総 説

Lactobacillus acidophilus L-92 株の抗アレルギー作用について

鷺谷 敦廣

カルピス株式会社 発酵応用研究所

Lactobacillus acidophilus L-92 株（以下、L-92 株）は抗アレルギー効果の高い乳酸菌として選抜された。そしてこれまでに、L-92 株は、花粉症、通年性アレルギー性鼻炎、およびアトピー性皮膚炎といったアレルギー疾患の症状改善に有効であることが示されている。また、L-92 株は、乳酸菌の抗アレルギーメカニズムとしてよく知られている Th1/Th2 バランスの改善のほか、活性化 T 細胞へのアポトーシス誘導や制御性 T 細胞の誘導など、複数のメカニズムを介して抗アレルギー作用を示すことが明らかになってきた。本稿では、これまでに明らかになった L-92 株のヒトに対する抗アレルギー作用とそのメカニズムについて紹介する。

Key words: *Lactobacillus acidophilus*, L-92, Th1/Th2, immune response, allergy

はじめに

近年、花粉症やアトピー性皮膚炎などのアレルギー症状に悩まされている人の数は増加の一途をたどっている。アレルギーとは、本来我々の生体に無害であるはずの特定の異物に対して起こる過剰な免疫反応である。免疫系は自己と非自己を認識し、非自己を排除することで、細菌・ウイルス感染やがん細胞の発生から生体を防御する働きを持つ。しかし、免疫反応が過剰に起こると、生体にとって無害であるはずの花粉やダニなどの抗原に対して、くしゃみや鼻水、皮膚のかゆみといったアレルギー症状が誘発される。

アレルギー患者の増加の原因として、大気汚染、花粉・ダニなどのアレルゲンの増加、食生活などの生活習慣の変化が挙げられる。さらに、アレルギー患者増加原因の一つとして、「衛生仮説」が提唱されている¹⁾。「衛生仮説」とは、公衆衛生環境の改善による乳幼児期の感染症リスクの低下がアレルギー増加の一因であるという説である。この説を支持する主なメカニズムと

して Th1/Th2 バランスの乱れが挙げられる²⁾。免疫機能は、ヘルパー T 細胞のサブセットである Th1 細胞と Th2 細胞のバランスで恒常性が保たれている。そのバランスが、アレルギー体質の人は、Th2 側に傾いていることが分かっている。出生時は母胎からの排除を避ける目的で Th2 細胞優位にあるが、成長とともに微生物に接触することで Th1 細胞が発達する。しかし、その機会が減少することで Th1 細胞の発達が不十分になり、Th1/Th2 バランスが乱れると考えられている²⁾。また、微生物の接触機会の低下の原因のひとつに発酵食品の消費量の低下も挙げられている³⁾。発酵食品のなかでも、ヨーグルトなどの発酵乳製品や、漬物などの植物発酵製品に含まれる乳酸菌は、我々が日常的に摂取している微生物である。また、乳酸菌はヒトの消化管内や腔内に常在細菌叢の一部を形成している。乳酸菌は、食経験豊かな、我々にとって身近な微生物といえる。そして、乳酸菌を用いた臨床試験によるアレルギー症状の抑制効果は多数報告されており³⁾、乳酸菌によるアレルギー予防および治療効果が期待されている。

Lactobacillus acidophilus L-92 株（以下、L-92 株）は、発酵乳、清涼飲料水、サプリメントやキャンディーなど様々な食品に利用されている乳酸菌で、整腸作用、血清コレステロール低下作用といった生理機能を持つことが確認されている。

To whom correspondence should be addressed.

