

パントエア菌リポ多糖経口投与による 自然免疫制御技術の養鶏への応用

コーキン化学株式会社 齊藤恵子

はじめに

リポ多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) はグラム陰性細菌の細胞外膜の主要構成成分であり、生体に対してさまざまな自然免疫誘導活性を持つことが知られている¹⁾。LPSの基本構造はリピドAと呼ばれる脂質に、多分子の糖からなる糖鎖が結合した構造をとる (図1)。糖鎖部分はコア多糖 (またはコアオリゴ糖) と呼ばれる部分と、O側鎖多糖 (O抗原) と呼ばれる部分から構成される。LPSの構造は由来するグラム陰性細菌によって異なり、とくに糖鎖の種類、結合状態、長さにバリエーションがあり生物活性もさまざまである。

自然免疫はすべての生物に生まれながらに備わっている異物識別・排除、組織修復の仕組みであり、主としてマクロファージを中心とする食細胞が担当している。マクロファージの活性化にはプライミングとトリガリングの二つの段階があり、プライミング状態のマクロファ

ジは形態的な変化やサイトカイン・活性酸素種の分泌はなく、二次刺激によりトリガリングと呼ばれる食細胞の活性化やサイトカインの分泌が起こるとされる⁵⁾ (図2)。

パントエア菌LPSの発見と自然免疫制御技術

小麦や玄米、ソバ等の多くの植物にマクロファージ活性化に有効な物質が含まれていることがわかり、グルテンと小麦デンプンを抽出する過程で廃棄される上澄み液から精製が進められた。この物質が主にパントエア菌 (*Pantoea agglutinans*) に由来するLPSであることがわかったのは一九八八年のことである⁶⁾。パント

エア・アグロメランスは小麦だけでなく果物、ジャガイモ、米、椎茸といった多くの食用植物に付着 (共生) しており、小麦粉中にも生きて存在している⁷⁾ (図3)。パントエア菌が窒

糖脂質/リポ多糖
Lipopolysaccharide (LPS)

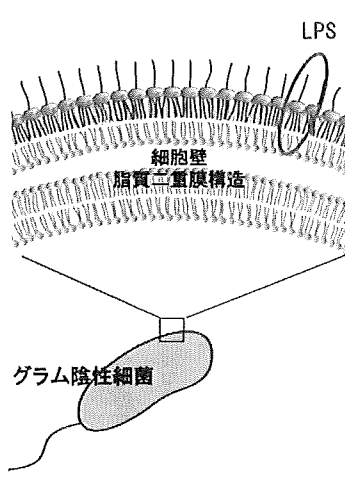
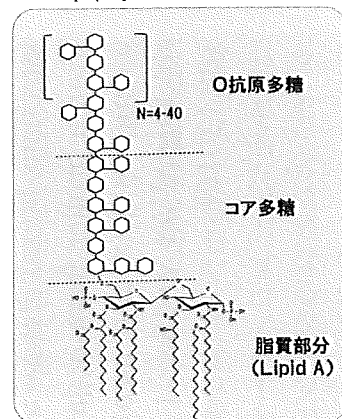


図1 LPSの構造

素固定、不溶性リンの可溶化、また植物内で感染防除作用を持つため、植物共生細菌として自然淘汰されてきたと考えられる。また、パントエア菌LPSのO抗原多糖はラムフースとグルコースから構成されている、あまり見られないタイプであり³⁾、分子量約五、〇〇〇の比較的低分子のLPSが主体となっている¹⁰⁾。

