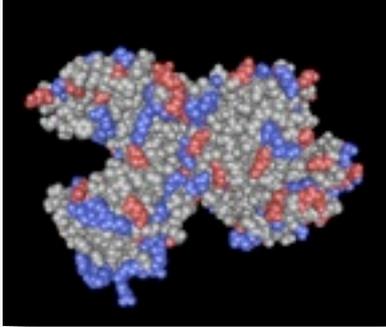


Lactoferrin NEWS

日本ラクトフェリン学会ニュースレター 第 29 号

2025 年 6 月



巻頭言

ラクトフェリンは急性炎症をどのように制御するか？

— COVID-19 重症化における

免疫血栓 (immunothrombosis) をめぐる課題—

平橋 淳一

Junichi HIRAHASHI

慶應義塾大学医学部 総合診療科

1 巻頭言

ラクトフェリンは急性炎症をどのように制御するか？

平橋 淳一

2 学会報告

第 11 回学術集会開催報告

竹内 崇

3 学会賞受賞研究紹介

腔常在乳酸桿菌の腔粘膜定着および宿主との相互作用に及ぼすラクトフェリンの影響

伊藤雅洋

4 学会賞受賞研究紹介

ラクトフェリンのマラリア原虫阻害機能について

宮田 健

5 開催案内

第 17 回国際ラクトフェリン会議について

大槻克文

すでに5年以上の月日が経過したが、COVID-19 は重症肺炎や多臓器不全によって多数の死亡例を出し、世界中に多大な惨禍をもたらしたことは記憶に新しい。一見軽症のように見えた患者が、数時間から数日のうちに急激に呼吸不全や循環不全に陥る「急変」が相次いだ。これには当時の最先端医学の前に何が起こったのか信じられず目を疑った方も多いだろう。しかし最先端医学は即座に臨床のおよび病理学的解析で追従し、この病態には単なるウイルス感染だけでなく宿主側の免疫・炎症反応の暴走が深く関与していることを明らかにしたのである。この急変現象のメカニズムとして注目されたのが、「免疫血栓症 (immunothrombosis)」と呼ばれる病態である。これは、感染に反応して活性化された好中球が、活性化血小板などとの相互作用で NETs (neutrophil extracellular traps) を放出し、これが血管内皮に損傷を与えて微小血栓を形成する現象である。NETs に含まれる細胞外ヒストンや DNA は、DAMPs (ダメージ関連分子パターン) として炎症を増幅させるとともに、凝固カスケードを活性化し、致命的な多臓器障害を招いたのである。この現象は、がん微小環境における腫瘍血栓や自己免疫疾患の血栓のメカニズムなどとしてすでに報告されていた。この炎症と免疫の暴走を抑制する内因性あるいは外因性の制御因子として多面的な作用をもつ LF に国内外で目が向けられた。LF のもつ次の4つの作用が COVID-19 の重症化抑制の観点から注目された。「①SARS-CoV-2 の ACE2 受容体への結合阻害 ②TLR4 シグナルを介した NF- κ B 活性の抑制による炎症制御 ③クロマチンとの化学的結合による NETs 放出抑制 ④腸管免疫 (IgA 分泌) や腸内環境を介した全身性免疫調整」である。では、「LF は COVID-19 の重症化患者を救えたのか？」という問いに対し、現時点での答えは「可能性はあるが、臨床的確認には至っていない」である。しかしその作用機序は極めて合理的であり、特に免疫血栓症やサイトカインストームの制御を視野に入れた予防的投与、重症化ハイリスク群への早期介入など、次の未知なるパンデミックに備えて具体的な使用戦略の確立が急務である。LF は「炎症を制御するポテンシャルとその特異的分子構造を有する賢者である」という視点から、今回の第11回日本ラクトフェリン学会での、敗血症、がん、感染症、皮膚・神経損傷への治療効果を眺めてみるのも有意義なのではないだろうか。

