

乳酸菌11-1(いちいちのいち)

(学術名:Lactobacillus paraplantarm #11-1)



研究 東京大学薬学部

Confidential

当社は貴社との信頼の元、本資料を開示しています。本資料の使用及び当社の書面による事前承諾がない場合の第三者への開示は禁止されています。また、本資料に記載された情報は当社に帰属するものであり、商標、特許、著作権その他いかなる知的財産に基づく権利も許諾するものではありません。

本資料の利用にあたっては同意書を遵守していただけますようお願い申し上げます。

製品開発元



株式会社アンテナ 〒810-0029 福岡県福岡市中央区薬院3-3-5ラビビル 6F

～測定開始から発見、実用化までの経緯～

(学術名:Lactobacillus paraplantarum #11-1)



研究 東京大学薬学部

2005年 新薬開発のために、東京大学薬学部が物質摂取による免疫活性率測定方法を開発。
(特許：5394233号 米国：8313779 欧州：2133693)

測定した物質…1万種類以上

測定開始から発見まで…8年

2013年 東京大学薬学部が長野県で代々受け継がれた「ぬか床」から新規乳酸菌を発見(11月1日)。

2014年 11月1日発見から11-1乳酸菌と名付け研究開始。薬剤耐性菌である「緑膿菌感染死抑制」が示される。

2015年 東京大学、株式会社アンテナ、他で特許出願：WO/2016/125861A。実用化へ向け、大量培養実験開始(2月)

発見から実用化まで…2年半

2016年 大量培養実験成功、製品化へ(1月)。世界初11-1乳酸菌製品【11-1】発売開始(5月)。
発売半年で10万箱突破、韓国、香港、台湾で販売開始。

2017年 権威ある微生物学誌「Frontiers in Microbiology」に11-1乳酸菌の論文が掲載される。

Confidential

2005年 新薬開発のために、東京大学薬学部が物質摂取による免疫活性率測定方法を開発。
(特許：5394233号 米国：8313779 欧州：2133693)

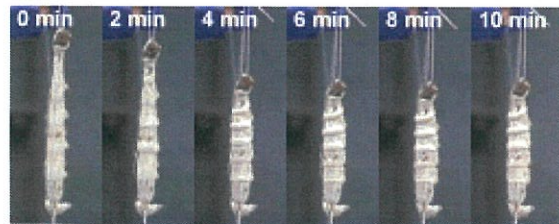


発見のきっかけは【東京大学薬学部】が

何を飲用、食べれば免疫力が活性化されるかを、数値化できる技術を開発したこと

(特許：5394233号 米国：8313779 欧州：2133693)

カイコは人と同じ病気にかかり、人と同じ薬で治る事に着目して開発された免疫活性測定方法。東京大学薬学部関水研究室が免疫を活性化する物質をカイコに注射するとカイコの筋肉がゆっくりと縮むことを発見。免疫の活性度が高いほど筋肉の収縮具合が大きくなる。カイコの筋肉に様々な物質を注射することで免疫を活性させる作用がある物質とその度合いを知ることができる。カイコは自然免疫しかもっておらず、環境や食べ物による獲得免疫がないためにより確実に物質が免疫に直接作用していることを知ることができる。その新技術により新薬開発に大きく貢献している東京大学特許技術。



THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY

東京大学薬学部関水研究室

カイコ実験によって発見された新しい抗生物質

MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)を99.99%殺菌する新たな抗生物質「ライソシンE」

米科学誌「Nature Chemical Biology」2014年掲載

Confidential

様々な物質を調査し分かったこと

免疫活性測定方法を使い様々な物質（薬剤、食品、飲料、健康素材、土など）を測定。その数は1万種類をゆっくり超えた。その中で乳酸菌属には一応に免疫を活性化するチカラが備わっている事が分かった。中でも有名な乳酸菌は高い数値を有しており、健康素材として有名な物質も高い数値であった。地球上のどこかに驚くべき物質はあると信じ1万種類以上を調査したが、発見する為には何か視点を変える必要があった。