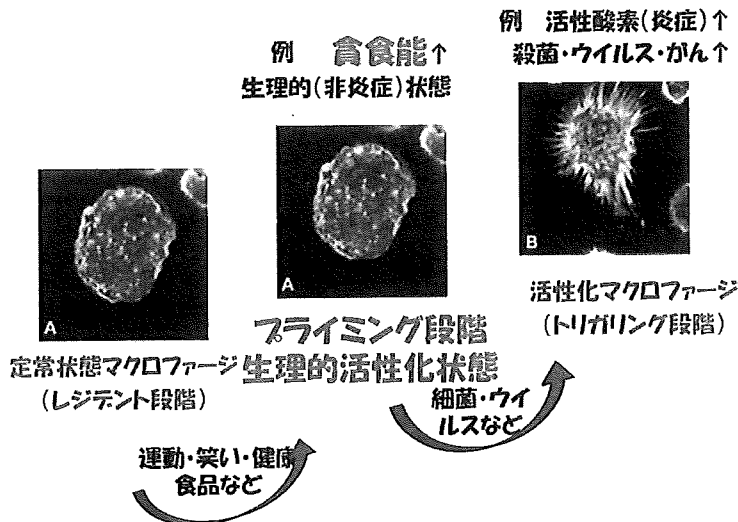


図2 マクロファージには生理的な活性化に状態段階がある

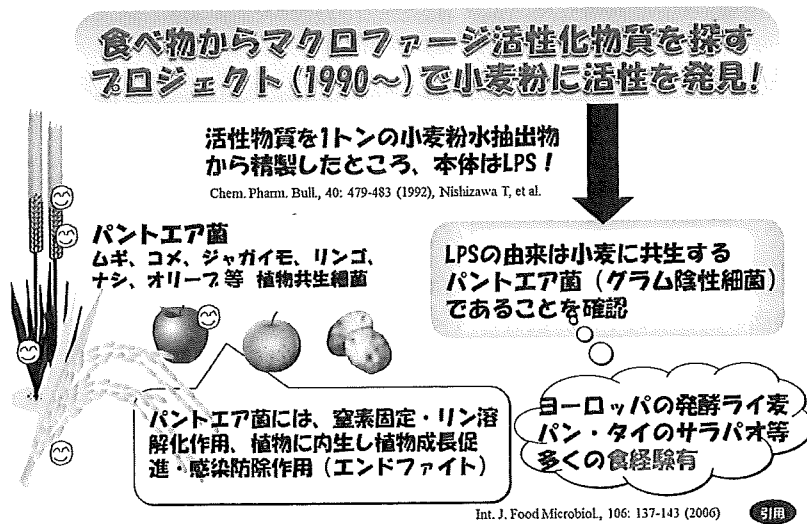


図3 パントエア菌LPSの発見

パントエア菌 LPSは「小麦発酵抽出物」としてすでに飼料分野に広く用いられており、

パントエア菌 LPSのラットに対する経口投与では六〇〇ミダ／キダ（体重）でもまったく異常は認められなかった¹⁸⁾。パントエア菌 LPSの飼料分野への応用

パントエア菌 LPSの経口投与では炎症を示さずまったく毒性が見られない。たとえば、パントエア菌 LPSのラットに対する経口投与では六〇〇ミダ／キダ（体重）でもまったく異常は認められなかった¹⁸⁾。

その結果、大腸菌由来LPSの腹腔内接種により、非接種群と比較し脾臓中のすべてのサイトカイン mRNA発現量が有意に

ブロイラー (Ross308) 七万四、〇〇〇羽を二群に分け、試験区には小麦発酵抽出物添加飼料（パントエア菌LPSとして一日体重一キダ当り一〇ダダ含有）を一〇日齢から三四日齢まで給与した。対照区は無添加とした。三四日齢時に大腸菌由来LPSを体重一キダ当り一ミダ、腹腔内投与接種して二時間後の脾臓におけるサイトカイン (IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12) の mRNA発現量をリアルタイムPCRにより調べた。

鶏では卵殻強度の改善¹⁷⁾、末梢血単球の貪食率やNO産生の亢進¹⁶⁾、デキサメタゾン投与ストレス時の脾臓・F囊の萎縮軽減とワクチン抗体価の改善⁴⁾等の報告がある。近年得られた知見を紹介する。
①ブロイラーに飼料添加給与したときのプライミング効果の確認¹¹⁾

自然免疫の主役であるマクロファージには外来異物に対するレセプター（受容体）が多数発現している。LPSはトル様受容体（Toll-like receptor、TLR）4により認識されるが、きのこや酵母に含まれる α -グルカン、乳酸菌に含まれるペプチ

ドグリカンはデクチンやTLR2に認識される。自然免疫の活性化はLPSが最も微量で効果があり、 α -グルカンやペプチドグリカンの一、〇〇〇分の一の量で同等以上の活性化が認められる。一般に、LPSを注射した場

合の毒性は高い。たとえば、ヒトの最大投与量はサルモネラ菌のLPSの静脈内投与において五ナダ／キダ（体重）で全身的な炎症を引き起こすとされ、毒性が高いことが知られている²⁾。しかしながら、LPSの経口投与では炎症を示さずまったく毒性が見られない。

