

シンポジウムⅡ「未病ファーマシー」●1

未病治療における乳酸菌の有用性

只野 武	大河原雄一	角 朝希	住谷 夏紀
菅野 秀一	石川 正明	青木香代子	得津 嘉男
室井 真人	石田理津子	相坂麻紗子	岩佐 広行

日本未病システム学会

シンポジウムⅡ「未病ファーマシー」• 1

未病治療における乳酸菌の有用性

只野 武^{1,2)} 大河原雄一³⁾
 菅野 秀一⁴⁾ 石川 正明⁴⁾
 室井 真人⁵⁾ 石田理津子⁵⁾

角 朝希⁴⁾ 住谷 夏紀¹⁾
 青木香代子⁵⁾ 得津 嘉男⁵⁾
 相坂麻紗子⁶⁾ 岩佐 広行⁷⁾

1. 緒論

未病の初期段階における治療対策としては運動療法、栄養指導、特定栄養食品、栄養機能性食品およびいわゆる健康食品のようなサプリメントが有用である。

予防医学の観点から未病治療について考えた場合、免疫力の維持が最も重要であり、その担い手として乳酸菌が挙げられる。現在、乳酸菌に関しては医療現場においてほとんど治療補助の対象とされていない。また、乳酸菌の有用性を裏づけるための腸機能に及ぼすメカニズムについても関心が示されていない。その背景としてほかのサプリメントと比較して科学的根拠を示すデータが極めて少ない。それは、明確にすることが難解であるといえる。例えば、腸機能に対する乳酸菌の有効性を、特に *in vivo* で検証することが困難である。

本稿では免疫機能の中核である腸機能および乳酸菌の役割、特に、免疫賦活効果について紹介する。

2. 腸機能と乳酸菌の役割

腸機能と免疫との関わり合いは小腸におけるバイエル板と小腸下部から大腸にかけて存在する腸内フローラが知られている。ヒトの細胞は50~60兆個であるのに対し、腸内細菌は100兆個存在し、約300種類が一塊となり群生しているが、この集団を叢と呼び、腸内に棲みついた腸内細菌の様子が草花と同じように種類別に群がっているので腸内細菌叢あるいは腸内フローラ(フローラとはお

花畠という意味)と呼ばれている。その分布は回腸から大腸に集中し、善玉菌、悪玉菌、日和見菌に分類されている。健常者の腸内フローラにおける善玉菌と悪玉菌のバランスは約9:1(善玉菌優勢の状態)である。善玉菌優勢のときは有機酸が产生され、腸内は酸性状態で便の色は黄金色となり、便臭はほとんどない。一方、悪玉菌が優勢のときはアルカリ性状態で便は黒っぽい茶色となり、硫化水素やアンモニアを多量に含むため悪臭となる。すなわち、善玉菌は炭水化物を分解して乳酸、プロピオン酸、酪酸などを生成し、腸内のpHを低下させ、病原菌の繁殖を抑え、異常発酵、腐敗の防止や常在菌の小腸内濃度の上昇を防ぐ。さらに、善玉菌はビタミンB群やビオチンを生成し、肌荒れを防御したり、食物の消化吸収を促進し、また、悪玉菌の増殖を抑える。ただし、加齢とともに腸内フローラは減衰し、悪玉菌は増殖するので免疫機能は低下し、その結果、自己と細菌などの異物を認識できなくなり、マクロファージが細菌やガン細胞などに対する抗原を破壊する力が低下していくので、ガンに罹患しやすくなる。したがって、高齢者は抗体量が減少していくので免疫力が低下し、肺炎やインフルエンザにかかりやすくなり、死亡率が高くなる¹⁾。ところが、最近では若いヒトでもストレス、食生活パターンの乱れ(高脂肪食、高タンパク食、低纖維食)などにより悪玉菌優勢の腸内環境となるので腸機能の老化が目立ってきている。現在、アトピー、アレルギーおよびメタボリックシンドromeの低年齢化が目立つのもそのためかもしれ

1) 東北薬科大学薬理学教室 2) 株式会社モロオ 3) 東北薬科大学保健管理センター 4) 東北薬科大学薬物治療学教室 5) 科研ファルマ株式会社 6) かねろく製薬株式会社 7) 日本ベルム株式会社

