

乳酸菌による「免疫賦活」効果

小岩井乳業株式会社

設 立 1976年6月

はじめに

小岩井乳業株式会社(以下、小岩井乳業)は、キリングループの一員として、キリン株式会社(以下、キリン)の基盤技術研究所と共同で乳酸菌に関する研究を進めています。その研究の中で、免疫細胞の一種であるプラズマサイトイド樹状細胞を直接活性化する*Lactococcus lactis* JCM5805(以下、JCM5805)を発見、商品化に結びつけています。数々の研究から、JCM5805は「免疫賦活効果」や、それによる「風邪・インフルエンザ予防効果」、「ロタウイルス感染の症状緩和効果」、さらには「寿命延長効果」などが示されています。その主な研究成果について、小岩井乳業を訪れお話しを伺いました。

1. JCM5805の持つ免疫賦活効果

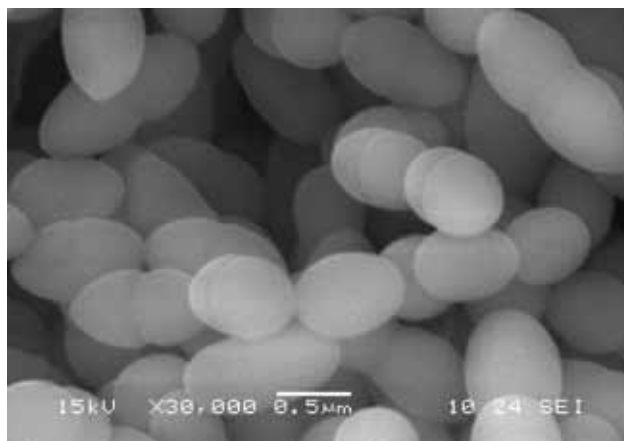
JCM5805(写真1)は、プラズマサイトイド樹状細胞(pDC)と呼ばれる免疫細胞を活性化する、極めて稀な乳酸菌です。pDCはウイルス感染時に活性化し、インターフェロン α (IFN- α *)を放出してウイルスを排除する働きを持つことがわかっています。また、pDCはNK細胞やキラーT細胞、B細胞などの免疫細胞も活性化させる働きもあり、いわば対ウイルス感染における司令塔的な役割を担っています(図1)。

これまでpDCを直接活性化する乳酸菌は知られ

ていませんでした。そこで当社とキリンの研究チーム(以下、研究チーム)は2010年、pDCを活性化する乳酸菌の探索を開始しました。

pDCのヒト末梢血単核球に占める割合は1%にも満たないため、ヒトpDCを単離してスクリーニングを行うのは現実的ではありません。そこで、マウス骨髄細胞からFlt-3Lによって誘導可能なpDC/ミエロイド樹状細胞(以下、mDC)混合培養細胞を用いてスクリーニングを行うことにしました。31菌種125株にわたる乳酸菌を添加してIFN- α の産生(すなわちpDC活性)を調べた結果、3株においてIFN- α 産生が認められました。そのうち最も安定的にpDCを活性化し得る菌として*Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM5805を選択しました。

