

プロバイオティクスやプレバイオティクスによる免疫調節作用に関する研究

細野朗（日本大学生物資源科学部）

プロバイオティクスやプレバイオティクスによる保健効果が機能性食品という観点から注目されているが、近年、感染防御やアレルギー疾患の予防・治療という免疫学的機能についても社会的な関心が集まっている。本研究は、プロバイオティクスとして期待される *Bifidobacterium* 菌体について、特に免疫修飾作用を有する菌体成分の免疫生化学的検討を行い、さらにプレバイオティクスとして期待されるオリゴ糖のもつ免疫修飾作用の検討を行った。

Bifidobacterium pseudocatenulatum 7041 はマウス脾臓細胞およびパイエル板細胞に対して強いマイトジェン活性を有する。特に、この菌体成分の免疫修飾作用を有する活性画分は、その菌体破砕物を超遠心分離、酵素処理後、各種クロマトグラフィーにより分離精製することによって、グルコースとガラクトースを主成分とする高分子多糖であることが明らかとなった。その構成糖の結合型は -4Galp1-（または-5Galf1-）、-6Glc1-が多く、Galp1-, -6Galp1-といったガラクトフラノシドも含む特徴を有する。また、この菌体破砕物を *Bifidobacterium immunomodulator* (BIM) として BALB/c マウスに経口投与（10 mg/日、7日間）すると、腸管免疫系における誘導部位であるパイエル板において IgA 産生誘導が亢進することを明らかにした。すなわち、BIM は腸管免疫系に直接作用し、特にパイエル板 CD4 陽性細胞の IL-6, IFN- γ 産生を亢進し、IgA 産生誘導に大きく関与していることが示唆された。

一方、プレバイオティクスとしてのオリゴ糖は摂取したときにある腸内細菌によって選択的に利用（資化）されることが知られているが、フラクトオリゴ糖（FOS）配合飼料をマウスに経口投与した際の腸管免疫系を中心とした免疫応答に与える影響を明らかにするため、細胞分子レベルでの解析を行った。その結果、BALB/c マウスへの 4-6 週間 7.5% FOS 経口投与によって、マウス腸内容物中に分泌される総 IgA 量は有意に増加することを明らかにした。このとき、パイエル板 CD4 陽性細胞において IFN- γ , IL-5, 6 産生が FOS 摂取によって亢進していたことから、腸管免疫系の誘導組織であるパイエル板では、獲得免疫系の応答が FOS の摂取によって IgA 産生誘導を活性化されることが示唆された。また、FOS の免疫修飾作用は腸管免疫系だけでなく血中抗体価など全身免疫系にも影響を与えていることも示した。なお、この実験条件においては、FOS の摂取 1 週間には糞便中の菌叢が顕著に変化し、特に *Bacteroides* 属菌の菌種に由来する遺伝子構成が多様化していたことから、腸内細菌叢の変化が腸管免疫系応答に強く影響を与えていることが示唆された。

以上、プロバイオティクス菌体成分や FOS などのプレバイオティクスを食品として摂取することにより、腸管免疫系だけでなく全身免疫系の調節作用も認められることから、感染防御やアレルギーなどに対する応用にもその効果が期待される。

Studies on the Immunomodulatory effects of probiotics and prebiotics

Akira Hosono (College of Bioresource Sciences, Nihon University)

Recently, the effects of “probiotic” bacteria and “prebiotics” have attracted considerable attention regarding their benefits to our health as physiologically functional foods. In particular, their immunomodulatory effects are expected to apply to the prevention of infection or allergy. These studies demonstrated that the immunomodulatory components derived from *Bifidobacterium* acting as probiotics induced IgA production by Peyer’s patch (PP) cells, and that oligosaccharides acting as prebiotics modulated immune responses following oral feeding.

Bifidobacterium pseudocatenulatum 7041 has shown the strongest mitogenic activity in murine splenocytes or PP cells in *in vitro* assay. A soluble high molecular weight fraction with mitogenic activity was successfully isolated from the *Bifidobacterium* by the following the procedure: sonication, proteinase K-treatment, ultrafiltration, anion-exchange chromatography, dialysis, and gel-filtration chromatography. Following analysis, the isolated soluble immunopotentiating fraction was found to consist of polysaccharides containing -4Galp1- (and/or -5Galf1-) and -6Glc1- as the major residues and Galf1- and -6Galf1- as characteristic galactofuranosyl residues. BALB/c mice were then administered sonicated *B. pseudocatenulatum* 7041 as a *Bifidobacterium* immunomodulator (BIM) for 7 consecutive days. We demonstrated that BIM administration augmented total IgA production by PP cells. Furthermore, the secretion of cytokines (IFN- γ , IL-6) by CD4⁺ PP T cells was upregulated by BIM feeding. It is suggested that BIM feeding immunomodulated IgA production on Peyer’s patches, the inductive sites of mucosal immunity in the gut.

Dietary fructooligosaccharides (FOS) as prebiotics stimulate the growth of selected intestinal microflora. In this study we investigated the immunological influences of orally administrated FOS. BALB/c mice were administered 0-7.5% FOS for 4-6 weeks. In the FOS-fed group, total IgA in the intestinal contents was significantly increased compared to controls. IgA secretion by PP cells was upregulated in a dose-dependent manner in response to FOS administration and CD4⁺ T cells from PP showed a dose-dependent increase in production of IFN- γ , IL-5 and IL-6. In contrast, FOS-feeding suppressed serum IgG1. In this study, the genomic variation of *Bacteroides* in feces was found to be augmented following FOS-feeding. Our findings suggest that FOS supplementation changes the intestinal microflora, upregulates IgA secretion in CD4⁺ PP cells in the intestinal mucosa, and suppresses the systemic Th2 dominant immune response.

Therefore, dietary supplementation with bacterial components from probiotics or prebiotics will modulate both innate and adaptive immunity to prevent infectious disease and food allergy.