

乳酸菌による「免疫機能」調整作用と「ピロリ菌」抑制作用

株式会社 明治 研究本部

所 員 数 約500名

研究開発体制 食機能科学研究所 食品開発研究所 菓子開発研究所
技術開発研究所 品質科学研究所

はじめに

株式会社明治(以下、明治)の乳酸菌研究の原点にあるのは「ヨーグルトの伝統」を科学することです。ヨーグルトは、コーデックス規格により「ブルガリア菌(*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*、以下*L.bulgaricus*) およびサーモフィルス菌(*Streptococcus thermophilus*)の作用により、乳及び乳製品を乳酸発酵して得た凝固乳製品」と定義されており、ブルガリアに伝わる伝統的なブルガリアヨーグルトが、まさにこの定義に該当する発酵乳です。明治は、4,000株以上の乳酸菌ライブラリーをベースに、ヨーグルト研究のパイオニアであるメチニコフ*1やグリゴロフ*2の志を受け継ぐべく、40年以上にわたりヨーグルトの保健作用や美味しさを研究し、また、美味しく食べて健康を維持するという、食品としてのヨーグルトの価値を探求しています。

今回は明治の食品開発研究所を訪れ、同社が進める数多くの研究のうち、乳酸菌による免疫機能調整作用と、ピロリ菌抑制作用を中心にお話を伺いました。

*1: イリヤ・メチニコフ(1845～1916) …ウクライナ出身の生物学者。ヨーグルトの保健効果を科学的に研究したパイオニアで、ヨーグルト不老長寿説の提唱者でもあった。

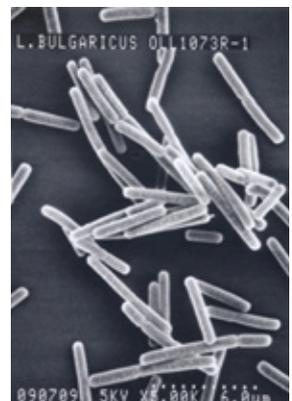
*2: スタメン・グリゴロフ(1878～1945) …ブルガリア出身の医学者。ブルガリアヨーグルトの研究を続ける中で3種類の乳酸菌を発見。これらの菌がブルガリアヨーグルトの発酵を促し、独特の酸味と風味をもたらす主要菌であると発表した。

1. 1073R-1 乳酸菌による免疫機能の調整

■1073R-1乳酸菌が産生する多糖体の免疫賦活作用

現在、乳酸菌の機能性として免疫賦活作用に関する報告が多く出されています。免疫賦活作用を持つ物質として、ナメコやオクラなどのヌルヌルの成分である多糖体が知られますが、乳酸菌も菌体外に多糖体を産生しています。この多糖体は extracellular polysaccharides (EPS) と呼ばれ、やはり免疫賦活作用が報告されていました。

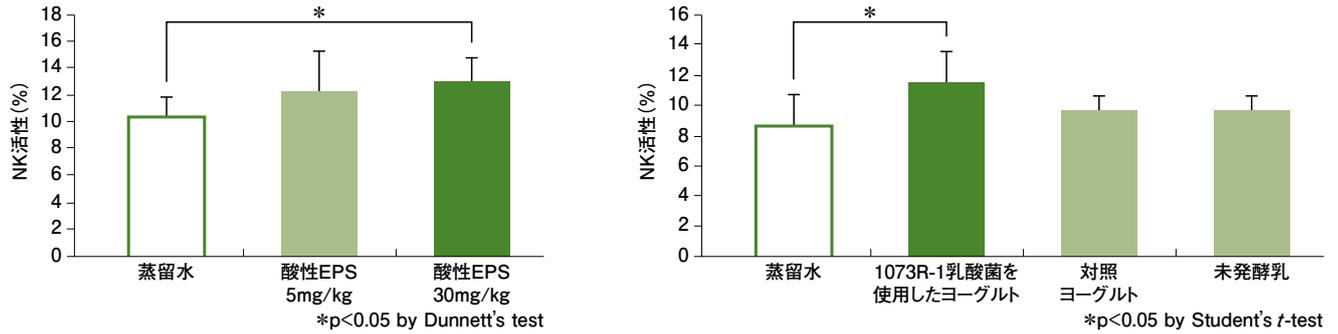
そこで、当社の持つブルガリア菌のライブラリーからEPSを多く産生する菌種をスクリーニングし、*L.bulgaricus* OLL1073R-1(以下、1073R-1乳酸菌)に着目しました。1073R-1乳酸菌が産生するEPSを分離・精製し、試験管内でマウスの脾臓細胞に72時間作用させたところ、リン酸基を持つ酸性EPSにおいて培養上清中のIFN- γ *3の濃度上昇がみられ、IFN- γ 産生誘導活性を持つことが認められました。〔以上、文献1より〕



