

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 岩淵 紀介

---

本研究は、ビフィズス菌・乳酸菌によるサイトカインやケモカインの産生制御作用を解析することにより、ビフィズス菌 *Bifidobacterium longum* BB536 (*B. longum* BB536) による抗アレルギー作用や感染に対する防御作用を細胞試験や動物試験、臨床試験で検討するとともに、サイトカインの誘導特性に基づいて感染防御作用を有する乳酸菌の開発に取り組んだもので、論文は序章、5章からなる本論、総合討論で構成されている。

研究の背景と目的について述べた序章に続き、第1章では、臨床試験で示唆されている Th1/Th2 バランス調節作用について、*B. longum* BB536 菌体が抗原特異的な Th1/Th2 反応に及ぼす影響を *in vitro* で検討した。乳酸菌・ビフィズス菌による Th1 誘導性サイトカインであるインターロイキン (IL)-12 の誘導能を調べ、乳酸菌と比べてビフィズス菌では一般的に IL-12 誘導能が低いことを示し、ビフィズス菌によるサイトカイン産生の誘導特性を示唆した。また *B. longum* BB536 は樹状細胞などの抗原提示細胞を介して Th2 免疫反応を抑制し、その作用の一部は Th1 サイトカイン非依存的であることを示唆した。

第2章では、臨床試験において *B. longum* BB536 の摂取は Th2 ケモカインである thymus- and activation- regulated cytokine (TARC) の増加を抑制することから、TARC や macrophage-derived chemokine (MDC) といった Th2 ケモカイン産生に対する *B. longum* BB536 による抑制作用を *in vitro* で検討した。本章では、TARC 産生に granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) が重要であることを見出し、Th2 ケモカインが T 細胞と抗原提示細胞との相互作用により抗原提示細胞から産生されることを示した。また *B. longum* BB536 菌体はこれらの細胞の相互作用による Th2 ケモカイン産生を抑制することを示し、遅発相におけるアレルギー症状の軽減作用の新たな機序を提示した。

第3章では、臨床試験において *B. longum* BB536 の摂取はインフルエンザ発症者数を減少させることから、*B. longum* BB536 の経口投与の影響についてインフルエンザウイルス感染モデルマウスを用いて検証した。*B. longum* BB536 投与群では感染による症状等が軽減され、肺中のインターフェロン (IFN)- $\gamma$  と IL-6 の濃度が減少傾向を示したことなどから、抗炎症的な作用によって感染による症状を軽減することが示唆された。

第4章では、*B. longum* BB536 の摂取がヒトの免疫機能や腸内菌叢に及ぼす影響を調べるために、経腸栄養管理を受ける高齢患者を対象に *B. longum* BB536 の生菌体を用いた介入試験を実施し、解析を行った。*B. longum* BB536 の摂取による、腸内のビフィズス菌の増加や NK 活性の維持、血中 IgA 値の増加、インフルエンザワクチンの感受性向上が示され、生体防御に関連した免疫調節作用が示唆された。

第5章では、IL-12 誘導能が強い乳酸菌株を選抜し、製品中でのハンドリングが容易な加熱死菌体で感染防御作用が期待できる乳酸菌の開発に取り組んだ。選抜株は *in vitro* で NK

細胞の活性化と IFN- $\gamma$ 産生を誘導し、加熱死菌体の経口投与はマウスのインフルエンザウイルス感染による症状を軽減した。

続く総合討論では本研究を総括し、今後の課題について述べている。

以上、本論文は、乳酸菌・ビフィズス菌のサイトカイン・ケモカインの産生制御作用を明らかにすることで、ビフィズス菌の免疫抑制的な免疫調節作用の特性を示すとともに、製品応用性の高い乳酸菌の開発を実践したもので、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。