

## 一般演題 A-1

*Bifidobacterium breve* Yakult 株による  
ガラクトオリゴ糖代謝における基質認識Substrate recognition in galacto-oligosaccharides metabolism  
by *Bifidobacterium breve* Yakult

○重久 晃, 外谷英嗣, 箕野 博, 佐藤 隆, 松木隆広  
(株)ヤクルト本社中央研究所

【目的】 ビフィズス菌の増殖因子であるガラクトオリゴ糖は、様々な構造異性体から構成される混合物である。しかし、ビフィズス菌の増殖に寄与している構造異性体や構造異性体の細胞内輸送・代謝機構は十分に明らかとなっていない。そこで我々は当社オリゴ糖（OM55N）の主成分である 4'-Galactosyllactose (4'-GL; Gal1 $\beta$ -4Gal1 $\beta$ -4Glc) の代謝に関わる遺伝子とタンパク質の同定、およびその特徴付けを行った。

【方法】 Lactose および 4'-GL を唯一の糖源とした培地で *B. breve* Yakult 株を培養し、その際の遺伝子発現の違いをマイクロアレイ法および定量的 PCR 法により調べた。4'-GL を唯一の糖源とした場合に発現上昇した遺伝子の大量発現系を構築し、精製したタンパク質と 4'-GL、およびその構造異性体や構成糖等との結合活性を、表面プラズモン共鳴法を用いて解析した。

【結果】 マイクロアレイおよび定量的 PCR 解析の結果、ABC トランスポーターの基質認識タンパク質をコードする CDS0420 遺伝子が 4'-GL 代謝時に高発現していることが分かった。本遺伝子の大量発現系を構築して精製し、4'-GL との結合・相互作用について表面プラズモン共鳴を指標として調べた結果、4'-GL との特異的な結合が確認された。一方、構造異性体である 6'-GL や 3'-GL、構成単糖である Glucose, Galactose, Lactose、ヒトミルクオリゴ糖（LNT, 2'-FL, LNFPI, LNDFHI）では、表面プラズモン共鳴が観察されなかった。次に、4'-GL の非還元末端構造である Galactobiose (Gal1 $\beta$ -4Gal) との結合能について調べたところ、4'-GL のアフィニティーと比べて 440 倍以上高かった。

【考察】 CDS0420 タンパク質と 4'-GL の結合が確認された。従って、4'-GL は CDS0420 タンパク質を基質認識タンパク質とする ABC トランスポーターに取り込まれていると推定された。また、Galactobiose との高いアフィニティーが観察されたことから、CDS0420 タンパク質は 4'-GL の非還元末端側を基質認識部位としていることが示唆された。一方、4'-GL の構造異性体である 3'-GL, 6'-GL は、本トランスポーターとは異なったシステムで細胞内に取り込まれていることが予想された。

## 一般演題 A-2

*Bifidobacterium longum* BB536 の腸内細菌叢を介した  
腸内代謝産物への影響*Bifidobacterium longum* BB536 induces gut luminal metabolic changes  
through modulation of microbial community

○菅原宏祐<sup>1, 2, 3</sup>, 小田巻俊孝<sup>1</sup>, 清水(肖)金忠<sup>1</sup>, 阿部文明<sup>1</sup>,  
加藤 完<sup>2, 3</sup>, 菊地 淳<sup>3, 4</sup>, 福田真嗣<sup>2, 5</sup>, 大野博司<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> 森永乳業(株) 食品基盤研究所, <sup>2</sup> 理化学研究所統合生命医科学研究センター,

<sup>3</sup> 横浜市立大学生命医科学研究科, <sup>4</sup> 理化学研究所環境資源科学研究センター,

<sup>5</sup> 慶應義塾大学先端生命科学研究所

【目的】 *Bifidobacterium longum* spp. *longum* BB536 (以下 BB536) の経口摂取は、整腸作用を始め多くの生理作用をもたらすことが報告されている。これは BB536 の菌体成分や代謝産物による直接的作用が機序の一端であると考えられるが、腸内細菌叢を介した間接的な作用も大きく関与しているのではないかと推測している。そこで本研究では、無菌マウスにヒト腸内細菌叢を定着させたヒトフローラマウスモデルを作製して、BB536 投与時における腸内代謝産物および腸内細菌叢への影響について検討した。

