

乳酸菌 K15 のヒト細胞における IgA 産生増強メカニズムを解明 — 日本農芸化学会 2018 年度名古屋大会 で発表 —

平成30年3月15日

キッコーマン株式会社

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

国立大学法人 千葉大学

■ポイント■

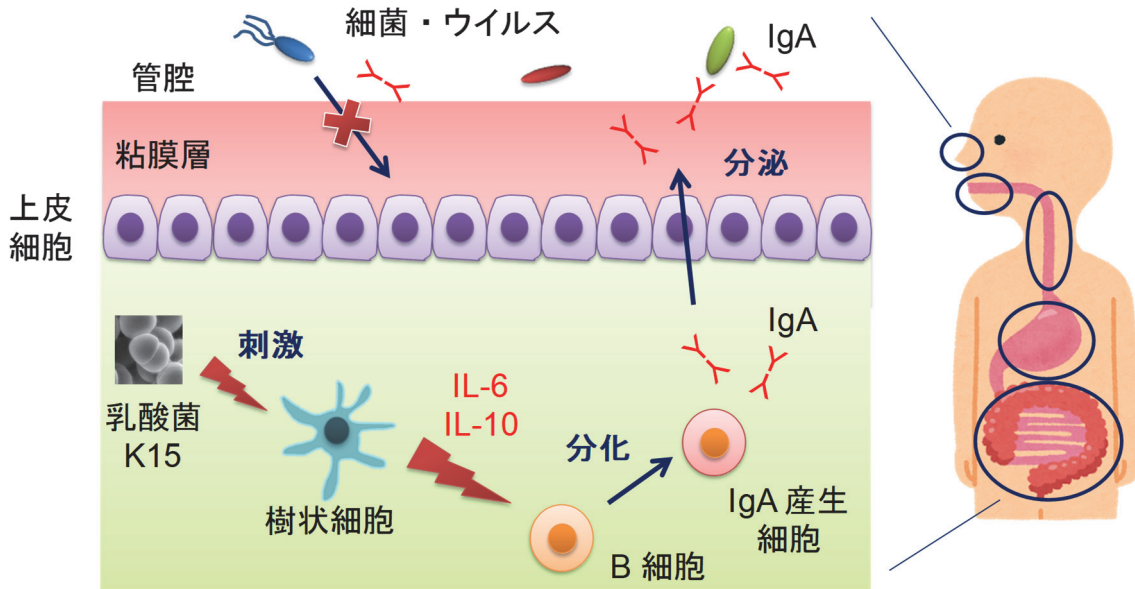
- ・ 乳酸菌 *Pediococcus acidilactici* K15（ペディオコッカス・アシディラクティシ K15）が、ウイルスや細菌の感染防御に重要な抗体である IgA の産生を強く誘導することをヒト細胞で確認
- ・ ヒト細胞における IgA 産生増強効果には、樹状細胞から産生される IL-6 と IL-10 が関与することを発見
- ・ 臨床試験において乳酸菌 *Pediococcus acidilactici* K15 を摂取することで唾液中の IgA 濃度が上昇することを確認

■概要■

キッコーマン株式会社【代表取締役社長 堀切 功章】（以下、キッコーマン）は、国立研究開発法人 産業技術総合研究所【理事長 中鉢 良治】（以下、産総研）バイオメディカル研究部門、国立大学法人 千葉大学【学長 徳久 剛史】（以下、千葉大学）大学院医学研究院、公益財団法人 愛世会 愛誠病院上野クリニックと共同で、乳酸菌 *Pediococcus acidilactici* K15（以下、乳酸菌 K15）の IgA 産生誘導メカニズム、およびその臨床効果を確認した。

近年、ウイルス感染症が流行する中で、学校等における集団感染が問題となっている。腸管、口腔、鼻腔等の粘膜面に分泌される IgA と呼ばれる抗体は、病原菌やウイルスの侵入を防ぐために大きな役割を果たしており、今回、乳酸菌 K15 がヒト細胞からの IgA 産生を強く誘導することを見出した。さらに、IgA 産生増強効果には樹状細胞から産生される IL-6、IL-10（いずれも免疫反応における重要なサイトカイン）が関与していた。また、乳酸菌 K15 を 12 週間摂取することで、ヒトの唾液中の分泌型 IgA 濃度が有意に上昇することが示された。乳酸菌が関与する IgA 産生誘導メカニズムについてはこれまでマウスでは報告されていたが、ヒト細胞で今回初めて示された。今後、感染抵抗性の増強などへの乳酸菌 K15 の活用が期待される。