▲1073R-1乳酸菌

*3: IFN- γ (インターフェロン・ガンマ) …免疫細胞であるヘルパー T細胞が分泌する生理活性物質で、他の免疫細胞を活性化作用を持つ。

図1 1073R-1EPSおよび1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルトのNK活性増強効果



■ マウスへの経口投与によるNK活性増強効果 (マウス試験)

酸性EPSをマウスに3週間経口投与し、脾臓細胞のNK活性*4について調べました。また同様に、1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルトや、EPSを産生しない菌株を使用したヨーグルトを凍結乾燥し、200mg/bodyの投与量で4週間経口投与してNK活性を調べました。その結果、いずれも蒸留水投与群に比べNK活性の上昇が認められ、EPS投与試験では30mg/kgの投与群において、またヨーグルト凍結乾燥物投与試験では1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルトにおいてNK細胞の上昇が認められました(図1)。〔以上、文献1による〕

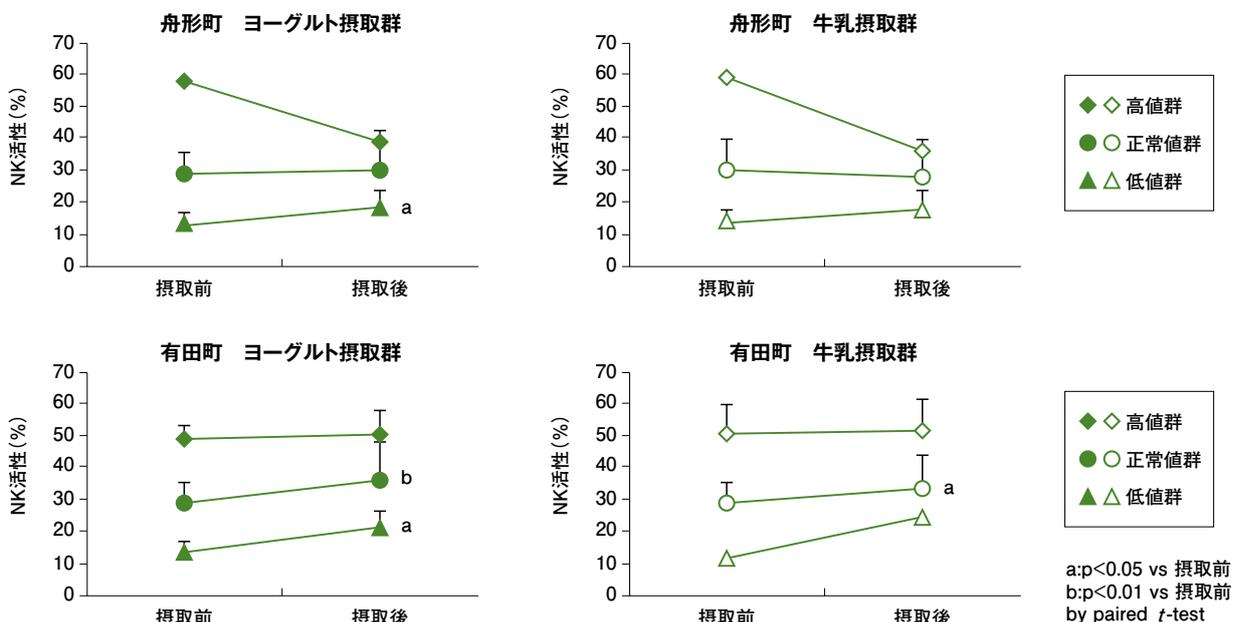
*4: NK活性…ウイルスに感染した細胞を攻撃・破壊するNK細胞(免疫細胞の一種)の働きの強さを示す指標。