【方法】 15 菌種からなるヒト優勢細菌群を無菌環境下で飼育した BALB/c マウスに胃内投与し、ヒトフローラマウスを作製した。その後、BB536 (BB536 群) または PBS (対照群) を 2 週間胃内投与し、投与前 (0 日) および投与後 (13 日) の便を回収した。便より抽出した DNA および RNA を、次世代シーケンサーによるメタ 16S 解析およびメタトランスクリプトーム解析に供するとともに、便より水溶性代謝物を抽出し、NMR を用いたメタボローム解析等を用いて腸内代謝産物を解析した。

【結果】 BB536 群では酪酸産生菌が属する *Lachnospiraceae* の占有率が有意に増加しており、メタボローム解析結果から糞便中の酪酸濃度の上昇も確認された。また、BB536 の投与によりビオチンおよびその前駆体であるピメリン酸濃度が有意に上昇した。メタトランスクリプトーム解析の結果から、ピメリン酸からのビオチン合成には *Bacteroides caccae* が関与していることが示唆され、*in vitro* 試験でもその代謝能を確認することが出来た。しかし、BB536 投与による *Bacteroides caccae* 菌数の有意な増加は見られなかったことから、BB536 摂取による腸内代謝産物の変化、特にピメリン酸からのビオチン合成は、*Bacteroides caccae* の代謝能への影響を介した作用である可能性が示唆された。

【考察】 BB536 の摂取は腸内細菌叢の菌種構成もしくは代謝能に影響を与えることで、腸内細菌叢全体としての機能に影響を及ぼしていることが推測された。本作用機序は BB536 のプロバイオティクスとしての有用性を評価する上で重要な知見であると考えられる。

## 一般演題 A-3

## 統合オミクスによる加齢に基づく宿主代謝変化と腸内環境変動の理解

## Understanding age-related change of host physiological metabolism and gut environment through the use of integrated omics approach

○中西裕美子<sup>1,2</sup>, 野津量子<sup>3</sup>, 植野昌未<sup>3</sup>, 日置恭司<sup>3</sup>, 高倉 彰<sup>3</sup>,  
曾我朋義<sup>1,2,4</sup>, 伊藤 守<sup>3</sup>, 福田真嗣<sup>1,2</sup>, 富田 勝<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学先端生命科学研究所, <sup>2</sup>慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科,  
<sup>3</sup>(公財)実験動物中央研究所, <sup>4</sup>慶應義塾大学環境情報学部

【目的】加齢に伴う宿主の消化機能の衰えや嗜好の変化による食事の偏りは、代謝変化や腸内細菌叢のバランスの乱れに影響することが報告されている。一方で、腸内環境の改善が宿主の健康増進に寄与することから、腸内環境と加齢との相互関係を明らかにすることは、腸内環境の改善によるアンチエイジング効果にも応用できると考えられる。そこで本研究では、ビニールアイソレーターを用いて一定の飼育環境下に維持したマウスの加齢が、宿主の代謝変化や腸内環境へ与える影響について、メタボローム解析やマイクロバイオーム解析を実施した。

【方法】SPF環境下で飼育したC57BL/6J雄マウスと無菌C57BL/6J雄マウスをそれぞれビニールアイソレーター内で維持し、生後3週から約1年半までの間糞便と血漿を経時的に採取した。糞便および血漿サンプルから代謝物を抽出した後、キャピラリー電気泳動・質量分析計(CE-MS)および液体クロマトグラフィー質量分析計(LC-MS)を用いてメタボローム解析を行った。並行して糞便からDNAを抽出し、次世代シーケンサーによる腸内細菌叢のメタ16S rRNA遺伝子解析を行った。得られた腸内細菌叢情報と代謝物情報を統計科学的に集約し、加齢に伴う宿主代謝や腸内環境変動について考察した。

