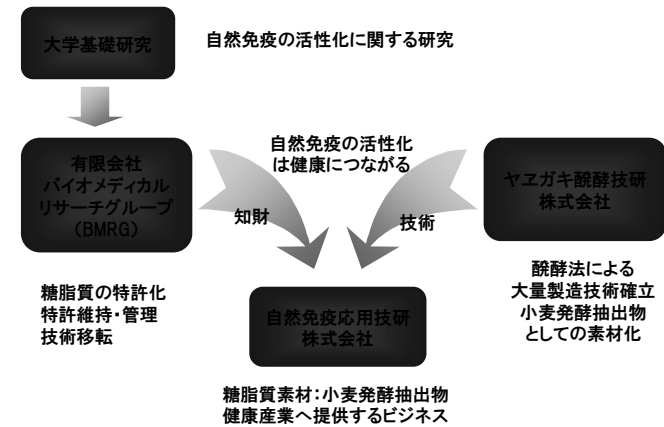


自然免疫賦活物質の発見と 小麦発酵抽出物としての素材化 それらの飼料・食品・化粧品への応用

香川大学・医学部・統合免疫システム学
自然免疫応用技研(株)

河内 千恵

自然免疫応用技研の成り立ち



自然免疫応用技研(株)

◆沿革

平成18年7月13日:香川県高松市に設立(免疫活性化技術シーズ)
平成18年9月1日:ネクスト香川(香川県インキュベーションセンター)入居

◆事業内容

- 糖脂質素材(経口・経皮で自然免疫を活性化)製造・販売
 - 飼料メーカー向け
 - 化粧品メーカー向け
 - 食品メーカー向け

2. 受託解析

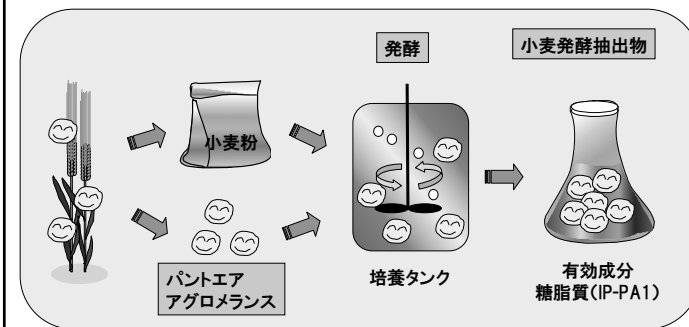
糖脂質分析
免疫活性化能試験(平成19年7月:衛生検査所登録)

◆事業目的

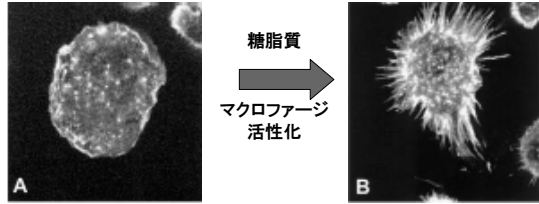
「安全・安心」、「健康・長寿」、「環境との共利・共生」を可能とする技術及び製品の研究開発と市場化。

