

人も牛も健康に！ 乳酸菌が呼吸器感染症の重症化を抑制

～肺胞マクロファージの働きを介してウイルス感染を軽減する可能性を示唆～

ポイント

- ・乳酸菌 HOKKAIDO 株がウイルス性呼吸器感染症の重症化を防ぐことを、マウス実験により証明。
- ・抗ウイルス効果には肺胞マクロファージの働きが関与している可能性を新たに発見。
- ・乳酸菌 HOKKAIDO 株が人や子牛の呼吸器感染症にも有効である可能性を示唆。

概要

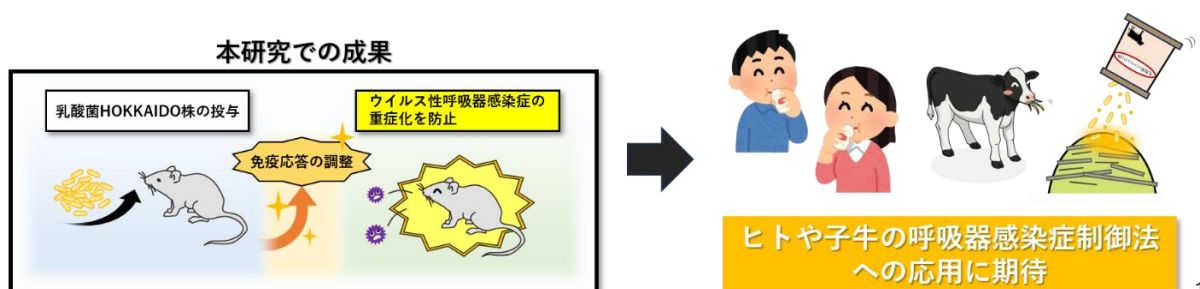
北海道大学大学院獣医学研究院の今内 寛教授、同大学大学院国際感染症学院博士課程の池端麻里氏、同大学 One Health リサーチセンターの岡川朋弘客員准教授らの研究グループは、乳酸菌 HOKKAIDO 株*¹ (*Lactiplantibacillus plantarum* HOKKAIDO 株) がウイルス性呼吸器感染症の重症化を抑制し、さらにその効果には肺胞マクロファージ*²の働きが関与している可能性を、マウス実験により明らかにしました。

子牛は免疫系が未熟であり、下痢症や呼吸器病などの様々な感染症に罹患しやすく、これらは畜産業に大きな経済的損失をもたらしています。これまでに本研究グループは、乳酸菌 HOKKAIDO 株が子牛のウイルス性下痢症の臨床症状を軽減することを明らかにし、さらに同株がウシの免疫細胞を活性化して抗ウイルス性サイトカインの産生を誘導することを *in vitro* で証明してきました。これらの知見から、乳酸菌 HOKKAIDO 株は子牛において下痢症だけではなく、呼吸器感染症に対しても有効である可能性が示唆されました。

そこで本研究では、乳酸菌 HOKKAIDO 株がウイルス性呼吸器感染症に対してどのような作用を示すかを明らかにするため、マウス感染モデルを用いて抗ウイルス効果を詳細に解析しました。その結果、乳酸菌 HOKKAIDO 株を投与したマウスでは、感染後の生存率が向上し、体重減少が抑制されるとともに、肺内ウイルス量が有意に減少していました。また、通常の感染では肺胞マクロファージ数が減少する一方、乳酸菌 HOKKAIDO 株を投与したマウスではその減少が認められず、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の炎症性サイトカインやケモカイン量も低下していました。さらに、肺胞マクロファージを除去すると乳酸菌 HOKKAIDO 株による防御効果が失われたことから、同株の抗ウイルス作用には肺胞マクロファージが重要な役割を担うことが示唆されました。

これらの成果は、乳酸菌 HOKKAIDO 株がウイルス性呼吸器感染症の重症化を防ぐことを示したものであり、ヒトや子牛の呼吸器感染症に対する新たな疾病予防戦略としての応用が期待されます。

なお、本研究成果は 2026 年 9 月 21 日 (月) 公開の *Frontiers in Immunology* 誌にオンライン掲載されました。



【背景】

子牛の感染症は成長に悪影響を及ぼし、時には子牛を死に至らしめることから、畜産業において生産性を低下させる重要な課題となっています。特に、下痢症と呼吸器病は子牛の感染症による主要な死亡原因であり、効果的な予防・治療法の確立が求められています。

