

2018.03.16
新潟

総括安全衛生管理者研修会

からだを守る免疫の話 ～NK細胞と乳酸菌～

順天堂大学 大学院医学研究科
研究基盤センター 細胞機能研究室
竹田 和由

本発表における利益相反の開示

本発表に関連して、開示すべき利益相反の関係にある企業・団体等について、以下に示すとおりです。

株式会社 ヤクルト 本社
株式会社 明治

免疫

免疫学は、基礎医学の中で難しいとされる科目の1つ

特定の臓器で起こるものではない

微生物学やウイルス学と異なり対象が反応

目に見えにくい → イメージが沸かない → 分かりにくい

盛んに研究され、次々と新しい発見

日本の免疫研究は世界のトップレベル

医療関係者に避けられ、一般の人がよく使う”免疫”

2つの免疫

免疫を上げて病気を防ぐ

NK細胞

免疫？ = 疫(病気)を免れる = 病気にかからない

= リンパ球が異物(自分では無いもの)を排除する反応

ウイルス、細菌、寄生虫 ≡ 病原体

敵か味方か見分けられない → 臓器移植時の臓器を拒絶

癌 = 自分の細胞からできる勝手に増える”狂った”細胞

“狂った”印が癌細胞に出て、これを免疫が認識し攻撃

免疫は病気を防ぐ・治すためではなく、
異物や変な自分を排除するためにあり、
その結果、病気が治ってしまっている

免疫を上げてても健康状態は良くならない。
健康を害さなくなるだけ。

免疫が、正常な(普通の)自分を間違って攻撃したら？

自己免疫疾患（膠原病） リウマチ、等

免疫が、無視した方がよい異物を間違って攻撃したら？

アレルギー、花粉症、アトピー

いくつかの原因不明の難治性疾患は、免疫の異常か？

免疫に間違いが起きると、治りにくい病気になる

「運動や良い生活習慣で免疫を上げる」

「ワクチン接種で免疫をつけて、インフルエンザを予防」

「免疫が下がると、風邪をひきやすい」

~~「免疫が下がると、関節が痛くなる」~~

関節が痛い？ → 軟骨ができた？ コラーゲン減少？

これらには免疫は直接関係しない

→ リウマチ = 自己免疫疾患

「免疫が上がり過ぎたので関節が痛い」？

~~「免疫を上げて熱中症を防ぐ」~~

熱中症は高温が原因で起こる症状の総称

熱中症で免疫は下がるが、免疫を上げてても熱中症を防げない

「運動や良い生活習慣で免疫を上げる」 1

「ワクチン接種で免疫をつけて、インフルエンザを予防」 2

「免疫が下がると、風邪をひきやすい」 1 + 2

免疫 = 2つの性格の異なる免疫の合計 = 1 + 2

1: 自然免疫

速い

安い

そこそこ うまい

2: 獲得免疫

遅い

高い

うまい

1: 自然免疫

速い

最初に会った相手でも
素速く反応
(生まれながらに持っている
natural : 自然 → 天然)

2: 獲得免疫

遅い

生まれながらにあるけれど、
最初に会った相手には
すぐに反応できない

学習して記憶する (獲得する)

2度目には素速く強く反応

予防接種(ワクチン)で
活性化するのは、こっち

1: 自然免疫

安い

2: 獲得免疫

高い

活性化するのに

いろいろなものに影響される
(わりと不安定)

安定

生活習慣の改善

食習慣の改善

ワクチン

病気になりにくい

物忘れが起きない限り
その病気には2度とならない

1: 自然免疫

そこそこうまい

ちょっとは敵を見極めている

1つの細胞が、いろいろな敵に
(便利屋さんの集団)

病気を完全に防げない・治せない

2: 獲得免疫

うまい

厳密に敵を見極めている

1つの細胞は、1つの敵に
(専門家の集団)

完全に防げる・治せる

厳密な教育・制御を受けている

間違って過剰に反応すると
自己免疫疾患や花粉症

速い、安い、そこそこうまい

1: 自然免疫



マクロファージ

食べる



NK細胞

殺す

遅い、高い、うまい

2: 獲得免疫



T細胞

助ける



殺す



B細胞

抗体を作る

最前線部隊

戦闘部隊本部

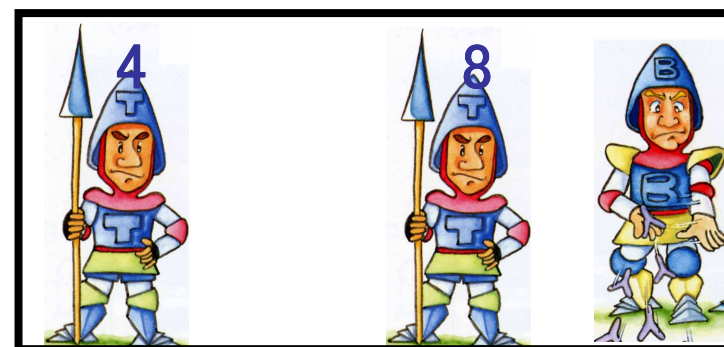
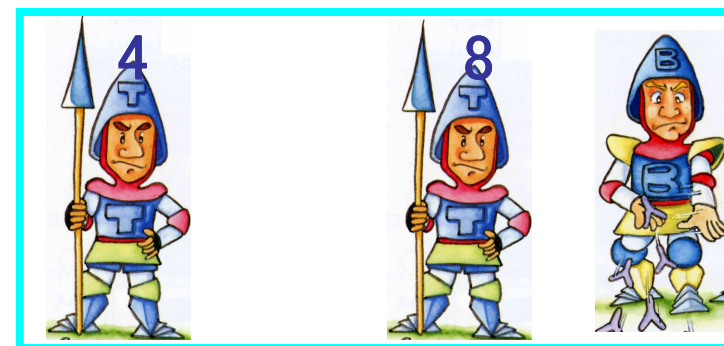
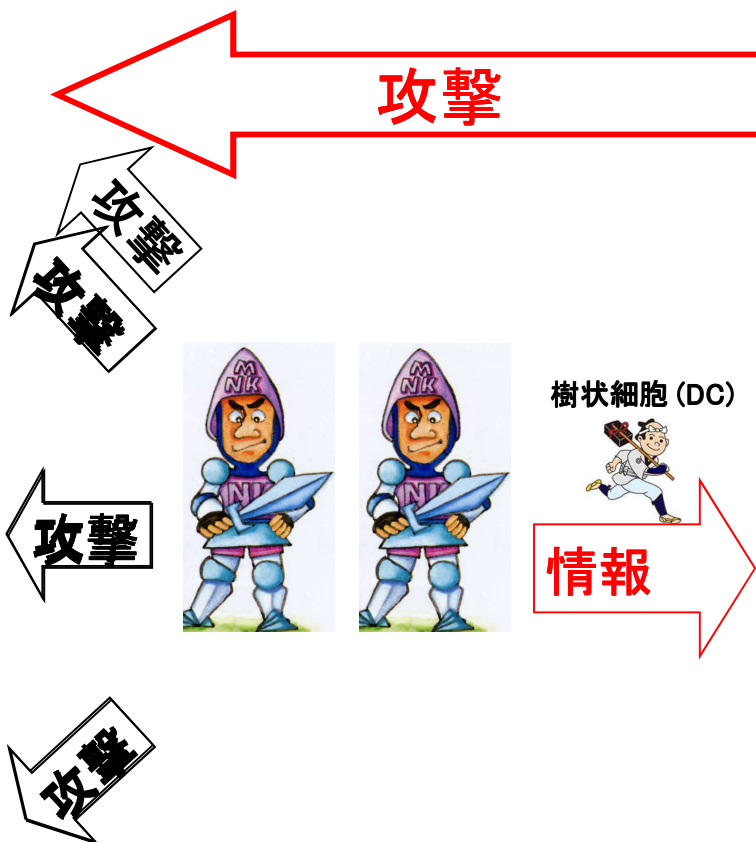
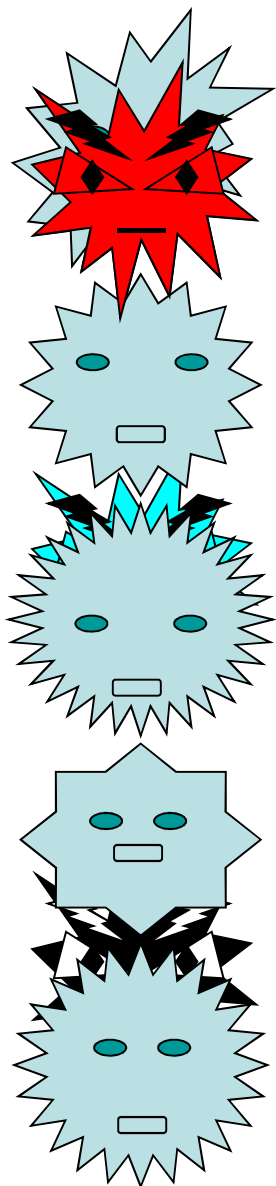
最前線の兵隊は戦いながら本部に敵の情報を伝え、
本部はこの情報を分析し、最良の対策を練り、戦う

2度目の来襲時には、戦闘部隊本部が素速く反応し撃退する

異物

自然免疫

獲得免疫



異物

自然免疫

獲得免疫



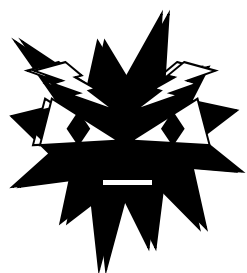
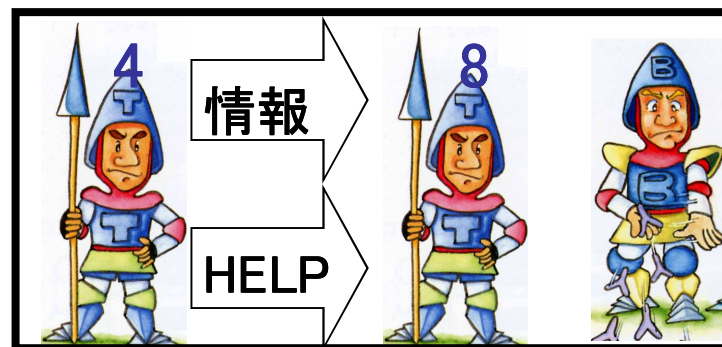
CD8TやB細胞が活性化
即、強烈な攻撃



樹状細胞(DC)