小麦発酵抽出物とは

①大量・安定 ②安全 ③安価 ④イメージ

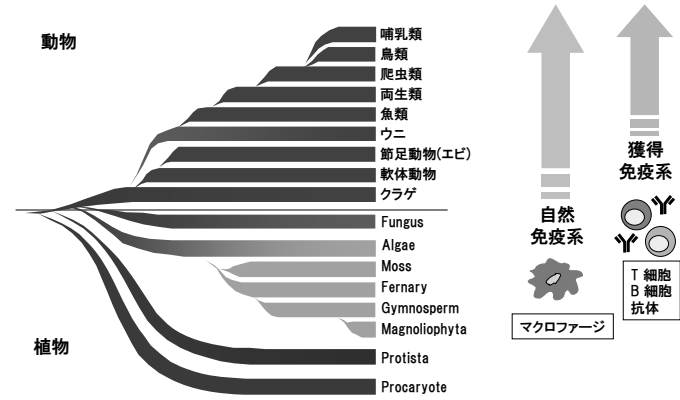


糖脂質の生物活性

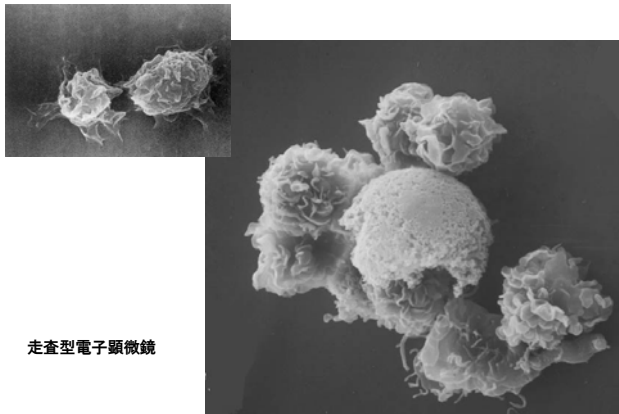


マクロファージは自然免疫系の中心的細胞
マクロファージを活性化すると何が起こるのか？

系統発生と免疫系の発達

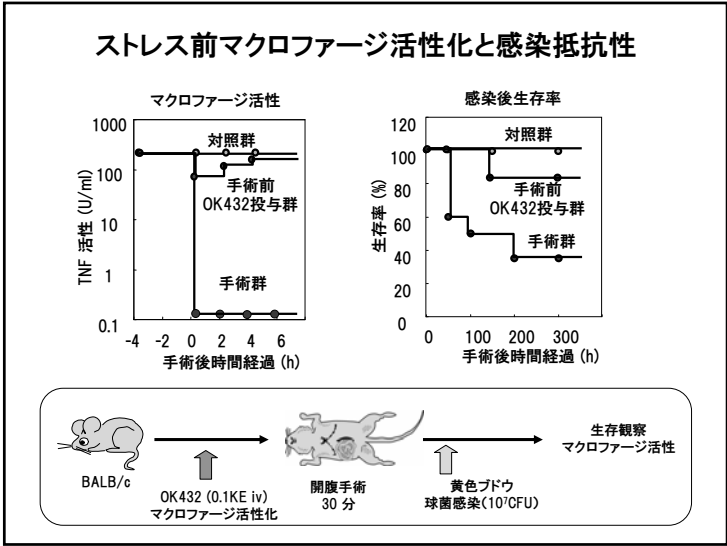
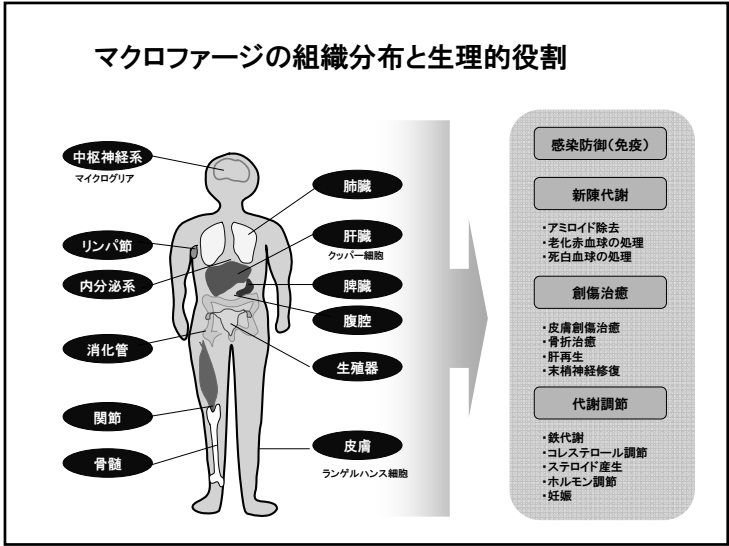
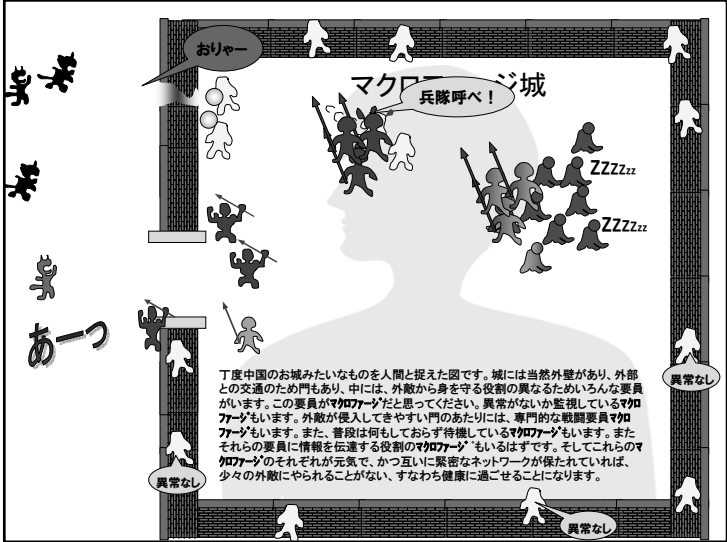


