覧になって下さい。

編集後記

巻頭言で広島大学の高田先生からご案内がありましたように、
本会の第8回学術集会は、2018年10月27日(土)に、広島市南
区の広島大学霞キャンパス内 [広仁会館（広島大学医学部同
窓会館）](#) で開催予定です。演題登録などの詳細については [太
会ホームページ](#) を御覧ください。

御存知のように広島など西日本では7月上旬の豪雨災害によっ
て多くの方が犠牲になりました。被災地では、災害から一ヶ
月あまりを経過した現在でも、捜索活動や道路・鉄道などの
復旧作業など復興に向けた不断の努力が続けられています。
広島市中心部での影響は軽微のようですが、このような中で
も研究・教育など日々の活動を地道に継続することは、微力
ながらも復興に寄与するものと思われます。第8回学術集会
に多数の方のご参加をお待ちしております。

日本ラクトフェリン 学会ニュースレター 第21号（2018年8月発行）

ニュースレター編集 日本ラクトフェリン学会 広報委員会

高山 喜晴

農業・食品産業技術総合研究
機構 畜産研究部門

竹内 崇

鳥取大学農学部

島崎 敬一

北海道大学名誉教授

桑田 英文

(株) NRLファーマ 研究開発部

鈴木 靖志

サラヤ(株) バイオケミカル研
究所

日本ラクトフェリン学会 事務局

〒467-8603

名古屋市瑞穂区田辺通3-1

名古屋市立大学

津田特任教授研究室

担当：鵜飼知里

lacto@phar.nagoya-cu.ac.jp

TEL & FAX : 052-836-3497