

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 川島 忠臣

本論文は、食品成分、特に海藻由来成分と乳酸菌が免疫機能に与える影響を評価し、海藻由来のカロテノイドであるフコキサンチンが T 細胞分化に与える影響、海藻のメカブに含まれる多糖フコイダンが乳酸菌の免疫調節作用に及ぼす効果、発酵食品から分離した乳酸菌の抗アレルギー作用や感染防御作用、乳酸菌の 2 本鎖 RNA による抗炎症作用について述べている。近年、花粉症などのアレルギー疾患や、潰瘍性大腸炎などの炎症性疾患の患者数が増加する中で、発症や悪化を未然に防ぐために免疫機能を正常に保つことが求められている。本研究では海藻・乳酸菌由来成分が免疫機能に与える影響を明確にし、各食品由来成分が疾患の発症・悪化の予防に貢献する可能性を示している。本論文は 5 章からなる。

第 1 章は序論で、免疫機能に関わる疾患患者数が増加している現状を紹介し、各疾患の原因となる免疫細胞、腸内細菌と免疫機能の関係性について述べている。そして、疾患の発症・悪化を未然に防ぐために、食品による腸管免疫を介した自然免疫や獲得免疫の活性化が重要であることを説明している。

第 2 章では、海藻に含まれる非プロビタミン A のカロテノイドであるフコキサンチンが抑制性の作用を持つ制御性 T 細胞を誘導する一方で、炎症性の Th17 細胞の分化を抑制することを述べている。フコキサンチンは摂取後に腸内細菌によりフコキサンチノールへと代謝されるが、フコキサンチノールについても同様の効果を有することを示している。フコキサンチンを摂取することで Th17 細胞が原因となる自己免疫疾患やアトピー性皮膚炎等の炎症性疾患の予防に役立つことが期待される。

第 3 章では、海藻のメカブに含まれる多糖であるフコイダンが乳酸菌の免疫調節作用を増強することを述べている。乳酸菌 *Tetragenococcus halophilus* KK221 は抗原提示細胞からの Interleukin-12 (IL-12) の産生を誘導することで Th1 免疫を誘導するが、フコイダンと併用することでそれらが増強されることを *in vitro*、*in vivo* の試験で示している。さらに、フコイダンの活性にはそれに含まれる硫酸基が重要であることも示している。本章では乳酸菌の抗アレルギー作用に着目し述べているが、抗炎症作用、感染防御作用のような乳酸菌が持つその他の効果についてもフコイダンにより増強できる

可能性があると考察している。

第4章では、日本人が古くから摂取している漬物や発酵食品の中から有用なプロバイオティクス乳酸菌 *Lactobacillus plantarum* YU (LpYU) を分離し、その乳酸菌の有用性を述べている。マクロファージからの IL-12 産生誘導を指標に LpYU を選抜し、その乳酸菌が感染防御作用に関わる IgA 産生とナチュラルキラー細胞の活性化を増強することを示している。マウスへの投与で抗アレルギー作用、インフルエンザ感染防御作用を有することを確認しており、漬物や発酵食品の中に優れた機能を持つ乳酸菌が存在することを示している。

第5章では、経口的に摂取する乳酸菌や腸内に常在する乳酸菌の持つ2本鎖 RNA が宿主の Toll-like Receptor 3 (TLR3) を介して抗炎症効果を誘導していることを述べている。マウス骨髄由来樹状細胞を用いた試験により乳酸菌が病原菌に比べ多量に Interferon- β (IFN- β) を誘導すること、その IFN- β が樹状細胞の2本鎖 RNA を認識する TLR3、DNA を認識する TLR9 を介して誘導されていることを示している。潰瘍性大腸炎モデル試験において、乳酸菌の摂取が TLR3 を介した IFN- β 誘導により炎症を抑制していることを示している。これまでに TLR3 が細菌の認識に関わっていることは知られておらず、腸管における TLR3 を介した乳酸菌の認識が免疫恒常性の維持に重要であると考察している。

以上、本研究は海藻・乳酸菌由来成分の免疫機能改善に対する有用性を示し、免疫疾患の発症・悪化の予防に貢献する可能性を示したのみならず、腸管における乳酸菌の認識機構を明らかにしており、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。