

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬科学）	氏名	馬 青苗
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Improvement of intestinal flora in model mice showing alcoholism by the administration of Stevia extract fermented with plant-derived lactic acid bacteria (植物乳酸菌による生薬発酵技術を用いた腸内細菌叢の破綻とその関連疾患に対する予防法の探索研究)			
論文審査担当者			
主 査 教 授	小池 透	印	
審査委員 教授	森岡 徳光		
審査委員 准教授	横大路 智治		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>薬用植物には、ポリフェノール、食物繊維、配糖体などの薬用資源となりうる化合物が数多く含まれており、それらの植物は未病の改善や疾病の治療を目的として、太古の時代から使われてきた。本論文の筆者は、チーズなどの発酵乳製品の製造に用いられてきた動物由来の乳酸菌（動物乳酸菌）とは異なり、植物から分離された乳酸菌（植物乳酸菌）が薬用植物のエキス中で良好に増殖するという特性に着目した。そこで、薬用植物の水抽出液を植物乳酸菌で発酵させることにより、生物活性物質が新生される可能性を考え、植物乳酸菌株を各種植物抽出液を培地として増殖させ、種々の生物活性に対するスクリーニングを実施すべく研究を開始した。先ず、エタノール摂取モデルマウスにおいて腸内細菌叢の破綻（dysbiosis）が生じる現象に着目した。</p> <p>腸内細菌叢は、難消化性多糖の分解、ビタミン産生、免疫システムの構築、病原性微生物の増殖抑制などの役割を担っており、健康を維持するために不可欠な存在である。したがって、腸内細菌叢のバランスが崩れは、有害菌の増殖による dysbiosis に起因した生活習慣病や炎症性疾患の引き金となる。実際、エタノールを継続的に摂取させたマウスでは、腸内細菌叢の dysbiosis が進行しており、その盲腸内容物を回収して嫌気培養すると、エタノール非摂取群と比較して、トリメチルアミン（TMA）の産生量が著しく高まった。TMA 濃度が体内で肝臓の酵素による作用によって増えると、脳梗塞や心疾患リスクとなるトリメチルアミンオキシド（TMAO）の濃度は上昇する。</p> <p>本論文の筆者は、各種乳酸菌発酵液による各種薬用植物抽出液の生物活性をスクリーニングする中で、ステビア（<i>Stevia rebaudiana</i>）の葉の抽出液を、ライチより単離された植物乳酸菌 <i>Pediococcus pentosaceus</i> LY45 で発酵させた場合、先に示した盲腸内容物に当該発酵液を添加して培養すると、その TMA 産生性が著しく抑制されることを、<i>in vitro</i> 実験により見出した。</p>			

興味深いことに、ステビア抽出液、すなわち非発酵液を添加した場合には TMA 産生量が逆に上昇した。この結果は、腸内細菌叢の破綻によって薬用植物抽出液が腸内腐敗を亢進する可能性があること、そして乳酸菌の発酵によりその懸念を取り除くことができることを示唆するものである。

続いて、実際にエタノールを継続摂取させたマウスでの *in vivo* 実験により、LY45 株によるステビア発酵液をエタノールと同時に摂取させた場合には、盲腸内容物の TMA 産生性向上に加え、エタノール摂取によって生じた肝機能数値 (AST および ALT) の上昇が抑制されることを観察した。加えて、盲腸内容物に対して実施した細菌叢の解析結果から、エタノールの摂取によって増加と発酵液の投与で抑制された腸内細菌科細菌として、*Escherichia* 属、*Enterococcus* 属、*SMB53* 属、*Dorea* 属を確認した。これらのうち、非病原性の大腸菌 (*E. coli*) は、ビタミン K の産生や病原性細菌の定着防止の面で健康維持に寄与していることが報告されている。また上記の *Enterococcus* 属は、腸の不調や腸内細菌叢の改善を目的として古くからプロバイオティクスによる治療法のひとつとして投与されている。一方、*SMB53* 属や *Dorea* 属細菌は、肝硬変や脂肪肝等との関連性があると報告されている。以上の研究成果は、ステビア発酵液がアルコール中毒マウスの中毒症状と腸内細菌叢の破綻を改善することを示している。

以上の結果から、本研究成果は、安全性の担保された植物乳酸菌を用いた生薬発酵技術が未病・予防医学のツールとなることを示すものである。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (薬科学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。