マクロファージの形態



走査型電子顕微鏡

メチニコフによるマクロファージの重要性の発見

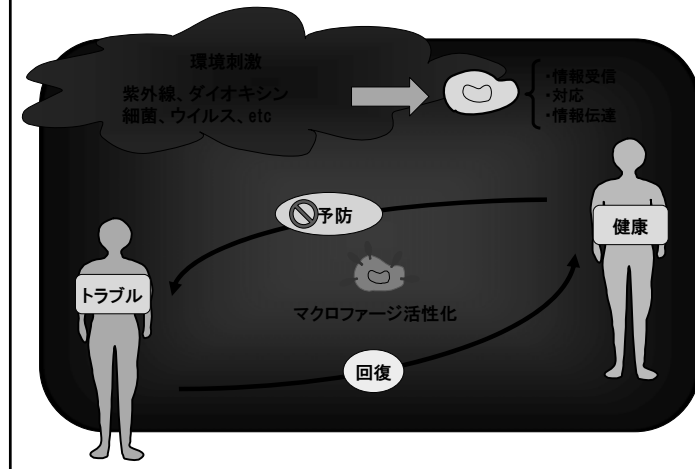


ストレスによってマクロファージの機能は低下する。

ストレスによって感染抵抗性は低下する。

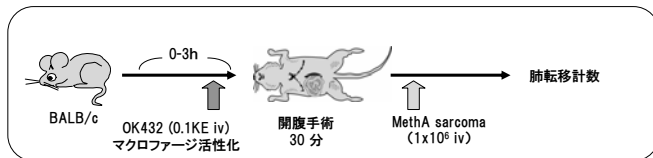
ストレスの前に、マクロファージを活性化し、マクロファージの機能低下を防いでおくと感染抵抗性が維持される。

