HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	発酵食品由来乳酸菌による感染予防効果［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	前川, 敏宏
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(農学)
Dissertation Number	乙第7019号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65636
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Toshihiro_Maekawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨



Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称： 博　士（農学）　　氏名　前 川　敏 宏

学 位 論 文 題 名
発酵食品由来乳酸菌による感染予防効果

乳酸菌は広く自然界に分布している微生物であり、ヨーグルトやチーズ、バターなどに含まれることが知られている。日本人になじみの深い食品であれば、みそ、しょうゆ、漬物など、乳製品以外でもいろいろな食品に含まれており、非常に身近な食品素材である。近年では、腸内細菌叢の正常化、便性改善、栄養素の消化吸収の改善、免疫調節作用、脂質代謝改善作用などの保健効果が確認されている。日本人にとって身近な食品素材であり広く保健効果が認められている乳酸菌は、食による免疫機能調節を実現する有力なツールとなると考えられる。

我々は京都の伝統的な漬物である“しば漬け”より分離された *Lactobacillus pentosus* strain S-PT84 株（S-PT84 株）に強い免疫調節作用があることを見出した。S-PT84 株は、T-helper 1（Th1）サイトカインの一つである interleukin-12（IL-12）の誘導作用を指標にして選抜された植物由来の乳酸菌である。先行研究では、マウスに S-PT84 株を経口摂取させることにより、脾細胞の natural killer（NK）活性が増加することや、Th1/Th2 バランスを Th1 優位に偏向させることを明らかにしている。これらの免疫調節作用を示す作用機序には、Toll-like receptor（TLR）の TLR-2 と TLR-4 を介することが示されており、その活性成分は構造が保たれた細胞壁（intact cell wall; ICW）であることが示されている。また、期待される健康効能としては、抗アレルギー作用や、インフルエンザウィルス感染予防効果、サルモネラ感染予防効果などを、動物実験により確認している。

今回、S-PT84 株による感染予防効果について更なる研究を行うことを目的とし、以下の研究計画を実施した。

【研究計画①：S-PT84 株の死菌体及び生菌体における免疫調節作用の比較検討】

S-PT84 株の免疫調節作用に関わる菌体成分は、構造の保たれた細胞壁（intact cell wall; ICW）であることが示されている。S-PT84 株を用いた先行研究は、全て加熱死菌体を用いた試験結果であり、加熱死菌体よりもよりインタクトな状態の細胞壁構造を有していると考えらえる生菌体の作用は不明である。生菌体は、加熱死菌体よりも強い免疫調節作用を示す可能性が想定されるため、S-PT84 株の加熱死菌体と生菌体による免疫調節作用を、NK 活性を指標にして比較した。結果、両菌株による免疫賦活作用は同程度であることが示されたため、加熱死菌体でも十分な免疫賦活作用を有することが示された。

【研究計画②：S-PT84 株含有食品の長期摂取によるヒト免疫調節作用】

先行研究により、S-PT84 株加熱死菌体を 1 日当たり 15 億個、4 週間、ヒトに経口摂取させることにより末梢血中の NK 活性を上昇させることが報告されているが、この効果は 4 週間摂取という短期間での効果であり、長期間 S-PT84 株を継続的に経口摂取させた際の効果は不明であった。また、これまでに *Lactobacillus pentosus* や、その近縁種である *Lactobacillus plantarum* の菌株をヒトに長期間摂取させた際の NK 活性上昇作用に関する報告はない。そこで、今回、S-PT84 株を長期間摂取させた際のヒトにおける NK 活性上昇作用を検討することにした。結果、S-PT84 株加熱死菌体を 1 日当たり 15 億個、12 週間経口摂取することにより、末梢血中の NK 活性が上昇すること、またその作用は、S-PT84 株摂取前の NK 活性が低い人ほどより効果が高いことが示された。以上より、S-PT84 株は日常的に摂取することで NK 活性を高めた状態を維持することが示された。

【研究計画③：S-PT84 株の交感神経系を介した免疫調節作用】

研究計画②により、S-PT84 株を継続的に摂取することで、ヒトにおいても NK 活性を高めることが示された。そこで、S-PT84 株の NK 活性上昇作用に関わる新たな作用機序を解明することを目的とし、研究計画③を実施した。先行研究によれば、交感神経活動が増加すると NK 活性が低下し、β-アドレナリン受容体のアンタゴニスト（nadolol）の処置により NK 活性が回復することが報告されている。また、*Lactobacillus paracasei* strain ST11（NCC2461 株）が副腎の交感神経に働きかけ血圧を調節することや、白色脂肪組織や褐色脂肪組織を支配している交感神経系を活性化することで抗肥満作用を示すことが報告されている。S-PT84 株についても交感神経系の作用が期待されることから、S-PT84 株の NK 活性上昇作用に関わる作用機序の一つとして交感神経系に対する影響を検討することにした。結果、S-PT84 株は脾臓交感神経活動を低下させることで脾臓 NK 活性を増強させること、また、ヒスタミン H_3 受容体の拮抗薬であるチオペラミドの投与により、その作用が消失することを確認した。以上より、S-PT84 株の免疫賦活作用を示す作用機序として、交感神経系を介した作用が存在することが新たに示された。

【研究計画④：S-PT84 株摂取によるインフルエンザワクチンアジュバント効果】

S-PT84 株の摂取により、インフルエンザウィルスに対する感染予防効果を示すことが報告されているが、その作用機序の一つとして想定されるインフルエンザウィルス特異的な抗体産生に対する作用は不明であった。そこで、インフルエンザウィルス特異的な抗体産生誘導能に対する作用を明らかにすることを目的とし、インフルエンザワクチンを用いた検討を行った。結果、S-PT84 株の経口摂取により、インフルエンザウィルス特異的な抗体産生誘導を高めることが示された。以上より、S-PT84 株のインフルエンザウィルス感染予防効果には、NK 活性を高める作用に加え、インフルエンザウィルス特異的抗体産生量を高める作用も寄与している可能性が示された。

【研究計画⑤：S-PT84 株摂取によるカンジダ感染予防効果】

先行研究により、S-PT84 株を摂取することでウィルスや細菌に関する感染予防効果を示すことが報告されているが、真菌に対する感染予防効果は明らかにされていなかった。そこで、代表的な日和見菌として知られており、真菌の一つであるカンジダ菌を用いて、胃におけるカンジダ感染予防効果を検討することにした。結果、S-PT84 株の経口摂取により、カンジダ感染により誘発される胃傷害を改善すること、また、胃における炎症状態を改善することが示された。以上より、S-PT84 株の経口摂取により、カンジダ菌に対する感染リスクを軽減できる可能性が示された。

現代人は、生活習慣や食習慣の乱れや社会生活における種々のストレスなどにより、常に免疫機能に影響を及ぼす環境のもとで生活をしている。免疫機能を高め、その状態を維持することで種々の抗原に対する感染を予防することは、健康的な生活を実現する上で重要である。免疫機能を高める作用を有する S-PT84 株は、健康的な生活を営むために非常に有用な食品素材の一つであると考えられ、日々、継続的に摂取することで健康長寿の実現につながると考えられる。