有名な免疫物質と免疫活性率比較

東京大学薬学部関水研究室調べ

fucoidan(フコイダン)	モズクやメカブなどの昆布類から取れる成分で医療機関でガン治療などに使われる	免疫活性率 (U/mg)	36
Lactobacillus bulgarius OLL1073R-1(R-1乳酸菌)	インフルエンザの発症を10分の1に抑えたなどの効果が認められている	免疫活性率 (U/mg)	24
Yeast β -glucan(酵母由来 β グルカン)	酵母から取れる多糖体、免疫活性があるとされガン予防やアレルギー予防に使われている	免疫活性率 (U/mg)	20
Lactococcus lactis JCM5085(プラズマ乳酸菌)	ラット試験で寿命延長効果などが認められている	免疫活性率 (U/mg)	17
Lentinan(キノコ由来 β グルカン)	キノコから取れる多糖体。主に抗がん剤治療による免疫力低下を補う目的で使われる薬剤	免疫活性率 (U/mg)	10
ブロッコリー	免疫成分として近年注目されている、米国ではガンに対する臨床が行われている	免疫活性率 (U/mg)	7
Lactobacillus casei YIT9029乳酸菌	生きて腸まで届く乳酸菌として有名。手術後の感染症予防で手術前に飲用する病院もある	免疫活性率 (U/mg)	5.6
schizophyllan(ジソフィラン)	抗悪性腫瘍剤、放射線治療と併用し筋肉注射で用いる	免疫活性率 (U/mg)	2
Laminaran(ラミナラン)	昆布に多く含まれる貯蔵多糖で粘質成分、抗腫瘍効果などが知られている	免疫活性率 (U/mg)	1

2005年 新薬開発のために、東京大学薬学部が物質摂取による免疫活性率測定方法を開発。

(特許：5394233号 米国：8313779 欧州：2133693)

2013年 測定した物質…1万種類以上

Confidential

やっかいな「薬剤耐性菌」の研究が対極の存在に気付かせる

「悪い菌が時間とともにさらに悪く進化するのであれば、

対極に良い菌の中にも時間とともに更に良い進化をとげた菌がいるのでは？」

新薬開発にあたり取り組むべき問題が「薬剤耐性菌」だ。薬剤耐性菌とは以前は抗生物質が効いていたが 一定の潜伏期間を経て薬剤にたいして耐性をもつようになり 薬剤が効かなくなる菌のことで、WHO(世界保健機関)も警鐘をならし、伊勢志摩サミットでも首脳宣言に盛り込まれ問題視されている。第一線でその問題に取り組んでいる東京大学薬学部だからこそでる発想だった。

時間をかけて育った菌はどこに

探す菌はこれまでの研究で乳酸菌だと決まっていた。どこに長年かけて育った乳酸菌がいるのか、答えは日本古来の発酵技術「ぬか」だった。ぬかは健康に良いとされ、代々受け継ぐ地方もあり、時間、環境共に進化した菌がいる可能性は高かった。全国各地から古いであろう「ぬか」を採取しては遺伝子解析を行った。その中で長野県のある地方の古民家から分離した乳酸菌に同じ種の乳酸菌と遺伝子が数%異なる乳酸菌を発見した。数%の違いはチンパンジーと人間の遺伝子が数%の違いしかないことを考えると良いも悪いも進化している可能性は高いと推測された。

2013年 東京大学薬学部が長野県で代々受け継がれた「ぬか床」から新規乳酸菌を発見(11月1日)。

測定開始から発見まで…8年

Confidential

測定開始から発見まで…8年

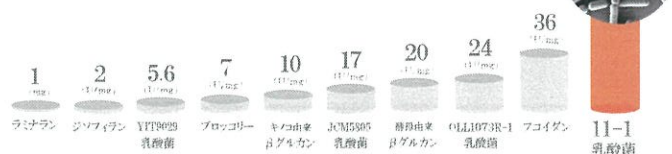
2013年 東京大学薬学部が長野県で代々受け継がれた「ぬか床」から新規乳酸菌を発見(11月1日)