第 11 回学術集会開催報告

第 11 回学術集会開催報告

竹内 崇

Takashi TAKEUCHI

鳥取大学農学部教授

日本ラクトフェリン学会第 11 回学術集会は 2024 年 11 月 9 日(土)に、とりぎん文化会館(鳥取市)にて開催されました。前回の第 10 回学術集会(大会長:東京工科大学 佐藤 淳教授)での対面開催の再開を踏まえ、新型コロナウイルス感染症が第 5 類に移行したことも追い風となり、今回はハイブリッド形式ではなく対面でのみの開催としました。陸の孤島にも例えられる鳥取での開催には不安もありましたが、様々な交通手段を駆使して鳥取にお越しいただきました皆様には心から感謝申し上げます。当日の参加者は約 50 名、発表演題数は口頭発表が 7 題、ポスター発表 8 題と控えめなものとなりました。演題数が少なかったため、一部の口頭発表者には同時にポスター発表も行っていただくことで、ディスカッション時間を増やすようにいたしました。口演会場、ポスター会場とも活発な議論があり、集会を盛り上げていただきましたことに感謝申し上げます。

今回は、「ラクトフェリンがつなぐ架け橋」を学術集会全体のテーマに掲げました。母乳を介した母子間の絆のみならず、国内外の垣根を越えた研究者相互の絆、分野横断的な基礎研究から応用に至る展開など、ラクトフェリンという一つの蛋白質が無限の拡がりをもって発展してきた経緯を振り返ると「架け橋」というワードが自然に思い浮かびました。そして、シンポジウムでは「ラクトフェリンの多様性」をテーマに 4 名のシンポジストの先生方にご講演をお願いしました。富田 守先生(株式会社デイリーテクノ)には、ラクトフェリンの発見から精製に至る歴史的な経緯と技術的な困難の克服、さらには今日の応用展開まで、半世紀にわたる研

究の歴史を解説していただきました。平橋淳一先生(慶應義塾大学)には、急性炎症において発動する自然免疫機構として重要な役割を果たす蛋白分子の Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs)を中心に、ラクトフェリンによる生体防御機能について詳細に解説いただきました。川上 浩先生(東京大学)には、ラクトフェリンを摂取した高齢者から採取した生体サンプルの解析から、高齢者にみられる免疫機能の変化ならびにラクトフェリンの有効活用について解説いただきました。最後に、大槻克文先生(昭和大学)には、周産期医療における後期流産・早産の予防法として子宮内環境改善の重要性、さらにラクトフェリン投与による治療効果について詳細に解説いただきました。4 名の先生方には、改めて厚く御礼申し上げます。



Manzoni 先生による特別講演

特別講演では、小児感染症分野において世界的権威であるイタリアの Paolo Manzoni 教授にお越しいただき、「Lactoferrin against hemorrhagic enteritis and

sepsis: *in vitro* and *in vivo* results”と題してご講演をお願いしました。長年にわたって蓄積された豊富なデータをもとにご講演いただきましたが、特に発展途上国では小児感染症が深刻な状況にあり、ラクトフェリンが世界中で必要とされている事例を詳細に解説いただきました。



一般口演における質疑の様子

集会の最後には、優秀発表演題として、基礎部門である「津田賞」には、伊藤雅洋先生(北里大学 薬学部 微生物学教室、演題: 腔常在乳酸桿菌の腔粘膜定着および宿主との相互作用に及ぼすラクトフェリンの影響)、応用部門である「富田賞」には宮田 健先生(鹿児島大学 農学部 食品化学、演題: ラクトフェリンのマラリア原虫成長阻害機能について)が選ばれました。お二人の先生には、素晴らしいご発表をありがとうございました。

本大会では、食品から医薬品まで幅広い分野において新たな可能性を予感させる演題が多く、今後の発展がますます期待されます。そのためには、この学術集会をはじめ、様々な機会での幅広い議論と交流が、さらなる新しい発見につながると強く感じました。



ポスター発表会場の様子

最後になりましたが、今回の学術集会開催にあたり、賛助会員の企業の皆様、学会員の皆様、鳥取県コンベンションビューローの皆様には、多大なご支援とご協力をいただきましたことに、心より感謝申し上げます。次回の第 12 回学術集会は、武庫川女子大学の鈴木靖志教授が大会長となり、神戸で開催される予定です。ぜひ、次回もお元気でご参加ください。お目にかかれますことを楽しみにしております。

日本ラクトフェリン学会賞 津田賞(基礎部門)

