

プロバイオティクスで 疾病を予防する

国立研究開発法人理化学研究所 イノベーション推進センター
辨野特別研究室 特別招聘研究員
辨野 義己



はじめに

プロバイオティクスは“宿主に保健効果を示す生きた微生物、またはそれを含む食品”として定義されている¹⁾。その微生物株は胃酸や胆汁酸などの消化管上部のバリアー中でも生存でき、増殖部位として消化管下部で増殖可能であり、便性改善、腸内細菌のバランス改善および腸管内腐敗物質の低下などの有効効果を発現することなどが挙げられている。

プロバイオティクスはヒトの正常な腸内細菌の維持と調節に重要な機能をもっている。プロバイオティクスのもつ保健効果に関する研究は十分になされているとはいいいがたいが、様々な機能研究がなされ、より優れたプロバイオティクスが開発されると期待されている(表1)。本項ではプロバイオティクスの様々な機能の中で、

①発がんリスクの低減、②アレルギー軽減、③肥満予防および④“心の病気”の症状軽減について言及する。

発がんリスク低減

国立がんセンターのがん統計予測によると、大腸がんは、2015年の罹患予測では罹患数では男女通じて第1位、死亡数では肺がんに次ぐ2位とされている。

突起状になったポリープががん化して発生するものが8割で、残り2割は粘膜への直接的な刺激が原因とされている。早期には自覚症状はなく、進行とともに血便や下痢と便秘の繰り返しなどの症状が起こってくる。大便による検診をはじめとする検査で早期に発見できれば予後は決して悪くない。

表1 すでに明らかにされているプロバイオティクスの機能および期待される機能

科学的に証明されている健康表示	●ロタウイルス下痢症改善作用 ●抗生物質誘導下痢症改善作用 ●乳糖不耐症軽減作用 ●乳児食餌性アレルギー症軽減作用 ●整腸作用
ヒト試験が求められる試験研究	●発がんリスク低減作用 ●免疫能調節作用 ●アレルギーの低減作用 ●血圧降下作用 ●胃内ピロリ抑制作用 ●腸内環境改善作用 ●過敏性大腸炎、クローン病および潰瘍性大腸炎の軽減作用 ●デフィシル菌下痢症の低減作用 ●食餌性コレステロールの低減作用 ●乳児および児童の呼吸器感染症の抑制作用 ●口腔内感染症の低減作用

2007年に世界がん研究基金(WCRF)と米国がん研究協会(AICR)が発表した報告書(ザ・レポート)には、大腸がんのリスクを高める要因として肉類・加工肉の過剰摂取、野菜不足、運動不足、アルコールの多飲が挙げられた。

大腸がんは腸粘膜そのもののダメージと言える。2009年に米国の研究チームが腸内バクテロイデスの一部が大腸がんの発症に深くかかわることを発表した²⁾。バクテロイデスには毒素産生タイプと非産生タイプがある。毒素産生タイプは下痢を誘発したり、大腸炎を発症させたり、大腸に障害を与え、大腸にがん発症を促進するというのである。

一方、発がんを抑制するメカニズムについては突き止められていないが、プロバイオティクスのひとつであるロングム菌BB536(以下BB536)を投与することで、常在している腸内ビフィズス菌が増加し、腸内環境が良くなると、がん発生を促進する様々な物質の生成抑制されると報告されている³⁾。

プロバイオティクスの発がん予防効果に関する研究のうち、発がん物質ジメチルヒドラジンをラットに投与し、牛肉食のみを与える群と牛肉食にプロバイオティクスを添加して与える群に分けて調べた研究では、牛肉食のみの群で77%に発がんが認められたのに対し、添加した群では40%に発生が低下することを認めている⁴⁾。

発がん発酵乳の消費量の相関関係を明らかにする疫学的な調査研究が1981年から1992年にかけてなされ、発酵乳と乳がん^{5,6)}、膵がん⁷⁾および大腸がん^{8,9)}との関係についての疫学調査報告がフランス、オランダおよびアメリカの国々で報告されている。その結論として、発酵乳の摂取が、乳がん、膵がんおよび大腸がんの発症を軽減することが報告されている。

