

KIRIN



よろこびが
つなぐ世界へ

Joy brings us together

キリングループ R&D DAY

～キリンの「発酵・バイオ」の技術で世界の社会課題解決を目指す～

プラズマ乳酸菌の発見と期待

特別ゲスト：東海大学医学部附属東京病院

病院長 西崎 泰弘 先生

キリンホールディングス株式会社

ヘルスサイエンス事業部

主幹 藤原 大介

2020年10月6日

キリンホールディングス株式会社



西崎 泰弘 先生

東海大学医学部附属 東京病院 病院長・健診センター長
東海大学医学部基盤診療学系健康管理学 主任教授
東海大学大学院医学研究科ライフケアセンター長
日本総合健診医学会副理事長
国際健診学会理事
健康長寿研究教育センター理事長

専門：消化器肝臓病学・予防医学・抗加齢医学

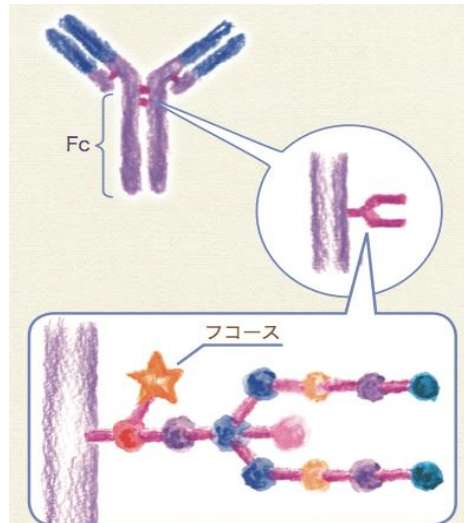


藤原 大介

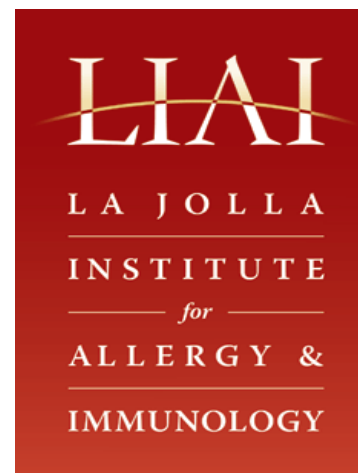
キリンホールディングス（株）
ヘルスサイエンス事業部 主幹
農学博士
東京大学大学院農学生命科学研究科非常勤講師

キリングroupは35年前から免疫研究を行っている。
抗体医薬品などの免疫分野における医薬品事業だけでなく、
世界最先端の公的免疫研究所「LIAI」の設立に関わるなど
長年に渡り貢献。

