

本誌は、これまで学術情報として腸内細菌や乳酸菌研究の第一線でご活躍の学識者や研究機関からのご寄稿を掲載してきました。今回からは、新たな試みとして数回にわたって、企業における乳酸菌研究により新たな知見として公表された乳酸菌の特徴やはたらきを紹介していきます。

学術情報 ～会員企業のプロバイオティクス研究のいま～

「がん」や「感染症」の予防と プロバイオティクス

株式会社ヤクルト本社 中央研究所

設立 1955年4月

所員数 約280名

主な研究内容 人の健康維持・増進・回復に役立つ食品・医薬品・化粧品の素材開発と利用の研究

はじめに

株式会社ヤクルト本社 中央研究所(以下、ヤクルト中央研究所)は1955年、同社の創始者である代田稔博士によって代田研究所として京都に設立されました(1967年に現在地の東京都国立市に移転)。設立以来、代田博士が提唱した「予防医学」「健腸長寿」という考え方に基づき、腸内微生物研究を中心とした生命科学の研究に取り組み、プロバイオティクス分野の最先端研究機関として世界の研究をリードしています。

同研究所の長年の研究によって、プロバイオ

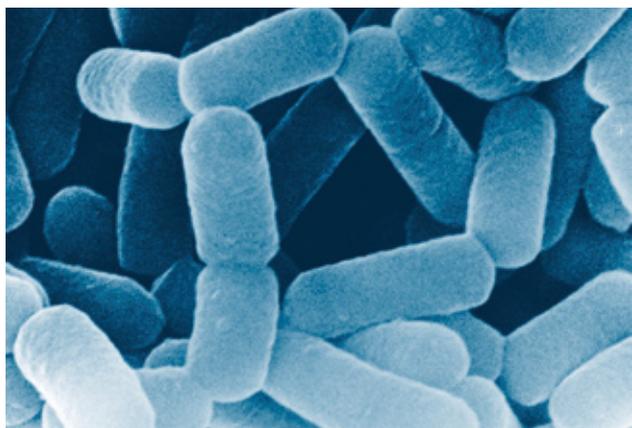
ティクスである乳酸菌の多くの有用性がヒトで明らかになっていきます。例えば乳酸菌 シロタ株(L.カゼイ・シロタ株)の摂取によって、膀胱がんや大腸がん、乳がんの発症リスク低減が確認されています。さらに、乳酸菌 シロタ株は、小児急性下痢症や上気道感染症(いわゆる風邪)、ノロウイルスによる感染性胃腸炎などの感染症に対しても、症状緩和や発症率低減などの効果が示されています。

乳酸菌 シロタ株の持つ数多くの有用性のうち、膀胱がん、大腸がん、乳がんの予防効果、そして小児急性下痢症の予防効果について、ヤクルト中央研究所の研究員の皆さんにお聞きしました。