また、石川ら¹⁰⁾は、腺腫及び早期がんの大腸腫瘍を持つ患者に乳酸菌製剤を投与すると、再発防止効果が認められることを報告している。以上の成績から、プロバイオティクスが発がん抑制ならびに再発防止効果が期待されるであろう。

今後、プロバイオティクス摂取と発がん予防に関連する研究を推進することが望まれる。その内容として、1)腸内細菌の変動(有益効果)、2)

腸内代謝活性の変動(発がん物質産生の抑制)、3)腸粘膜透過性の正常化(毒素吸収の阻害あるいは遅延)、4)免疫活性の亢進(化学物質、炎症物質およびその他の因子の抑制促進)および5)腸管内バリアーの強化などが挙げられる。現時点で、発がん腸内細菌についての報告は散見されるが、腸内細菌の全容解明や食習慣・運動習慣との関連なども重要な課題といえる。

アレルギー軽減作用

アレルギーとは免疫システムのバランスが崩れて暴走した状態である。現在では国民の3分の1が何らかのアレルギーを持っていると推定される。

体に入ってきた異物を攻撃して殺したり、排除したりしようとする働きが免疫である。これは生きていくために欠かせないシステムであるが、この免疫の力が強くなりすぎると、反応しなくてもいい物質や刺激にも過剰に反応してしまうことになる。病原菌やウイルスだけではなく、本来は無害である食品や花粉などにも攻撃をかけている状態がアレルギーである。

腸内細菌は、アレルギー症状と大きな関係を持っており、腸が「免疫の総司令部」といわれている。免疫システムのうち60%以上は腸に集中しており、特に乳酸菌、ビフィズス菌や酪酸産生菌などがその免疫システムの働きに大きな影響を与えている。

1)花粉症発症への予防効果：免疫システムのバランスが崩れてアレルギー症状が出てしまうのは、特定の腸内細菌が優勢になって腸内環境が乱れていることが大きな原因とされている¹¹⁾。

我が国におけるアレルギー疾患の代表とも言える花粉症発症にビフィズス菌の予防効果を検討するために、軽度から中程度の花粉症患者40人を2グループに分け、ビフィズス菌入りのヨーグルト摂取による花粉症症状の緩和や腸内環境の改善との関係について解析が実施された¹²⁾。研究内容はビフィズス菌のBB536を含むヨーグルト摂取群と、BB536を含まないヨーグ

ルト(プラセボ)摂取群に、それぞれ1日200グラム、1月から4月までの14週間摂取させところ、くしゃみ、鼻水、涙などの6つ自覚症状の変化とアレルギー発症の指標である血中マーカーを調べられた。その結果は、すべての自覚症状においてBB536群のほうが、プラセボ群よりも症状が軽度となり、特に目や鼻の症状に顕著な改善が見られ、「目のかゆみ」は3分の1に低下した(図1)。また、血液検査でもBB536群で、T細胞バランスの指標となるTh1マーカーのインターフェロン- γ (INF- γ)の減少が抑えられ、身体のどこかで炎症が起きている時に上昇する血中マーカー(好酸球比)の上昇を抑制することも明らかにされた。さらに、腸内菌叢を構成しているバクテロイデス・フラギリスグループの菌数がプラセボ投与の患者群で有意に高いことも明らかとなっている¹³⁾。これらの研究成果は「国民病」であるスギ花粉症の改善・軽減に繋がっていくものと期待される。

2) アトピー発症も予防可能：アトピー性皮膚炎の発症や抑制に腸内細菌が関与することについては、多数の研究成果が報告されている¹⁴⁾。フィンランドのツルク大学の研究グループが2001年に医学誌「ランセット」に、ラクトバチルス・ラムノーザス・GG株(LGG)のアトピー症状軽減に関する研究成果が掲載された¹⁵⁾。その内容は本人あるいは家族にアレルギー症状のある妊婦132人を2グループに分け、片方には出産2

