

メイトーメディアセミナー

“腸”能力を解き明かす ～からだに良い腸内環境の作り方～

主催：協同乳業株式会社 開催時：2007年6月21日(木) 泉ガーデン コンファレンスセンターにて

〈メイトー〉ブランドで知られる協同乳業は、「自然の恵みを大切に、健康で豊かな食文化の創造に努める」という企業理念のもと、おいしさと健康増進に役立つ食品の研究開発を行っております。今回、当社の研究にご協力いただいている独立行政法人 理化学研究所の辨野義己先生と共に、新しいバイオマーカーとして期待されるポリアミンと、腸内でポリアミンを増やす効果のあるビフィズス菌LKM512についての9年間に及ぶ研究成果を発表しました。その内容をご案内いたします。

ウンチが語る腸の老化

～ヨーグルトで腸から若返ろう～

独立行政法人 理化学研究所 バイオリソースセンター 微生物材料開発室長 辨野義己

「菌で起こった病気は菌で治す、食で起こった病気は食で治す」とは、我が国の病原細菌学者、北里柴三郎の言葉です。近年関心を集めているプロバイオティクスは、まさにこの言葉に象徴されます。体にとって有効な微生物、あるいはそれを含む食品を取ることで、病気を予防していき、健康を維持していきという考え方です。

1980年代までは、培養法を通じて腸内常在菌はほとんど解明されたと捉えられていました。簡単に述べると、善玉菌のビフィズス菌がいて、悪玉菌がいて、日和見菌がいて、これらが色々な比率で腸内菌叢を形成している。そして、善玉菌が多いと健康で、悪玉菌が多いと病気になりやすい、老化しているのではないか、という理解です。

ところが20世紀の後半に新しい研究手法、すなわち分子生物学的手法が開発され、それまでとは全く異なる腸内菌叢が見えてきました。糞便から直接、細菌由来のDNAを取り出して、その塩基配列から菌種を決定するという方法です。この手法によって、我々の腸内菌叢を構成している細菌の約6～8割が、実は現在の培養技術では検出が困難な細菌によって占められていることが判明したのです。さらに個人個人の腸内菌叢のDNAパターンを比較していくと、年齢や食生活、疾病の有無によって腸内菌叢の特徴が異なるということも分かってきました。

腸内菌叢と病気の関係



こうした新しい手法を用いることで、腸内菌叢は大腸ガンのような局所の疾患だけでなく、乳ガンやアレルギーといった大腸以外の全身疾患にも影響を与えているという報告が多くなされるようになりました。昨年末のネイチャー誌では、肥満と腸内菌叢が関連しているという研究発表もあったほどです。

この流れは、腸内菌叢のコントロールこそ健康維持の鍵であることを示すものと言えるでしょう。病気の発生や予防には、特定の菌種の増減に注目するのではなく、菌群の性質や菌群の相互関係を知り、腸内菌叢全体の性質を変えることが重要なのです。

この会場にいらっしゃる方が60人くらいだとすれば、60人とも皆さん腸内菌叢は違います。それは、ご自分の生活環境もありましょう、あるいは食生活やストレスのせいかもしれません。腸内菌叢のパターンは頑固なので、そのままの生活を続けていけば、新しい菌種がそこに出現するということはまずありません。つまり腸内環境コントロールは、意識的にやる必要があるということです。胃酸に強くて、小腸を通過して大腸に到達し腸内環境を変える、裏付けのあるプロバイオティクスを摂ることが、腸内環境を健康な状態に戻すための一番の方法です。

私たち現代人の腸内環境はどんどん悪化＝老化しています。それを食い止めるのは、食品であり、同時に食品を使ってより良い環境を作るのが人の知恵でしょう。これがいいと言うとすぐ買いに走るのではなく、本当に健康になるためにどうしたらいいのか、ひとりひとりが考えていくことこそ、健康問題を考える上でもっとも大事なポイントです。今回の新しいバイオマーカー、ポリアミンとLKM512菌の研究成果は、この問題に多いに寄与してくれることと思います。



