総 説

Lactobacillus brevis SBC8803 株の機能と 生理活性物質であるポリリン酸の同定

瀬川 修一

サッポロビール株式会社 価値創造フロンティア研究所

プロバイオティクスは腸管恒常性維持に寄与し、ヒトの健康に有益な効果をもたらす。我々は保存乳酸菌ライブラリーから Th1/Th2 バランスの改善を指標として *Lactobacillus brevis* SBC8803 株を選抜し、この乳酸菌株の I 型アレルギー抑制作用、アルコール性肝障害抑制作用、腸管保護作用を評価してきた。今回我々は、*L. brevis* SBC8803 株の培養液から腸管バリア機能を増強する物質を分離・精製し、その化合物を同定した。活性の評価は、細胞保護作用が報告されている誘導性熱ショックタンパク質 HSP27 の Caco2/bbe 株における発現を指標として行った。培養液を硫酸沈殿、DEAE 陰イオン交換クロマトグラフィー、ゲルろ過、HPLC により分離・精製した結果、生理活性物質としてポリリン酸が同定された。ポリリン酸キナーゼにより ATP から合成されたポリリン酸は酸化ストレスによる腸管バリア機能の低下を抑制した。また、DSS 投与マウスへのポリリン酸の注腸投与はマウスの生存率を延長し、大腸における炎症性サイトカインの発現亢進を抑制した。本研究からポリリン酸が腸管保護作用を有することが明らかとなった。今後、ポリリン酸を大量に産生する菌株の選抜や改良などによって、より効果の高いプロバイオティクス食品を開発できると期待している。

Key words : Lactic acid bacteria, polyphosphate, gut, intestinal barrier, integrin

はじめに

乳酸菌やビフィズス菌に代表されるプロバイオティクスはヨーグルト、漬物などの多くの食品に含まれており、我々の日常生活に非常に馴染みの深い微生物である。プロバイオティクスは「適正な量を摂取したときに宿主の健康に有益な作用をもたらす微生物」と定義されている¹⁾。プロバイオティクスが発揮する健康への有益な作用としては、ディフェンシンなどの抗菌物質の産生促進、腸管免疫系の調節作用および腸管のバリア機能の増強などさまざまな効果が既に報告されている^{2)~4)}。

昨今、プロバイオティクスを用いた臨床研究が行われるようになってきており、ロタウイルス感染症^{5, 6)}、炎症性腸疾患⁷⁾などの腸管疾患に対する効果が検証されている。しかしながら、プロバイオティクスの有効性を否定する報

告もあり、その治療効果については一定の見解が得られていないのが現状のようである。これは試験に用いる菌種や投与量の違い、文化や食生活、人種の違いによる腸内環境の多様性などさまざまな要素が関係していると思われる。したがって安定した治療効果を得るためには、プロバイオティクスが産生する関与物質およびその作用メカニズムを明らかにしていくことが重要ではないかと考えられる。

このような背景から、プロバイオティクスが産生する生理活性物質についての研究も大きく進展してきている。炎症性腸疾患等の治療でよく使用されているプロバイオティクスの混合物 VSL#3 の培養液から生理活性物質としてプロテアーゼである Lactocepin が同定され、このプロテアーゼは炎症性ケモカインである IP-10 分子を分解することで炎症を抑制することが報告されている⁸⁾。また、乳酸菌 *Lactobacillus rhamnosus* GG が産生する p75、p40 タンパク質が EGF レセプターを介して Akt シグナルを活性化することで腸管上皮細胞のアポトーシスを抑制し、腸管障害が改善されることも報告されている⁹⁾。これらはプロバイオティクスが産生する生理活性物質のまだ一部であると思

*To whom correspondence should be addressed.
Phone : +81-54-629-7981
Fax : +81-54-629-3144
E-mail : syuuichi.segawa@sapporobeer.co.jp

われ、今後の研究の進展とともに多くの生理活性物質が同定されることと期待される。

我々は、サッポロビール（株）にて分離された乳酸菌（*Lactobacillus brevis* SBC8803 株）の生理作用についての研究を行ってきた。この菌株については、Th1/Th2 バランスの改善によるアレルギー抑制作用¹⁰⁾、アルコール性肝障害抑制作用¹¹⁾ および腸管バリア機能¹²⁾ の増強作用などについて報告してきた。本報告では、これらの成果とともに、*L. brevis* SBC8803 株の培養液から腸管バリア機能の増強作用に寄与する生理活性物質を分離し、ポリリン酸と同定した研究結果¹³⁾ について紹介したい。

