

[ 別紙 2 ]

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 中村吉孝

乳児向け人工乳（調製粉乳）は、栄養機能を母乳に近づけることを目的として長年かけて開発されてきた。現在では、乳児向け人工乳で育った児と母乳で育った児の成長指標には差は無くなったとされている。しかしながら、このような表面上の指標だけでは観測されない機能、例えば生体防御調節機能については、人工乳の機能は未だ母乳の機能に遥かに及ばないのも事実である。

本研究は、腸管免疫系において生体防御の中心的な役割を担うことが知られている分泌型免疫グロブリン A（secretory immunoglobulin A；SIgA）とその細胞内輸送タンパク質である多量体免疫グロブリンレセプター（polymeric immunoglobulin receptor；pIgR）の2種のタンパク質に着目し、腸管における両タンパク質の産生や発現調節に及ぼす乳幼仔期の食餌成分の影響、さらにはその調節メカニズムについて検討したもので6章からなる。

第一章の緒論に続く第二章では、腸管のSIgA産生およびpIgR発現調節における乳幼仔期の食餌成分の関与とその作用機構について検討している。まず、離乳後の若齢ラットに対する食物繊維欠乏食投与の影響を調べ、食物繊維の欠乏が若齢ラットの大腸におけるpIgR発現を抑制すること、その結果として糞便中のIgA含量が減少することを見出した。また、食物繊維の欠乏によるpIgRタンパク質の発現低下のメカニズムについて検討し、この現象にはmRNAの転写後調節が関わっている可能性を示した。

第三章では、食物繊維と同様に腸内で発酵性を示す食品成分であるフラクトオリゴ糖について、離乳期の仔マウスを用いて検討している。腸管のSIgA産生およびpIgR発現調節への影響を評価した結果、離乳期の仔マウスへのフラクトオリゴ糖の投与は小腸および大腸でのpIgR発現とIgA産生の両者を促進し、糞便中IgA含量を増加させることが示された。また、腸管組織中のpIgR発現が上昇するメカニズムとして、フラクトオリゴ糖の投与により仔マウスの腸管において産生された酪酸が関与する可能性を示すとともに、マウス小腸パイエル板でのIgA<sup>+</sup>B細胞へのクラススイッチの促進が腸管組織中のIgA含量の増加に関与する可能性を新たに示した。

第二章および第三章での研究結果を踏まえ、第四章では乳児向け人工乳および乳幼児向け食品に利用することが可能な、SIgA産生誘導能の高いプロバイオティクス候補株の選抜を行っている。マウス小腸パイエル細胞のIgA産生に加えて、ヒト腸管由来の株化上皮細胞におけるpIgR発現を指標として菌を選抜した結果、*Bifidobacterium bifidum* OLB6377 および *Bifidobacterium bifidum* OLB6378（BB6378）が得られた。これまでグラム陰性の腸内細菌が腸管におけるpIgRの発現調節に重要であることは報告されていたが、本研究により、グラム陰性細菌だけでなくグラム陽性の腸内細菌によっても腸管pIgRの発現調節が誘導される可能性が示唆された。

第五章では、マウス胎児由来の腸管組織片を用いた *in vitro* の実験系によって、BB6378 の作用機構の検討を行っている。まず BB6378 による刺激が pIgR 発現を増強すること、その効果の大きさは腸管の部位により異なることを確認した。さらに、DNA マイクロアレイ解析およびノックアウトマウスを用いた検討から、BB6378 による pIgR mRNA の発現増加には腸管上皮細胞での MyD88 を介した Toll 様受容体シグナルが関与していることを確認した。これらの結果は、プロバイオティクスとして乳児向け人工乳または乳幼児向け食品に配合した BB6378 は、腸管での pIgR 産生を促進する可能性が高いことを示すものと考えられた。

第六章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、プロバイオティクス乳酸菌やプレバイオティクスが乳幼仔の腸管での感染防御を担うタンパク質である分泌型 IgA や pIgR の産生を増進することを見出し、さらにそのメカニズムの一端を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。