辨野 義己(べんの・よしみ)
1972年酪農学園大学獣医学部卒業。東京農工大学大学院を経て、特殊法人理化学研究所に入所。昭和57年、東京大学にて農学博士号を取得。昭和61年、日本獣医学学会会員、平成15年には日本微生物資源学会会員を受賞。現在は、日本微生物資源学会会長、財団法人全国ほっ酵乳・乳酸菌飲料協会理事、著書「ウンココミュニケーションBOOK」ほか多数。

用語解説

ポリアミンとは

分子中にアミン(-NH-)を多く含む、低分子の塩基性物質の総称。生体内に広く分布し、遺伝子やたんぱく質の合成や修復、細胞の増殖、分化などに関与する。腸組織の形成に不可欠で、粘液や抗体の産生など腸管バリア機能にも大きく関わっている。老化によって減少するというデータもある。

LKM512菌株

学名は *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*。非常に強い耐酸索性、耐酸性を持つことが特徴。協同乳業では既に特定保健用食品「おなかにおいしいヨーグルト」として商品化している。

LKM512が体によい理由

～ポリアミンを増やして理想の腸内環境をつくる～

協同乳業株式会社研究所 技術開発室 主任研究員 松本光晴

「本当に体に良いプロバイオティクスとは何だろうか？」

今回の研究は、一般的に支持されているプロバイオティクスの「有効性のメカニズム」に対する疑問からスタートしました。簡単に述べると、「健康な人の腸にはビフィズス菌が多いが、その事実だけでビフィズス菌がアレルギーやガンの予防に有効だと言ってしまってもいいのだろうか？」ということです。

ビフィズス菌には、悪玉菌を減らすほか整腸作用をもたらす短鎖脂肪酸の産生といった働きがあることが知られています。また近年は、ビフィズス菌の菌体成分が免疫細胞を刺激するという報告も多くあります。ですが、それがアレルギーの症状を軽減したり、ガンを予防したりするのに直接関わっているのか、腸管の構造を考えると疑問が残ります。

大腸には、表面を覆う上皮細胞の上に粘液層があって、外部から病原体や有害物質が体内に侵入するのを防いでいます。粘液はどんどん新陳代謝されており、腸管腔にいるビフィズス菌などの腸内常在菌が、この層を突き破って、体内に侵入することは殆どありません。ですから、上皮細胞の下に待機しているマクロファージやリンパ球などの免疫細胞をビフィズス菌が刺激するというメカニズムは、果たして有効なのだろうかと思うのです。

そこで我々は「ビフィズス菌を含む“腸内菌叢がつくる代謝物(産生物)”こそ、アレルギーやガンの予防に役立つのではないか？」という仮説を考えてみました。細菌を通さない粘液層も低分子の代謝物なら浸透することが可能だからです。

我々が研究を進めている腸内常在菌の代謝物ポリアミンは、腸管内に限らず生体内に広く分布している物質です。細胞の遺伝子やたんぱく質の合成や安定化、細胞の増殖や酵素の働きにも関係します。もちろん腸の細胞にも刺激を与え、粘液や抗体の分泌を促進するので、腸管のバリア機能とも深く関わっています。

このポリアミンをたくさん作る腸内菌叢こそ、健康に良いと言えるのではないかと腸内環境の若返りや病気の予防に役立つ腸内環境とは、ポリアミンが濃い状態だろう、と考えたわけです。

これを検証するのに、健康成人と高齢の入院患者、成人型アトピー患者の腸内菌叢と、腸内のポリアミンの濃度をそれぞれ比較してみました。

まず高齢入院患者との比較では、健康成人との差が明らかでした。腸内菌叢のバタ

ーンは異なり、高齢者の腸内ポリアミンの濃度は、明らかに低いものでした。次にアトピー患者の方との比較ですが、高齢者ほど明確ではなかったものの、やはり腸内菌叢のパターンには違いがあり、腸内ポリアミンの濃度も健康な人に比べると低いものでした。

この2つの結果から「高齢者やアトピー患者は健康成人の腸内菌叢のパターンと違いがあり、その影響で腸内ポリアミン濃度が低く、腸管バリア機能の低下をはじめ腸自体が老化している傾向にある。そのため、腸内ポリアミン濃度を上げれば腸の老化が抑えられ、炎症やアレルギーの予防に繋がるのではないか」と考えるに至りました。