■ 健常高齢者における、1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルト摂取による免疫機能調整効果(ヒト試験)

1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルトの摂取が、ヒトの免疫機能に与える影響を調べるために、健常高齢者を対象とした長期試験を実施しました。対象者は、山形県舟形町に住む70～80歳の57名と、佐賀県有田町に住む60歳以上の85名。どちらの地域も、無作為に二つのグループに分けて調査しました。一つは、1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルトを1日90g食べる群、もう一つは牛乳を1日100ml飲む群です。摂取期間は、舟形町は8週間、有田町は12週間とし、試験開始前と終了後の2回、問診、アンケート調査、採血を行って各指標を測定しました。

その結果、ヨーグルト摂取群、牛乳摂取群ともにNK活性の是正効果がみられました(図2)。つまり、被験者を試験前のNK活性で低値群、正常値群、高値群に層別化してみると、低値群で

図2 健常高齢者における1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルトの摂取前後でのNK活性の是正効果



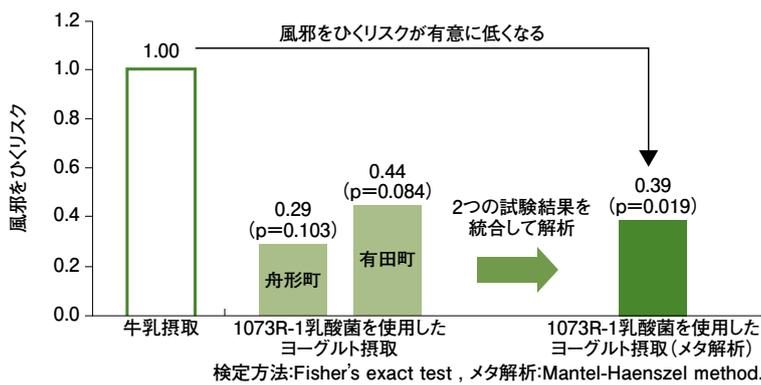
a:p<0.05 vs 摂取前
b:p<0.01 vs 摂取前
by paired t-test

は正常値へと上昇し、高値群では正常値へと変化していたということです。特にヨーグルト摂取群では、低値群において正常値へと有意に上昇したことが認められました。〔以上、文献1より〕

■健康高齢者における風邪症候群罹患リスクの低減効果(ヒト試験)

舟形町と有田町の研究では、風邪の罹患リスクについても検討を行いました。その結果、牛乳を飲んだときに風邪をひくリスクを1としたとき、ヨーグルト摂取群は、有田町は0.44で低下する傾向がみられました。一方、舟形町では0.29でしたが有意な差がみられませんでした。そこで二つを統合して解析(メタ解析)をすると0.39と、有意に低下することが明らかになりました(図3)。〔以上、文献1より〕

図3 1073R-1 乳酸菌による風邪罹患リスク低減効果



2. 1073R-1 乳酸菌ヨーグルトおよびEPSの抗インフルエンザウイルス活性

■インフルエンザ感染マウスにおける生存率上昇、生存日数延長効果(マウス実験)

北里大学との共同研究で新型インフルエンザウ

イルと同タイプのH1N1亜型ウイルスをマウスに感染させ、1073R-1乳酸菌の効果を検討しました。実験では、ウイルス接種21日前から4日後まで、1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルトを与えたマウスと、同乳酸菌が産生するEPSを与えたマウスを、蒸留水を与えたマウスと比較して生存率を観察しました。

その結果、蒸留水を与えた群ではウイルス接種7日後から死に始め、9日後には全てが死亡しました。一方、ヨーグルトを与えた群ではウイルス摂取21日後の生存率が37.5%で、蒸留水を与えた群に比べ、明らかな生存率の上昇と生存日数の延長が確認されました。また、EPSを与えた群では、ウイルス接種21日後の生存率は11%でした。EPS投与群でも生存日数の延長効果が認められ、抗インフルエンザウイルス活性にはEPSも寄与していることが明らかになりました(図4)。〔以上、文献1より〕