【結果および考察】SPFマウスと無菌マウスともに血漿中から検出された物質の半数が加齢に伴い変動しており、高齢になるほどアミノ酸や糖代謝関連物質が増加していた。逆に有機酸やエネルギー代謝関連物質は減少する傾向にあったことから、肝臓におけるアミノ酸分解と糖新生に関する代謝が加齢に伴い変動する可能性が示唆された。また、SPFマウスでは無菌マウスと比較し加齢と共にグルタミン代謝関連物質と糖代謝関連物質がより増加していたことから、この変動は腸内細菌叢に起因する可能性が示唆された。糞便のメタボローム解析から、SPFマウスと無菌マウスとでは検出された代謝物の約8割が異なるプロファイルであった。SPFマウスでは、加齢と共に糞便中のビタミンやグルタミン代謝関連物質、糖類が減少し、有機酸や一部のアミノ酸が増加していた。この時*Clostridia*目菌の割合が減少し、*Bacteroidales*目菌と*Allobaculum*属菌が増加していた。腸内細菌叢と代謝物情報の統合解析から、SPFマウスでは加齢時の腸内環境が高脂肪食摂取時のプロファイルに類似していたことから、加齢による腸内環境の悪化が肥満を促す可能性が示唆された。

**一般演題 A-4****腸内細菌代謝産物を介した大腸上皮細胞の炎症応答抑制機構の探索****Metabolites produced by gut commensal bacteria regulate epithelial inflammatory responses**

○鎌田瑞翔, 大坂利文, 常田 聡

早稲田大学大学院先進理工学研究科生命医科学専攻

**【目的】** 腸管上皮細胞は大多数の腸内細菌に対しては炎症応答を誘導しないが, 病原性細菌に対して効率的な炎症応答を誘導する。つまり, 腸内細菌と腸管上皮細胞の間には炎症応答を制限・抑制する機構が発達していることが考えられる。現在までに, プロバイオティクスとしての適用例が多い乳酸菌やビフィズス菌だけでなく, 腸内に常在する系統分類学的に多岐に渡る細菌においても強い抗炎症能を有することが報告されている。我々は, 多くの腸内細菌の代謝産物が, 腸上皮細胞における NF- $\kappa$ B の活性化を抑制的に制御することに着目して研究を行ってきた。そこで本研究では, 各種腸内細菌由来の代謝物を介した大腸上皮細胞の炎症応答抑制機構を解明することを目的とした。

**【方法】** 本研究では, 抗炎症効果を有することを報告した *Lactobacillus* 属, *Enterococcus* 属, *Bacteroides* 属, *Ruminococcus* 属の培養上清について, 下記の検討を行った。現在までに, 抗炎症効果を有する一部の腸内細菌の培養上清において, 腸上皮細胞内の MAPK 経路の活性化が確認された。そこで, 腸上皮細胞における MAPK 経路の活性化と NF- $\kappa$ B の活性化の阻害の関係性を評価するために, MAPK 経路阻害剤の存在下における細菌培養上清の抗炎症効果を評価した。

**【結果】** *Enterococcus raffinosus* の培養上清は, p38 MAPK 阻害剤存在下においては抗炎症効果が完全に失われたことから, 抗炎症応答が p38 MAPK 経路の活性化に依存していることが示唆された。一方で, 他の *Enterococcus* 属による抗炎症効果は p38 MAPK 経路には依存していなかった。また, 多くの *Lactobacillus* 属や *Ruminococcus* 属の培養上清においては, p38 MAPK 経路の阻害による抗炎症応答への影響を確認したが, *Lactobacillus johnsoni* による抗炎症効果は p38 MAPK 経路には全く依存しないことが明らかとなった。*Bacteroides* の培養上清は, p38 MAPK 経路の阻害下においても顕著な抗炎症効果を示した。

**【考察】** 系統分類学的に多岐に渡る細菌が産生する多様な代謝産物は, 腸上皮細胞に対して様々な作用機序により NF- $\kappa$ B の活性化の阻害を制御していることが示唆された。また, 種レベルで抗炎症応答の誘導メカニズムが異なることも示唆された。

## 一般演題 A-5

腸間膜リンパ節 CD11b<sup>-</sup>CD103<sup>+</sup>PD-L1<sup>+</sup>樹状細胞は  
高い制御性 T 細胞誘導能を有し腸内細菌の影響を受けるMesenteric lymph node CD11b<sup>-</sup>CD103<sup>+</sup>PD-L1<sup>+</sup> dendritic cells effectively  
induce regulatory T cells and are affected by intestinal microbiota○上滝隆太郎<sup>1</sup>, 塩河亜弥<sup>1</sup>, 平山和宏<sup>2</sup>, 八村敏志<sup>1</sup><sup>1</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,<sup>2</sup> 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医公衆衛生学