情報



攻撃

攻撃

CD8TやB細胞が活性化
即、強烈な攻撃

攻撃

情報

HELP

自然免疫と獲得免疫の連携プレーで病気を防ぐ、治す



細菌

ウイルス

癌細胞

免疫を上げて病気を防ごう！

自然免疫をあげる

手頃に活性化可能

病気になりにくい

いろいろな病気になりにくい、治りやすい

獲得免疫をあげる

活性化にはお金がかかる

病気にならない＝効果絶大

活性化には危険が伴うことも

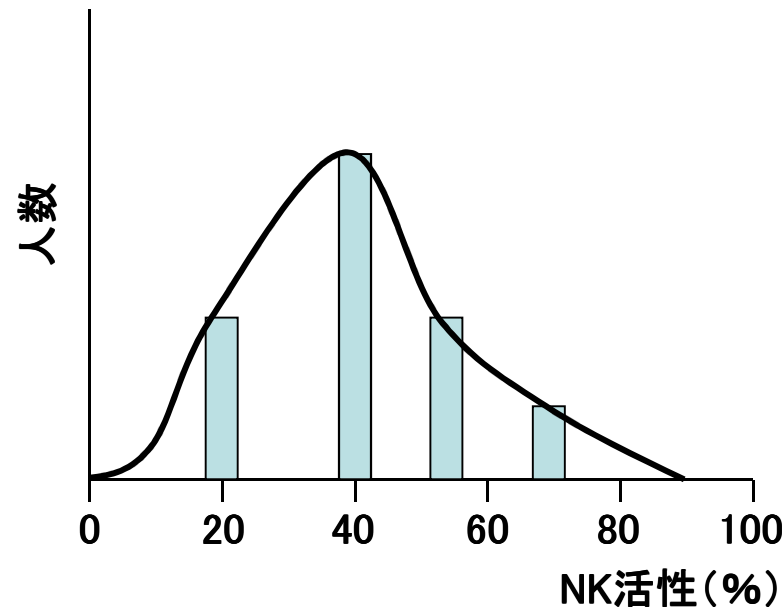
危険性の高い病気がある時だけ、病院でワクチンにより活性化し、その病気を防ぐ

生活の中で自然免疫を上げて病気を防ごう！

免疫とよく一緒に聞くNK細胞は、自然免疫の代表戦士

NK細胞: natural killer 細胞: 生まれながらの殺し屋
初対面でも悪い奴(自分でないもの)を殺す自然免疫

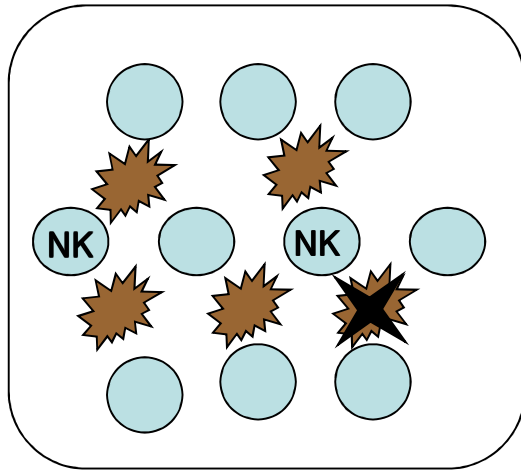
生まれも育ちも明らかにされてはいない
他のリンパ球と存在している場所が違う



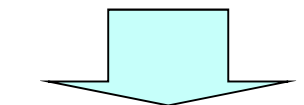
NK細胞の活性(NK活性、NK細胞活性)って？

4時間内にNK細胞が癌細胞を殺す能力を評価する

NK細胞 20%



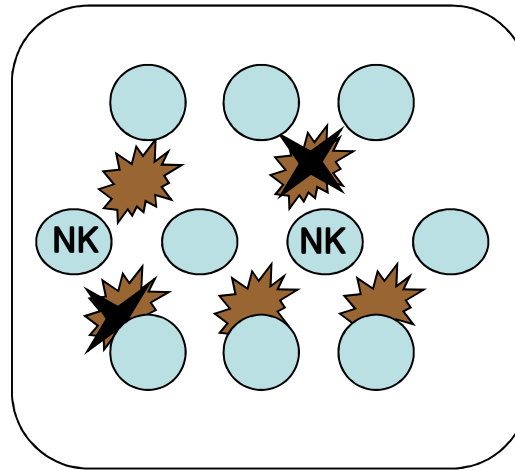
5個中1個の癌細胞を殺す



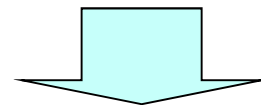
NK活性 20%

弱い・低い

NK細胞 20%

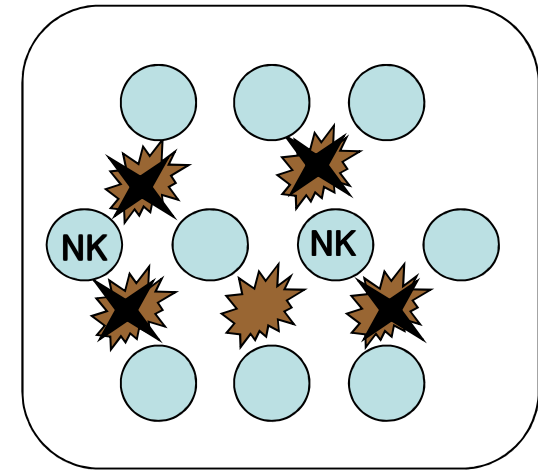


5個中2個の癌細胞を殺す

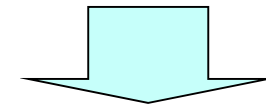


NK活性 40%

NK細胞 20%



5個中4個の癌細胞を殺す



NK活性 80%

強い・高い

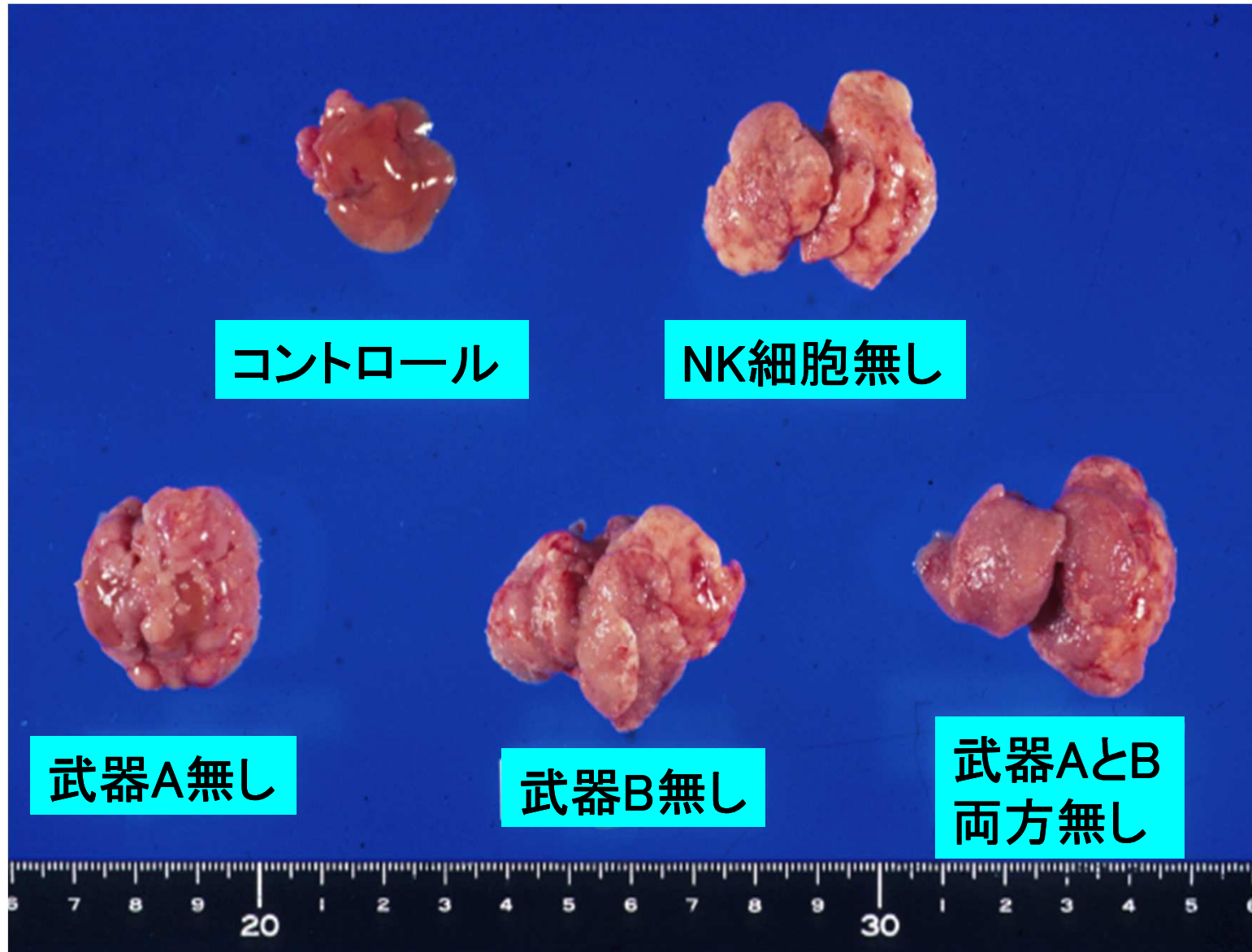
NK細胞が無い or NK活性が低いと、どうなるの？

- NK細胞が無いだけで、重篤なヘルペスウイルス感染を繰り返す
- NK活性の低い人は、風邪にかかりやすく、治りにくい
- NK活性の低い人は、感染症での死亡率が高い
- 疫学的調査で、NK活性の低い人は癌になるリスクが高い

