

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11574

研究課題名（和文）プロバイオティクスを用いた早産児における感染制御の研究

研究課題名（英文）Study for prevention of infections among preterm infants by probiotics

研究代表者

菱木 はるか（Hishiki, Haruka）

千葉大学・医学部附属病院・特任講師

研究者番号：80456061

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：新生児集中治療室から退院した早産児には、重篤なウイルス性気道感染症（RTI）のリスクがあるが、早産児のRTI予防におけるプロバイオティクスの安全性と有効性についてこれまでほとんど知られていなかった。我々は、早産児に対する不活化加熱乳酸菌K15を用いたランダム化二重盲検試験を実施し、RTI予防効果、およびK15の安全性と有効性を検証した。解析により、K15服薬遵守率が高い群において発熱日数が短縮されることが明らかとなった。K15摂取に関連する明らかな有害事象は示されなかった。これらのことから、K15は早産児に対して安全であり、RTI予防に効果があることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

少子高齢化が急速に進行するなか、新生児における早産児（妊娠22週から37週未満の出生）の割合は増加傾向となっている。早産児は感染症に対する防御能力が低いため、重症感染症が問題である。様々なワクチンが開発され予防効果を示しているが、個人の側の免疫能力を高める方法の開発が求められる。本研究により、食品であるプロバイオティクス（乳酸菌）の早産児に対する安全性と感染症予防効果を示すことができた。早産児の感染症罹患頻度を減らし、児および保護者の生活の質を高め、感染症診療に掛かる医療費削減につながることを期待できる。

研究成果の概要（英文）：Preterm infants discharged from the neonatal intensive care unit are at risk of severe respiratory tract infections (RTIs). However, little is known about the safety and efficacy of probiotics for preventing RTI in preterm infants. We conducted a double-blind, randomized, placebo-controlled study of the heat-killed lactic acid bacterium *Pediococcus acidilactici* K15 in preterm infants to evaluate its effectiveness in preventing RTI, as well as the safety and efficacy of K15. Analysis revealed that the number of days with fever was reduced in the group with a high K15 compliance rate. No obvious adverse events related to K15 intake were observed. These results indicate that K15 is safe for preterm infants and is effective in preventing RTIs.

研究分野：小児感染症

キーワード：早産児 乳酸菌 感染予防 二重盲検試験

1. 研究開始当初の背景

近年、新生児医療の進歩により、我が国の新生児死亡率は0.9/1000出生と世界最低である一方、早産率は6.0/100出生と上昇してきている。早産児は正期産児と比較して母体からの移行抗体が少なく、感染防御能が低い。感染予防に効果があるのはワクチンであるが、ワクチンで防げる感染症は限られており、また抗菌薬等の予防投与は耐性病原体の出現などの点から望ましくない。ワクチン接種可能年齢は最も早いもので2か月齢であるが、母体からの移行抗体の少ない早産・低出生体重児においては、出生直後から様々な感染症の脅威にさらされる。感染制御の一つの方法として、個体側の免疫能を高めることが重要であると考えられる。早産児は特にRSウイルス(RSV)に感染すると重症化することが知られており、在胎35週以下の早産児に対しては、抗RSVモノクローナル抗体(パリビズマブ)の流行期投与が保険適応となっている。しかし、それでもRSV感染症に罹患する早産児は少なからずみられ、早産児をすべてのウイルス感染症から守ることは不可能であるのが現状である。近年、ある種の乳酸菌がNK細胞活性の促進などの機序によって、ヒトにおいてインフルエンザやロタウイルスなどのウイルス感染を減少させる可能性が示されている(Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2015)。既に商品化されている乳酸菌(Br J Nutr. 2015;114:727-33)もあるが、感染症に罹患しやすい小児期の感染症に対する乳酸菌の効果を高いエビデンスレベルで証明した研究は国内外でもほとんど存在しない。今回の研究に先立ち申請者らは、幼児における加熱不活化乳酸菌の感染症予防効果の検討をおこなった。*Pediococcus acidilactici* K15 乳酸菌は(株)キッコーマンにより糠床より分離された乳酸菌で、様々な乳酸菌の中からマウス樹状細胞からのIFN- γ 産生誘導活性を指標に選ばれた菌である。IFN- γ は代表的な抗ウイルスサイトカインであるが、K15乳酸菌は加熱不活化した菌体でも高いIFN- γ 産生能を保持している(Front Immunol 2018;23:27)。K15乳酸菌と同様にスクリーニングされた同種の乳酸菌は動物モデルで、IFN- γ を介しての腸炎発症予防効果が明らかにされている(Immunity 2013)。K15乳酸菌は食品として長く使用されており、ヒトに対する安全性は高く、不活化していることから免疫力の比較的弱い幼児に対しても安全に使用できると考えられた。我々はこの加熱K15乳酸菌を用いた先行研究で、集団生活を送る幼児を対象に感染症予防効果を検討し、他の乳酸菌食品の摂取が少ない低年齢の児において発熱日数を短縮させることを示した。同時にK15乳酸菌は、粘膜免疫に於いて重要な防御を担う唾液中のIgAを有意に増加させることを明らかにした。

