HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	チーズスターター乳酸菌Lactobacillus helveticus SBT2171の免疫制御作用に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	山下, 舞亜
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(農学)
Dissertation Number	乙第7051号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70151
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Maya_Yamashita_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　山　下　舞　亜

審査担当者　主　査　特任教授　原　博
副　査　教　授　玖村　朗人
副　査　准教授　石塚　敏

学 位 論 文 題 名

チーズスターター乳酸菌 *Lactobacillus helveticus* SBT2171 の免疫制御作用に関する研究

本論文は、和文 117 頁、図 22、表 4、3 章からなり、参考文献 3 編が添えられている。

Lactobacillus helveticus SBT2171（LH2171）は乳製品から分離された乳酸菌であり、高いプロテアーゼ活性を有することから、ゴーダチーズの製造にスターター菌として広く用いられている。本研究では、LH2171 の免疫制御作用に着目し研究を行った。これまでに、LH2171 を含有するチーズをマウスに摂取させることにより、制御性の免疫細胞の誘導、炎症性サイトカインの産生抑制、マウスの大腸炎の緩和といった免疫制御作用が認められることを報告した。他の研究においても、ヒトやラットにおけるチーズの免疫制御作用が報告されている。しかしながら、チーズの製造に用いられるスターター菌が免疫制御作用を有するかどうかは検証されていない。

そこで、第 1 章において、LH2171 菌体そのものに免疫制御作用があるか否かを、細胞実験において様々な乳酸菌 40 株と比較しながら検証した。マウスの初代培養免疫細胞に乳酸菌を添加し、免疫指標として一般的に用いられる免疫細胞の増殖、及び炎症性サイトカインの産生について評価した。結果として、LH2171 は免疫細胞の増殖、及び IL-6 をはじめとする炎症性サイトカインの産生を抑制し、LH2171 が他の乳酸菌と比べて、非常に強い免疫制御作用を有することが示された。また、その作用は細胞毒性によるものではなかった。LH2171 がチーズスターター乳酸菌としての食経験をもつことを踏まえると、LH2171 は安全に摂取可能な有用な乳酸菌であると考えられた。

第 2 章では、第 1 章の細胞実験で示された LH2171 の免疫制御作用が動物においても発揮されるかを検証するため、過剰な免疫反応の動物モデルとして、自己免疫疾患の一つである、関節リウマチ（Rheumatoid arthritis; RA）のモデルマウス（コラーゲン誘導性関節リウマチ（Collagen-induced arthritis ; CIA）マウス）を用いた試験を実施した。これまでに、LH2171 の腹腔内投与により、CIA マウスの発症率及び症状が緩和されることを報告しており、本研究では、経口投与による効果の検証、及び緩和メカニズムの解明を主な目的とした。結果と

して、LH2171 の経口投与により、CIA 発症に伴う体重低下や後肢の肥厚が緩和された。さらに、LH2171 の投与は、血液中において CIA や RA の増悪因子である抗原特異的抗体価と炎症性サイトカイン IL-6 を低下させ、リンパ組織において抗体産生やサイトカイン産生を促進する B 細胞や T 細胞といった免疫細胞数を減少させた。これらの結果から、LH2171 は動物試験においても免疫細胞の過剰増殖を抑えることで抗体やサイトカインの産生を低減し、炎症性疾患を抑制することが示唆された。

第 3 章では、新たに、多発性硬化症（Multiple sclerosis; MS）モデルマウスに対する効果を検証した。多発性硬化症は、自己免疫疾患の一つであり、脳や脊髄といった中枢神経系において自己のタンパク質に対して過剰な免疫反応が起こることで、運動機能、感覚機能、認知機能等に支障をきたす脱髄性脳脊髄炎である。このモデルマウスである実験的自己免疫性脳脊髄炎（Experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE） マウスに LH2171 を投与したところ、発症率の低下、麻痺症状の緩和が認められた。その作用メカニズムとして、LH2171 が、病原性免疫細胞である Th17 細胞の分化を誘導する IL-6 等の炎症性サイトカインの産生を抑制することで、脊髄に浸潤する病原性免疫細胞の数を減少させ、EAE を緩和することが示唆された。これらの知見から、LH2171 は MS をはじめとする自己免疫疾患に対し、予防効果、あるいは緩和効果を発揮する可能性が示唆された。

以上により、本研究は、チーズスターター乳酸菌である LH2171 が免疫細胞に作用し、免疫細胞の増殖、炎症性サイトカインや抗体の産生を抑制することで、炎症性疾患の動物モデルの症状を緩和する、すなわち、生体内において過剰な免疫反応を制御することを示した。近年、高齢化社会で問題視されている、生活習慣病やがんを含む加齢関連疾患は、総じて生体内での慢性炎症が深く関与することが報告されている。したがって、LH2171 が過剰な炎症反応を抑制する乳酸菌であることを示した本研究の知見は、研究モデルとして用いた自己免疫疾患だけでなく、加齢関連疾患が蔓延する現代において、食を介した人々の健康増進に大きく貢献する基盤的知見になりうると考えられる。

よって、審査員一同は、北大農が博士（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。