マクロファージ活性化と生体恒常性維持

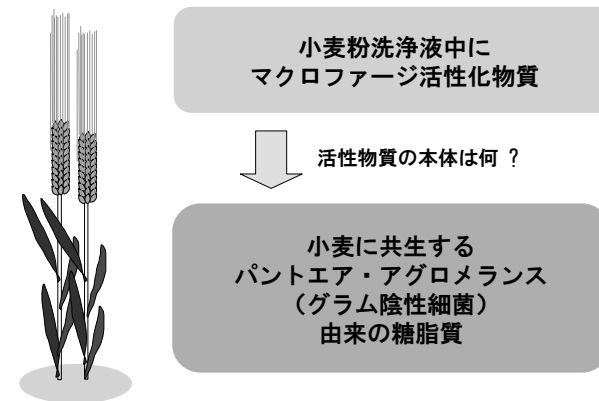


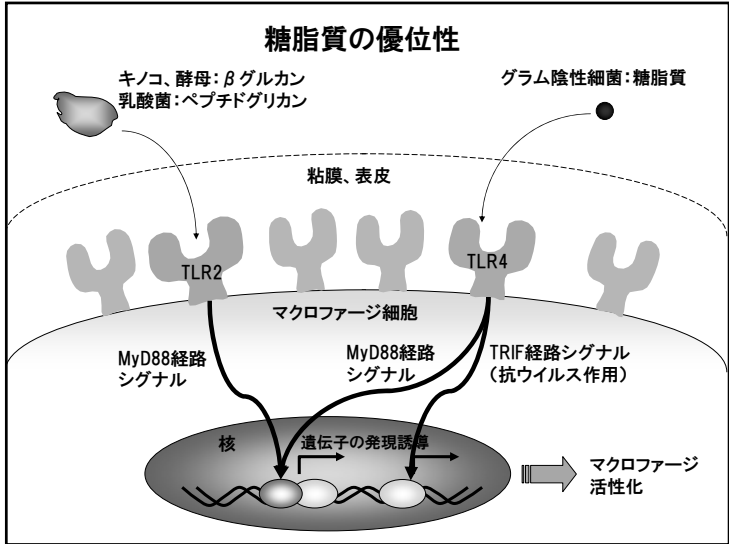
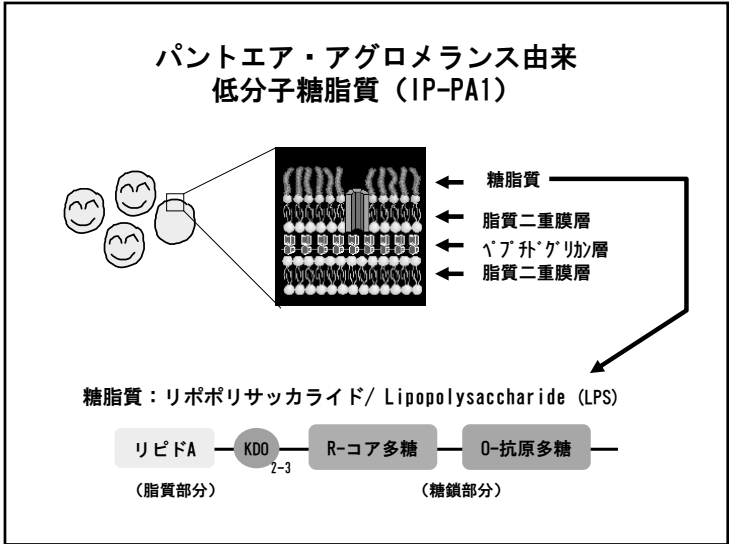
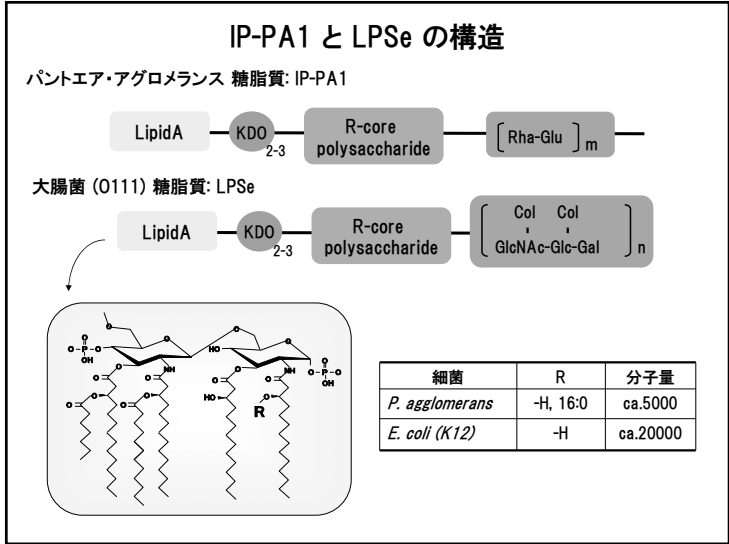
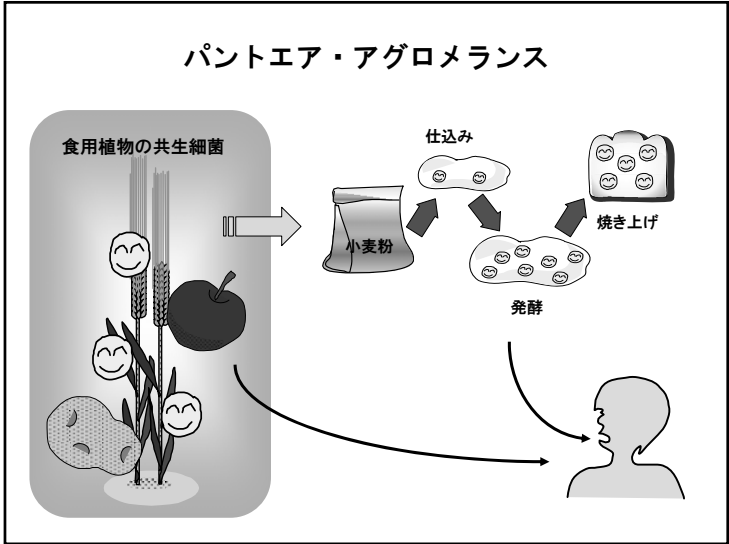
ストレス前マクロファージ活性化と癌転移抑制

開腹手術	手術前の処置	処置タイミング	肺転移病巣の数
なし	なし	—	0.6±1.4
あり	なし	—	43.0±26.4



IP-PA1の発見





食品中の糖脂質含量

	サンプル	糖脂質含有 (μg/g)
野菜粉末	あした菜	13.78
	ゴーヤチップ	0.18
	桑の葉	1.12
	大麦若葉	0.5
	ケール	0.24
健康食品	ほうれん草	1.34
	クマ笹若葉+エゾオオハヨモギ若葉	0.22
	クロレラ	0.16
	ノコギリヤシ	0.37
	キノコ菌糸体抽出物	0.8
	ワカメ	21.2
	小麦フスマ	8.8
	小麦胚芽	7.5
漢方薬	シイタケ末	2
	発芽大麦ファイバー	2.95
	漢防己	600
	人參	50
	柴胡	40
	甘草	30
	葛根	30

