

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 名倉 泰三

ヒトを始めとする高等動物の腸内に生息する膨大な数と種類の細菌からなる腸内フローラは、宿主の健康状態に大きな影響を与えると考えられるが、その生態は複雑で、十分に解明されていない。一方、摂取する食べ物により、腸内フローラが変化することが知られているが、それによって細菌代謝がどのように変化し、宿主にどのような生理作用を与えるか明らかにすることは、食品による腸内フローラの制御と関連する疾患の予防など応用面において重要な研究課題として挙げられる。申請者は難消化性オリゴ糖の一つであるラフィノースを摂取した場合の、ヒトや実験動物の腸内フローラや細菌代謝の変化を解析し、これに関するヒトへの保健効果として便通促進作用を明らかにした。また腸内細菌と密接な関係がある腸管と全身の免疫系の応答が、ラフィノースの摂取によって変化し、アレルギーに関する免疫応答が抑制されることを見いだした。本論文は、ラフィノースの腸内フローラと細菌代謝への影響、ラフィノースの保健効果、そしてラフィノースの免疫応答への影響に関する研究をまとめたもので4章からなっている。

序論では、ラフィノースが甜菜からの製糖副産物として開発されるに至る産業上の背景について光を当て、ラフィノースの生理作用を考える上で重要な腸内フローラと免疫系の研究の状況を概観している。続く第一章では、ヒトおよび実験動物の腸内フローラとその代謝産物に与えるラフィノースの影響について述べられている。ここでは、ラフィノースをヒトに経口投与することで、腸内有用細菌の *Bifidobacterium* が増加し、ラットに投与した場合は本菌以外にも *Peptococaceae* や *Clostridium* が増加することが示された。またヒトでは、腸内細菌が作るアンモニアやインドールなどの腸内の腐敗性物質が減少することが示された。またラフィノースはヒト糞便培養によって酢酸、プロピオン酸、酪酸、乳酸、コハク酸などの有機酸に代謝されたことから、ヒト腸内で *Bifidobacterium* 以外の腸内細菌によっても利用されていることが示された。

第二章では、ラフィノースの保健効果について述べられている。一つ目には、プロピオン酸や酪酸の生成から期待される保健効果として、ラフィノースの便通促進効果がヒト臨床比較試験により明らかにされた。また二つ目には、アトピー性皮膚炎に対する効果であり、介入試験による限定的な結果であるが、症状を軽減する作用について示された。

第一章および第二章では、いわゆるプレバイオティクスとしてのラフィノースの諸性質を示したものであるが、アトピー性皮膚炎症状に対する作用は、難消化性オリゴ糖としては新規なものであり、この作用機序を明らかにすべく第三章では、ラフィノースの免疫調節作用について検討されている。食品アレルギーモデル動物として報告されている卵白アルブミン特異的 T 細胞抗原レセプタートランスジェニックマウスに卵白飼料を投与する実験では、I 型アレルギー発症に重要な IgE の血中上昇がラフィノースの経口投与により抑

制されることが示された。また IgE 産生を支持する Th2 細胞由来の IL-4 産生が腸管膜リンパ節で低下したことから、ラフィノースは Th2 免疫応答を抑制することで IgE 産生に影響することが示された。また BALB/c マウスでの実験で、Th2 応答を抑制する Th1 細胞を分化誘導するサイトカインである IL-12 が、ラフィノースを与えたマウスの小腸パイエル板で増加することが示された。これらの結果を基に、ラフィノースは腸管あるいはその近傍の免疫系の Th1/Th2 分化に影響を与え、それによって I 型アレルギーに深く関与する IgE 産生が抑制されると考察されている。一方、どのような細菌種がラフィノースの免疫応答調節作用の発現を仲介しているのか明らかにするために、T 細胞抗原レセプタートランスジェニックマウスにラフィノースを与えた場合の腸内フローラを解析したが、その変化は認められず、同定には至らなかったことが述べられている。

第四章は総合的考察として、ラフィノースが誘導する腸内フローラと免疫応答の関係について、将来的な検討課題として培養困難な細菌種の解析の必要性について述べられている。

以上、本論文は、ラフィノースの腸内フローラと細菌代謝への影響、ラフィノースの保健効果、そしてラフィノースの免疫応答への効果について明らかにしたもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値があるものと認めた。