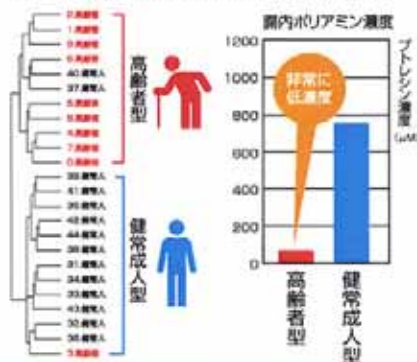
次なる実験は、ポリアミンがリッチな腸内環境を作ることです。ここで選ばれたのが、腸内定着度が高いビフィズス菌LKM512です。この菌株は、私どもこれまでの研究で、胃酸や胆汁に強く、腸管内で増殖することが実証されています。

実験では、LKM512入りのヨーグルトと、LKM512なしのヨーグルト(プラセボ)を用意し、それぞれ同じ被験者に2～4週間食べてもらいました。その結果、LKM512には腸内ポリアミン濃度を上げる作用がある



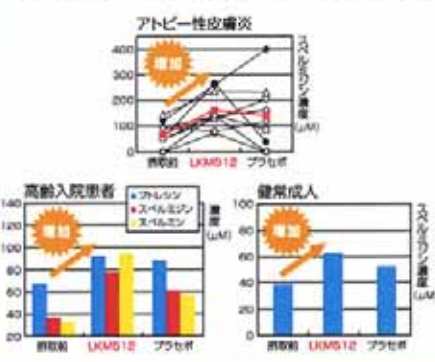
高齢者と健康成人の比較

トーナメント表のように示されているのが「腸内菌叢パターン」。位置の近いものほどパターンが類似していることを示す。大きく2つに別れるほど、高齢者と健康な成人の腸内細菌叢は違いがある。またポリアミンの1種、プトレシンの濃度は、高齢者は明らかに低い。



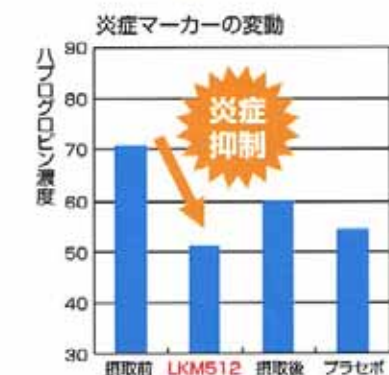
LKM512摂取で腸内ポリアミン濃度が上昇

高齢者、アトピー患者、健康成人ともに、LKM512入りのヨーグルトを摂取することでポリアミン濃度が上がった。LKM512なしのヨーグルト(プラセボ)でも、やや増えるが、LKM512入りほどの増加ではない。



LKM512摂取で高齢者の炎症が抑制

炎症マーカー(ハプログロブリン)は、LKM512摂取で低くなった。つまり炎症反応が抑えられていることを示す。



ことが分かりました。

そこで、これまでに知られているポリアミンの生理学的特性から考えられる機能を調べました。

まず高齢者の方で、炎症マーカー値を比較しました。最近の疫学調査では、慢性炎症がアルツハイマーとの関連性が高いと指摘され、炎症を抑えることは老化防止に有効です。次に高齢者と健康成人で変異原性の値を比較しました。変異原性とは、細胞の突然変異を起こす性質を示し、ガン化の最初のステップになります(用語解説参照)。結果はどちらもLKM512の投与で値が下がりました。つまり、LKM512を摂取し腸内ポリアミン濃度を高めれば、老化や大腸ガンの予防が期待できるということです。

アトピー患者の方では、自覚症状のアンケート調査と、血液中のサイトカインを調べてみました。サイトカインとは免疫機能の指標のひとつで、どのサイトカインが優勢に働いているかで、アレルギーや炎症の起こりやすさが判断できます。自覚症状アンケートでは、「かゆみの改善」を上げた方が10人中4人と最も多く、見た目が改善されたという被験者もいました。サイトカインでは、インターフェロン-γが有意に上昇し、免疫バランスが明らかに改善されていることがわかりました。