測定した1万種類以上の物質の中でもっとも高いだけでなく、すば抜けた数値、また新亜種であると判明。

発見した乳酸菌の遺伝子解析の結果、同種のものとは数%異なる遺伝子をもつ新亜種であることが確定した。発見した古民家の保存状態、温度、場所などで独自の変化をしたと考えられる。その新亜種乳酸菌の免疫活性率を測定するとこれまでの測定値の中でもっとも高いだけでなく、すば抜けている数値であった。発見した古民家の近隣で発見した乳酸菌も採取していたが、活性率は新亜種と比べて30分の1程度の活性率でやはりその古民家独自の環境で変化し、そこにしかない乳酸菌であると考えられた。11月1日に発見したことから11-1をいれた学術名 (lactobacillus paraplantarum#11-1) にした。

物質の免疫活性率 (U/mg)
東京大学薬学部関水研究室調べ

* 2017年現在も11-1乳酸菌を上回る素材は発見されていない



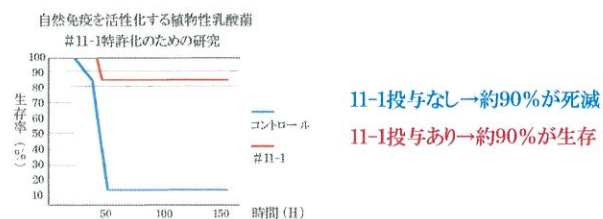
Lactobacillus paraplantarum #11-1 乳酸菌 免疫活性率 (U/mg) 165

fucoidan(フコイダン)	免疫活性率 (U/mg)	36
Lactobacillus bulgalics OLL1073R-1 乳酸菌	免疫活性率 (U/mg)	24
Yeast β-glucan(酵母由来 βグルカン)	免疫活性率 (U/mg)	20
Lactococcus lactis JCM5085 乳酸菌	免疫活性率 (U/mg)	17
Lentinan(キノコ由来 βグルカン)	免疫活性率 (U/mg)	10
プロッコリー	免疫活性率 (U/mg)	7
Lactobacillus casei YIT9029 乳酸菌	免疫活性率 (U/mg)	5.6
schizophyllan(ジソフィラン)	免疫活性率 (U/mg)	2
Laminaran(ラミナラン)	免疫活性率 (U/mg)	1

Confidential

基礎研究開始

すば抜けた数値が実際にどのような効果があるのかを確かめるために、世界的な問題である薬剤耐性菌感染に対しての試験を行った。人と同じ病気にかかり、人と同じ薬で治り、環境や食べ物による獲得免疫がなく、正確に免疫活性による作用が分かるカイコ(免疫活性測定でも使用)に薬剤耐性菌のなかでも、厄介な緑膿菌を感染させた。なにもしないカイコは約90%が感染により死滅した。一方、11-1乳酸菌を与えたカイコの約90%が生存した。



カイコ感染モデルで緑膿菌に対する乳酸菌11-1の効果を明らかにした
乳酸菌11-1を与えたカイコの緑膿菌感染死の抑制がみられた

緑膿菌とは…

医学上問題になっている細菌。緑膿菌は強力かつ広範囲な抗菌薬に対して抵抗性がある細菌。有効なものが限られておりフルオロキノロン系、カルバペネム系、アミノグリコシド系の3系統が特効薬として用いられてきたが、近年、3系統全てに耐性をもつ緑膿菌が現れ、「多剤耐性緑膿菌」といわれるようになった。感染症法においても「薬剤耐性緑膿菌感染症」として定点把握疾患に指定されている。感染すると敗血症、続発性肺炎、心内膜炎、中枢神経感染など重篤な疾患を引き起こす。特に緑膿菌敗血症は致死率80%とされている