～4週前からLGGの入ったカプセルを与え、出産後6カ月間も摂取させ、対照群にはプラセボを摂取させたのである。両グループで、生まれた子が2歳になるまでにどれだけアトピー性皮膚炎を発症するかを確認したところ、LGG群でのアトピー発症率が23%だったのに対し、プラセボ群では46%となり、LGG群の優位が明らかになった。この報告は母親がアレルギー体質でも妊娠・授乳中の腸内環境を整えることによって、生まれてくる子のアトピー発症を抑える可能性が高まるという画期的な成績といえる。一方で、乳酸菌やビフィズス菌を摂るだけでアトピーが治るとはいえないが、予防の可能性や症状の緩和に有効であると評価されている。

ヒトの体を病原菌やウイルスの感染、がんから守る上で大切なのが免疫力である。この免疫力が低下すると、感染しやすくなり、がんが起りやすくなる。従って、免疫力を高めておくことが病気の予防や治療にとって重要であることが知られるようになった。この免疫力を高めるために、マクロファージの活性化や消化管関連リンパ系組織を介しての免疫グロブリンA産生を促進する機能にプロバイオティクスが有効であると言えよう。

肥満予防効果に期待

生活習慣病の症状として、メタボリックシン

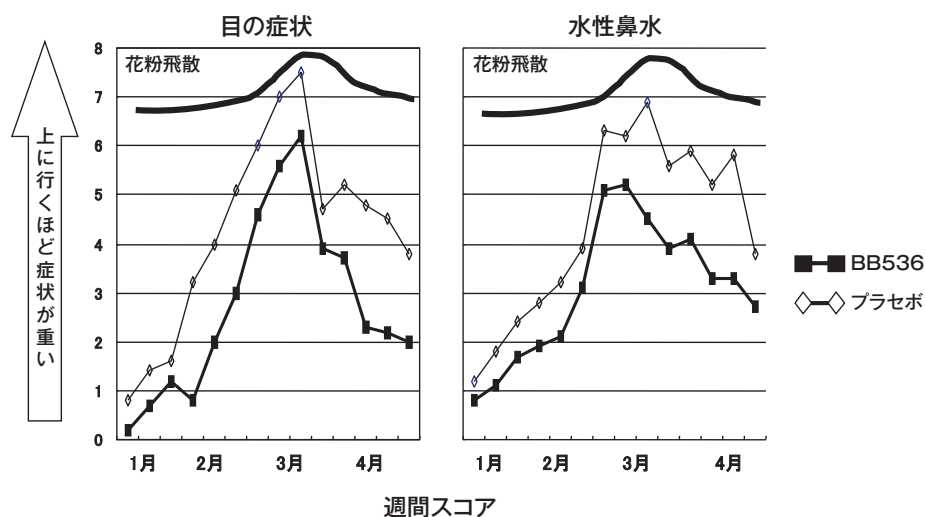


図1 ロングム菌BB536の花粉症症状への効果

ドローム(内臓脂肪症候群)が知られている。おなかの周りに脂肪が蓄積した内臓脂肪型肥満が起き、これに高血圧、脂質異常、高血糖のどれか1つでも併発していれば、「メタボ」と診断されることは周知の事であろう。

メタボを引き起こす主要因として、食生活の乱れ、運動不足、喫煙、飲酒、ストレスなどが挙げられているが、この分野で近年、腸内細菌との関係が注目されてきた。

メタボと腸内細菌との関係は、動物レベルでは20世紀半ばには明らかになっている。ニワトリやネズミにある種類の抗生物質を与えると、肥満が促進されるという事実である。家畜での短期間での肥育促進のため、飼料添加物としての抗生物質が利用されてきた。実はその肥育のメカニズムは解明されていないが、栄養素の奪取を促進する腸内細菌の減少により、その体内吸収が促進されるため、肥育が促進されると理解されたり、抗生物質で乳酸菌の活動が抑えられることで、腸内細菌がサポートするはずだった免疫システムも動きが鈍り、そこで消費されるはずだったカロリーが肥満化のほうに向かうのではとも考えられている。