これらのことを背景に、早産児における乳酸菌の感染制御効果について検討したいと考えた。

一方で乳幼児期には、食物抗原や共生細菌叢に反応するT細胞や抗体産生細胞など、食物アレルギーやアトピー性皮膚炎などの抑制や発症に関わる重要な免疫細胞が腸管で誘導されることが明らかとなってきている。そして、胎児期から乳児期における慢性炎症状態が脳高次機能形成阻害や成人期の生活習慣病の発症に関わることもわかってきた。しかし、乳幼児期という免疫系発達期に腸管で誘導された免疫細胞が、その後の全身の免疫系状態の形成にどのように関わっていくのか、理解はほとんど進んでいない。そこで今回の研究の対象である早産児について不活化乳酸菌摂取後の末梢血を採取し、マススペクトロメトリー(CyTOF)解析により免疫系細胞の網羅的な解析を検討したいと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、早産児に対する加熱K15乳酸菌のウイルス気道感染症予防効果を明らかにすることである。先行研究(Br J Nutr. 2015;114:727-33)では、成人ではダブルブラインド試験

が、小児では非ブラインド試験が行われているが、本研究は、早産児を対象とするランダム化二重盲検試験であり、安全性、保存性の観点より不活化加熱乳酸菌を用いた。さらに、内服後の網羅的末梢血中免疫細胞(マススペクトロメトリー: CyTOF)により、早産児の腸管で誘導された免疫細胞が、全身の免疫系状態の形成にどのように関わるかを解明する。

3 . 研究の方法

早産児を対象とした加熱 K15 乳酸菌のランダム化二重盲検試験

(株)キッコーマンから供与を受けた加熱 K15 乳酸菌を ダブルブラインドで NICU・GCU 退院後の早産児に投与(1年間)する。発熱日数、呼吸器感染症罹患日数、RSV 罹患回数、RSV 罹患時の呼吸障害の程度、投与中の有害事象などを記録させる。発熱日数を主要評価項目として、早産児の気道感染症予防効果(呼吸器感染症の罹患頻度とその重症度、医師診断による RSV 罹患頻度、RSV 罹患時の呼吸障害の程度)を解析する。探索的項目として、試験開始前後の唾液中総 IgA、試験開始前後の接種済みワクチン病原体に対する抗体価測定、便細菌叢、試験終了時の網羅的末梢血中免疫細胞(マススペクトロメトリー: CyTOF)を解析する。これらにより、早産児に対する K15 乳酸菌による粘膜免疫能増強効果を客観的に評価する。

4 . 研究成果

加熱 K15 乳酸菌内服群 21 例、プラセボ群 20 例、計 41 例のデータを解析した。投与期間 1 年間における発熱日数は、K15 とプラセボとで有意差は認めなかったが、服薬遵守率が高い群において発熱日数が短縮されることが明らかとなった。また、糞便サンプルの 16S rDNA 解析によって、K15 群においては酢酸産生菌が豊富に含まれており、酢酸生産を潜在的に促進していることが示された。K15 摂取に関連する明らかな有害事象は示されなかった。これらのことから、K15 は早産児に対して安全であり、RTI 予防に効果があることが初めて示された。なお、本研究成果は現在論文投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hishiki H, Kawashima T, Tsuji NM, Ikari N, Takemura R, Kido H, Shimojo N.	4. 巻 12
2. 論文標題 A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Heat-Killed <i>Pediococcus acidilactici</i> K15 for Prevention of Respiratory Tract Infections among Preschool Children.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1989
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu12071989	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	戸村 道夫 (Tomura Michio) (30314321)	大阪大谷大学・薬学部・教授 (34414)	
研究分担者	遠藤 真美子 (Endo Mamiko) (30436414)	千葉大学・大学院医学研究院・助教 (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------