

8

特集 腸内細菌と生活習慣病

プロバイオティクスによる生活習慣病予防作用と将来に向けたビフィズス菌の基礎研究

堀米綾子, 新井 聡, 小田巻俊孝

森永乳業株式会社 基礎研究所, 素材応用研究所

腸内細菌叢と肥満や糖尿病といった代謝疾患との関連性に関する知見は、腸内細菌叢がこれら疾患の予防・治療の標的となることを示唆しており、近年、プロバイオティクスによる代謝疾患の予防・改善を目的とする介入試験が多く行われている。筆者らは抗メタボリックシンドローム作用を有したビフィズス菌 *Bifidobacterium breve* B-3 を10年ほど前に見だし、臨床試験や作用機序解明に向けた研究を続けている。本稿では生活習慣病予防を中心としたプロバイオティクスの機能性について紹介するとともに、将来に向けた基礎的なエビデンス蓄積について紹介する。

プロバイオティクスとは

プロバイオティクス (probiotics) という用語は、抗生物質 (antibiotics) に対比される概念で、共生を意味するプロバイオシス (probiosis) を起源にしている。プロバイオティクスの定義には諸説あるが、FAO/WHO (国連食糧農業機関/世界保健機関) のワークショップで提唱された「適切な量を摂取したとき、宿主に健康上有益な効果をもたらす生きた微生物」とする定義が広く用いられている¹⁾。さ

らに、国際学術機関 ISAPP (International scientific association for probiotics and prebiotics) は2014年に Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology に新たな定義を発表しており²⁾、前述のFAO/WHOの定義を保持しながらも、「健康効果に対する科学的根拠の必要性」を強調した内容となっている(表1)。現在、多くのプロバイオティクス製品が我々の生活のなかに広く取り入れられており、製品形態(発酵食品、飲料、粉末、錠菓など)や菌種もさまざまである。プロバイオティクスとして用いられる細菌群としては *Bifidobacterium* 属や *Lactobacillus* 属をはじめ、*Saccharomyces* 属、

表1 プロバイオティクスの定義(文献2)

• FAO/WHOの定義(2002)「適切な量を摂取したとき、宿主に健康上有益な効果をもたらす生きた微生物」を保持する。
• 適切な臨床研究により健康効果が示された微生物種をプロバイオティクスに含める。
• 「生菌を含有する」だけでなく、特定の健康効果が実証されていなければならない。
• 健康効果の科学的根拠が示されていない伝統的な発酵食品などの生菌培養物は、プロバイオティクスとはしない。
• 糞便移植は含まれる微生物が明確にされていないため、プロバイオティクスとはしない。
• 新たな微生物(群集)については、ヒト検体より分離されたものであり、菌種同定、安全性、効果が適切に検証されているものであればプロバイオティクスとする。

Pediococcus 属, *Enterococcus* 属などが挙げられる。

プロバイオティクスの機能性 (生活習慣病予防を中心に)

プロバイオティクスのヒトへの生理作用については、整腸作用をはじめとして免疫調節作用や、アレルギー抑制作用、感染防御作用など、数多くの報告がある³⁾が、腸内細菌叢と生活習慣病との深い関連性が明らかになるに従いプロバイオティクスによる腸内環境改善を介した生活習慣病予防がより注目されるようになってきている^{4,5)}。Tarantoらは、高脂肪食誘導高コレステロール血症マウスに *Lactobacillus reuteri* CRL 1098 を投与する試験を実施し、血中コレステロール値および血中中性脂肪量の低下や、HDLコレステロール/LDLコレステロールの比の増加を確認した⁶⁾。*Lactobacillus gasseri* SBT2055 については、Sprague-Dawley ラット、Zucker ラット、高脂肪食誘導肥満マウスを用いた試験が報告されており、内臓脂肪細胞サイズの低下や血清中レプチン濃度の低下、脂肪組織における炎症促進性遺伝子発現上昇の抑制作用などが示されている⁷⁻⁹⁾。Okuboらによる試験では2型糖尿病モデルマウスであるKK/Taマウスを用い、*Lactobacillus plantarum* Strain No. 14の投与により脂肪組織重量の減少やインスリン抵抗性の改善が確認された¹⁰⁾。ビフィズス菌 (*Bifidobacterium* 属細菌) においてもいくつかの菌株で生活習慣病に関連する作用が確認されており、*Bifidobacterium breve* B-3による体重・体脂肪蓄積

抑制作用および血糖値・血中コレステロール値低下作用¹¹⁾や *Bifidobacterium longum* BL1 や *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb-12による血中コレステロール値低下作用などが報告されている^{12,13)}。さらに、プロバイオティクスを含む発酵乳などを用いたヒト臨床試験も行われており、高コレステロール血症患者に対する血中コレステロール値低下作用や、2型糖尿病患者に対する血糖値低下作用、BMIが高めの被験者に対する体重や体脂肪量低下作用などが報告されている(表2)。

近年推測されている、高血糖、脂質異常、高血圧に対するプロバイオティクスの作用機序としては、i) 短鎖脂肪酸 (Short-chain fatty acids; SCFAs) 受容体 (GPR41, GPR43など) を介したグルカゴン様ペプチド (Glucagon-like peptide 1; GLP-1)、ペプチド YY (Peptide YY; PYY) およびレプチンの分泌促進作用、血圧調節作用、ii) SCFAsによるヒドロキシメチルグルタリル CoA (HMG-CoA) 還元酵素活性阻害などを介した肝臓脂質代謝への影響、iii) 胆汁酸脱抱合酵素 (Bile salt hydrolase; BSH) による胆汁酸排出促進を介したコレステロールの低減作用、iv) 菌体とコレステロールまたは胆汁酸との結合によるコレステロール吸収阻害作用または胆汁酸再吸収阻害作用、v) 腸管バリア機能改善による体内へのリポ多糖 (Lipopolysaccharide; LPS) 流入およびそれに伴う炎症の抑制作用、が挙げられる(図1)^{5,30)}。実際に、複数の *Lactobacillus* 属細菌および *Bifidobacterium* 属細菌を含有するプロバイオティクス VSL#3 を肥満モデルマウスに投与したところ、GLP-1放出の促進とともに摂餌量低下やインスリン抵抗性の改善が確認され、そのGLP-1放出促