1. 膀胱がん予防と プロバイオティクス

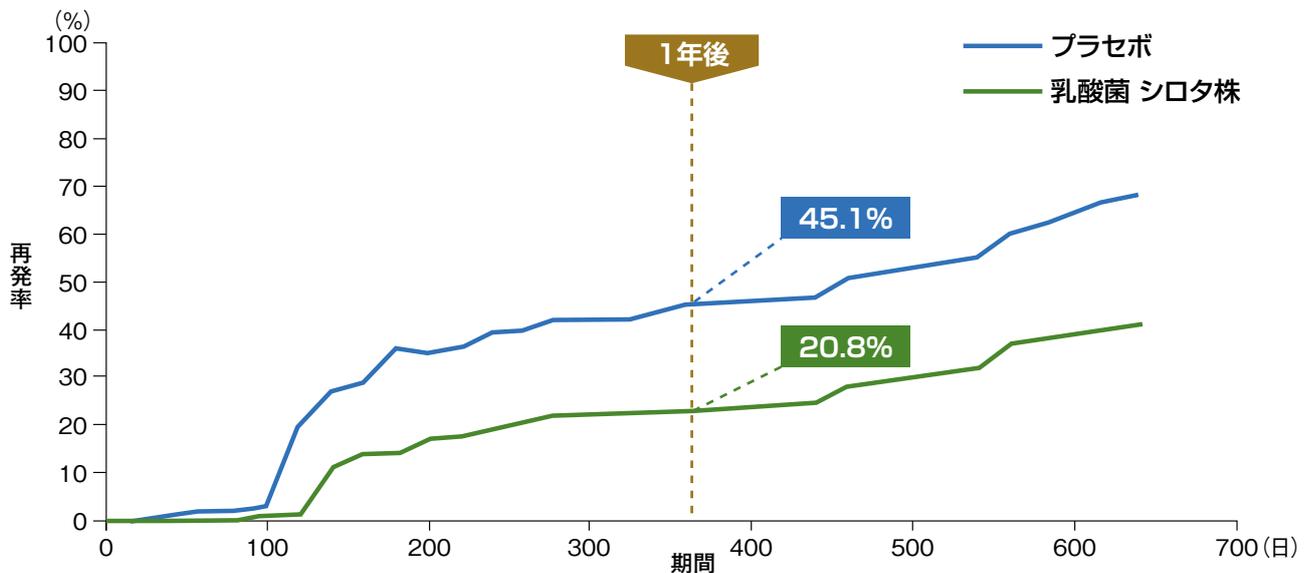
1) 表在性膀胱がんの再発抑制

動物実験などにおいては、乳酸菌 シロタ株に発がん抑制効果が認められていたことから、表在性膀胱がんを切除した患者を対象に、乳酸菌 シロタ株の継続摂取による再発抑制効果を調べる試



▲乳酸菌 シロタ株

図1 乳酸菌 シロタ株による表在性膀胱がんの再発抑制効果



験を実施しました。試験対象者は、全国の医療機関において、内視鏡を使って表在性膀胱がん(移行上皮がん)を切除した125名で、被験者を①乳酸菌 シロタ株生菌製剤服用群(61名)、②プラセボ服用群(64名)の2グループに分け、1日3包ずつ、1年間またはがんが再発するまで服用してもらいました。なお、表在性膀胱がんとは、膀胱表面の粘膜に留まっていて筋層には至っていないがんで、膀胱がんの多くがこのタイプです。

その結果、1年後の再発率は、プラセボ服用群が45.1%であったのに対し、乳酸菌 シロタ株生菌製剤服用群は20.8%となり、乳酸菌 シロタ株には表在性膀胱がんの再発抑制効果があることが明らかになりました(図1)。またこの試験では、プラセボ服用群では、がん悪性度が試験前より改善した人が2名、悪化した人が7名であったのに対し、乳酸菌 シロタ株生菌製剤服用群では、改善した人が10名、悪化した人は1名だけとなり、乳酸菌 シロタ株には再発がんの悪性度の進展を抑える効果があることも確かめられています。

2) 乳酸菌 シロタ株の習慣的摂取による膀胱がんの発症リスク低減効果

乳酸菌 シロタ株の表在性膀胱がん再発抑制効果が認められたことがきっかけとなり、膀胱がんの発症と生活習慣の関係を調べるための研究が行

われました。

この研究は、日本国内の7箇所の医療機関を受診した、移行上皮がんの膀胱がん患者180名(症例群)と、性別や年齢などが似通った健康な445名(対照群)に対して実施されました。研究方法は、被験者から一般背景、職歴、家族、病歴、喫煙、食生活習慣など81項目について、「現在」および「10~15年前」の状況を聴き取り、がんの発症に関連すると思われる因子を調べました。その結果、発酵乳(乳酸菌飲料を含む)をほとんど摂取していなかった人に比べ、摂取習慣があった人の膀胱がん発症リスクは約半分でした。

2. 大腸がん予防とプロバイオティクス

戦後、急増している大腸がんは生活習慣との関連が大きいといわれます。そこで国は1994年、大腸がん罹患率の減少に向け、食物繊維と乳酸菌(乳酸菌製剤)を使った臨床研究を実施しました。

試験対象者は、大腸腺腫(腺腫あるいは早期がん)が2個以上見つかった大腸がんハイリスクの40~65歳の男女で、試験開始時にはそれらを全て内視鏡的に摘除した398人(最終的に380名が試験完遂)の協力を得ました。これらの患者を、