Th1/Th2 バランスを改善する乳酸菌 *L. brevis* SBC8803 株の選抜

ビールはアルコールが含まれること、嫌気の状態であること、栄養成分が比較的少ないことおよび抗菌作用を有するホップを原料としていることから、ビール中で増殖できる微生物の菌種は極めて少ない¹⁴⁾。しかし、*L. brevis* などの一部の乳酸菌については、ビール中においても増殖が可能で、加熱殺菌処理を行っていない生ビールにおいては、当該微生物の増殖によりビールを混濁させるなど品質上に問題を引き起こす。したがって、ビール会社においては、ビール増殖性を示す乳酸菌を品質向上研究のために保存してきた。これらの乳酸菌を生物資源として食品開発において有効活用できないかと考え、その生理機能性について評価することとした。

まず、当社にて保有している *L. brevis* 乳酸菌についてマウスの小腸パイエル板細胞からのサイトカイン産生能についてのスクリーニングを行い、Th1/Th2 バランスを改善することで I 型アレルギーの抑制が期待される菌株を選抜した。59 株の乳酸菌株についてパイエル板細胞からの Th1 型サイトカインであるインターロイキン（IL）-12、インターフェロン（IFN）- γ の誘導能の強い 9 株を一次選抜した。続いて、これら 9 株から、オボアルブミン（OVA）で免疫したマウスの脾臓細胞における Th1/Th2 バランスを Th1 へ強く誘導し、抗原特異的 IgE の産生を強く抑制する菌株として *L. brevis* SBC8803 株を選抜した。この *L. brevis* SBC8803 株の殺菌菌体を 0.05%、0.5% の濃度で飼料に混餌し、OVA 免疫マウスに経口投与した結果、0.5% 添加飼料摂取群において、血清中総 IgE および OVA 特異的 IgE 濃度の有意な低下が認められた¹⁰⁾。

L. brevis SBC8803 株のアルコール性肝障害抑制効果

L. brevis SBC8803 株のアルコール性肝障害に対する効果を検証する手段としてマウスにアルコールを摂餌投与する手法を用いた。雄性的 C57BL/6 マウスにエタノールを含有する Lieber-Decarli 液状飼料を 4～5 週間摂取させることでアルコール性肝障害を発症させた。液体飼料は群間で摂餌量が同じとなるようにペアフィーディングを行っ

た。*L. brevis* SBC8803 株は凍結乾燥菌体を蒸留水に懸濁し、胃ゾンデを用いて所定量をアルコール投与期間中毎日マウスに投与した。肝機能障害の指標として広く知られている血清トランスアミナーゼ（AST, ALT）はアルコール投与開始から急速に上昇するが、*L. brevis* SBC8803 株を投与したマウスの血清トランスアミナーゼの上昇は対照群と比較して有意に小さかった。さらに Lieber-Decarli アルコール含有飼料の長期投与では肝臓における脂肪肝の発症が報告されているが、本実験においてもエタノール飼料の摂取によりマウス肝臓中総コレステロール、トリグリセリド量の顕著な蓄積が認められた。一方、アルコール摂取マウスへの *L. brevis* SBC8803 株の投与はエタノール摂取

図 1. マウス小腸を用いた *ex vivo* ループアッセイによる腸管バリア機能の評価

図 2. *L. brevis* SBC8803 株による腸管バリア機能の増強作用¹²⁾ を改変

L. brevis SBC8803 株の殺菌菌体による腸管バリア増強作用をマウスの小腸を用いた *ex vivo* ループアッセイにより評価した。マウスから小腸を摘出したのち 6 等分し、片方の端を外科用糸で縛りサンプルを腸管内に充填した。小腸を RPMI1640 培地に入れ、37°C、5%CO₂ 下で 2 時間静置した。その後、腸管内容物を取り除いたのち、トリチウム標識したマンニトールと酸化刺激としてモノクローミンを添加した RPMI1640 培地を腸管内に充填した。経時的に腸管外に漏出したトリチウム量を測定することにより腸管バリア機能の評価した。

