

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関

NEWS RELEASE



広島大学

広島大学広報グループ
〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2
TEL : 082-424-3701 FAX : 082-424-6040
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

令和3年11月19日

植物由来乳酸菌 IJH-SONE68 株の分泌する細胞外多糖体が 自己免疫疾患を予防改善することを動物実験で発見

論文掲載

【本研究成果のポイント】

「潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis、UC)」は、原因不明の自己免疫疾患の一種であり、大腸の粘膜に炎症や潰瘍が生じます。炎症は直腸から広がり、大腸全体に及びこともあります。おもな症状は下痢、血便、腹痛などです。治療薬としては、症状の程度に応じて、5-アミノサリチル酸製剤、免疫抑制剤、抗体医薬が処方されます。

このような「炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease、IBD)」には「クローン病」も知られています。おもに若年層に発生する原因不明の腸疾患で、小腸や大腸の粘膜に潰瘍を生ずるのが特徴です。1932年に最初に報告した医師バーリル・B・クローン博士にちなんで名づけられたクローン病は下痢や腹痛が主な症状で、体重の減少と肛門病変を伴うことも多い疾患です。

両疾患はヒトの免疫システムが異常をきたす結果、自己の免疫細胞が腸の細胞を攻撃することで腸に炎症を引き起こす難治性の病気で、厚生労働省が難病に指定しており、実際に、完治させる治療法も未だ確立されていません。

広島大学未病予防医学共同研究講座では、IBDの治療薬の開発を目指して、広島大学病院総合内科・総合診療科医師であり、臨床創薬学共同研究講座の責任者である菅野啓司准教授と共同研究を進めています。

具体的には、「潰瘍性大腸炎」を誘発させたモデルマウスに対して、イチジクの葉から取得した植物由来乳酸菌 (植物乳酸菌) の一種「*Lactobacillus (Lb.) paracasei* IJH-SONE68」がつくる細胞外多糖体 (exopolysaccharide、EPS) を摂取させることで、モデルマウスの病態と炎症症状を明らかに改善することを発見しました。さらに、予防効果もありました。

また、EPSの摂取により、炎症症状の改善とともに、炎症性サイトカイン MIP-2 の発現が有意に抑制され、かつ、IL-10 (抗炎症性物質として機能する) サイトカインの発現が有意に上昇しました。ちなみに、IL-10は炎症・自己免疫応答を抑制する作用があることから、上記植物乳酸菌株の分泌するEPSは潰瘍性大腸炎治療への応用だけでなく、他の炎症性疾患の治療薬となる可能性も期待されます。

【概要】

腸粘膜上皮障害を伴う潰瘍性大腸炎のモデルマウスに、IJH-SONE68株由来EPSの水溶液を経口投与し、下痢や血便などの病態を観察するとともに、炎症に関与する各種サイトカイン遺伝子の発現量を調べました。本研究成果として、本EPSが炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease、IBD) の病状を改善させるとともに、炎症性

サイトカインの発現抑制ならびに抗炎症性サイトカインの発現を上昇させる作用をもつことを見出しました。

本研究成果は 2021 年 10 月 26 日にオンラインジャーナル「Microorganisms : Impact factor = 4.13」に掲載されました。

●論文タイトル

The exopolysaccharide produced by *Lactobacillus paracasei* IJH-SONE68 prevents and ameliorates inflammatory responses in DSS-induced ulcerative colitis

●著者

Masafumi Noda ¹、 Narandalai Danshiitsoodol ¹、 Keishi Kanno ^{2, 3}、 Tomoyuki Uchida ^{3, 4} and Masanori Sugiyama ^{1, *}

¹ Department of Probiotic Science for Preventive Medicine、 Graduate School of Biomedical and Health Sciences、 Hiroshima University

² Department of General Internal Medicine、 Hiroshima University Hospital

³ Department of Clinical Pharmaceutical and Therapeutics、 Hiroshima University

⁴ Sone Farm Co., Ltd.