約1か月でこのような改善が見られたので、長期のLKM512の投与を行えば、アトピーの症状のさらなる軽減が期待できます。

ここで、LKM512とポリアミンが腸内環境や生体に及ぼす作用を右図にまとめてみました。図に示したように、ポリアミンが多い腸内環境こそ若く健康な大腸に必須の条件であり、LKM512摂取により腸内ポリアミン濃度を高めれば、腸の細胞や免疫細胞を刺激して、老化やアトピーさらに大腸ガンの予防などに有効であることが期待できるといえるでしょう。

COLUMN

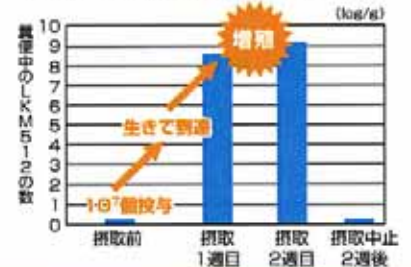
優れたプロバイオティクス・LKM512

ビフィズ菌は、ほとんどが酸素下では生きられない嫌気性菌だが、LKM512菌は酸素下でも生存可能で、強い耐酸性を持つのが特徴。そのため、ヨーグルト中にも生きて状態に含まれる。また胃酸、胆汁などが待つ生体内の環境にも強い菌であることも検証されている。さらに腸管内への接着性にも優れ、腸管内に到達後、増殖することが報告されている唯一のプロバイオティクスである。



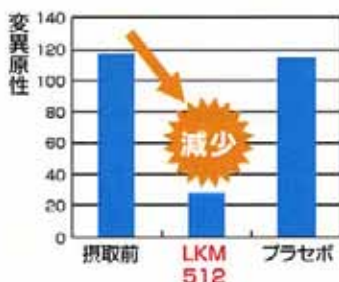
腸内に到達し、増殖するLKM512

腸管内で増殖することが認められているプロバイオティクスはLKM512のみ



LKM512摂取と抗変異原性

摂取前やプラセボに比べ、LKM512は明らかに変異原性を減少させる。これはLKM512で増えたポリアミンが細胞のDNAを修復、安定化するためと考えられる。DNAの突然変異を引き起こす有害物質を、LKM512が吸着排除する効果もあるが、詳細な実験の結果では、ポリアミンの作用が大きい。



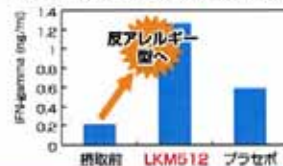
LKM512の アトピー性皮膚炎患者への効果

1か月の摂取後、アンケート調査と血液検査を行なった。症状で最も改善が見られたのが「かゆみ」。インターフェロン-γの増加は、反アレルギー型に免疫バランスが変化したことを示す。

	LKM512		プラセボ	
皮膚症状	Score	改善人数	Score	改善人数
痒み	0.5	(4/10)	0.1	(4/10)
灼熱感	0.3	(3/8)	0.2	(2/6)
痛み	0.3	(2/6)	0.3	(3/6)
乾燥感	0.2	(1/8)	0.1	(1/8)
見た目	0.4	(3/10)	0.3	(3/10)

*2段階以上+1.5以上改善を意味し、-1.5以上悪化-2段階以上悪化したものを平均値

血清IFN-γの増加(免疫バランスの改善)



松本光晴(まつもと・みつはる)
1997年、信州大学大学院農学研究科、修士課程を修了。協同乳業入社後、研究所素材開発室にてプロバイオティクスに関する研究に従事。2002年、農学博士号を取得。2005年から理化学研究所バイオリソースセンター 微生物材料開発室の客員研究員を兼ねる。

用語解説

変異原性

DNAの突然変異を誘発する性質で、細胞のガン化の最初のステップ。また、このような性質をもつ物質を変異原性物質と呼ぶ。大腸内では腸内細菌により変異原物質が常に作られているため、ガンなどが発生しやすい。これに対し、乳酸菌は変異原物質を吸着して排除する作用が知られている。一方ポリアミンは、一度ダメージを受けたDNAを修復する作用を持っている。

ウンチの蘊蓄

～腸内細菌研究のよもやま対談～

辨野先生 (以下、辨野):私が今問題だと思うのは、腸の老化現象とも言えることが若い方の腸で起こっているということです。以前、ある女性誌の企画で「腸年齢チェック」をしましたが、その結果は、若い人ほど実年齢と腸年齢の差が大きく、便秘に苦しんでいるという傾向でした。