により誘導される肝臓総コレステロールおよびトリグリセリド蓄積量を有意に抑制した¹¹⁾。

L. brevis SBC8803 株による腸管バリア増強作用

腸管バリア機能の破綻はアルコール性肝障害や炎症性腸疾患などの発症に大きく影響することが報告されている^{15, 16)}。プロバイオティクスの摂取による腸管バリア機能の増強は、これらの疾患予防への効果が期待される。そこで、*L. brevis* SBC8803 株の殺菌菌体による腸管バリア増強作用を、マウスの小腸を用いた *ex vivo* ループアッセイにより評価した(図 1)。マウスから小腸を摘出し 6 等分し、片方の端を外科用糸で縛ったのち、*L. brevis* SBC8803 株懸濁液を腸管内に注入した。サンプルを充填した小腸を RPMI1640 培地に入れ、37°C、5%CO₂ 下で 2 時間静置した。その後、腸管内容物を取り除いたのち、トリチウム標識したマンニトールと酸化刺激としてモノクロラミンを添加した RPMI1640 培地を腸管内に充填した。腸管のバリア機能が低下するとマンニトールが腸管内から外側へ透過する。経時的に腸管外に漏出したトリチウム量を測定することにより腸管バリア機能を評価した。その結果、モノクロラミンによる酸化ストレスにより小腸からマンニトール漏出量の増加が認められたが、0.1% の *L. brevis* SBC8803 株の添加によりモノクロラミン刺激によるマンニトールの漏出は有意に抑制された(図 2)。

L. brevis SBC8803 株培養液から腸管バリア機能を増強するポリリン酸の同定

上述したように *L. brevis* SBC8803 株の殺菌菌体は、マウス小腸における酸化ストレス刺激による腸管バリア機能の低下を有意に抑制した。そこで、*L. brevis* SBC8803 株が産生する腸管バリア機能増強物質の同定を試みた。生理活性物質の分離・同定にあたっては、分画サンプル点数が多くなることから、マウス小腸を用いた *ex vivo* ループアッセイを用いることは困難である。そこで、腸管上皮細胞様 Caco2/bbe 株における誘導性熱ショックタンパク質の HSP27 の誘導を指標として、生理活性物質の分離・同定を行った。誘導性熱ショックタンパク質はタンパク質への強い結合性を有するため腸管上皮におけるタイトジャンクションを強固にし、酸化ストレスなどに対してバリア機能を強化することが報告されている¹⁷⁾。また、HSP27 はアポトーシスの抑制や NF- κ B 経路の活性化抑制などの生理作用も報告されている¹⁸⁾。さらに、炎症性腸疾患などとの関連も報告されている。

ここまで *L. brevis* SBC8803 株の腸管バリア機能について検討を行ってきたが、本株に由来する腸管バリア増強物質の分離・精製にあたってはその培養液を用いることとした。その理由としては、TLR のリガンドとしては菌体の立体構造が重要であると報告されているように、乳酸菌菌体から生理活性物質を単離する際の菌体破碎操作によりその生理活性が失われる恐れが懸念されたこと、また、先

図 3. 合成ポリリン酸による腸管バリア機能の増強作用と p38 MAPK 阻害剤およびインテグリン阻害剤による腸管バリア機能への影響¹³⁾を改変および阻害剤を用いた実験から推察されるポリリン酸による腸管バリア機能増強メカニズム

ポリリン酸キナーゼにより ATP から合成したポリリン酸による腸管バリア増強作用をマウスの小腸を用いた *ex vivo* ループアッセイにより評価した。合成ポリリン酸はマウス小腸からのマンニトールの漏出を有意に抑制した (A)。また、*ex vivo* ループアッセイにおいて各種阻害剤を添加し、ポリリン酸の腸管バリア機能への影響を調査した (B-D)。○ポリリン酸による腸管バリア機能を消失させた阻害剤を示し、×は影響がなかった阻害剤を示す (D)。