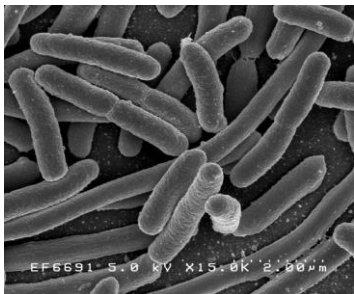
免疫分野における抗体医薬品



米国有数の公的免疫研究所

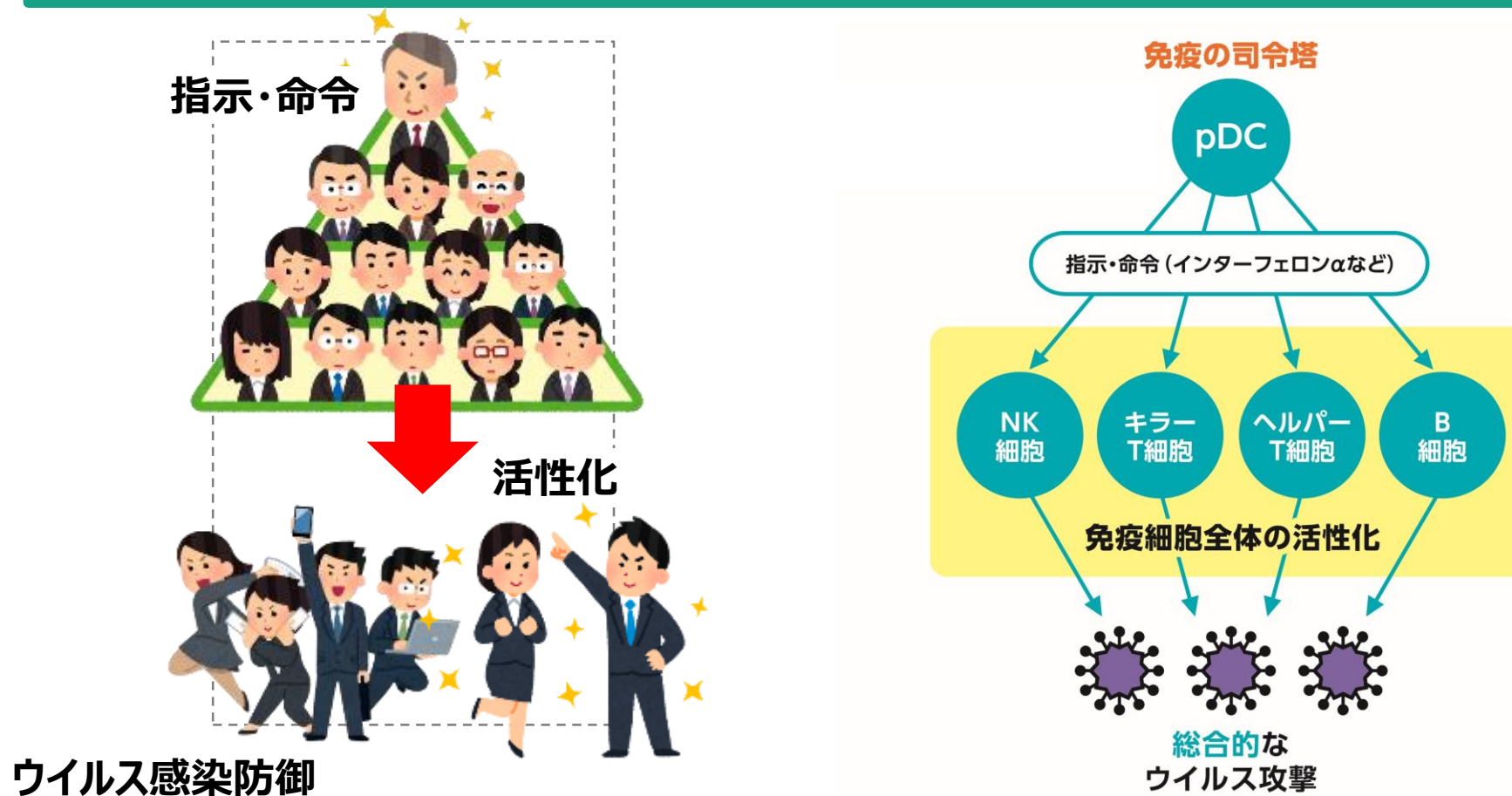


1988年キリングroupの
資金により設立

	<p>細菌</p>  <p>1)</p>	<p>ウイルス</p>  <p>2)</p>
手段	抗生物質	ワクチン・抗ウイルス剤
対象の広さ	○ 広い対象に効く	× 特定のウイルスだけ