なお、本研究成果は 2018 年 3 月 15 日～18 日に開催される日本農芸化学会 2018 年度名古屋大会で発表される。



■研究の社会的背景■

腸内に常在している乳酸菌や食物に含まれるプロバイオティクス乳酸菌は、人々の健康維持・増進に効果があることが知られている。その安全性の高さ、さらには発酵食品への応用の観点から、乳酸菌は食品・医薬品業界から非常に注目されている。特に免疫増強・調節効果については多くの報告があり、さまざまな免疫疾患への効果が期待されている。

■研究の経緯■

キッコーマンと産総研は共同研究を行う中で、健康増進のために免疫機能を活性化する技術の開発を目指し、発酵食品由来の乳酸菌や食品成分の機能性に着目してきた。この中で、キッコーマンはぬか床から分離した乳酸菌 K15 が高い免疫活性化能を持つことを見出した。そして、K15 を中心とした乳酸菌の免疫効果・効能について産総研、千葉大学と共同で、実用化を目指した検証を続けてきた。

■研究の内容■

7名の被験者からのヒト末梢血単核細胞を用いて、乳酸菌で刺激したときに産生される IgA の濃度を測定した。すると、乳酸菌 K15 で刺激したときに、他の乳酸菌に比べて強い IgA 産生を示した (図 1)。

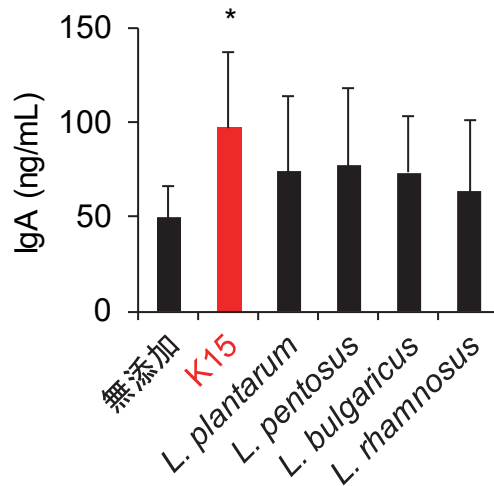


図1 各種乳酸菌によるヒト末梢血単核細胞からの IgA 産生誘導 (L.: *Lactobacillus*)
 *は t 検定において $p < 0.05$ で有意な差をもって IgA 産生に影響を及ぼすことを示す

ヒト末梢血単核細胞より樹状細胞と B 細胞を分離し、IgA 産生増強における樹状細胞の役割を検証した。すると、乳酸菌による IgA 産生誘導効果には樹状細胞が関わっていることが明らかとなった(図2)。

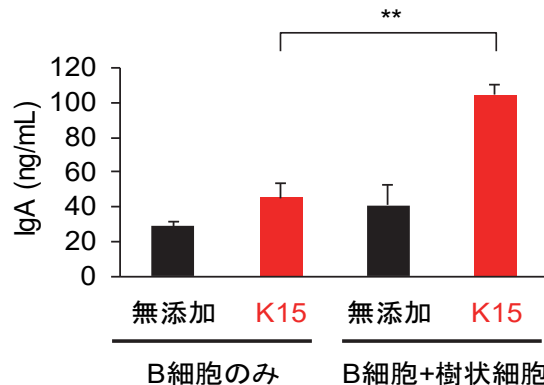


図2 *Pediococcus acidilactici* K15 の IgA 産生増強における樹状細胞の関与
 **は t 検定において $p < 0.01$ で有意な差をもって IgA 産生に影響を及ぼすことを示す

乳酸菌の刺激により、樹状細胞からは IL-6、IL-10、IL-12 などさまざまなサイトカインが産生される。これまでにヒト細胞では B 細胞からの IgA 産生に IL-5 や IL-6、IL-10 が関与することが知られていた。一方で、乳酸菌によるヒト B 細胞からの IgA 産生増強にどのサイトカインが関与するかは検証されていなかった。そこで、これらのサイトカインの効果を打ち消す中和抗体を上記実験(図2)のヒト細胞培養系に添加したところ、IL-6 と IL-10 の中和抗体を同時に添加したときに乳酸菌による IgA 産生増強効果が完全に消失した(図3)。IL-6 と IL-10 は乳酸菌の刺激で誘導されることは知られていたが、IgA 産生誘導にも関与することを見出した。

