

「L.ラクトイス プラズマ」の経鼻接種による 新型コロナウイルス増殖抑制効果に関する作用機序を解明 ～LGG乳酸菌®との比較解析により実証～

キリンホールディングス株式会社（社長 COO 南方健志、以下、キリン）は、国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所（所長 俣野哲朗）との共同研究において、「L.ラクトイス プラズマ」の経鼻接種による新型コロナウイルスおよびインフルエンザウイルスの増殖抑制効果に関する作用機序の解明を目的に、免疫調節作用に関し豊富な研究成果が報告されている乳酸菌「*Lactacaseibacillus rhamnosus* GG（LGG乳酸菌®）※1」を比較対象として解析を行いました。その結果、「L.ラクトイス プラズマ」の経鼻接種により、鼻組織への形質細胞様樹状細胞（以下、pDC）※2の誘引および活性化、ならびに抗ウイルス遺伝子の発現上昇を誘導することで、ウイルス増殖抑制効果を発揮することが確認され、ウイルス増殖抑制効果に関する作用機序の一部を解明しました。当研究成果は北海道で開催された、第29回日本ワクチン学会・第66回日本臨床ウイルス学会合同学術集会（2025年9月27日（土）～9月28日（日））、および静岡で開催された第72回日本ウイルス学会学術集会（2025年10月28日（火）～10月30日（木））で発表しています。

※1 免疫調節作用に関し豊富な研究成果が報告されている乳酸菌

※2 自然免疫と獲得免疫をつなぐ樹状細胞の一種。末梢血やリンパ組織に存在し、ウイルス感染時に重要な役割を果たす。

キリンは、2021年に国立感染症研究所と「L.ラクトイス プラズマ」の医薬品開発に関する共同研究を開始しました。これまでに「L.ラクトイス プラズマ」で刺激した形質細胞様樹状細胞培養上清が、新型コロナウイルスの増殖抑制に寄与することを確認し※3、24年3月には、「L.ラクトイス プラズマ」が、新型コロナウイルスをはじめとする呼吸器ウイルス感染を予防する手段となり得る点が評価され、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の先進的研究開発戦略センター（以下、SCARDA）が公募した、「ワクチン・新規モダリティ研究開発事業」への採択が公開されています※4。24年11月に「乳酸菌L.ラクトイス プラズマ」の経鼻接種による新型コロナウイルスおよびインフルエンザウイルスへの増殖抑制効果を非臨床実験にて確認したことを発表しました。※5。「L.ラクトイス プラズマ」は、ウイルス増殖を抑制することで感染症リスクの低減に寄与する可能性が考えられるため、その作用機序については、今後も継続して検証を行っていきます。

※3 Ishii et al, BBRC 662:26, 2023.

※4 キリンホールディングス ニュースリリース 2024年5月8日（水）

「乳酸菌L.ラクトイス プラズマ（プラズマ乳酸菌）」を用いた自然免疫誘導型呼吸器ウイルス感染予防ワクチンの研究開発がSCARDAのワクチン・新規モダリティ研究開発事業に採択 | 2024年 | KIRIN - キリンホールディングス株式会社

※5 キリンホールディングス ニュースリリース 2024年11月18日（月）

「乳酸菌L.ラクトイス プラズマ」の経鼻接種によって新型コロナウイルスおよびインフルエンザウイルスへの増殖抑制効果を確認 | 2024年 | KIRIN - キリンホールディングス株式会社

■ 研究成果（概要）＊非臨床段階の実験

「L.ラクトイス プラズマ」経鼻接種群はLGG乳酸菌®経鼻接種群と比較し、最終経鼻接種から6時間後に鼻組織由来細胞においてウイルス感染防御に重要な免疫細胞であるpDCの割合増加や活性化マーカー（CD86）の発現増強、抗ウイルス遺伝子の発現増強が認められました。

