

令和2年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		乳酸菌摂取による腸内細菌叢を介した宿主免疫および生体恒常性維持機構の解明と疾患予防に関する研究		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	信州大学農学部	40歳以下○	35歳以下○
	職名・氏名	准教授・田中 沙智	○	
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	信州大学大学院総合理工学研究科	/	/
	職名・氏名	修士2年・浅見 拓哉		○
	所属	信州大学大学院総合理工学研究科	/	/
	職名・氏名	修士2年・遠藤 勝紀		○
	所属	信州大学大学院総合理工学研究科	/	/
	職名・氏名	修士2年・松井 莉奈		○
受け入れ教員	職名・氏名	准教授・北村 秀光		
概要 (100～150字程度)		<p>乳酸菌の摂取による腸内細菌叢と宿主免疫系に及ぼす効果を検討した。野沢菜漬由来乳酸菌の摂取により、ラクトバチルス科およびS24-7科の菌が有意に増加することを見出した。また、乳酸菌の免疫機能に対する影響を調べたところ、樹状細胞やT細胞を含む宿主免疫系が活性化するとともに、がん細胞に対する抗腫瘍活性が増加することを確認した。</p>		
研究目的 (300字程度)		<p>近年、腸内細菌叢のバランスが崩れる「Dysbiosis」の状態は、肥満などの代謝関連の疾患だけでなく、免疫関連疾患を引き起こすことが知られている。また、腸内細菌叢の多様性や菌種に応じて、免疫チェックポイント阻害薬の効果が異なることが報告されており、腸内細菌の制御を介した宿主免疫機能の維持が着目されている。</p> <p>これまでに申請者らは、野沢菜漬由来乳酸菌株を多数単離し、宿主免疫細胞からのサイトカイン産生を強く誘導する乳酸菌株を見出している。そこで本研究では、乳酸菌摂取による腸内細菌叢を介した宿主免疫の恒常性維持機能を証明する。また、乳酸菌の免疫調節機能を利用して、炎症性腸疾患の予防や改善、がんの再発や転移の予防について検証を行う。</p>		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		<p>野生型 C57BL/6 マウスに対し、これまでに見出した有望な野沢菜漬由来乳酸菌株を摂取させ、マウス盲腸を採取後、DNA抽出を行い、次世代シーケンサーにて腸内細菌叢を解析した。まず、菌叢の多様性について解析したところ、乳酸菌株の摂取により菌叢の多様性が低下した。また、乳酸菌株の摂取により、ラクトバチルス科の菌の割合増加に加えて、共生細菌の一種である S24-7 科の菌の</p>		

	<p>割合が有意に増加することが示された。S24-7 科の菌はバクテロイデス目に属し、哺乳類の腸内細菌叢として豊富に存在し、様々なヒト疾患で増減していることが報告され、疾患発症や重篤化との関与も示唆されている。よって、乳酸菌摂取で増加する S24-7 の免疫細胞への作用について、今後、詳細を解析する必要があると考えられた。</p> <p>野生型 C57BL/6 マウスを用い、乳酸菌株を 1 週間、経口投与させた後、脾臓を回収し、total RNA の抽出を行い、サイトカイン mRNA 発現を定量 PCR で解析した。その結果、乳酸菌を摂取させたマウスの脾臓細胞において IFN-<math>\beta</math> および IFN-<math>\gamma</math> の mRNA 発現が増加した。また、脾臓細胞から CD4 陽性 T 細胞および CD8 陽性 T 細胞を磁気ビーズにより単離し、ケモカインレセプターおよび細胞傷害関連分子の mRNA 発現について定量 PCR で解析したところ、乳酸菌を摂取したマウスの CD4 陽性 T 細胞の CXCR3 および CCR5 の mRNA、CD8 陽性 T 細胞の Perforin および Granzyme B の mRNA の発現レベルがコントロールマウスより高い傾向であった。また、マウス脾臓細胞を YAC-1 細胞と共培養を行い、NK 活性を解析したところ、乳酸菌の摂取で NK 活性が増加する傾向にあった。</p> <p>以上のことから、乳酸菌の摂取で腸内細菌叢が変化し、免疫賦活作用が向上することが示唆された。今後は、乳酸菌摂取による腸内細菌叢を介した宿主免疫の恒常性維持機能を証明し、乳酸菌の免疫賦活作用を介した、がんの再発や転移の予防、がん免疫治療における抗腫瘍効果の亢進について検証を行う必要があると考えている。</p> <p>本研究の遂行にあたり、計 5 回の Web 会議を実施し、実験結果や進捗状況について報告した。また、その後の実験計画について、意見交換やディスカッションを行った。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>1. <u>田中 沙智</u>、松井 莉奈、片山 茂、北村 秀光. 野沢菜由来多糖による免疫賦活作用を介した抗腫瘍効果の解析. 日本農芸化学会 2021 年度大会、仙台（オンライン）、令和 3 年 3 月 19 日</p> <p>【論文発表】</p> <p>著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと</p> <p>1. 大竹 淳矢, <u>田中沙智</u>, <u>北村秀光</u>, 血清マイクロRNAによる免疫体質の判定とコンパニオン診断への応用, Precision Medicine, 3:4, 90-94, 2020</p> <p>2. Endo K, Matsui R, Asami T, Sawa T, Nakashima A, Tanaka Y, Makabe H, <u>Tanaka S</u>. The suppression of IL-17 production from T cells by gallate-type procyanidin is mediated by</p>

	<p>selectively inhibiting cytokine production from dendritic cells. Biomedicine &amp; Pharmacotherapy. 137:111346. 2021. IF=4.545 (謝辞に本共同研究の支援を受けたことを記載した)</p>
	<p><b>【新聞報道】</b> なし</p>