

身近で活躍する有用微生物 II 食品と有用微生物－西洋の食文化と微生物2

ヨーグルトと微生物

お だ むね ひろ
小 田 宗 宏
Munehiro ODA

はじめに

ヨーグルトは嗜好性の高い食品である。それを毎日摂取すると多様な保健効果を体感できる。ヨーグルトの製造では、乳を原料とし、それに主役である乳酸菌を働かせることが基本となる。そのため、ヨーグルトの価値を議論する場合には、乳酸菌ばかりではなく乳の価値も含めた議論が必要であると考えられる。それぞれは独立した価値を有する原料であり、乳酸発酵という工程を経て、付加価値がより高い食品となっている。

本稿では、乳酸菌および乳に関する知見を含め、ヨーグルトの保健効果ならびに腸内細菌との関係についても紹介する（わが国では、ヨーグルトと発酵乳の名称を区別して使用していないことから、本稿でも同様の取扱いとする）。

I. 発酵食品

日本の伝統発酵食品を挙げると、味噌・醤油・日本酒などがある。原料の種類や主役である微生物に違いはあるものの、発酵の場では多種・多様な微生物が協調し、それぞれの役割を担っている。発酵の場が開放系であることや、微生物相としての変遷があるにも拘わらず、発酵が問題なく成立することは驚きでもある。このような複雑さゆえ、味・香りに特徴を備え、嗜好性に富んだ発酵食品が醸成されると考えられる。発酵は、食品の保存性を高める手段でもあり、また、ビタミンなどの微量栄養素の産生による栄養改善を行う手段でもある。そして、人の健康増進に寄与できる食品を創り出す重要な手段でもある。

II. 発酵乳

世界の発酵乳の歴史は古く、ウシ、ヒツジ、ヤギなどの動物を家畜化し、乳を絞り、それを利用し始めたころと考えられる。絞った乳に自然界から混入した乳酸菌の作用により酸乳（凝乳）ができあがったのが発酵乳の誕生と考えられている。それら動物が家畜化された時代を紀元前 10,000 年～ 8,000 年前であるとする、発酵乳の誕生もその時代となる。世界各国にそれぞれ固有の発酵乳が存在し、乳の種類や使用される微生物は多様である。北欧にはビイリー、ラングフィル、テッテなどがあり、それらは粘性（多糖体による）を帯びているのが特徴であり、それでカード組織が安定化されている。インド・ネパールの代表はダヒであり、乳牛、水牛、ヤクなどの乳から創られ、乳酸菌以外にも酵母が使用される。その他、アイラン（トルコ）、アイラグ（モンゴル）、ダティヒ（東南アジア）、ケフィア（コーカサス地方）等も発酵乳である。

朝鮮半島を経由して日本に入った乳・乳製品は上流階級に利用されたが、ヨーグルトに関しては、明治の中頃に凝乳という名称で製造・販売され、明治の末頃になりヨーグルトという名称が使われるようになった。工業生産に至っては昭和に入ってからであり、初期のものは、寒天やゼラチンで固められガラス瓶に充填されたハードタイプのものである。最近では、プレーンタイプのヨーグルトも多く摂取されるようになったが、特有の香りと酸味が際立つことからなかなか受容されず、その普及には時間が必要であった。ヨーグルトの製造の基本は、乳にスターターを接種したのち、40～45℃で3～4時間発酵さ

せることである。スターターとして使用する乳酸菌の種類や発酵温度、さらには原料中の溶存酸素濃度など製造条件により、味、香り、食感、物性が異なる。

日本では発酵乳とヨーグルトを区別しないで呼称しているが、FAO (国連食糧農業機関) とWHO (世界保健機関) により設立された国際政府間機関「コーデックス委員会」で提示された規格では、ヨーグルトは *Streptococcus thermophilus* と *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* の2菌種を使用したものをいう。日本ではこの規格に準拠せず、一般名称としてヨーグルトという表現が使われている。両菌種が使われず、他の乳酸菌種を単一菌株で使用し、ヨーグルトを製造している事例もある。発酵乳の定義は、「乳又はこれと同等以上の無脂乳固形分を含む乳等を乳酸菌又は酵母で発酵させ、糊状又は液状にしたもの又はこれらを凍結したもの」となっている。発酵乳などの成分規格 (表1) をみると、ヨーグルトは本来、発酵乳の中に分類されるものであることが理解できる。

