

**一般演題 B-1****ダイゼイン添加食がイソフラボン代謝性の異なるヒトフローラマウスに及ぼす影響****Effects of the diet supplemented with daidzein on human flora-associated (HFA) mice having different metabolic activity of isoflavone**

○田村 基<sup>1</sup>, 堀 幸子<sup>1</sup>, 中川博之<sup>1</sup>, 瀧川義澄<sup>2</sup>, 滝埜昌彦<sup>2</sup>, 平山和宏<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 独立行政法人農研機構食品総合研究所, <sup>2</sup> アジレント・テクノロジー(株),

<sup>3</sup> 東京大学大学院農学生命科学研究科

【目的】腸内フローラの代謝により、大豆イソフラボンの一つであるダイゼインからもとのイソフラボンよりもエストロゲン活性の強いエコール (equol) が産生されるが、その産生能には大きな個人差がある。しかし、エコール産生性の有無がヒト腸内フローラの腸内代謝や脂質代謝に及ぼす影響についての報告は少ない。そこで、ダイゼイン添加食が腸内代謝や脂質代謝に及ぼす影響について、エコール産生性ヒトフローラマウスと非産生性ヒトフローラマウスで比較した。

【方法】ヒト糞便希釈液を *in vitro* でダイゼインと嫌気培養し、培養物の抽出物を HPLC で解析し、エコール産生性の高いヒト糞便とエコール産生性の無いヒト糞便を同定した。BALB/cA 無菌雌マウス各5匹にエコール産生性の高いヒト糞便希釈液もしくはエコール産生性の無いヒト糞便希釈液を投与し、エコール産生性の高いヒトフローラマウスとエコール産生性の無いヒトフローラマウスを作製した。作製したヒトフローラマウスに滅菌した0.1%ダイゼイン添加食を給餌し、腸内フローラの構成、内臓脂肪重量、肝脂質、血糖値、血漿脂質、血漿イソフラボン類濃度を測定し、盲腸内容物の抽出物のメタボローム解析を行うことで、イソフラボン代謝性の異なるヒトフローラマウスに対するダイゼイン添加食の影響を比較検討した。

【結果と考察】エコール産生性ヒトフローラマウスには、血漿中にエコールが検出されたが、エコール非産生性ヒトフローラマウスではエコールが検出されなかった。内臓脂肪重量は二群間で有意な差は認められなかった。肝脂質含有率は、エコール産生性ヒトフローラマウスで高い傾向が認められた。血漿ダイゼイン濃度と肝脂質含有率との間には負の相関が認められた。T-RFLP法を用いた盲腸内フローラの解析では、エコール産生性と非産生ヒトフローラマウスで腸内フローラの構成が異なっていた。盲腸内容物のメタボローム解析では、いずれのマウスにおいてもエンテロラクトンやエンテロジオールが検出された。デオキシコール酸のピーク強度は、エコール非産生性ヒトフローラマウスで高かった。以上の結果から、ダイゼイン添加食においては、腸内フローラのエコール産生性の有無がイソフラボン類の代謝性や肝脂質に影響を及ぼすだけでなく、エンテロリグナン代謝や胆汁酸代謝に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

**一般演題 B-2****腸内共生菌，食品成分および腸内成分が腸管免疫系細胞の  
IgA 産生を修飾する****Gut commensal bacteria, food composition and intestinal contents  
modulate IgA production by the intestinal lymphocytes**

河村桃子<sup>1</sup>，○細野 朗<sup>1</sup>，石井俊祐<sup>1</sup>，小森翔哉<sup>1</sup>，  
高橋奈々<sup>1</sup>，高橋恭子<sup>1</sup>，八村敏志<sup>2</sup>，上野川修一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本大学生物資源科学部食品生命学科，<sup>2</sup>東京大学大学院農学生命科学研究科食の安全研究センター

**【目的】**腸管には腸内共生菌，食品，細菌，ウイルスなど，膨大な数の抗原が常に存在しており，病原菌や腸内共生菌に対する免疫応答においては腸粘膜に分泌される免疫グロブリン A (IgA) 産生が中心的な役割を担っている。このとき腸管免疫系の IgA 産生において，腸内共生菌やその代謝産物，および食品成分が重要な役割を果たしていると考えられている。本研究では，腸管免疫系細胞による IgA 産生において，腸内共生菌と食品成分および腸内成分による免疫調節作用についての解明をめざした。特に，マウス腸内共生菌からの分離株であるグラム陽性菌の *Lactobacillus johnsonii* 129 (LJ) とグラム陰性菌の *Bacteroides acidifaciens* type A43 (BA) に対する腸管免疫系細胞応答に注目し，食品成分としてのレチノイン酸 (RA)，および腸内容物中の成分が IgA 産生および Interleukin-6 (IL-6)，Interleukin-5 (IL-5) の産生に与える影響を解析した。