①食経験あり
②安全性あり

↓

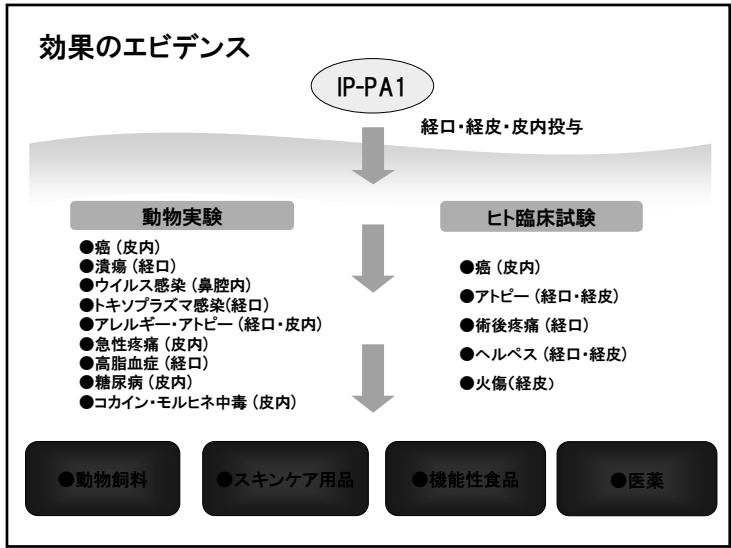
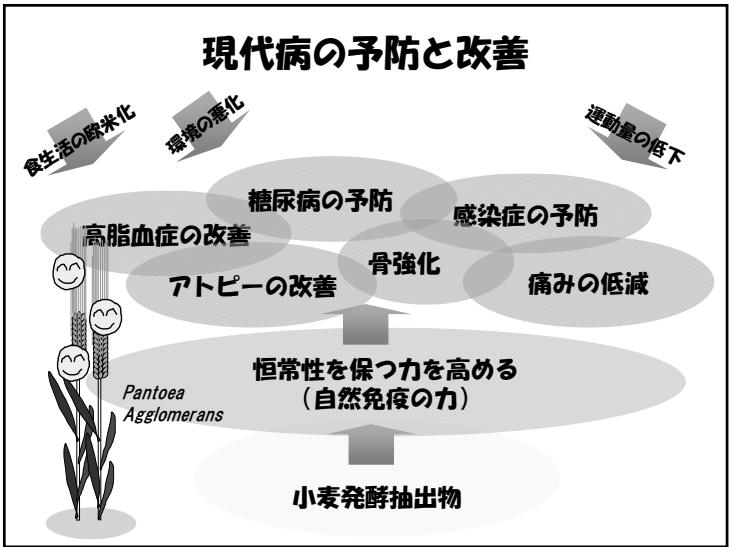
これまで
機能性成分
として認識
されていない

↓

質と量を
コントロール
して摂取

↓

新概念
の
機能性食品



nature
medicine

Table 2 Clinical development: vaccines and vaccine adjuvants

Indication	Compound	Target	Company	Status
Prophylactic	ウイルス			
Hepatitis B	Fendrix (HBV antigen and MPL adjuvant)	TLR4	GlaxoSmithKline	Approved (EU)
Hepatitis B	Supravax (HBV antigen and synthetic MPL RC 529) ¹⁴	TLR4	Dynavax Technologies	Approved (Argentina)
Hepatitis B	Hepivax (HBV surface antigen and CpG ODN 1018 ISS) ¹⁵	TLR9	Dynavax Technologies	Phase III
Human papillomavirus	Cervarix (HPV 16 and HPV 18 L1 virus-like particles with aluminum hydroxide MPL adjuvant) ¹⁶	TLR4	GlaxoSmithKline	Preapproval
Anthrax	Vaximmune (CpG7909, a Cg B class ODN) with approved anthrax vaccine (BioThrax)	TLR9	Coley Pharmaceutical/DARPA	Phase I
Influenza	Fusion proteins of flagellin to hemagglutinin or M2e	TLR5	Vaxinnate	Preclinical
Influenza	Influenza antigens and CpG-ODN	TLR9	Dynavax Technologies	Preclinical
Human immunodeficiency virus	HIV Gag protein coupled to imidazoquinoline compound 3M-012 (ref. 53)	TLR7/8	NIH Vaccine Research Center	Research
General vaccine adjuvant	EE620 (synthetic agonist)*	TLR4	Eisai/Sanofi Pasteur	Preclinical
Melanoma	Melan-A peptide in incomplete Freund adjuvant with CpG-ODN 7909 (ref. 49)	TLR9	Coley Pharmaceutical/GSK	Phase I
Non-small-cell lung cancer	Stimuvax/BLP25 (synthetic cancer-associated MUC1 protein and MPL enclosed in liposomal vehicle) ⁵⁰	TLR4	Biomera/Merck	Phase II
Melanoma	CYT004-MelQB610 (Melan-A/MART-1 protein fragment coupled to immunizing carrier QB610)	TLR9	Cytos Biotechnology	Phase II
Human immunodeficiency virus	Remune (inactivated HIV-1 virus) with HYB2055 (CpG-ODN)	TLR9	Idera Pharmaceuticals/Immune Response Corporation	Phase III

Additional references or press releases can be found on company websites (<http://www.gsk.com>, <http://www.dynavax.com>, <http://www.coleypharma.com>, <http://www.vaxinnate.com>, <http://www.eisai.com>, <http://www.biocira.com>, <http://www.cytos.com>, <http://www.iderapharma.com>). HBV, hepatitis B virus; HIV, human immunodeficiency virus; HPV, human papillomavirus; MPL, monophosphoryl lipid; ODN, oligonucleotide; *structure not disclosed.