- ・単一ではなく広範なウイルスに対して効果を発揮する手段はないだろうか？
- ・薬剤ではなく手軽に食で貢献できないだろうか？

ウイルスに対する免疫には上下関係があり、司令塔pDCが存在



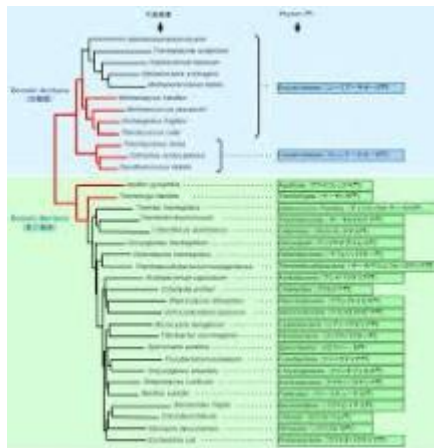
pDCを活性化する乳酸菌があったら？

これまで

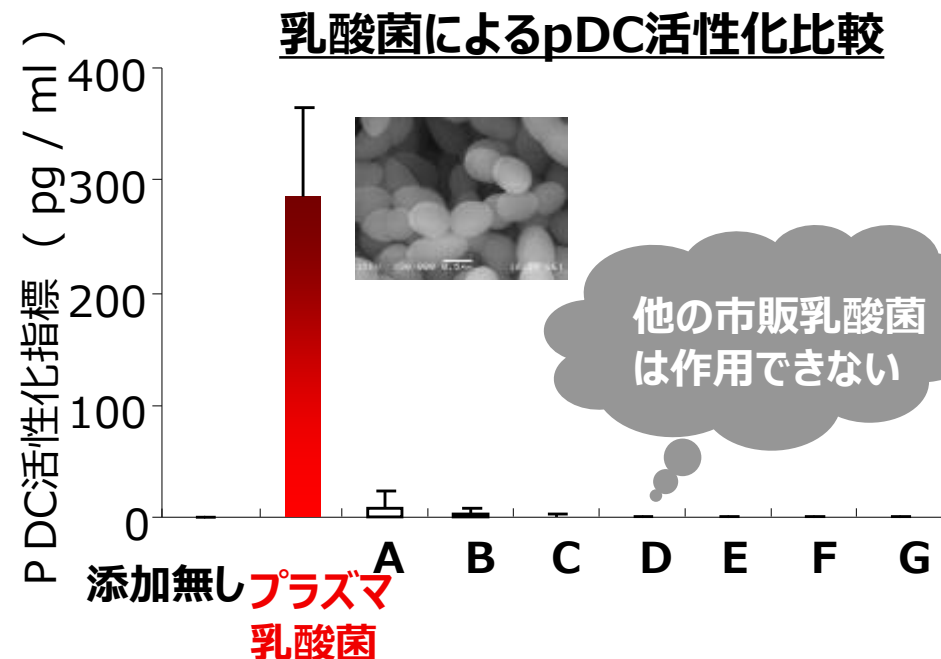
世界的に乳酸菌はpDCを活性化できないとされていた

キリンの発見

2012年、世界で初めてpDCを活性化できる乳酸菌を報告



菌株バンクに保存されている数多くの乳酸菌



PLoS One, 2012

1. Jounai K, Ikado K, Sugimura T, Ano Y, Braun J, Fujiwara D. (2012) Spherical lactic acid bacteria activate plasmacytoid dendritic cells immunomodulatory function via TLR9-dependent crosstalk with myeloid dendritic cells. PLoS One 7: e32588.
2. Sugimura T, Jounai K, Ohshio K, Tanaka T, Suwa M, Fujiwara D. (2013) Immunomodulatory effect of *Lactococcus lactis* JCM5805 on human plasmacytoid dendritic cells. Clin Immunol 149: 509–518.
3. Jounai K, Sugimura T, Ohshio K, Fujiwara D. (2015) Oral administration of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM5805 enhances lung immune response resulting in protection from murine parainfluenza virus infection. PLoS One. 6: e0119055.
4. Fujii T, Tomita Y, Ikushima S, Horie A, Fujiwara D. (2015) Draft genome sequence of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM 5805T, a strain that induces plasmacytoid dendritic cell activation. Genome Announc 3 : e00113-15
5. Sugimura T, Takahashi H, Jounai K, Ohshio K, Kanayama M, Tazumi K, Tanihata Y, Miura Y, Fujiwara D, Yamamoto N. (2015) Effects of oral intake of plasmacytoid dendritic cells-stimulative lactic acid bacterial strain on pathogenesis of influenza-like illness and immunological response to influenza virus. Br J Nutr. 3:1-7.
6. Suzuki H, Kanayama M, Fujii T, Fujiwara D, Sugimura K (2015) Effects of the beverage containing *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM5805 on anti-viral immune responses and maintenance of physical conditions -a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group Trial— Jpn Pharmacol Ther. 43:1465–72.
7. Tanaka K, Suzuki H, Kanayama M, Fujii T, Fujiwara D, Nozawa H, Sugimura K. (2015) The safety evaluation of long-term or excessive intake of the beverage containing *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM 5805 and resistant maltodextrin -a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial—Jpn Pharmacol Ther. 43:1711–27.
8. Suzuki H, Ohshio K, Fujiwara D. (2016) *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM5805 activates natural killer cells via dendritic cells. Biosci Biotech Biochem. 80: 798-800
9. Shibata T, Kanayama M, Haida M, Fujimoto S, Oroguchi T, Sata K, Mita N, Kutsuzawa T, Ikeuchi M, Kondo M, Naito K, Tsuda M, Nishizaki Y, Ishii N. (2016) *Lactococcus lactis* JCM5805 activates anti-viral immunity and reduces symptoms of common cold and influenza in healthy adults in a randomized controlled trial. J Func Food. 24: 492-500.
10. Sakata K, Sasaki Y, Jounai K, Fujii T, Fujiwara D. (2017) Preventive effect of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM 5805 yogurt intake on influenza infection among schoolchildren. Health 9: 756-762
11. Fujii T, Jounai K, Horie A, Takahashi H, Suzuki H, Ohshio K, Fujiwara D, Yamamoto N. (2017) Effects of heat-killed *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM 5805 on mucosal and systemic immune parameters, and antiviral reactions to influenza virus in healthy adults; A randomized controlled double-blind study. J Func Food. 35: 513-521.
12. Jounai K, Sugimura T, Morita Y, Ohshio K, Fujiwara D. (2018) Administration of *Lactococcus lactis* strain Plasma induces maturation of plasmacytoid dendritic cells and protection from rotavirus infection in suckling mice. Int Immunopharmacol., 56: 205-211.
13. Kanayama M, Kato Y, Tsuji T, Komano Y, Hashimoto A, Kanauchi O, Fujii T, Fujiwara D. (2018) Enhancement of immunomodulative effect of lactic acid bacteria on plasmacytoid dendritic cells with sucrose pantothenate. Sci Rep., 8: 3147.
14. Sugimura T, Jounai K, Ohshio K, Suzuki H, Kirisako T, Sugihara Y, Fujiwara D. (2018) Long-term administration of pDC-stimulative *Lactococcus lactis* strain decelerates senescence and prolongs the lifespan of mice. Int Immunopharmacol., 58:166-172.
15. Tsuji R, Komano Y, Ohshio K, Ishikawa K, Kanauchi O, Sugimura T, Fujiwara D. (2018) Administration of heat-killed *Lactococcus lactis* strain Plasma accelerates individual senescence. Exp Gerontol., 111: 10-16.
16. Suzuki H, Jounai K, Ohshio K, Fujii T, Fujiwara D. (2018) Administration of plasmacytoid dendritic cell-stimulative lactic acid bacteria enhances antigen-specific immune responses. Biochem Biophys Res Commun., 503: 1315-1321.
17. Kato Y, Kanayama M, Yanai S, Nozawa H, Kanauchi O, Suzuki S. (2018) Safety evaluation of excessive intake of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM 5805: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Food Nutr Sci., 9:403-419.
18. Komano Y, Shimada K, Naito H, Fujikawa K, Ishihara Y, Fujii T, Kokubo T, Daida H. (2018) Efficacy of heat-killed *Lactococcus lactis* JCM 5805 on immunity and fatigue during consecutive high intensity exercise in male athletes: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. J Int Soc Sports Nutr., 15:39.
19. Suzuki H, Tsuji R, Sugamata M, Yamamoto N, Yamamoto N, Kanauchi O. (2019) Administration of plasmacytoid dendritic cell stimulative lactic acid bacteria is effective against dengue virus infection in mice. Int J Mol Med., 43:426-434
20. Tsuji R, Yamamoto N, Yamada S, Fujii T, Yamamoto N, Kanauchi O. (2018) Induction of anti-viral genes mediated by humoral factors upon stimulation with *Lactococcus lactis* strain Plasma results in repression of dengue virus replication *in vitro*. Antiviral Res., 160:101-108.
21. Kokubo T, Komano Y, Tsuji R, Fujiwara D, Fujii T and Kanauchi O. (2019) Plasmacytoid dendritic cell-stimulative lactic acid bacteria, *Lactococcus lactis* strain Plasma, relieves exercise-induced fatigue and aids recovery via immuno-modulatory action. Int J Sport Nutr Exer Metabol., in press.
22. Horie A, Tomita Y, Ohshio K, Fujiwara D, Fujii T. (2019) Characterization of genomic DNA of lactic acid bacteria for activation of plasmacytoid dendritic cells. BMC Microbiol., in press.
23. Tsuji R, Fujii T, Nakamura Y, Yazawa K, Kanauchi O. (2019) *Staphylococcus aureus* epidermal infection is suppressed by *Lactococcus lactis* strain Plasma via IL-17A elicitation. J Infect Dis., in press.
24. Sugimura T, Jounai K, Ohshio K, Fujiwara D. (2019) Plasmacytoid dendritic cell dysfunction caused by heat stress is improved by administration of *Lactococcus lactis* strain Plasma in mice. Biosci Biotech Biochem., in press.
25. Kokubo T, Wakai S, Fujiwara D, Kanauchi O, Jonai K, Ichikawa H, Takuma M, Kanaya Y, Shiraoka R. (2020) Lactococcus Lactis Strain Plasma Improves Subjective Physical State and Presenteeism: A Randomized, Open-label Crossover Study Among Healthy Office Workers. Prev Nutr Food Sci, in press