プロバイオティクスは、適切な量を摂取したときに宿主に有益な効果をもたらす生きた微生物であり、乳酸菌などを中心に家畜の健康管理への応用が進んでいます。本研究グループはこれまでに、乳酸菌 HOKKAIDO 株がウシロタウイルス感染子牛の下痢症の臨床症状や腸管病変を軽減し (Kayasaki *et al.*, *Vet Microbiol*, 254:108976, 2021)、さらに単球や T 細胞を活性化して、IFN- γ などの抗ウイルス性サイトカイン産生を誘導することが明らかにしてきました (Ikehata *et al.*, *Front Vet Sci*, 10:1145445, 2023)。

近年、腸と肺が互いに影響し合う「腸－肺軸」が注目されており、腸内環境の改善が呼吸器の免疫応答を高める可能性が示されています。ヒトやマウス実験では、いくつかのプロバイオティクスが抗ウイルス免疫応答の活性化や炎症反応の調整を通じて、ウイルス性呼吸器感染症の症状を軽減することが報告されています (Shahbazi *et al.*, *Molecules*, 25:4891, 2020)。また、ウシにおいてもプロバイオティクスの給与が呼吸器病の発生率を低減することが示されており (Moccelin *et al.*, *Anim Prod Sci*, 65:AN25161, 2025)、プロバイオティクスはウシの呼吸器病予防の新たな選択肢として期待されています。

乳酸菌 HOKKAIDO 株はウシの免疫細胞を活性化し、抗ウイルス性サイトカイン産生を誘導することから、様々なウシ感染症に対して有効である可能性が示唆されています。しかし、ウイルス性呼吸器感染症に対してどのような防御効果を示すのか、また肺の免疫応答にどのような影響を与えるのかは、これまで十分に解明されていませんでした。

そこで本研究では、乳酸菌 HOKKAIDO 株がウイルス性呼吸器感染症に対して防御効果を発揮するかどうか、そしてその免疫学的メカニズムを明らかにするために、マウス感染モデルを用いて検証しました。

【研究手法】

DBA/2 マウスに対して乳酸菌 HOKKAIDO 株を 7 日間経口投与した後、急性呼吸器感染症を引き起こすセンドライウイルス (SeV) を鼻腔内接種し、感染を誘導しました。DBA/2 マウスは、SeV に高い感受性を示すことが知られている系統です。まず、乳酸菌 HOKKAIDO 株投与が全身免疫応答に及ぼす影響を評価するため、投与 7 日後に脾臓を回収し、脾臓重量、白血球数、サイトカイン発現量を測定しました。続いて、SeV 感染後 14 日間にわたり生存率及び体重変化を評価しました。この期間中、乳酸菌 HOKKAIDO 株は毎日投与しました。さらに、SeV 感染 7 日後に肺を回収し、肺中ウイルス量及び各種免疫細胞数を測定しました。また、気管支肺胞洗浄液 (BALF) を採取し、炎症性サイトカインやケモカインの産生量を解析しました。加えて、SeV 感染 3 日後に盲腸便を回収し、腸内細菌叢解析を実施しました。最後に、肺胞マクロファージ除去試験を行い、除去によって乳酸菌 HOKKAIDO 株の防御効果がどのように変化するかを、生存率及び体重変化を指標として評価しました。

【研究成果】

乳酸菌 HOKKAIDO 株を 7 日間投与したマウスでは、脾臓の相対重量が増加し、白血球数も有意に増加していました。また、IFN- γ や TNF- α といった抗ウイルス性サイトカインの発現が上昇しており、同株が全身の免疫応答を高めることが示されました。さらに、SeV 感染後 14 日間の観察では、

