

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「Aspergillus luchuensis var kawachii による発酵茶葉の内服がヒトおよびマウスの免疫能と腸内環境に与える影響について」

学位申請者 山元 文晴

本論文は、麹菌株 *Aspergillus luchuensis var kawachii* を緑茶葉と混合培養したものを主成分として市販されている健康食品「茶麹」を、製造元（源麹研究所（株））より供与され、その抗アレルギー作用について検証するため、健康人に摂取いただき、また実験用マウスへは経口投与を行い、制御性 T 細胞を中心とした免疫系への影響について調べたものである。

健康人ボランティア 9 名による「茶麹」の 28 日間連続摂取の結果、末梢血液中の CD4⁺ T 細胞数が増加し、特に、CD25⁺CD127^{low} 画分あるいは Foxp3⁺ 画分としての制御性 T (Treg) 細胞の数ならびにリンパ球中の割合が有意に増加した。一方で他の T 細胞集団や NK 細胞、制御性 B 細胞についてはほとんど変化を認めなかった。この「茶麹」摂取による効果の本態を明らかにすべく、さらに被験者の腸内細菌叢について調べた結果、*Clostridium* cluster XIVa の割合が増加していた。同細菌群は酪酸を産生することが知られており、糞便中の酪酸濃度を調べたが、有意な差は認められなかった。

同様に、マウスへ「茶麹」を投与した場合も、末梢血および脾臓での CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 細胞数が増加した。しかし、同マウスにおいては *Clostridium* cluster XIVa の増加を認めず、酪酸を含む短鎖脂肪酸の増加も認められなかった。

これらの知見はプリミティブな段階にあるものの、9 名という少数のパイロット実験において、末梢血液中の Treg 細胞数に有意な増加を認めたことは注目に値する。対照群の設定等、研究デザインにも工夫を必要とするが、細菌学的あるいは免疫学的に緻密な手法を用いた実験を継続することで、ヒト Treg 細胞を標的とした予防医学的アプローチを可能にする研究への発展が期待できる。

論文中に COI の記載が不十分であったことから、それを追加するように指導した。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

- 1) 麹菌による免疫系に対する影響を調べるために、麹菌自体でなく「茶麹」を用いた理由は何か。
- 2) 統計的検定の方法について。
- 3) 「茶麹」摂取期間等、研究デザインの立案根拠と妥当性について。
- 4) ヒト被験者数は十分か。
- 5) 「茶麹」に麹菌以外に乳酸菌、ビフィズス菌が含まれる理由は何か。
- 6) 麹菌以外の細菌による効果である可能性はないのか。
- 7) 茶葉投与前後で有意な増加を示した *Clostridium* cluster XIVa がマウスの酪酸産生に影響を及ぼすか。
- 8) 腸管内で発生した酪酸は腸肝循環の影響等でその量が左右されるか。
- 9) 被験者で増加した *Clostridium* cluster XIVa を無菌マウスに投与する実験について。
- 10) Treg 細胞、*Clostridium* cluster XIVa、酪酸濃度に、各被験者で何らかの関係性はないか。

これらの質問に対して申請者は、自身の研究から得られた知見と文献的な考察、「茶麴」製造元が有する様々な情報などから、十分な答弁や議論を行った。今回の研究結果からは、「茶麴」による Treg 細胞誘導機構の詳細は明確ではないが、様々な可能性を挙げて議論し、考える姿勢は評価できる。近年、腸内細菌叢と免疫系の関係についての研究が進展しており、免疫系の異常が発症に関与する様々な難治性疾患への、細菌学・免疫学を基盤とした応用研究に注目が集まっている。長い歴史を有する本邦の麴食品に関して、より詳細な効果の認定と関連データの蓄積は、今後の応用研究への発展に欠かせず、さらなる研究の継続が期待される。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 山元 文晴 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（薬学）	穂積 勝人	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（理学）	今西 規	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	西崎 泰弘	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	中川 儀英	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	藤本 修平	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）