NK細胞がダメだと、癌や感染症になりやすい

NK細胞は病気の予防に大事な免疫細胞

NK細胞が無い or NK細胞の武器が無いと癌が転移



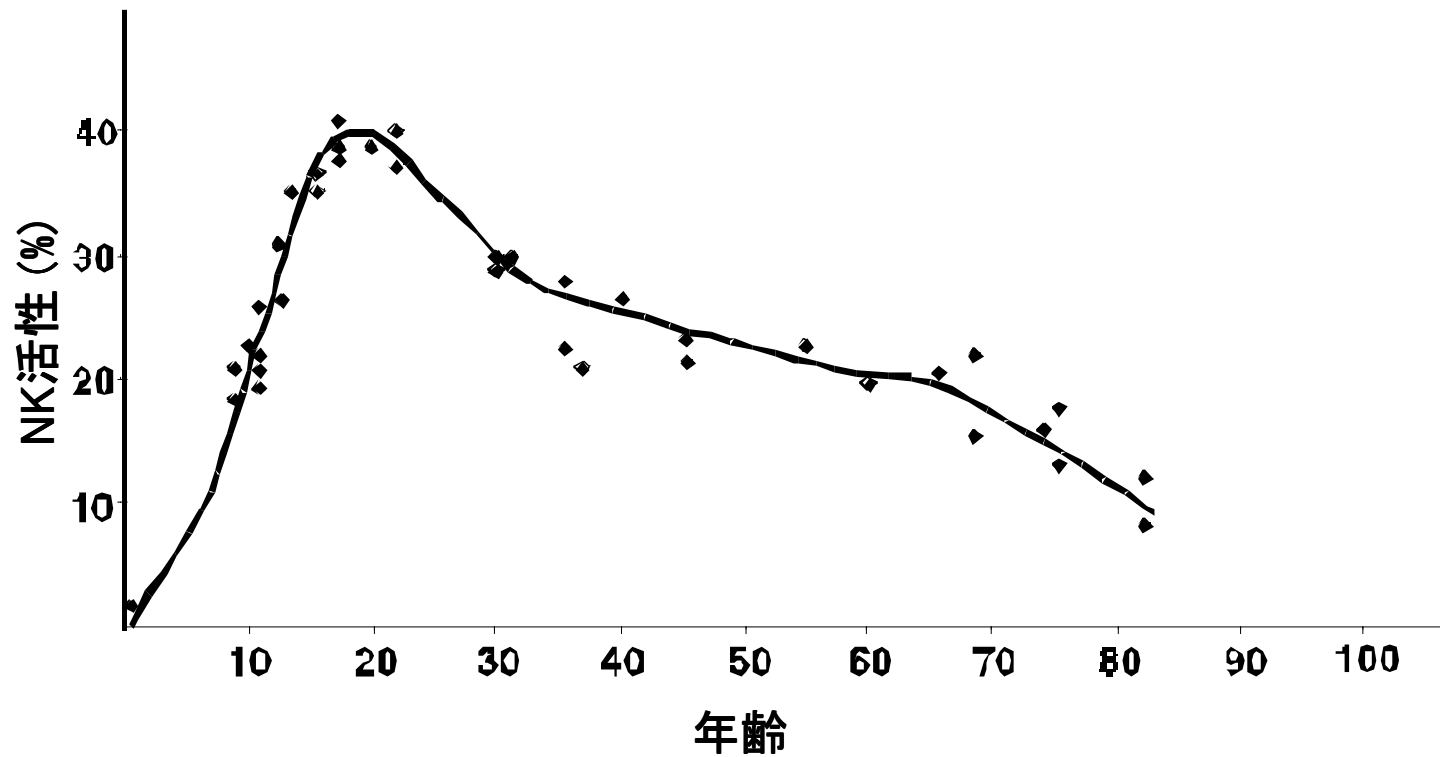
NK細胞の数や活性の低下



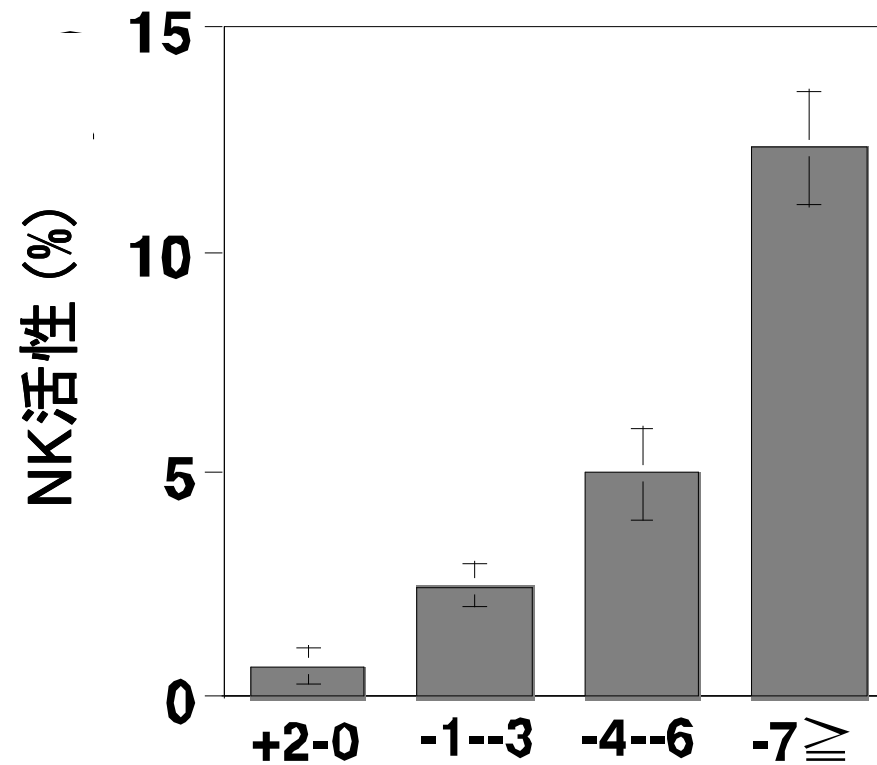
癌、感染症のリスクがあがる

NK細胞は自然免疫なので、
いろいろなものに影響されるはず？

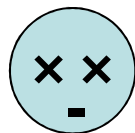
年をとるとNK活性が落ちる



ストレスがかかるとNK活性が落ちる



ストレス スコア



老化、ストレス、飲み過ぎ、喫煙
不規則な生活
過密、孤独、入院、死別、絶望
精神的ストレスを伴う生活の変化



NK活性が低下

NK活性を上げて(下げないようにして)、
癌や感染症を防ぐ

免疫をあげて病気を防ぎ、健康な生活を！

= 自然免疫をあげて病気を防ぎ、健康な生活を！

= NK活性をあげて病気を防ぎ、健康な生活を！

生活習慣の改善

落とす効果は出やすいが
上げる効果は弱い

規則正しい生活

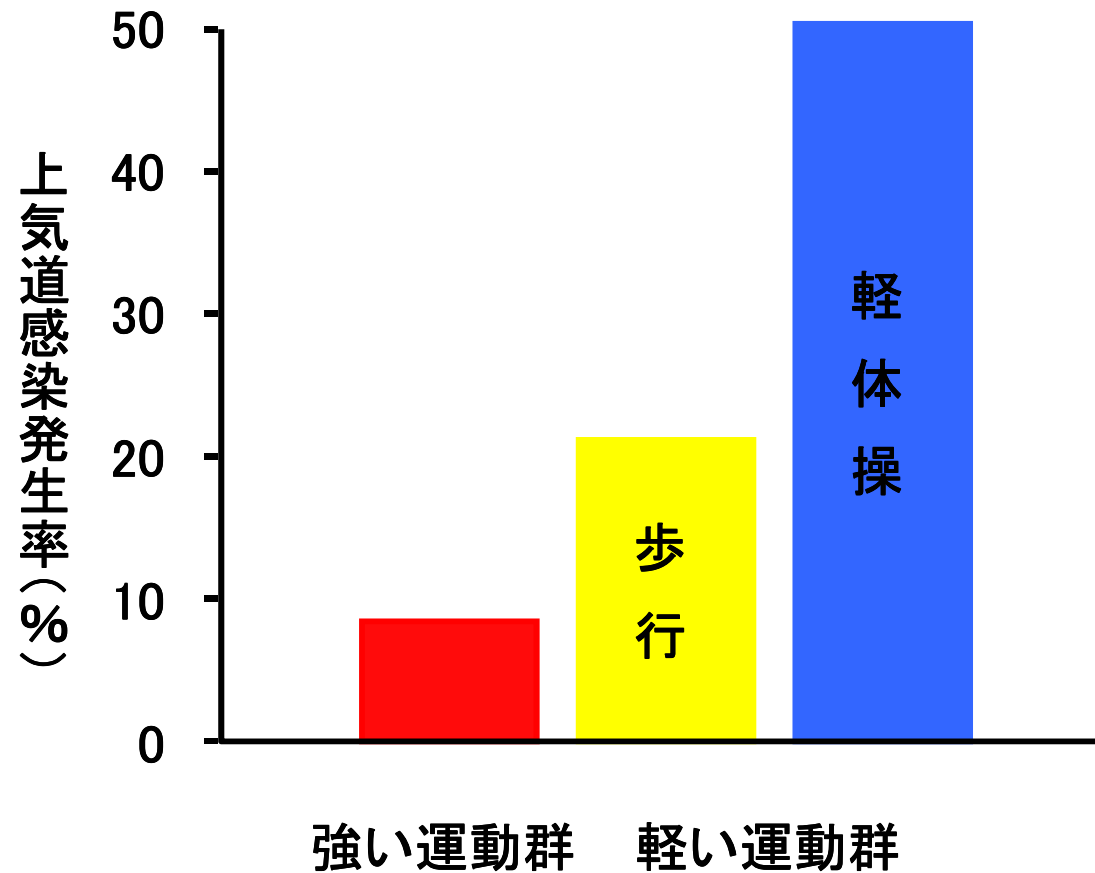
寝る時の服装、etc

生活ペースを安定に保って、NK活性を下げない

運動

食生活の改善

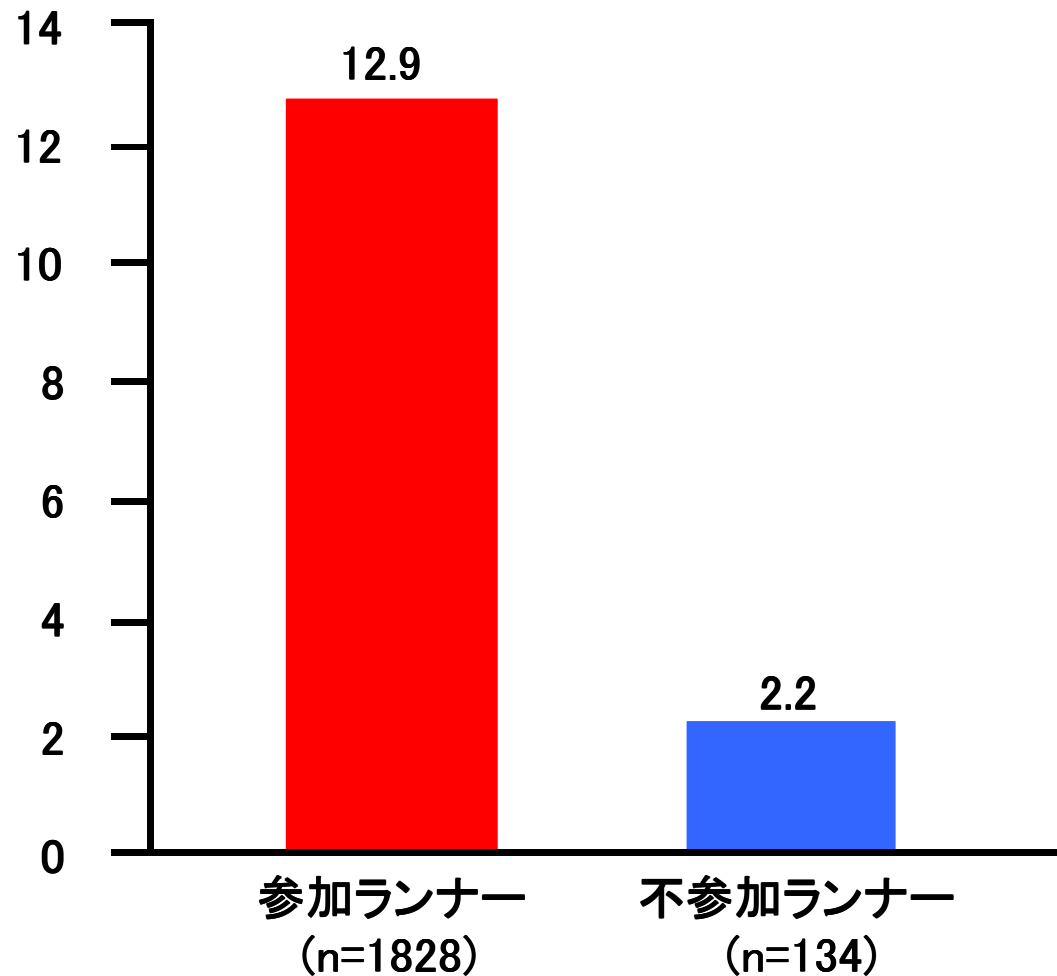
運動が強いほど上気道感染を予防



(Nieman et al., 1993)

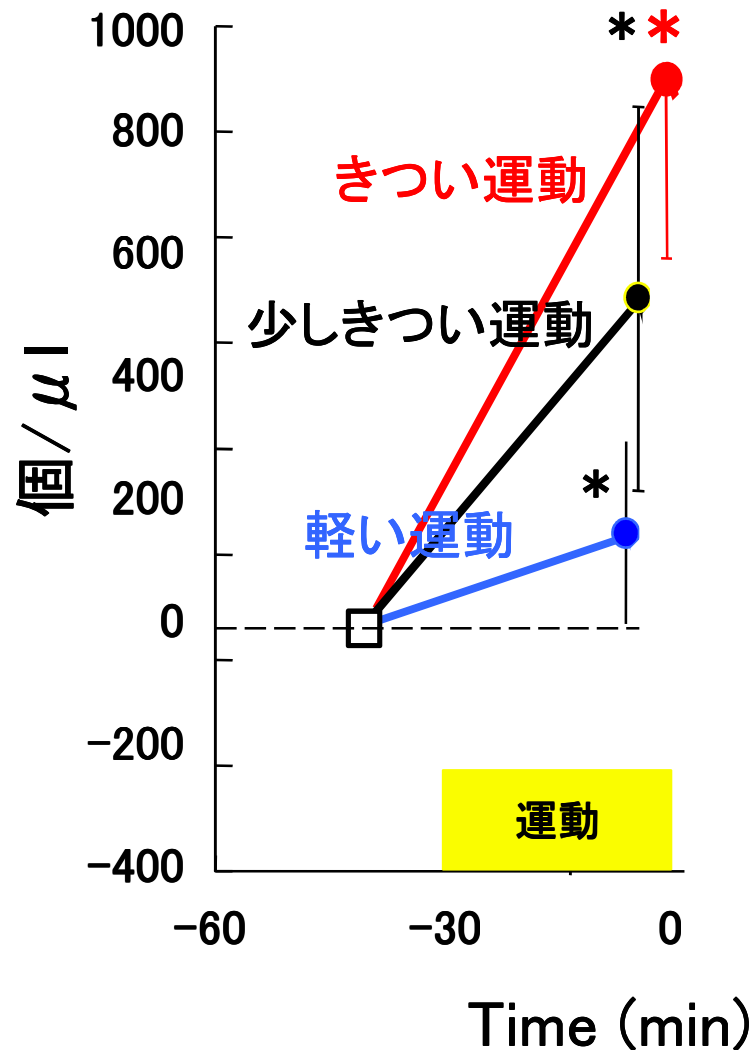
マラソンで上気道感染が増える

マラソン後の上気道感染罹患率(%)



(Nieman, J.Appl.Physiol., 1997)

NK細胞の数や活性が運動で変化する



筋肉に乳酸が貯まる
心拍数が同じでも
呼吸を止めて(無酸素)

~~高いNK活性を維持するには、激しい運動を一瞬も休まない！~~

高いNK活性を維持するには、激しい運動をしてはいけない！

免疫を上げるためには、
体力増進やダイエット目的の運動よりも軽い運動
心拍数100程度の運動
話しながら または 笑いながらできる程度の運動
習慣的に続ければNK活性を上がりそう

