

LPS 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安全に介して自己治癒力を高める

2025 年 4 月 8 日

□概要

自然免疫グループの研究部門を担う自然免疫制御技術研究組合（香川県）はこのたび、40 年来継続している“マクロファージネットワーク”と“LPS の経口・経皮投与”に関する総説を *Frontiers in Immunology* 誌に発表しました。本論文は、マクロファージを自己治癒力の中枢システムと捉え、マクロファージがネットワークを形成して環境情報を受信し、健康を維持する仕組みについて解説し、グラム陰性細菌由来のリポポリサッカライド（LPS）を経口・経皮などの経粘膜的投与することが優れた環境情報因子として粘膜を介してマクロファージに情報を伝達し、健康維持に役立つことを紹介しています。

1. マクロファージと健康維持の関係

私たちは多様な環境変化にさらされながらも健康状態を保つ仕組みがあります。それは、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自己治癒力といえます。その働きの中心的な役割を担う細胞が「マクロファージ」と呼ばれる免疫細胞です。健康的な状態では、炎症性サイトカイン、ケモカイン、活性酸素の産生により、病原体の除去を担う M1 型のマクロファージや、抗炎症性サイトカインや成長因子の分泌により、抗炎症反応を媒介し、組織の修復と再生を促進する M2 型のマクロファージがバランスよく働いています(1)。

マクロファージは環境の変化に適応し、異なる機能的表現型を示す高い可塑性を保ちます。マクロファージの機能が保たれていれば、侵入病原体だけでなく、生体内に生じる死細胞、がん細胞、老化細胞、変性タンパク質、糖化タンパク質、酸化脂質などの異物を識別して排除（貪食）するだけでなく、炎症促進から抗炎症、組織修復・再生まで体内の恒常性を維持します。マクロファージの機能低下はこれらの異物の蓄積を招き、慢性炎症から種々の疾患を引き起こします。そのため、マクロファージの機能を維持することは健康でいるために極めて重要なことです。

2. マクロファージネットワーク

自然免疫グループでは、これまで考えられてきたようなマクロファージが組織毎に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が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を維持するという新たな概念を提唱しています(2)。これに関連するマクロファージの特徴を下記にまとめます。

- ① マクロファージは全身の組織に分布：全免疫細胞重量の 50% はマクロファージであることから、免疫細胞としての役割の重要性が注目されている (3)。
- ② 全組織にマクロファージが分布：発生初期に卵黄嚢からマクロファージは全組織に移行し、そこで分裂増殖して組織マクロファージとして存在する。成長に伴い、骨髄からの単球から組織マクロファージが供給されることもあるが、発生から他の免疫細胞とは異なる。
- ③ 環境情報の受信と伝達：皮膚や腸の粘膜に存在するマクロファージが、外部環境の変化（細菌やウイルスの侵入、栄養状態の変化など）を感知し、その情報をサイトカインやケモカインなどのシグナル分子を介して、他の組織に伝達する。特に、細胞と細胞が直接的に接触してシグナルを情報伝達（Juxtacrine）する。
- ④ マクロファージの移動と遠隔調整：特定の刺激を受けたマクロファージが、別の組織へ移動し、そこで免疫応答や組織修復を促す。例えば、経口投与された LPS 情報を腸管で受け取ったマクロファージが、脳の組織マクロファージに Juxtacrine で情報伝達し、認知症の予防につながる可能性がある (4)。
- ⑤ 局所と全身の免疫応答の調整：皮膚や腸のマクロファージが受け取った情報を、遠隔の臓器（肝臓、脳、肺など）にあるマクロファージと共有することで、全身の炎症レベルを調整 (5,6)。

