

二つの顔を持つ乳酸菌—有孢子乳酸菌と健康—

荒 勝俊*・川合 修次

乳酸菌は古来より伝統的発酵食品の製造に利用されてきた細菌であり、ヒトの健康に対する貢献度の高いことは経験的に知られてきた。また、乳酸菌の腸管常在性や生活習慣病に対する改善機能、バクテリオシンなどの有用物質生産などの研究も最近進められており、健康志向とも相まってプロバイオティクスとしての利用が期待されている。一般に、プロバイオティクスとは「消化管内の細菌叢を改善し、宿主に有益な作用をもたらす有用な生きた微生物」と定義され、プロバイオティクス機能を有する微生物の摂取により人の常在細菌叢の健全化をはかり、疾病の予防や改善を行うというものである。最近では抗ピロリ菌抑制効果を有する *Lactobacillus gasseri* を発酵スターターとした機能性ヨーグルトなどが消費者の関心を集め、新たな市場を形成している。

しかし、乳酸菌は一方で自分の作った乳酸で生育が抑制され死滅するといった致命的な欠点を有する弱い細菌の代表でもあり、まことに取扱いにくい菌でもある。

ところが、乾燥や酸に対して耐性を有する孢子形成能力を有する乳酸菌（以下有孢子乳酸菌と略す）の発見により、乳酸菌のこれまでのイメージが一掃されたのである。本稿では、こうした孢子 (endospore) という鎧を身にまとった世にも不思議な乳酸菌について紹介する。

1. 孢子を形成する乳酸菌

有孢子乳酸菌 (*Bacillus coagulans* SANK70258) は1946年に山梨大学の中山らにより緑麦芽から分離された菌株である。¹⁾当初有孢子乳酸菌は易発酵性糖類を豊富に含む培地で嫌氣的に培養すると、ホモ発酵型の乳酸菌として振る舞い、この条件下では孢子をほとんど作らないがL型乳酸を作るといった特徴を有することから *Lactobacillus thermophilus* と命名され、*Bergey's Manual* にも掲載されていた。しかし、その後本菌がカタラーゼ活性を有することを北原らが見だし、*B. coagulans* の栄養世代であることが明らかとなった。²⁾すなわち、嫌気性条件下では乳酸菌の顔を持ち、好気性条件下では *Bacillus* 属細菌の顔を持つユニークな菌であった。

こうした有孢子乳酸菌は孢子を形成することから耐熱性、耐酸性に優れた性質を有し、本菌株を投与した場合胃酸や胆汁酸による影響を受けずに十分な菌量を大腸に

容易に到達させることが可能である。また本菌株は乳酸の生産性が高く、病原性がなく、腸内で異常増殖した菌に対しても拮抗的に作用して腸内菌叢のバランスを正常状態にまで回復させる。また、生体と腸内常在菌との自己調整能力によって腸内菌叢が正常化された後に速やかに体外に排出され、定着性を有さないことを特徴としており、急性腸炎 (54例中54例が改善) や慢性腸炎 (23例中23例が改善)、下痢を特徴とする消化不良 (66例中58例が改善) および便秘患者に対する治療効果 (26例中17例が改善)、食中毒原因菌である腸管ビブリオに対する生育抑制効果などが報告され、有孢子乳酸菌製剤として整腸薬などにも用いられている。³⁾

さらにその後の研究において、中山らは *B. coagulans* 以外にも孢子形成能力を有する有孢子乳酸菌を数多く分離することに成功した。その中で、D型乳酸を作る乳酸菌が存在することを見だし、カタラーゼ活性を有さないことから *Sporolactobacillus inulinus* と命名した。⁴⁾