■ウイルス価低減効果とNK活性増強効果(マウス実験)

上記実験と同様の実験系でウイルス感染4日後にマウスを解剖し、肺洗浄液中の感染ウイルス価(ウイルスの細胞感染能力)を調べたところ、ヨーグルトを与えた群、EPSを与えた群ともに、蒸留水を与えた群に比べ感染性ウイルス価の有意な減少がみられました(図5)。さらに、脾臓細胞(様々な免疫細胞が集まった細胞集団)のNK活性を測定したところ、蒸留水を与えた群に比べ、EPS投与群で有意な上昇がみられ、ヨーグルトを与えた群では上昇傾向がみられました(図6)。〔以上、文献1より〕

図4 インフルエンザウイルス感染マウスの生存日数

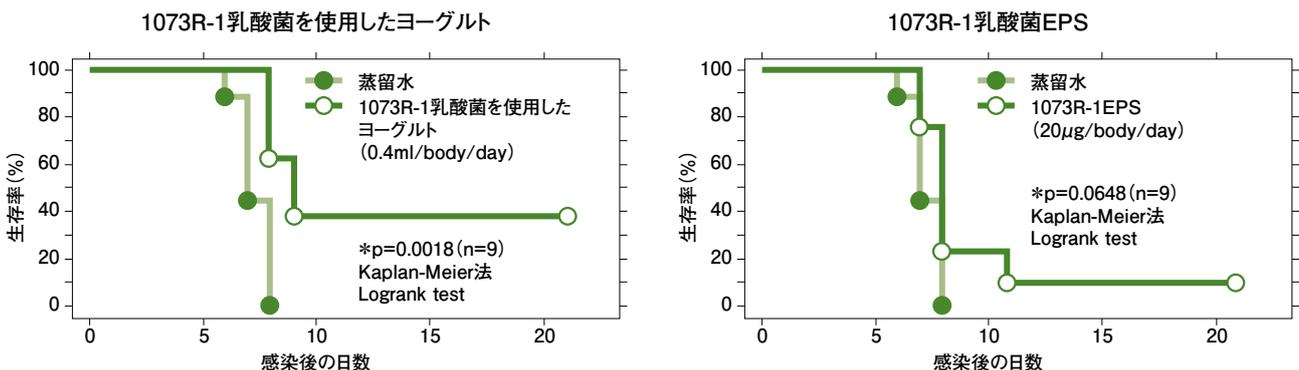
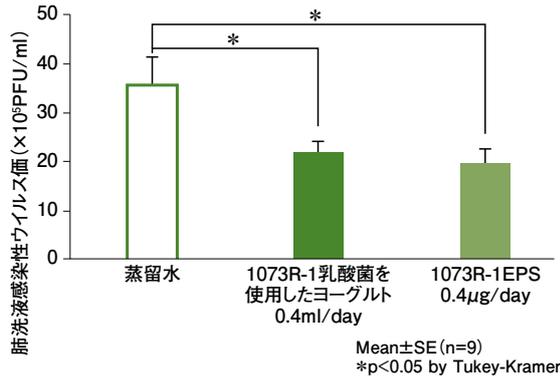


図5 肺洗液中の感染性ウイルス価



このような結果から、1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルトは抗インフルエンザウイルス活性を示し、この効果にはEPSが寄与していることが示唆されました。

■インフルエンザワクチンの効果を增强

さらに最近の研究では、インフルエンザワクチンを接種する前後に1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルトを摂ると、ワクチンの効果が增强されることがわかっています。

研究は、18歳～25歳の健康な男性40人を2群に分けて実施しました。ワクチン接種3週間前から約13週間にわたり、一方に1073R-1乳酸菌を使用したヨーグルトを、もう一方の対照群には同菌を使用しない酸性乳飲料を、毎日1本飲んでもらいました。そして、引用前、ワクチン接種1週間後、5週間後、8週間後、10週間後で抗体価の変化を測定しました。