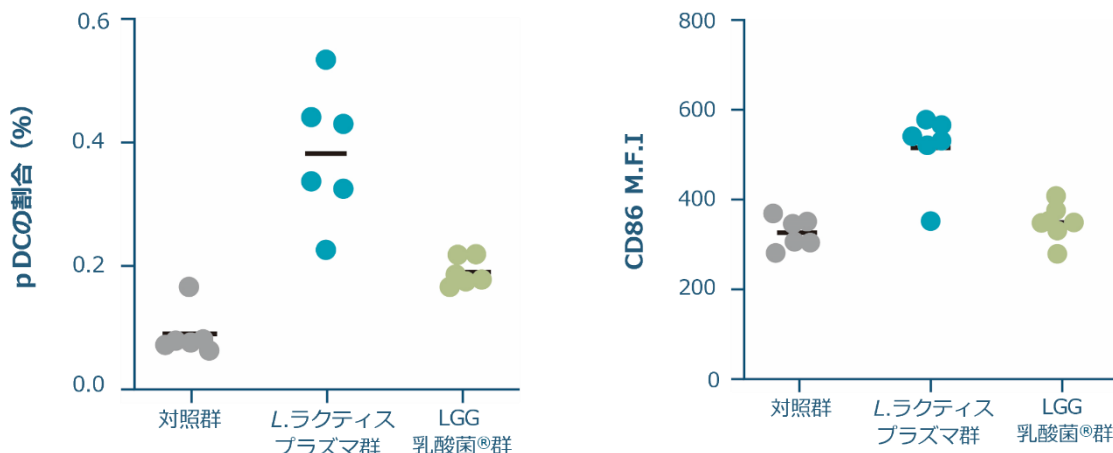


図.経鼻接種によるpDCの割合および活性化マーカー（CD86）の発現

※グラフ内のM.F.I.は、平均蛍光強度を表します。

※各群の「●」は各試料のデータ、「—」は平均値を表しています。

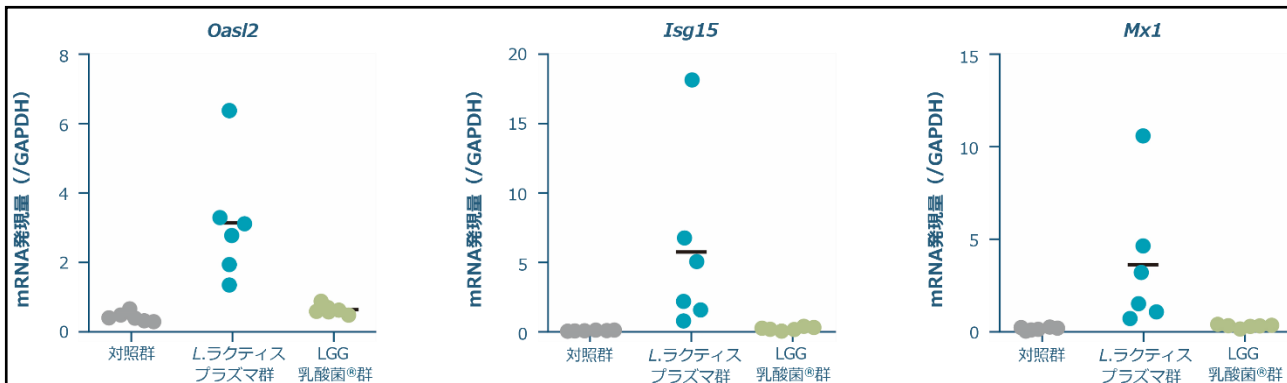


図.経鼻接種による抗ウイルス遺伝子の発現増加
(*Oas12*、*Isg15*、*Mx1*)