2006年、腸内細菌が肥満に影響しているとする研究論文が「ネイチャー」に掲載された¹⁶⁾。肥満のマウスと通常マウスを対象に、腸内細菌をバクテロイデス類とファーミキューテス類に分けて分析した結果、肥満のマウスにはファーミキューテス類が多く、バクテロイデス類が少な

いことが判明したのである。これはヒトの場合も同様で、肥満の人ほどファーミキューテス類が多く、バクテロイデス類が少なかったというのである。研究グループは、ファーミキューテス類の中に、消化されにくい多糖類までも分解してカロリーにする細菌があることを指摘した。つまり、同じエサを食べたとしても高カロリー状態になり、肥満するという。一方のバクテロイデス類は、脂肪細胞への脂肪の取り込みを防ぐ短鎖脂肪酸(酢酸など)を作り出し、筋肉で脂肪を燃焼させることで肥満を防いでいると推察されている。

また同じ研究で、無菌のマウスを2つのグループに分けて肥満マウスと通常マウスの腸内細菌をそれぞれに与えたところ、肥満マウス群では脂肪が47%増えたのに対し、通常マウス群では27%の増加と述べられている。さらに、肥満の人に1年間食事指導したところ、バクテロイデス菌が増えて、やせた人に特徴的な腸内細菌バランスに近付いたと報告している(図2)。

そして、肥満の親を持つ双子のうち、1人が肥満、もう1人がやせ型という対象を集め、肥満体質が親から子に受け継がれた時、そこに腸内細菌は関係しているのかを調べたところ、双子のうち肥満の子は腸内細菌の構成が肥満の母親と似ていること、やせた子のそれは母親とは違う腸内細菌構成であるという¹⁷⁾。これまで、食生活に偏りや太りやすい遺伝体質とされていた肥満の常識に一石を投じる研究となった。

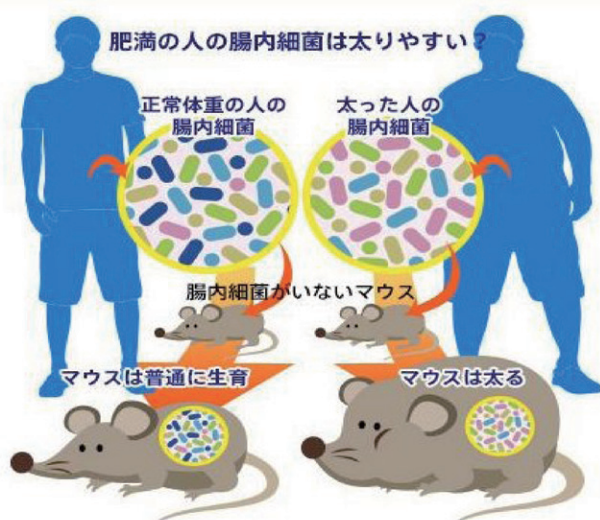


図2 肥満と腸内細菌は密接に結びついている

木村ら^{18, 19)}は、腸内細菌がつくりだす短鎖脂肪酸(酢酸など)が脂肪の蓄積を防ぐしくみを解明した。つまり、脂肪組織に多く存在し、脂肪の蓄積を防ぐ働きのある「GPR43」(G-protein-coupled receptor 43)というタンパク質に着目し、マウスを、①普通マウス、②GPR43欠損マウス、③GPR43過剰マウス、に振り分け、それぞれに脂肪を多く含んだえさを与えた結果、GPR43欠損マウスは体重と脂肪量が増加して肥満の傾向を示したのに対し、過剰マウスはやせる傾向を示し、脂肪を多く含んだえさを与えても肥満型糖尿病になりにくいため、GPR43が肥満を抑えたと判断された。

