

# 腸内環境に影響される疾病と 乳酸菌代替療法

金沢大学ベンチャー・ビジネス・ラボラトリーヘルスケア医学研究室

代表 只野 武

## ●腸内環境の働きに携わる腸内フローラとパイエル板●

腸内環境は、食生活の乱れ、ストレス、気候・温度などの外的要因、不規則な生活および加齢によって悪化します。

腸管の働きとして、腸内環境が重要であることを最近よくテレビ、雑誌などで報道していますが、その腸内環境の主な働きに携わっているのが腸内フローラとパイエル板です。これらの細菌が病原防御に携わり、乳酸菌が腸内フローラとパイエル板で疾病予防、病原菌排除に寄与します。

腸内フローラまたは腸内細菌叢ともいわれていますが、主に小腸下部の回腸から大腸にかけて分布し、腸内フローラは約100兆個の腸内細菌が生息し、善玉菌・悪玉菌・日和見菌の比率が健常人で大体2:1:7の割合で、善玉菌が優勢に保たれています。ところが、加齢と共に腸内フローラが減衰して日和見菌が悪玉菌に変わっていくと免疫力が下がり、病気にかかりやすくなります。すなわち、老化は腸から始まるということになります。健常時に、ビフィズス菌のような善玉菌は炭水化物などの糖を分解して、乳酸、酢酸、プロピオン酸のような有機酸、これを短鎖脂肪酸といいます。これを産生し、腸内を酸性状態に保ち、病原菌の繁殖を防いだり、悪玉菌の増殖を抑える働きをします。悪玉菌は腸内のニトロソアミンのような腐敗菌や発がん物質を増殖させ、がんにかかりやすくなります。腸内フローラの働きを要約しますと、水分やミネラル吸収と病原菌からの防御、腸の蠕動運動の促進による便秘の予防、コレステロールの減少に寄与しております。

ヒトの腸は最大の免疫器官で全長が7m、粘膜面積はテニスコート約1面分の広さです。全身の約60%の免疫細胞や抗体がここに集中しています。大腸の免疫系は腸内細菌との共生で成り立っています。したがって、腸内フローラが乱れ、腸内環境が悪化しますと、高血圧、糖尿病、高脂血症のようなメタボリックシンドローム、肌荒れ、吹き出物のような皮膚障害、下痢、便秘、疲労などの他に脳への影響として、認知症、うつ、不安なども誘発することがわかってきました。

次にパイエル板についてお話しします。消化管粘膜の免疫の主な役割を果たしているのは、回腸や結腸の腸管腔側に存在するパイエル板というリンパ様器官です。このリンパ組織を覆う上皮細胞層にはM細胞という取り込みに特化した細胞があり、様々な腸内細菌や病原菌を取り込みます。パイエル板での免疫応答の主役はヘルパーT細胞とB細胞で、特にB細胞は腸の感染防御に特異的な抗体、たとえばIgA抗体を作り出します。しかし、共生菌のなかには乳酸菌のように有益なものもあり、これらの菌に対しては攻撃しないようにする仕組みがあります。これを免疫寛容といいます。この仕組みが正常に稼働しないとリウマチ、アレルギーなどの自己免疫疾患を誘発します。腸内フローラと同様、パイエル板も加齢と共に機能が低下しますので病原菌やがん細胞を破壊する力が低下します。そしてがんにかかりやすくなります。したがって、高齢者ほど抗体の量が減少していきますのでインフルエンザや肺炎を発症しやすくなります。

### ● 3種類の乳酸菌の特徴 ●

さて、腸内環境に影響する乳酸菌の話に移ります。乳酸菌は、プロバイオテックス、プレバイオテックス、バイオジェニックスの3種に分類されています。

プロバイオテックスは、皆さんがよく知っているビフィズス菌がありますが、この菌は生きた菌で腸内フローラに付着して腸内環境を改善させます。ところが、ビフィズス菌などの生きた菌は摂取後、胃酸によって死滅し、一部が腸にたどり着いても腸に付着しにくいので摂取後の有効性は低いといわれています。