※グラフ内の*Oas12*、*Isg15*、*Mx1*は抗ウイルス遺伝子の名称

※GAPDH：細胞で安定して発現する遺伝子で、測定したい遺伝子の発現量を比較するための基準

※各群の「●」は各試料のデータ、「—」は平均値を表しています。

また、「*L. ラクティス プラズマ*」経鼻接種群はLGG乳酸菌®経鼻接種群と比較し、鼻組織において新型コロナウイルスの増殖を抑制することを確認しました。

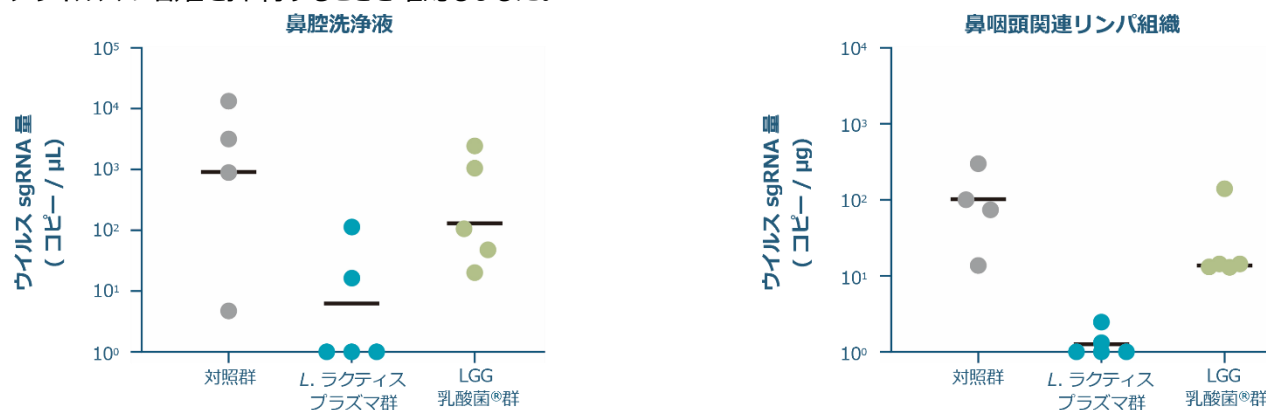


図.新型コロナウイルスの増殖抑制

※ウイルスsgRNA量：ウイルスが実際に増えているかどうかの指標。数値が高ければ高いほどウイルスが活発な状態を表します。

※各群の「●」は各試料のデータ、「—」は幾何平均値を表しています。

■得られた示唆

これらの研究結果から、「*L. ラクティス プラズマ*」経鼻接種によるウイルス増殖抑制効果に関する作用機序の一部として、鼻組織でのpDC誘因および活性化、ならびに抗ウイルス遺伝子発現の増強を介している可能性が示唆されました。

キリングroupは、「*L. ラクティス プラズマ*」の研究開発を通じて、世界の人々の健康へ貢献していきます。

添付資料・・・「*L. ラクティス プラズマ*」経鼻接種による自然免疫応答および感染抑制効果に関する解析について
(2枚)

(お客様お問い合わせ先) キリンホールディングス株式会社 お客様相談室

(フリーダイヤル) 0120-770-502

添付資料：「*L.ラクトイス プラズマ*」経鼻接種による自然免疫応答および感染抑制効果に関する解析について

背景・目的

自然免疫反応は、新型コロナウイルスやインフルエンザウイルスなどの呼吸器ウイルス感染症において感染防御や増殖抑制に重要な役割を担っています。新型コロナウイルスのパンデミックを契機に、日本政府は令和 3 年 6 月 1 日に閣議決定された国家戦略「ワクチン開発・生産体制強化戦略」^{※6}を踏まえ、今後脅威となりうる感染症に対応できるよう、令和 4 年 3 月に SCARDA を設立し、ワクチン開発支援を進めてきました。ワクチン接種は、ウイルスや細菌等の病原体に対する防御免疫を作り出すことが目的であり、病原体抗原を標的とする抗体や T 細胞を誘導することによって効果を発揮します。一方で、自然免疫反応を誘導するワクチンの可能性が模索されていますが、現時点では実用化には至っていません。

キリンはこれまでの研究で、「*L.ラクトイス プラズマ*」が自然免疫細胞の一種である pDC を活性化させ、IFN- α 産生能を高める作用や感染症予防効果などを明らかにしてきました。さらに、24 年 11 月に「*L.ラクトイス プラズマ*」の経鼻接種による新型コロナウイルスおよびインフルエンザウイルスへの増殖抑制効果を非臨床実験にて報告しました。国立感染症研究所との共同研究は、自然免疫誘導型のワクチン開発を目的とし、呼吸器ウイルス感染症から世界中の人々を守ることを目指すものです。今回の研究は、「*L.ラクトイス プラズマ*」の経鼻接種による新型コロナウイルスおよびインフルエンザウイルスの増殖抑制メカニズムの解明を目的に、免疫調節作用に関する豊富な知見を持つ乳酸菌「*Lactocaseibacillus rhamnosus* GG (LGG 乳酸菌[®])」を比較対象として解析を行いました。