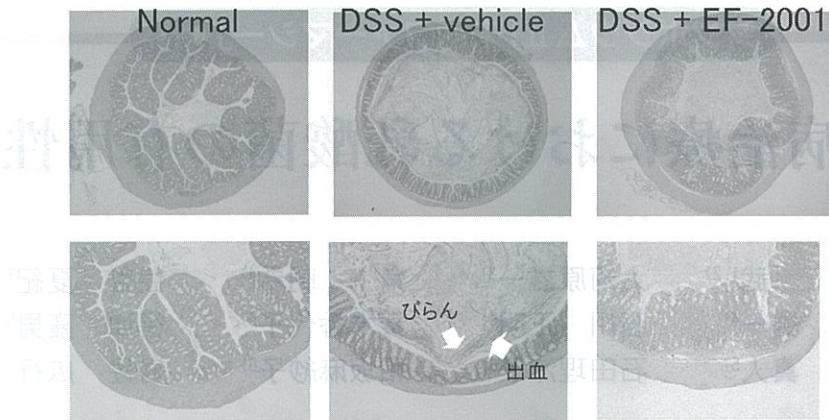


図1 デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘発性潰瘍性大腸炎に対するEF-2001(250 mg/kg)投与の大腸粘膜組織に及ぼす影響

ない。

腸管機能におけるもう1つの免疫機能を司っている重要ななものにパイエル板がある。

パイエル板は小腸内のM細胞に存在し、パイエル板やその周辺細胞には全免疫細胞の60~70%存在する。細菌はM細胞に腸管内腔側からエンドサイトーシスによって取込まれ、パイエル板内の免疫担当細胞であるT細胞やB細胞に抗原情報を伝達する。次に抗原情報が提示され、活性化された粘膜免疫担当細胞群は腸管固有層にホーミングしてIL-5, IL-6を産生し、形質細胞に分化した後、IgA抗体が分泌されて免疫応答により細菌排除が行われる。一部のB細胞は毛細リンパ管に入り、腸管リンパ節から血管内に取込まれて、内皮静脈の内腔に発現する接着分子と接着する。一方、血管外に出て腸管粘膜に再分布した後、トランスサイトーシスにより、IgAを腸管粘膜外に輸送し、免疫応答を起こす。

未病治療には腸内フローラとパイエル板の働きを活発にさせることができが免疫力を向上させるので、そのために乳酸菌の摂取が有用となっている。乳酸菌はプロバイオティクス、プレバイオティクス、バイオジェニックスに分類されている。その中でプロバイオティクスが最も知名度が高く、その名称は抗生物質のアンチバイオティクスに対比する言葉で共生を意味する。それは生きた菌で腸内フローラに付着して腸内環境を改善する。ところが、ビフィズス菌などのプロバイオティクスは摂取後、胃酸でほとんど分解され、その残余が腸に運ばれても腸内フローラにはほとんど定着せず、通過菌として排除される。プレバイオティクスにはオリゴ糖や食物繊維があり、善

玉菌を増やす働きがある。つまり、善玉菌の餌となる。バイオジェネックスはあまり知られていない菌でエンテロコッカス・フェカリス菌などがある。この菌を加熱処理し、細胞壁の有効成分を抽出した菌(EF-2001)は腸自体の状態に関係なく、腸内環境を確実に改善させる。EF-2001はパイエル板から取込まれ、免疫力を高める働きや腸内フローラに付着²⁾して善玉菌を増やす。乳酸菌の免疫賦活作用は次のような動物実験結果から明らかにされている。抗腫瘍薬のシクロホスファミドをマウスに投与して腸内細菌をほとんど排除した状態で真菌あるいは緑膿菌などの日和見菌に感染させると全例死亡するが、あらかじめEF-2001を1週間投与後、それらの日和見菌に感染させた場合、20%が生存し³⁾、死亡例の生存日数を延長させる。このようにEF-2001は免疫賦活効果を高めることにより抗腫瘍薬の細菌感染から防御することが明らかにされている³⁻⁵⁾。また、われわれの実験において、マウスにデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)(3%)を7日間投与すると、腸管内に“びらん”や出血とともに大腸の長さが短縮され⁶⁾、潰瘍性大腸炎様のモデルが作成できる。DSS処理(2週間)の2週間前よりEF-2001(250 mg/kg)を3週間経口投与した場合、下痢の抑制、大腸萎縮の改善、大腸粘膜組織の“びらん”や出血(図1)の消失などが認められた。そのメカニズムとして各種のサイトカインを測定した結果、IL-2, IL-8, TNF- α およびIL-17AはDSSによる炎症時に増加するが、EF-2001投与によりそれらのサイトカインの産生は正常レベルまで抑制された。このようにEF-2001は炎症性サイトカインの産生を抑制することにより潰瘍性大腸炎に効果を現すこと