プレバイオテックスは、オリゴ糖や食物繊維に含まれています。それらは、腸内で善玉菌の餌となり、善玉菌を増やす働きがあります。

知名度が低いバイオジェニックスは、その1つにエンテロコッカス・フェカリス菌種のEF-2001菌株という乳酸菌がありますが、この菌は腸内フローラを整え善玉菌を増やし、悪玉菌を減らします。さらに、小腸から吸収されパイエル板に入り、抗体を産生し、免疫力を高めます。この乳酸菌EF-2001は、ワクチンと同じ原理に基づき殺菌して無毒化した菌体です。すなわち、エンテロコッカス・フェカリス菌の活性本体を調べた結果、活性成分は細胞質や細胞膜にはほとんどなく、細胞壁に存在することが確かめられました。そこで、菌体を115℃で15分間加熱し、細胞壁成分を活性化させた有効成分を回収しました。このように死菌体とすれば球菌としての感染病原菌となることを取り除いた有効成分、つまり菌体粒子をそのまま摂取でき、しかもサプリメントとして摂取する場合、1回で多量に摂取できます。

### ● 乳酸菌EF-2001は予防医療に効果がある ●

最後にEF-2001の有効性を動物実験とヒトでの結果についてお話しします。

動物実験の結果について、便秘を誘発させたマウスでは蠕動運動を改善させ、便秘に有効である可能性が示唆されました。肝炎を誘発させたマウスでは肝炎のマーカーであるASTやALTを減少させ、肝機能改善効果が期待されました。難治性疾患の1つである潰瘍性大腸炎に対する効果を検討するために、デキストロ硫酸ナトリウム摂取後、下痢、血便および大腸

粘膜内にびらんや出血を発生させた潰瘍性大腸炎モデルマウスを作り、EF-2001を3週間摂取させたところ、下痢や血便の状態と大腸粘膜組織は正常に戻りました。このような改善効果は、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカイン産生抑制によって引き起こされることが結論付けられました。

免疫活性に対する効果を検討するために、EF-2001連続経口投与後、マウスのパイエル板を採取し、IgAとIgG1抗体産生をラクトバチルスと比較検討しました。その結果、ラクトバチルスはIgG1産生を増加させましたが、EF-2001はIgAとIgG1両方の産生を増加させました。また、EF-2001は炎症性サイトカインのIL-2産生を減少させ、IFN- $\gamma$ の産生を増加させました。このようにEF-2001は病原菌やがん発症を防御できる可能性が期待されます。

ところで最近、脳と腸は相関しているといわれてきています。つまり、脳にストレスが負荷されるとうつや不安を生じますが、それは腸機能に変調を来して下痢や便秘を発症します。それとは逆に潰瘍や下痢を発症するとそれは脳に変調を来し、うつや不安を生じます。このような脳腸相関を検証するために、記憶障害をスコポラミンという薬物でマウスに誘発させ、EF-2001を5週間経口摂取させたところ、記憶障害が改善されましたので、乳酸菌EF-2001は腸内環境を整えて脳機能を改善させることにより記憶障害に有効性を発揮させるものと思われます。

このような乳酸菌EF-2001の効果をさらに増強させるもくろみとして、パントテン酸Caとオリゴ糖を混合したサプリメントを開発しました。パントテン酸Caは乳酸菌とin vitroで培養すると乳酸菌を増殖することが報告されています。また、オリゴ糖であるセロオリゴ糖は、便秘症のヒトに摂取させると善玉菌を増やし、悪玉菌が減少します。さらに、セロオリゴ糖はラットで大腸内酪酸産生を増加させ、体脂肪率、総コレステロール、中性脂肪を低下させます。このような検証結果から、乳酸菌EF-2001にパントテン酸Caとセロオリゴ糖を混合したサプリメントを作りました。この混合サプリメントのヒトに対する有効性についてお話しします。健常者男女115名に1日2回、3カ月間摂取して頂き、1カ月目と3カ月目の疫学的調査を行いました。その結果、風邪への罹患率、便秘や便の回数の改善効果がみられました。全体的な評価として、有効性については1カ月目で「極めて有用」「有用」が82%、3カ月目ではそれらが87%と高い評価が得られました。

これまでの研究成果から総合的に結論付けますと、乳酸菌EF-2001あるいはパントテン酸Caとセロオリゴ糖の混合サプリメントは、肝機能改善効果、腸管蠕動運動亢進、潰瘍性大腸炎の改善効果、認知症の改善効果、免疫力の向上などを示しました。これらの乳酸菌は予防医療、特に治未病に適したサプリメントであると思われ、今後、高騰が続いているわが国の医療費削減に貢献できることを願っています。