腔常在乳酸桿菌の腔粘膜定着および宿主との相互作用に及ぼすラクトフェリンの影響

伊藤 雅洋

伊藤 雅洋

Masahiro ITO

北里大学薬学部 微生物学教室

はじめに

ヒト成年期の女性生殖器、特に腔内には乳酸桿菌属 (*Lactobacillus*) に属する *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri* または *L. jensenii* のいずれか 1 菌種が主に常在している。乳酸桿菌は代謝産物として乳酸を産生し、腔内 pH を低下させることにより、細菌性陰症 (bacterial vaginosis : BV) や HIV などの病原微生物の感染率を低下させることが知られている。さらに、早産の発症率を低下させるほか、体外受精卵からの出生率の高さとも関連があるなど、腔内乳酸桿菌の存在は出生にも関与すると考えられている。一方、乳酸桿菌ではなく偏性嫌気性細菌が主に常在している腔内細菌叢では、種多様性が高く、BV に関連する細菌 (*Gardnerella vaginalis*, *Fannyhessea vaginae* など) が高頻度で検出される。BV はしばしば無症候性であるが、早産や性感染症、HIV の発症または感染率を顕著に上昇させるなど、産婦人科領域における深刻な合併症に関連することが知られている。したがって、出生をはじめとする産婦人科領域における健康を考える上で、いかに乳酸桿菌を定着させるかが重要な課題と考えられている。

【目的】

思春期以降の女性では、血中エストロゲン濃度の上昇に伴い腔上皮細胞にグリコーゲンが蓄積する結果、これを資化可能な乳酸桿菌が腔粘膜に常在すると考えられている。一方、近年血中エストロゲン濃度の上昇に伴い、腔粘膜中のラクトフェリン (Lf) 濃度も上昇すると報告された。昭和医大の大槻らのグループは、妊婦へのウシラクトフェリン (bLf) の腔剤または経口剤投与により、腔内細菌叢における乳酸桿菌属の割合を高めることで、早産率を低下させることを報告している。そこで本研究では、腔常在乳酸桿菌の腔粘膜定着や宿主との相互作用に及ぼす Lf の影響を明らかに

することを目的とした。

【方法】

腔常在乳酸桿菌 (*L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri*, *L. jensenii*) について、ヒト Lf (hLf) 含有/非含有 MRS 液体培地にて 5%CO₂ 条件下にて静置培養した。菌体をヒト腔上皮細胞と一定時間共培養後、DAPI 染色を行い細胞に接着した細菌数を蛍光顕微鏡にて計測・比較した。さらに、*L. crispatus* と共培養した腔上皮細胞から RNA を抽出し、cDNA を調製後 q-PCR にて各遺伝子の mRNA 量を算出・比較した。また腔上皮細胞からタンパク質を抽出し、ウェスタンブロッティングにて各タンパク質量を算出・比較した。

【結果・考察】

hLf は、*L. crispatus* の腔粘膜定着および女性生殖器の恒常性に関わる因子を亢進させることが示唆された。*L. crispatus* は日本人女性において腔内最優勢菌種として常在する割合が最も多い細菌種であり、*L. crispatus* が腔内最優勢細菌である女性では、腔内細菌叢の変遷は起こりにくく、早産および子宮頸がん罹患率、不妊率も有意に低いことが報告されている。したがって、腔粘液中の Lf は抗微生物活性や宿主免疫調整作用だけでなく、有益な常在菌の定着を促すことで女性生殖器関連疾患の罹患予防に寄与する可能性が考えられた。

おわりに

本研究において、hLf は腔常在乳酸桿菌 *L. crispatus* の腔粘膜への定着および女性生殖器恒常性の維持に有益であると示唆された。今後は、これらを用いた細菌性陰症や不妊症、子宮頸がんなどの女性生殖器疾患に対する新たな予防法や治療法へと繋げていきたい。

日本ラクトフェリン学会賞 富田賞(応用部門)

ラクトフェリンのマラリア原虫阻害機能について

ラクトフェリンのマラリア原虫阻害機能について

宮田 健

Takeshi MIYATA

鹿児島大学農学部

はじめに

マラリアは世界三大感染症の一つとして知られ、年間約 2 億 4700 万人が感染し、約 62 万人が死亡している深刻な公衆衛生上の問題です。現在の治療法には薬剤耐性や副作用のリスクから、新規治療薬の開発が求められています。