定点把握疾患…医療機関が患者や保菌者を診断した場合に保健所に届け出が義務付けられている感染症

2014年 11月1日発見から11-1乳酸菌と名付け研究開始。薬剤耐性菌である「緑膿菌感染死抑制」が示される。

特許出願

もともと厄介な感染症と言われる「緑膿菌」感染死を抑制したことで、免疫に関する多くの可能性が示唆された研究をもとに特許出願。新亜種のため、培養実績がなく、また実用化に向け大量に培養可能かの実験開始。

2015年 東京大学、株式会社アンテナ、他で特許出願 : WO/2016/125861A。実用化へ向け、大量培養実験開始(2月)

Confidential

2015年 東京大学、株式会社アンテナ、他で特許出願：WO/2016/125861A。実用化へ向け、大量培養実験開始(2月)

そこにしかない希少性が壁に

大学の試験レベルであれば少量でよいが、実用化するには大量に培養する必要がある。簡単ではなかった。11-1 乳酸菌は、その民家にしか確認されておらず、その民家の保存状態(場所、温度、湿度)など多くの要因が重なり特別な条件で生息していた。同じ種類の乳酸菌と同じ培養方法だと全滅した。生息できる温度帯は分かったが生存するが増殖しない。24時間監視体制で監視を続け増殖温度を探した。増殖も通常よりも2倍時間がかかり、培地も特殊なものとなった。東京大学薬学部と乳酸菌培養のプロが培養までに8ヵ月の期間を要した事を考えると、奇跡的な要因が重なり変化したデリケートで特殊な乳酸菌で、人工的につくることはもちろん、失ってしまうと二度と手に入らないことが容易に推測できた。万が一に備え、厳重に保護できる研究機関数か所に11-1乳酸菌原株を保管している

発見から実用化まで…2年半

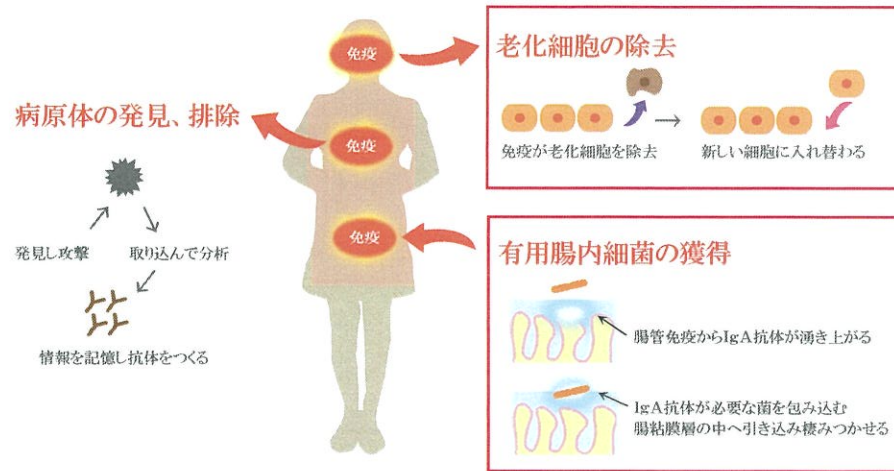
2016年 大量培養実験成功、製品化へ(1月)。世界初11-1乳酸菌製品【11-1】発売開始(5月)。発売半年で10万箱突破、韓国、香港、台湾で販売開始。