※6 首相官邸 HP「ワクチン開発・生産体制強化戦略」 [siryu1-2.pdf](#)

研究成果①：LGG乳酸菌[®]と比較し、鼻組織由来細胞pDCの割合増加および活性化を確認

「*L.ラクトイス プラズマ*」経鼻接種群ではLGG乳酸菌[®]経鼻接種群と比較し、最終経鼻接種から6時間後に鼻腔粘膜細胞のpDCの割合および活性化マーカーの一種であるCD86の発現が増強することを確認しました（図1）。

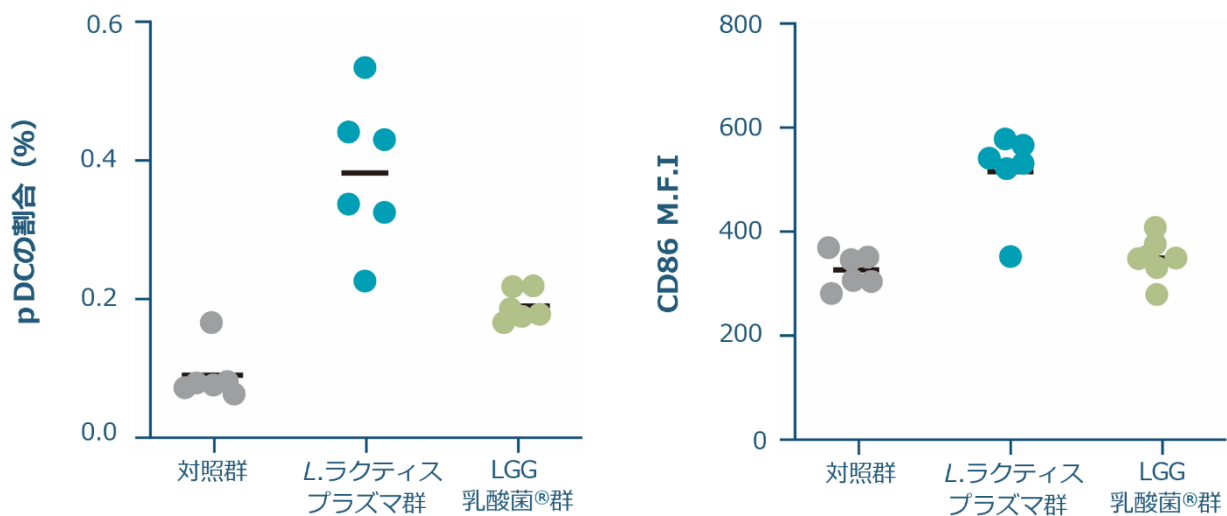


図1.経鼻接種によるpDCの割合および活性化マーカー（CD86）の発現

※グラフ内のM.F.I.は、平均蛍光強度を表します。

※各群の「●」は各試料のデータ、「—」は平均値を表しています。

研究成果②：LGG乳酸菌®と比較し、鼻組織由来細胞の抗ウイルス遺伝子発現の増強を確認

「*L.ラクティス* プラズマ」経鼻接種群ではLGG乳酸菌®接種群と比較し、最終経鼻接種から6時間後に鼻腔粘膜細胞における抗ウイルス遺伝子の発現が増強することを確認しました（図2）。