ヨーグルト製造で使用する2菌種の培養においては共生関係がみられる。*Stc. thermophilus* はギ酸と二酸化炭素を生成し、これらの生成物が *Lb. bulgaricus* の発育を促進することになる。そして、タンパク質分解活性の強い *Lb. bulgaricus* は乳タンパク質を加水分解し、ペプチドやアミノ酸を生成する。これが新たに *Stc. thermophilus* の増殖を促進する (図1)。しかし、同じ種の組み合わせであっても共生関係が明確にみられない菌株もあることから、菌株の代謝特性に依存した関係と思われる。

Ⅲ. 乳

発酵乳の製造では乳が原料である。国際食品規格 (コーデックス) の食品および飼料分類委員会の提言によると、乳とは、「通常家畜化された、様々な種の草食性反芻動物の乳腺分泌液」となっている。現

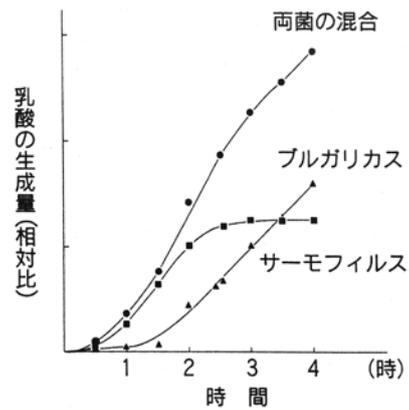


図1 *Lb. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* と *Stc. thermophilus* の単独と混合培養による乳酸生成量の違い²⁾

実は、牛乳、水牛乳、羊乳、山羊乳、馬乳などが利用されている。母乳はその動物の児にとって完全な栄養食である。しかし、動物間では乳の組成には驚くほどの違いがある。生活環境への適応の結果と考えられるが、例えば、脂肪・タンパク質・糖質の順に濃度 (%) を示すと、クジラでは、34.8、13.6、1.8、ウシでは、3.8、3.1、4.4、ヒトでは、3.5、1.1、7.2である。ウシとヒトの乳を比較すると、タンパク質濃度が3倍程異なり、ヒトの新生児が牛乳を飲むと下痢を発症する。乳中のタンパク質濃度やミネラル濃度は、出生児の体重が二倍になるために必要な日数とも関係しており、成長が早い動物では、濃度が高い。

栄養学的側面を見ると、牛乳タンパク質は大豆やパンのタンパク質と比較し、アミノ酸スコアが高く、体内利用率が高い。また、アミノ酸の中でも分岐鎖アミノ酸 (イソロイシン、ロイシン、バリン) が多く、特に、乳清タンパク質は、筋肉タンパク質の合成にとって有利と考えられており、スポーツ選手は積極的に摂取している。その他にも多様なタンパク質が含まれており、骨芽細胞の増殖・分化の促進や破骨細胞による骨吸収の抑制などの作用を示す乳塩基性

表1 発酵乳、乳製品乳酸菌飲料、乳酸菌飲料の成分規格¹⁾

種類別	無脂乳固形分	乳酸菌数または酵母数 (1ml当たり)	大腸菌群
発酵乳	8.0%以上	1,000万以上	陰性
乳製品乳酸菌飲料	3.0%以上	1,000万以上	陰性
乳製品乳酸菌飲料(殺菌)	3.0%以上	-	陰性
乳酸菌飲料	3.0%未満	100万以上	陰性

タンパク質 (BMP)、鉄結合性であり、抗菌・抗ウイルス作用をもつラクトフェリン、カゼインの分解生成物であるペプチド (β -カゾモルフィン、カゾキシシン、カゾプラテリン、カゼインホスホペプチドなど) などに関しても多様な生理活性 (鎮痛、降圧、抗血液凝固、カルシウム吸収など) が報告されている³⁾。また、牛乳は、日本人で唯一不足しがちなカルシウムの供給源としても重要な食品である。