H. Kanzler et al. Nature Medicine 13 (5): 552-559 (2007)

Table 3 Clinical development: allergic diseases

Indication	Compound	Target	Company	Status
Allergic rhinitis (multiple allergens)	Pollinex Quattro (modified allergens combined with MPL, ragweed, grass, tree pollen, house dust mite allergy)	TLR4	Allergy Therapeutics	Marketed (EU) named patient basis
Allergic rhinitis (ragweed)	Tolamba (Amb a 1 ragweed allergen with covalently linked CpG B class ODN 1018 ISS) ⁶²	TLR9	Dynavax Technologies	Phase III/III
Allergic rhinitis (ragweed)	Ragweed SCR/Pollinex Quattro, Ragweed/Pollinex R (ragweed pollen extract combined with MPL)	TLR4	Allergy Therapeutics	Phase II
Allergic rhinitis (dust mite)	CYT005-AllQ&G10 (allergen extract of house dust mite mixed with immunodrug carrier QbG10)	TLR9	Cytos Biotechnology	Phase II
Allergic rhinitis (ragweed)	CRX-675 (given intranasally before intranasal challenges with ragweed allergen)	TLR4	GlaxoSmithKline (from Corixa)	Phase I
Asthma	1018 ISS inhaled (CpG B ODN) ⁶⁶	TLR9	Dynavax Technologies	Phase II
Asthma	Second generation CpG-ODN	TLR9	Dynavax Technologies/AstraZeneca	Preclinical
Asthma	AVE0675 (CpG-ODN)	TLR9	Coley Pharmaceuticals/Sanofi-Aventis	Preclinical
Asthma	HYB2093 (CpG-ODN)	TLR9	Idera Pharmaceuticals/Novartis	Preclinical

Additional references or press releases can be found on company websites (<http://www.allergytherapeutics.com>, <http://www.dynavax.com>, <http://www.cytos.com>, <http://www.gsk.com>, <http://www.coleypharmaceuticals.com>, <http://www.iderapharmaceuticals.com>).

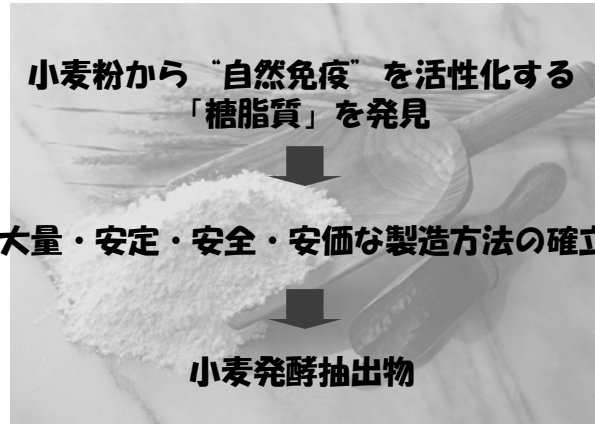
H. Kanzler et al, Nature Medicine 13 (5): 552-559 (2007)

TLR4に結合するマクロファージ活性化物質は、
薬としての開発も進んでいる。

事業コンセプト

“自然免疫の活性化”
に着目して
健康に資する素材や技術を提供する

素材

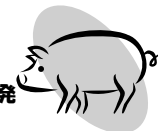


実用性・市場性 <飼料>

市場: 1兆円

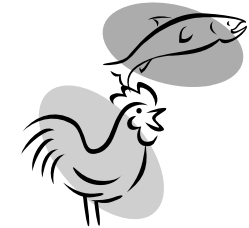
社会的背景

食料としての需要の増加→過密飼育→感染症被害の多発
世界的に抗生物質不使用の動き



市場のニーズ

抗生物質に代わる、新たな感染防除法の確立



ソリューション

小麦発酵抽出物による、動物自身が持つ
生体防御機能の増強

実用性・市場性 <食品>

市場: 1兆8千億円(うちターゲット市場: 2500億円予想)

社会的背景

食生活の欧米化・運動量の低下・環境の悪化
→生活習慣病、アレルギー疾患の増加

市場のニーズ

・食品での予防と改善の選択(市場の成熟化)
・機能の科学的根拠、効果のエビデンス、
新規性・独創性の高い製品への希求

ソリューション

基礎研究の蓄積と新しいコンセプトを
持つ小麦発酵抽出物配合製品



実用性・市場性 <ペット製品>

市場: 3800億円(うちターゲット市場: 100億円予想)