【目的】免疫系は本来、異物である病原菌を排除し生体を感染症から守る役割を果たしている。一方、腸管には経口摂取された食物や共生細菌といった生体にとって必要な異物が存在しており、これらに対して経口免疫寛容が誘導される。そのメカニズムの一つに制御性 T 細胞 (T<sub>reg</sub>) の誘導が知られ、特に腸間膜リンパ節 (mLN) の樹状細胞 (DC) がその誘導に関わることが多く報告されている。しかし、DC は機能的に異なるサブセットの集合であり、その全貌は未だ明らかとはなっていない。本研究では、mLN DC を細胞表面分子 CD11b, CD103, PD-L1 の発現によりさらに4つのサブセットに分離し、機能や性質について調べた。

【方法】BALB/c マウス mLN より CD11c<sup>+</sup>細胞 (DC), DO11.10 マウス脾臓より CD4<sup>+</sup> T 細胞をそれぞれ MACS 法により精製した。その後、mLN DC をセルソーターにより各サブセットに分離し、得られた細胞の遺伝子発現を qPCR により比較した。また、各 DC サブセットと CD4<sup>+</sup> T 細胞を抗原である OVA ペプチドおよび TGF-β 存在下で共培養した。培養後の細胞を回収し、フローサイトメトリーにより表面分子を解析し、さらに抗 CD3/CD28 抗体により刺激した後 qPCR により遺伝子発現を比較した。また、germ-free (GF) マウスと specific pathogen-free (SPF) マウスにおける mLN DC サブセットの割合をフローサイトメトリーにより解析した。

【結果】mLN DC は CD11b<sup>+</sup>CD103<sup>+</sup>PD-L1<sup>+</sup>, CD11b<sup>-</sup>CD103<sup>+</sup>PD-L1<sup>+</sup>, CD11b<sup>-</sup>CD103<sup>+</sup>PD-L1<sup>-</sup>, CD11b<sup>+</sup>CD103<sup>-</sup>PD-L1<sup>+</sup> という4つのサブセットに分けられた。これらのサブセットを CD4<sup>+</sup> T 細胞と共培養した結果、CD11b<sup>-</sup>CD103<sup>+</sup>PD-L1<sup>+</sup> DC が T<sub>reg</sub> のマスターレギュレーターである Foxp3 の遺伝子およびタンパク質の発現を最も高く誘導した。このサブセットでは DC による T<sub>reg</sub> 誘導に関わることが知られるレチノイン酸変換酵素 (RALDH2) の遺伝子発現が他のサブセットと比べて高かった。また、この CD11b<sup>-</sup>CD103<sup>+</sup>PD-L1<sup>+</sup> DC は DC のリンパ節への遊走に働くケモカイン受容体 CCR7 の遺伝子発現が高く、遊走性のサブセットであることが示唆された。この遊走について腸内細菌による影響を検討した結果、GF マウスでは SPF マウスに比べ DC 中の CD11b<sup>-</sup>CD103<sup>+</sup>PD-L1<sup>+</sup> サブセットの割合が少なくなっており、このサブセットが腸内細菌叢から何らかの作用を受けて mLN に遊走していることが示唆された。

【考察】これまで CD103<sup>+</sup> DC や PD-L1<sup>+</sup> DC による T<sub>reg</sub> 誘導が報告されているが、本研究によりそれらの中でも CD11b<sup>-</sup>CD103<sup>+</sup>PD-L1<sup>+</sup> DC が特に高い誘導能をもつことが示された。このサブセットは腸内細菌叢からの影響を受けており、腸内細菌を介した経口免疫寛容の制御に重要な働きをしていることが考えられる。

## 一般演題 A-6

*Lactobacillus plantarum* 22A-3 の腸管上皮細胞における  
TGF- $\beta$ 1 産生誘導効果Induction of TGF- $\beta$ 1 by *Lactobacillus plantarum* 22A-3  
in intestinal epithelial cells○ Jarukan Lamubol<sup>1</sup>, 橋本堂史<sup>1</sup>, 林 多恵子<sup>2</sup>, 西谷洋輔<sup>2</sup>, 水野雅史<sup>1</sup><sup>1</sup> 神戸大学大学院農学研究科, <sup>2</sup> 丸善製薬(株) 研究開発本部

【目的】 これまでの研究により, プロバイオティクス乳酸菌である *Lactobacillus plantarum* 22A-3 (LP22A3) の経口投与により, デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘導性腸炎マウスモデルの腸炎症状を改善することが明らかになった. LP22A3 投与群において, 腸管組織内の炎症性サイトカイン TGF- $\beta$ 1 mRNA および制御性 T 細胞のマーカーである Foxp3 mRNA の発現増加が認められた. この結果より LP22A3 は TGF- $\beta$ 1 を誘導することで抗炎症効果を発揮することが考えられた. そこで本研究では, LP22A3 の腸管上皮細胞における TGF- $\beta$ 1 誘導効果および, LP22A3 の抗炎症効果の作用機序について検討を行った.