2017年 権威ある微生物学誌「Frontiers in Microbiology」に11-1乳酸菌の論文が掲載される。

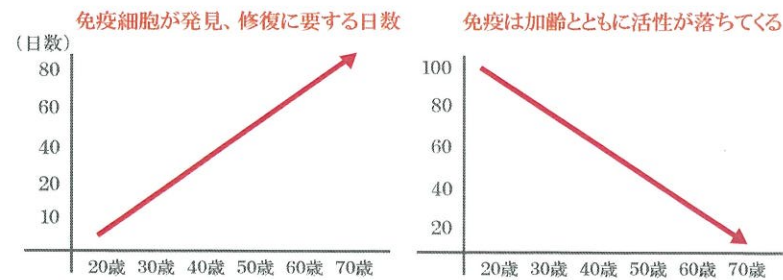


Confidential

【病原体と戦う=免疫】だけじゃない、近年分かってきた免疫のはたらき



免疫反応は若者は7日高齢者は84日かかる



免疫は40歳で20歳の半分、70歳では10分の1に

【病原体と戦う＝免疫】だけじゃない、近年分かってきた免疫のはたらき

●腸内細菌の獲得

近年、飛躍的に解明されてきている「腸内細菌」の獲得を免疫が行っている

腸内細菌が創り出す物質が様々な働きをすることが分かってきた
肥満予防、老化防止、糖尿病予防、アレルギー予防、血栓予防、薄毛など30種類

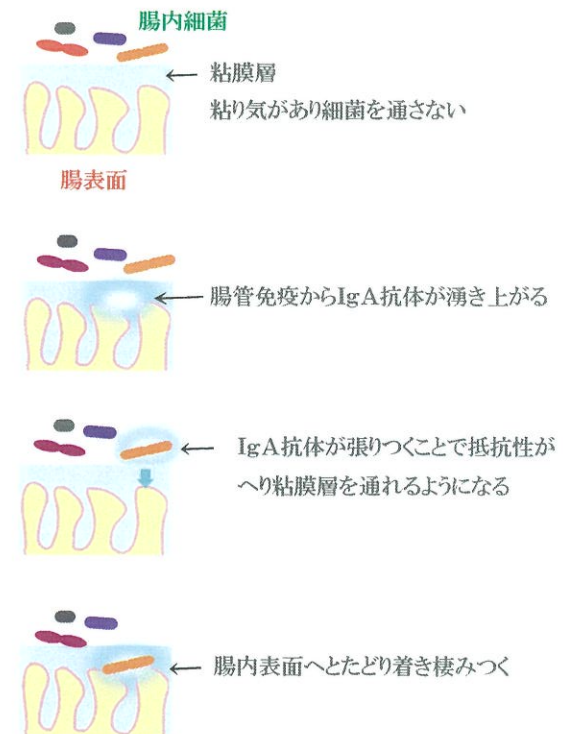
「免疫が必要な菌を選択して棲みつかせているのです」

解明！驚異の細菌パワー NHKスペシャル 2015年2月22日

米国科学誌「immunity」2014年7月10日掲載

腸内細菌叢と免疫系の間で新たな双方向制御機構を発見

理化学研究所は腸内細菌叢と免疫系との間で双方向の制御機能が行われていることを発見した。研究チームは免疫系が機能していない免疫不全マウスを用いて腸内細菌叢と免疫系との関係について調べた。その結果、免疫反応を制御する制御性T細胞が、IgA抗体の産生を介して腸内細菌叢のバランスを制御していること、一方でバランスのとれた腸内細菌叢が腸管における制御性T細胞の誘導やIgA抗体の産生といった健全な腸管免疫系の形成に有効であることを発見した。本成果は、腸内細菌叢と免疫系との間の双方向制御によって健康が保たれているという新しい概念をしめしたものである。



Confidential

【病原体と戦う＝免疫】だけじゃない、近年分かってきた免疫のはたらき

●老化細胞を除去し、細胞新生を促す

果物や野菜で傷んだ部分や古くなった部分を取り除かないと腐敗が早まったり、周りに伝染することと同じように人間の細胞も損傷し老化した細胞を取り除かないと周囲の細胞にも影響してしまう事実