Phone : +81-42-769-7831

Fax : +81-42-769-7810

E-mail : atsuhito.sagitani@calpis.co.jp

また、L-92 株は、動物の IgE 上昇抑制作用を指標に、抗アレルギー作用の強い乳酸菌として選抜された。我々は、アレルギーモデルマウスに各種乳酸菌の発酵乳を経口投与し、血中 IgE 抗体価の上昇抑制効果を比較した⁴⁾。その結果、L-92 株は IgE 抗体価上昇抑制効果が強く、抗アレルギー作用が強いことが示唆された (Fig. 1)。本稿では、このようにして選抜された L-92 株によるヒトに対する抗アレルギー効果およびその推察されるメカニズムについて紹介する。

1. L-92 株のヒトに対する有効性

1. 1. 花粉症症状改善効果

カルピス株の社内花粉症ボランティア 23 名を対象に、2 月から 4 月のスギ花粉飛散シーズンに、L-92 株で発酵させた発酵乳を含む飲料の飲用試験を行った⁵⁾。被験者 23 名全員がスギ花粉特異的 IgE 抗体陽性であることを確認した上で、12 名には 100 ml の加熱殺菌した L-92 株発酵乳を含む飲料を 1 日 2 本、11 名には同容量の乳酸菌を含まないプラセボ飲料を、6 週間連続摂取させ、自覚症状に関するアレルギー日誌を毎日記入してもらい、日本アレルギー学会の鼻アレルギー診療ガイドラインに従ってスコア化した。その結果、眼 symptom-medication score (以下、SMS) が L-92 株発酵乳を摂取した群において有意に抑制された (Fig. 2)。さらに、医薬品の使用頻度が減少する傾向が見られ、使用した医薬品の強さが弱いものになったと答えた被験者の数が有意に増加していた。

Fig. 1. Comparison of the effects of 9 *Lactobacillus*, 1 *bifidobacterium* fermented milk and Non-fermented milk on the OVA-IgE in the OVA-IgE elevated mice after nasal immunization (n=10). Data are presented as the mean $\pm$ SEM. *P<0.05, **P<0.01 vs. MILK, Student's t-test.

Fig. 2. Time dependent changes in ocular symptom-medication score (SMS) during the study. Data are presented as the mean $\pm$ SEM. Split-plot designed ANOVA.

また、次年度のスギ花粉飛散シーズンには、被験者 12 名に 100 ml の加熱殺菌した L-92 株発酵乳を含む飲料を、10 名には同容量のプラセボ飲料を 10 週間摂取してもらった⁵⁾。その結果、日常生活支障度スコアにおいて有意な改善が認められた。これらのことから、L-92 株の摂取が、花粉症の症状改善に有効であることが示された。

1. 2. 花粉曝露施設を用いた花粉症症状予防効果

和歌山県にある花粉曝露施設 (EEU-Wakayama) を使用し、L-92 株の花粉症症状予防効果について検討を行った⁶⁾。花粉自然飛散下の試験では、被験者間で曝露される花粉量が異なるため、被験者間でのデータのばらつきが大きくなるが、本施設では一定時間・一定量の花粉に曝露されるため、スギ花粉症に対する有効性をより高い精度で評価することができる。なお、本試験は、スギ花粉の自然飛散がほとんどない 9 月から 11 月の期間に実施することで、自然飛散している花粉の影響を排除した。花粉症ボランティア 84 名を対象に、L-92 株配合タブレット摂取群 (加熱殺菌 L-92 株凍結乾燥菌体 20 mg、60 mg、180 mg 含有) とプラセボ摂取群の 4 群に群分けし、それぞれの被験食を 8 週間連続摂取させ、摂取前後の眼や鼻の自覚症状の変化を評価した。試験は、被験者に曝露室内で花粉を曝露させ、曝露室内及び曝露室を出た後の後発反応 (曝露後 5 日間) における症状の変化を記録してもらい評価した。その結果、後発反応において、L-92 株を 20 mg、60 mg、180 mg 摂取した群で眼のかゆみ、鼻のかゆみの症状緩和効果が認められた。また、高用量 (180 mg) の L-92 株摂取

によって、血液中の Th2 マーカーである thymus and activation-regulated chemokine (以下、TARC) 値の上昇抑制傾向も認められた。