ヒト臨床試験10報を含む25報の学術論文

基礎メカニズムから臨床応用まで徹底的にリサーチし、
外部発表することで学術研究の発展に貢献

免疫細胞の司令塔を活性化する 世界初の乳酸菌

本技術によって期待できること
感染症リスクの抑制、衛生状態の悪い地域の感染症問題解決

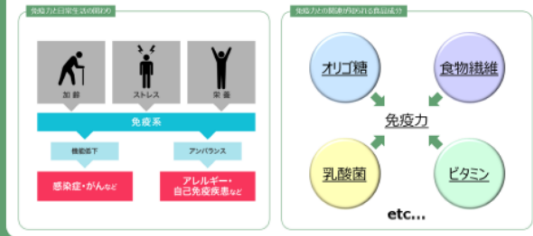


日常生活を通して**身体がもともと持っている免疫力**を上げ
ウイルスに対抗することがますます重要になる

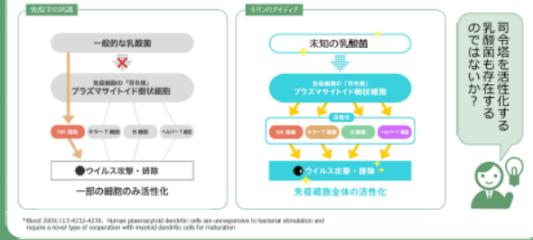
免疫とは
自然免疫と獲得免疫により、ウイルスや細菌などの病原体を排除する仕組み



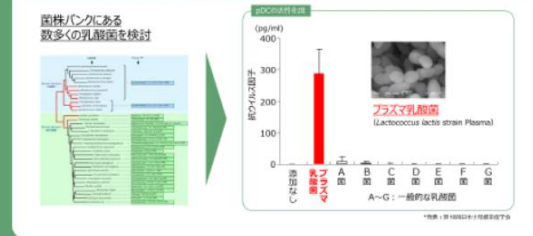
免疫と食品
食生活は免疫力に大きく影響する
乳酸菌は免疫と関わりが深い食品として知られている



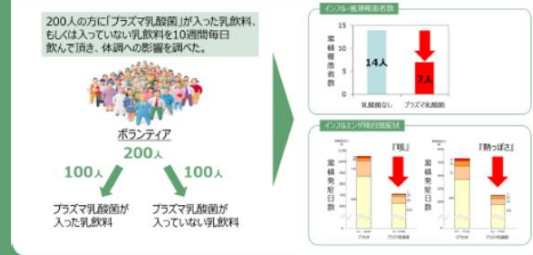
本技術の意義
従来、「乳酸菌は一部の免疫細胞(NK細胞)のみを活性化する」という考えが免疫学の常識であった



