

Yakult Science Report

ヤクルトサイエンスレポート

創刊 第1号

L. パラカゼイ・シロタ株の 免疫調節作用

Contents

1. 免疫細胞へのはたらきを解明する
2. 被験者200人で実施された飲用試験
3. 「起点」に関わる免疫細胞の活性化を確認
4. 人びとの健康に貢献する免疫システムの解明

乳酸菌のL. パラカゼイ・シロタ株を含む飲料は、90年以上の長きにわたり、多くの人に飲用されてきました。生きたまま腸内に到達するL. パラカゼイ・シロタ株は、腸内環境を改善し、おなかの調子を整えるという整腸作用があることはよく知られていますが、さらに腸の免疫細胞を刺激して、体の健康に関わる免疫のバランスを整えていることが明らかになっています。本レポートでは、L. パラカゼイ・シロタ株が全身の免疫系に作用して、風邪などの上気道感染症の発症を抑制する可能性があるという新たな研究成果をご紹介します。

1 免疫細胞へのはたらきを解明する

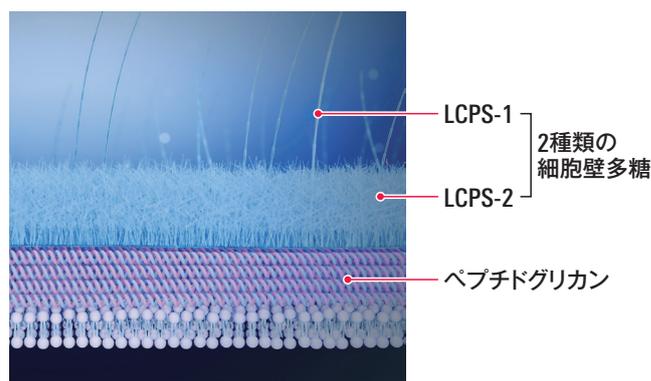
L. パラカゼイ・シロタ株は、ヒトの体にさまざまな効果をもたらすことが研究によって明らかにされていますが、実はとてもユニークな特徴を持っている乳酸菌です。その表層には、2種類の多糖が細胞壁から外側に伸びているという、他の乳酸菌にはない特徴があります(図1)。これにより、L. パラカゼイ・シロタ株は、胃液や胆汁などの強い消化液に耐えて、生きたまま腸に到達するだけでなく、免疫機能を調節するということが明らかになっています。

腸には体全体の半数以上の免疫細胞が集まることから、人体最大の免疫器官と呼ばれています。L. パラカゼイ・シロタ株による免疫システムへの作用について、ヤクルトの中央研究所では長年研究を積み重ね、2025年7月、

科学誌「Bioscience of Microbiota, Food and Health」に新たな研究成果を発表しています。

L. パラカゼイ・シロタ株の免疫調節作用とはどのようなものなのでしょうか。

図1 L. パラカゼイ・シロタ株の細胞壁構造(イメージ図)



