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_review.pdf, 審査の要旨



Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博　士（農学）　　氏名　前 川　敏 宏

審査担当者　主 査　教 授　原　博
副 査　教 授　横田 篤
副 査　准教授　石塚 敏

学 位 論 文 題 名
発酵食品由来乳酸菌による感染予防効果

本論文は、和文 102 頁、図 23、表 7、3 章からなり、参考文献 5 編が添えられている。

京都の伝統的な漬物である“しば漬け”より単離された *Lactobacillus pentosus* strain S-PT84 株（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、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、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を確認している。

今回、S-PT84 株を用いて、以下の研究を実施した。検討の結果、S-PT84 株は免疫機能を高める作用を有しており、日々、健康的な生活を営むうえで有用な食品素材の一つであることを示した。

【研究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 ICW であることが示されている。先行研究は、全て S-PT84 株の加熱死菌体を用いた研究成果であり、よりインタクトな ICW を有していると考えられる生菌体の作用は不明である。そこで、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、加熱死菌体でも十分な免疫賦活作用を有することが明らかになった。

【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】

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 活性が上昇することを報告している。しかしながら、本試験は 4 週間摂取という短期間での効果であり、長期間、継続的に経口摂取させた際の効果は不明であった。また、用量設定のための探索的な位置付けの試験であったことから、今回は、被験者数を十分に確保し、S-PT84 株を長期間摂取させた際のヒト末梢血中の 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 週間経口摂取させることで、末梢血中の NK 活性が上昇すること、また S-PT84 株摂取前の NK 活性が低い人ほどより高い効果が得られることが明らかになった。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】

S-PT84 株の NK 活性上昇作用に関わる新たな作用機序として、NK 活性を制御することが報告されている交感神経系に対する作用を検討することにした。動物実験では、S-PT84 株は脾臓の NK 活性を高めるため、脾臓交感神経活動に対する作用を検討した。結果、S-PT84 株は脾臓の交感神経活動を低下させ 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には、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 株は、NK 活性や alpha-interferon（IFN-α）産生を高めることでインフルエンザウィルス（IFV）感染予防効果を示すことが報告されているが、IFV 特異抗体産生能に対する作用は明らかにされていない。そこで、IFV 特異的抗体産生誘導に対する作用を明らかにするため、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、IFV 特異的な抗体産生誘導を高めることが示され、インフルエンザワクチンに対する特異的抗体産生量を高める作用があることが示された。

【研究計画⑤：S-PT84 株摂取によるカンジダ感染予防効果】

S-PT84 株の経口摂取が、真菌に対し感染予防効果を示すか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る真菌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。

以上より、審査員一同は、前川敏宏が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。