社会的背景

高温多湿・狭隘な住環境中での室内飼育・運動不足・ストレス
→メタリックシンドローム、アレルギー性皮膚疾患の多発

市場のニーズ

ヒトの機能性食品と同様

ソリューション

小麦発酵抽出物による免疫力アップと免疫
バランスの改善



実用性・市場性 <スキンケア製品>

市場: 9800億円(うちターゲット市場: 1400億円)

社会的背景

ストレス、冷暖房→
乾燥肌、アレルギー、肌荒れの増加

市場のニーズ

・高機能製品への期待
・内側からの「インナーコスメ」も注目

ソリューション

小麦発酵抽出物による、保湿
と免疫バランスの改善



実用性・市場性 <アジュバンドとして>

事実

マクロファージの活性化剤は、B7 や IL12の発現を増強
することで、T細胞の増殖と分化を促進するアジュバンド
として機能する。

社会的ニーズ

安全で効果的なアジュバンドの開発

ソリューション

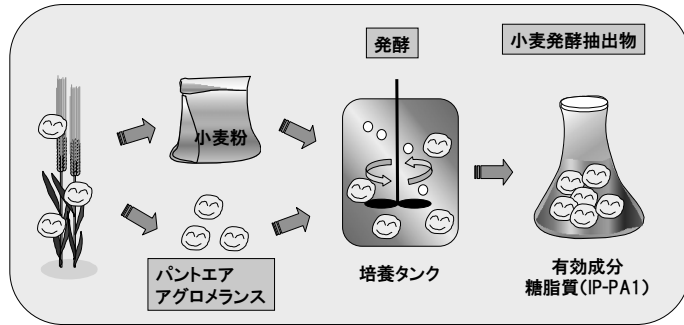
小麦発酵抽出物による、経口の安全で効果的なアジュ
バンド剤の開発

小麦発酵抽出物は、
アユ冷水病のワクチン効果を高めることがわかっている



小麦発酵抽出物とは

①大量・安定 ②安全 ③安価 ④イメージ



安全性試験結果（飼料用）

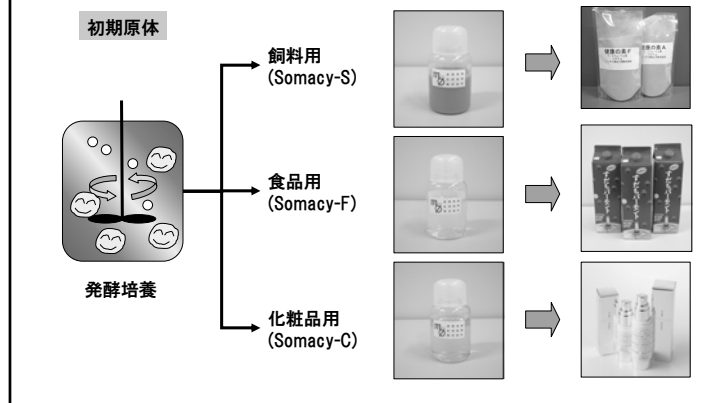
Somacy-SL100(推奨用量:1mg/kg体重/日)

試験	条件	用量	結果
鶏ひな成長試験	飼料の安全性評価基準 (農林水産省畜産局長通達63畜B第617号) に準拠して実施	10mg/kg/日	特記所見なし
魚成長試験 (コイ)	飼料の安全性評価基準 (農林水産省畜産局長通達2畜B第2103号) に準拠して実施	10mg/kg/日	特記所見なし



飼料原料としての認可取得済み(2004年)

用途に応じた小麦発酵抽出物製造



安全性試験結果（食品用）

Somacy-FL100, FP100
(推奨用量:1mg/kg体重/日)

試験	条件	用量	結果
復帰突然変異	5種類の細菌	150mg/ml	特記所見なし
染色体異常	CHL/IU	150mg/ml	特記所見なし
単回投与毒性	ラット、1日	60g/kg/日 (実用量の6万倍)	特記所見なし
反復投与毒性	ラット、28日間連続	33g/kg/日 (実用量の3万倍)	・剖検 ・器官重量 ・生化学 特記所見なし

