

シンポジウム 1-3

Lactococcus lactis JCM5805 の免疫調節能に関する研究 Studies on immunomodulatory function of *Lactococcus lactis* JCM5805

藤原大介

キリン株式会社基盤技術研究所

Daisuke Fujiwara

Kirin Co, Ltd., Central Laboratories for Key Technology

近年、乳酸菌は免疫系、特にマクロファージやナチュラルキラー細胞といった自然免疫系に対して賦活作用を有することが数多く報告されている。自然免疫系に属する樹状細胞群の中で plasmacytoid dendritic cell (pDC) はウイルス核酸を認識する TLR7/9 を高発現し、ウイルスに対する防御システムの最前線で働くことが明らかになってきた。

我々はマウス pDC を用いて pDC を活性化できるような乳酸菌の探索を行い、*Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM5805 株を有用株として選抜した JCM5805 株は pDC に添加することにより、ウイルスに対する様々な免疫反応の起点となる IFN- α 、IFN- β といった type I IFN の産生を誘導する他、特に腸管でのウイルス感染防御に関わることが示されている type III IFN の産生を誘導した。さらに、ノックアウトマウスを用いた解析から IFN- α 産生は JCM5805 株 DNA が TLR9 を活性化することによっておこることが示唆された (1)。

このように JCM5805 株の抗ウイルス効果のポテンシャルが示唆されたことから、マウスパラインフルエンザウイルスを用いた感染防御試験を行った。その結果、感染 10 日以内に非摂取群のマウスは全個体が死滅したが、摂取群では約 70% が試験終了まで生存するという著効を示した。このとき、肺組織の病理学解析により、JCM5805 株摂取群において肺胞領域への炎症性細胞の浸潤が抑制されていた。その後の解析により、JCM5805 株を経口投与すると腸管 pDC の活性化及び type I IFN 誘導が起こること、肺局所では IFN 産生は有意に上昇しないにも関わらず IFN 誘導性の抗ウイルス因子群の発現が上昇することから、腸管で取り込まれた JCM5805 株が腸管で pDC 活性化反応を誘発し、何らかの経路でそのシグナルが肺にまで伝達されることが示唆された (2)。

マウスにおいて JCM5805 株の *in vitro/in vivo* での pDC 活性化及びウイルス感染防御効果が確認されたことから、ヒトにおいて JCM5805 株ヨーグルトを用いて健康人ボランティアを対象にした二重盲検試験を夏季に行った。4 週間の飲用前後で採血を行い、血中 pDC 活性を HLA-DR および CD86 の発現量で評価した。その結果、飲用後にどちらのマーカーも JCM5805 株摂取グループでプラセボグループに比して有意に高い値を示した (3)。さらに冬季ヒト試験においても、上気道感染症に関する自覚症状について摂取グループで有意な改善を認めたことから、ヒトにおいて JCM5805 株摂取が pDC を活性化することにより、上気道感染症防御効果を発揮することが示唆された。

このようなウイルス感染防御に限らず、pDC をはじめとした免疫系の顕著な賦活効果を有する JCM5805 株の新しい可能性について、マウスを用いた解析を開始している。マウスを JCM5805 株摂取群と非摂取群に分け、約二年間にわたって飼育をしたところ、老化スコア及び寿命の有意な改善効果が認められた。このような最近の取り組みについても紹介したい。

(1) Jounai K, Ikado K, Sugimura T, Ano Y, Braun J, Fujiwara D. PLoS One. 2012; 7: 32588.

(2) Jounai K, Sugimura T, Ohshio K, Fujiwara D. PLoS One. 2015; in press.

(3) Sugimura T, Jounai K, Ohshio K, Tanaka T, Suwa M, Fujiwara D. Clin Immunol. 2013; 149: 509-518.