本試験では、花粉が飛散していない時期に L-92 株を摂取させ、その後の花粉曝露時の症状を抑えたことから、L-92 株の継続的摂取はスギ花粉症における症状の発症予防・症状緩和効果をもたらすと期待される。

1. 3. 通年性アレルギー性鼻炎症状改善効果

さらに、我々は L-92 株摂取による通年性アレルギー性鼻炎に対する効果についても検証した⁷⁾。通年性アレルギー性鼻炎患者 49 名を 2 群に分け、一方には 100 ml の加熱殺菌した L-92 株発酵乳を含む飲料を、もう一方には同容量のプラセボ飲料を 8 週間連続摂取させ、2 週間ごとの自覚症状スコア、ならびに医師による他覚所見スコアを測定した。その結果、自覚症状スコアにおいては、鼻 SMS が有意に緩和され、眼 SMS が緩和される傾向が認められた。また、他覚所見でも、鼻粘膜の腫脹および色調において、スコアの低下が認められた。

これらのことから、L-92 株は、花粉症のみならず通年性アレルギー性鼻炎においても、自覚症状および鼻粘膜症状の改善に有効であることが示された。

1. 4. アトピー性皮膚炎症状改善効果

我々は、アトピー性皮膚炎に対しても、L-92 株の有効性を検証した⁸⁾。

アトピー性皮膚炎の治療のため通院している 4 歳から 15 歳の小児 20 名を対象とし、L-92 株で発酵させた発酵乳を含む飲料を摂取してもらい、摂取前後の症状の比較を行った。その結果、摂取前に比べて、皮膚症状が有意に改善し、皮膚のかゆみも抑えていた。また、皮膚症状を改善するために用いている薬剤の使用量が減少する傾向が認められた。さらに、アレルギー症状を引き起こす炎症細胞の一種である好酸球の数が減少しており、L-92 株は炎症細胞の数を減少させることで、皮膚症状を改善していることが示唆された。

次に、アトピー性皮膚炎の治療のため通院している 1 歳から 12 歳の小児 50 名を対象とし、加熱殺菌した L-92 株を含む粉末、もしくは含まない粉末を摂取してもらい、二重盲検プラセボ対照試験を実施した⁸⁾。その結果、プラセボ群と比較して、有意な皮膚症状の改善が認められた (Fig. 3)。また、血液中の Th2 マーカーである TARC 値もプラセボ群と比べて低値を示した。

これらのヒト試験結果より、L-92 株は花粉症や通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎といった様々

Fig. 3. Time dependent changes in the The atopic dermatitis area and severity index (ADASI) of children with atopic dermatitis (AD) in the placebo and intervention groups in the double-blinded validity affirmation study. Data are presented as the mean $\pm$ SEM. Split-plot designed ANOVA.

なアレルギー疾患の症状の抑制に対して有用であることが示された。

2. L-92 株の抗アレルギー作用メカニズム

2. 1. Th1/Th2 バランスの改善

Th2 優位な状態でアレルゲンが体内に侵入してくると、Th2 細胞が IL-4 を産生し、B 細胞からの IgE 抗体産生を促進する。肥満細胞膜上の IgE 抗体と体内に侵入してきたアレルゲンが結合すると、肥満細胞はヒスタミンなどのケミカルメディエーターを放出し、それがくしゃみやかゆみといったアレルギー症状をひきおこす。従って、Th1 細胞を活性化し、Th2 側に傾いた Th1/Th2 バランスを改善することで、アレルギー症状を抑制することができると考えられる。そこで、我々は L-92 株による Th1/Th2 バランスへの影響を *in vitro* の実験系で検討した。

卵白アルブミン (以下、OVA) で感作したマウスの脾臓細胞を摘出して培養し、OVA で抗原刺激した。そこに L-92 株を添加すると、Th1 細胞を活性化させるサイトカインである IL-12 や IFN- γ の産生を増加させ (Fig. 4)、Th2 細胞を活性化させるサイトカインである IL-4 の産生を抑制していた。これらの結果より、L-92 株は IL-12 の産生を誘導することで Th1 細胞を活性化し、Th2 細胞の働きを抑制することで、Th1/Th2 バラ

Fig. 4. Effects of L-92 strain on immune response of OVA-immunized splenocytes. Splenocytes from OVA-immunized BALB/c mice were cultured with OVA in the absence (control) or presence of L-92, and the cytokine levels in the culture medium were then determined by ELISA. Data are presented as the mean $\pm$ SD. * $P < 0.05$ vs Control. Student's t-test.