※高用量試験は、凍結乾燥によって濃縮したサンプルで行った。

安全性試験結果（化粧品用）

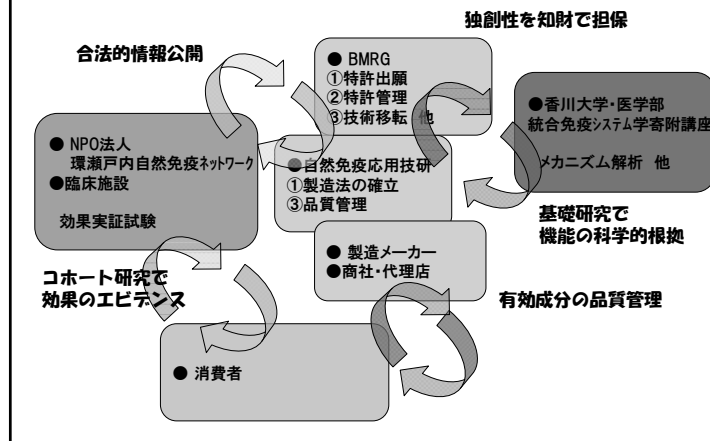
Somacy-CL010(推奨用量:1mg/g 最終製品)

原体	条件	用量	結果
復帰突然変異	5種類の細菌	1.5g/ml	特記所見なし
染色体異常	CHL/IU	1.5g/ml	特記所見なし
単回投与毒性	ラット、1日	600g/kg/日	特記所見なし
皮膚刺激(一時)	ウサギ、閉塞パッチ、24時間(1日)	凍結乾燥原末および最高濃度75 mg/ml	特記所見なし
皮膚刺激(一時)	ウサギ、閉塞パッチ、14日間	凍結乾燥原末および最高濃度75 mg/ml	原末で異常なし 最高用量で紅斑
眼刺激	ウサギ	75 μg/eye	特記所見なし
皮膚感作性	モルモット(Adjuvant and Patch Test法)	原液(1g/ml)	陰性
皮膚光毒性	モルモット(森川法)	原液(1g/ml)	陰性
皮膚光感作性試験	モルモット(Adjuvant and Strip法)	原液(1g/ml)	陰性

※高用量試験は、凍結乾燥によって濃縮したサンプルで行った。
※INCI登録済(No.7979)

異分野連携による開発・製造・販売

知名度と信頼の獲得に向けて



特許

発明等名称: 醗酵及び培養方法、植物醗酵エキスの製造方法、植物醗酵エキス、植物醗酵エキス末並びに該植物醗酵エキス配合物

出願日: 2004/9/22

出願番号: PCT/JP2004/013812 (日本では成立: 特許4026722号)

出願人等: 杉源一郎、有限会社バイオメディカルリサーチグループ

発明者等: 杉源一郎、河内千恵、稲川裕之、西澤孝志、高橋幸則、

発明等名称: モノクローナル抗体及びリポ多糖の定量方法

出願日: 2006/3/5

出願番号: PCT/JP2007/054094

出願人等: 杉源一郎、有限会社バイオメディカルリサーチグループ

発明者等: 杉源一郎、河内千恵、稲川裕之、西澤孝志、本田晃子

特定非営利活動法人 環瀬戸内自然免疫ネットワーク(NPO-LSIN)

1. 自然免疫の活性化を達成する技術の普及
自然免疫研究を支援し、エビデンスに基づいた情報を発信することを目的とし、自然免疫活性化技術を市場化する誠実な企業を応援します。

2. 産官学とNPOとの連携
産官学と連携し、地域経済の活性化やベンチャー企業の創出・支援のための活動を行います。国および自治体の研究開発事業に参画し、基礎及び応用研究を行っています。

3. 環瀬戸内を中心としたネットワークから世界へ
当NPO法人は、異分野・異業種から成る徳島県の自主研究会から生まれました。「自然免疫」をキーワードに、安心・安全な食と環境、また健全な企業の育成をめざして、異分野・異業種間のネットワークをまず瀬戸内へ、そして日本全国へ、さらに世界へ届けたいと思っています。

LSIN活動内容

機能性素材の効果に対する調査分析システム
健康維持や疾病予防の機能性を持つ確かな製品を社会に送り出すために、効果実証試験を行います。また、当試験にご協力いただけるモニター会員を随時募集しています。

品質保証システム

当NPO法人では、小麦発酵抽出物(IP-PA1)をはじめ、機能性脂質などを配合した素材の品質保証を委託しております。

バーチャルクリニック
健康に関するご相談、ご質問に当NPO法人所属の医師、獣医師、薬剤師、臨床検査技師、管理栄養士がインターネットを利用してお答えします。

臨床施設開設との定型
当バーチャルクリニックの活動を深め、安心・安全な生活圏の構築に貢献する臨床施設と提携しています。

財団法人 三宅医学研究所とNPO-LSINの連携



セントラルパーククリニック
玄関にNPO-LSINの表示



NPO-LSIN/三宅病院グループ連携

自然免疫を活性化する製品群の使用0次(未病)から1次予防までのトータルケア

