

作用機序に関する説明資料

1. 製品概要

商品名	乳酸菌ヘルベヨーグルト ドリンクタイプ 100g
機能性関与成分名	<i>L. helveticus</i> SBT2171 (乳酸菌ヘルベ)
表示しようとする機能性	本品には <i>L. helveticus</i> SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) が含まれるので、目や鼻の不快感を緩和します。

2. 作用機序

ハウスダストやダニに対する抗原特異的 IgE が陽性で目や鼻の不快感を有する健常者を対象としたヒト試験で、機能性関与成分 *L. helveticus* SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) の摂取により目や鼻の不快感低減作用が確認されている。この機能性に係る作用機序としては、*L. helveticus* SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) が免疫細胞に作用し Th1/Th2 細胞のバランスを改善し、抗原特異的 IgE の産生を抑制することでハウスダストやダニに対する免疫反応が抑制されると考えられ、以下のような科学的根拠に基づいている。

- ・生体内に異物が侵入すると、樹状細胞などの抗原提示細胞に取り込まれてナイーブな CD4 陽性 T 細胞に抗原提示され、活性化された T 細胞は Th1 細胞や Th2 細胞等に分化する。Th1 細胞は、IFN- γ などのサイトカインを産生して主に細胞性免疫や感染防御に関与する。一方、Th2 細胞から産生される IL-4 や IL-13 のサイトカインは、B 細胞における免疫グロブリンのクラススイッチを促進して IgE 産生を亢進させる。産生された IgE が肥満細胞に作用することで、細胞の中にあるヒスタミンやロイコトリエンという化学物質 (ケミカルメディエーター) が放出される。ヒスタミンは神経を刺激してくしゃみや鼻水、目のかゆみなど、また、ロイコトリエンは血管を刺激して鼻づまりを引き起こすことが知られている。すなわち、これら免疫細胞の過剰な応答を制御することが、目や鼻の不快感症状の緩和に重要である。
- ・雪印メグミルク株式会社保有の乳酸菌 41 株を用いてマウスの初代培養免疫細胞に乳酸菌を添加し、免疫細胞の増殖及び炎症性サイトカインの産生について評価した。その結果、*L. helveticus* SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) は、免疫細胞の増殖および IL-6 等の炎症性サイトカインの産生を抑制し、*L. helveticus* SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) が他の乳酸菌と比べて、非常に強い免疫制御作用を有することが示された¹⁾。
- ・花粉アレルギーのモデルマウスに *L. helveticus* SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) 菌体を摂取させたところ、摂取していないマウスに比べて、アレルギーの増悪因子である血液中の花粉尘原特異的抗体価が有意に低下した。また、鼻の所属リンパ節から分離した免疫細胞を *ex vivo* において花粉で再刺激したところ、*L. helveticus* SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) 摂取群では、免疫細胞の増殖を抑制すると共に Th2 型サイトカインである IL-5 の産生が有意に低下し、IL-13 の産生が低下傾向を示した。さらに、腸管免疫組織であるパイエル板において、抗炎症性サイトカインである

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

IL-10 と、過剰な免疫応答を制御し、免疫のバランスを正常に保つ機能を有する制御性 T 細胞 (Treg 細胞) のマーカーである Foxp3 の遺伝子発現量が有意に増加した。従って、*L. helveticus* SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) は腸管免疫系を介して、抗体や Th2 サイトカインの産生を抑制し、アレルギー緩和作用を発揮する可能性が示された²⁾。

- *L. helveticus* SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) を使用して製造したチーズを健常マウスに摂取させた場合にも、腸管免疫組織であるパイエル板において Treg 細胞が誘導された。このチーズをデキストラン硫酸ナトリウムで誘発した大腸炎モデルマウスに摂取させた結果、大腸炎の症状が緩和するとともに、IL-17 及び IL-6 といった炎症性サイトカインの産生抑制が確認された³⁾。
- さらに、自己免疫疾患の一つである関節リウマチのモデルマウス (コラーゲン誘導性関節リウマチモデル) に *L. helveticus* SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) 菌体を与えた結果、手足の腫れ等のリウマチ症状が緩和された。さらに、関節リウマチの増悪因子である血液中の抗原特異的抗体価と炎症性サイトカイン IL-6 の濃度が低下し、リンパ組織において抗体産生やサイトカイン産生を促進する B 細胞や T 細胞などの免疫細胞数が減少した。これらの結果から、*L. helveticus* SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) は免疫細胞の過剰増殖を抑えることで抗体やサイトカインの産生を低減し、炎症性疾患を抑制することが示唆された⁴⁾。
- また、*L. helveticus* SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) による免疫細胞の増殖抑制作用の制御メカニズムを解析したところ、*L. helveticus* SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) は、細胞増殖に関わる JNK シグナル系を抑制することで細胞増殖を抑制することが示された⁵⁾。

3. 参考論文

- 1) Yamashita, M., Ukibe, K., Uenishi, H., Hosoya, T., Sakai, F. and Kadooka, Y. (2014) *Lactobacillus helveticus* SBT2171, a cheese starter, regulates proliferation and cytokine production of immune cells. *J. Dairy Sci.*, **97**, 4772–4779.
- 2) Yamashita, M., Matsumoto, K., Matsumoto, M., Kobatake, E. and Kabuki, T. (2019) Anti-allergic effect of *Lactobacillus helveticus* SBT2171 on pollen allergen-induced allergy model. *Funct Foods Health Dis*, **9**(3), 166-179.
- 3) Hosoya, T., Ogawa, A., Sakai, F. and Kadooka Y. (2011) A cheese-containing diet modulates immune responses and alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *J. Dairy Sci.*, **95**, 2810-2818.
- 4) Yamashita, M., Matsumoto, K., Endo, T., Ukibe, K., Hosoya, T., Matsubara, Y., Nakagawa, H., Sakai, F. and Miyazaki, T. (2017) Preventive Effect of *Lactobacillus helveticus* SBT2171 on Collagen-Induced Arthritis in Mice. *Front. Microbiol.*, Jun **21**(8), 1159.
- 5) Hosoya, T., Sakai, F., Yamashita, M., Shiozaki, T., Endo, T., Ukibe, K., Uenishi, H., Kadooka, Y., Moriya, T., Nakagawa, H., Nakayama, Y. and Miyazaki, T. (2014) *Lactobacillus*

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

helveticus SBT2171 inhibits lymphocyte proliferation by regulation of the JNK signaling pathway. PLoS One. 9(9):e108360.

以上