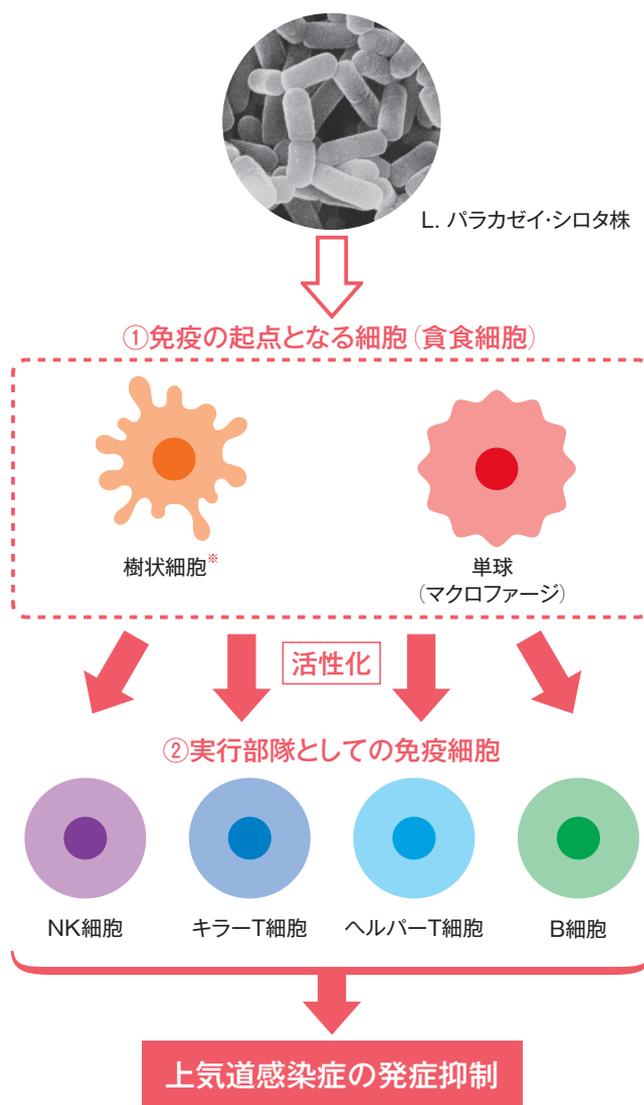
免疫細胞はおおまかに、その役割によって「起点」と「実行部隊」に分けて考えることができます。「起点」の役割を担う細胞には、^{どんしよく}貪食細胞である樹状細胞や単球（マクロファージ）などがあり、異物を食べるように取り込み（貪食）、その情報を他の免疫細胞に伝え（抗原提示）、「実行部隊」の活動開始を促す役割があります。

一方の「実行部隊」は、異物を直接攻撃する細胞です。NK細胞は、ウイルスに感染した細胞やがん細胞をすばやく攻撃します。キラーT細胞も同様のはたらきをしますが、NK細胞に比べると、より狙いを定め、強力で攻撃する特徴があります。ヘルパーT細胞は、ほかの免疫細胞のはたらきを調節する役割を担っています。B細胞は抗体を作って異物を中和し、体外へ排出します（図2）。

L. パラカゼイ・シロタ株による免疫システムへのはたらきについては、NK細胞を活性化することや、B細胞から産生され病原体からの感染を防ぐ、免疫グロブリンIgA抗体の低下を抑制することなどが明らかになっています。さらに、免疫に深く関わる感染症において、L. パラカゼイ・シロタ株を継続的に摂取したときの効果も検証されています。例えば、高齢者がノロウイルス感染性胃腸炎や上気道感染症にかかったときの発熱日数の短縮効果、持久系のスポーツ選手における上気道感染症の発症リスクの低減効果などがあります。

一方で、L. パラカゼイ・シロタ株が、免疫システムの「起点」となる細胞へどのようにはたらきかけているのか、明確なデータは得られていませんでした。また、そのはたらきかけが、感染症リスクを低減する作用へどのように関与しているのかが分かりませんでした。そこで、次のような試験を行うことにしました。

図2 免疫細胞が活性化するしくみ



*本号で紹介する試験では、従来型樹状細胞(Conventional dendritic cell:cDC)の活性化について確認

2 被験者200人で実施された 飲用試験

この試験の目的は二つあります。一つは、免疫システムの「起点」となりうる、樹状細胞や単球に狙いを定め、L. パラカゼイ・シロタ株の飲用によって、これら免疫細胞が活性化されるのかを調べることです。もう一つは、L. パラカゼイ・シロタ株の飲用が、上気道感染症にどのような影響を及ぼすかを確認することです。この二つの目的を、同一試験で対応した先行研究はなく、そこに本研究の意義がありました。