また、pDCにJCM5805を添加し顕微鏡で形態観察を行った結果、無刺激ではpDCは丸い状態のままでしたが、JCM5805を添加したpDCでは樹



▲写真1 JCM5805

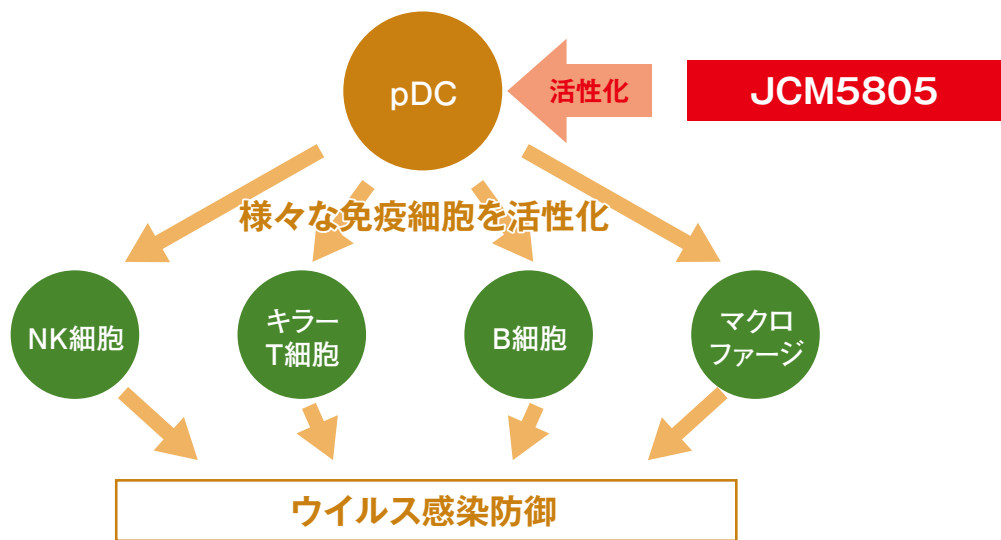


図1 JCM5805によるウイルス感染防御の仕組み

状突起が認められ、活性化している様子を観察することができました(写真2)。さらに、免疫賦活作用のメカニズムについて解析を行ったところ、pDCの活性化における作用レセプターはTLR9*2であることが判明しました。これにより、TLR9を作用点としてウイルス感染防御における免疫賦活作用を有することが明らかになりました。

研究チームはこの乳酸菌を「プラズマ乳酸菌」と命名し、更なる機能解明に着手しました。〔以上、文献1、2より〕

*1：インターフェロン(IFN)は、ウイルスや腫瘍などの異物に反応して細胞から分泌される蛋白質。ウイルスや腫瘍の増殖を抑制する作用を持つ。 α や β 、 γ など様々な種類があるが、中でもIFN- α は抗ウイルス作用の中心的役割を果たす。

*2：TLR(Toll-like receptor)は、トール様受容体とも呼ばれる、細胞の内外にある受容体蛋白質。外敵の侵入を感知する役割を担う。TLR9は、特に外敵のDNA成分に反応すると言われている。

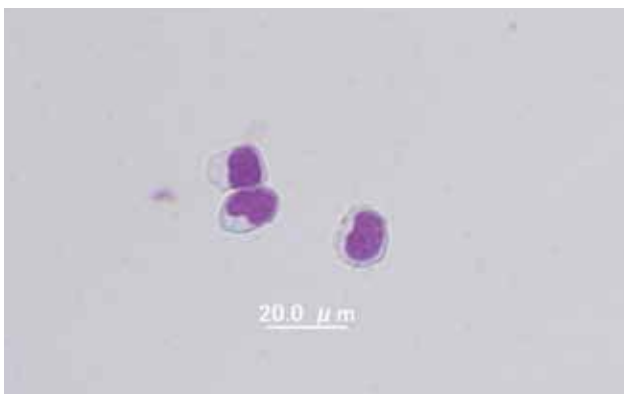
2. 風邪・インフルエンザの予防効果

■パラインフルエンザウイルスの感染予防 (マウス実験)

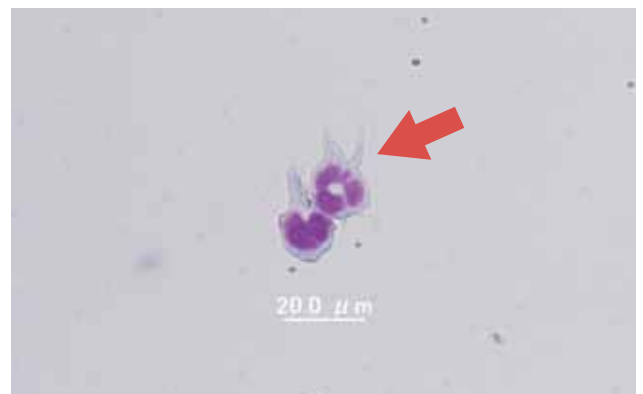
パラインフルエンザウイルスは、小児を中心とした急性呼吸器感染症の主要な原因ウイルスの一つとされています。研究チームは、マウスに致死量のマウスパラインフルエンザウイルス(センダイウイルス)を経鼻感染させ、JCM5805を1日1mg餌に加えて投与したマウス(13匹)と、標準食を投与したマウス(12匹)を比較しました。なお、両群とも餌はウイルス接種14日前まで与えました。