表1 試験グループ

- Aグループ：食事指導 + 小麦ふすまビスケット(99人)
- Bグループ：食事指導 + 乳酸菌 シロタ株(99人)
- Cグループ：食事指導 + 小麦ふすまビスケット + 乳酸菌 シロタ株(103人)
- Dグループ：食事指導(97人)

図2 乳酸菌 シロタ株による大腸腺腫の異型進行抑制効果

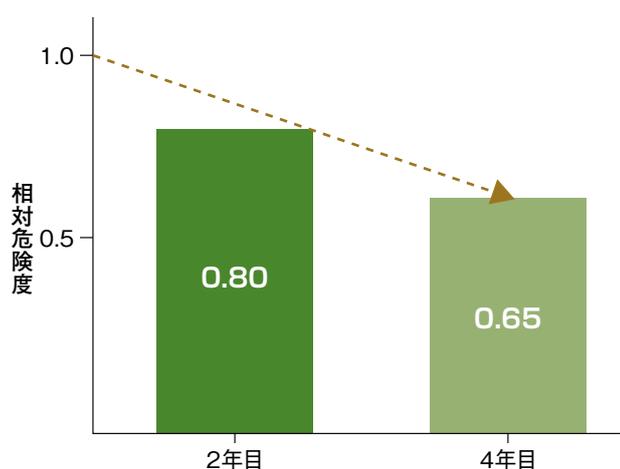


表1のようにA～Dの4グループに無作為に割り付けました。各グループとも管理栄養士による食事指導(主に脂肪摂取量の適正化)を取り入れ、小麦ふすまビスケット(食物繊維を3.1g含有)、乳酸菌シロタ株の生菌製剤を組み合わせ摂取し、4年間追跡して効果検証を行いました。

臨床試験の結果は意外なものでした。小麦ふすま投与グループ(A・Cグループ)の腺腫発生率が、非投与グループ(B・Dグループ)に比べ1.3倍高くなっていたのです。さらに、がんになりやすいとされる1cm以上の腺腫の発生率が、小麦ふすま非投与グループは一人もいなかったのに対し、投与グループでは7人もいました。一方、乳酸菌シロタ株を投与したグループ(B・Cグループ)では、腺腫発生率が非投与グループ(A・Dグループ)に比べて若干少なくなっていました。

また、この試験では発生した腺腫の異型度(軽度異型、中等度異型、高度異型の3段階があり、異型度が高くなるとがんに近づく)についても調べました。中等度以上の異型度を持った腺腫の発

生を調べたところ、乳酸菌シロタ株を投与したグループの相対危険度は、2年目で0.80(20%のリスク低減)、4年目では0.65(35%のリスク低減)でした(図2)。このことから、乳酸菌シロタ株は、大腸腺腫の異型度の進行を抑える、つまりがん化を抑制する効果が認められました。

3. 乳がん予防とプロバイオティクス

1) 乳酸菌シロタ株の習慣的摂取による乳がんの発症リスク低減効果

乳がんの発症リスク要因は、生活習慣だけでなく女性ホルモン(エストロゲン)が大きく関与していることがわかっており、特に乳がんの約7割がエストロゲンの影響を受けているといわれています。大豆製品に含まれるイソフラボンという物質はエストロゲンによく似た構造を持ち、がん細胞に作用すると考えられています。これまでの疫学研究では、大豆イソフラボンの乳がん発症抑制効果が報告されています。

そこで、乳がん罹患者(症例群)と非罹患者(対照群)との間で過去の生活習慣を調査し、大豆イソフラボンおよび乳酸菌シロタ株の摂取と乳がん発症の関連性を調べました。具体的には、症例群は国内14箇所の医療機関から40～55歳の女性の初期乳がん患者(術後1年以内)306名を選定し、また対照群として、症例群と年齢や居住地域が似通った健康な人662名を選定しました。症例群と対照群に対し、過去(①10～12歳、②20歳、③10～15年前)の発酵乳(乳酸菌飲料を含む)や大豆製品の摂取状況を聴き取り、これらの因子と乳がん発症リスクの相関性を調べました。乳酸菌の摂取

