

プロバイオティクスの抗炎症効果

田辺 創一

広島大学・大学院生物圏科学研究科

当研究室では、プロバイオティクス乳酸菌・ビフィズス菌による腸炎抑制効果について検討している。とくに最近では、炎症部位において低酸素状態である領域が広がっていることに着目し、低酸素環境下における免疫細胞の挙動解析も行っている。

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease, IBD, 潰瘍性大腸炎・クローン病など) は、難病に指定されている疾患である。IBD は、複合的な要因によって発症する。腸管上皮細胞層によるバリア機能の異常により、高分子抗原や微生物などが侵入することで、粘膜固有層の免疫細胞が過剰に活性化し、腸管での炎症が引き起こされる。また、腸における炎症には Th17 細胞の関与も指摘されている。Th17 は、炎症・自己免疫疾患・アレルギーなどに深く関与する IL-17 産生細胞であることから、Th17 活性を抑制することが炎症抑制に効果的であると考えられる。

Streptococcus thermophilus ST28 は、Th17 分化誘導環境下 (in vitro) において Th17 分化および IL-17 産生を低下させた。一方、ST28 は Th1 サイトカインである IFN- γ の産生量を有意に増加させた。このような Th1/Th17 バランス制御を担う因子 (の少なくとも その一部) として、ST28 のゲノム DNA が示唆された。続いて、生体内における Th17 抑制効果を、デキストラン硫酸ナトリウム誘導 腸炎マウス (DSS マウス) を用いて評価した。DSS マウスへの ST28 の経口投与は、血便と下痢を伴う腸炎症状を軽減した。また、ST28 の経口投与は、大腸粘膜固有層の Th17 割合を減少させ、大腸粘膜固有層および脾細胞における過剰な IL-17 産生も著しく減少させた。

また、炎症状態の上皮細胞では、CD40 などの共刺激分子が異常発現し、腸炎に深く関与することが明らかになってきた。DSS マウスにおいて、*Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* JCM 1222^T 投与は、CD40 発現を制御することで、炎症に関わる IL-17 の高産生を抑制することを明らかにした。現在、Th17 をはじめ 腸炎に深く関わる免疫細胞について解析するとともに、低酸素と炎症に関係についても検討している。

腸管上皮バリア損傷に対する乳酸菌の回復効果についても解析した。DSS マウス腸管において、経口投与した *Lactobacillus rhamnosus* OLL2838 は、tight junction 構成・調節タンパク質である ZO-1 および MLCK 発現を制御することにより、腸管バリア機能の低下を抑制した。さらに、in vitro (Caco-2) での検討から、OLL2838 の活性成分の 1 つはリポテイコ酸であり、Toll-like receptor (TLR) 2 を介して腸管バリア回復効果を発揮することが示された。

IBD は腸炎の中でも重篤な段階であるが、我々の日常生活におけるストレスなどによっても、局所的に軽微な炎症が起こっており、これを乳酸菌・ビフィズス菌が修復していると推察されることから、これらの腸管炎症抑制作用は、IBD 患者に限定されるものではないと思われる。ヨーロッパでは、乳酸菌を IBD などの治療に用いる試みが始まっている。今後、有効菌種・菌株や作用機序の全容が明らかとなることを期待したい。