言うのは簡単。でも、実際にはとても難しい

リハビリはNK活性をあげるためではないので、頑張って！

強い運動は免疫（NK活性）を落とすので、
感染症にかかり易くなる

強い身体を作るはずの運動は健康に良くないのか？

生理的効果（代謝向上、体力向上、生活習慣病予防 etc）

社会的効果（地域社会との関係を作る etc）

精神的効果（健康的生活習慣を作る、ストレス発散 etc）

運動は身体機能を向上させ健康状態を上げ、
免疫は健康状態を下げないように下支えする

心地好いと感じる程度の運動を、
無理なく習慣的に続け（週に2～3回程度で充分）
健康増進しながら、免疫を徐々に上げていく

なぜ、運動で1度上がったNK活性が、
すぐに激しく下がるのか？

心臓がバクバクするのは、強いストレスだから

過度なストレスはNK活性の天敵

寂しい、悲しい、つらい、暗い気分 → NK活性を下げ
楽しい、うれしい、明るい気持ち → NK活性を上げる

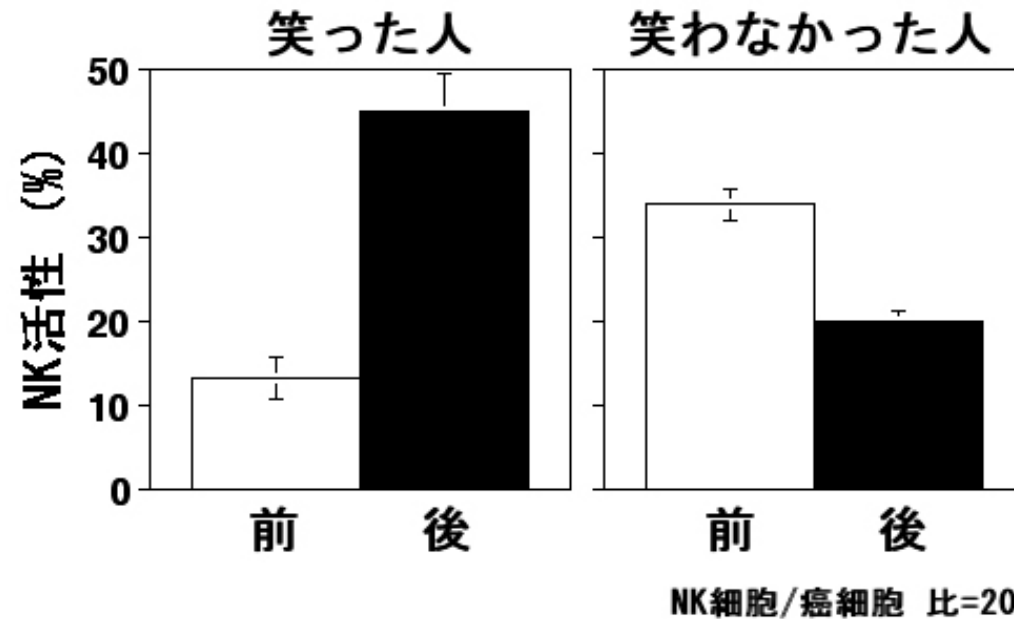
現代社会は、ストレス過度な状態になっている。

ストレスがかかるとNK活性が落ちる？

全くストレスの無い状態は、NK活性を下げる

適度なストレスこそが、NK活性を上げる

笑い



笑いを顔の筋肉の動き or 脳の活性化で評価すると、NK活性に変化はない

笑い = ストレスの発散 + 適度な運動

楽しい 腹筋等を使う
脳に快感 全身運動

作り笑顔では、NK活性は上がらない

食の改善で NK活性を上げる

体に良いものを多く食べ、悪いものを減らす

ある種の生きた細菌や菌体の接種は、
健康を増進し、多くの疾患へのリスクを減らす

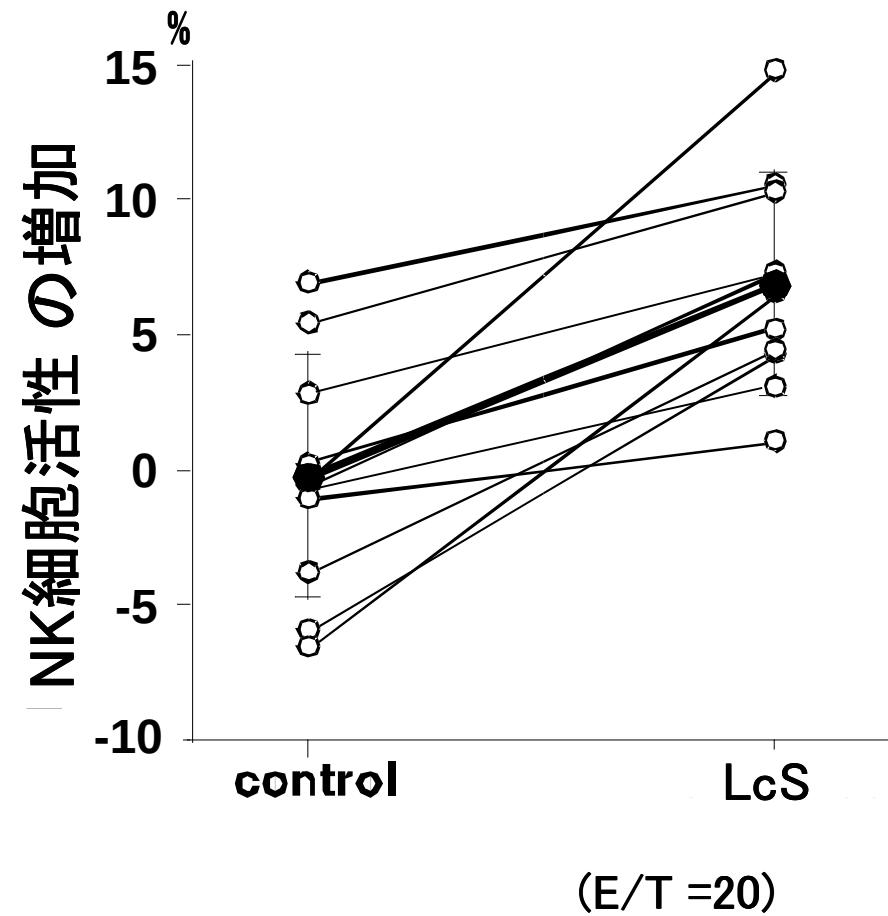
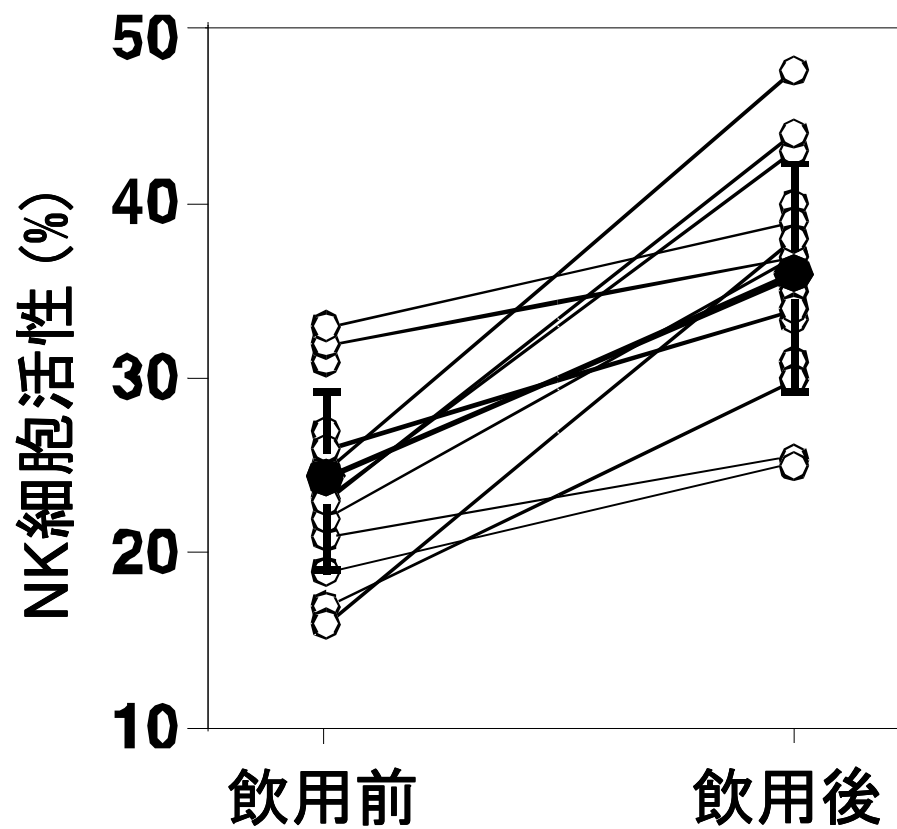
ヨーグルト、納豆、椎茸、、、、、、

プロバイオティクス

生きた微生物で適当量の摂取により健康に良い効果
(FAO/WHO 2001)

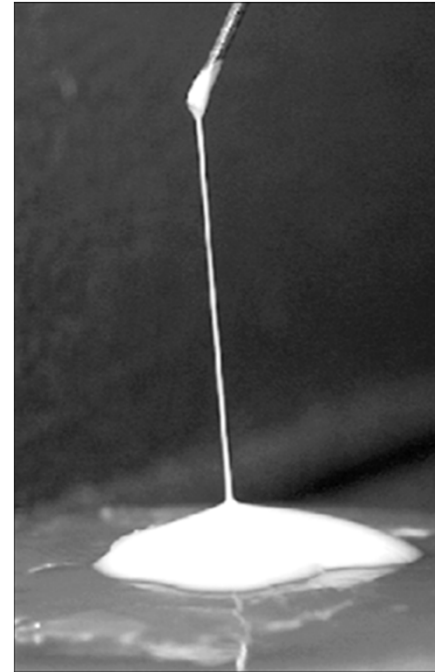
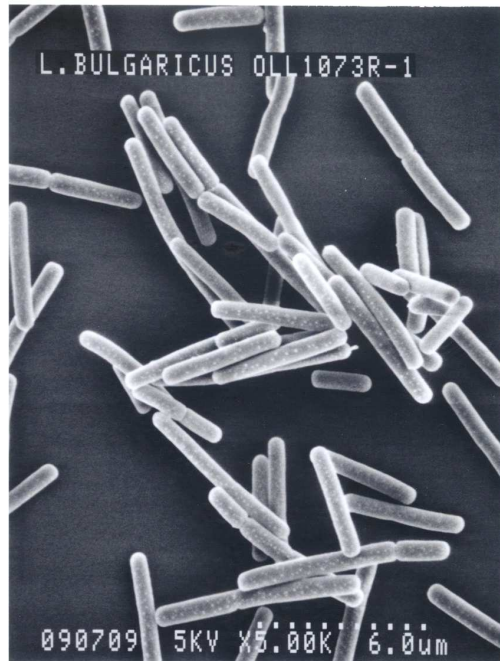
乳酸菌にNK活性をあげる効果があるのでは？

LcSの飲用でNK活性が上がる!



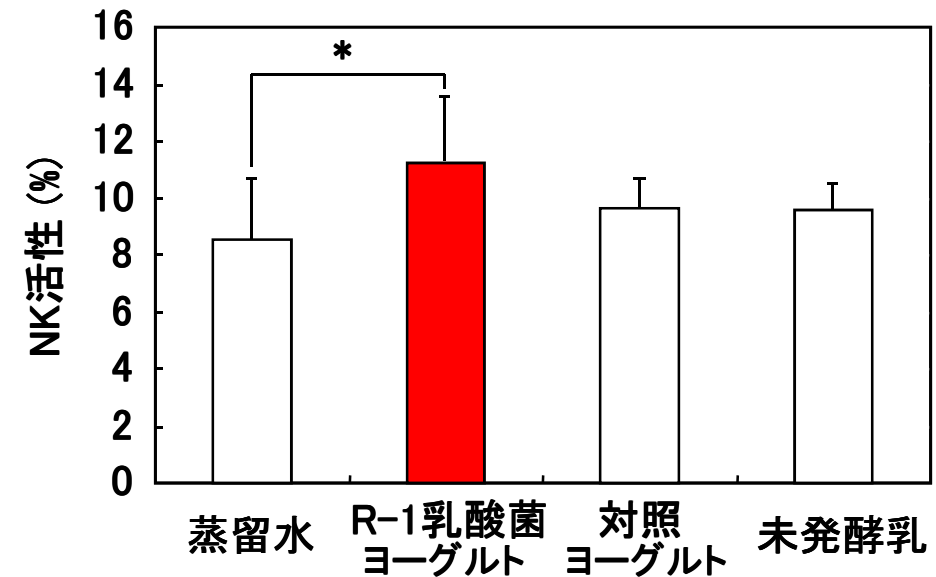
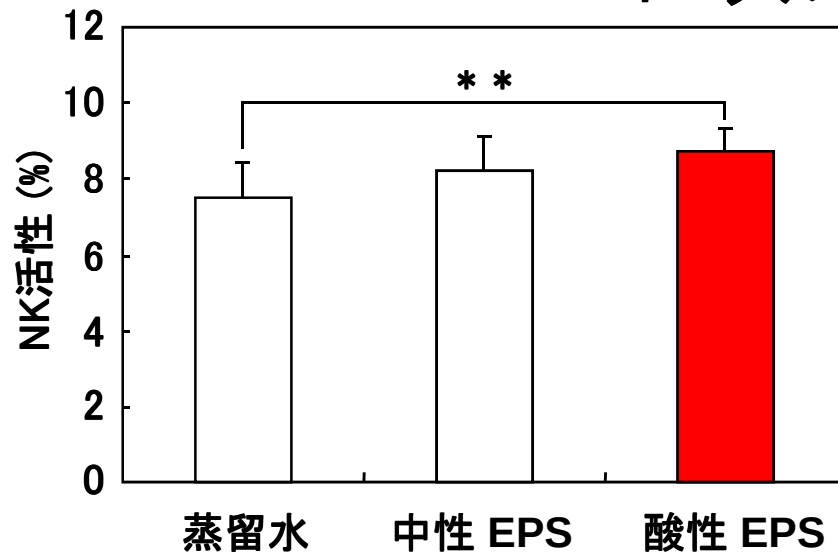
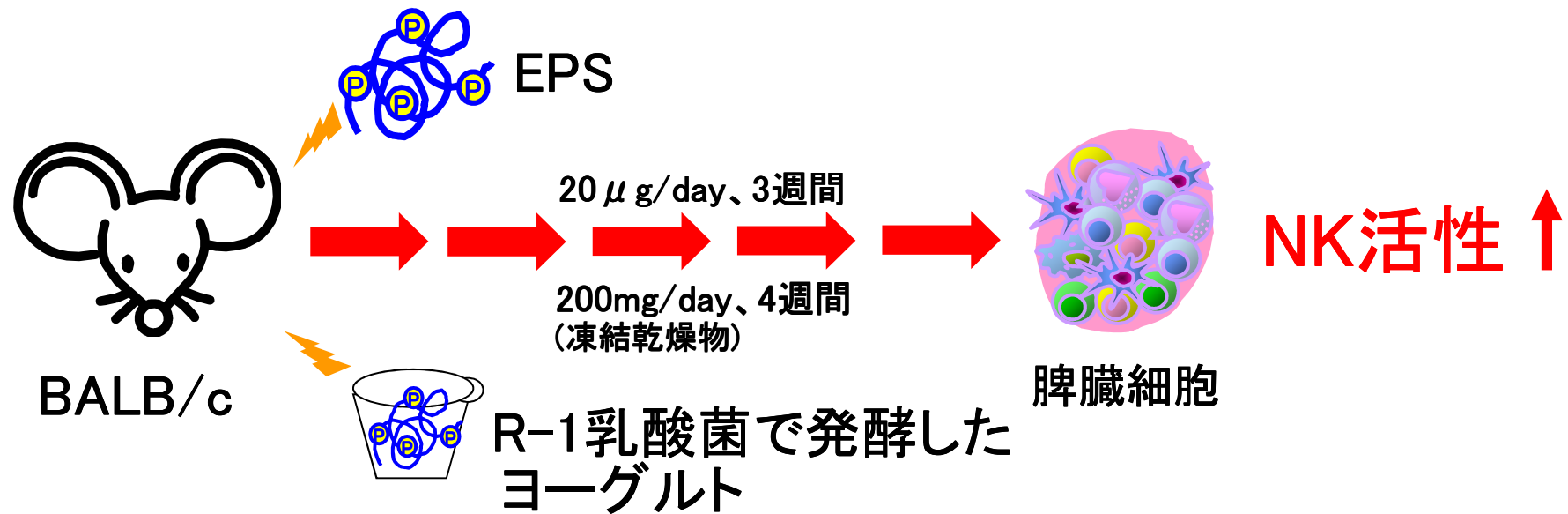
1073R-1 乳酸菌 (R-1 乳酸菌) とは

Lactobacillus delbrueckii ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1



1. ヨーグルトをつくるために使用されるブルガリア菌
2. 菌体外多糖 (Exopolysaccharide: EPS) を大量に産生する
3. 産生EPSは免疫賦活作用を有する