状況の調査は、乳酸菌 シロタ株を含む製品をはじめ、当時販売されていた乳製品の写真を示しながら回答してもらいました。

がん発症と食品に関する疫学調査はこれまでも多数行われていますが、菌株を特定しての調査は他に例をみません。その結果は次のとおりでした。

■乳酸菌 シロタ株の摂取頻度と乳がん発症リスクの関係

乳酸菌 シロタ株の摂取頻度を週4回以上と週4回未満で比較した結果、週4回未満の乳がん発症リスクを1とすると、週4回以上のオッズ比は0.65で、乳酸菌 シロタ株の習慣的摂取により乳がん発症リ

図3 乳酸菌 シロタ株の摂取頻度と乳がん発症リスク

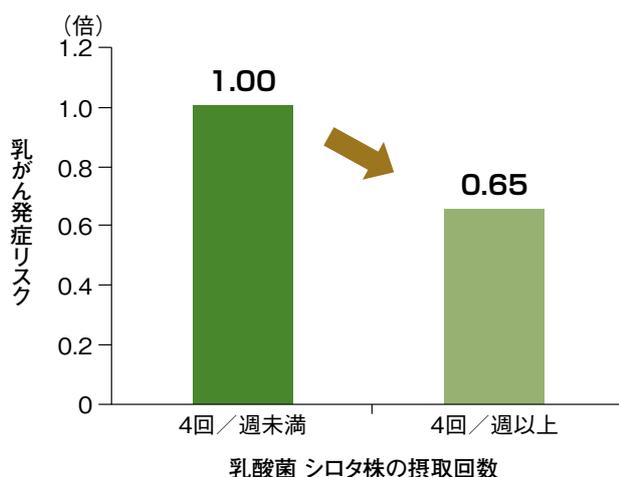
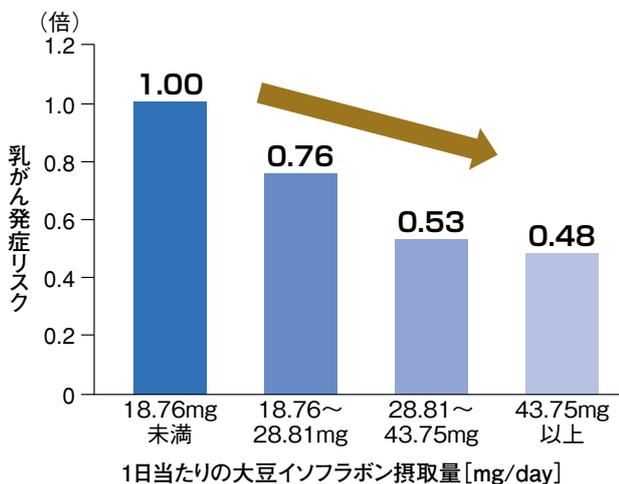


図4 大豆のイソフラボンの摂取頻度と乳がん発症リスク



スクが35%低減することが示されました(図3)。

■大豆イソフラボンの摂取頻度と乳がん発症リスクの関係

大豆イソフラボンの1日あたりの摂取量を4群 (I群: 18.76mg未満/日、II群: 18.76~28.81mg 未満/日、III群: 28.81~43.75mg 未満/日、IV群: 43.75mg以上/日)に分けて比較した結果、摂取量が多くなるに従って乳がん発症率が低下することがわかりました(図4)。

■乳酸菌 シロタ株および大豆イソフラボンの摂取と乳がん発症リスクの関係

乳酸菌 シロタ株の摂取頻度が4回未満/週(少ない)かつ大豆イソフラボン摂取量「I群(少ない)」の発症リスクを1としたとき、乳酸菌 シロタ株の摂取頻度が4回以上/週(多い)かつ大豆イソフラボン摂取「IV群(多い)」のオッズ比は0.36となり、乳酸菌 シロタ株と大豆イソフラボンの摂取により、乳がんの発症リスク低減効果が相乗的に高まることが示されました(表2)。つまり、乳酸菌 シロタ株は大豆イソフラボンとは異なる作用機序で乳がん発症リスクを低下させる可能性が考えられます。日本人は日常的に大豆製品を多く摂っており、これ以上の摂取は現実的ではないことから、乳酸菌摂取による乳がん予防効果が期待されます。