●掲載雑誌

Microorganisms, 9:2243, 2021

(WEB 掲載先 <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112243>)

【背景】

IBD を発症すると、現在の医療技術では根治させることが困難で、生涯にわたって治療を継続する必要があることから、一日も早い有効な治療法や治療薬の開発が望まれています。2020 年の調査によると、若年者（20～30 代）が最も高い発病率を示し、特に、難病に指定されている炎症性腸疾患に関して、潰瘍性大腸炎の患者数は約 220,000 人、クローン病の患者数は約 70,000 人と推定されています。

大学院医系科学研究科 未病・予防医学共同研究講座（杉山政則教授）では、未病改善と予防医療に有益な植物由来乳酸菌（植物乳酸菌）の分離探索研究を継続的に進め、すでに 1,000 株を超える植物乳酸菌を探索分離し取得しています。これら保存菌株のうち、イチジクの葉から得られた乳酸菌 *Lb. paracasei* IJH-SONE68 の産生する EPS が、接触性皮膚炎を誘発させたモデルマウスの症状を改善する効果を持つことを、ごく最近、見出しました（野田ら、*Molecules*, 24:e2970, 2019）。

この発見に基づいて、食品の臨床研究での効果効果と安全性の検証を実施し、期待通りの結果が得られています（現在、国際学術論文として投稿中）。さらに、炎症性疾患や難治性の自己免疫疾患に対する有効性を検証しようと、モチベーションが上がり、動物実験で実証しました。

【研究成果の内容】

潰瘍性大腸炎モデルマウスで主な病態として観察される下痢と血便の症状を、その進行度合いによってスコア化し、EPS を摂取した群としなかった群（プラセボ群）とで比較しました。その結果、EPS の摂取によって下痢・血便ともに改善がみられまし

たが、IJH-SONE68 株が産生する 2 種類の EPS（中性及び酸性多糖体）のうち、特に酸性 EPS の摂取が著効を示しました。

次に、炎症に伴って起きる大腸の萎縮と、炎症の指標となるミエロペルオキシダーゼ活性の上昇について比較した結果、こちらも酸性 EPS の摂取が特に効果を示すことが確認されました。

さらに、EPS の摂取によってどのような変化が大腸で起こっているのか、大腸組織から mRNA を回収し、定量 PCR 法を用いて遺伝子発現を解析しました。その結果、潰瘍性大腸炎モデルマウスでは、調査した炎症の制御に関与する 9 種類のサイトカイン遺伝子のうち、ヒトで潰瘍性大腸炎との関連性が示唆されている IL-8 に相当する MIP-2 の発現が有意に上昇していましたが、IJH-SONE68 株由来 EPS の摂取により、有意にその上昇が抑制されることが確認されました。また、炎症・自己免疫応答を抑制する働きをもつ IL-10 の発現が酸性 EPS の摂取により有意に上昇していました。

