

(論文内容の要旨)

アレルギー性疾患は最近患者数が増加し、日本人の3人に1人は何らかのアレルギー疾患を有すると報告されている。アレルギー疾患の治療として、各種の薬剤を摂取することは副作用等の問題もあり、日常摂取する食品によりアレルギーを抑制することができれば有意義であると考えられる。本研究は、ビールに苦味を付与するために使用されるホップとビール醸造工程より分離された乳酸菌 *Lactobacillus brevis* (*L. brevis*) のI型アレルギー抑制作用について検討した結果をまとめたもので、7章よりなっている。

第1章では、ヒト好塩基球様細胞である KU812 からのヒスタミン遊離を指標として、ホップのアレルギー抑制作用を検討した。各種の抽出方法を検討した結果、水による抽出物にのみヒスタミンの遊離を抑制する活性が認められた。ホップ水抽出物中でヒスタミン遊離抑制作用を有する化合物として、ケルセチン配糖体等のフラボノイド配糖体を同定した。

第2章では、ヒスタミン遊離抑制作用の認められたホップ水抽出物について、動物実験により、I型アレルギー反応に対する抑制作用を検討した。ICR マウスに青色色素のエバンスブルーを静脈内注射した直後に、マスト細胞等からの脱顆粒を促進するコンパウンド 48/80 を背部皮内に注射し、その30分後に漏出したエバンスブルー量を定量した。ホップの水抽出物を 500 mg/kg の用量で1週間連続的に投与することにより、コンパウンド 48/80 刺激によるエバンスブルーの漏出が有意に抑制された。さらに、オボアルブミン (OVA) で免疫した BALB/c マウスに対して、抗原の腹腔内投与により血中に遊離されるヒスタミン量を測定し、ホップ水抽出物の経口投与は投与量依存的に血中へのヒスタミンの遊離を抑制した。

第3章では、抗原タンパク質で免疫することにより花粉症モデルマウスを作成し、ホップ水抽出物の経口投与によるマウスの鼻搔きおよびくしゃみ行動に対する抑制効果を検討した。その結果、ホップ水抽出物の経口投与は、マウスにおける鼻搔きおよびくしゃみ行動を有意に抑制し、単回投与よりも2週間の連続投与により、その効果が増強された。

第4章では、アトピー性皮膚炎モデルマウスとして汎用される NC/Nga マウスを用い、ホップ水抽出物のアトピー性皮膚炎に対する軽減効果を検討した。NC/Nga マウスの耳介にダニ抗原を定期的に塗布することにより、アトピー性皮膚炎様症状を誘導した。ホップ水抽出物の経口投与は、ダニ抗原塗布により惹起される皮膚炎症状の発症を抑制し、血清

中 IgE 抗体の産生を抑制した。

第5章では、ヒト試験によりホップ水抽出物の花粉症に対する軽減効果を検討した。試験は二重盲検並行群間比較試験により実施した。花粉症者によるホップ水抽出物の 100 mg/日の摂取は、摂取開始後 10 週における症状スコアの悪化を抑制し、鼻局所所見スコア（下鼻甲介粘膜の腫脹，下鼻甲介粘膜の色調，鼻汁の分泌量，鼻汁の性状），各局所所見スコアを合算した鼻所見スコアおよび鼻汁中好酸球数について軽減効果が認められた。

第6章では、59 株の *L. brevis* について、BALB/c マウスパイエル板細胞からの IL-12 誘導能，IFN- γ 誘導能，OVA 免疫マウス脾臓細胞における Th1/Th2 バランスの改善および IgE 抗体の産生の抑制を検討した。その結果，*L. brevis* SBC8803 はマウスパイエル板細胞から IL-12 および IFN- γ を強く誘導し，強い Th1/Th2 バランスの Th1 への誘導能および IgE 抗体に対する産生抑制能を示した。0.5%の *L. brevis* SBC8803 を含む混餌飼料の OVA 免疫 BALB/c マウスに対する投与は，血清中総 IgE 抗体および OVA 特異的 IgE 抗体の増加を抑制した。

第7章では、アトピー性皮膚炎モデルマウスとしてよく使用される NC/Nga マウスを用いて，*L. brevis* SBC8803 株のアトピー性皮膚炎に対する軽減効果を検討した。NC/Nga マウスの耳介に塩化ピクリルを定期的に塗布することにより，アトピー性皮膚炎様症状を誘導した。0.05%または 0.5%の *L. brevis* SBC8803 の凍結乾燥菌体を含む飼料をマウスに投与した。*L. brevis* SBC8803 の投与は，塩化ピクリル塗布により惹起される皮膚炎症状の発症および血清中 IgE 抗体の産生を抑制することを示した。

(論文審査の結果の要旨)

最近、アレルギー性疾患の患者数が増加し、社会的な問題となっている。アレルギー疾患の治療には、各種の薬剤が投与される。しかし、薬剤の投与は副作用等の問題もある。そこで著者は、食品として摂取できるホップおよび乳酸菌によるアレルギーの抑制に着目し、マウスまたはヒトを用いた試験により、それらの有効性について検証した。成果として評価すべき点は次のとおりである。

1. ホップを熱水またはクロロホルム-メタノールの混合物で抽出した場合には、ヒスタミンの遊離を抑制する作用が認められなかったが、水で抽出すると、抽出物はヒスタミンの遊離を抑制することを見出した。また、ホップの水抽出物に含まれる活性成分がケルセチン配糖体等のフラボノイド配糖体であることを示した。

2. *in vitro* 試験でヒスタミンの遊離に対する抑制作用が認められたホップ水抽出物について、コンパウンド 48/80 刺激によるエバンスブルー漏出量を定量することにより、その経口投与が I 型アレルギーを抑制する作用を有することを示した。

3. アレルギー疾患モデルとして、花粉症モデルマウスおよびアトピー性皮膚炎モデルマウスを作成し、これらのモデルマウスに対するホップ水抽出物の効果を検証した。ホップ水抽出物の経口投与は、花粉症モデルマウスにおける鼻掻き、くしゃみ等の花粉症症状およびアトピー性皮膚炎様症状を抑制することを示した。

4. 二重盲検並行群間試験により、ホップ水抽出物の花粉症に対する症状の軽減効果をヒト試験により検証した。ホップ水抽出物を 100 mg/日の用量で摂取すると、花粉の飛散時期において、花粉症の症状を軽減する効果を有することを示した。

5. 59 株の *Lactobacillus brevis* について、サイトカイン産生を指標とした Th1/Th2 バランスの改善能および IgE 抗体の産生抑制能を評価し、強いアレルギー抑制作用を有する *L. brevis* SBC8803 株を選抜した。*L. brevis* SBC8803 株の経口投与は、オボアルブミン免疫 BALB/c マウスにおける血中 IgE 抗体産生抑制、アトピー性皮膚炎モデルマウスである NC/Nga マウスへの塩化ピクリル塗布による皮膚炎症状を抑制することを示した。

以上のように本論文は，ビール醸造に關与するホップの水による抽出物および *Lactobacillus brevis* SBC8803 株が I 型アレルギーを抑制することを見出し，マウスまたはヒトを用いた試験により，花粉症およびアトピー性皮膚炎に対する抑制効果を検証したものであり，食品機能学，免疫学および食品加工学に寄与するところが大きい。

よって，本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお，平成 20 年 4 月 15 日，論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果，博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。