その結果、標準食群はウイルス感染後10日以内に12匹全てが死亡したのに対し、JCM5805群

無刺激のpDC



JCM5805を添加したpDC



▲写真2 pDCが活性化すると、写真の矢印で示した部分のように、樹状突起が発生する。

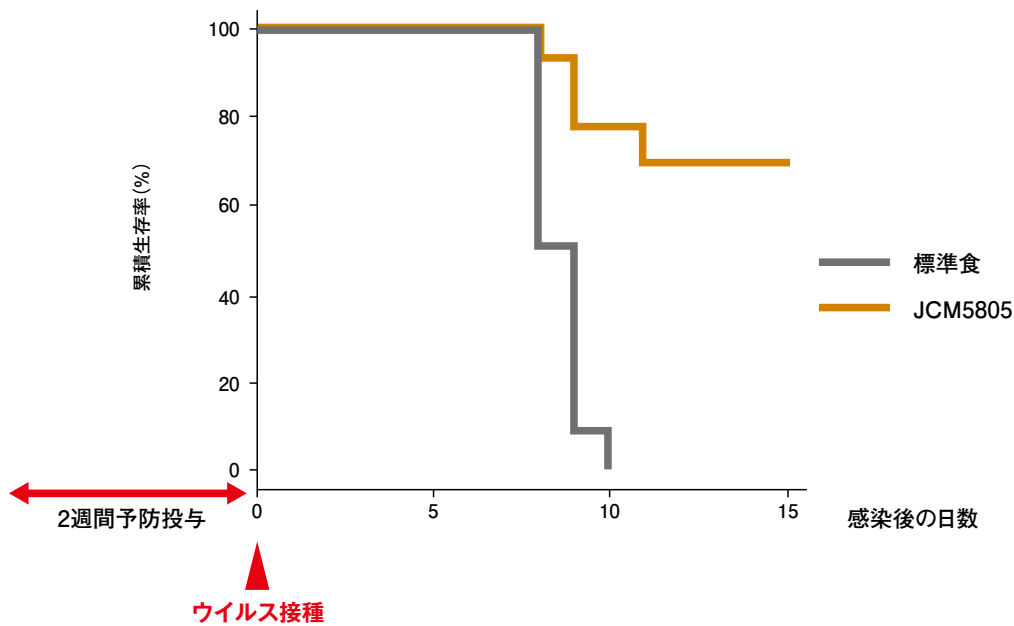


図2 JCM5805摂取がパラインフルエンザウイルス感染に及ぼす影響

は13匹中9匹が15日後に生存していました(図2)。また、JCM5805群は運動低下や不整呼吸などの病気症状もほとんど認められませんでした。〔以上、文献3より〕

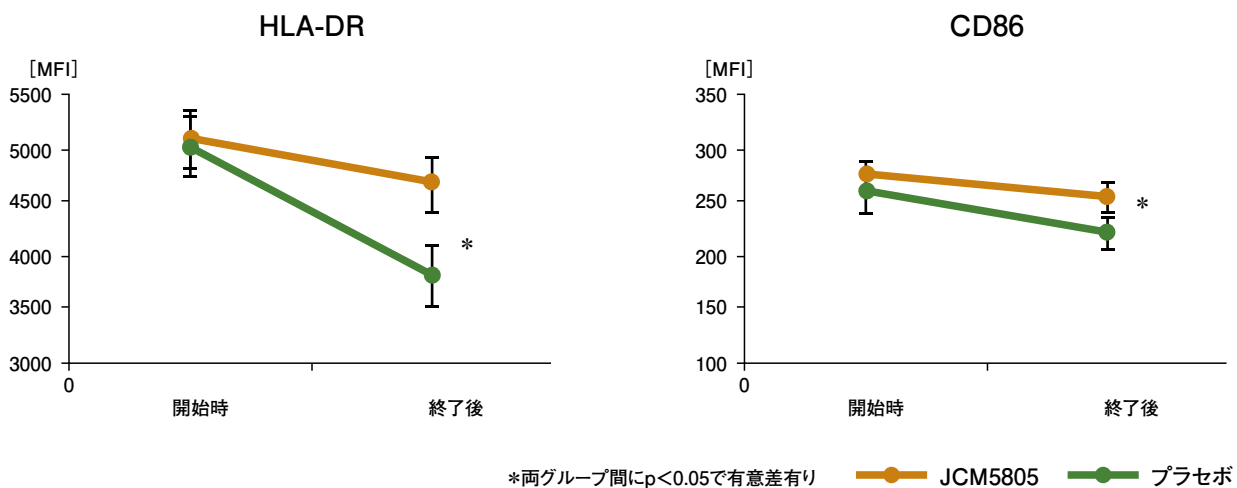
■風邪・インフルエンザ様疾患の発症抑制 (ヒト試験)