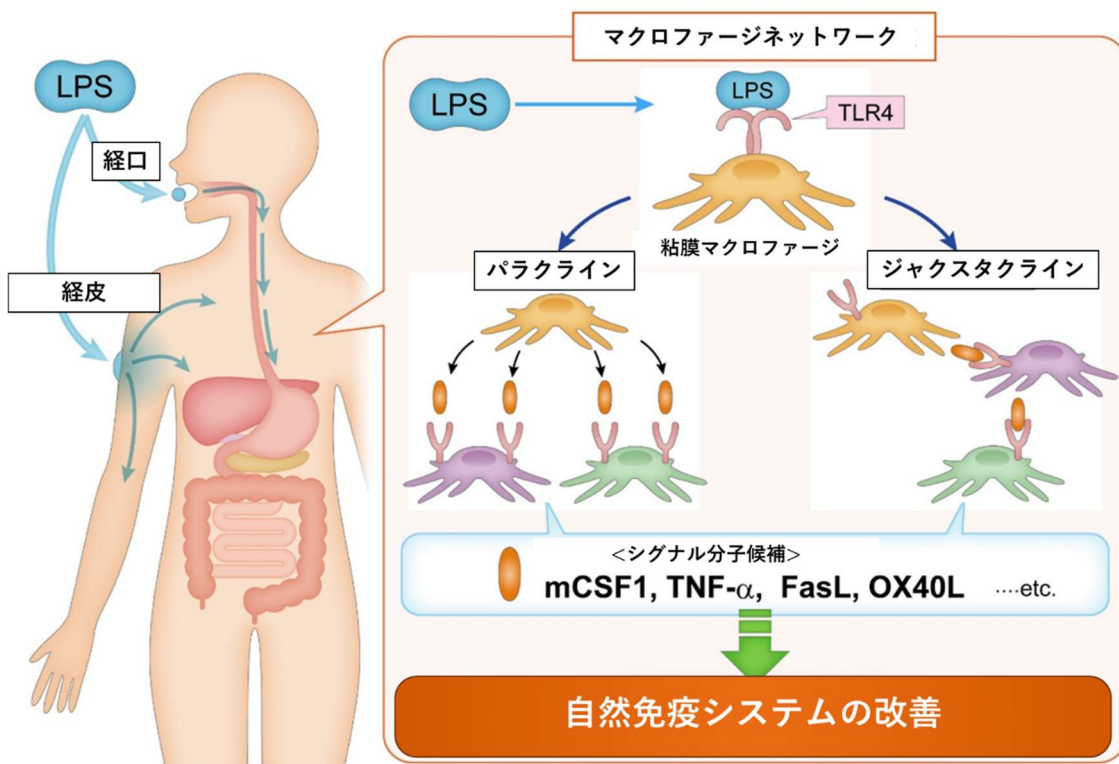
本論文において、これらの情報を踏まえて、マクロファージは局所の細胞単体で機能するのではなく、ネットワークを形成し、生体の各組織間で情報を交換しながら、広範な健康維持や疾患予防に寄与するという新たな概念を解説しています。

3. マクロファージネットワークと LPS の関係

本論文では、LPS（リポポリサッカライド）の経口・経皮投与がこのネットワークを活性化する重要な因子であると考えています。従来の LPS の理解では LPS は炎症を引き起こす物質として知られ、血流に入るとサイトカインストームを引き起こす可能性があると考えられています。しかし、自然免疫グループでは、皮膚や腸の粘膜を介して LPS を摂取すると、炎症を抑え、マクロファージネットワークを活性化し、免疫機能を調整することを見出してきました。この作用を利用することで、アレルギーや認知症など、慢性的な炎症が関与する疾患の予防や治療が期待できます。このことは、LPS は血流に直接入ると炎症の原因となるが、皮膚や腸管を介して摂取すると抗炎症作用や組織修復作用を発揮するという画期的な発見であり、100 年以上続いてきた LPS に対する固定概念のパラダイムシフトといえます。

LPS の経口・経皮投与は安全性が高いだけでなく、さまざまな疾患の予防や治療につながる可能性について紹介されています。

- ① 慢性炎症の抑制：マクロファージネットワークが適切に機能することで、アレルギーや自己免疫疾患（例：リウマチ）の炎症をコントロールできる可能性。
- ② 神経系の健康維持（認知症予防）：腸内のマクロファージが LPS を感知すると、脳内のミクログリア（脳のマクロファージ）を活性化し、アルツハイマー病の原因となるアミロイド β の除去を促進。
- ③ 感染症への抵抗力向上：皮膚や腸のマクロファージが LPS などの環境刺激を感知し、全身の免疫細胞をあらかじめ活性化・準備させることで、インフルエンザや新型コロナウイルス感染症の予防に貢献。
- ④ 組織の修復・再生促進：マクロファージがネットワークを介して損傷部位の修復を促進し、糖尿病性潰瘍や皮膚疾患（アトピー性皮膚炎など）の治療に貢献。



図：マクロファージネットワークを介した経口または経皮投与 LPS の概念図

LPS は腸管や皮膚で LPS 受容体 (TLR4) を介してマクロファージに情報伝達し、パラクライン (Paracrine：分泌したサイトカインがマクロファージに情報を渡す経路) や、ジャクスタクライン (Juxtacrine：マクロファージ細胞膜に発現したサイトカインを介して組織マクロファージに細胞間コンタクトを介した伝達経路) がある。

4. LPS の健康効果と応用

この研究では、経口や経皮的に LPS を摂取することで、以下のような効果が期待できると報告されています。

- ① 免疫機能の強化：LPS がマクロファージを適度に刺激し、感染症の予防に寄与する。「訓練免疫」として知られるメカニズムを活性化し、免疫記憶を向上させる。
- ② 慢性炎症の抑制：LPS が抗炎症マクロファージ（M2 マクロファージ）の活性を高め、アレルギー疾患や自己免疫疾患の予防につながる。認知症や動脈硬化のリスクを軽減する可能性がある。
- ③ 皮膚や腸の健康維持：LPS が腸内環境を整え、腸内細菌叢のバランスを改善する。皮膚に塗布すると、バリア機能を強化し、アトピー性皮膚炎などの改善に役立つ。