2. 有孢子乳酸菌の保健効果

2-1 有孢子乳酸菌による腸内環境改善効果⁵⁻⁸⁾ 光岡らは腸内細菌叢の構成バランスが腸内の物質代謝に影響を及ぼし、栄養、薬効、生理機能、老化、癌、免疫機能にまで影響を及ぼすと報告している。⁹⁾また、日本人の食生活の欧米化や社会環境の変化によるストレスなどの増加に伴い、医療用としての乳酸菌の摂取が推奨されるようになり、ヨーグルトや健康飲料中の乳酸菌に関する保健効果の報告が増加している。特に現代女性において便秘などによる体調の不調を訴える人は多く、腸内環境の改善は今後ますます重要になってくると予想される。

このような腸内環境を改善する方法として最近脚光を浴びているのが、先にも述べたが乳酸菌をはじめとする生体に有益な働きをもたらす微生物を積極的に利用しようとするプロバイオティクスの概念なのである。ところが、こうしたプロバイオティクス素材を用いる場合、生体が持つ微生物の侵入に対する防御機構をいかに回避させるかといった問題がある。微生物にとって最初の関門になるのが胃である。空腹時の胃の内容は、胃酸によってpH2程度に保たれており、ほとんどの微生物はここで死滅する。たとえ胃を無事に通過したとしても、さらに

*著者紹介 (代表) 花王(株) 生物科学研究所 (主任研究員) 〒321-3497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606
TEL. 0285-68-7514 FAX. 0285-68-7547 E-mail: ara.katsutoshi@kao.co.jp

小腸内において高い殺菌作用を有する胆汁酸が分泌され、生体に侵入した微生物のほとんどはこの段階で死滅する。乳酸菌の保健効果を効率良く大腸内で発現させるためには、用いた乳酸菌がこうした障壁を乗り越えて無事腸管に到達させる技術の開発が重要なのである。

こうした問題点を解決する方策として、一般に胃酸や胆汁酸に対して耐性を有する乳酸菌の開発などが考案されている。我々は、有孢子乳酸菌を孢子の状態で摂取することで天然のカプセルとして胃酸や胆汁酸の影響を受けずに大腸に容易に到達させ得ると考えた。そこで、人工胃液 (pH2) および人工腸液を用いて有孢子乳酸菌の耐性能を調べたところ、孢子の状態であれば3時間処理においてもほとんど影響を受けないことが明らかとなった。また、有孢子乳酸菌を健康人に1日 1×10^8 個摂取させたところ、便中の有孢子乳酸菌の増加および糞便 pH の低下が認められたことから、大腸内で孢子が発芽して腸内環境を改善していることが確認できた。

さらに、健康成人を対象として有孢子乳酸菌の摂取による便性の改善効果を調べたところ、排便回数、便性状、便臭などが有意に改善され、特に便秘傾向の被験者に対する改善効果が非常に高かった。便性の改善に伴い、糞便中の腐敗物質 (アンモニア、*p*-クレゾール、インドール) が有意に減少し、またトリプトファナーゼおよび β -グルクロニダーゼの活性も有意に低下していた。腸内細菌叢の変化に関しても評価を行ったが、有孢子乳酸菌を摂取することで *Bifidobacterium* 属細菌が有意に増加した (Fig. 1)。また、腐敗菌である *Clostridium perfringens* が有意に減少し、日和見感染菌である *Bacteroides* 属細菌も減少傾向が認められた (Fig. 1)。飯野らも有孢子乳酸菌の健康人女性に対する便性改善効果および腸内菌叢の評価を行っており、高い腸内環境改善効果を有することを報告している。^{5,6)} 特に便臭の低減効果を報告しており、この要因として腸内環境改善による老廃物の便中への排出が関係していると推察している。こうしたことから、有孢子乳酸菌が腸内環境を正常な状態に回復させる効果の高い素材であることが改めて明らかとなった。

2-2 有孢子乳酸菌による皮膚質改善効果^{7,8)} 旧来より便秘の状態が続くと腸内環境の悪化に伴い皮膚性状が悪化するとともに、吹き出物などの増加を引き起こすことが報告されているが、そのメカニズムに関しては未だ報告されていない。我々は健康人女性における便秘と肌質悪化との因果関係を調査するとともに、腸内環境悪化により引き起こされた肌質の悪化に対する有孢子乳酸菌摂取による改善効果に関して評価を行った。健康な女性