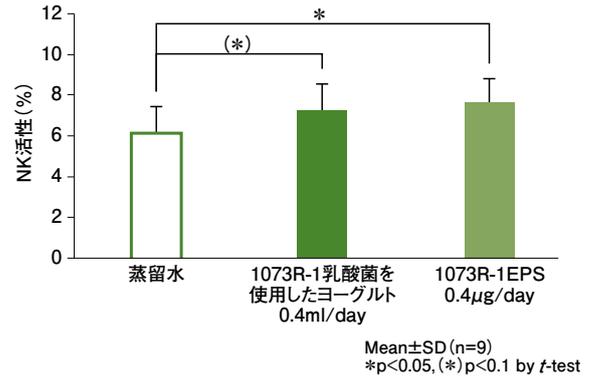
その結果、インフルエンザA型H3N2型に対する抗体価が、ワクチン摂取後に対照群に比べてヨーグルト接種群で有意に高値となりました。またA型H1N1、A型H3N2では、ワクチン摂取後の抗体陽転率が対照群に比べてヨーグルト摂取群で有意に高値となりました。B型については、ワクチン摂取後の抗体保有率がヨーグルト接種群で有効性の基準である70%を上回りました。〔以上、文献2より〕

3. 2716 乳酸菌によるピロリ菌の抑制

■ピロリ菌とは

ピロリ菌(ヘリコバクター・ピロリ: *Helicobacter*

図6 マウスの脾臓NK活性

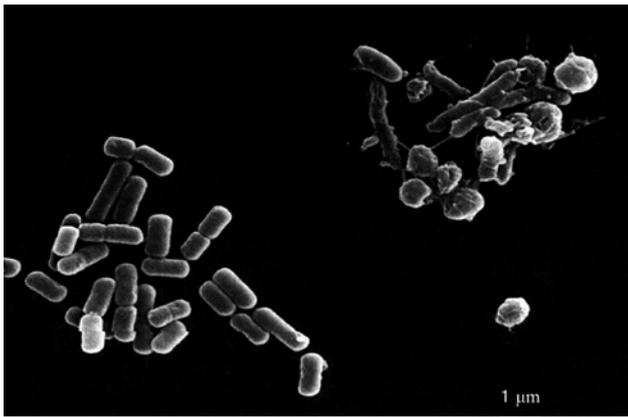


pylori)は、慢性胃炎や胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃がんの主要な発症要因とされる細菌で、1982年にオーストラリアの病理学者であるロビン・ウォレン博士と消化器病医のバリー・マーシャル博士によって発見されました。ピロリ菌は実験用マウスに感染しなかったため、マーシャル博士は自らピロリ菌を飲んで、ピロリ菌が胃炎の原因であることを確かめたことは有名な話です。日本では約40%の人がこの菌に感染していると推定されており、また、胃潰瘍の70～80%、十二指腸潰瘍の90～100%、胃がんの99%以上にピロリ菌が関与していると考えられています。

■ピロリ菌と乳酸菌に関する研究のきっかけ

現在、ピロリ菌が原因と考えられる胃の疾患に対して、抗生物質によるピロリ菌除菌療法が健康保険の適用となりますが、かつては保険が適用されませんでした。また、抗生物質による除菌では一定の割合で耐性菌が出現する恐れがあり、腸内の善玉菌も一緒に減らしてしまうという問題もあります。そこで、東海大学医学部の古賀泰裕教授と高木敦司教授(当時は助教授)は、抗生物質以外でピロリ菌を抑制する方法を検討。実験用マウスにピロリ菌が感染しないことから、マウスを開腹して胃を調べると、マウスの胃内には乳酸桿菌が多数定住していることを見つけました。ヒトに比べ酸度の低いマウスの胃内では、乳酸桿菌に妨げられてピロリ菌が感染できないと予測し、無菌マウスで感染を試みたところ、容易にピロリ菌が感染しました。〔以上、文献3より〕