ラクトフェリン研究を始めたきっかけ

私のラクトフェリン研究の始まりは、2013 年に鹿児島大学農学部に着任した際の田仲哲也先生(現 東北大学農学部教授)との出会いでした。当時、「食品化学」研究室で何かしらの食品をテーマに研究したいと考えていた私は、同学部獣医学科所属の田仲先生に相談しました。田仲先生は、精力的にラクトフェリン研究をされている北海道大学の島崎敬一先生のお弟子さんで、その紹介で私はラクトフェリンの世界に足を踏み入れることになりました。

実は私は以前マラリアワクチンの研究をしていましたが、ラクトフェリンについてはほとんど知識がなく、抗マラリア薬についても詳しくありませんでした。田仲先生からの紹介で北里大学獣医学部の筏井宏実教授とも知り合い、「ラクトフェリンがマラリア原虫の増殖を抑制するかもしれない」という可能性を探る共同研究が始まったのです。

母乳由来の防御タンパク質が寄生虫感染症に効果を示す—この魅力的な仮説を検証するために、私たちは抗マラリア薬のスクリーニング系を構築し、ラクトフェ

リンの作用機序解明に取り組みました。

マラリア原虫のヘム鉄代謝と bLF の作用

マラリア原虫は赤血球内でヘモグロビンを分解し、アミノ酸を栄養源として利用しますが、その過程で遊離するヘム鉄は原虫にとって毒性を持ちます。そのため原虫はヘム鉄をヘモゾインという不溶性の結晶に重合化させて無毒化しています。このヘモゾイン形成はクロロキン(CHQ)などの既存の抗マラリア薬の標的となっています。

ウシラクトフェリン (bLF) は、ウシ母乳由来の約 80kDa の鉄結合性糖タンパク質で、抗菌・抗ウイルス作用など多様な生理活性が報告されています。私たちの研究では、bLF がヘム鉄と結合し、中性で安定な複合体を形成することを発見しました。in vitro でのヘモゾイン形成実験では、bLF がヘム鉄からヘモゾインへの変換を濃度依存的に阻害することを確認し、この阻害効果は CHQ と同程度の強さを示しました。

さらに、bLF とヘム鉄の結合特性を解析したところ、両者が存在する場合にのみ特徴的な沈殿物が形成され、この沈殿物は中性条件下でも安定であることがわかりました。この作用機序は、低分子同士の結合によるヘモゾインの形成阻害ではなく、生体高分子である bLF とヘム鉄が複合体を形成することで、ヘモゾインの形成を阻害しているという点が、既存の薬剤とは大きく異なります。

bLF のマラリア原虫成長抑制効果とヘム鉄結合領域

in vivo でのマラリア原虫成長抑制効果を確認するため、ネズミマラリア原虫を用いた感染モデルで bLF 投与による効果を検証したところ、原虫増殖の抑制が認められました。さらに興味深いことに、鉄含有量の異なる 3 種類の bLF (天然型、鉄欠乏型、鉄飽和型) を比較したところ、いずれも同等の効果を示し、この機能は鉄依存的ではなく、タンパク質自体が担っていることがわかりました。

bLF の詳細なヘム鉄結合領域を特定するため、N-lobe と C-lobe に分けて検証したところ、C-lobe ドメインが主要な機能を担っていることが明らかになりました。さらに詳細な解析から、C-lobe 開始付近に位置する 47 アミノ酸からなる C-1a 領域がヘム鉄結合の最小構成単位であることを特定しました。

結論と今後の展望

本研究で明らかになった主な知見は以下の通りです：

1. bLF はマラリア原虫の赤血球内でのヘモゾイン形成を濃度依存的に阻害する
2. bLF はヘム鉄と直接結合し、中性環境下で安定な複合体を形成する
3. bLF の原虫成長抑制機能は鉄結合能に依存せず、タンパク質自体が機能を発揮する
4. C-lobe ドメインの C-1a 領域 (47 アミノ酸) がヘム鉄結合の最小構成単位である