に述べたように VSL#3 および *L. rhamnosus* GG の培養液から生理活性物質が単離・同定されていることからである。

乳酸菌培養液による HSP27 誘導能は、常発現タンパク質である HSC70 に対する HSP27 の発現比により評価した。培養液を硫酸添加による塩析、陰イオン交換クロマトグラフィー、ゲルろ過および HPLC にて分画し、各フラクションの HSP27 誘導能を評価した。*L. brevis* SBC8803 株培養液から得られた HSP27 誘導物質は分子量 10kDa 以上の高分子でありながら、酸加水分解後にモリブデンブルー法により測定したリン酸含量が 90% 以上であった。これらの結果から、生理活性物質はポリリン酸であると推測した。ポリリン酸はポリリン酸キナーゼ (PPK) によって ATP から合成される。PPK を用いて合成したポリリン酸の HSP27 誘導能について調べた結果、濃度依存的に HSP27 の誘導が認められた¹³⁾。PPK による反応は可逆的であることから、反応系に ADP を大量に添加することによりポ

リリン酸を分解することができる。そこで、乳酸菌培養液から得られた HSP27 誘導物質に ADP 存在下で PPK により反応させたところ、その HSP27 誘導能の低下が認められた¹³⁾。これらの結果から、乳酸菌が産生する HSP27 誘導物質はポリリン酸と同定された。

合成ポリリン酸による生理機能の評価

L. brevis SBC8803 株培養液から細胞保護作用が報告されている HSP27 の誘導を促す生理活性物質としてポリリン酸が同定された。そこで、ATP から PPK により合成したポリリン酸の腸管バリア機能および炎症性腸疾患の簡易なモデルであるデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘導腸炎に対する効果を検討した。

腸管バリア機能の評価は上述と同様の方法にて評価を行った。10 μ g/ml のポリリン酸はマンニトール漏出を有意に抑制した (図 3A)。腸管上皮細胞における誘導性 HSP の発現には Akt や p38 MAPK などのシグナル伝達分

図 4. デキストラン硫酸ナトリウム投与マウス生存率に対するポリリン酸の効果とマウス大腸における各種サイトカイン mRNA 発現量¹³⁾を改変

4% デキストラン硫酸ナトリウム水溶液をマウスに自由摂取させ、ポリリン酸を 10 μ g/100 μ l/day で毎日注腸を行った際のマウスの生存率を (A) に示す。また、3% デキストラン硫酸ナトリウム水溶液を 1 週間自由摂取させた際のマウス大腸におけるサイトカイン mRNA 発現量をリアルタイム PCR にて定量した (B-F)。インターロイキン (IL) -1 β および IL-6 は炎症に伴い発現量が増加するサイトカイン。IL-10 は炎症を抑制する抑制性サイトカイン。IL-12 α は Th1 型ヘルパー T 細胞から産生されるサイトカインで細胞性免疫に関与する。IL-4 は Th2 型ヘルパー T 細胞から産生されるサイトカインで液性免疫に関与する。

子の活性化が関与していることが報告されている¹⁹⁾。そこで、ポリリン酸による腸管バリア機能の増強がどのようなシグナル伝達分子の活性化を介して起こっているかを検討した。各種のシグナル伝達分子に対する阻害剤を *ex vivo* ループアッセイにおいてポリリン酸とともに添加した (図 3B-D)。その結果、p38 MAPK に対する阻害剤である SB203085 がポリリン酸の腸管バリア機能の増強を打ち消した (図 3B)。さらにインテグリン分子の細胞外マトリックスとの結合を阻害する RGD アミノ酸配列を持つ Echistatin および合成ペプチド GRGDTP もポリリン酸による腸管バリア機能の増強作用を打ち消した (図 3C)。これらの結果から、ポリリン酸による腸管バリア機能増強のメカニズムとしてインテグリン-p38 MAPK 経路の活性化を推察している (図 3D)。

次に、DSS 投与マウスに対するポリリン酸の効果について検討を行った。雄性的 C57BL/6 マウスに 4%DSS を自由摂取させた。ポリリン酸は 10 μ g/100 μ l となるように緩衝液に溶解し、毎日注腸によりマウスに投与した。10 μ g のポリリン酸の注腸投与は 4%DSS 投与マウスの生存率を有意に延長した (図 4A)。また、3%DSS を自由摂取させたマウスに 10 μ g のポリリン酸を 1 週間注腸投与したのち、マウスから大腸を摘出し、各サイトカインの mRNA 発現量を測定した。その結果、10 μ g のポリリン酸の注腸投与は炎症性サイトカインである IL-1 β や IL-6 の産生を有意に抑制した (図 4B, C)。炎症抑制作用を示す抑制性サイトカイン IL-10、Th1 型ヘルパー T 細胞から産生され細胞性免疫に関与する IL-12 α および Th2 型ヘルパー T 細胞から産生され液性免疫に関与する IL-4 の mRNA 発現量には変化が認められなかった (図 4D-F)。今回の DSS 腸炎モデルマウスにおける結果から、ポリリン酸の注腸投与では有意な大腸における炎症抑制効果が認められたが、ポリリン酸の経口投与や、ポリリン酸を高蓄

