



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

乳酸桿菌 (Lactobacillus casei シロタ株)
の細胞性免疫増強作用およびインフルエンザウイル
ス感染防御作用に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2008-02-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 堀, 徹治 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/2314

氏 名 (本 圃 籍)	堀 徹 治 (兵庫県)
学 位 の 種 類	博士 (農学)
学 位 記 番 号	農博乙第 69 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 3 月 13 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	乳酸桿菌 (<i>Lactobacillus casei</i> シロタ株) の細胞性 免疫増強作用およびインフルエンザウイルス感染防 御作用に関する研究
審 査 委 員 会	主査 信州大学 教 授 大 谷 元 副査 信州大学 教 授 細 野 明 義 副査 静岡大学 教 授 森 誠 副査 岐阜大学 教 授 金 丸 義 敬 副査 山口大学 教 授 保 井 久 子

論 文 の 内 容 の 要 旨

インフルエンザはインフルエンザウイルスが鼻咽頭から侵入することにより発病する呼吸器感染症であり、発病と同時に頭痛、腰痛、関節炎、倦怠感などの全身症状を起こす。インフルエンザは一般に、1 週間程度で治癒する予後良好な病気であるが、免疫力の低下した高齢者では、合併症、特に肺炎を起こし重症化する確立が高いとともに、予防接種の効果が殆ど無い場合も少なくない。したがって、高齢者などの免疫力が低下しやすい人には、従来から、宿主の免疫力が低下しないようにすることが重要である。

一方、乳酸菌は発酵乳の製造だけではなく、多くの発酵食品や医薬品の素材として広く利用されており、その整腸作用については古くから良く知られたところである。近年、乳酸菌には整腸作用に加えて、抗腫瘍作用、感染防御作用、コレステロール低下作用など様々な健康維持機能があることが明らかにされつつある。市販発酵飲料の製造に用いられている乳酸桿菌である *Lactobacillus casei* シロタ株は移植癌や化学癌に対する抑制作用、リステリアなどの細菌感染防御作用などの生体防御作用を有することが明らかにされるとともに、その防御機構は宿主の細胞性免疫の増強によることが示唆されていることに基づき、堀論文は、“*Lactobacillus casei* シロタ株は宿主の細胞性免疫を増強し、インフルエンザウイルス感染を抑制する”という仮説を証明しようとしたものである。

堀論文は 4 章構成となっており、第 1 章では、*L. casei* シロタ株をマウスに経鼻投与すると、気道縦隔リンパ節細胞のインターロイキン-12、インターフェ

ロン・ γ および腫瘍壊死因子・ α などのサイトカインの生産性が顕著に増加し、*L. casei*シロタ株は粘膜の細胞性免疫を増強することを明らかにした。併せて第1章では、*L. casei*シロタ株をマウスに経鼻投与後、インフルエンザウイルスを上気道感染させると、*L. casei*シロタ株の経鼻投与を行わずにインフルエンザウイルスを感染させた場合と比べて、鼻腔洗浄液中のインフルエンザウイルス数が有意に少なくなることを示した。ヒトの場合と異なり、マウスでは一般に、インフルエンザウイルスを上気道感染させても死には至らない。しかし、堀君は上気道感染後に磷酸緩衝液を鼻腔投与すると、そのマウスは死亡することを見出し、その実験系を用いることにより、*L. casei*シロタ株の経鼻投与はインフルエンザウイルス感染マウスの生存率を有意に高めることを示した。これらの結果に基づき、*L. casei*シロタ株の経鼻投与は、気道の細胞性免疫を高めることにより、インフルエンザウイルス感染を抑制すると考察している。

第2章では、抗アジアロ GM1 抗体を接種し、NK 細胞の活性を低下させたマウスにインフルエンザウイルスを投与すると、インフルエンザの発症率が抗アジアロ GM1 抗体を接種しないでインフルエンザウイルスを投与した場合よりも有意に高くなることを示し、インフルエンザウイルス感染に対してNK 細胞活性が強い抑制作用を示していることを考察している。

第3章では、細胞性免疫機能、特にNK 細胞の活性が低下した老齢マウスに、*L. casei*シロタ株を長期間経口投与すると脾臓や肺のNK 細胞活性や鼻咽頭関連リンパ組織の細胞のインターフェロン・ γ や腫瘍壊死因子・ α の産生能が顕著に高くなることを明らかにした。また、インフルエンザウイルスの上気道感染後の鼻腔インフルエンザウイルス数は、*L. casei*シロタ株非投与マウスの場合よりも*L. casei*シロタ株投与マウスの方が有意に少ないことを示した。これらの結果に基づき、*L. casei*シロタ株の経口投与は、宿主の全身性細胞性免疫を高めるだけでなく、局所の細胞性免疫を高めることにより、インフルエンザウイルス感染に対して抑制作用を示すと考察している。