これらの知見は、bLF が鉄非依存的に作用する新たな抗マラリア薬候補となる可能性を示しています。特に、C-1a 領域の特定の立体構造に基づいた新規薬剤設計への応用が期待されます。

本研究をきっかけに、現在ではトランスフェリンファミリー全体に興味を持ち、鹿児島の特産である黒毛和牛の血清トランスフェリンの研究も進めています。「食品由来成分で安全性が高く、既存薬とは異なる作用機序を持つタンパク質」という観点から、ラクトフェリンや関連タンパク質の新たな可能性を今後も探求していきたいと思えます。

第 17 回国際ラクトフェリン会議について

第 17 回国際ラクトフェリン会議について

大槻 克文

Katsufumi OTSUKI

昭和医科大学江東豊洲病院産婦人科

国際ラクトフェリン学会実行委員

(Member of International Scientific Committee on Lactoferrin)

日本ラクトフェリン学会副理事長

今年度の第 17 回国際ラクトフェリン会議 (XVIIth International Conference on Lactoferrin) は Nidia 教授が会長を務め、メキシコのマサラン (Mazatlán) で開催される予定です。マサランはカンクンに並ぶリゾート地です。会場となるホテルはホテル エルシド (Hotel el Cid Resorts, Mazatlán Sinaloa, México) で、海岸に面した素晴らしいホテルのようです。会期は 2025 年 11 月 9 日～11 月 13 日になります。

本国際会議は 2 年ごとに開催されていますが、COVID-19 が概ね終息した後の学会で有り、幅広い分野から多くの演題と参加者が期待されています。

<https://mylactoferrin.org/#>

メインプログラム (内容) についてはまだ確定していませんが、抄録締め切りは 9 月 19 日 (メキシコ時間) で、Student Award も設けられております。詳しくは上記ホームページをご覧ください。

なお、日本ラクトフェリン学会からも Travel Award を設定しておりますので、日本ラクトフェリン学会のホームページをご覧ください。是非そちらにも応募を検討ください。皆様 (特に若手研究者や学生) の参加を期待しております。

マサランでお会いしましょう。



Congress 2025

Organization

History

Location

Main Topics

Program

Resources

Registration

Abstracts

Student Awards

Sponsors



XVII INTERNATIONAL CONFERENCE
ON LACTOFERRIN.
STRUCTURE, FUNCTION & APPLICATIONS.

09-13 November 2025
Mazatlán, Sinaloa, México.



第 17 回国際ラクトフェリン会議ホームページ (<https://mylactoferrin.org/#>)

編集後記

ニュースレター第 29 号をお届けいたします。

今回お届けする第 29 号では、巻頭言として慶應義塾大学の平橋淳一先生にご執筆いただきました。COVID-19 患者の重症化において重要な病態である急性炎症に対し、ラクトフェリンによる制御が可能になるのではと、希望の光が見えてくるような解説でした。

併せて、昨年開催されました第 11 回学術集会の報告に続き、受賞研究発表として、津田賞を受賞された北里大学の伊藤雅洋先生、富田賞を受賞された鹿児島大学の宮田健先生にはご発表内容の概要に加えて、ラクトフェリン研究を始めたきっかけなども記載していただき、ラクトフェリンの面白さを想像していただける内容かと存じます。

最後に、今年 11 月に開催予定の第 17 回国際ラクトフェリン会議につきまして、実行委員をお努めになっている大槻克文先生にご執筆いただきました。日本からも多くのラクトフェリン研究者がメキシコのマサトランに集うことを期待しております。

ご多忙の中、快くご執筆いただきました各先生には、改めて心から感謝申し上げます。そして、今後もラクトフェリン研究が益々発展するとともに、新たなラクトフェリン研究者が増えてくることを祈りつつ、会員の皆様のご健勝をお祈り申し上げます。

日本ラクトフェリン学会ニュースレター

第 29 号

(2025 年 6 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

竹内 崇
高山 喜晴
島崎 敬一
佐藤 淳
鈴木 靖志

日本ラクトフェリン学会
事務局

〒135-8577

東京都江東区豊洲 5-1-38

昭和大学江東豊洲病院 産婦人
科内

担当：鈴木 麻央

TEL:03-6204-6000 (代表)

FAX: 03-6204-6588

E-mail:

lacto@med.showa-u.ac.jp