この研究で、肥満とGPR43というタンパク質の関係が明らかにされたが、そこに腸内細菌がかかわっているのではないかと試験を進め、無菌マウスでGPR43欠損マウスとGPR43過剰マウスをつくって、同様の試験をしたところ、両者の脂肪量に差が認められなかったのである。このことから、GPR43は腸内細菌により機能することが解明されたのである。さらなる分析で、GPR43は腸内細菌がつくる短鎖脂肪酸で活性化され、脂肪細胞に脂肪酸が蓄積することを防ぐことが判明した。

「過度な食事によって過剰なエネルギーが得られた時、腸内細菌がつくりだす短鎖脂肪酸が増えることによって、GPR43が活性化し、脂肪組織に過剰なエネルギーが蓄積されることを防ぎ、筋肉によるエネルギー消費を増やす方向に誘導することで、肥満や代謝機能の異常を防ぐ」と結論付けている。

短鎖脂肪酸は多くの腸内細菌が産生するが、特にビフィズス菌が多くつくる酢酸や乳酸、さらに酪酸産生菌による酪酸などに肥満予防効果が期待されている。

“心の病気”の症状軽減

近年、腸内環境が脳の状態に影響しているという「腸脳相関」が注目されている。うつ病や気分障害など脳に関係する疾患が現れた時、これを利用して治療しようという「サイコバイオティ

クス」の研究も進んでいる。腸の状態が精神状態に影響するという説は100年以上前からあったらしいが、特に近年、腸内細菌が神経伝達物質や代謝物などに働きかける化合物を通して脳に作用しているらしいことが報告されている。うつ病の発生メカニズムはまだはっきりとは解明されているとはいえないが、脳の中で感情をコントロールしている神経伝達物質であるセロトニンやドーパミンなどが足りなくなると生じる病気だと考えられ、この2つは腸内細菌により制御されているらしい。

ヒトの脳は無数の神経細胞で構成されていて、神経細胞同士は神経伝達物質を介して様々な情報を伝え合っているが、ストレスや疲労がたまり身体が弱ってくると、落ち着きと安定感にかかわるセロトニン、生き残るために必要なノルアドレナリン、快感を増幅するドーパミンの機能が低下してくる。その結果として感情をうまくコントロールできなくなり、うつ状態を招いてしまうと言われている。

腸内細菌とこれらの物質の関係について、動物を対象にした研究が多数行われてきた。アイランドのコーク・カレッジ大学の研究報告によると、ビフィズス菌の一種であるインファンテス菌を投与したネズミではトリプトファンが増加したと述べられている²⁰⁾。すなわち、ビタミンMやビタミンB₃、ビタミンB₆などが神経伝達物質の前駆体トリプトファンの産生を促すとされている。

また、無菌マウスは成長後に脳のセロトニン濃度が低下しており、その傾向は特にオスに顕著だったと報告され、腸内細菌の役割の大きさが示唆されている²¹⁾。腸内環境のバランスを常に整えることは、セロトニンやドーパミンなどの神経伝達物質が安定して産生される下地を整えることになり、めぐりめぐって、うつ病の緩和や予防にもつながると考えられる。

腸内細菌と脳機能との関係についての研究は進歩が目覚ましく、近年は人間の治療への応用にも研究分野が広がっている。例えば、自閉症の子どもにはある種のクロストリジウムが多いことが知られており²²⁾、このクロストリジウム属の増殖を抑える抗生物質を用いた治療を行った

ところ、自閉症の症状が大きく改善されたとされている²³⁾。

自閉症は様々な生活局面で、対人的あるいは対社会的なコミュニケーション活動をしなければならない時に不具合が生じる障害であるが、しばしば、親の育て方や子どもの暮らす環境がその原因だと決めつけてしまう風潮もあったが、現在では自閉症は先天性の脳機能障害であり、育て方や環境が原因ではないという説が主流になっている。

最近、マウスに人為的な操作を加えて神経発達障害を発生させ、自閉症的な症状をつくったうえで腸の状態を調べたところ、腸内細菌の構成が通常マウスとは異なっており、このマウスにバクテロイデス属の一種であるフラギリス菌を与えたところ、他のネズミと積極的にコミュニケーションをとるようになり、自閉症の症状の1つである反復運動が減少したと報告されて