ンスを改善していることが示唆された。

Th1/Th2 バランスの改善に Th1 細胞の活性化が関与することが示されたことから、IL-12 産生の誘導に着目し、IL-12 産生を誘導する菌体成分の探索を行った。その結果、L-92 株から調製した膜タンパク質画分に含まれる成分がマウス腹腔マクロファージ細胞からの IL-12 産生を誘導することが明らかとなった⁹⁾。また、その作用は Toll-like receptor (以下、TLR) 2 を介して機能することが明らかとなった。しかし、成分の特定までには至っておらず、今後更なる検討が必要である。

これらの *in vitro* の検討結果より、L-92 株は、その膜タンパク質画分に含まれる成分が Th1 細胞を活性化し、同時に Th2 細胞を抑制することで Th1/Th2 バランスを改善することが示唆された。

2. 2. アレルギー症状の抑制機能

Shah らは、L-92 株のアレルギー症状の抑制効果とそのメカニズムの詳細をさらに解析するため、様々なアレルギーモデルマウスを用いて、L-92 株の経口投与によるアレルギー症状の抑制効果を評価した¹⁰⁾。

予め L-92 株を 1 週間連続経口投与したマウスを OVA で能動感作し、感作後も 2 週間連続して L-92 株を経口投与した。その後、マウス耳介に OVA を皮内注射して能動皮膚アナフィラキシー (Active cutaneous anaphylaxis; ACA) 反応を惹起させた。その結果、L-92 株は ACA 反応による血管透過性亢進を抑制した。また、反応惹起前日に採取した血清中の OVA 特異的 IgE レベルを測定したところ、L-92 株は OVA 特異的 IgE レベルの上昇を抑制する傾向を示した。これまで、動物実験による検討では L-92 株による IgE の抑制作用は確認できていたが⁴⁾、実際のアレルギー症状の抑制と合わせて確認できたのはこの報告が初めてである。この結果から、L-92 株は IgE レベルを低下することでアレルギー症状を抑制することが示唆された (Fig. 5 a, b)。

次に、予め L-92 株を 1 週間連続経口投与したマウスの耳介に抗 dinitrophenyl (以下、DNP) IgE 抗体を皮内注射して受動感作し、1 日後に dinitrophenyl bovine serum albumin (以下、DNP-BSA) を投与して、受動皮膚アナフィラキシー (Passive cutaneous anaphylaxis; PCA) 反応を惹起させた。その結果、L-92 株は PCA 反応による血管透過性亢進も抑制した。PCA 反応評価は ACA 反応の評価と異なり、IgE の肥満細胞への作用以降の反応に及ぼす影響を検討することができる。L-92 株は PCA 反応も抑制したことから、肥満細胞の活性化、もしくはケミカルメディエーター遊離などに対しても抑制効果を有する可能性が示された (Fig. 6)。

