

審査の結果の要旨

氏名 杉村 哲

食品の免疫調節機能による感染予防が期待されている中で、乳酸菌の免疫賦活能に関する研究が多く進められている。一方で、近年ウイルス感染防御の中核を担う免疫サブセットとしてプラズマサイトイド樹状細胞（pDC）が注目されているが、pDCを活性化する乳酸菌は知られていなかった。本論文は、マウスを対象とした試験により pDC を活性化する乳酸菌として選抜された *Lactococcus lactis* JCM 5805 について、ヒトにおける免疫賦活効果を検証するとともに、当該乳酸菌摂取による環境ストレスに耐性を与える効果や老化を防ぐ効果と pDC の活性化との関係をマウスを用いて検討したもので、6 章から構成されている。

第 1 章の序論では、研究の背景と目的について述べている。第 2 章では、*L. lactis* JCM 5805 について、ヒト由来 pDC に対しても活性化作用があるか検証を行っている。ヒト由来末梢血単核細胞より pDC を単離し、*L. lactis* JCM 5805 を添加して培養したところ、pDC によって *L. lactis* JCM 5805 が貪食されること、および、ヒト白血球型抗原（HLA）-DR と CD86 の発現を指標として pDC が活性化することを確認している。続いて、*L. lactis* JCM 5805 摂取時に生体内で pDC が活性化されることを検証するために、健常成人男女を対象に *L. lactis* JCM 5805 ヨーグルト飲料摂取群とプラセボ摂取群に分けた 4 週間摂取の二重盲検群間比較試験を実施している。その結果、摂取前後での比較ではプラセボ摂取群の pDC 活性化が有意に低下し、夏期の試験であったため、高温ストレスが被験者の pDC 活性化を低下させたと考えられている。これに対し、*L. lactis* JCM 5805 摂取群では pDC 活性化の低下が認められなかった。また、摂取期間後の摂取の有無の 2 群間比較では、*L. lactis* JCM 5805 摂取群が有意に高い pDC 活性化を示すという結果が得られている。

第 3 章では、インフルエンザ様症状の発症に対する効果、およびインフルエンザウイルスに対する応答性の検証を目的に、213 名の健常成人男女を *L. lactis* JCM 5805 ヨーグルト飲料摂取群とプラセボ摂取群に分けた冬期 10 週間摂取の二重盲検群間比較試験を実施している。その結果、*L. lactis* JCM 5805 摂取群では、インフルエンザ様症状の代表的症状である発熱と咳の累積発症日数が、プラセボ摂取群に対して有意に低いという結果が得られ

た。さらに、不活化インフルエンザウイルスを添加して培養した末梢血単核細胞におけるインターフェロン刺激遺伝子 15 (ISG15) の転写レベルが、*L. lactis* JCM 5805 摂取期間後は、プラセボ摂取群よりも有意に高いことが示されている。以上の結果から、*L. lactis* JCM 5805 を摂取することによって、ウイルスの感染時における抗ウイルス因子の発現の応答性が高まり、そのことによって咳や発熱といったインフルエンザ様疾患の症状の発症が抑制されるものと結論づけられている。

続く第 4 章では、マウスを対象にして、高温ストレスが pDC 活性化に及ぼす影響を調べるとともに、*L. lactis* JCM 5805 摂取がこのストレスに耐性を与えることを検証している。まず、マウスに高温ストレスを負荷することにより、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラス II 分子および CD86 の発現を指標として脾臓 pDC の活性化が有意に低下することを示している。続いて、2 週間の *L. lactis* JCM 5805 混餌投与後に高温ストレス負荷をかけた際の脾臓 pDC の活性化、および、このマウスより採取した脾臓細胞をオリゴ DNA で刺激した際の IFN- α 産生量が、コントロール群と比較して、*L. lactis* JCM 5805 摂取群において有意に高いという結果が得られている。これらの結果より、高温ストレスは pDC 活性化の低下をもたらすが、*L. lactis* JCM 5805 を摂取することによって pDC 活性化の低下を防ぐことができることが示されている。

第 5 章では、老化促進モデルマウス (SAMP6) を用いて、*L. lactis* JCM 5805 の長期経口投与試験を実施し、生存率、老化形質、および pDC 活性化を含む免疫機能を評価している。SAMP6 マウスに *L. lactis* JCM 5805 を 82 週令まで経口投与した結果、生存率と老化スコアがコントロール群と比較して顕著に改善された。また、pDC 活性化がコントロール群よりも *L. lactis* JCM 5805 投与群で有意に高く、さらに病理解析により、*L. lactis* JCM 5805 投与群では、加齢に伴う肝細胞病巣変化の頻度が有意に低下し、皮膚の薄化と筋肉量の低下も有意に抑制されていることが示されている。これらの結果から、*L. lactis* JCM 5805 を長期的に摂取することで、慢性炎症に起因する腫瘍形成や老化形質の発現が抑制される可能性が示されている。最後の第 6 章では、研究を総括し、今後の展望について述べている。

以上本論文は、乳酸菌 *L. lactis* JCM 5805 の摂取がヒトにおいて pDC を活性化し、ウイルス感染防御効果を発揮することを示唆する結果を提示し、また、動物試験において本菌の高温ストレスに耐性を与える効果や老化を防ぐ効果を明らかにしたのもので、免疫機能食品への応用、機構解明の点で、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士 (農学) の学位請求論文として合格と認められる。