この試験から、乳酸桿菌の継続投与によりヒト



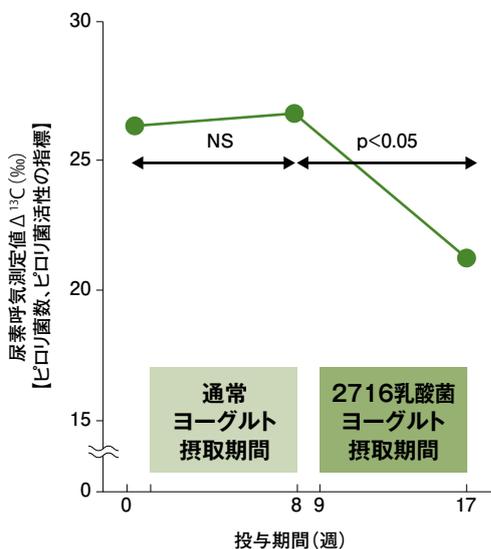
▲2716乳酸菌(左)と、ダメージを受けたピロリ菌(右) (提供：東海大学古賀泰裕)

でもピロリ菌の感染抑制が可能であることが示唆され、古賀先生は当社に共同研究を提案しました。乳酸桿菌の性質として、強酸性であるヒトの胃内に耐えうること、胃の中にある程度滞留できる(胃粘膜付着能が高い)ことなどがあったため、当社の持つ2500株以上の乳酸菌ライブラリーからスクリーニングし、この条件に叶う乳酸菌を探索。その結果、*Lactobacillus Gasseri* OLL2716(以下、2716乳酸菌)が選出されました。

■2716乳酸菌によるピロリ菌減少効果

ピロリ菌感染者30人に対して、2716乳酸菌を含まないヨーグルト(1個90g)を1日2回、8週間食べてもらい、その後2716乳酸菌を10億個含むヨーグルト(1個90g)を1日2回、8週間食べてもらいました。ピロリ菌の存在を調べるための尿素呼吸気試験を行ったところ、2716乳酸菌を含むヨー

図7 ピロリ菌数の推移(尿素呼吸気試験による)



グルトを食べた後ではその値が有意に下がっていました(図7)。また、2716乳酸菌を含むヨーグルトを食べた後では被験者の血清ペプシノーゲンI/II比が有意に上昇し、炎症の改善が認められました(図8)。(以上、文献4より)

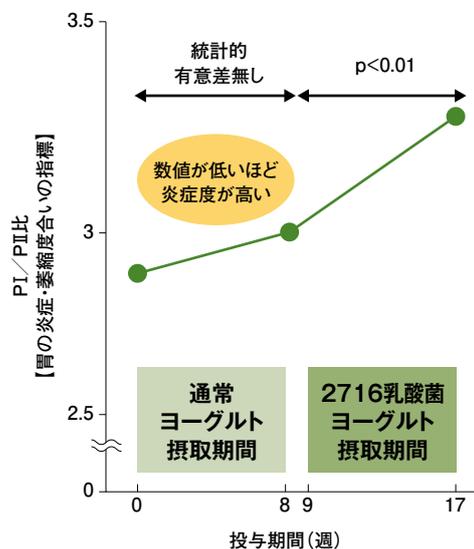
この研究データが論文として発表された2001年、FAO/WHO合同専門家会議で、慢性胃炎、胃十二指腸潰瘍、胃がんといったピロリ菌感染症にプロバイオティクスが有効であることが報告されました。その後、日本でも胃潰瘍、十二指腸潰瘍、早期胃がん治療後の除菌治療が健康保険の適用となり、2013年2月には慢性胃炎にも内視鏡検査を条件に除菌治療が適用となりました。

■2716乳酸菌と除菌療法の併用

近年、従来の抗生物質が効かない耐性菌の出現によるピロリ菌除菌率の低下が問題になっています。1回目の除菌成功率が10年前の90%台から70%台まで低下しているとの報告もあります。そこで、2716乳酸菌を除菌療法に併用することで効果的に除菌できるのではないかと考え、その検討を行いました。

229人のピロリ菌感染者を対象に、一方は通常通り除菌療法(3剤除菌療法)を行い、もう一方は3剤除菌療法と2716乳酸菌ヨーグルト(1個90g×1日2回)を、治療開始3週間前と治療期間中1週間、計4週間食べてもらいました。その後2つのグループを比較したところ、ヨーグルト3剤除菌群と比