風邪や季節性インフルエンザをはじめ、鼻やのどの上気道にウイルスや細菌が感染して起こる上気道感染症は、誰もがかかる疾患です。急性の上気道感染症は、世界中で最も医療ケアを受ける疾患とされていますが、インフルエンザ以外は原因を取り除く治療法がないため、くしゃみ、鼻

水、咳などの症状を抑える対症療法しかありません。発症しても多くは1週間程度で自然に治りますが、なかには重症化や他の疾患を誘引することもあり、決して軽視はできません。また、新型コロナウイルス感染症のパンデミック収束以降、呼吸器に影響を及ぼす上気道感染症などの患者数が増加し、日常生活での予防の必要性が高まっています。

前述したように、L. パラカゼイ・シロタ株の飲用により、感染症におけるリスクの低減が示されているため、免疫システムへの影響や免疫細胞の関わり方の解明に、期待が寄せられていました。

本研究では、科学的信頼性の高い「無作為化二重盲検並行群間比較試験」を採用し、風邪をひきやすいと認識しているオフィスワーカーの健常成人200人(23~59歳)を無作為に2群に分けました。一方をL. パラカゼイ・シロタ株を400億個含む乳製品飲用群(LcS群)、もう一方をL. パラカゼイ・シロタ株を含まない乳製品飲用群(対照

群)とし、それぞれ1日1本、28日間にわたり飲用してもらいました。2群間で、性別、年齢、BMI、週あたりの勤務日数、血圧、花粉症、喫煙習慣、飲酒習慣、または運動習慣に実質的な差がないことを確かめています。

2024年1月から2月の試験期間中に、上気道感染症症状に関するアンケート調査を実施し、飲用による影響を評価しました。上気道感染症の症状として、①鼻水、②鼻づまり、③くしゃみ、④せき、⑤のどの痛み、⑥たん、⑦発熱、⑧寒気、⑨筋肉痛、⑩関節痛、⑪頭痛、⑫疲労倦怠感のいずれかの症状が発現した日数から、発現率を算出しました。①～⑥のいずれかの症状が発現した場合を「鼻咽頭症状」、⑦～⑫のいずれかの症状が発現した場合を「全身症状」として、それぞれの発現率も算出しました。

さらに、0日(飲用前)と14日目、28日目に採血を行い、血液中の単核細胞を分離しました。そして、細胞の特性を分析できる高感度のマスマイトメトリー解析方法を用いて、

「HLA-DR」の発現強度を細胞の活性化の指標として調べました。

HLA-DRは、樹状細胞や単球などが情報伝達のため実行部隊に抗原提示する際に、細胞表面に発現する物質です。つまり、HLA-DRの発現強度の増加は、これら免疫細胞が活性化していることを意味します。

本研究では、免疫システムの「起点」に関わる樹状細胞と単球を対象としました。樹状細胞には複数のタイプがありますが、特にT細胞への抗原提示能が高い従来型樹状細胞に注目しました。また、単球はマクロファージの前駆体として血液中で確認することができる細胞で、生体内をパトロールして、異物や病原体の侵入を監視します。一部の単球は、組織内に異物や病原体が侵入した際に血液から組織に移動し、より強力な抗原提示能を持つマクロファージに分化・成熟します。

3

「起点」に関わる免疫細胞の活性化を確認

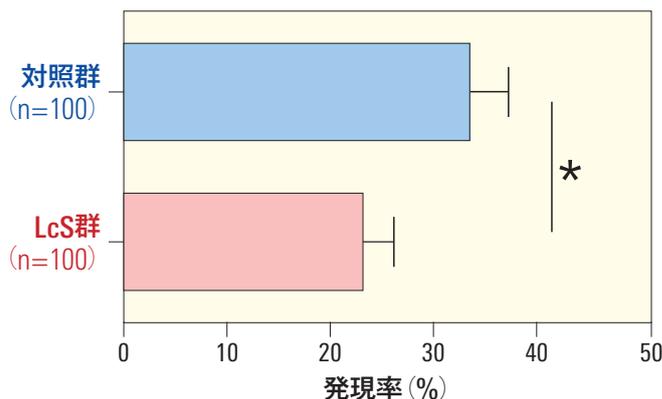
被験者のアンケート調査から、LcS群の飲用28日間の上気道感染症症状の発現率は、対照群と比べて有意に低く、摂取から15～28日に、顕著に低く抑えられていることが分かりました(図3)。また、鼻咽頭症状と全身症状についても、LcS群の飲用期間中の発現率は対照群と比べて有意に低く、同様の結果が得られています。これらのことから、L. パラカゼイ・シロタ株を含む乳製品を継続して飲用することにより、上気道感染症症状の発現頻度が抑えられ、特に飲用2週間後からその作用が強く発揮されることが認められました。