表 採卵鶏への小麦発酵抽出物 (パントエア菌LPS) 給与が産卵成績および卵殻質に及ぼす影響

項目	対照	試験	P-value
開始時体重(g/羽/日)	1785.23 ± 26.93	1787.50 ± 26.17	1.000
産卵率(%)	93.83 ± 1.08	92.05 ± 1.17	0.280
食下量(g/羽/日)	99.38 ± 14.22	90.19 ± 15.65	0.063
終了時体重(g/羽/日)	2012.95 ± 36.63	2084.55 ± 31.59	0.184
飼料効率	0.44 ± 0.01	0.52 ± 0.04	0.172
卵重(g)	60.31 ± 0.92 ^b	66.74 ± 1.17 ^a	0.004
卵殻強度(kg/cm ²)	3.15 ± 0.25 ^b	3.84 ± 0.19 ^a	0.012
卵殻厚(mm)	0.35 ± 0.01	0.37 ± 0.01	0.208
卵殻重(g)	6.44 ± 0.18 ^b	7.18 ± 0.16 ^a	0.046
卵黄重(g)	16.79 ± 0.29	17.88 ± 0.41	0.139
卵白重(g)	37.08 ± 0.86 ^b	41.68 ± 0.83 ^a	0.003
カラーチャート	10.36 ± 0.15	10.55 ± 0.16	0.633
ハウユニット	93.12 ± 1.42	92.74 ± 0.96	0.289

増加した (p<0.05)。試験区間ではP-1Bは試験区が対照区と比較して有意に増加し (p<0.05)、P-1Cは試験区で減少する傾向が見られた (p<0.05)。以上のことから二次的的刺激により反応

性が高まるプライミングを誘導していることが推察された。②ブロイラーにおける給与試験 (未発表) ブロイラー (Ross308) 雄初生雛一九八羽を用い三三羽/ペ

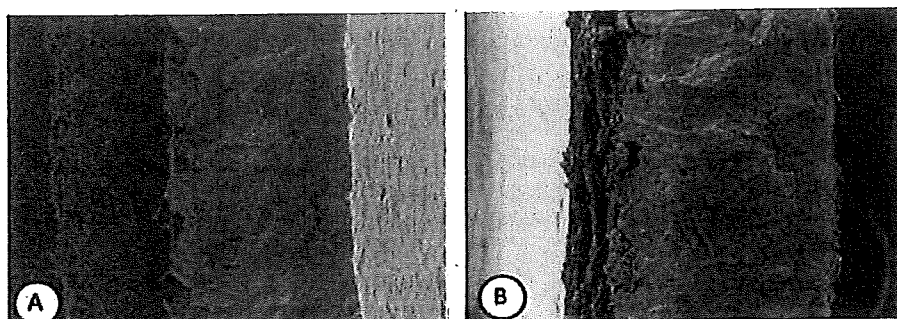


図4 卵殻断面の走査型電子顕微鏡観察 (×200) A: 対照区、B: 試験区。それぞれ左方は卵の内側、右方は卵の外側。文献12 (Lokaewmaneeら、2014) より引用。

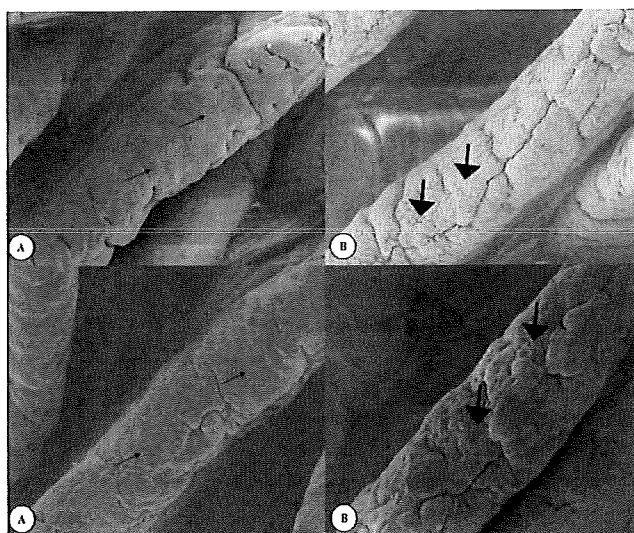


図5 走査型電子顕微鏡による絨毛先端面 (×500) A: 対照区、B: 試験区。上段: 十二指腸、下段: 空腸。文献12 (Lokaewmaneeら、2014) より引用。

ン、三反復を設け、対照区と試験区の二群に分けた。餌付けから二〇日齢まで通常の飼育を行い、二二日齢以降は抗菌性飼料添加物を含まない飼料を給与した。試験区には小麦発酵抽出物