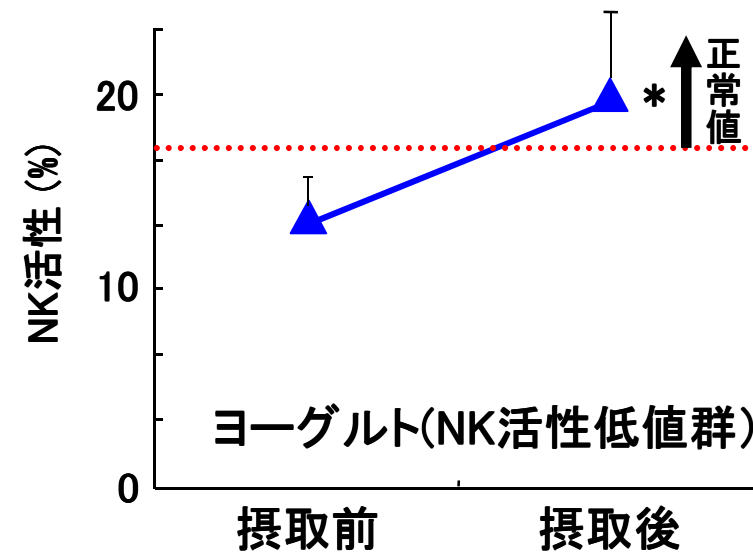
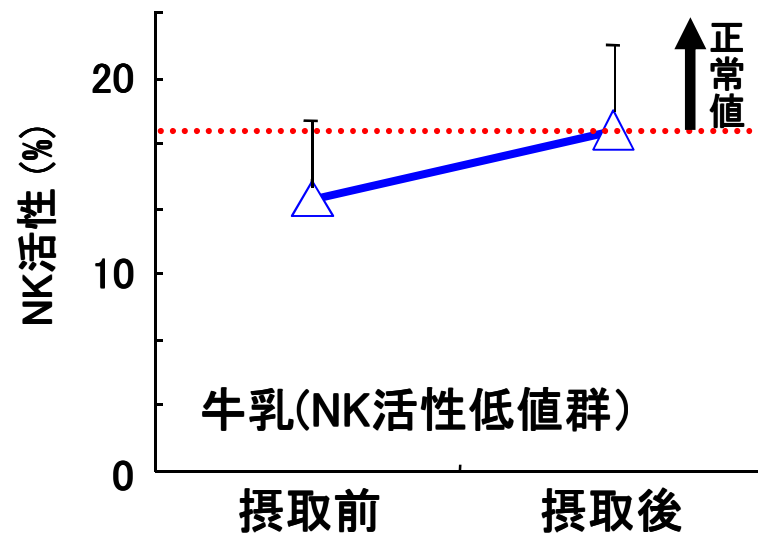
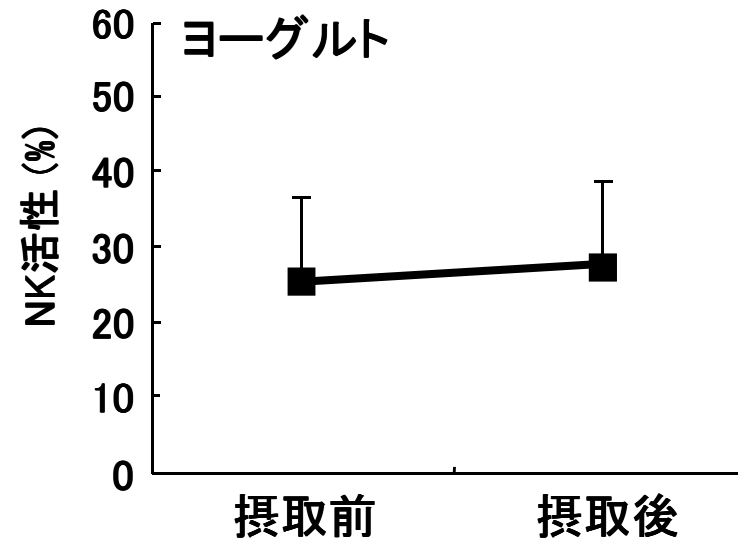
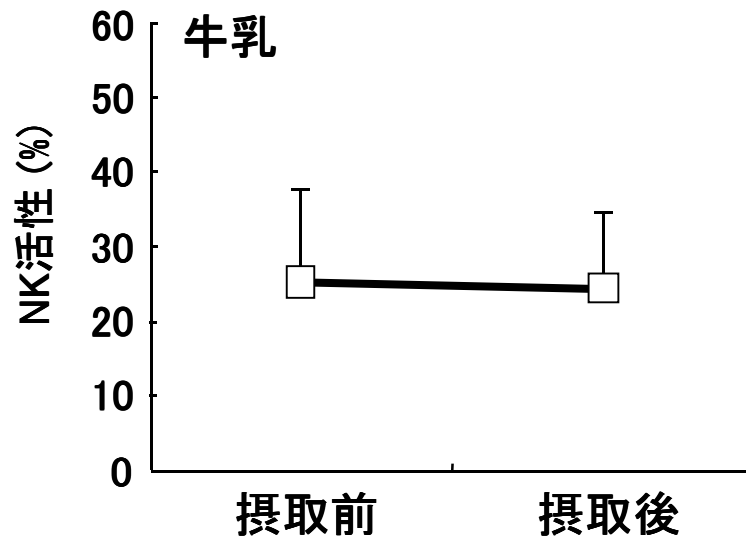
1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルトのNK活性上昇効果



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, by Tukey-Kramer

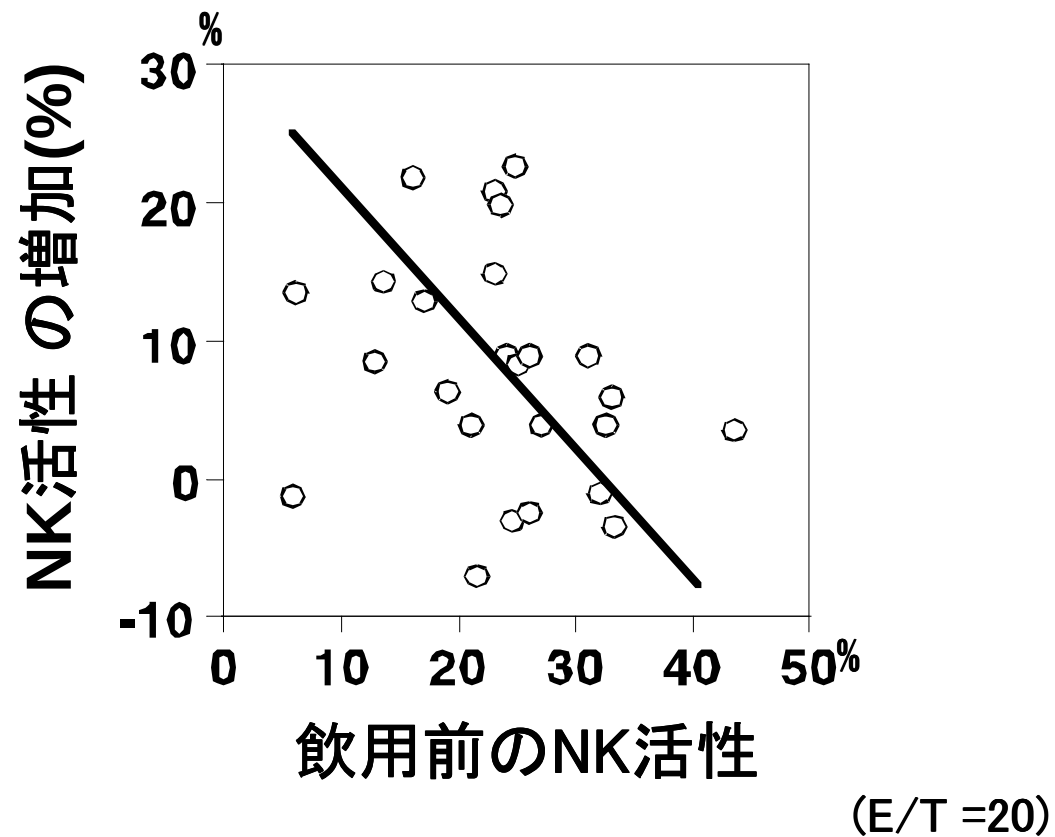
(Makino *et al. J. Dairy. Sci.* 2006; 89: 2873–2881)

NK活性(舟形町試験)



* $P < 0.05$ by Paired t -test

NK活性が低い人ほど、LcS飲用の効果が出やすい！



NK活性が下がっている人ほど、NK活性が上がる

= 効いて欲しい人にこそ、良く効く！

どうしてNK活性が上がるの？

おなかの中は、体の中ではないのに、、、

おなかの中は、体の中ではないのに、 どうして飲用でNK活性が上がるの？

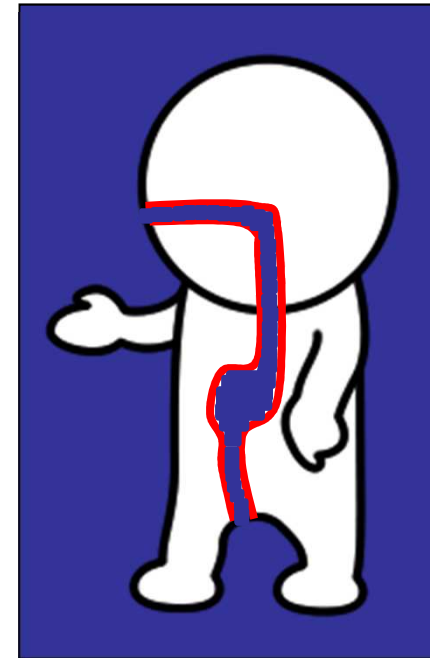
外側（皮膚）

土管（からだ）

乳酸菌
EPS

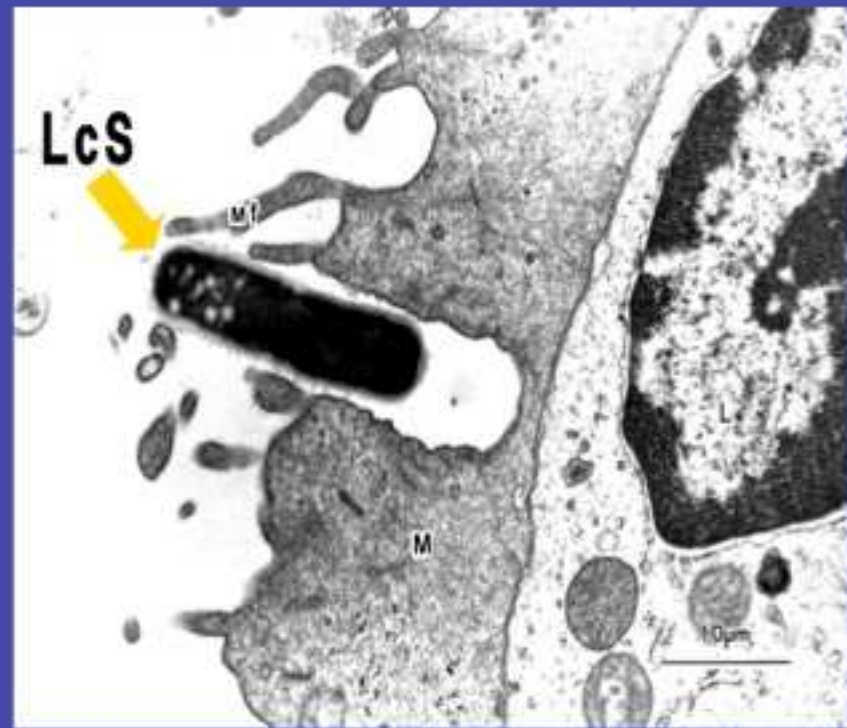
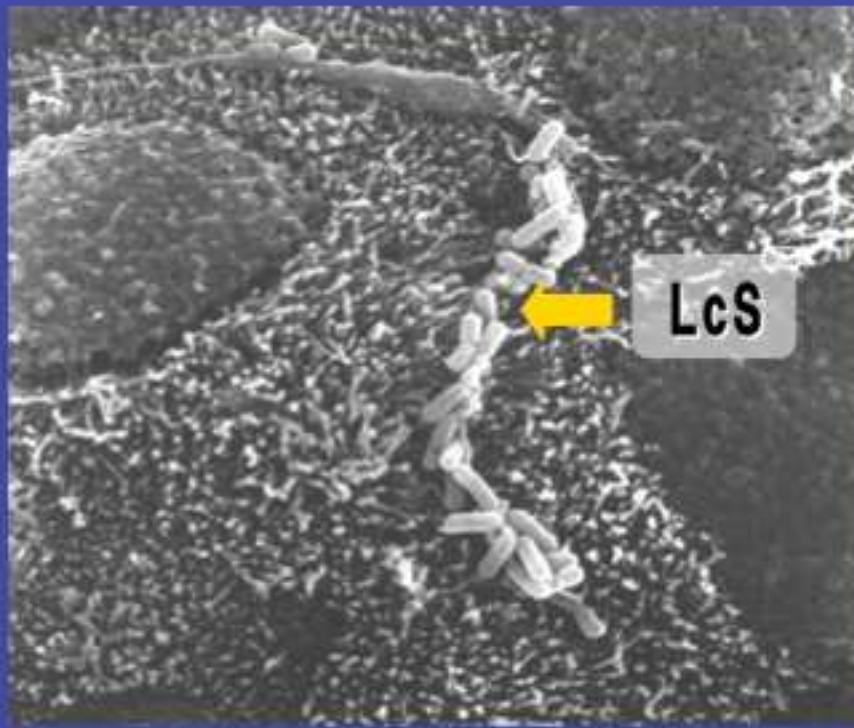


内側（口の中、胃の中、腸の中）



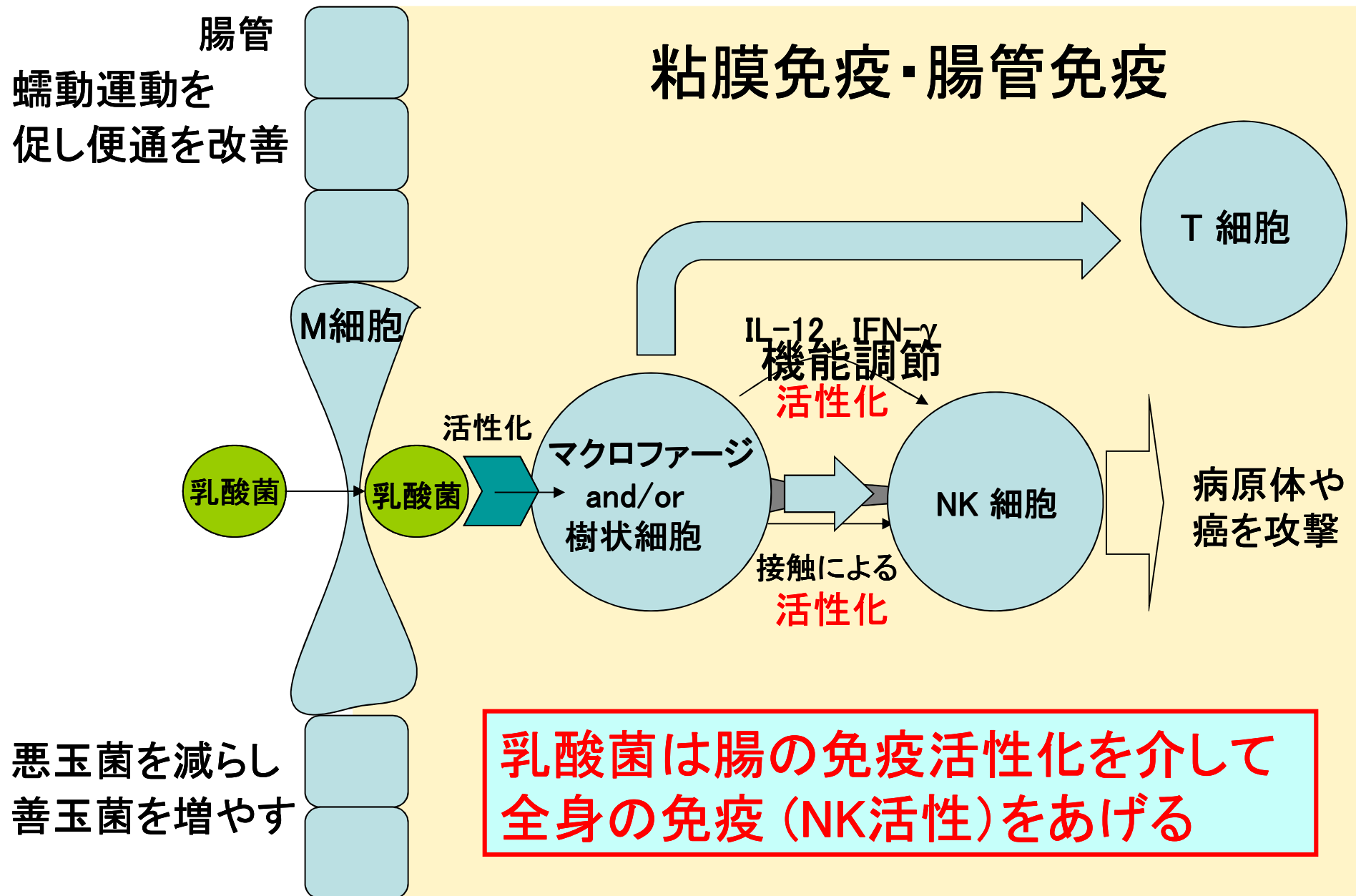
乳酸菌が腸の表面の壁（細胞）を突破して、
身体の中に入らなくてはNK活性が上がらないはず！

