

審査の結果の要旨

氏名 辻 亮平

本論文は、樹状細胞を活性化できる素材の探索およびその生理機能に関する成果をまとめたものである。元来、感染症には抗生物質などが治療薬として使用されているが、耐性菌の出現や新興感染症の流行などにより、抗生物質だけでは対応しきれなくなっている。そこで、感染症は治療する方法ではなく、予防する方法が模索されており、より広範に感染症への罹患を予防するために、体内の免疫系を食品で手軽に高めることが注目を浴びている。一般に、免疫に関わる細胞は多くの種類が存在していることが知られているが、中でも樹状細胞は自然免疫系と獲得免疫系の架橋となる細胞として注目を浴びており、その細胞を活性化する素材を用いることは、生体内の免疫系全体を活性化するための戦略としては有効な方法であると考えられる。本論文は第1章「諸言」を含め、5つの章から構成されている。

第2章では、発泡酒製造の副産物として生じてくる大麦搗精粕に含まれるリグニンに着目し、ミエロイド樹状細胞活性化能を持つ画分を探索した。その結果、セルラーゼ・ヘミセルラーゼ処理を経た後に得られる画分である **Lignin Rich Enzyme Lignin** (以下、**LREL**)および **Pure Enzyme Lignin** (以下、**PEL**) において、樹状細胞活性化能を認めた。**LREL** の樹状細胞活性化効果は大麦搗精粕のみならず、植物の様々な組織に普遍的に存在していることを認めたが、大麦搗精粕由来の **LREL** が最も強い活性を持っており、大麦搗精粕での産業上の利用が有益であることを示している。このリグニン画分の化学的な分析を実施しており、リグニン構造とガラクトース及びマンノースが濃縮された特徴的な糖組成とがエステル結合によって結合したリグニン・多糖結合体であることが明らかにされた。また、**LREL** は Toll様受容体 4 を介して樹状細胞を活性化することを示した。以上の結果から、植物由来で初めて分析的に明らかにリグニン構造を保持している樹状細胞活性化物質が単離できたと考えられた。

第3章では、大麦搗精粕由来 **LREL** の *in vivo* での活性を調べた。**LREL** を

C57BL6J マウスに腹腔内投与することにより、投与 24 時間後には脾臓中の樹状細胞が活性化することが確認され、LREL の免疫賦活効果が *in vitro* のみならず、*in vivo* でも発揮されることを明らかにした。また、樹状細胞だけではなく、NK 細胞も活性化していることを多面的な観点から確認している。リグニンが難消化性物質であることに着目し、経口投与時の生体に与える影響を比較した結果、単回投与で腸管の樹状細胞が、継続投与では腸管の樹状細胞および獲得免疫系である T 細胞の活性化も認められた。これらの結果から経口ワクチンのアジュバントとしての開発が可能であるかどうかを検証し、抗原と LREL の断続的な投与により、血漿中では抗原特異的な IgG およびトータル IgG が、粘膜面ではトータル IgA が有意に増加し、経口ワクチンのアジュバントとしての効果の一端を示すことができた。

第 4 章では、プラズマサイトイド樹状細胞を活性化し、TLR9 を介して IFN- α の産生を促進することがわかっている *Lactococcus lactis* strain Plasma (LC-Plasma) を用いて、新規の機能として、免疫老化を含めた老化に対する効果を検証した。老化促進マウスを用い、脾臓リンパ球の CpG に対する IFN- α 産生能や CD62L 陽性の naïve T 細胞の比率などの観点から、LC-Plasma の長期投与が免疫老化を抑制することを明らかにしている。免疫老化のみならず、皮膚の薄化や筋肉量の減少など、個体レベルでの老化の表現型が抑制されていることを確認した。これらの表現型の出現に関わるとされる遺伝子として、皮膚についてはタイトジャンクション遺伝子である *Cldn-1* や *ZO-1* の発現亢進が、筋肉については筋肉分解遺伝子である *FoxO-1* の発現抑制が確認された。これらの遺伝子発現の変化は LC-Plasma の経口投与によって起こる個体レベルでの老化抑制に寄与するメカニズムの 1 つであると結論付けている。

第 5 章では、各章の結果をまとめると共に、得られた知見を産業に応用する上での課題点や今後の展望についてまとめられている。

以上、本研究は、樹状細胞を活性化する素材の探索を端緒として、食品として経口摂取できるものでありながら、自然免疫系の活性化を介したワクチンの開発や老化に及ぼす効果を示したものである。これらの研究成果は、学術上、応用上寄与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。