

シンポジウム 2-1

花粉症患者の腸内細菌叢動態およびビフィズス菌摂取による影響

○小田巻俊孝, 近藤しずき, 岩淵紀之, 高橋典俊, 清水金忠, 八重島智子, 岩附慧二
森永乳業株式会社 食品基盤研究所

日本におけるスギ花粉症の有病率は25%以上と高く, いまや深刻な国民病である. その増加原因として, 衛生状態の改善により微生物と接触する機会が減少したことや, 抗生物質の使用や食生活の変化に伴い腸内細菌叢が攪乱されることなどが仮説として挙げられている.

本研究ではこれらの仮説に基づき, 花粉飛散の少なかった2004年と, 大量に飛散した2005年春のスギ花粉飛散シーズンを中心に, *Bifidobacterium longum* BB536株 (以下BB536) の摂取による花粉症改善効果について検討した. その結果, 自覚症状および複数の血中マーカーについて改善作用が認められ¹⁻⁴⁾, 作用機序のひとつとして, BB536による免疫細胞への直接的な刺激を *in vitro* 試験にて確認した⁵⁻⁸⁾. さらに, 整腸作用を有するBB536は, 腸内細菌叢のバランスを改善することで宿主免疫に影響を与えているのではないかと仮説を立て, 臨床試験参加者の腸内細菌叢を T-RFLP (Terminal-Restriction Fragment Length Polymorphism) 法および定量PCR法にて解析することで, 間接的な免疫調節作用について検証を行った.

健常成人の腸内細菌叢は安定したものと考えられているが, 花粉症患者の腸内細菌叢は花粉の飛散に伴い季節的な変動を示した. 中でも *Bacteroides fragilis* group の変化が大きいことを明らかにし, 花粉症患者のヒト末梢血単核球 (PBMC) を用いた *in vitro* 試験では, この菌群が *Bifidobacterium* 属と比較し Th2 サイトカインを多く誘導するため, 花粉症症状悪化の一要因であると推測した⁹⁾. また, 2005年の臨床試験におけるBB536摂取群では, プラセボ群と比較し腸内細菌の変動が抑制されることを見出した¹⁰⁾. *Bacteroides fragilis* group を菌種レベルにて詳細に解析したところ, *Bacteroides fragilis* と *Bacteroides intestinalis* は, 花粉シーズン前から花粉症患者で有意に高い菌数を示し, 試験前後における菌数が花粉症の自覚症状スコア及び花粉シーズン末期における血中スギ花粉特異的IgEレベルと有意な正の相関を示したことから, これらの菌種と花粉症発症との関連が示唆された¹¹⁾. これら2菌種は, 花粉シーズン終了時には菌数がさらに増加しており, アレルギー症状を重篤化させる悪循環が生じていると考えられた. BB536摂取によりこれら2菌種の増加が抑制されたことから, この悪循環が防止され, 花粉症症状の軽減に繋がっているのではないかと推測された.

以上の結果から, BB536株摂取による花粉症改善作用は, 「菌体成分による直接的な刺激」以外にも「整腸作用を介した間接的な効果」が, その作用機序の一端を担っていると考えられた.

注

- 1) Xiao JZ. *et al.* 2007. *Int Arch Allergy Immunol* **144**, 123-127.
- 2) Xiao JZ. *et al.* 2007. *Allergol Int* **56**, 67-75.
- 3) Xiao JZ. *et al.* 2006. *J Invest Allergol Clin Immunol* **16**, 86-93.
- 4) Xiao JZ. *et al.* 2006. *Clin Exp Allergy* **36**, 1425-1435.
- 5) Iwabuchi N. *et al.* 2007. *Microbiol Immunol* **51**, 649-660.
- 6) Iwabuchi N. *et al.* 2009. *FEMS Immunol Med Microbiol* **55**, 324-334.
- 7) Takahashi N. *et al.* 2006. *Biosci Biotechnol Biochem* **70**, 2013-2017.
- 8) Takahashi N. *et al.* 2006. *FEMS Immunol Med Microbiol* **46**, 461-469.
- 9) Odamaki T. *et al.* 2007. *J Invest Allergol Clin Immunol* **17**, 92-100.
- 10) Odamaki T. *et al.* 2007. *J Med Microbiol* **56**, 1301-1308.
- 11) Odamaki T. *et al.* 2008. *Appl Environ Microbiol* **74**, 6814-7.