一方、牛乳には、ヒトの母乳には存在しないタンパク質として β -ラクトグロブリンがあり、これが牛乳アレルギーの原因になっている。さらに、乳幼児期には乳糖を分解するラクターゼ活性は強いが、成長するにしたがい弱くなり、牛乳を飲むと下痢を患う事例も増えてくる (乳糖不耐)。この乳糖不耐 (症) を示す人口割合は、人種により大きく異なり、少ないところ (北欧) では 5% 以下であるが、多いところ (東アジア) ではほぼ 100% である⁴⁾。有色人種に多く、白人系では少ない。それは、牧畜が食生活に関与し、乳利用の歴史が長い人種ほど乳糖不耐が少ないことから、ラクターゼを有することは獲得形質と考えられている。しかし、発酵乳では乳酸菌が乳糖の 30 ~ 40% を発酵していることから、乳糖不耐の人が発酵乳を摂っても腹部不調を訴える人は少なく、乳糖不耐の回避にもなる。

乳にはいろいろな側面があるが、乳タンパク質の消化によりどのような分解物が生成し、それらが生体においてどのような作用を及ぼすのか等、まだまだ未知なことが多い。

IV. スターター

乳酸菌は、乳酸を作る細菌群として慣用的に用いられてきた呼称であり、大腸菌も乳酸菌の仲間と考えられていたことがある。その後、細菌の中でブドウ糖を発酵し、消費された糖のモル比で 50% 以上の乳酸が生成する細菌群を、乳酸菌と定義するようになった。さらに、形態、生化学、分子生物学的特性が加味され、現在の分類がある。ビフィズス菌は、発見当初、*Lactobacillus* 属として取り扱われた。しかし、乳酸の生成量が糖の 50% に及ばないことや、主要な生成物は酢酸と乳酸であることから、乳酸菌の定義には該当せず、*Bifidobacterium* 属として独立した。

発酵乳の製造に使用される主要な乳酸菌およびビフィズス菌の一部を以下に示した⁵⁾。

主要な乳酸菌

乳酸桿菌：*Lb. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*
Lb. jugurti, *Lb. delbrueckii*,
Lb. helveticus, *Lb. fermentum*
乳酸球菌：*Stc. thermophilus*, *Stc. lactis*
subsp. *cremoris*, *Stc. lactis* subsp.
lactis, *Leuconostoc citrovorum*

ヒト腸内由来菌

乳酸桿菌：*Lb. acidophilus*, *Lb. gasseri*,
Lb. johnsonii, *Lb. casei*, *Lb. reuteri*,
Lb. casei subsp. *rhamnosus*
ビフィズス菌：*Bif. bifidum*, *Bif. breve*,
Bif. adolescentis, *Bif. longum*,
Bif. infantis

主要な乳酸菌である *Lb. bulgaricus*、*Stc. thermophilus* などは、ヒト腸内では増殖できないと考えられている。それに対して、ヒト腸内由来菌を使用する場合には、腸内での生存と増殖が期待されているものの、生きて腸管を通過するとの成績はあるが腸内で増殖するか否かについては明確になっていない。

V. 醗酵乳の保健効果

20 世紀初頭、メチニコフ (1908 年、ノーベル生理学・医学賞) がブルガリア地方を旅している時、スモリアン地方に高齢者が多く、ヨーグルトを良く摂っているということを見聞し、ヨーグルトに含まれるブルガリア菌が腸内で増殖し、腐敗菌の増殖を抑え、長寿をもたらすのでは、と考え、不老長寿説を唱えた。これを契機に、ヨーグルトが健康に良いと注目されるようになったが、それは、不老長寿説の発表からおおよそ 100 年を経過してからのことである。ヨーグルトの保健効果では、整腸作用に関するものが多く、便性の改善や腸内腐敗産物の低減、ビフィズス菌の菌数・占有率の上昇などが主たる評価対象であった。しかし、近年では、極めて多様な領域における保健効果に関する報告が多い。これらの保健効果は腸内細菌との関連において議論されることが多い。

VI. 腸内細菌

近年の発酵乳市場の拡大の背景には、発酵乳の保健効果に関する科学的根拠が豊富に蓄積、発信されてきたことがある。この保健効果を理解するためには腸内細菌に関する理解が必要である。