照区三三四、試験区三三三であった。脾臓中のサイトカイン mRNA の発現量は試験区では大腸菌 LPS 投与後二四時間で P-1B が有意に上昇し、プライミングを誘導していることが推

をパントエア菌 LPS とし て〇・〇六リ ヴ/キログラム飼料 添加し、対照 区は非添加と した。出荷成 績 (四九日齢) において育成 率は対照区八 九・九六%、 試験区九六・ 九七%、平均 体重は対照区 三・五八一キ ロ、試験区三・ 七八四キログラ ム、飼料要求率は 対照区一・九 五、試験区一・ 八八であり、 生産指数は対

察された。大腿骨の強度測定では三点曲げ強度、ねじり強度共に試験区において高い傾向が見られた。

③採卵鶏への給与による卵殻質、卵殻構造、小腸組織形態に及ぼす影響¹²⁾

三〇週齢の産卵鶏(ボリスブラウン)四四羽を用いて二二羽の二区を設け、試験区には市販産卵鶏用飼料に小麦発酵抽出物をパントエア菌LPSとして〇・〇六ミリグラム/キログラム添加して給与し、対照区は非添加とした。産卵成績は卵重、卵殻強度、卵殻重および卵白重において試験区が有意に優れた(表)。卵殻断面の走査電子顕微鏡観察では対照区と比べ、試験区が緻密であった(図4)。小腸組織形態において十二指腸と空腸の絨毛上皮細胞の表面積が有意に増加し(p<0.05)、絨毛先端細胞の隆起と粗面の形成が観察された(図5)。

おわりに

人の健康食品として利用され

ているパントエア菌LPSは動物実験でアルツハイマー病の予防⁸⁾、動脈硬化の予防⁹⁾等の効果が報告されている。また、ヒト臨床試験において経口摂取で末梢の毛細血管が増加すること¹⁴⁾や、アトピー性皮膚炎の寛解期の塗布で維持効果が見られる¹³⁾等、皮膚の健康維持にも応用されている。

パントエア菌LPSが小麦から見つかった三〇年余り、自然免疫とその活性化の有用性が解明されると共に、人の健康また、家畜の健康にも広く役立つことを願う。

文献

① Alexander C and Rietschel E.T. : J. Endotoxin Res.7,167-202 (2001)

② Engelhardt R, Mackensen A and Galanos C. : Cancer Research 51,2524-2530 (1991)

③ Hashimoto M. et al.: Carbohydrate Res. 449:32-36 (2017)

④ Hebishima T. et al. : J.Vet.Med. Sci.72,435-442 (2010)

⑤ Inagawa H, Kohchi C. and Soma G. : Anticancer Res.34,4497-4501

(2014)

⑥ 稲川裕之: パントエア菌LPSの秘密「ニュートリエントライブラリー」東京 (2015)

⑦ Karilunoto S. et al. : Int.J.Food Microbiol.106,137-143 (2006)

⑧ Kobayashi Y. et al.: PLOS One,13(3) (2018a)

⑨ Kobayashi Y. et al. : PLOS One,13(6) (2018b)

⑩ Kohchi C. et al.: J. Bioscience and Bioengineering 102, 485-496 (2006)

⑪ Komori T. et al. : Anticancer Res. 35,4461-4466 (2015)

⑫ Lokaemanee K. et al. : Ital.J.Anim. Sci.13,332-339 (2014)

⑬ Nakai K. et al.: in vitro 33:109-114(2019)

⑭ Nakata Y. et al.: Food Sci. Nutr. Nov 20:6(1):197-206 (2017)

⑮ Nishizawa T. et al. : Chem.Pharm. Bull.40,479-483 (1992)

⑯ 藤田N.: 徳島大学報.6,38-41 (2006)

⑰ Suzuki J. et al. : Chem.Pharm. Bull.40,1274-1276 (1992)

⑱ Taniguchi Y. et al. : Anticancer Res.29,859-864 (2009)


パントエア-6

小麦発酵抽出物含有混合飼料

パントエア菌LPSは

小麦に共生するパントエア菌由来の成分(リポポリサッカライド)です。

βグルカン(キノコ由来)やペプチドグリカン(乳酸菌由来)と異なるルートで働きかけ、動物が本来持っている免疫力をサポートします。

 **コーキン化学株式会社**

〒579-8014 東大阪市中石切町 3-7-49
TEL.072-988-2501 FAX.072-988-2130