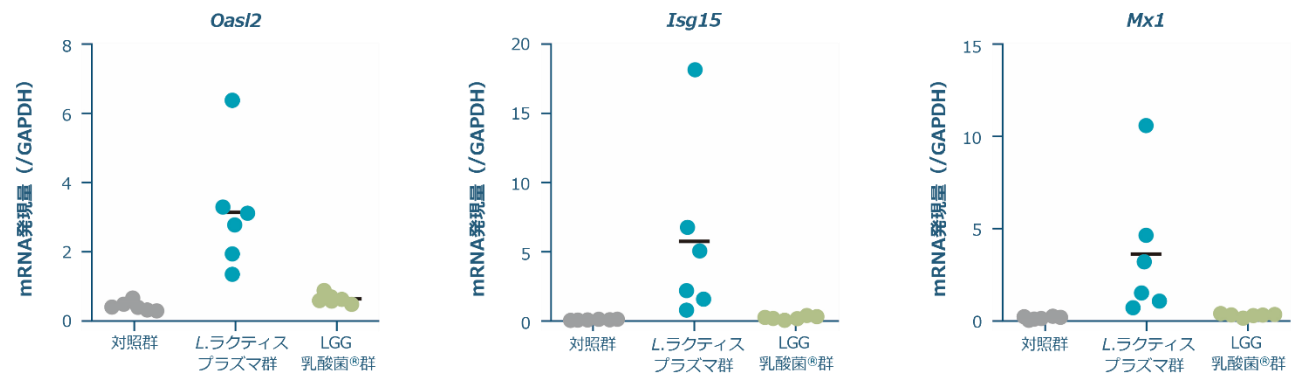


図2.経鼻接種による抗ウイルス遺伝子の発現増強 (*Oas12*、*Isg15*、*Mx1*)

※グラフ内の*Oas12*、*Isg15*、*Mx1*は抗ウイルス遺伝子の名称

※GAPDH：細胞で安定して発現する遺伝子で、測定したい遺伝子の発現量を比較するための基準

※各群の「●」は各試料のデータ、「—」は平均値を表しています。

研究成果③：LGG乳酸菌®と比較し、鼻組織での新型コロナウイルス増殖抑制能を確認

「*L.ラクティス* プラズマ」もしくはLGG乳酸菌®を最終経鼻接種から1日後に、新型コロナウイルスを感染させウイルス量を解析したところ、LGG乳酸菌®経鼻接種群と比較し、「*L.ラクティス* プラズマ」接種群において、ウイルス量が低下することを確認しました（図3）。

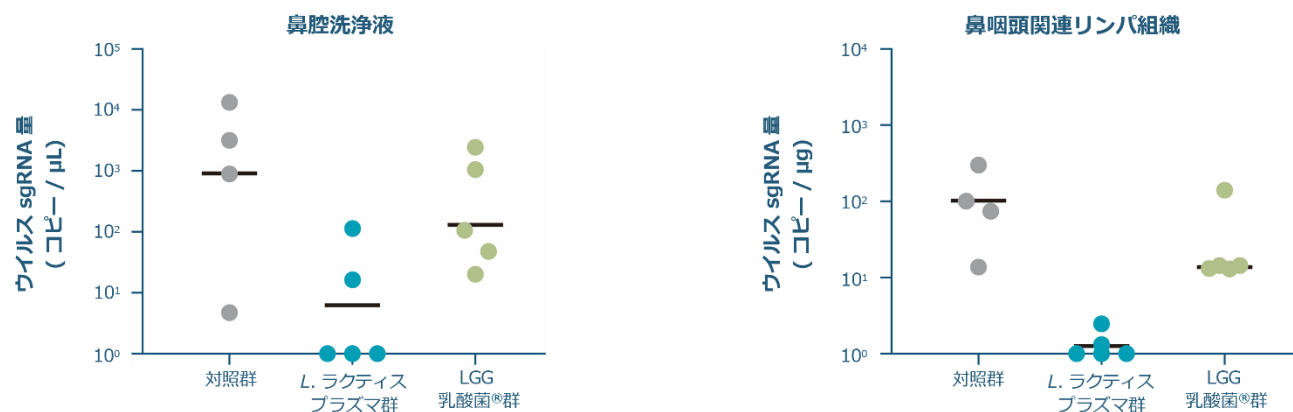


図3.新型コロナウイルスの増殖抑制

※ウイルスsgRNA量：ウイルスが実際に増えているかどうかの指標。数値が高ければ高いほどウイルスが活発な状態を表します。

※各群の「●」は各試料のデータ、「—」は幾何平均値を表しています。

研究助成

本研究はSCARDAの令和5年度 ワクチン・新規モダリティ研究開発事業、「LC-Plasma 経鼻接種による自然免疫メモリー誘導ワクチン開発」（課題番号：JP243fa827030h0101）の支援を受けて実施されました。