HLA-DRの測定結果としては、従来型樹状細胞について、14日目と28日目の時点でLcS群のHLA-DRの発現強度が、対照群より有意に高くなりました(図4)。また、単球についても、14日目と28日目の時点で、LcS群のHLA-DRの発現強度が、対照群より有意に高いことが確認されました(図5)。これらのことから、L. パラカゼイ・シロタ株を含む乳製品の飲用は、従来型樹状細胞や単球を活性化することが分かりました。

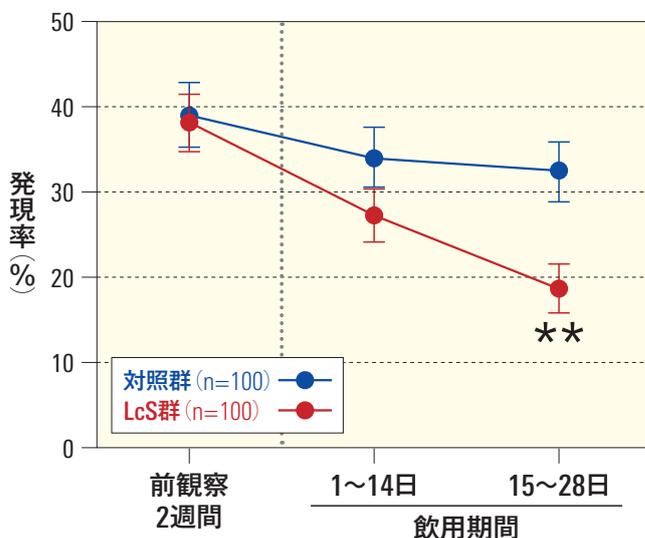
したがって、本研究では、L. パラカゼイ・シロタ株を含む乳製品の飲用により、従来型樹状細胞や単球の活性化分子の発現を高く維持し、上気道感染症の発症を抑えることを、同一試験で示すことができました。今回の結果は、L. パラカゼイ・シロタ株が、免疫の「起点」となる樹状細胞や単球などの免疫細胞にはたらきかけることで、全身の免疫系を高い状態で維持し、その保健効果として、上気道感染症の発症を抑制する可能性を示すことができた重要

