

論文審査の要旨

報告番号	総研第 565 号	学位申請者	田中 啓仁
審査委員	主査 橋口 照人	学位	博士(医学)
	副査 堀内 正久	副査	原 博満
	副査 家入 里志	副査	浅川 明弘

Oral administration of *Lactobacillus plantarum* 06CC2 prevents experimental colitis in mice via an anti-inflammatory response (*Lactobacillus plantarum* 06CC2 の腸炎予防効果の検討)

潰瘍性大腸炎は、消化管の慢性再発性炎症を特徴とする難治性疾患で、腸内細菌に対する過剰または異常な免疫応答によって発症すると言われる。一方、腸炎に対しプロバイオティクス効果を有する多くの腸内細菌の報告がある。これまでに、モンゴル伝統的乳製品由来である *Lactobacillus plantarum* (LP) 06CC2 株 (06CC2) が、マウスに対する様々なプロバイオティクス効果を持つ事が報告されたが、腸炎における関与は不明であった。学位申請者らは、06CC2 が腸管免疫を増強させると仮説を立て、次のように検討を行った。まず *in vitro* にて健常マウス大腸 lamina propria mononuclear cells (LPMCs) の IL-10 発現を real-time PCR、ELISA にて評価した。次に *in vivo* にて 06CC2 投与/非投与群に分けた健常マウス大腸組織の IL-10 発現を real-time PCR にて評価した。さらに Dextran Sulfate Sodium (DSS) 誘発腸炎モデルマウスを用いて、コントロール (DSS 非投与) 群、DSS+PBS 群、DSS+06CC2 群の 3 群において、体重変化率、Disease Activity Index (DAI) スコア (体重減少の有無、便性状、血便状態による疾患活動性指数)、大腸長、大腸組織スコア、大腸 LPMCs の IL-10 発現を比較検討した。また 06CC2 を投与した DSS 腸炎モデルマウスに対し抗 IL-10 モノクローナル中和抗体を腹腔内投与し、大腸組織スコアについてコントロール (IgG 投与) 群と比較検討した。最後に DSS 腸炎モデルマウスを用い、コントロール群、DSS+PBS 群、DSS+06CC2 群の 3 群における糞便内菌体組織を比較検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- (1) 06CC2 添加培養後 LPMCs、特に CD11c 陽性細胞の IL-10 が高いレベルで誘導された。
- (2) 06CC2 投与により、健常マウス大腸組織中の IL-10 遺伝子発現が有意に上昇した。
- (3) 06CC2 投与により、DSS+06CC2 群の体重減少、腸管長短縮、臨床スコア、組織スコアの悪化は抑制され、さらに LPMCs の IL-10 遺伝子発現が高い傾向にあった。
- (4) 抗 IL-10 中和抗体投与により、DSS+06CC2+抗 IL-10 中和抗体投与群は、体重減少抑制が打ち消され、組織スコアの悪化を認めた。これらの結果より、抗 IL-10 中和抗体投与により、06CC2 の腸炎予防効果が打ち消されたことを確認した。
- (5) 06CC2 投与により、DSS 腸炎モデルマウスの腸内細菌における *Bifidobacterium*、*Lactobacillus* の比率が上昇した

IL-10 は、抗炎症作用を示す代表的なサイトカインである。また腸管の IL-10 産生細胞として、制御性 T 細胞、マクロファージ、樹状細胞などが報告されている。本実験では、06CC2 と LPMCs の添加培養により、特に CD11c 陽性細胞からの IL-10 誘導を確認した。これらより 06CC2 は、大腸樹状細胞/マクロファージに直接作用することと、腸内細菌叢の *Bifidobacterium*、*Lactobacillus* の比率を上昇させることで、IL-10 発現を誘導し、腸炎を予防する可能性が示された。

近年増加し続けている潰瘍性大腸炎に対し、様々なプロバイオティクス効果を持つ 06CC2 が予防効果を持つ可能性を示した点で興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。