さらに、Shah らは、2, 4-Dinitrofluorobenzene (以下、DNFB) もしくはダニ排泄物抗原をマウス耳介に反復塗布して作製した 2 つのアトピー性皮膚炎モデルマウスに L-92 株を経口投与し、誘発される耳介腫脹、掻痒などのアトピー性皮膚炎様症状に対する L-92 株の抑制効果についても検証した¹⁰⁾。その結果、L-92 株は両モデルマウスの耳介腫脹、掻破行動を抑制した。また、血中総 IgE レベル、及び耳介への肥満細胞および好酸球の浸潤を抑制した。従って、症状の抑制は、これらの炎症細胞の浸潤抑制や総 IgE レベルの抑制が一因と考えられた。また、耳介組織におけるサイトカインの mRNA の発現量を調べたところ、ダニ排泄物抗原反復塗布モデルにおいては Th1 サイトカインである IFN- γ の発現が有意に上昇し、Th2 サイトカインである IL-4 の発現が有意に抑制されていた。しかし、DNFB 反復塗布モデルにおいては、総 IgE レベルは抑制されているのにも関わらず、逆に IFN- γ の発現が抑制され、IL-4 の発現は上昇していた。従って、DNFB 反復塗布モデルにおいては、Th1 細胞の活性化と Th2 細胞の抑制とは異なるメカニズムで症状を抑制したと考えられた。2 つのモデルマウスの検討結果より、L-92 株は Th1、Th2 のどちらにもバランスを改善する可能性が示

Fig. 5. Effects of L-92 on the vascular permeability increase caused by ACA (a) and IgE production (b) in OVA-immunized BALB/c mice. Data are presented as the mean $\pm$ SEM. Veh: vehicle (non-sensitized mice), Con: control (sensitized mice), L-92: L-92-treated sensitized mice, L: 3 mg/kg, M: 30 mg/kg, H: 300 mg/kg mice. *** P <0.001 vs. Control, Student's t -test. † P <0.05, †† P <0.01 vs. Control, Dunnett's test. (Results modified from the data of Ref. 10)

Fig. 6. Effects of L-92 on the vascular permeability increase caused by PCA. Data are presented as the mean $\pm$ SEM. Veh: vehicle (non-sensitized mice), Con: control (sensitized mice), DPH: diphenhydramine-treated sensitized mice, L-92: L-92-treated sensitized mice, L: 3 mg/kg, M: 30 mg/kg, H: 300 mg/kg mice. * P <0.05, *** P <0.001 vs. Control group, Student's t -test. † P <0.01 vs. Control group, Dunnett's test. (Results modified from the data of Ref. 10)

された。

これらの結果より、L-92 株は、IgE の上昇抑制、炎症細胞の浸潤抑制などにより血管透過性亢進や、腫脹、搔痒などのアレルギー症状を抑制していることが示唆された。また、L-92 株の抗アレルギー作用には、Th1 活性化と Th2 抑制による Th1/Th2 バランスの改善以

外にも複数のメカニズムが関与する可能性が示された。これまでの研究でそのほかのメカニズムについても徐々に明らかにされつつあるので以下に詳細を述べる。

2. 3. T 細胞へのアポトーシスの誘導

我々は、L-92 株が活性化 T 細胞にアポトーシスを誘導するという、新規な免疫調節機能を有することを明らかにした¹¹⁾。

OVA に特異的な T 細胞レセプターを発現するマウス (OVA-TCR Tg マウス) の脾臓から調製した CD4 陽性 T 細胞を抗原提示細胞と共培養し、そこに OVA を作用させて抗原刺激を行い、L-92 株を添加して 4 日間培養後の T 細胞の状態を検討した。その結果、L-92 株を作用させることで、アポトーシスを起こしている細胞の割合が上昇していることが明らかとなった。また、OVA-TCR Tg マウス脾臓から調製した CD4 陽性 T 細胞を Th1 細胞もしくは Th2 細胞に分化誘導し、そこに抗原刺激を行った上で、L-92 株を添加したところ、L-92 株はこれらの活性化 T 細胞にアポトーシスを誘導しており、その効果は Th1、Th2 細胞両方に作用していた。さらに我々は、*in vivo* においても L-92 株が活性化 T 細胞にアポトーシスを誘導することを確認した。OVA-TCR Tg マウスを OVA で感作し、L-92 株を 4 日間連続経口投与した。4 日後のマウス脾臓細胞の抗原特異的 T 細胞とアポトーシス細胞の割合を確認した結果、抗原特異的 T 細胞の数が減少し、アポトーシス細胞の割合が上昇していた。これらのことから、L-92 株は活