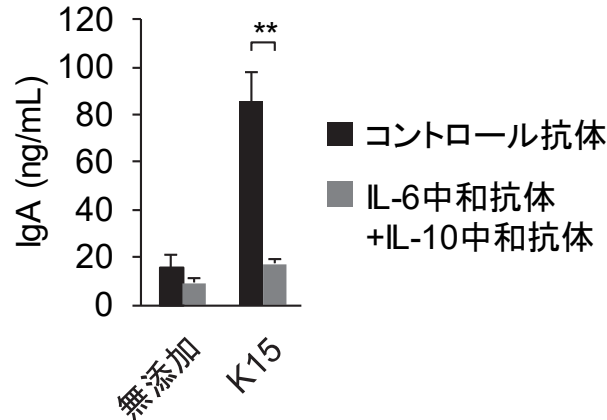


図3 *Pediococcus acidilactici* K15 の IgA 産生増強における IL-6、IL-10 の関与

実際に健常な成人に乳酸菌 K15 (9.1 mg/日) がデキストリンに混合されたものもしくは対照食品 (デキストリン) を 12 週間摂取してもらい、唾液中の分泌型 IgA 濃度を測定したところ、乳酸菌 K15 摂取群で有意に上昇することが確認された (表 1)。一方でプラセボ群 (対照群) では有意な上昇は確認されなかった。

表 1 唾液中分泌型 IgA 濃度 (mg/dL) の変化 (平均値 ± 標準誤差)

	試験前	4 週目	8 週目	12 週目
プラセボ群 (25 名)	31.5 ± 4.3	30.9 ± 3.6	32.5 ± 4.3	34.1 ± 4.2
K15 摂取群 (27 名)	27.2 ± 2.7	28.4 ± 2.9	31.6 ± 3.6	37.4 ± 4.1 ^{##}

(^{##} $p < 0.01$ vs 試験前)

■今後の予定■

今後は乳酸菌 K15 の IgA 産生増強を含む臨床効果をさらに検証すると共に、ウイルス感染症が流行する中でも健康的な暮らしをサポートできるように、新たな製品開発に役立てていく予定である。

【取材に関する窓口】

キッコーマン株式会社 コーポレートコミュニケーション部

〒105-8428 東京都港区西新橋 2-1-1 TEL : 03-5521-5811 FAX : 03-5512-6798

国立研究開発法人 産業技術総合研究所 企画本部 報道室

〒305-8560 茨城県つくば市梅園 1-1-1 中央第 1 つくば本部・情報技術共同研究棟 8F

TEL : 029-862-6216 FAX : 029-862-6212 E-mail : press-ml@aist.go.jp

千葉大学未来医療系事務部 医学部国際戦略・広報担当

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

TEL : 043-226-2841 FAX : 043-226-2005 E-mail : med-international@chiba-u.jp

【用語の説明】

◆乳酸菌

代謝により糖から乳酸を生成する細菌の総称。腸内にも常在しているほか、さまざまな加工食品、発酵食品に含まれているため、日常的に摂取されている。

◆プロバイオティクス

食品微生物やサプリメントのなかでも健康に好ましい機能が明らかとなっている微生物を指す。具体的には死菌・生菌由来の微生物構成成分や、生菌からの産生物質により、免疫細胞機能や腸内細菌叢を調節する乳酸菌、ビフィズス菌、酪酸菌、納豆菌などが注目されている。

◆*Pediococcus acidilactici* K15

ぬか床から分離した乳酸菌で、これまでの研究成果から、抗アレルギー作用の指標であるインターロイキン 12 (IL-12) の高い産生誘導活性を持つことがわかっている。

Kawashima T, Ikari N, Watanabe Y, Kubota Y, Yoshio S, Kanto T, Motohashi S, Shimojo N and Tsuji NM (2018) Double-Stranded RNA Derived from Lactic Acid Bacteria Augments Th1 Immunity via Interferon- β from Human Dendritic Cells. *Front. Immunol.* 9:27. doi: 10.3389/fimmu.2018.00027

◆IgA

粘膜面に分泌される抗体で、ウイルスや細菌に結合し、生体内への侵入を防ぐ役割を持つ。ウイルスや細菌の感染防御に重要。

◆樹状細胞

免疫細胞の一種。体内に侵入してきた抗原、微生物などの異物を認識し、サイトカイン (IL-12、IL-10、IL-6 など、細胞間での情報伝達に利用され、免疫反応に関与するたんぱく質) を産生したり、T 細胞 (免疫反応を担う細胞) に対して異物の情報を伝えたりすることで、異物に対する免疫反応を起こさせる。

◆末梢血単核細胞

末梢血から分離された単球やリンパ球を含む単核細胞。樹状細胞、T 細胞、B 細胞など免疫反応に関わるさまざまな細胞が含まれており、免疫などの研究に利用されることが多い。

◆B 細胞

免疫反応に関わる細胞であるリンパ球の一種で、体内に侵入してきた抗原、微生物などの異物に応じた抗体を産生して異物に対処する。

◆中和抗体

タンパク質などの抗原に結合して活性を消失させる抗体。

【学会発表情報】

日本農芸化学会 2018 年度名古屋大会 (名城大学)

Pediococcus acidilactici K15 株のヒト B 細胞に対する IgA 産生誘導効果 (礎ら)