5. LPS の経口・経皮投与の高い安全性

LPS を血管内に投与すると全身性サイトカインストームが誘発され、ヒトにおける LPS の静脈内投与の最大耐量は 4 ng/kg と低く、極めて強力な炎症誘発物質である (7)。一方、腸管、口腔、気道、皮膚の粘膜に存在する共生細菌のおよそ半分はグラム陰性菌であり、グラム陰性菌は常に LPS を含む外膜小胞を放出していることを考えると、LPS が口腔や皮膚で炎症をほとんど引き起こさない物質であることは驚くことではない。また、LPS は実際には食物から相当量を摂取している事実がある。

- ① 多くの植物、例えば野菜や穀物などには、10 µg/g 以上の LPS が含まれていることが分かっている。例えば、玄米に含まれる LPS の量は 10 µg/g に達し、植物由来の LPS は日常的に摂取することで健康維持に関与している可能性がある (8)。
- ② 414 種類のハーブ抽出物に含まれる LPS の量を測定したところ、10 ng/g 以上から 100 µg/g 以上（全体平均値 17.4 µg/g）の範囲であることが報告されている (9)。

□まとめ

マクロファージネットワークは、全身に分布するマクロファージが連携し、情報を伝達することで、免疫機能の調整や組織修復を行う仕組みです。このネットワークを活性化するために、LPS の経口摂取や皮膚への適用が有効であることが研究で示されており、将来的にはアレルギー疾患の改善、認知症予防、慢性炎症の抑制などの医療応用が期待されています。

□論文情報

論文名	Oral and transdermal administration of lipopolysaccharide safely enhances self-healing ability through the macrophage network
著者名	杣 源一郎 ^{1,2} 、小田 真隆 ¹ 、Vindy Tjendana Tjhin ¹ 、河内千恵 ¹ 、稲川 裕之 ^{1,2} 、(1 自然免疫制御技術研究組合 2 新潟薬科大学 健康・自立総合研究機構)
雑誌名	Frontier in Immunology
DOI	doi: 10.3389/fimmu.2025.1563484
公表日	2025年3月31日 (オンライン公開)

□お問い合わせ先

自然免疫制御技術研究組合

〒761-0301 香川県高松市林町 2217-16 FROM 香川 3階 バイオ研究室

メール : ciitra@shizenmeneki.org

URL : <https://www.shizenmeneki.org/>

□参考文献

- (1) Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. Macrophage Plasticity and Polarization in Tissue Repair and Remodelling. *J Pathol* (2013) 229(2):176-85. Epub 2012/10/26. doi: 10.1002/path.4133.
- (2) Kohchi C, Inagawa H, Nishizawa T, Yamaguchi T, Nagai S, Soma G. Applications of Lipopolysaccharide Derived from *Pantoea Agglomerans* (IP-PA1) for Health Care Based on Macrophage Network Theory. *J Biosci Bioeng* (2006) 102(6):485-96. Epub 2007/02/03. doi: 10.1263/jbb.102.485.
- (3) Sender R, Weiss Y, Navon Y, Milo I, Azulay N, Keren L, et al. The Total Mass, Number, and Distribution of Immune Cells in the Human Body. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2023) 120(44):e2308511120. Epub 2023/10/23. doi: 10.1073/pnas.2308511120.
- (4) Mizobuchi H, Yamamoto K, Yamashita M, Nakata Y, Inagawa H, Kohchi C, et al. Prevention of Diabetes-Associated Cognitive Dysfunction through Oral Administration of Lipopolysaccharide Derived from *Pantoea Agglomerans*. *Front Immunol* (2021) 12:650176. Epub 2021/09/14. doi: 10.3389/fimmu.2021.650176.

- (5) Nicolás-Ávila JA, Lechuga-Vieco AV, Esteban-Martínez L, Sánchez-Díaz M, Díaz-García E, Santiago DJ, et al. A Network of Macrophages Supports Mitochondrial Homeostasis in the Heart. *Cell* (2020) 183(1):94-109.e23. Epub 2020/09/17. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.031.
- (6) Fujiu K, Shibata M, Nakayama Y, Ogata F, Matsumoto S, Noshita K, et al. A Heart-Brain-Kidney Network Controls Adaptation to Cardiac Stress through Tissue Macrophage Activation. *Nat Med* (2017) 23(5):611-22. Epub 2017/04/11. doi: 10.1038/nm.4326.
- (7) Deng H, Maitra U, Morris M, Li L. Molecular Mechanism Responsible for the Priming of Macrophage Activation. *J Biol Chem* (2013) 288(6):3897-906. Epub 2012/12/25. doi: 10.1074/jbc.M112.424390.
- (8) Inagawa H, Saika T, Nisizawa T, Kohchi C, Uenobe M, Soma G. Dewaxed Brown Rice Contains a Significant Amount of Lipopolysaccharide Pointing to Macrophage Activation Via Tlrs. *Anticancer Res* (2016) 36(7):3599-605. Epub 2016/06/30.
- (9) Tjendana Tjhin V, Oda M, Yamashita M, Iwaki T, Fujita Y, Wakame K, et al. Baseline Data Collections of Lipopolysaccharide Content in 414 Herbal Extracts and Its Role in Innate Immune Activation. *Sci Rep* (2024) 14(1):15394. Epub 2024/07/05. doi: 10.1038/s41598-024-66081-2.