性化 T 細胞にアポトーシスを誘導することで T 細胞の数を減少させ、T 細胞の過剰な応答を抑制していることが示唆された。

2. 4. 制御性 T 細胞の誘導

制御性 T 細胞は、免疫寛容の維持に関わる細胞である。Th1、Th2、Th17 細胞の抑制の他、好酸球や肥満細胞の抑制、炎症性樹状細胞の抑制など様々なメカニズムを介してアレルギー症状の抑制に関わっていると考えられている¹²⁾。

我々は、1 回目の感作日を起点に、0, 2, 4, 6, 8 週目に OVA で感作して作製したアレルギーモデルマウスに L-92 株を 2 週目から 10 週目の期間、連続経口投与した。10 週目のマウス脾臓細胞を摘出、培養し、OVA で刺激した。その結果、Th1 サイトカインである IFN- γ 、Th2 サイトカインである IL-4 の両方の産生が抑制され、本検討においても、L-92 株の Th1 細胞の活性化以外のメカニズムが示唆された。同じく、10 週目のマウスのパイエル板細胞を摘出、培養し、OVA で刺激したところ、パイエル板細胞からの transforming growth factor- β (以下、TGF- β) 産生が上昇することを確認した¹³⁾。免疫抑制性サイトカインとして知られる TGF- β は、末梢においても Foxp3 陽性の誘導性制御性 T 細胞 (iTreg) を誘導することが報告されている¹⁴⁾。このことから、L-92 株の経口投与による制御性 T 細胞の誘導が示唆され、制御性 T 細胞が過剰な T 細胞の働

きを抑制することで免疫バランスを改善していると推察された。

おわりに

L-92 株は、花粉症、通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎など様々なアレルギー疾患の症状改善に効果があることが臨床試験の結果より明らかになった。そして、その効果は、Th1 細胞の活性化のほか、制御性 T 細胞の誘導、活性化 T 細胞のアポトーシスの誘導といった T 細胞の応答制御、さらに、IgE 感作以降に起こる肥満細胞の活性化抑制もしくはケミカルメディエーターの遊離抑制など、多様な経路を介して発揮されることが示唆されている。これまでの結果より推察される抗アレルギー作用メカニズムについて Fig. 7 に示す。このように、L-92 株による免疫調節機構の一部は解明されつつあるが、未だ不明な点も多い。今後、より詳細な免疫調節機構を解明し、L-92 株の摂取がアレルギー症状をもつ方々の QOL 向上や発症予防につながることを期待する。

謝 辞

これらの研究は、引用文献に記載の多くの先生方のご指導とご協力により得られた成果である。先生方には心より感謝申し上げます。

Fig. 7. Presumable mechanisms of anti-allergic effects of L-92.