積させた乳酸菌の経口投与でも顕著な炎症抑制効果が認められるかについては今後の課題である。

おわりに

今回報告したように、乳酸菌が産生するポリリン酸はプロバイオティクスの生理機能に関与する生理活性物質の一つであると考えられる。ポリリン酸キナーゼは *L. brevis* SBC8803 株以外の多くのプロバイオティクスや腸内細菌も保持していると考えられる。したがって、今後、ポリリン酸産生能という観点から乳酸菌株のスクリーニングを新たに行いたい。ポリリン酸は培養液から分離したが、乳酸菌菌体内に蓄積されたポリリン酸の一部が菌体外に放出されている。ヒトの腸管でポリリン酸が効果を発揮するためには乳酸菌菌体内に蓄積されたポリリン酸が菌体外に分泌される必要があるのか等についても今後検討していきたい。また、乳酸菌におけるポリリン酸の蓄積量は培養時間によって変動するため、ポリリン酸の蓄積・分解メカニズムを明らかにし、乳酸菌中ポリリン酸量をコントロールする培養技術を開発することが、本技術の実用化には重要であると考えている。これらの課題に今後取り組んでいきたい。腸管バリア機能の破綻は炎症性腸疾患やアルコール性肝障害などの疾患の発症に関与することから、ポリリン酸高生産株による腸管バリア機能の増強はこれらの疾患の発症を予防することができるものと期待している。

謝 辞

本研究の一部は旭川医科大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野との共同研究で、文部科学省イノベーションシステム整備事業 地域イノベーション戦略支援プログラム さっぽろバイオクラスター BIO-S の支援により行われた。また、本研究を遂行するにあたっての共同研究者の皆様に深く感謝致します。

参 考 文 献

- 1) FAO/WHO : Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf
- 2) Ayabe, T., Satchell, D. P., Wilson, C. L., Parks, W. C., Selsted, M. E., and Ouellette, A. J.: Secretion of microbicidal α -defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat. Immunol.*, 1, 113-118 (2000).
- 3) Belkaid, Y., and Oldenhove, G.: Tuning microenvironments: induction of regulatory T cells by dendritic cells. *Immunity*, 29, 362-371, (2008).
- 4) Zyrek, A. A., Cichon, C., Helms, S., Enders, C., Sonnenborn, U., and Schmidt, M. A.: Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKC ζ redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol.*, 9, 804-816, (2007).
- 5) Szajewska, H., Kotowska, M., Mrukowicz, J. Z., Armańska, M., and Mikołajczyk, W.: Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J. Pediatr.*, 138, 361-365 (2001).
- 6) Dubey, A. P., Rajeshwari, K., Chakravarty, A., and Famularo, G.: Use of VSL#3 in the treatment of rotavirus diarrhea in children: preliminary results. *J. Clin. Gastroenterol.*, 42, S126-129 (2008).
- 7) Vanderpool, C., Yan, F., and Polk, D. B.: Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.*, 14, 1585-1596 (2008).
- 8) von Schillde, M. A., Hörmannspurger, G., Weiher, M., Alpert, C. A., Hahne, H., Bäuerl, C., van Huynegem, K., Steidler, L., Hrncir, T., Pérez-Martínez, G., Kuster, B., and Haller, D.: Lactocypin secreted by *Lactobacillus* exerts anti-inflammatory effects by selectively degrading proinflammatory chemokines. *Cell Host Microbe*, 19, 387