図3 上気道感染症症状の発現率に及ぼす影響

飲用28日間の症状の発現率



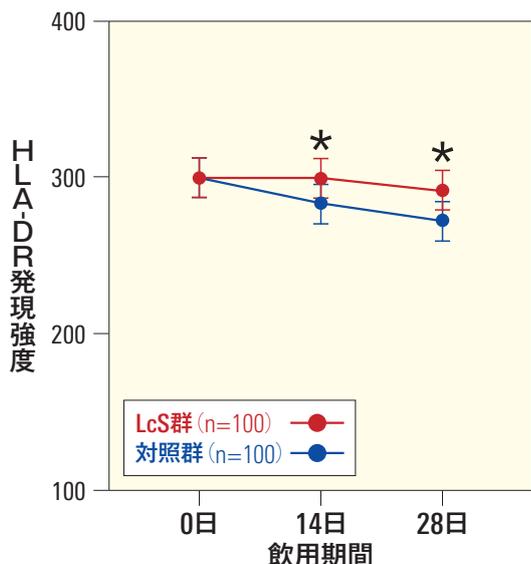
2週間ごとの経時推移



平均値 ± SEM
群間比較 Student t-検定 (Holm法により多重補正済)
*P<0.05, **P<0.01

参考資料①

図4 従来型樹状細胞の活性化分子の発現に及ぼす影響



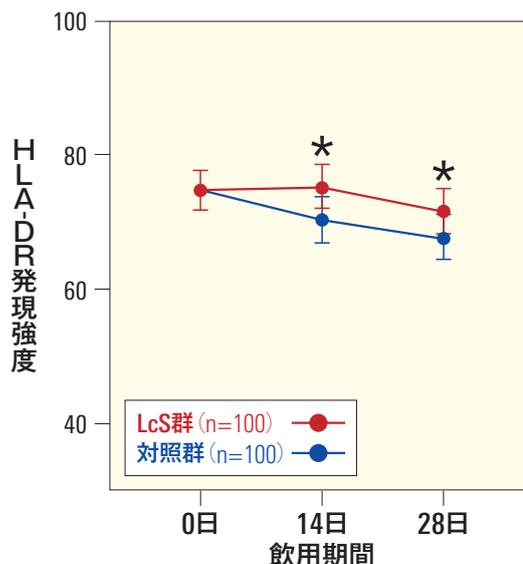
混合効果モデルによる統計解析
*P<0.05

参考資料①

な知見だといえます。

また、今回の研究では、T細胞とNK細胞についても活性化を検証しました。樹状細胞や単球が活性化されると、次にシグナルを渡すのは、T細胞やB細胞、NK細胞であると考えられています。このはたらきについて、同一試験で証明した報告はありませんでしたが、今回、LcS群でヘルパーT細胞およびNK細胞も活性化することができました。

図5 単球の活性化分子の発現に及ぼす影響



混合効果モデルによる統計解析
*P<0.05

参考資料①

さらに、免疫細胞から産生されるI型インターフェロンについても検証してみました。I型インターフェロンは、ウイルス増殖の抑制、NK細胞を活性化してウイルス感染細胞を排除、NK細胞の攻撃から正常細胞を保護するなど、重要なはたらきをしています。ここでは、I型インターフェロンの血中濃度が、LcS群で維持されているのではないかと考えられる結果が示されました。

4 人びとの健康に貢献する免疫システムの解明

多くの人に選ばれる乳酸菌であるために、L. パラカゼイ・シロタ株の継続飲用についてのさまざまな研究が、現在進行中です。本研究では、L. パラカゼイ・シロタ株は、おなかの健康を守るだけでなく、免疫システムの最前線ではたらく免疫細胞の中でも、「起点」としての役割を担う樹状細胞や単球に直接はたらきかけていることが分かりました。また、「起点」となる免疫細胞が活性化することで、感染症の予防にも寄与していることが示されました。

これらの作用は、弱った免疫を回復させ維持する、すなわちアクセルのようなはたらきともいえます。また、

L. パラカゼイ・シロタ株は、炎症を促す物質の産生を抑制する、ブレーキのようなはたらきをすることも分かっていますが、免疫システムのアクセルとブレーキのメカニズムの全容を解明するには、さらなる研究が必要です。

L. パラカゼイ・シロタ株について免疫調節作用のしくみの解明は、壮大なジグソーパズルのようなものです。一方で、今回の研究をとおして、パズルの全体像をとらえることができたともいえます。数多くの研究から免疫システムに関わるピースを一つひとつ探し出し、欠けている穴にはめ込むというパズルの完成に向けた作業はこれからも続きます。L. パラカゼイ・シロタ株の免疫調節作用の新たな可能性を見だし、人びとの健康に貢献することが期待されています。

参考資料

① T. Naito et al. Bioscience of Microbiota, Food and Health. 2025, Vol. 44 (3) 215–226. doi: 10.12938/bmfh.2025-004