【今後の展開】

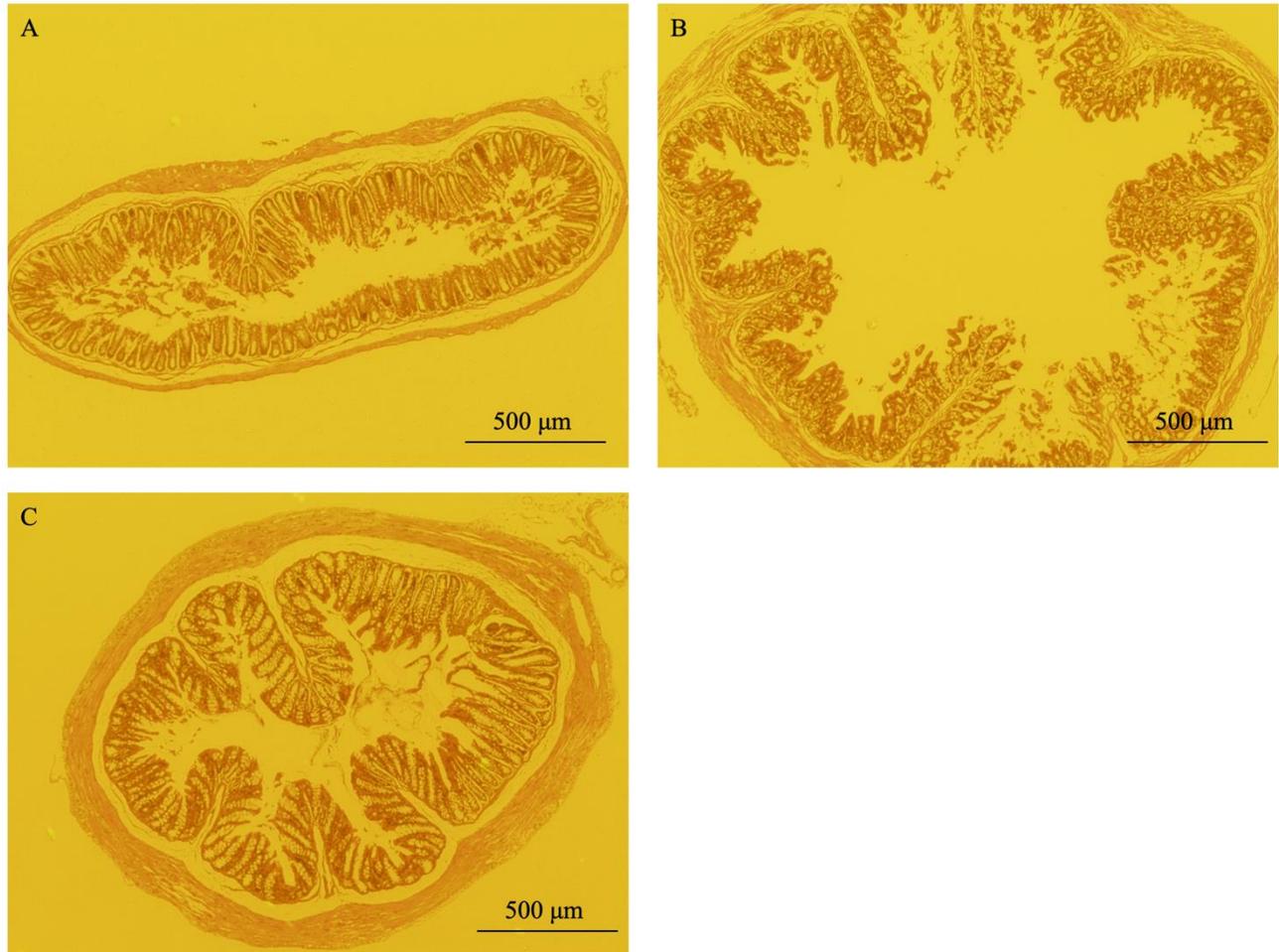
植物乳酸菌 IJH-SONE68 株をパイナップル果汁中で培養すると活発に増殖し、多量の EPS を菌体外に分泌します。得られた果汁醗酵液、もしくは、それを粉末化した素材をカプセルに詰めたり、錠剤にすれば、潰瘍性大腸炎をはじめとする炎症性自己免疫疾患の予防や改善に有効なサプリメントの製品化が可能となると期待されます。

今後は、医師主導型の治験を実施し、将来的には医薬品の開発を製薬企業との産学連携で目指します。

<臨床創薬学共同研究講座の責任者である菅野准教授より、本研究成果に関する臨床の視点からのコメント>

IBD は若年発症し、罹患期間が生涯に渡ることが多いため、天然由来の本 EPS が臨床応用されることに大きな期待がもてるたいへん重要な研究成果と考えます。

【参考資料】



潰瘍性大腸炎モデルマウスの大腸組織切片写真

A: 潰瘍性大腸炎を発症していないマウス、 B: 潰瘍性大腸炎を発症したマウス (EPS 摂取なし)、

C: 潰瘍性大腸炎を発症したマウス (酸性 EPS 摂取)

潰瘍性大腸炎の発症により、腸管上皮組織の破壊が観察されますが、EPS の摂取によってそれが改善されている様子が認められます。

【お問い合わせ先】

大学院医系科学研究科

未病・予防医学共同研究講座 教授 杉山 政則

Tel : 082-257-5280 FAX : 082-257-5284

E-mail : sugi@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数 : A4版 4枚 (本票含む)