本技術について
常識を疑い数多くの乳酸菌を検討した結果、
司令塔を活性化する菌「プラズマ乳酸菌」を発見



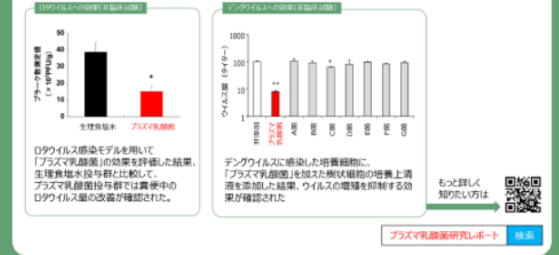
本技術について
「プラズマ乳酸菌」の摂取で、インフルエンザ・風邪のリスクが低下した



本技術の独自性
司令塔を活性化するというユニークさから、
専門家からの評価が高く、多数の論文を発表している

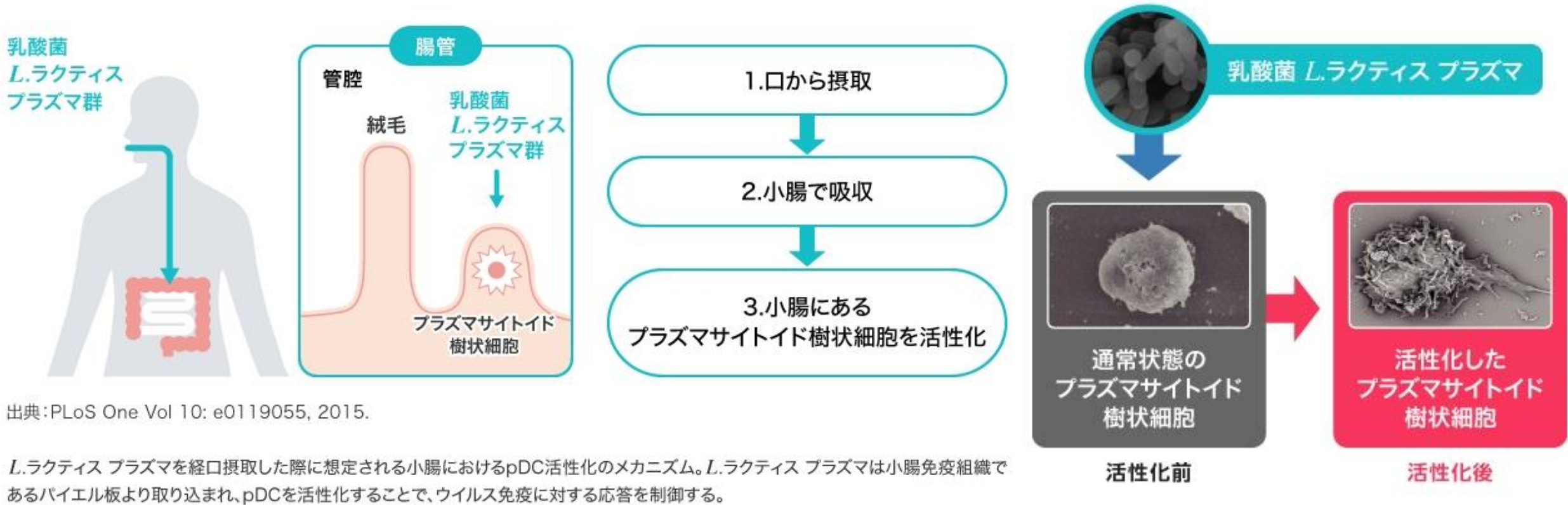


将来の可能性
司令塔を活性化するため、多様なウイルスへの効果が期待される



詳細はポスター発表をご参照ください。研究員よりご説明申し上げます。

プラズマ乳酸菌による免疫制御機構



出典: PLoS One Vol 10: e0119055, 2015.

L.ラクティス プラズマを経口摂取した際に想定される小腸におけるpDC活性化のメカニズム。L.ラクティス プラズマは小腸免疫組織であるパイエル板より取り込まれ、pDCを活性化することで、ウイルス免疫に対する応答を制御する。