腸管壁のM細胞に貪食され、直下の免疫細胞を活性化



M. Takahashi, et al.

乳酸菌によるNK細胞の活性化の機序



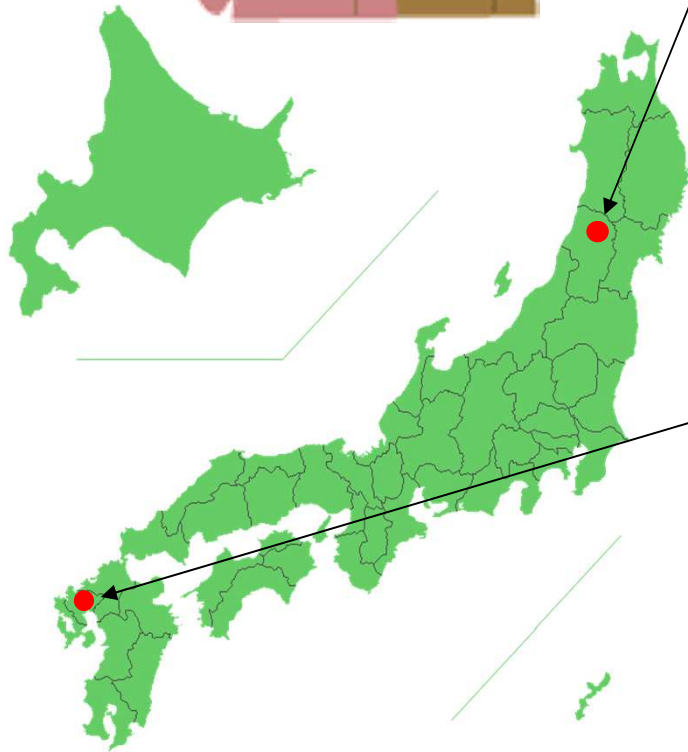
乳酸菌の飲用によりNK活性が上がる

でも、NK細胞は最初に働く自然免疫

自然免疫のみでは免疫の効果は完全ではないって、、

乳酸菌の飲用で病気のリスクを減らせるの？

健常高齢者に対する長期摂取試験



CraftMAP (<http://www.craftmap.box-i.net/>)

山形県舟形町試験

被験者 : 57人 (69-80 歳; 平均年齢74.5歳)

被験物 : ヨーグルト 90 g/day

牛乳 100 ml/day

摂取期間 : 2005/3/13 ~ 2005/5/8 (8 週間)

評価項目 : NK活性

風邪症候群への罹患の有無

佐賀県有田町試験

被験者 : 85 人 (59-85 歳; 平均年齢67.7歳)

被験物 : ヨーグルト 90 g/day

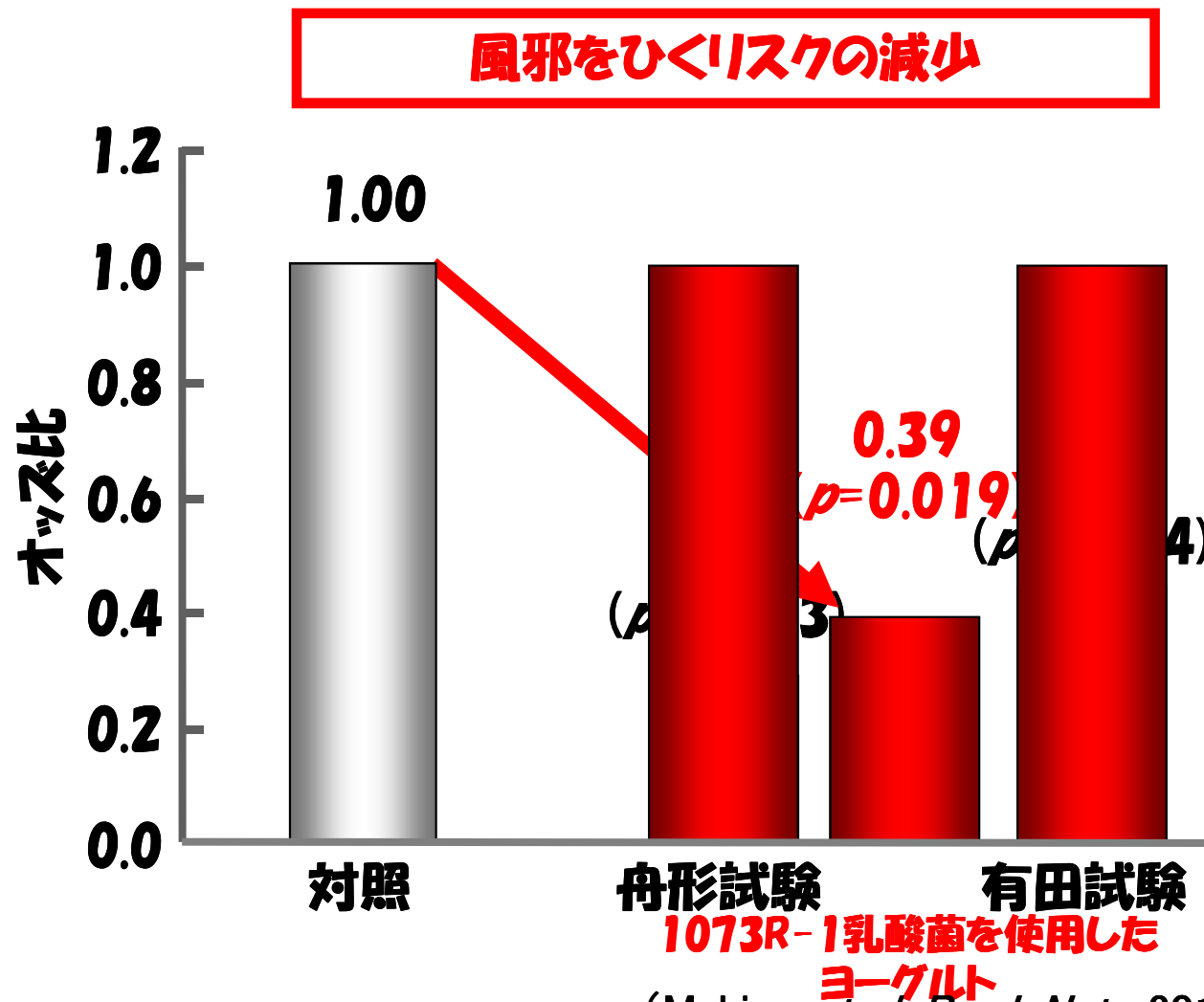
牛乳 100 ml/day

摂取期間 : 2006/11/14 ~ 2007/2/8 (12 週間)

評価項目 : NK活性

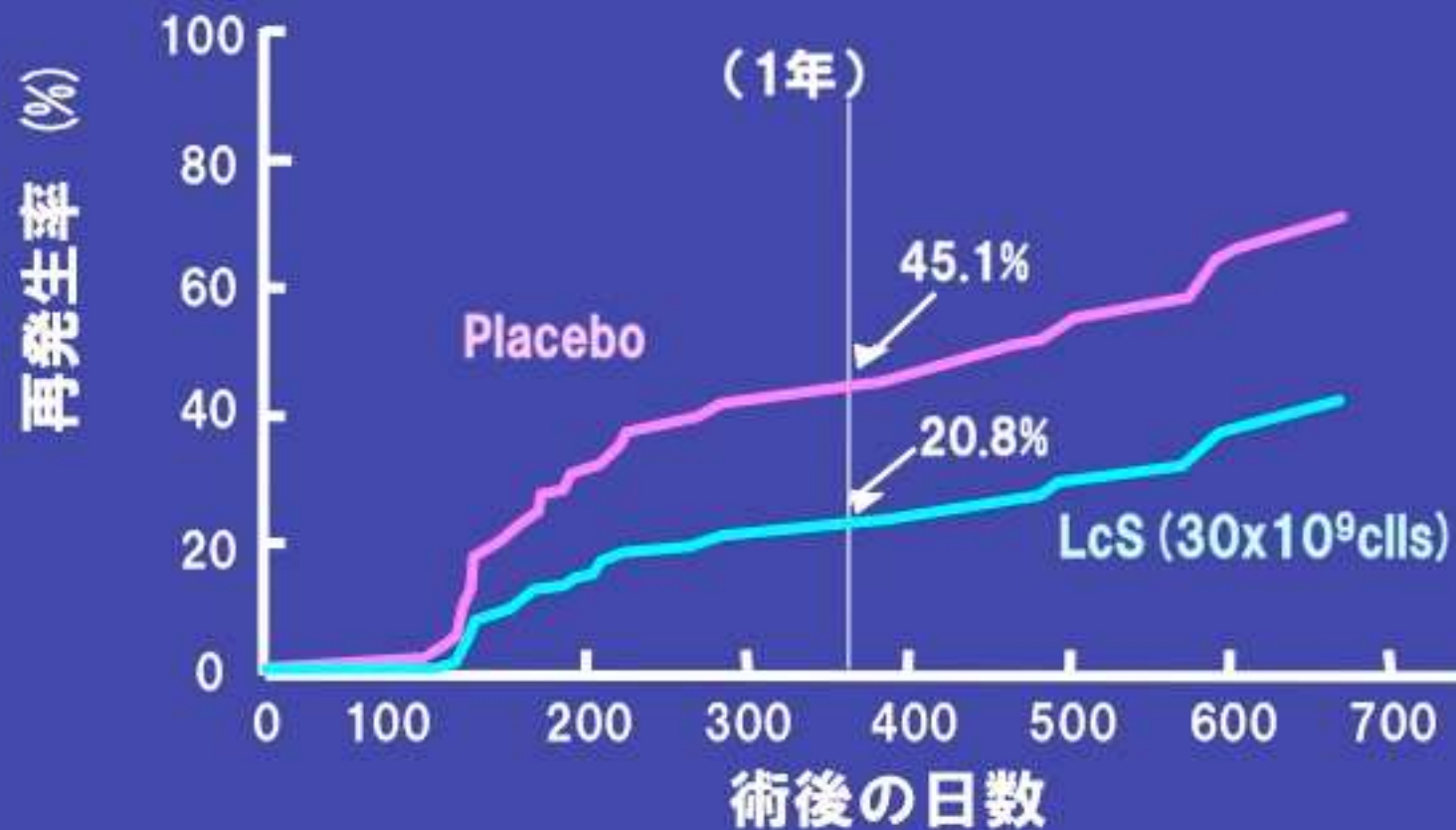
風邪症候群への罹患の有無

1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルトの摂取により 風邪罹患リスクが低下



(Makino *et al.* *Br. J. Nutr.* 2010;104: 998-1006)