マウスを用いた実験でJCM5805がパラインフルエンザウイルスに対し予防効果があることが確認されたことから、さらにヒトにおけるJCM5805の摂取の効果を検討するために、健康

人ボランティアを対象とした二重盲検試験を行いました。

20代から50代の被験者38名を無作為に19名ずつ2グループに分け、それぞれJCM5805を含む飲料、またはプラセボ飲料を4週間(2011年8月)飲用してもらいました。試験開始時と終了時にそれぞれ採血を行い、末梢血単核球を調製しpDC活性化度をHLA-DR^{*3}及びCD86^{*4}の発現量で評価しました(図3)。

その結果、本試験期間中両グループでpDC活性は低下しましたが、JCM5805を含む飲料摂取グ



*両グループ間にp<0.05で有意差有り

図3 JCM5805含有ヨーグルト飲料摂取のヒトpDCに対する効果

グループではpDCの低下が小さく留まり、試験終了時にpDC上の活性化マーカーであるHLA-DR、CD86ともにプラセボグループに比べて有意に高い値を示しました。

このことから、ヒトにおいてJCM5805を経口摂取することによりpDC活性が低下するような環境・コンディションにおいても平常値に維持されることが示されました。〔以上、文献4より〕

*3：HLA-DRは、ヒトの細胞にある表面抗原の一種。体内に侵入した抗原(ウイルスなど)を樹状細胞が取り込んで分解すると、細胞上にHLA-DRが発現して抗原を提示する。T細胞などの免疫細胞はこれを認識して活性化する。

*4：CDも細胞の表面に存在する抗原で、多くの種類・働きがある。CD86は樹状細胞などに発現し、T細胞といった免疫細胞が活性化するための補助スイッチのような働きをする。

まとめ ～今後の展望～

*Lactococcus lactis*はチーズ製造に用いられる乳酸菌であることから、JCM5805を使用した発酵乳の商品化にあたってチーズのような香味が課題だったそうです。そこで、風味や物性面で高評価が得られている『生乳100%ヨーグルト』をブレンドするとともに、不快な香味をマスキングする技術を駆使。さらに最適なフレーバーを選定することで、長く飲み続けてもらえる癖のない風味を実現したといえます。

また、低温・長時間発酵が必要なことや、凝固しにくいこともJCM5805の特徴なのだそうです。前者については、『生乳100%ヨーグルト』の長時間発酵技術を活かすことで解決。後者に関しては、ドリンクタイプの開発を先行させ、十分な粘性が必要なプレーンタイプは時間をかけて開発することにしたのだそうです。現在、発酵乳市場はドリンクタイプの伸び率が圧倒的に高いため、結果的にこの判断は正しかったといえそうです。

現在、商品としてドリンクタイプを含め、プレーンタイプと乳飲料タイプ(宅配専用)の3つをラインアップしており、この3商品をいかに市場に定着させるかがこれからのテーマだそうです。キリングroup全体では、JCM5805を使用したペットボトル飲料やサプリメントの展開も行っており、それらの商品と相乗効果を生み出しながら、ブランド認知を高めていきたいとのこと。

研究に目を向けると、JCM5805は、寿命延長効果及び老化形質抑制効果が動物実験において認められているほか、ロタウイルスなどのインフルエンザ以外のウイルスに対する効果も検討が行われているそうです。体内の免疫システムを直接活性化するJCM5805(プラズマ乳酸菌)に関する、今後の研究成果が非常に期待されます。

《今回の記事は、以下の文献・学会発表を参考にまとめました》

- 1) Kenta Jounai, et al. Spherical Lactic Acid Bacteria Activate Plasmacytoid Dendritic Cells Immunomodulatory Function via TLR9-Dependent Crosstalk with Myeloid Dendritic Cells. PLoS ONE., Volume 7, Issue 4 (2012)
- 2) Kenta Jounai, Daisuke Fujiwaraほか. Identification of lactic acid bacteria that directly stimulate plasmacytoid dendritic cell to produce IFN- α . 第59回日本ウイルス学会学術集会(2011年9月)
- 3) 城内健太ほか. パラインフルエンザウイルス感染マウスにおける*Lactococcus lactis* JCM5805 (JCM5805) 摂取の効果. 第60回日本ウイルス学会学術集会(2012年11月)
- 4) Tetsu Sugimura, et al. Immunomodulatory effect of *Lactococcus lactis* JCM5805 on human plasmacytoid dendritic cells. Clinical Immunology., Volume149 509-518 (2013)

《取材・編集：(株)BBプロモーション 高林 昭浩》