【方法】 腸管上皮細胞における LP22A3 の影響を検討するため, マウス (8 週齢, C57BL/6, メス) の小腸を用いたループアッセイを行った. 麻酔下のマウス小腸に 3 箇所 of 結紮部位を設け, 蒸留水を一箇所, LP22A3 死菌体溶液 ( $1 \times 10^9$  cfu/ml) を二箇所にそれぞれ 100  $\mu$ l 注入した. 2 時間静置した後, 結紮部位を摘出し, 上皮細胞を剥離した. 小腸上皮細胞の total mRNA を抽出し, TGF- $\beta$ 1 mRNA 発現量を Real-time PCR で測定した. 次に 7 週齢 C57BL/6 雌マウスに蒸留水, または LP22A3 生菌体を  $1 \times 10^8$  cfu/mouse/day で 7 日間経口投与した. 採取した血液を用いて, 血清中活性型 TGF- $\beta$ 1 量を ELISA 法により定量した. さらにマウスの小腸上皮細胞を単離し, 24 時間培養後の培養上清中に存在する活性型 TGF- $\beta$ 1 産生量も同様に定量した.

【結果及び考察】 ループアッセイにおいて, マウス腸管上皮細胞における TGF- $\beta$ 1 mRNA 発現が LP22A3 死菌体処理によって 108% 増加し, 蒸留水処理と比較して有意であった ( $p < 0.05$ ). LP22A3 株の経口投与により, マウス血清中の活性型 TGF- $\beta$ 1 量が 147%, 小腸上皮細胞の培養上清中の TGF- $\beta$ 1 産生量は 37% 亢進され, いずれにおいても対照区と比較して有意に増加した ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ). 以上の結果から, LP22A3 は腸管上皮細胞を介して TGF- $\beta$ 1 の産生を誘導し, さらに制御性 T 細胞の分化などを誘導することで, 腸管炎症抑制効果に寄与する可能性が示唆された. 今後, LP22A3 の制御性 T 細胞または制御性樹状細胞の誘導効果について検討する予定である.

## 一般演題 A-7

*Lactobacillus gasseri* SBT2055 の経口投与による  
インフルエンザの予防効果とその作用機序Functional mechanism and preventive effect of orally administered  
*Lactobacillus gasseri* SBT2055 against influenza a virus infection○守屋智博<sup>1</sup>, 中山洋佑<sup>2</sup>, 酒井史彦<sup>1</sup>, 細谷知広<sup>1</sup>, 中川久子<sup>2</sup>, 宮崎忠昭<sup>2</sup><sup>1</sup>雪印メグミルク(株) ミルクサイエンス研究所, <sup>2</sup>北海道大学遺伝子病制御研究所

【目的】これまでの研究からプロバイオティクス乳酸菌である *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (LG2055) は、整腸作用をはじめとして内臓脂肪蓄積抑制作用や抗炎症作用等の健康維持・増進作用を有することが示されている。また最近、我々は LG2055 を経口投与したマウスではインフルエンザウイルス (IAV) 感染後の生存率を高め、肺組織中でのウイルス増殖および感染に伴う炎症も抑制し、本株が感染予防効果を有することを明らかにした。そこで本研究では IAV が感染する肺組織および、その感染防御に重要な肺胞マクロファージにおける抗ウイルス遺伝子群の発現を解析した。さらに、マクロファージ様細胞株である RAW264.7 を用いて LG2055 によるウイルス感染防御メカニズムを解明した。

【方法】(a) C57BL/6 マウスに LG2055 ( $1 \times 10^9$  cfu/mouse) を 1 週間経口投与し、肺組織および肺胞マクロファージにおける type-I interferon stimulated genes (ISGs) の発現を解析した。(b) マクロファージ様細胞 RAW264.7 の培養液中に LG2055 を添加し、IAV 非感染時の ISGs の発現解析、及び、IAV 感染後のウイルス増殖抑制効果を検証した。