- 396 (2012).
- 9) Yan, F., Cao, H., Cover, T. L., Washington, M. K., Shi, Y., Liu, L., Chaturvedi, R., Peek, R. M. Jr, Wilson, K. T., and Polk, D. B.: Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism. *J. Clin. Invest.*, **121**, 2242-2253 (2011).
 - 10) Segawa, S., Nakakita, Y., Takata, Y., Wakita, Y., Kaneko, T., Kaneda, H., Watari, J., and Yasui, H.: Effect of oral administration of heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 on total and ovalbumin-specific immunoglobulin E production through the improvement of Th1/Th2 balance. *Int. J. Food Microbiol.*, **121**, 1-10 (2008).
 - 11) Segawa, S., Wakita, Y., Hirata, H., and Watari, J.: Oral administration of heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 ameliorates alcoholic liver disease in ethanol-containing diet-fed C57BL/6N mice. *Int. J. Food Microbiol.*, **128**, 371-377 (2008).
 - 12) Ueno, N., Fujiya, M., Segawa, S., Nata, T., Moriichi, K., Tanabe, H., Mizukami, Y., Kobayashi, N., Ito, K., and Kohgo, Y.: Heat-killed body of *Lactobacillus brevis* SBC8803 ameliorates intestinal injury in a murine model of colitis by enhancing the intestinal barrier function. *Inflamm. Bowel Dis.*, **17**, 2235-2250 (2011).
 - 13) Segawa, S., Fujiya, M., Konishi, H., Ueno, N., Kobayashi, N., Shigyo, T., and Kohgo, Y.: Probiotic-derived polyphosphate enhances the epithelial barrier function and maintains intestinal homeostasis through integrin-p38 MAPK pathway. *PLoS One*, **6**, e23278 (2011).
 - 14) Sakamoto, K., and Konings, W. N.: Beer spoilage bacteria and hop resistance. *Int. J. Food Microbiol.*, **89**, 105-124 (2003).
 - 15) Nanji, A. A.: Role of Kupffer cells in alcoholic hepatitis. *Alcohol*, **27**, 13-15 (2002).
 - 16) Ferrier, L., Bérard, F., Debrauwer, L., Chabo, C., Langella, P., Buéno, L., and Fioramonti J.: Impairment of the intestinal barrier by ethanol involves enteric microflora and mast cell activation in rodents. *Am. J. Pathol.*, **168**, 1148-1154 (2006).
 - 17) Ciancio, M. J., and Chang, E. B.: Do heat shock proteins play any role in gut inflammation ? *Inflamm. Bowel Dis.*, **14**, S102-103 (2008).
 - 18) Malago, J. J., Koninkx, J. F., and van Dijk, J. E.: The heat shock response and cytoprotection of the intestinal epithelium. *Cell Stress Chaperones*, **7**, 191-199 (2002).
 - 19) Fujiya, M., Musch, M. W., Nakagawa, Y., Hu, S., Alverdy, J., Kohgo, Y., Schneewind, O., Jabri, B., and Chang, E. B.: The *Bacillus subtilis* quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter. *Cell Host Microbe*, **1**, 299-308 (2007).

Physiological activity of *Lactobacillus brevis* SBC8803 and probiotic-derived polyphosphate enhances the epithelial barrier function

Shuichi Segawa

SAPPORO BREWERIES LTD. Frontier Laboratories of Value Creation

Probiotics exhibit beneficial effects on human health. We examined the effect of 59 strains of heat-killed *Lactobacillus brevis* on their ability to skew Th1/Th2 balance toward Th1 dominant. *L. brevis* SBC8803 was selected as a potent inhibitor of IgE production. We had previously demonstrated that this strain showed anti-allergic property, prevention of alcoholic liver disease and fortification of intestinal barrier function. In this study, we aimed to isolate the cytoprotective compound from this strain. A culture supernatant of SBC8803 was fractionated by ammonium sulfate precipitation, DEAE anion exchange chromatography, gel filtration, and HPLC, and then targeted components were screened by evaluating cytoprotective HSP27 expression from Caco2/bbe cells. Finally, we identified that the HSP27-inducible fraction was polyphosphate (poly P). Then, poly P was synthesized by polyphosphate kinase. The synthesized poly P significantly suppressed the oxidant-induced intestinal permeability in the mouse small intestine and pharmacological inhibitors of p38 MAPK and integrins counteract its protective effect. Daily intrarectal administration of polyphosphate (10 μ g) improved the survival rate in 4% sodium dextran sulfate-administered mice. Selection of high poly P producing strain and unravelling the mechanism of its poly P production will lead to therapeutic development to intestinal barrier related various gut disorder.