米国医学誌「JCI insight」2016年8月4日号掲載

老化細胞を除去し【若返り】 マウスの肺で成功

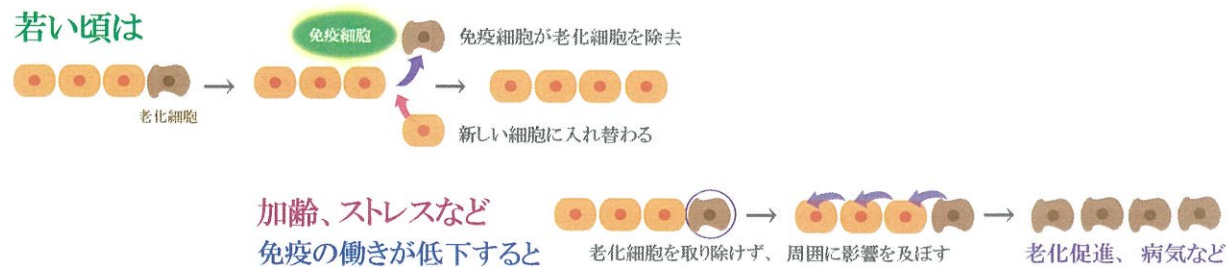
国立長寿医療研究センター、順天堂大学、三重大学との共同研究で、老化細胞を除去することにより、加齢により低下した肺組織の機能を回復させることが可能であることを報告した。

細胞は紫外線などの刺激でDNAが傷つき、老化が進むと増殖しなくなる。

こうした老化細胞は若い頃は免疫機能によって取り除かれる。加齢と共に免疫の働きが低下すると蓄積が進み、周囲の細胞を傷つけて病気を起こすと言われている。

研究グループは、マウスの遺伝子を操作し、肺の細胞が老化したときだけ毒素を投与したところ老化細胞が取り除かれ肺の弾力性が回復した。肺の弾力性がなくなると呼吸が困難になるCOPDなどを発症する。

老化細胞は様々な臓器にあるとされ、除去法が開発できれば、若返りにつながる可能性がある。



Confidential

乳酸菌11-1についてのQ&A



研究 東京大学薬学部

11-1乳酸菌とはどんな素材ですか？

11-1乳酸菌は、長野県の古民家で代々受け継がれたためか床から東京大学薬学部が発見した新亜種の乳酸菌です。11-1乳酸菌は、免疫力を活性化するチカラが非常に優れており、東京大学薬学部が乳酸菌をはじめとした様々な菌、健康に良いとされている食材、飲料、薬剤など1万種類を超える素材の免疫活性率を調査し、その中でもっとも免疫活性率が高い素材です。

研究により、薬が効かない感染症と医学上問題視されている緑膿菌感染死をカイコ実験で抑制することが証明され、その研究をもとに特許出願、また権威ある微生物学誌「Frontiers in Microbiology」にも掲載され、免疫活性による多くの可能性が期待されている新しい素材です。

免疫が活性化されるとどうなるのですか？

免疫は身体の異物や異変を発見し、攻撃や排除を行い、修復を促します。

近年発見された免疫の働きとして、腸内細菌獲得、老化した細胞を免疫が除去することで細胞新生を促すという事も発見されました。免疫は健康に寄与することはもちろん、老化、脳、精神状態とのかわりも示唆される研究結果も出ています。免疫が異変、異物を発見し腸内細菌や細胞除去などの方法で治療へと導く、これが自然治癒力です。免疫の活性は、40代で20代の頃の半分、70代では10分の1になると言われています。免疫が活性化されると、発見から修復までが早く、様々なトラブルが小さいうちに対応できます。

11-1製品についてのQ&A

11-1乳酸菌は生きていますか？

いいえ、熱処理を行い死んでいる死菌です。



死菌でも効果があるのですか？ 生きている方がいいように思いますが。

最新の研究では死菌も生菌同様、それ以上に効果があると考えられてきています。緑膿菌感染死抑制試験も死菌を使用しており、死菌でも免疫活性が起こることが証明されています。また死菌を使用するメリットとして、乾燥させているために水分がなくなり10分の1程の大きさになり、少量でも多くの乳酸菌を摂取出来ます。

11-1乳酸菌以外に何か入ってますか？

製品は11-1乳酸菌以外に、酒粕からつくられたプロファイバーとグァーガム豆から食物繊維、乳清カルシウムが微量含まれております。免疫が獲得した腸内細菌のエサとして食物繊維を2タイプ入れております。

Confidential