松本研究員 (以下、松本):辨野先生がおっしゃるように、大腸にとって便秘がいちばん悪いということで、今回の研究でも便秘の改善効果のデータも取ってみました。1週間の排便が4回以下の方を募集したところ、ほとんどの方が女子大生でした。それがLKM512摂取で平均して、0.6~0.7回増えました。非常に好評で、便秘の解消にも効いているんだと実感できました。

辨野:大腸は体のなかで一番病気の種類が多い臓器です。なぜなら腸内常在菌がいるからだと言われています。便秘であるということは、体に悪い代謝物を体内に溜め込むことになります。ただ便の通過が早すぎても問題です。大腸での便からの水分吸収は、

体内の水分コントロールに関係しています。多くの女性たちが便秘に悩んでいる一方で男性は過敏性腸症候群に悩む方が多い。「女は溜る男は下る。」このパターンを効果的なプロバイオティクスで一日も早く改善することが、これから日本人の健康を考えるうえでとても大事なポイントでしょう。プロバイオティクスは腸内菌叢を改善し、とりわけ有害な物質の産生を抑制し、健康を増進する物質の生成を促します。

松本:腸内常在菌は、一部の菌を除いてほとんどの菌が何を作っているのか、何を分解しているかわかりません。未だ培養できない菌が大半なので確かめようがないんです。ただ、おならの匂いの素になるような有害物質を作る菌がいる一方、LKM512のように良い物質を作る菌もいます。当然、良い物質を作る菌が多いほうが健康であることは言うまでもありません。ですから体に良い物質を産生する菌を取り込むことは非常に重要だと思います。

辨野:私は35年の研究生活のほとんどを、有害物質を産生する、つまり悪玉菌の研究に費やしてきましたが、最近は体に良い働きをする新しい菌種を見つけて、命名を提案するこ

とも増えてきました。今回の共同研究で得られた一番大事な情報は、ポリアミン産生を促進する菌もいれば、吸収してしまう菌もいるということ。そのバランスをどのように保つか、腸内環境の若さを保ち、病気を予防するポイントだということが分かったのです。ちなみにポリアミン産生に関与している可能性が高い菌はバクテロイデス属という、腸管にもっとも多い菌種の1つです。そのうちの新しい菌種、バクテロイデス・インテスティナリス、バクテロイデス・ファインゴールディー、バクテロイデス・ドレイという三種を発見、命名しました。

松本:ちなみにバクテロイデス・インテスティナリスを分離したウンチの提供者は私の妻です。「正式な機関に新種として登録した」と報告したら、「勝手なことするな!」と怒られてしまいました(笑)。でも、私のウンチからは新種が発見されなかったの、ちょっと羨ましいです。

辨野:バクテロイデス・インテスティナリスは、現在、胆汁酸分解を抑制する菌として北海道大学のチームも研究している最中です。

松本:ポリアミンを中心に考えると、LKM512の保健効果というものは、まだまだ将来性があると考えています。必ず腸管内に到達しますし、そして腸内ポリアミン濃度も上昇する。大腸自体が健康になれば、多くの発病のリスクを下げる効果もあると思います。私が注目しているのは、健康寿命の伸長作用です。ちょうど今面白い結果が出てきていますので、また何年かして皆さまに報告できればいいなと思っています。

辨野:私は、「便所は“体のお便り”を受け取る場所である」という認識をもっと多くの方に持っていただき、理想的なウンチを作ることにもっともって関心を注いでもらいたいと思っています。ウンチを作る食べ物のチカラ、ウンチを育てる腸内菌のチカラ、そしてウンチを出す筋肉、運動のチカラ。この3つのチカラをつけることに動んでもらいたい。片寄った食生活をしている方のウンチには、他のヒトには見られないような菌種が発見されたりして、研究者としては興味深いのですが、ご本人のためにはなりません。いかに健康なウンチを出すかがもっとも大事だということを忘れないでほしいですね。