参 考 文 献

- 1) Strachan, D. P.: Hey fever, hygiene, and household size, *Br. Med. J.*, **299**, 1259-1260 (1989).
- 2) Okada, H., Kuhn, C., Feilletand, H., Bach, J. F.: The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update, *Clin. Exp. Immunol.*, **160**, 1-9 (2010).
- 3) Kalliomaki, M., Antoine, J. M., Herz, U., Rijkers, G. T., Wells, J. M., Mercenier, A.: Guidance for Substantiating the Evidence for Beneficial Effects of Probiotics: Prevention and Management of Allergic Diseases by Probiotics, *J. Nutr.*, **140**: 713S-721S (2010).
- 4) Ishida, Y., Bandou, I., Kanzato, H., Yamamoto, N.: Decrease in ovalbumin specific IgE mice serum after oral uptake of lactic acid bacteria, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **67**, 951-957 (2003).
- 5) Ishida, Y., Nakamura, F., Kanzato, H., Sawada, D., Yamamoto, N., Kagata, H., Oh-ida, M., Takeuchi, H., Fujiwara, S.: Effect of milk fermented with *Lactobacillus acidophilus* L-92 on symptoms of Japanese cedar pollen allergy: a randomized placebo-controlled trial. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **69**, 1652-1660 (2005).
- 6) 榎本雅夫, 井手武, 程雷, 嶽良博, 奥野吉昭, 佐藤一雄, 畑中美咲, 野中敦子, 澤田大輔, 勘里裕樹, 仲村太志, 石田優, 藤原茂: *L. acidophilus* L-92 株の経口摂取がスギ花粉症に及ぼす影響, *アレルギー*, **55**, 1103 (2006).
- 7) Ishida, Y., Nakamura, F., Kanzato, H., Sawada, D., Hirata, H., Nishimura, A., Kajimoto, O., Fujiwara, S.: Clinical effect of *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 on perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study, *J. Dairy Sci.*, **88**, 527-533 (2005).
- 8) Torii, S., Torii, A., Itoh, K., Urisu, A., Terada, A., Fujisawa, T., Yamada, K., Suzuki, H., Ishida, Y., Nakamura, F., Kanzato, H., Sawada, D., Nonaka, A., Hatanaka, M., and Fujiwara, S.: Effects of Oral Administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the Symptoms and Serum Markers of Atopic Dermatitis in Children, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, in press.
- 9) 勘里 裕樹, 俵積田一樹, 桑名るみ子, 水谷潤, 藤原茂, 隅田泰生, 橋本雅仁: *Lactobacillus acidophilus* L-92 株の IL-12 産生誘導因子の解析, 日本農芸化学会, 2010 年度大会 大会講演要旨集, **42**, (2010).
- 10) Shah, M. M., Miyamoto, Y., Yamada, Y., Yamashita, H., Tanaka, H., Ezaki, T., Nagai, H., Inagaki, N.: Orally supplemented *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 inhibits passive and active cutaneous anaphylaxis as well as 2, 4-dinitrofluorobenzene and mite fecal antigen induced atopic dermatitis-like skin lesions in mice, *Microbiol. Immunol.*, in press.
- 11) Kanzato, H., Fujiwara, S., Ise, W., Kaminogawa, S., Sato, R., Hachimura, S.: *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 induces apoptosis of antigen-stimulated T cells by modulating dendritic cell function, *Immunobiology*, **213**, 399-408 (2008).
- 12) Palomares, O., Yaman, G., Azkur, A. K., Akkoc, T., Akdis, M., Akdis, C. A.: Role of Treg in immune regulation of allergic diseases, *Eur. J. Immunol.*, **40**, 1232-1240 (2010).
- 13) Torii, A., Torii, S., Fujiwara, S., Tanaka, H., Inagaki, N., Nagai, H.: *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 regulates the production of Th1 cytokine as well as Th2 cytokines, *Allergol. Int.*, **56**(3), 293-301 (2007).
- 14) Chen, W., Jin, W., Hardegen, N., Lei, K. J., Li, L., Marinos, N., McGrady, G., Wahi, S. M.: Conversion of peripheral CD4⁺CD25⁻ naïve T cells to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor Foxp3, *J. Exp. Med.*, **198**, 1875-1886 (2003).

Anti-allergic effects of *Lactobacillus acidophilus* L-92 strain.

Atsuhiko Sagitani

Microbiology and Fermentation Laboratory, CALPIS co., Ltd.

Abstract

Lactobacillus acidophilus L-92 strain (L-92) was selected as the Lactic acid bacterium (LAB) which is highly effective against allergic diseases. Previous studies indicate that L-92 is useful in improving symptoms of allergic diseases, such as Japanese cedar pollen allergy, perennial allergic rhinitis and atopic dermatitis. Also, previous studies in mode of action indicate that L-92 may act through multiple ways, such as improving Th1/Th2 balance that generally known as anti-allergic effects mechanism of LAB, inducing apoptosis of activated T cells, inducing regulatory T cells and so on. This manuscript presents anti-allergic effects of L-92 for humans and anti-allergic mechanisms which have been revealed.