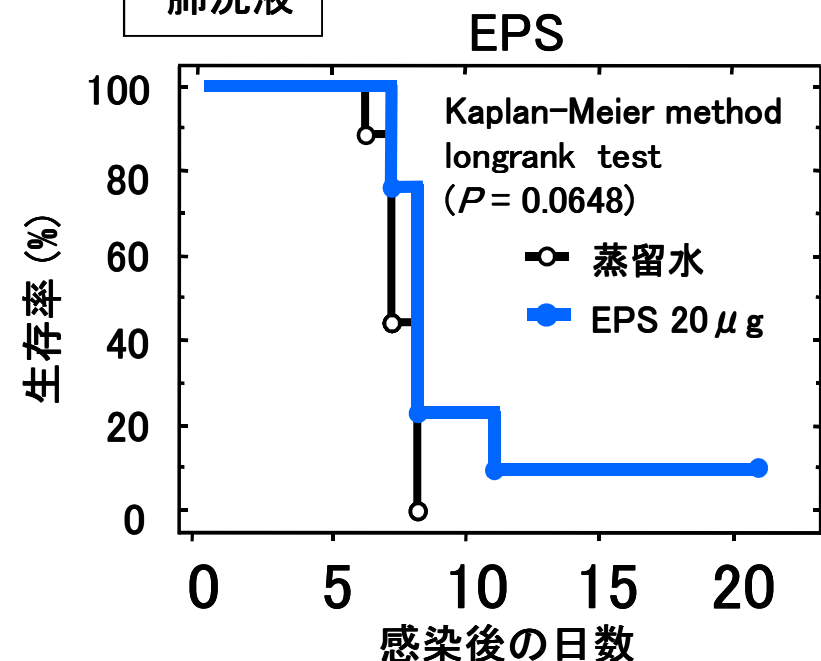
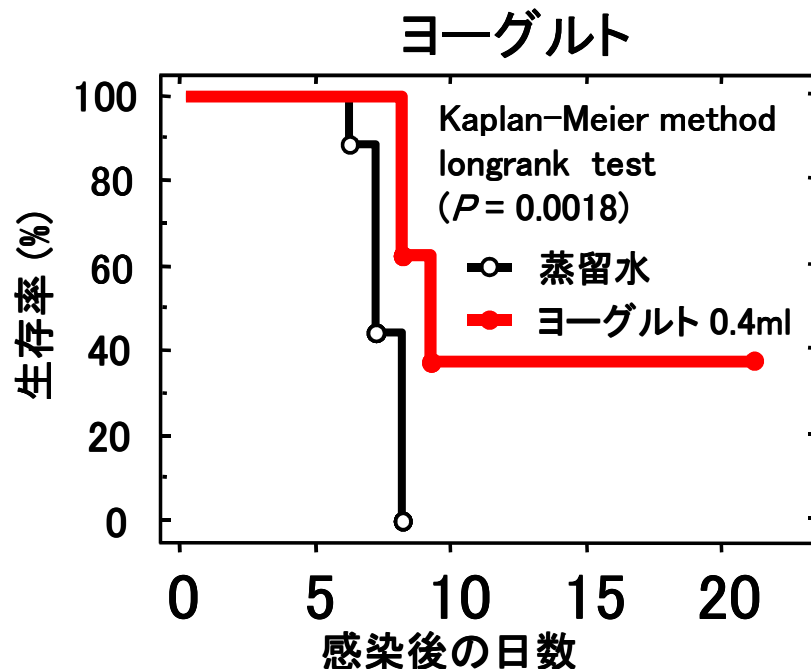
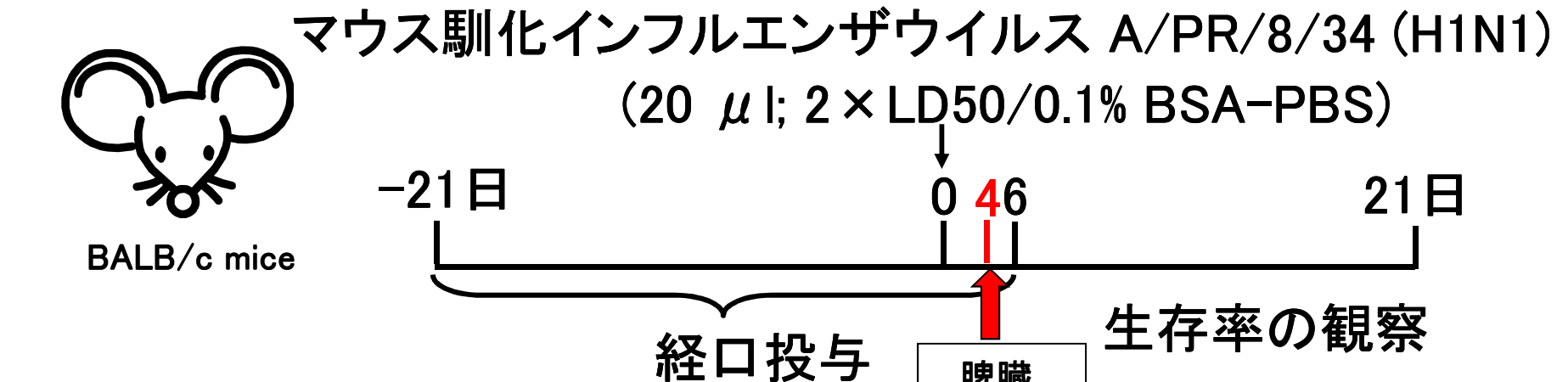
L.カゼイ シロタ株の飲用により膀胱癌の再発を予防



Y. Aso, et al. Eur.Urol. 27,104-109, (1995)

1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルトの 獲得免疫免疫活性化の可能性

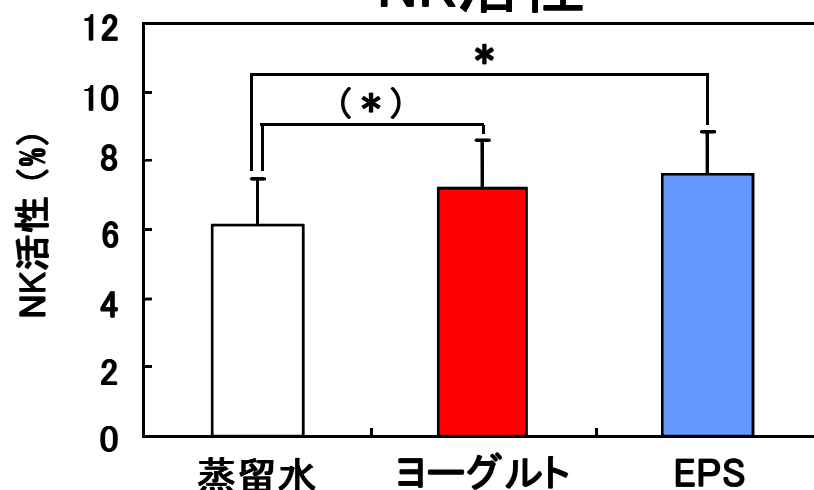
1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルトの抗インフルエンザ活性



(Nagai *et al. Int. Immunopharmacol.* 2011; 11: 2246–2250)

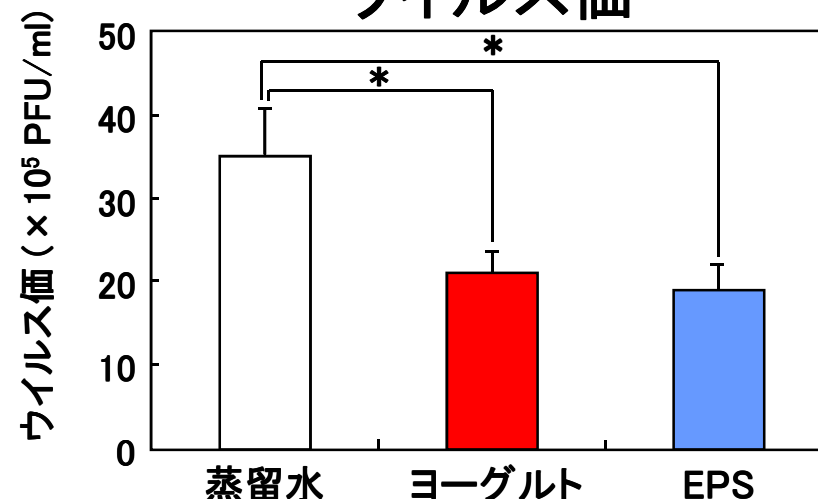
インフルエンザ感染後のNK活性、肺洗液中ウイルス価、抗体価

NK活性



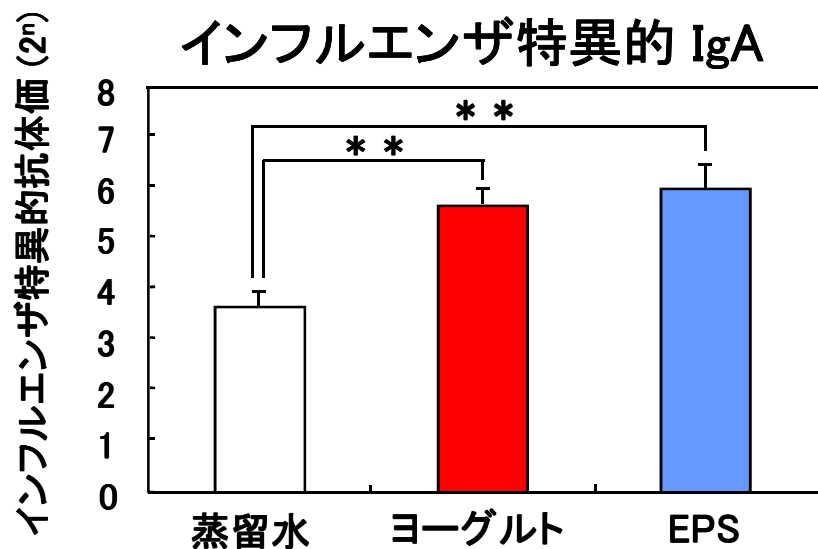
(*) $P < 0.1$, * $P < 0.05$ by t -test

ウイルス価



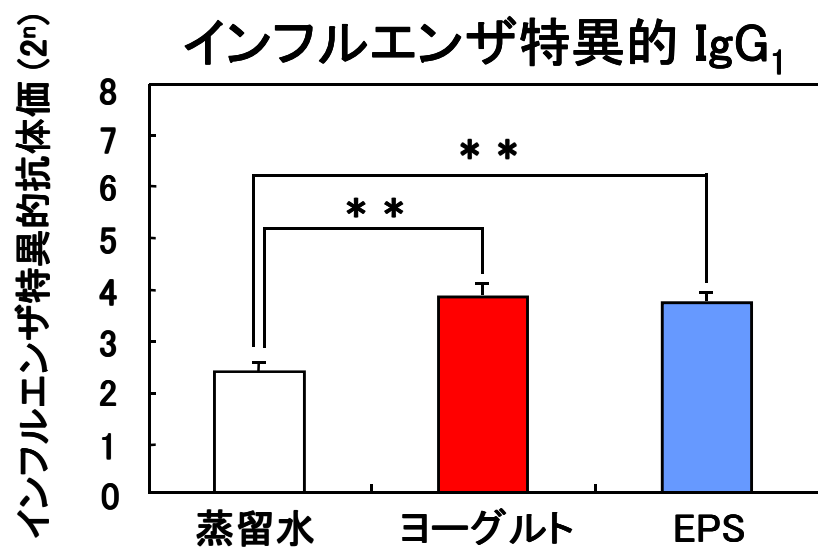
* $P < 0.05$ by Tukey-Kramer

インフルエンザ特異的 IgA



** $P < 0.01$ by Tukey-Kramer

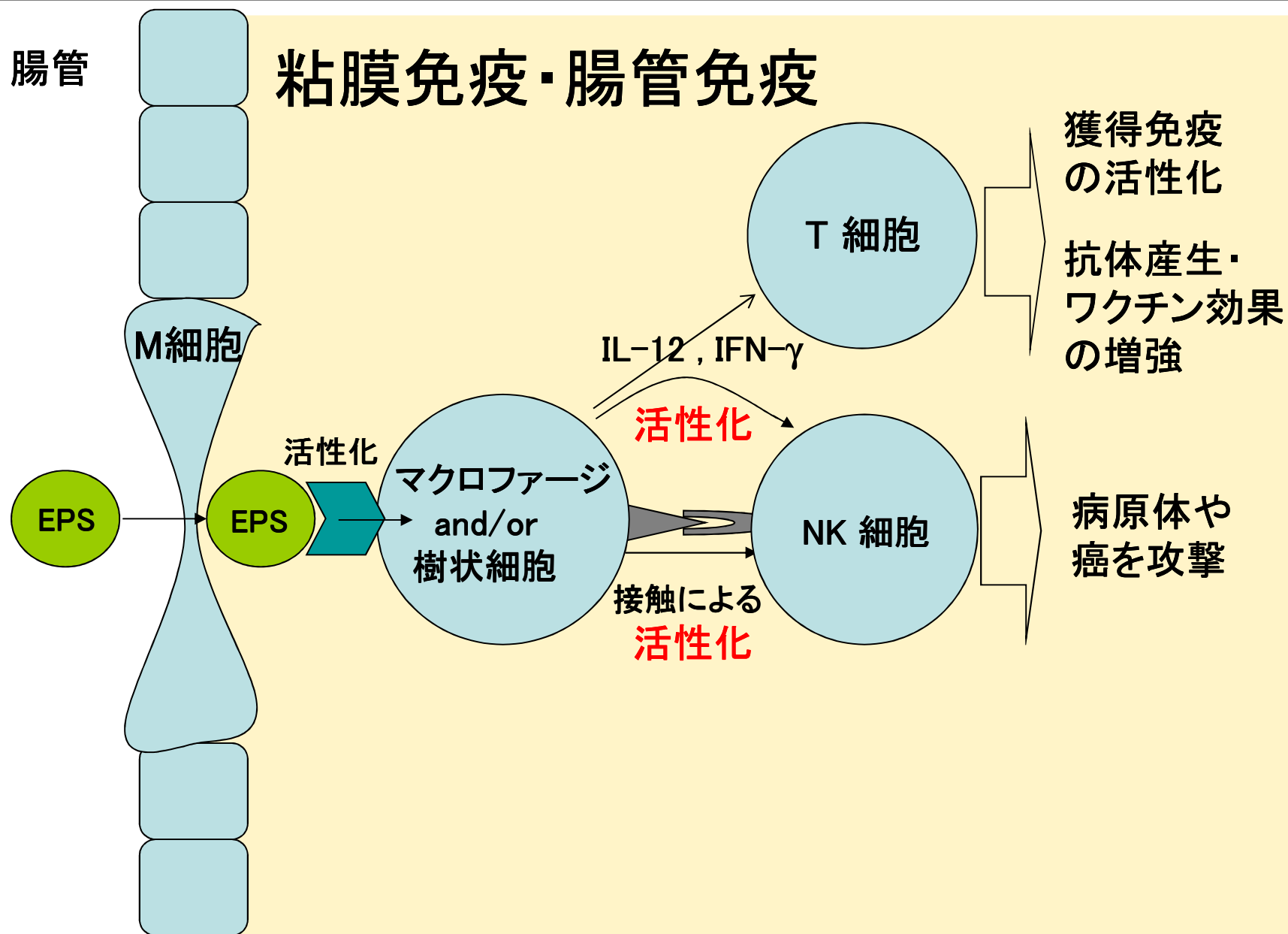
インフルエンザ特異的 IgG₁



** $P < 0.01$ by Tukey-Kramer

(Nagai *et al. Int. Immunopharmacol.* 2011; 11: 2246-2250)