腸内細菌の系統的な研究の始まりは、エッシャーリッヒ (1885 年、ウィーン大学) による大腸菌、ティシエ (1899 年、パスツール研究所) による嫌気性乳酸菌 (後にビフィズス菌)、モロー (1900 年、グラーツ大) によるアシドフィルス菌の発見と言える。そして、成人の腸内では、嫌気性菌の方が大腸菌よりもはるかに多いということが明らかになったのは、それから 30 年以上経過してからのことである。その後、腸内細菌の分離培養技術と無菌動物の飼育技術の進展により、腸内細菌の意義が明らかになり、さらに、分子生物学的手法を取り入れた分類学が充実し、現代の腸内細菌学の基礎が完成した。

腸内細菌叢の構築は出生時に母体や環境からの感染に始まり、宿主との間には生涯にわたる共存関係が維持される。腸内細菌として、1,000 種、100 兆個が定着しているといわれているが、その多くは難培養菌である。腸内細菌は、当初は 16S リボソーム RNA 配列をもとに分類されたが、次世代シーケンサーの台頭により、新たな展開がなされた。現在では、メタゲノム解析、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析、メタボローム解析などの解析手法の確立により、腸内細菌叢総体としての機能が明らかになりつつある。

多くの栄養成分は小腸において消化吸収される。小腸では胃酸や酸素の影響が残り、そこに定着できる菌種も限られる。一方、大腸は極めて嫌気度が高く、非常に高い密度で偏性嫌気性菌が生存している。それらは、小腸において消化吸収されなかった栄養素を利用することになり、食物繊維は便形成にも関与するが、腸内細菌の重要なエネルギー源でもある。腸内細菌叢総体としての遺伝子機能では、他の環境の細菌叢のそれと比較すると炭水化物の強い代謝機能に特徴がみられることから伺える。

無菌 (GF) マウスに通常 (CV) マウスの盲腸内細菌を定着させると、摂餌量は減少するものの、体脂肪の増加 (57%) とインスリン抵抗性が増大する⁶⁾。

遺伝子改変マウスを用いた実験では、肥満型マウスの腸内細菌叢は、Bacteroidetes が減少し Firmicutes が増加していることが示され⁷⁾、同様な変化が、肥満者に食事療法を施すときにも観察されている⁸⁾。これらの成績から、肥満をもたらす腸内細菌叢あるいは肥満を抑制する腸内細菌叢の存在が推察される。腸内細菌の定着による消化管遺伝子の発現変化を調べた結果が報告されており、GF マウスに *Bacteroides* の 1 菌株を定着させたときの消化管 DNA マイクロアレイ解析から、糖質の輸送や代謝、脂質の取り込みや蓄積が亢進し、主として、宿主のエネルギー獲得系を亢進させることが推察されている⁹⁾。また、腸内細菌による炭水化物の代謝により生成される短鎖脂肪酸は、腸管病原性細菌の感染防御¹⁰⁾ や制御性 T 細胞の分化誘導¹¹⁾ に関与することも報告されている。このように腸内細菌の機能を考える時、菌体あるいは代謝産物という両面からの視点が必要となり、大変複雑になる。

以上のように、腸内細菌あるいはその代謝産物が生体に及ぼす影響は、多岐にわたり複雑であるが、適切に構成された腸内細菌叢の存在は生体の恒常性を維持するためには必須であることが理解できる。また、腸内細菌が腸の疾患に強く関与していることが認識されており、予防・治療のためには好ましい腸内細菌叢の維持が求められる。腸疾患時の腸内細菌叢として好ましくない状態は「dysbiosis」と呼ばれ、それは食事や環境を含めた様々な要因が関与していると考えられている。そこで、腸内細菌叢を全体として取り扱う手法が注目を集めている。それは、好ましい健常者の糞便微生物を患者に移植し疾患の治療を行うというものである¹²⁾。例えば、偽膜性大腸炎 (*Clostridium difficile*) に対しては、抗生物質による治療では無効であったが、糞便微生物治療では有効であったと報告されている¹³⁾。この場合、大きな治療効果を発揮したことは画期的であったが、さらに、薬剤耐性菌出現抑制という視点からも重要な治療法である。

