

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙第1188号	氏名	原田道彦
論文審査担当者	主査 谷口俊一郎 副査 竹下敏一・伊藤研一		

(論文審査の結果の要旨)

今回、原田道彦は細胞壁の多糖類がビフィズス菌より少ないため、細胞壁が薄く、菌体内で産生された物質がより分泌されやすいと推測されるカゼイ菌に注目した。カゼイ菌は抽出された菌体成分が培養細胞で腫瘍の増殖を抑えるとの報告がある。しかし生体内では宿主の免疫反応を介した間接的な抗腫瘍効果は認めるものの、直接的な抗腫瘍特性は指摘されていない。原田道彦は通性嫌気性から偏性嫌気性へ変異したカゼイ菌の Lewis 肺癌(LLC)細胞増殖に対する影響を *in vivo*(生体内)及び *in vitro*(培養レベル)で検討した。

その結果より、以下の結論を得た。

- 1) カゼイ菌 *KJ686*を尾静注後5日目以降で有意な腫瘍増殖抑制抗効果を認めた。
- 2) 投与9日目には腫瘍組織にカゼイ菌 *KJ686*を認めたが、正常組織には認めなかった。
- 3) グラム染色にてカゼイ菌 *KJ686*を腫瘍の生組織と壊死部との境界に小集塊として認めたが、この境界部分でのサイトカインRNAの発現は認めなかった。また腫瘍組織でのNK細胞数の増加といった宿主免疫反応は認めなかった。
- 4) *In vitro*において生菌では 1×10^6 c. f. u/well以上の濃度でLLC細胞に対する増殖阻害効果を認めたが、死菌ではその効果は認められなかった。また乳酸菌培養時の培地pH低下を考慮し、乳酸でpH4.0とした培地でLCC細胞を培養したが、細胞増殖阻害効果は認めなかった。
- 5) カゼイ菌 *KJ686*の培養上清の分画のうち1kDa以下の分画のみで元の培養上清と同等のLLC細胞増殖阻害効果を示した。さらに1kDa以下の分画の有機層ではLLC細胞増殖阻害効果は認めず、水層において1kDa以下の分画と同等の細胞増殖阻害効果を認めた。
- 6) 5)の水層を100°C1分加熱処理した後も同様の細胞増殖阻害効果を認めた。
- 7) 5)の水層を疎水カラムで疎水性により分けると全ての分画で細胞増殖阻害効果は認めなかった。

以上より、LCC担癌マウスC57BL/6におけるカゼイ菌 *KJ686*の抗腫瘍効果は、宿主免疫反応よりもむしろカゼイ菌 *KJ686*が産生した1kDa以下の水溶性複合物質による直接的な癌細胞増殖阻害効果によると考えられた。また、カゼイ菌 *KJ686*に抗腫瘍物質遺伝子等を導入することで相加・相乗効果による更なる抗腫瘍効果を示す可能性を示唆した。したがって主査、副査は一致して学位論文として価値があるものと認めた。