ヒトでのインフルエンザ発症試験には末梢血リンパ球を用いなくてはならない。そこで最後の章である第4章では、老齢マウスへの*L. casei*シロタ株の経口投与が末梢血のNK 細胞活性に及ぼす影響について検討を行い、*L. casei*シロタ株の経口投与は末梢血のNK 細胞活性を有意に増加させるとともに、その活性と脾臓のNK 細胞活性との間には統計的に有意な正の相関性があることを明らかにした。これらの結果に基づき、高齢者が*L. casei*シロタ株そのもの、或いは*L. casei*シロタ株を含む発酵飲料を摂取すると、末梢血のNK 細胞活性が高まり、健康が増進される可能性があることを考察している。

以上のように、堀論文は、*L. casei*シロタ株がマウスでの実験モデルで、宿主の細胞性免疫を増強させることにより、インフルエンザウイルス感染に対して防御作用を示すことについてまとめている。

審 査 結 果 の 要 旨

インフルエンザは一般に、1週間程度で治癒する予後良好な病気であるが、免疫力の低下した高齢者では、合併症、特に肺炎を起こし重症化する確立が高いとともに、予防接種の効果が殆ど無い場合も少なくない。したがって、高齢者などの免疫力が低下しやすい人には、従来から、宿主の免疫力が低下しないようにすることが重要である。

堀論文は、近年、ある種の乳酸菌が宿主の免疫系の調節機能を有することが明らかにされつつあることに鑑み、市販の発酵乳飲料の製造に用いられている乳酸桿菌の1つである *Lactobacillus casei* シロタ株が宿主の細胞性免疫を増強し、インフルエンザウイルス (IFV) 感染を抑制するのではないかとという仮説の下に行った研究成果をまとめたものである。堀論文の研究成果の中で、特に注目される点は以下の4点である。

- (1) *L. casei* シロタ株をマウスに経鼻投与すると、気道縦隔リンパ節細胞の IL-12, IFN- γ および TNF- α の生産性が顕著に増加し、*L. casei* シロタ株は粘膜の細胞性免疫を増強することを明らかにした。
- (2) *L. casei* シロタ株をマウスに経鼻投与後、IFV を上気道投与すると、*L. casei* シロタ株の経鼻投与なしに IFV を投与した場合と比べて、鼻腔洗浄液中の IFV 数が有意に少なくなることを見出した。
- (3) マウスでは一般に、IFV を上気道感染させても死亡するには至らないが、上気道感染後に PBS を鼻腔投与すると、そのマウスは死亡することを見出し、その系により、*L. casei* シロタ株の経鼻投与は IFV 感染マウスの生存率を有意に高めることを示した。
- (4) NK 細胞活性が低下するとインフルエンザの発症率が有意に高くなることを明らかにするとともに、*L. casei* シロタ株を老齢マウスに長期間経口投与すると脾臓、肺および血液中の NK 細胞活性が有意に高くなり、IFV の上気道感染後の鼻腔 IFV 数は、*L. casei* シロタ株非投与マウスの場合よりも *L. casei* シロタ株投与マウスの方が有意に少ないことを示した。

以上のように堀論文はマウスでの実験系を用いて、*L. casei* シロタ株は宿主の細胞性免疫を向上させることにより IFV 感染防御作用を示すことを明らかにした。これまでに、乳酸桿菌が IFV 感染防御作用を示すことを系統的に調べた報告はなく、5人の審査委員は満場一致で、堀論文が岐阜大学大学院連合農学研究科の学位論文(博士)として十分に値するものと判定した。

[学位論文の基礎となる学術論文]

1. Effect of intranasal administration of *Lactobacillus casei* Shirota on influenza virus infection of upper respiratory tract in mice. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 8(3), 593-597, 2001.
2. Augmentation of cellular immunity and reduction of influenza virus titer in aged mice fed *Lactobacillus casei* strain Shirota. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 9(1), 105-108, 2002.

3. Effect of oral administration of *Lactobacillus casei* strain Shirota on natural killer activity of blood mononuclear cells in aged mice. Biosci. Biotechnol. Biochem., 67(2), in press, 2003.

[既発表学術論文]

1. Effect of dietary deoxycholic acid and cholesterol on fecal steroid concentration and its impact on the colonic crypt cell proliferation in azoxymethane-treated rats. Cancer Letters, 124, 79-84, 1998
2. Protection against influenza virus infection of mice fed *Bifidobacterium breve* YIT4064. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 6(2), 186-192, 1999.
3. Comparison of the water-holding capacity of wheat bran products prepared by wet and dry smashing methods *in vitro* and effect on the gastrointestinal retention time in rats *in vivo*. Int. J. Vitam. Nutr. Res., 70(4), 178-184, 2000.
4. 乳酸桿菌の細胞性免疫増強作用およびインフルエンザウイルス感染予防効果の検討, ミルクサイエンス, 50(3), 133-137, 2001.