近年のヒトマイクロバイオーム研究の成果からは、個々人の腸内細菌叢の菌種レベルでの多様性は、その個人の性別、年齢、食事、生活環境、遺伝的背景などに影響を受けていると考えられているが、腸内細菌叢の機能としての視点から見ると高い類似性がみられるとのことである。難治性疾患予防には多

様性のある腸内細菌叢の構築・維持が大切であることから、「ヒトマイクロバイオーム治療薬 (Human Microbiome Therapeutics)」という捉え方で、新興技術トップ10の一つに取り上げられている¹⁴⁾。

VII. プロバイオティクスの保健効果

発酵乳の保健効果として、整腸作用ばかりでなく、感染防御、消化管免疫制御、炎症性腸疾患改善、がん抑制など多方面にわたり検証が行われている。そこで使われている有用菌株は、膨大な数の菌株のスクリーニングの結果、選ばれた菌株であり、プロバイオティクスと呼ばれる。Fuller¹⁵⁾により、プロバイオティクスとは「腸内常在菌のバランスを変えることにより宿主に保健効果を示す生きた微生物」として定義されている。しかし、プロバイオティクスをより広義に捉えた考え方があり、「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Salminenら¹⁶⁾により再定義された。プロバイオティクスは、後述するようにヒトの健康にとって重要な食素材でもある。そして、安全であり、容易に摂取することが可能であり、身近で安価に入手で

きることなど大きな利点をもっている。ここで、これまでの研究で明らかにされてきたプロバイオティクスの機能と今後期待される機能の一覧を表2に示した。ヒトでは未検証のものもあり、今後の成果を期待することになる。

次いで、すでに検証されているプロバイオティクスの各種保健効果に関する研究成果や臨床試験成績について紹介する。

1. 抗生物質使用による下痢症の予防・治療

抗生物質を使用すると下痢症を発症する可能性がある。この下痢症の予防・治療に関する臨床試験成績をメタ解析した結果である(表3)。プロバイオティクスとして、*Saccharomyces boulardii* あるいは *Lactobacillus rhamnosus* GG 株 (以下、LGG 株) を使用した試験では、両菌株ともに単独使用でも有効であった¹⁸⁾。また、投与量は多い方がより有効である。これらの臨床試験において使用した菌株による感染事例などの報告がなく、安全上問題がないと考えられる。このような取り組みは、死亡率低下、入院期間短縮、医療費抑制などをもたらす。

表2 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¹⁷⁾

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 <i>Clostridium difficile</i> 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

表3 抗生物質誘導下痢症に対するプロバイオティクスのタイプの違いによる効果 (メタ解析)¹⁸⁾

プロバイオティクス	臨床試験数	統合相対リスク	95%信頼区間	p値
<i>Saccharomyces boulardii</i>	6	0.37	0.26, 0.52	< 0.0001
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6	0.31	0.13, 0.72	0.006
プロバイオティクス(単一菌株)	6	0.46	0.21, 1.03	0.06
プロバイオティクス(複合菌株)	7	0.51	0.38, 0.68	< 0.0001

単一菌株: *Clostridium butyricum*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bacillus clausii*, *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus sporogenes*

複合菌株: *Lactobacillus acidophilus*/*Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*/*Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*/*Bifidobacterium infantis*

2. 偽膜性大腸炎の予防

前述したが、*Clostridium difficile* は偽膜性大腸炎を引き起こす原因菌であり、その治療には抗生物質は有効ではない。ヘルスケア施設でよく発生する疾病であるが、健常人でも3%、入院患者では25%が保菌者であり、抗生物質使用の最大のリスクファクターになっている。この疾患の予防を目的に、プロバイオティクスを用いた臨床試験が実施された¹⁹⁾。複数の臨床試験が実施されたが、乳酸菌とビフィズス菌の3菌株を混合し摂取させた場合、あるいは、発酵乳を摂取させた場合にも効果がみられているが、無効例もある(表4)。しかし、試験全体をみると、プロバイオティクスは偽膜性大腸炎の抑制に対し、ある程度の効果を示すのではないかと期待できる。効果をより確かなものにするためには、適切な摂取条件(菌株、投与量、投与期間、単菌か複合菌か、など)の設定が重要となる。

