

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 池上 秀二

近年、アレルギー患者数は増加の一途をたどっており、特に、スギ花粉症 (Japanese cedar pollinosis) は、その症状によって罹患者の QOL (Quality of life) を著しく低下させることから社会的問題になっている。花粉症の治療は対症療法が主流で、免疫療法などの新しい治療法も開発され、臨床での応用が試みられているものの、著しい治療効果は得られていない。一方で、乳酸菌などのプロバイオティクスが様々な保健効果を持つことが報告され、特に、アトピー性皮膚炎をはじめとしたアレルギー疾患の予防・改善に有効とする臨床試験結果が相次いで報告されている。

本研究は、安全性の高い腸内共生菌である乳酸菌の中から、アレルギー疾患の改善作用が期待される菌株を *in vitro* 実験系を用いて選抜し、その活性発現に最適の培養条件を検討するとともに、スギ花粉症に近いアレルギー動物モデルでの有効性試験およびヒト臨床試験によって本菌株の実用化に向けての評価を行ったもので 6 章からなる。

緒論に続く第 2 章では、マウス脾細胞からの IL-12 (p70) 産生誘導活性が高く、Th1/Th2 バランス改善効果の高い株を *in vitro* 系において探索し *Lactobacillus gasseri* OLL2809 株を選抜した。また、細胞壁に含まれるペプチドグリカンが、この IL-12(p70) 産生誘導活性発現に関与することを強く示唆する結果を得ている。

第 3 章では、*L. gasseri* OLL2809 の生育条件が IL-12(p70) 産生誘導活性に与える影響について検討している。その結果、IL-12(p70) 産生誘導活性は、(1) 対数増殖期の菌体よりも定常期の菌体の方が高いこと、(2) 酸性 pH で生育した菌体の方が高いこと、(3) 非加熱、中性域の pH といった条件下では低下すること等が明らかになった。この結果は、IL-12(p70) 産生誘導活性が菌体の自己融解による性状変化と強い相関を持つことを示しており、菌固有に存在する自己融解酵素の働きを酸性 pH や加熱処理で阻害することにより活性が維持されたものと推察された。

第 4 章では、*L. gasseri* OLL2809 の加熱死菌体をスギ花粉抗原感作マウスに経口投与することで好酸球の局所への集積が抑制されるかどうかを検証している。スギ花粉抽出抗原でマウスを感作し、腹腔内に同抽出抗原を投与すると、腹腔内への好酸球の集積・増多が惹起されるが、*L. gasseri* OLL2809 投与群では、好酸球比率が有意に抑制されていた。特に *L. gasseri* OLL2809 2mg/day 投与群においては、好酸球数が 50% 近く有意に抑制された。また、血清中の IgG2a/IgG1 比は、*L. gasseri* OLL2809 2mg 投与群で対照群と比較して有意に上昇した。これらのことから、加熱殺菌処理した *L. gasseri* OLL2809 の経口投与は、Th1/Th2 バランスを修飾することによって、好酸球の集積・増多を抑制するものと推察された。

第5章では、*L. gasseri* OLL2809 菌末を用いて、100名規模のプラセボ対照無作為化二重盲検試験を実施し、スギ花粉症の諸症状改善効果を検証した。CAP RAST スコア（スギ花粉抗原特異的 IgE レベル）4～5 の被験者について層別解析を行ったところ、*L. gasseri* OLL2809 投与群において、医師による鼻腔内所見、鼻症状・薬剤スコア、QOL 調査票 (JRQLQ)による鼻症状の改善が見られ、血液のアレルギー関連指標も改善されていた。被験者全体での解析では、*L. gasseri* OLL2809 の摂取による明確なスギ花粉症症状改善効果は認められなかったが、アレルギー素因の高い人に対しては、*L. gasseri* OLL2809 の摂取がスギ花粉症症状の改善効果をもたらすことが示唆された。

第6章では以上の結果を総合的に考察した総括となっている。

以上、本研究は、Th1/Th2 パラダイムを基本とした理論に基づいて選抜した乳酸菌 *L. gasseri* OLL2809 が、スギ花粉症に対して一定の改善効果を与えることを *in vitro* および *in vivo* 実験により明らかにし、アレルギー疾患を有する人の症状の緩和、QOL の改善に乳酸菌が有用であることを示したもので、学術的・応用的に貢献するところが少なくない。よって、審査委員一同は、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。