【結果】(a) LG2055 投与により、肺組織において ISGs である mx1, oas1 遺伝子の発現亢進が認められた。また、肺胞洗浄液より回収した肺胞マクロファージにおいても、mx1 の発現亢進が示された。(b) LG2055 を添加した RAW264.7 細胞において、mx1, 及び ifn- $\beta$  遺伝子の発現亢進が認められた。また、LG2055 添加により IAV 感染後のウイルス増殖が抑制されることが明らかとなった。

【考察】LG2055 の投与により、マウスの肺組織において抗ウイルス状態の確立に必要な ISGs 遺伝子の発現が亢進し、ウイルス増殖を抑制していると考えられる。加えて、肺胞マクロファージの mx1 遺伝子発現を亢進する傾向が認められたことから、マクロファージのウイルス感染防御作用に ISGs が重要な役割を果たすことが示唆された。また、LG2055 は I 型 IFN 発現誘導能を有し、その IFN が肺上皮細胞や肺胞マクロファージに作用して ISGs の発現を誘導し、IAV 感染防御に働くことが推察された。

**一般演題 A-8****マウスにおけるビフィズス菌経口投与の抗インフルエンザ効果****Anti-influenza effect of oral administration of *Bifidobacterium longum* in a mouse model of influenza virus infection**○川原知浩<sup>1, 2</sup>, 高橋忠伸<sup>1</sup>, 田中良紀<sup>2</sup>, 嶋川真木<sup>2</sup>, 山村秀樹<sup>2</sup>, 鈴木 隆<sup>1</sup><sup>1</sup>静岡県立大学薬学部生化学分野, <sup>2</sup>ビオフェルミン製薬(株) 神戸研究所

**【目的】** インフルエンザウイルス (IFV) 感染に対して, 生体の自然免疫や獲得免疫などの免疫応答を適切に賦活化することは有効な生体防御手段となりうる. ビフィズス菌 *Bifidobacterium longum* MM-2 (MM-2) の継続的な経口投与は, 正常マウスにおいて腸管パイエル板由来 IFN- $\gamma$  産生の亢進や, 脾臓由来 NK 活性の増強など, 腸管を介して全身の自然免疫を賦活化させる. 本試験では, MM-2 の継続的な経口投与が IFV 感染に与える効果について, マウス感染モデルを用いて検討した.

**【方法】** 致死量の IFV A/Puerto Rico/8/1934 H1N1 株を, 雌性 BALB/c マウスに経鼻感染させた. MM-2 ( $2 \times 10^9$  CFU/マウス/日) の経口投与は感染 2 週間前より 17 日間継続した. 対照群として, リン酸緩衝液のみを同様に経口投与した. IFV 感染後の生存率, 体重減少率, さらに症状スコアを測定した. また, 感染 3 日後に, 肺, 気管支肺胞洗浄液 (BALF) および脾臓を採取して, 肺病理切片の解析, 肺および脾臓由来 NK 活性, BALF 中のウイルス量および死細胞数の測定, 肺組織中のサイトカイン関連遺伝子の発現解析を行った.

**【結果】** 対照群と比較して, MM-2 投与群では生存率および症状スコアの有意な改善, また体重減少の改善傾向が認められた. MM-2 の投与効果は, 特に感染初期時に顕著に認められた. また, MM-2 投与群では, 肺病理切片において, 肺炎病態の改善が認められるとともに, 肺組織中の炎症性サイトカイン IL-1 $\beta$  および MIP-2 遺伝子の発現減少も認められた. さらに, MM-2 投与群では, BALF 中のウイルス量および死細胞数が有意に減少していた. 一方, 自然免疫に関して, MM-2 投与群では, 肺および脾臓由来 NK 活性が有意に亢進しており, これは肺組織中の IFN- $\gamma$  や IL-2 など NK 細胞の活性化に参与する遺伝子群の発現増加とよく一致していた.

**【考察】** 本試験において, MM-2 の継続的な経口投与による抗 IFV 効果が認められた. そして, その効果は腸管パイエル板を介した, 脾臓および肺の NK 細胞の活性化など全身の自然免疫の賦活化を介したものであることが示唆された. また, MM-2 の経口投与は IFV 感染によって誘発される炎症性サイトカインの過剰産生を軽減することによって, 抗 IFV 効果を示す可能性も示唆された.