3. アトピー性湿疹の抑制

プロバイオティクスを経口投与したときの、アトピー性湿疹の発症に及ぼす影響を調べたヒト試験成績である(図2)。プラセボ群(微小な結晶セルロース)とアクティブ群(LGG株の生菌)を設定し、アトピー性疾患を有する妊婦と新生児にLGG株を半年間毎日摂取させて、2年間にわたる追跡調査を行っている。アトピー性湿疹の2年後の出現率は、68名のプラセボ群では46%であったが、64名のLGG株群では23%であり、半減していた²⁰⁾。

4. 腸管出血性大腸菌の感染予防

本研究は動物実験によるものであるが、前もって*Bifidobacterium*の一菌株のみを定着させたマウスに腸管出血性大腸菌(*Escherichia coli* O157:H)を感

染させた場合の致死性について調べられている¹⁰⁾。マウスに*Bifidobacterium longum* subsp. *longum*(BL)を定着させておくと感染死を免れるが、*Bifidobacterium adolescentis*(BA)を定着させた場合では、多少の延命が認められるものの全て感染死した(図3)。感染防御の機序は明確ではないが、感染防御能の高い菌株は、それが低い菌株と比較して酢酸の生成量が多かった。この酢酸が、腸上皮細胞のバリアー機

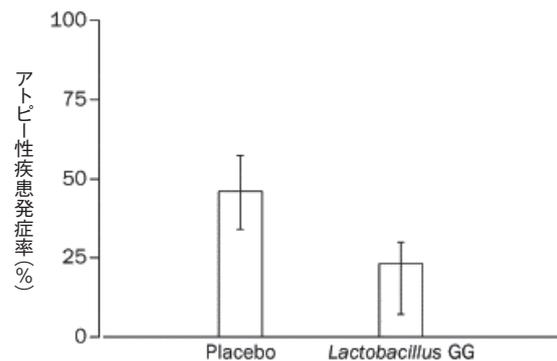


図2 アトピー疾患に対する*Lactobacillus GG*の予防効果²⁰⁾

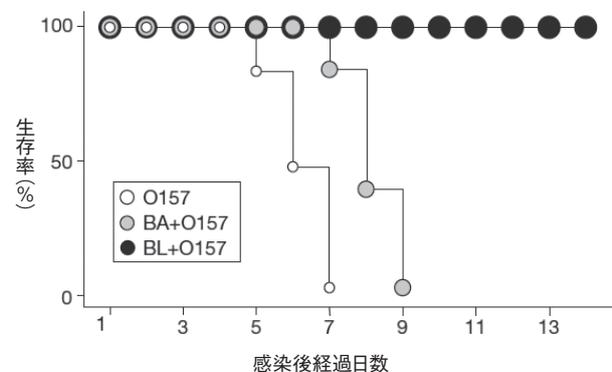


図3 *E. coli* O157感染に及ぼすビフィズス菌の抑制効果¹⁰⁾

BA: *Bifidobacterium adolescentis* JCM 1275

BL: *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* JCM 1217

表4 プロバイオティクスによる*Clostridium difficile*下痢症の一次予防(臨床試験)¹⁹⁾

	n	試験		発症割合(%)		
		摂取量(cfu/日)	摂取期間	介入群	プラセボ群	p値
<i>Lb. acidophilus</i> , <i>Bif. bifidum</i>	138	2 × 10(10)	20(日)	3	7	NS
<i>Lb. acidophilus</i> , <i>Lb. bulgaricus</i> , <i>Bif. bifidum</i>	100	NA	Var	11	40	0.001
<i>Lb. casei</i> , <i>Lb. bulgaricus</i> , <i>Stc. thermophilus</i>	135	2 × 10(10)	Var	0	17	0.01
<i>S. boulardii</i>	180	2 × 10(10)	Var	3	8	NS
<i>S. boulardii</i>	246	1 × 10(10)	Var	3	8	0.08

n: number of patients, NA: data not available, NS: not significant, Var: variable treatment