会場からの質問に答えて

Q 腸内常在菌によるいろいろな代謝物があるなかで、ポリアミンに注目した理由はなんですか？

A ヒトが食べるために体内で作っている唯一の物質(食物)である母乳に高濃度含まれていることが大きな理由です。当時、腸内常在菌の代謝物の研究報告は、悪い物質がほとんどで、良い働きをする物質は随分少ないと報告されていまして。しかし、他人と同じことをするのも面白くないなと思い、母乳に含まれる特徴的な成分を調べていきました。そこでポリアミンに行き着いたのです。実際、ポリアミンは腸管の形成にとっても大事な物質だということが、1980年代に報告されていまして、また私自身がLKM512を摂取してみても、摂取前後の糞便中のポリアミン濃度を測ってみたところ、摂取後は明らかに増えていたんです。それが決め手になりました。

(松本光晴研究員)

私はポリアミンの機能自体にはそれほど詳しくないですが、今回発表した一連の研究が欧米で高い評価を受けていることから、注目すべきバイオマーカーであることに間違いはないと思います。研究結果をFEMS Immunology and Medical Microbiologyというヨーロッパの科学雑誌に投稿したのですが、通常は半年くらいかかる審査が、投稿してたった4日間で受理されるという経験をしました。35年の研究生活で初めての快挙です。

(辨野善己先生)

Q テレビ番組で「納豆でポリアミンが多い」と紹介されたことがあるが、LKM512菌の作るポリアミンとどう違うのですか？

A 納豆など食事に含まれるポリアミンは、小腸の上部で吸収されてしまいます。つまり大腸には到達せず、腸内のポリアミン濃度を増やす作用はないと思われます。もちろん小腸で吸収されても、免疫バランスの改善などには有効です。ただ今回の研究は、腸内菌叢パターンに作用して大腸内のポリアミン濃度を高めること、そして大腸のバリア機能、さらには大腸自身を健全化することを目的としています。それにはLKM512の摂取が有効だ、とご理解ください。

(松本光晴研究員)

培養法での経験をつけ加えますと、納豆菌はバチルス属なのですが、これらは腸管内では芽胞状態、つまり眠っている状態で存在します。ですから、腸内での機能性については、まだまだ疑問があると思います。

(辨野善己先生)

Q 高齢者やアトピー患者の方への臨床実験はどのようなかたちで行われたのでしょうか？

A 私どもと理化学研究所が中心になり、複数の医療機関と連携して研究を進めてきました。高齢者の方での実験は日の出が丘病院(東京都西多摩郡日の出町)に協力していただきました。平均年齢が76.9歳と非常に高かったんですが、消化器系の病気がない、骨折などで入院されている方を被験者としてしました。この実験が良かったのは、食事管理がなされていることから、LKM512の効果も明確に分かった点です。アトピー患者の方での実験は慶応大学医学部・漢方医学教室とあなみクリニック(静岡県島田市)との共同で行いました。重症度でいうと中程度の方でしたが、あきらかにアトピーで苦しんでおられますね、というのがよく分かる方々です。被験者の方々はステロイドなどの免疫抑制剤は一切服用していない、漢方薬での長期治療を実施中という状況でした。実験後もLKM512の摂取を続けたいとおっしゃる方もおられました。ポリアミンの説明をすると医者の先生方にも、「じゃあやってみよう」と言ってくれたことからも、本質をとらえた研究内容なんだということを実感しております。

(松本光晴研究員)

成果発表

●Matsumoto M, Tadenuma T, Nakamura K, Kume H, Imai T, Kihara R, Watanabe M, Benno Y. Microbiol Ecol. Health Dis. 12: 77-80 (2000). ●Matsumoto M, Ohishi H, Benno Y. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 31:181-186 (2001). ●Matsumoto M, Ohishi H, Benno Y. Int. J. Food Microbiol. 93: 109-113 (2004). ●Matsumoto M, Benno Y. Mutat. Res. 568: 147-153 (2004). ●Matsumoto M, Benno Y. Microbiol. Immunol. 51: 25-35 (2007). ●Matsumoto M, Kakizoe K, Benno Y. Microbiol. Immunol. 51: 37-46 (2007). ●Matsumoto M, Aranami A, Ishige A, Watanabe K, Benno Y. Clin. Exp. Allergy 37: 358-70 (2007). ●松本光晴 日本細菌学雑誌60: 459-467 (2005).