東海大学医学部にて実施した臨床試験概要

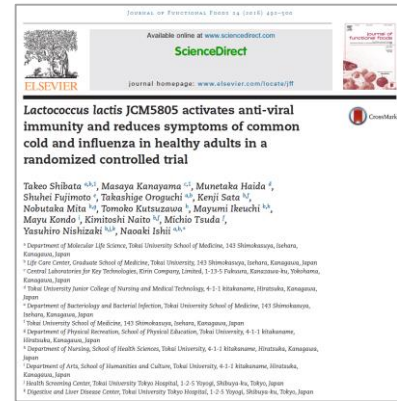


方法

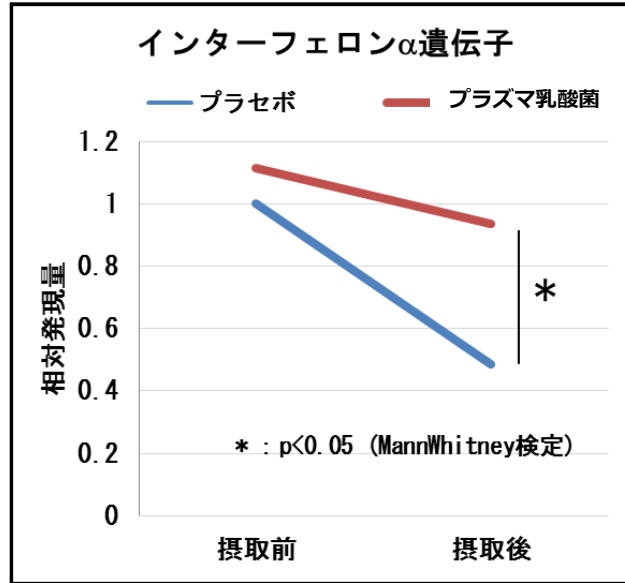
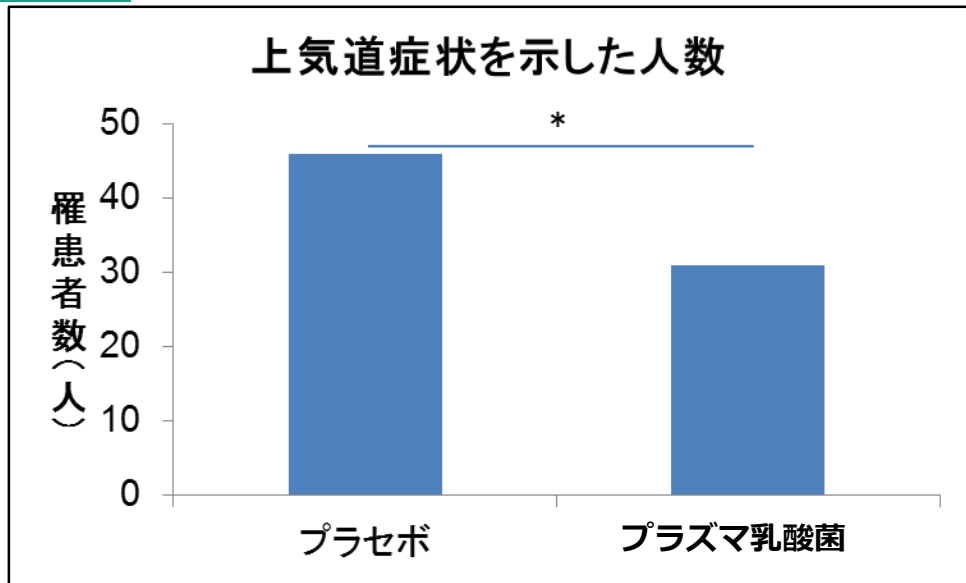
対象：東海大学 学生・教職員（18歳～39歳）
時期：2013年12月～2014年3月（冬季）
項目：上気道症状（風邪・インフルエンザ様症状）
 抗ウイルス免疫指標（インターフェロンα）