表2 乳酸菌 シロタ株と大豆イソフラボンの摂取頻度と乳がん発症リスク

イソフラボン 摂取量	乳酸菌 シロタ株 摂取量	
	少ない (日に18.76mg未満)	多い (日に43.75mg以上)
少ない (週に4回未満)	1.00	0.49
多い (週に4回以上)	0.50	0.36

乳がん発症率(両方少ないグループを1とした場合)

2) 豆乳と乳酸菌 シロタ株の摂取によるがん細胞増殖抑制

多くの乳がんでは、がん細胞の増殖時に細胞のエストロゲン受容体を利用しますが、それと共に、細胞増殖に関係するKi-67というマーカー分子も増えます。ラットを使って試験を行ったところ、ラットに豆乳あるいは乳酸菌 シロタ株を単独で与えた場合に比べ、豆乳と乳酸菌 シロタ株の両方を与えた場合では、Ki-67が多く発現している細胞の数が減少することが認められました。

人およびラットによる以上の試験から、大豆イソフラボンと乳酸菌 シロタ株を組み合わせる摂取することが、乳がん予防に効果的であることが示されました。

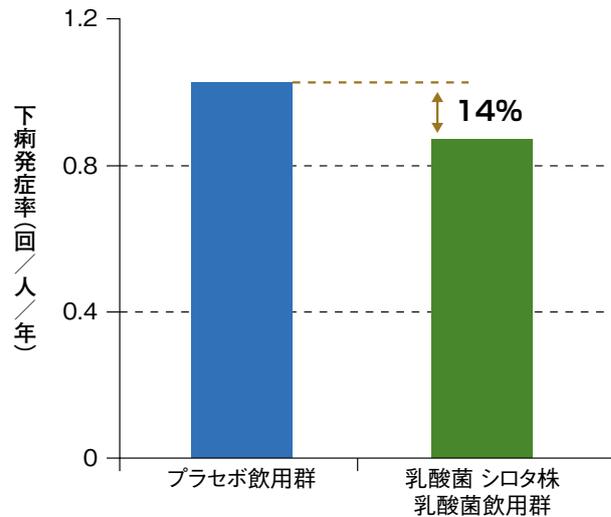
4. 小児急性下痢症予防とプロバイオティクス

衛生環境の悪い国々では、高価な抗生物質などを用いた治療が受けられず、多くの小児が下痢症で命を落としています。安価なプロバイオティクスに下痢症の予防効果が認められれば、小児の下痢症による死亡率低減につながります。そこで、インドのコルカタ市で、衛生環境が悪く、下痢症にかかるリスクの高い地域に住む小児(1~5歳) 3,758名を対象に、乳酸菌 シロタ株の下痢症予防に対する試験を実施しました。

試験は、対象者を2つのグループに分け、通常の生活をしてもらいながら、乳酸菌 シロタ株乳飲料またはプラセボ飲料(色や風味は同じで、乳酸菌 シロタ株を含まない)を1日1本(65ml)、12週間(84日間)飲んでもらい、引き続き12週間の経過を観察し、急性下痢症の発症有無と下痢症状を観察しました。

飲用期間の80%以上に相当する67日以上飲用できた3,585名のデータを解析したところ、下痢発症者数は、プラセボ飲用群が1,783人中674人であったのに対し、乳酸菌 シロタ株飲用群は1,802人中608人でした。また、小児1人、1年間あたりに換算した急性下痢の発症率をみると、プ

図5 試験期間中の下痢発症率



ラセボ飲用群の下痢発症率が1.029回だったのに対し、乳酸菌 シロタ株飲用群は0.88回と、プラセボ飲用群に比べて下痢発症率が約14%低減しました(図5)。

試験当時はインドに乳酸菌飲料を製造する工場がなかったため、コルカタへの直行便があるヨーロッパの工場に乳酸菌飲料とプラセボ飲料を製造し、10℃以下に保って現地に運び、それを約3カ月にわたり4千名に近い対象者に確実に届けて飲んでもらうという、多大な労力と時間を要するものでした。プロバイオティクスを用いた、200人程度を対象とした同様の調査は過去にもありましたが、この試験のような大規模な急性下痢症予防試験は前例のないものであり、その意義は極めて大きいといえます。