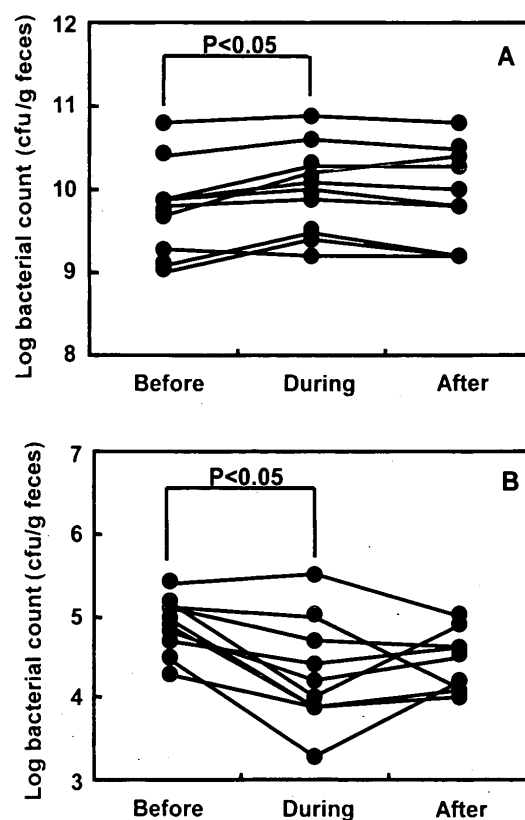


Fig. 1. Changes in the predominant intestinal microflora of healthy volunteers upon intake of *B. coagulans* SANK 70258 at 1×10^8 cfu/d.⁷⁾ A, *Bifidobacteria*; B, *Clostridium perfringens*.

112名における一週間あたりの排便回数と皮膚性状 (全顔における皮疹、紅斑、落屑の数を指標) との関係について調査を行った。なお本試験における被験者の選定はヘルシンキ宣言の精神にのっとり、趣旨および試験内容に関して事前に十分説明し、最終的に同意を得られた健康人を対象とした。その結果、毎日排便がある群に比べて一週間に4回以下しか排便がない群において有意に吹き出物が増加していることが明らかとなった。そこで、特に便秘傾向の女性23名に対し有孢子乳酸菌を1日 1×10^8 個摂取させ、2週間および4週間後の肌の状態およびお腹の調子に関して観察を行った。その結果、有孢子乳酸菌を摂取することで便秘が軽減され、それに伴い丘疹が減少することが明らかとなった (Fig. 2)。さらに、高タンパク脂肪食で2週間飼育したWistar系ラット (8週齢の雄) を用いて、有孢子乳酸菌の有無による腸内環境および皮膚性状の変化を調べた。その結果、高タンパク脂肪食で飼育することで腸内環境 (便性状および腸内菌叢) は有意に悪化するが、有孢子乳酸菌を同時に摂取させることで、改善されることが明らかとなった。

また、通常食および高タンパク食で2週間飼育したWBN/ILA-HTヘアレスラット (平均体重: 250 g) の8

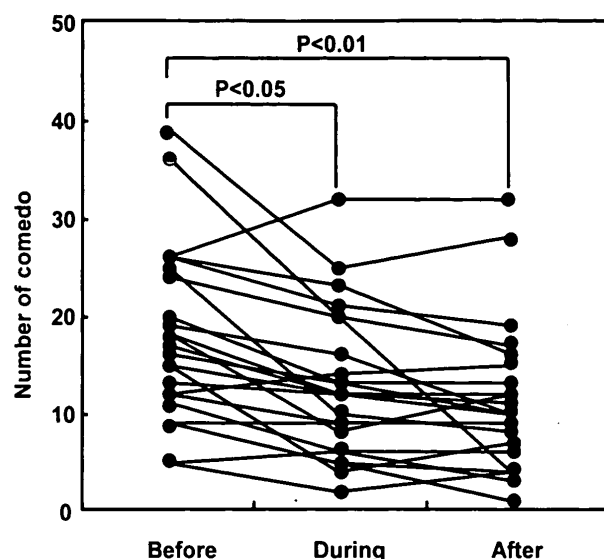


Fig. 2. Effect of spore-forming lactic acid bacterium intake on dermal characteristics.⁷⁾