Fluctuation of Fecal Microbiota in Individuals with Japanese Cedar Pollinosis during the Pollen Season and Influence of *Bifidobacterium longum* BB536 Intake

○Toshitaka Odamaki, Shizuki Kondo, Noriyuki Iwabuchi, Noritoshi Takahashi,
Jin-zhong Xiao, Tomoko Yaeshima, Keiji Iwatsuki
Food Science and Technology Institute, Morinaga Milk Industry Co., Ltd

Japanese cedar pollinosis (JCPsis), an IgE-mediated type I allergy caused by exposure to Japanese cedar pollen, represents a public health issue affecting over 25% of the Japanese population, with increasing prevalence over recent decades. In clinical studies evaluating the effects of *Bifidobacterium longum* BB536 on JCPsis, we found that administration of *B. longum* BB536 significantly alleviated some subjective symptoms and affected blood markers in JCPsis individuals¹⁻⁴. *In vitro* studies demonstrated the immune modulating effects by bacterial cell components of BB536⁵⁻⁸.

Studies were performed to evaluate the association of microbiota with allergic symptom development and the effects of probiotic administration. Fecal samples from 44 JCPsis and 14 non-JCPsis subjects participated in the clinical study were analyzed using terminal-restriction fragment length polymorphism (T-RFLP) and real-time PCR methods. Marked increases of the occupation rates of the *Bacteroides fragilis* group in the fecal microbiota were found among JCPsis individuals in the pollen season, while administration of *B. longum* BB536 suppressed these fluctuations^{9,10}. In studies for investigating the associations of the *Bacteroides fragilis* group at the species level with JCPsis, cell numbers of *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides intestinalis* were found to be significantly higher in JCPsis subjects compared with non-JCPsis subjects before the pollen season¹¹. The cell numbers of these two species increased significantly only in the placebo group at the end of pollen season, not in the non-JCPsis group or JCPsis group administered *B. longum* BB536. Significant positive correlations were found for cell numbers of these two species with both composite symptom scores and JCPsis-specific IgE levels before and after the pollen season. These results imply that prevalence of *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides intestinalis* might represent risk factors for JCPsis, playing an exacerbating role in symptom development of JCPsis. Furthermore, intake of *B. longum* BB536 appears to exert positive effects in suppressing fluctuations of these bacteria.

Based on these studies, we suggest two possible mechanisms for the antiallergic activity of BB536: 1) immunomodulatory effects via bacterial cell components mediated by intestinal antigen-presenting cells (biogenic effects); 2) immunomodulatory effects via generating or stabilizing a balanced gut microbiota (probiotic effects). These studies suggest that probiotics may serve as an alternative treatment for allergic rhinitis, although further studies are needed to determine this conclusively.

- 1) Xiao JZ. *et al.* 2007. *Int Arch Allergy Immunol* **144**, 123-127.
- 2) Xiao JZ. *et al.* 2007. *Allergol Int* **56**, 67-75.
- 3) Xiao JZ. *et al.* 2006. *J Invest Allergol Clin Immunol* **16**, 86-93.
- 4) Xiao JZ. *et al.* 2006. *Clin Exp Allergy* **36**, 1425-1435.
- 5) Iwabuchi N. *et al.* 2007. *Microbiol Immunol* **51**, 649-660.
- 6) Iwabuchi N. *et al.* 2009. *FEMS Immunol Med Microbiol* **55**, 324-334.
- 7) Takahashi N. *et al.* 2006. *Biosci Biotechnol Biochem* **70**, 2013-2017.
- 8) Takahashi N. *et al.* 2006. *FEMS Immunol Med Microbiol* **46**, 461-469.
- 9) Odamaki T. *et al.* 2007. *J Invest Allergol Clin Immunol* **17**, 92-100.
- 10) Odamaki T. *et al.* 2007. *J Med Microbiol* **56**, 1301-1308.
- 11) Odamaki T. *et al.* 2008. *Appl Environ Microbiol* **74**, 6814-7.