

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者氏名

小 林 敏 也

本論文は、腸管免疫を修飾する因子に関するもので、5章からなる。

高度に医療が発達した現代においても、高齢化や高度医療の副作用により、免疫機能の低下した集団が創生され、平素は無害な菌による日和見感染などの問題が新たに生じており、依然として感染症の問題が存在する。これら日和見感染を始めとする感染症の侵入門戸は腸管などの外界と境界を成す粘膜であり、この侵入門戸での防御が重要となる。著者はこの点に着目し、侵入門戸である腸管の免疫系に作用し、腸管局所での防御能を亢進すると考えられる因子を食品や食品成分等から幾つか選択し、これらの因子による腸管免疫の修飾について、新知見を得るべく以下の研究を行った。

第1章の緒言において本研究の背景と意義について概説した後、第2章では腸管免疫を修飾する因子の感染防御効果の評価系の作製方法について述べている。日和見感染は、免疫機能が低下し、主に腸管に存在する細菌が移行して引き起こされる内因性感染であるが、従来、そのような内因性感染のモデルとして適当なものはなかった。そこで免疫機能に影響を及ぼすことが知られている放射線をマウスに照射し、免疫系に及ぼす影響と感染症の発症の関係について解析を行った。マウスに骨髄障害量のX線を照射すると、主にリンパ器官を中心に全身および腸管局所の免疫系が著しく障害を受け、腸管内の菌数が増加し、各臓器から菌が検出され、死に至った。また、臓器から検出された菌を同定した結果、大腸菌と推定され、骨髄障害量のX線照射により、全身免疫機能はもちろん、腸管免疫機能も低下し、侵入を阻止されていた腸内細菌が全身へ移行し、内因性感染が引き起こされることが示唆された。

第3章では、第2章で確立した内因性感染モデルを用いて、抗体を含む脱脂粉乳の感染防御効果とそのメカニズムについて考察している。初乳による受動免疫の効果は広く知られていたが、免疫したウシより得られた常乳あるいは通常のウシより得られた常乳より調製された脱脂粉乳の

効果については検討されていなかった。そこで第1節ではウシに26種類のヒト病原菌の死菌体を免疫して得られた高度免疫化ミルク（免疫ミルク）について、また第2節では、免疫はしていないが、殺菌条件をコントロールして、抗体の変性を低く抑えて調製した低温処理脱脂粉乳（低温処理脱粉）について感染防御効果を検討した。免疫ミルク、低温処理脱粉いずれもX線照射マウスの余命を有意に延長し、内因性感染に対し、防御効果を示すことを見出した。また作用機構としては、免疫ミルクにおいてX線照射後の腸内細菌群の増殖抑制、乳酸菌の増殖促進、パイエル板細胞によるIgA産生の増強、さらには肝の抗菌活性の増強傾向を認めた。

第4章では、アルギニンの腸管免疫系に対する作用について述べている。アルギニンは免疫系に作用するとの報告はあったが、腸管免疫系への作用については知られていなかった。そこでまず、*in vitro* の試験でパイエル板T細胞の増殖及びサイトカイン産生に対する効果について検討した結果、アルギニンの添加によりパイエル板T細胞の増殖及びサイトカイン産生が増強されることが示された。次に *in vivo* の試験でマウスにアルギニンフリー栄養剤およびアルギニン添加栄養剤を摂取させ、破傷風菌弱毒素を経口免疫したときの抗原特異的応答について検討した。その結果、糞中の抗原特異的IgA抗体価がアルギニン添加栄養剤投与群で有意に高い値を示し、アルギニン投与により腸管局所の抗原特異的免疫応答が増強できることが明らかとなった。

第5章では、腸管免疫機能を修飾する因子として栄養投与経路を選択し、腸管免疫に対する中心静脈栄養と経腸栄養の影響について比較検討している。従来、腸管の萎縮の防止において経腸栄養が有用であるとの報告はあったが、腸管免疫機能への影響については知られていなかった。そこでラットを用いて経腸栄養モデル及び中心静脈栄養モデルを作製し、コレラ菌毒素を経口免疫したときの抗原特異的応答について比較検討した結果、経腸栄養モデルで、腸管局所における抗原特異的IgA抗体価が高値を示した。これより腸管の免疫応答能の維持にも、経腸栄養が有用であることが示された。

以上本論文は、現代においても依然として問題である感染症における微生物の侵入門戸である腸管における防御能の亢進に着目して、腸管免疫を修飾する因子として、食品あるいは食品成分より免疫ミルク、低温処理脱粉、アルギニンを、また栄養法として経腸栄養をとりあげ、その感染防御効果、抗原特異的免疫応答の増強等の知見を得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あるものと認めた。