週齢の雄に対しUV-B (0.5MEDの条件) 照射により皮膚表面を感作し、急性皮膚反応によるUV紅斑の観察を行った。また試験群としては、同条件にて飼育したヘアレスラットに有胞子乳酸菌を1日 1×10^5 個ゾンデを用いて投与した。その結果、UV-Bで感作することで高タンパク食により飼育したグループにおいて発赤および丘疹の増加を認めたが、*B. coagulans*投与群において改善傾向が認められた。通常食を摂取させた群ではUV-Bによる発赤および丘疹の増加は認められなかったことから、高タンパク食により腸内環境が悪化したことで皮膚に対する憎悪因子が増加し、それに起因して皮膚の紫外線に対する感受性が向上したが、*B. coagulans*の投与により腸内環境が改善されることにより改善されたものと予想した。

3. 今後の展望と課題

これまでに述べてきたように、腸内環境の悪化した状態（便秘など）が続くことで腸内における*C. perfringens*をはじめとする腐敗菌が増加し、それに伴い腸内腐敗物質も増加した。また、こうした腸内環境の悪化は皮膚の紫外線に対する感受性を亢進させたが、腸内環境改善素材の摂取により改善した。こうした二つの事実から、我々は腸内で生成した腐敗物質の一部が腸管から吸収され、

血中を介して全身に運ばれていく過程において、皮膚組織下にもその一部が運ばれ、紫外線に対する感受性を亢進させたものと予想した。今後、腸管から皮膚組織への腐敗物質の移行に関する研究などを通じて、腸内環境改善が健康や美容を維持する上で非常に重要な因子あることを解明していきたいと考えている。

また、こうした高い機能性を有する有胞子乳酸菌が発酵スターターとして使用できれば、新しいタイプの発酵製品を創造することも可能であろう。我々は、優れた機能性食品である豆乳を*B. coagulans*をスターターとして発酵することで、本株が持つβ-ガラクトシダーゼの作用により豆乳に含まれるイソフラボン配糖体（ゲニスチンおよびダイゼイン）がアグリコンに分解されることを明らかにしている。この作用によって、イソフラボン化合物の腸管からの吸収が向上し、イソフラボンの持つ抗癌活性などの機能性が発揮されやすくなるものと期待される。しかし、一方で豆乳ヨーグルトのスターターとして単独で*B. coagulans*を加えて発酵した場合、ヨーグルトとしての必要な硬度が得られないとか、褐変によるヨーグルト生地着色、不快な香気成分や不快味成分の発生といった課題もある。

こうした課題を解決していくことで、乳酸菌としての保健効果と納豆菌のような*Bacillus*属細菌としての保健効果を併せ持った他に類を見ないユニークな有胞子乳酸菌をうまく生活の中に取り込み、健やかな生活習慣を創造するプロバイオティクス素材としての利用が期待される。

文 献

- 1) 中山大樹, 坂口謹一郎: 農化, **23**, 513 (1950).
- 2) 北原覚雄: 農化, **16**, 819 (1940).
- 3) 真下啓明ら: 新薬と臨床, **13**, 9 (1964).
- 4) 中山大樹: 食品開発, **2**, 25 (1966).
- 5) 飯野久和ら: *Prog. Med.*, **17**, 17 (1997).
- 6) 飯野久和ら: *Prog. Med.*, **17**, 21 (1997).
- 7) Ara, K. et al.: *Microbial Ecology in Health and Disease*, **14**, 4 (2002).
- 8) 荒 勝俊, 川合修次: 日本生物工学会大会講演要旨集, p. 51 (2001).
- 9) 光岡知足編: 腸内フローラの生態と役割, p. 2, 学会出版センター (1990).