おわりに

乳酸菌 シロタ株の作用メカニズム解明のために

乳酸菌 シロタ株が、どのようなメカニズムでがんの発症リスクを抑えているか、すべてが明らかになっているわけではありません。しかし、乳酸菌 シロタ株が、①生きたまま腸まで達して腸内の有害菌の増殖を抑え、有害物質(インドールなど)の量を減らす、②腸内の発がん物質を吸着して便と一緒に排泄する、③がん細胞などを撃退

する免疫細胞(ナチュラルキラー(NK)細胞)を活性化することなどがわかってきています。さらに、大腸腺腫の研究では、乳酸菌 シロタ株を投与した人の便中の酪酸濃度が上昇することがわかりました。これは、乳酸菌 シロタ株が腸内で作った乳酸を、酪酸産生菌がエサとした結果、酪酸が増加したと考えられています。酪酸には発がん促進物質の活性をなくしたり、がん細胞に細胞死(アポトーシス)を誘導する働きがあるといわれており、このような作用も大腸がんの発生を防いでいる可能性が考えられます。

また、乳酸菌 シロタ株が急性下痢症を抑制するメカニズムも、その詳細は明らかになっていませんが、免疫機能の増強効果や、腸内細菌叢の改善とそれに伴う腸内環境の改善効果によるものが考えられています。

乳酸菌 シロタ株の乳がんの発症リスク低減効果は2013年に発表されたばかりの、最新の研究成果です。プロバイオティクスががん予防にどのように働くのか、その作用メカニズムに関する研究はスタートラインに立ったところです。今後はどのようなタイプの乳がん、どのようなメカニズムで作用するかを明らかにすることによって、

膀胱がんや大腸がんなどにおける作用メカニズム解明や、その他のがんに対する検証にもつながっていきたいと、今回お話しを伺った皆さんは意欲を燃やします。

健康寿命をいかに延ばすかが、 今後のキーワード

膀胱がんや乳がんと生活習慣に関する研究は、過去10~15年間の食生活を聴き取るものでしたが、これらの調査は、長年にわたって多くの国民から愛飲されてきたヤクルトだからこそ可能だったといえるでしょう。このような疫学研究をはじめ、がんや感染症などの病気予防につながる研究をさらに進めていくとともに、今後は、乳酸菌によっていかに「健康寿命」を伸ばすかが重要なテーマになってくるそうです。世界に冠たる長寿国である日本では、病気を克服した後の人生、あるいは病気とつきあいながら送る人生を、快適なものにすることが大切です。「健腸長寿」という創業者のコンセプトを基盤に、少子高齢社会に貢献するための研究を進めるヤクルト中央研究所。そのまじめな取組みに大きな期待がかかります。

[取材・編集：(株)BBプロモーション 高林 昭浩]

《今回の記事は、以下の文献を参考にまとめました》

- 1) Aso Y, et al: Eur Urol, 27: 104-109 (1995)
- 2) Ohashi Y, et al: Urol Int, 68: 273-280 (2002)
- 3) Naito S, et al: J Urol, 179: 485-490 (2008)
- 4) Ishikawa H, et al: Int J Cancer, 116: 762-767 (2005)
- 5) Toi M, et al: Curr Nutr Food Sci, 9: 194-200 (2013)
- 6) Kaga C, et al: Cancer Sci, 104: 1508-1514 (2013)
- 7) Takagi A, et al: Carcinogenesis, 22: 599-605 (2001)
- 8) Takagi A, et al: J gastroenterol, 43: 661-669 (2008)
- 9) Imai K, et al: Lancet, 356: 1795-1799 (2000)
- 10) Nagao F, et al: Biosci Biotechnol Biochem, 64: 2706-2708 (2000)
- 11) Mitsuyama K, et al: J Cli Biochem Nutr, 43: 78-81 (2008)
- 12) ラクトバチルス カゼイ シロタ株 増補版 ヤクルト本社中央研究所編,p47-52 (2011)
- 13) Sur D, et al: Epidemiol Infect, 139: 919-926 (2011)