東海大学医学部基盤診療学系健康管理学
 東海大学医学部附属病院健診センター
 東海大学大学院医学研究科ライフケアセンター



結果



結論

- 冬季の上気道症状の発症数が抑えられた
- 血中抗ウイルス遺伝子の発現量が増加した

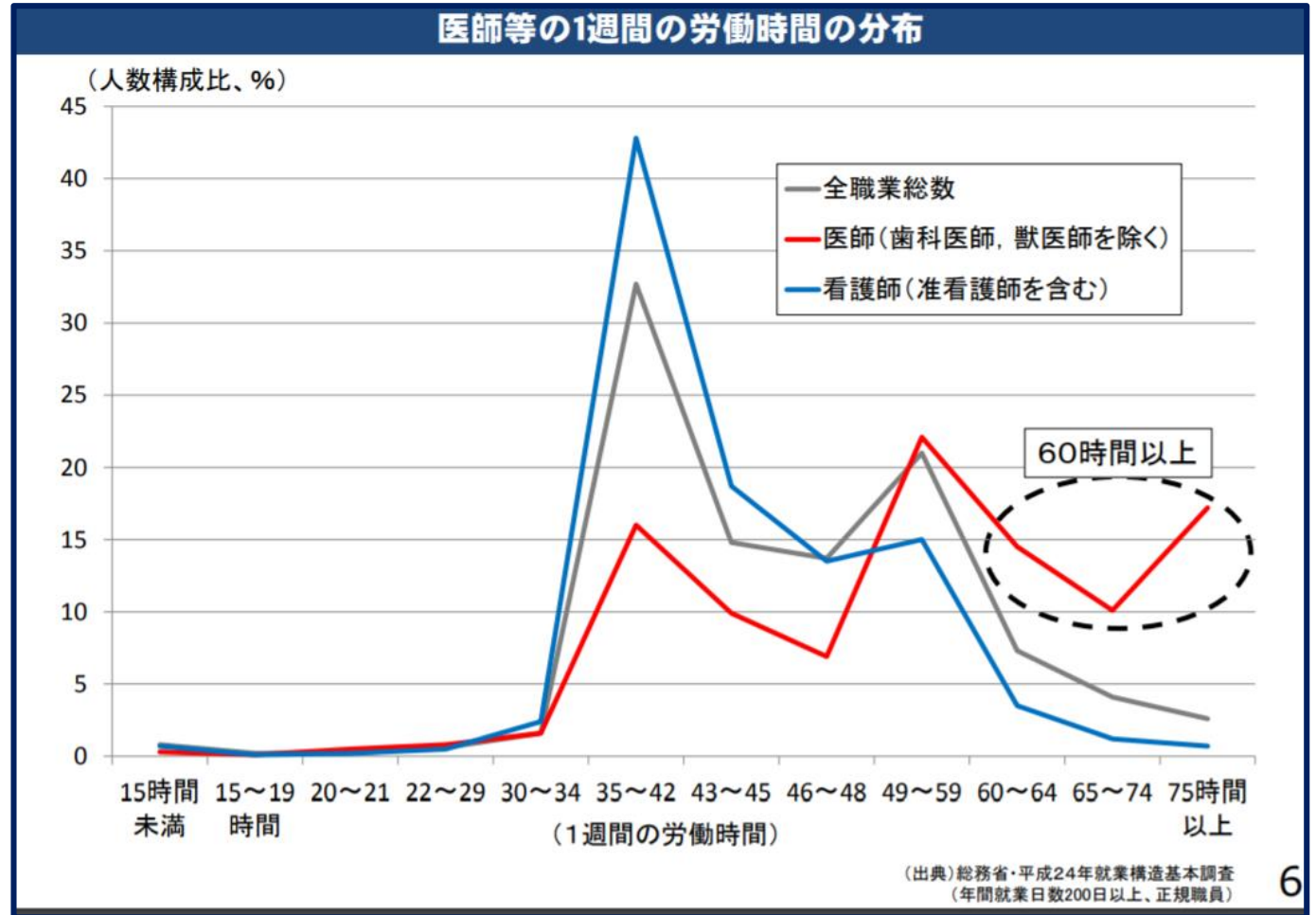
東海大学



東海大学医学部 付属病院



医療現場における問題：医療従事者の過重労働



出典：厚生労働省：第1回医師の働き方改革に関する資料 資料3医師の勤務実態等について

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000173612.pdf>

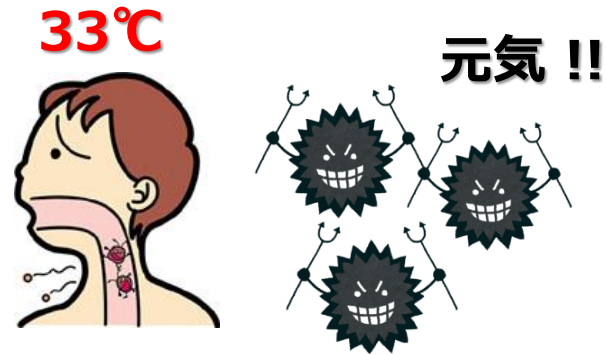
① 乾燥による拡散



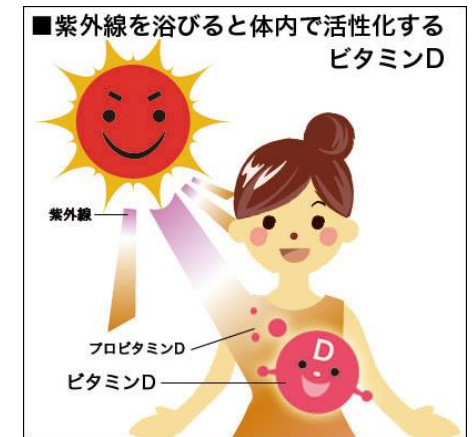
飛沫 droplet	飛沫核 droplet nuclei
<p>水分</p> <ul style="list-style-type: none">・直径5μmより大・落下速度 30-80cm/sec	<ul style="list-style-type: none">・直径5μm以下・落下速度 0.06-1.5cm/sec
咳・くしゃみ、会話、気管吸引 通常短い距離“約1m”	空気の流れにより広範に飛散
飛沫感染	空気感染

<https://www.anzen.mofa.go.jp/sars/pdf/k-6.pdf>

② 増殖しやすい温度



③ 日照時間の減少



キリングroupにおける従業員の健康管理へのとりくみ



正しい歩き方

FANCL
正直品質。

背すじを伸ばして腕を振る

① 背すじを伸ばしましょう

- ・少し背伸びをするイメージ
- ・おへその下、指3本分くらいのところに力を入れる

② 前は自然に、 後ろは意識をして振る!