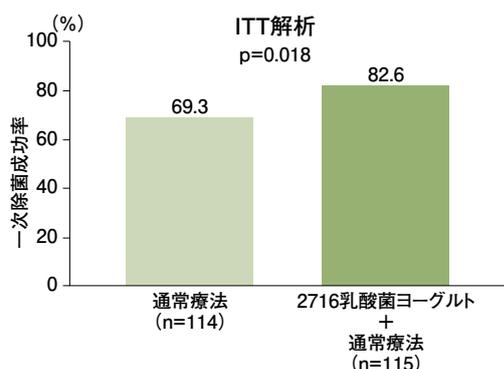
図8 胃の炎症度合いの推移(血清ペプシノーゲンI/II比による)



較して、2716乳酸菌併用群の除菌成功率が10%以上も上回りました(図9)。(以上、文献5より)

このような研究から、日常の食生活でヨーグルトを食べ続けることが、ピロリ菌の抑制につながることを示されたといえます。

図9 ピロリ菌一次除菌における2716乳酸菌事前投与の効果



おわりに

明治は、パスツール研究所との共同研究を2011年にスタートしました。共同研究により、腸内フローラの改善機能に加え、腸管内の免疫細胞に働きかけ、腸の細胞の老化を防いだり、腸の炎症を抑えて腸管バリア機能を向上させる働きが乳酸菌にあることがわかってきたそうです。腸管

バリア機能とは、食物とともに腸に入り込む細菌やウイルス、腸内の悪玉菌が代謝の過程で産生する有害物質などを防ぐ腸のガード機能のことです。腸管バリア機能の向上により、様々な疾患を予防し、全身のアンチエイジングにもつながると期待されています。

ヨーグルトが持つ力は、3つの力の合わせ技なのだそうです。一つは、原料である「乳」の持つ力。乳のすばらしさは栄養だけでなく、乳児のように未発達の消化管でも消化吸収できることにもあるといます。二つ目は「発酵」の力。発酵によってつくられる乳酸はカルシウムの吸収を助け、また前述の通り多糖体には免疫賦活作用が認められています。そして三つ目が「乳酸菌」自体が持つ力。プロバイオティクスとしての整腸作用はもちろん、ピロリ菌抑制作用もその一つといえます。

ヨーグルトの魅力はこのような保健作用だけではありません。「良薬は口に苦し」といいますが、「良食は口に美味し」でなければいけないと思います」と、今回お話を伺った研究者は話します。「美味しいから食べていたら、何となく健康状態がよくなった。これこそが、食品の理想だと考えています」。まさに、「ヨーグルト」と「食」への明治のこだわりが凝縮された一言といえそうです。

《今回の記事は、以下の文献を参考にまとめました》

- 1) 池上秀二, 牧野聖也 : 1073R-1乳酸菌がつくるEPS(多糖体)の免疫賦活作用. 食品工業2010年1月30日号: 36-43, 2010
- 2) 日本臨床免疫学会会誌36(5), 403a, 2013
- 3) 古賀泰裕, 有江泰彦 : プロバイオティクスの基礎研究からヨーグルトのヒット商品. 産学官連携ジャーナル Vol.6 No.10: 20-22, 2010
- 4) Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, Takagi A, Miwa T, Koga Y : Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 47: 709-710, 2001
- 5) Deguchi R, Nakaminami N, Rimbara E, Noguchi N, Sasatsu M, Suzuki T, Matsushima M, Koike J, Igarashi M, Ozawa H, Fukuda R, Takagi A : Effect of pretreatment with *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 27: 882-92, 2012
- 6) 上村直美, 高橋信一, 高木敦司 : ピロリ除菌 保険適用が拓く未来. MMJ Vol9 No.2: 60-65, 2013
- 7) 上野川修一監修 : 楽しくわかる 漫画 びっくり免疫学. 共同通信社医療情報センター, 2011
- 8) 高木敦司, 古賀泰裕監修 : ピロリ菌を追い詰めた男 漫画 プロフェッサー マーシャル奮闘記. 共同通信社医療情報センター, 2011

《取材・編集 : (株) BBプロモーション 高林 昭浩》