**【方法】**BALB/c マウス由来パイエル板 (PP) 細胞を BA または LJ で刺激し，RA 存在，非存在下で培養した。3 日後の培養上清中の IL-5，IL-6 の産生量，または 7 日後の IgA 産生量を ELISA 法により測定した。さらに，同マウスの PP 細胞と盲腸リンパ節 (CeP) 細胞を BA で刺激し，マウス盲腸および結腸内より採取した腸管腔内溶液の存在下で 7 日間の共培養を行い，培養上清中の総 IgA 量を測定した。

**【結果】**PP 細胞応答の RA 添加による影響については，BA もしくは LJ の添加により IL-5，IL-6，IgA 産生量が増加した。また，BA 刺激は LJ 刺激よりも高い IgA 産生応答が誘導された。このとき，菌体非存在下では RA の明確な効果が見られなかったが，BA と同時に添加することにより IgA 産生が上昇する傾向がみられた。さらに，腸内容物を加えて共培養すると，PP 細胞は腸内容物を低濃度で添加した際に IgA 産生の抑制がみられるのに対して，CeP 細胞は低濃度で添加時にも IgA 産生が活性化される傾向がみられた。

**【考察】**腸内共生菌と食品成分 RA による IgA 産生における協調効果が示唆された。また，腸管関連リンパ組織の PP，CeP は腸内環境の違いにより IgA 産生応答が異なっている可能性が考えられた。

## 一般演題 B-3

*Lactobacillus gasseri* SBT2055 投与による肺および腸管の免疫機能調節機構

Mechanism for the regulation of immune functions in the lung and intestine of mouse by administration of *Lactobacillus gasseri* SBT2055

○中山洋佑<sup>1</sup>, 酒井史彦<sup>1, 2</sup>, 塩崎拓也<sup>1</sup>, 細谷知広<sup>1, 2</sup>, 守屋智博<sup>1, 2</sup>, 中川久子<sup>1</sup>,  
浮辺 健<sup>2</sup>, 小川哲弘<sup>2</sup>, 門岡幸男<sup>2</sup>, 中島 肇<sup>2</sup>, 宮崎忠昭<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北海道大学遺伝子病制御研究所, <sup>2</sup>雪印メグミルク(株) ミルクサイエンス研究所

【目的】プロバイオティクス乳酸菌 *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (LG2055) の経口投与は、マウスのロタウイルスに対する感染防御力を高めたことから、LG2055 は免疫機能を制御すると考えられた。そこで本研究では、病原体が侵入する肺や腸管の免疫機能に対する LG2055 の作用を調べるために、マウスのインフルエンザウイルス (IAV) 感染に対する生体反応調節機構、および腸管組織での IgA 産生誘導機構を解析した。

【方法】(a) C57BL/6 マウスに LG2055 ( $1 \times 10^9$  cfu/mouse) を 1, 3 週間、経口投与後、IAV を経鼻感染させ、マウス生存率および肺組織中のウイルス量とサイトカイン量を測定した。(b) Balb/c マウスに、LG2055 を 0.35% (w/w) 含む餌を 5 週間摂取させ、腸管組織中の IgA 量、および IgA 陽性細胞の割合を算出した。また、マウスの骨髄由来樹状細胞 (BMDC) と脾細胞由来 naïve B 細胞との共培養系を用いて、T 細胞非依存的 IgA 産生機構に関与する分子の発現変化を解析した。

【結果】(a) LG2055 投与群は、対照群に比べ生存率が有意に高く、肺および肺胞洗浄液 (BALF) 中のウイルス量、IL-6 量、BALF への浸出細胞数が対照群よりも有意に低い値を示した。一方、非感染時の肺組織において、LG2055 投与群で Type I-IFN inducible gene である Mx1 の発現に上昇傾向が認められた。(b) LG2055 投与により、小腸での IgA 産生量および腸管組織中の IgA 陽性細胞の割合が増加していた。また、*in vitro* での検討により、LG2055 は、(1) BMDC-naïve B 細胞共培養系での IgA 産生、(2) BMDC における BAFF 遺伝子の発現亢進を誘導した。さらに、これらの作用は TGF- $\beta$  type I 受容体阻害剤により消失することが明らかとなった。

【考察】LG2055 のマウスへの投与は、肺での Mx1 発現誘導による IAV 増殖阻害、炎症抑制作用を誘導する可能性が示唆された。また、LG2055 は、樹状細胞の TGF- $\beta$  シグナル制御による BAFF 産生を増強し、腸管での IgA 産生を誘導する可能性が示された。以上の結果から、LG2055 投与は、肺および腸管の免疫機能を強化することが明らかとなった。