乳酸菌によるNK細胞の活性化の機序



ワクチン: 前もって病原体を獲得免疫に覚えさせる

ワクチン
異物

自然免疫

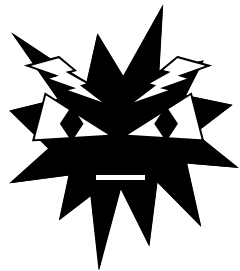
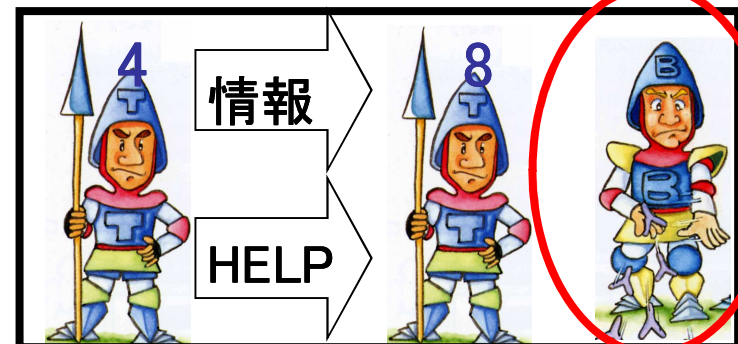
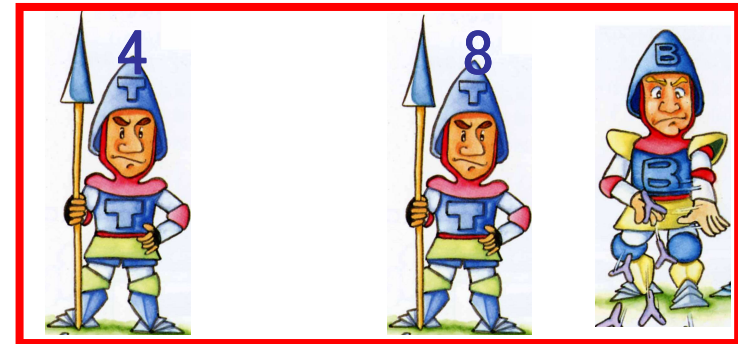
獲得免疫



樹状細胞(DC)



情報



攻撃

CD8TやB細胞が活性化
即、強烈な攻撃

昨年度実施した男子医学部生を対象としたヒト試験

デザイン： プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

実施施設： 順天堂大学スポーツ健康科学部

対象者： インフルエンザワクチンを接種する医学部男子大学生1年生
40名(18歳～25歳、平均年齢19.4歳)

試験食品： アクティブ 1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルト 112ml 1本/日
プラセボ 酸性乳飲料 112ml 1本/日

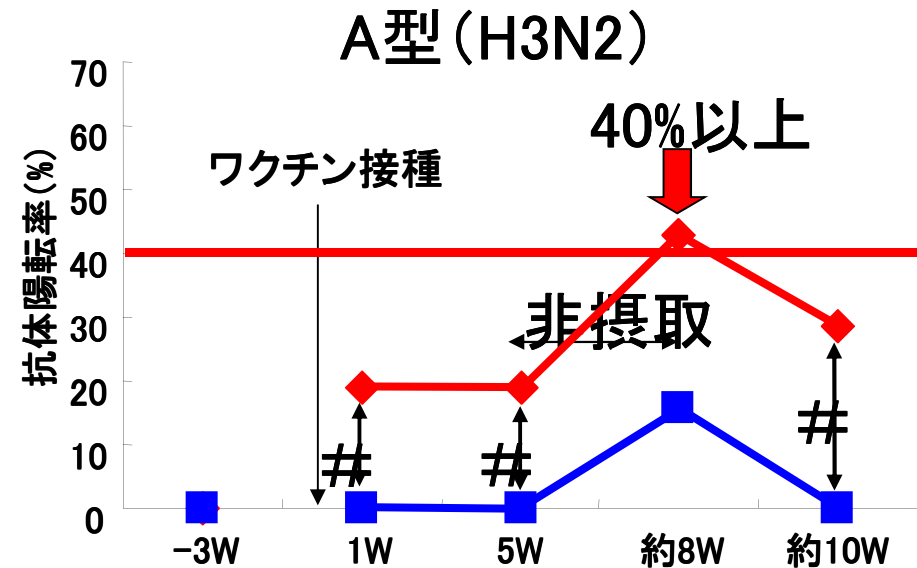
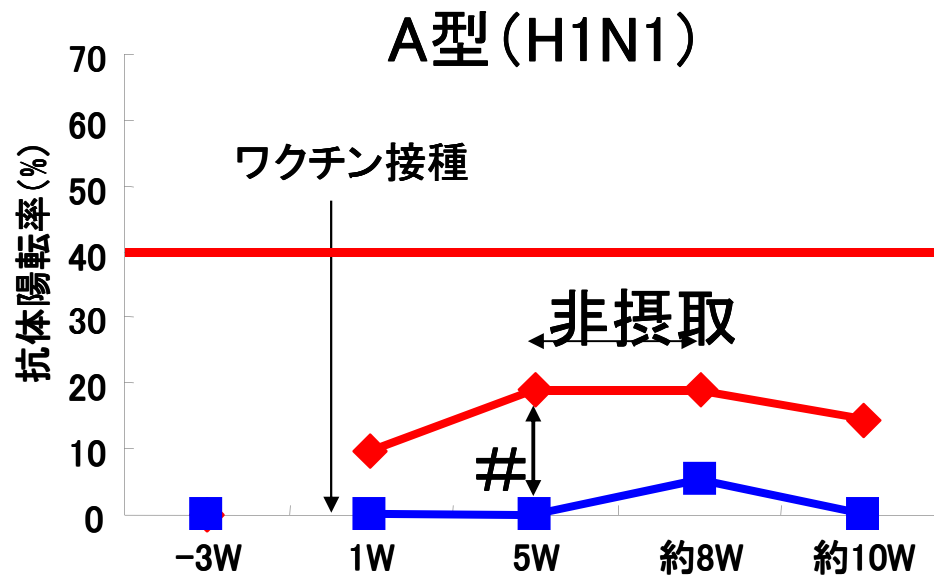
試験期間： ワクチン接種前3週間、後約10週間の約13週間

摂取期間： 2012年10月25日～12月19日(8週間)

摂取期間： 2013年1月8日～1月20日(13日間)

主要評価項目： インフルエンザワクチン株特異的な抗体価
(赤血球凝集抑制試験: hemagglutination inhibitory test)

抗体陽転率(40%以上で有効)



抗体陽転率:
「抗体価が接種前に<10(倍)かつ接種後40(倍)以上」
または
「抗体価の変化率が4倍以上」
のヒトの割合

◆ R-1ヨーグルト
■ プラセボ

$P < 0.05$ by Mann Whitney test

唾液中IgA抗体に与える影響

対象施設：特別養護老人ホーム・老人保健施設

参加者：96名（男性30名、女性66名）

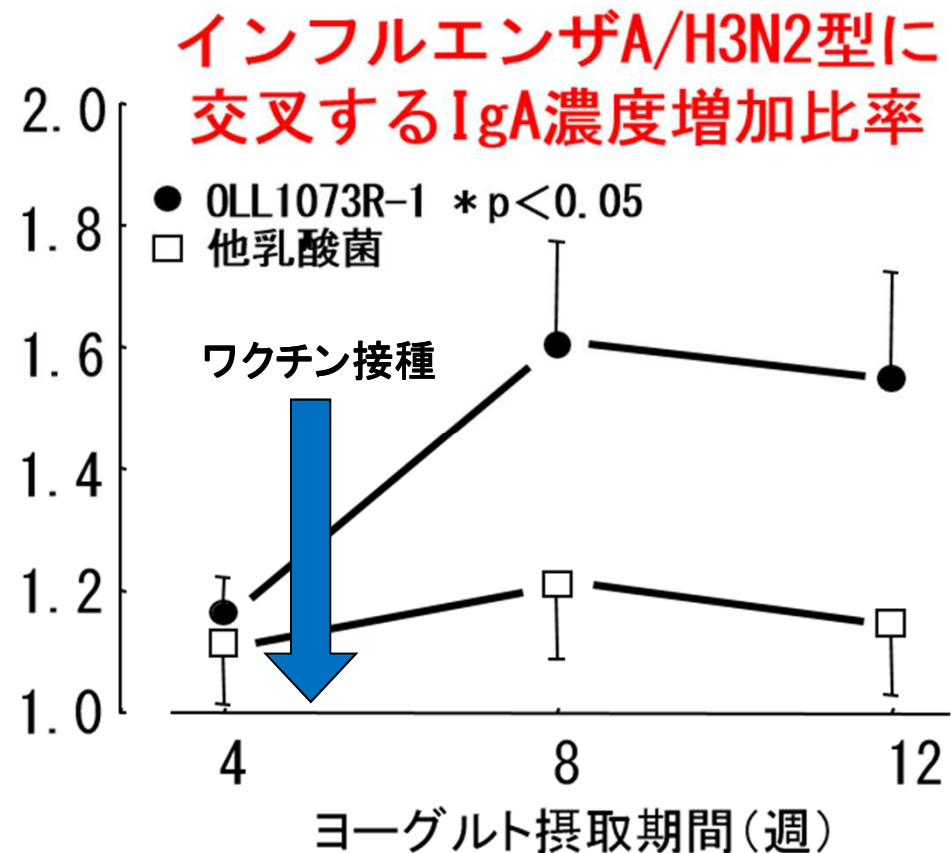
年齢：65～101歳

試験方法：二重盲検法

1073R-1株ヨーグルト or
他乳酸菌ヨーグルトを1日100g

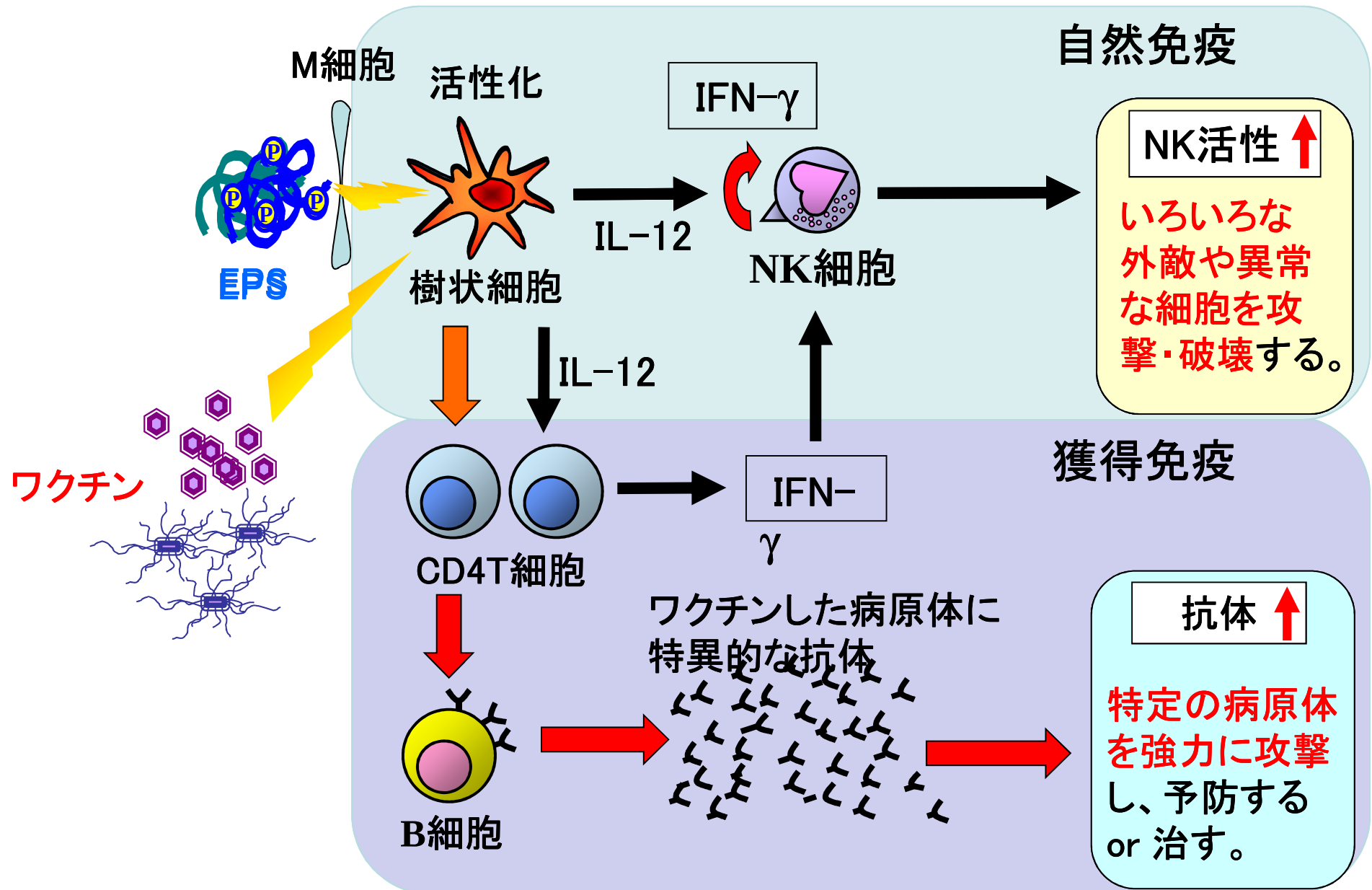
★ヨーグルト摂取5週後に
インフルエンザワクチンを摂取

OLL1073R-1株ヨーグルトを
摂取した群において対照
ヨーグルトを摂取した群と比
較し、**唾液中のインフルエン
ザA(H3N2)亜型に反応する
唾液中IgA抗体濃度の増加
率が有意に上昇すること**
を確認



神奈川歯科大学 口腔科学講座環境病理学
槻木恵一教授と明治の共同研究

1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルトの働き



免疫をあげて健康な生活を！

NK活性をあげて、病気を防ごう！

手軽な運動をしよう！

強いストレスのかからない生活をしよう！

笑いに満ちた生活をしよう！

プロバイオティクスのような体に良いものをとろう！

明るい気持ちで生活し、
気楽で手軽な免疫の活性化を取り入れることが
日常的な病気の予防