乳酸菌 HOKKAIDO 株投与マウスでは生存率が高く、体重の回復も早いことが確認されました(図 1)。感染 7 日後の肺解析では、乳酸菌 HOKKAIDO 株投与マウスにおいて肺中ウイルス量が有意に低下していました。特に、感染により減少する肺胞マクロファージが乳酸菌 HOKKAIDO 株投与マウスでは維持されており、ウイルス量との間に負の相関が認められました。これらの結果から、肺胞マクロファージが防御効果の重要な役割を担うことが示唆されました。また、BALF 中の炎症性サイトカイン及びケモカインは、乳酸菌 HOKKAIDO 株投与マウスで有意に低下しており、肺の炎症反応が抑制されていました。さらに、感染 3 日後の盲腸便解析では、乳酸菌 HOKKAIDO 株投与マウスで特定の細菌群の相対量の変化し、腸内細菌の多様性が増加していました。最後に、肺胞マクロファージを除去すると、乳酸菌 HOKKAIDO 株投与による生存率の改善効果が大きく減弱し(図 2)、体重回復も同様に抑制されました。このことから、肺胞マクロファージがウイルス感染防御に不可欠であり、乳酸菌 HOKKAIDO 株がその働きを支える可能性が示唆されました。

【今後への期待】

本研究により、乳酸菌 HOKKAIDO 株は、全身及び肺局所の免疫応答を調節し、特に肺胞マクロファージの働きを維持することで、ウイルス性呼吸器感染症の重症化を抑制することが明らかになりました(図 3)。また、これまでに乳酸菌 HOKKAIDO 株は子牛のウイルス性下痢症の臨床症状を軽減することが示されており、本研究は同株が呼吸器感染症に対しても有効である可能性を示す新たな知見となりました。

今後は、乳酸菌 HOKKAIDO 株が呼吸器感染症に対して示す抗ウイルス効果の詳細なメカニズムをさらに解明するとともに、乳酸菌 HOKKAIDO 株の給与が子牛のウイルス性呼吸器感染症に対してどのような予防・治療効果をもたらすかについて、実証的な検証を進めていきたいと考えています。また、同様の作用がヒトの呼吸器感染症にも有効であるかを検証し、将来的な応用可能性を視野に入れて研究を展開していきたいと考えています。

【謝辞】

本研究は、日本中央競馬会特別振興資金助成事業、農林水産省委託事業「農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業」(26058BC)、生物系特定産業技術研究支援センターによる地域戦略プロジェクト及びオープンイノベーション研究・実用化推進事業(16817557)、文部科学省科学研究費助成事業(JP19KK0172、JP22K19232、JP23K23768、JP23KK0124、JP24KJ0302)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業 ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群北海道シナジーキャンパス(北海道大学ワクチン研究開発拠点))、北海道大学大学院獣医学研究院臨床研究推進研究費の支援の下で行われました。

論文情報

論文名 *Lactiplantibacillus plantarum* HOKKAIDO strain drives alveolar macrophage-dependent antiviral protection against respiratory infection (乳酸菌 *Lactiplantibacillus plantarum* HOKKAIDO 株は、肺胞マクロファージの働きを介して呼吸器感染症に対する抗ウイルス効果を誘導する)

著者名 池端麻里¹、岡川朋弘^{2,3}、中村隼人¹、井上真帆¹、森松正美⁴、吉松組子^{3,5}、塚原隆充⁶、阿部健太郎⁷、本間 満⁷、前川直也⁴、鈴木定彦⁸、村田史郎^{4,9}、大橋和彦⁴、今内 覚^{3,4,8,9} (¹北海道大学大学院国際感染症学院、²株式会社ファスマック、³北海道大学 One Health リサーチセンター、⁴北海道大学大学院獣医学研究院、⁵北海道大学遺伝子病制御研究所附属動物実験施設、⁶株式会社栄養・病理学研究所、⁷雪印種苗株式会社、⁸北海道大学総合イノベーション創発機構ワクチン研究開発拠点、⁹北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所)

雑誌名 Frontiers in Immunology (免疫学の専門誌)

D O I 10.3389/fimmu.2026.1929200

公表日 2026 年 9 月 21 日 (月) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院獣医学研究院 教授 今内 覚 (こんないさとる)

T E L 011-706-5216 F A X 011-706-5217 メール konnai@vetmed.hokudai.ac.jp

U R L <https://lab-inf.vetmed.hokudai.ac.jp/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

株式会社栄養・病理学研究所 (〒610-0231 京都府綴喜郡宇治田原町立川間谷 11-1)

T E L 0774-99-7331 F A X 0774-99-7332 メール info@kyoto-inp.co.jp

雪印種苗株式会社総務課 (〒004-8531 札幌市厚別区上野幌 1 条 5 丁目 1 番 8 号)