能を高め、O157:H由来トキシンの消化管透過を抑制したことも考えられている。

その他にも、多くの動物実験や臨床試験の結果が報告されており、有効性を示す結果も多い。紙面の都合上割愛する。

VIII. プロバイオティクスの安全性

プロバイオティクスは、ヒトの健康にとって重要な食素材であることは理解できるが、プロバイオティクスの評価ガイドライン²¹⁾に記載されているように、GRAS (Generally Recognized as Safe: 米国食品医薬品局による安全性認定制度) に収載されている細菌であっても、安全性を保証することは重要である。少なくとも以下(①~⑥)に示す試験を行うことが推奨されている。①抗生物質耐性スペクトラム、②代謝活性(胆汁酸脱抱合)、③ヒト試験での副作用、④市販後副作用調査、⑤哺乳類に対する毒素産生、⑥溶血活性の評価、である。さらに、免疫力が低下した動物に対しても感染をもたらすことがないということが検証できれば、プロバイオティクスの安全性がより高まることになる。実際、市販されているプロバイオティクスによると考えられる感染事例が報告されている(表5)。感染症を起こしたプロバイオティクスは、それらは元来感染性を有するものではなく、それを摂取した人が何らかの基礎疾患に罹患しており、免疫機能が低下しているために感染が成立したと考えられている²²⁾。したがって、健常者には感染しないと考えても問題は無い。乳酸菌やビフィズス菌はヒトや動物との関わり合いが極めて長く、その間、生体に悪影響を及ぼすことは極めて稀であると考えられていることから、過度な心配は不要である。

おわりに

発酵乳もプロバイオティクスも様々な機能を有することが示されている。それらの食品は、一般的には安価であり、かつ大変おいしい食べ物でもある。このような食品を楽しみながら健康の増進に役立てることは、予防医学・医療費抑制の視点でも大変有効な手段と考えられる。是非とも広く普及されることが望まれる。特に、衛生環境の不十分な地域・国での感染防御を目的とした利用も素晴らしい成果をもたらすと期待される。特に医療に携わる多くの方々からの積極的なサポートが得られると、より充実した確実な施策になると考えられる。

近年のヒトマイクロバイオームの研究では、様々な技術の高度化により網羅的な評価が可能となり、腸内細菌叢が生体に及ぼす機能は特定の単一菌種によるものではなく、複数の種から構成される集団が発揮する機能であることが示されている。したがって、単一菌株の活用での取り組みには限界があると思われる。しかし、腸疾患の罹患者が急増している中で、潰瘍性大腸炎(UC)に対するプレバイオティクスを治療に用いた症例が報告²³⁾されていること、また、過敏性腸症候群(IBS)患者の腸内細菌叢は健常者と比較し*Bifidobacterium*と*Lactobacillus*が減少しているとの報告²⁴⁾もあることから、プロ・プレバイオティクスの有用性にも期待が持てる。

腸疾患の原因としては、免疫系の恒常性の破綻が挙げられており、腸内細菌叢を構成する菌種の多様性の減少が背景にあると言われている。したがって、腸内細菌叢の多様性を回復させることにより免疫系の恒常性を回復することが求められることになる。その回復のためには、多様性のある腸内細菌叢をどのように人為的に構築するのか、大変困難な問題が

表5 病巣から分離されたプロバイオティクス²¹⁾

心内膜炎から分離された菌種	敗血症など血液から分離された菌種
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Lactobacillus paracasei</i>	<i>Leuconostoc</i> sp.
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Pediococcus</i> sp.
<i>Lactobacillus salivarius</i>	<i>Bifidobacterium eriksonii</i> (= <i>B. dentium</i>)
<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>
<i>Leuconostock mesenteroides</i>	

横たわっている。このような現状の中で、単一菌株あるいは2～3菌株から成る複合物としてプロバイオティクスを使い、腸疾患に対処することの困難さも容易に想像される。そこで、腸内細菌叢の多様性回復という考え方で取り組まれていることが、健常者の糞便微生物を移植することである。勿論、安全性に配慮されなければならないが、確実な効果が得られている。

腸内細菌叢の網羅的な解析がますます進むと考えられるが、一方では、難培養性の菌株の分離・培養技術のさらなる向上や、分離菌株の特性把握のための *in vitro*、*in vivo* のアッセイ系の確立が求められ、それらの総合力のもとで、多様性のある健全な腸内細菌叢を人為的に構築できるのではないかと期待できる。