- ・背中を寄せるように後ろへ振る
- ・前へは力を抜いて振る



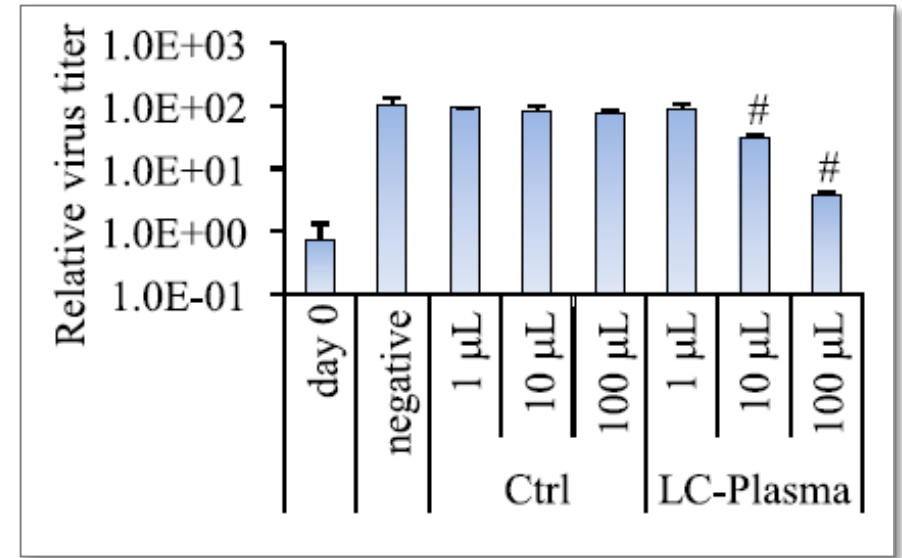
© FANCL CORPORATION All Rights Reserved

FANCLの健康運動指導士 小野が、少し変えるだけで日常が運動になる「～歩き方～」について解説していきます。

アジアにおけるウイルス感染症発症分布図

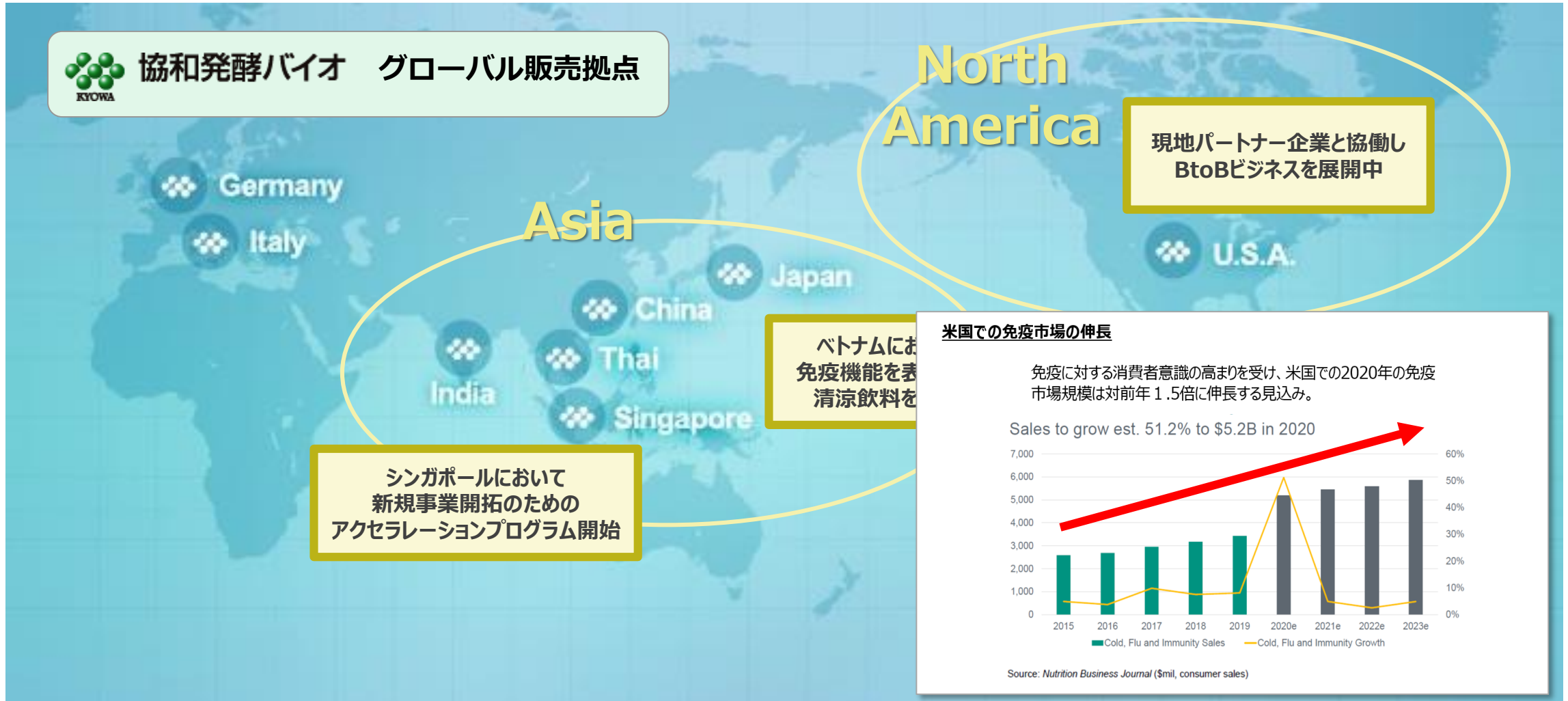


デングウイルスに対する効果 (非臨床試験)



ANTIVIR RES
 160 (2018) 101-108

健康に対する各地域の課題を正確に見定め、それぞれにフィットするような質の高い研究開発を継続的かつ戦略的に進めることでグローバル展開力を強化する



免疫研究を通じて人々の健康に貢献する

私たちは、長年培ってきた発酵技術を基礎に、健康維持に深くかかわる免疫の研究をすすめ、世界の人々の幸せに貢献することを目指しています。





よろこびがつなぐ世界へ Joy brings us together