いる²⁴⁾。自閉症を改善するメカニズムなどの解明はこれからの課題であるが、腸内細菌の構成との関係に着目し、いずれ、腸内環境を改善に強力に作用するプロバイオティクスの開発研究が進展するものと期待されている。

おわりに

我が国ではすでに1990年より健康増進法の下「特定保健用食品制度」が確立され、優れたプロバイオティクスが市場に出ており、国民一人ひとりがその効能を享受している。今後、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の研究開発は菌株選定基準やヒト試験における有効性の指針、新規機能の開発研究の進展により医学的・栄養学的意義についてさらに論議されることになるであろう。

《文献》

- 1) Salminen S, *et al.*: Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 80: S147-S171, 1998.
- 2) Sears CL: Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among symbiotes. *Clin Microbiol Rev* 22: 349-369, 2009.
- 3) Gianotti L *et al.*: A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 16: 1617-75, 2010.
- 4) Goldin BR and Gorbach SL: Alterations in fecal microflora enzymes related to diet, age, lactobacillus supplements, and dimethylhydrazine. *Cancer* 40: 2421-2426, 1977.
- 5) Le MG, *et al.*: Consumption of dairy produce and alcohol in a case-control study of breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 77: 633-636, 1986.
- 6) Pryor M, *et al.*: Adolescent diet and breast cancer in Utah. *Cancer Res* 49: 2161-2167, 1989.
- 7) Bueno de Mesquita, *et al.*: Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: a population-based case-control study in The Netherlands. *Int J Cancer* 48: 540-549, 1991.
- 8) Young TB and Wolf DA: Case-control study of proximal and distal colon cancer and diet in Wisconsin. *Int J Cancer* 42: 167-175, 1988.
- 9) Peters RK, *et al.*: Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. *Cancer Causes Control* 3: 457-473, 1992.
- 10) Ishikawa H, *et al.*: Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer* 20: 762-767, 2005.
- 11) Xiao JZ, *et al.*: Effect of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Invest Allergol Clin Immunol* 16: 86-98, 2006.
- 12) Odamaki T, *et al.*: Effect of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 on faecal microbiota in subjects with Japanese cedar. *J Invest Allergol Clin Immunol* 17: 92-100, 2007.
- 13) Odamaki T, *et al.*: Influence of *Bifidobacterium longum* BB536 intake on faecal microbiota in individuals with Japanese cedar pollinosis during the pollen season. *J Med Microbiol* 56: 1301-1308, 2007.
- 14) Isolauri E, *et al.*: Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 30: 1604-1610, 2000.
- 15) Kalliomaki M, *et al.*: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 357: 1076-1079, 2001.
- 16) Turnbaugh PJ *et al.*: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444: 1027-1031, 2006.
- 17) Turnbaugh PJ *et al.*: Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 7503-7508, 2010.
- 18) Kimura I *et al.*: The SCFA Receptor GPR43 and Energy Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Jun 5;5:85. doi: 10.3389/fendo.2014.00085. eCollection 2014.
- 19) Nakajima A, *et al.*: The short chain fatty acid receptor GPR43 regulates inflammatory signals in adipose tissue M2-type macrophages. *PLoS One*. 2017 Jul 10;12(7):e0179696. doi: 10.1371/journal.pone.0179696. eCollection 2017.
- 20) Zhou L, Foster JA: Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 11: 715-723, 2015.
- 21) Desbonnet L *et al.*: The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res*. 43: 164-174, 2008.
- 22) Neufeld KM *et al.*: Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil*. 23: 255-264, 2011.
- 23) Macfabe D: Autism: metabolism, mitochondria, and the microbiome. *Glob Adv Health Med*. 6: 52-66, 2013.
- 24) Finegold SM *et al.*: Microbiology of regressive autism. *Anaerobe*. 18: 260-262, 2012.