今後、このような研究領域の中で、プロ・プレバイオティクス、さらには機能性食素材を含む種々のタイプの食品が、腸内細菌叢の機能に関与できることがあれば、人々の健康増進に貢献できると考える。

文 献

- 1) 日本乳酸菌学会編、乳酸菌とビフィズス菌のサイエンス。京都：京都大学；2010。p368
- 2) 雪印乳業健康生活研究所編、小崎道雄編著。乳酸発酵の文化譜。東京：中央法規；1996。p99
- 3) Anne Pihlanto and Hannu Korhonen. Bioactive peptides and proteins. *Adv Food Nutr Res.* 2003 ; **47** : 157-276.
- 4) Timo Sahi. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia with emphasis on the situation in Europe. *Scand J Nutri.* 2001 ; **45** : 161-162.
- 5) 前掲。乳酸発酵の文化譜。 p97
- 6) Fredrik Backhed, Hao Ding, Ting Wang, *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad.Sci. USA.* 2004 ; **101** : 15718-15723.
- 7) Ruth E. Ley, Fredrik Backhed, Peter Turnbaugh, *et al.* Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005 ; **102** : 11070-11075.
- 8) Ruth E. Ley, Peter J. Turnbaugh, Samuel Klein, *et al.* Human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006 ; **444** ; 1022-1023.
- 9) Lora V. Hooper, Melissa H. Wong, Anders Thelin, *et al.* Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science.* 2001 ; **291** : 881-884.
- 10) Shinji Fukuda, Hidehiro Toh, Koji Hase, *et al.* Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature.* 2011 ; **469** : 543-547.
- 11) Yukihiro Furusawa, Yuuki Obata, Shinji Fukuda, *et al.* Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013 ; **504** : 446-450.
- 12) Beth Mole. FDA gets to grips with faeces. *Nature.* 2013 ; **498** : 147-148.
- 13) Els van Nood, Anne Vrieze, Max Nieuwdorp, *et al.* Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013 ; **368** : 407-415.
- 14) World Economic Forum's Global Agenda Council on Emerging Technologies. <https://www.weforum.org/agenda/2014/09/top-ten-emerging-technologies-2014>
- 15) R. Fuller. Probiotics in man and animals. *J. Appl. Bacteriol.* 1989 ; **66** : 365-378.
- 16) S. Salminen, C. Bouley, M.-C. Boutron-Ruault, *et al.* Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br. J. Nutr.* 1998 ; **80** Suppl 1 : S147-S171.
- 17) 大野 博、服部正平編集。実験医学(増刊)、32(5)。東京：羊土社；2014。 p26
- 18) Lynne V. McFarland. Meta-Analysis of Probiotics for the Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and the Treatment of *Clostridium difficile* Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2006 ; **101** : 812-822.
- 19) Gareth C Parkes, Jeremy D Sanderson, Kevin Whelan. The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Lancet Infect Dis.* 2009 ; **9** : 237-244.
- 20) Marko Kalliomaki, Seppo Salminen, Heikki Arvilommi, *et al.* Probiotics in primary prevention of atopic disease : a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001 ; **357** : 1076-1079.
- 21) Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food-Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food : London Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002
- 22) F. Gasser, Safety of lactic acid bacteria and their occurrence in human clinical infections. *Bull. inst. Pasteur.* 1994 ; **92** : 45-67.
- 23) Asuka Suzuki, Keiichi Mitsuyama, Hironori Koga, *et al.* Bifidogenic growth stimulator for treatment of active ulcerative colitis : a pilot study. *Nutrition.* 2006 ; **22** : 76-81.
- 24) Emeran A. Mayer, Tor Savigde, and Robert J. Shulman. Brain - Gut Microbiome Interactions and Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2014 ; **146** : 1500-1512.

参考図書

- 1) 大谷 元、母乳の力。東京：食品資材研究会；2011。
- 2) 牛乳乳製品健康科学会議編集、折茂肇・桑田有・清水誠ほか、牛乳と健康。東京：ライフサイエンス出版；2015。
- 3) 光岡知足著、腸内細菌の話。東京：岩波書店；2002(第26刷)。