T E L 011-891-5678 F A X 011-891-5920 メール Takayuki.Matsunaga@snowseed.co.jp

【参考図】

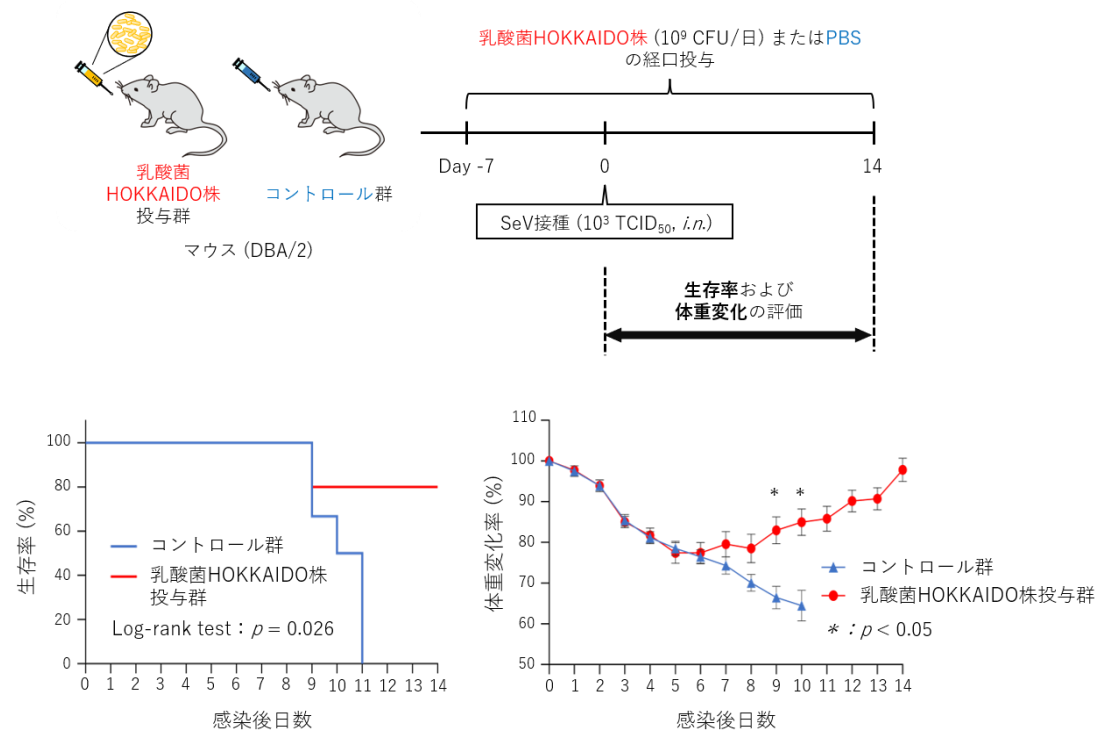


図 1. 乳酸菌 HOKKAIDO 株投与による SeV 感染後の生存率向上及び体重減少からの早期回復

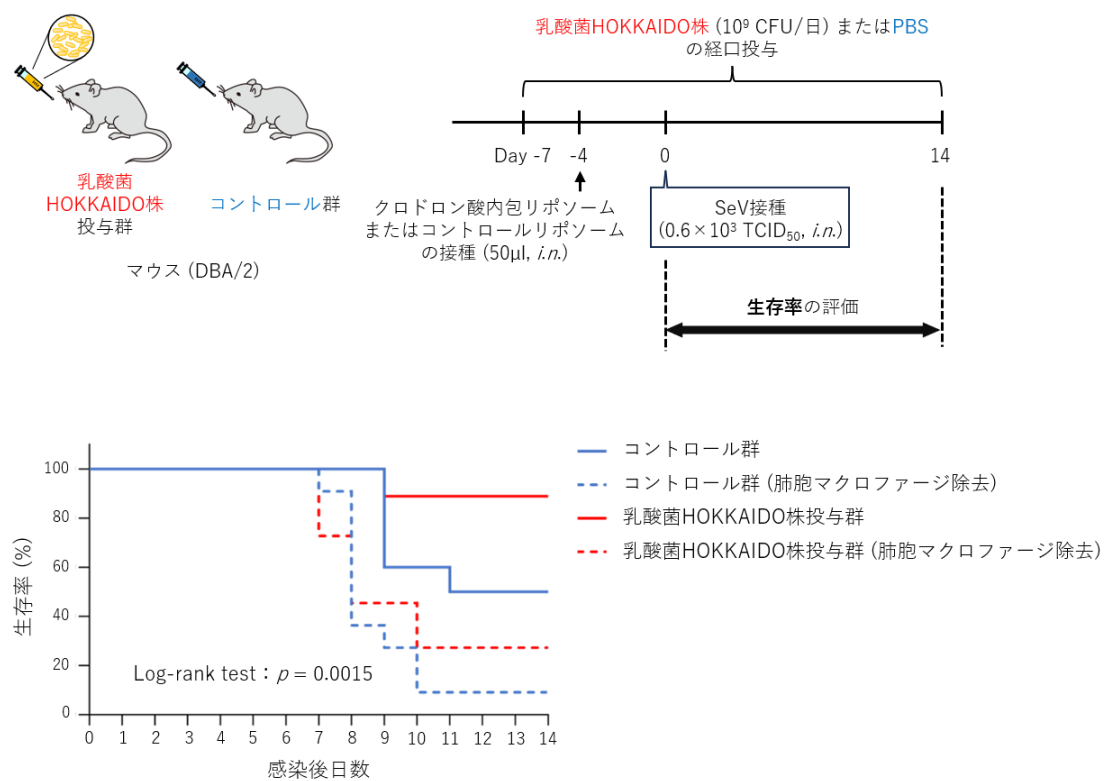


図 2. 肺胞マクロファージ除去による乳酸菌 HOKKAIDO 株の防御効果の低減

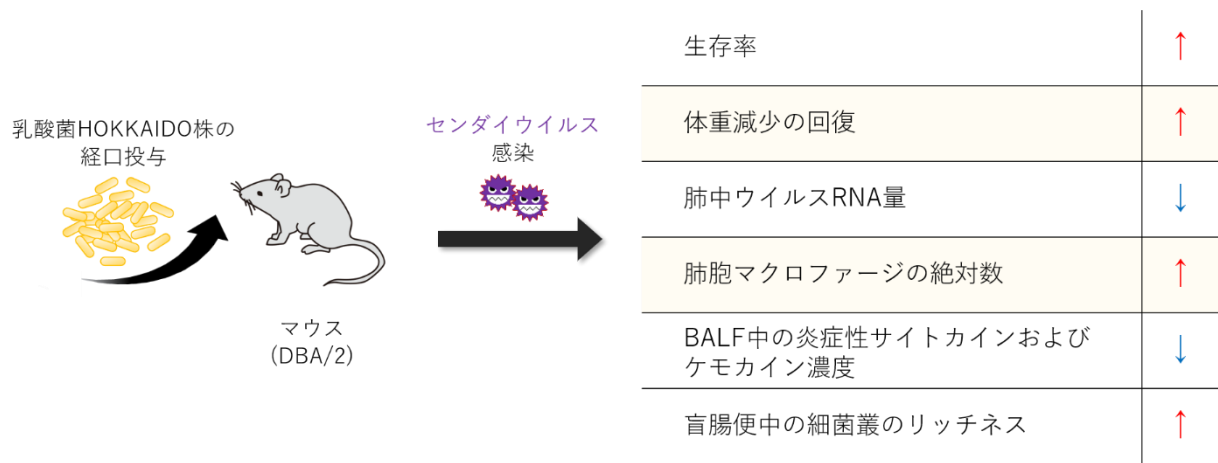


図 3. 乳酸菌 HOKKAIDO 株のウイルス性呼吸器感染症に対する効果

【用語解説】

- *1 乳酸菌 HOKKAIDO 株 … 北海道の漬物から単離された乳酸菌で、プロバイオティクスとして注目されている乳酸菌。ヒトでは、樹状細胞株から様々なサイトカインの産生を誘導することが報告されており、ヒトの免疫機能を改善する効果が期待されている。
- *2 肺胞マクロファージ … 肺胞に常在する免疫細胞。病原体の排除や炎症制御を通じて呼吸器の恒常性維持に重要な役割を果たす。SeV は、マクロファージが本来もつ抗ウイルス作用を弱めることで、感染の重症化を促進することが報告されている。