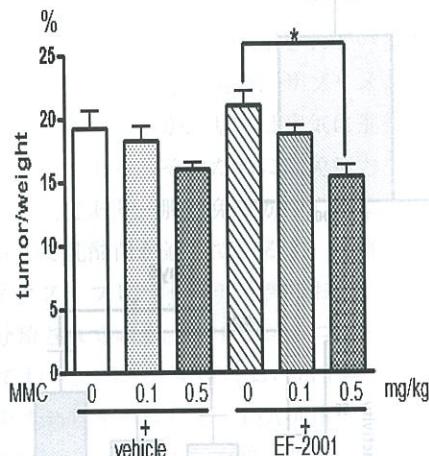
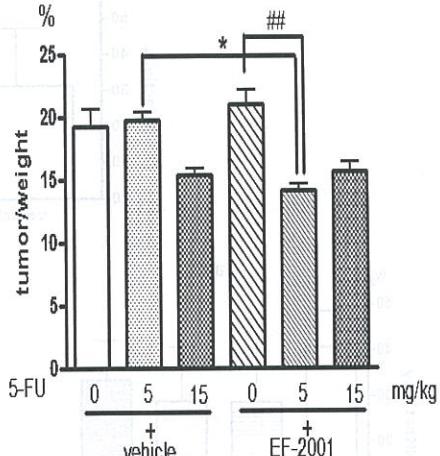
MMC**5-FU**

図2 マウス肉腫細胞下部Sarcoma-180移植後、マイトマイシンC(MMC)および5-フルオロウラシル(FU)とEF-2001(250 mg/kg)との併用投与による腫瘍重量に及ぼす影響

**: p<0.01, v.s. 生理食塩液投与群(MMC), 5-FU 5 mg/kg投与群

が示唆された。一方、われわれはEF-2001の免疫賦活効果について検討するために、マウスの右下肢にSalcoma-180を移植し、抗ガン薬を移植1日後より5日間投与し、抗ガン薬投与と同日よりEF-2001を13日間連続投与した。用いた抗ガン薬はマイトマイシンC(MMC)と5-フルオロウラシル(5-FU)である。EF-2001(200 mg/kg)はMMCと併用した場合、腫瘍重量および生存日数に対しては増強効果は認められなかった。しかし、5-FU(5 mg/kg)との併用投与では腫瘍重量の減少(図2)や生存日数の延長が認められ、そのメカニズムを探る目的で脾臓を採取し、NK細胞を測定した。その結果、NK細胞の増加が認められ(図3)、その増強効果はNK細胞の活性上昇に起因することが示唆された。さらに、Concanavarin A誘発性肝炎モデルマウスは上昇したALTおよびASTが、EF-2001の1,000 mg/kg単回経口投与により抑えられた。したがって、EF-2001は肝機能改善効果を有していることが認められた。

さらに、臨床成績において、温熱療法治療中のガン患者にEF-2001 1 gを1日4回4週間摂取させたとき、温熱照射の中止率が低下し、白血球減少率を抑え、X線画像診断結果において、食道ガン、直腸ガン、肝臓ガン、肺ガンおよび鼻腔ガンなどの病巣は明らかにEF-2001を併用した方が縮小された。また、放射線治療中、食欲不振、胃の不快感、排尿の困難度、不安感、治療への抵抗

感などの頻度は高くなるが、EF-2001の摂取中はそれらのQOLの低下は軽減されたので、EF-2001は放射線治療中、QOLを正常に保つことができる。

3. 痘学的検討

科研製薬株会社で20～60歳代の健常人の男女115名を選び、1包中にEF-2001が150 mg/kg(菌体1兆個含有)、オリゴ糖135 mg、パントテン酸Ca 64 mgの混合食品(ベルムア150)を、1日朝と夕の2回摂取後、1カ月目と3カ月目に有効性の体感17項目について調査し、乳酸菌の健康維持に対する回答を得た。その結果、風邪に対して全くかからなくなったのは1カ月目と3カ月目でともに11%，以前ほどかからなくなったのは1カ月目で13%，3カ月目で23%，便通に対して改善されたのは1カ月目で45%，3カ月目で41%，便臭に対してほとんど臭わなくなったのは1カ月目で15%，3カ月目で14%，少し臭う程度が1カ月目で21%，3カ月目で14%，便の回数は1日2～3回が1カ月目で30%，3カ月目で26%，1日1回が1カ月目で52%，3カ月目で44%，メタボリックリックシンドロームに対して体重が減少したが1カ月目で5%，3カ月目で9%，ウエストの減少したのは1カ月目で5%，3カ月目で6%，下痢の頻度の低下は1カ月目で14%，3カ月目で9%，抗疲労効果がみられたのは1カ月目で9%，3カ月目で11%，肌荒れが改善され

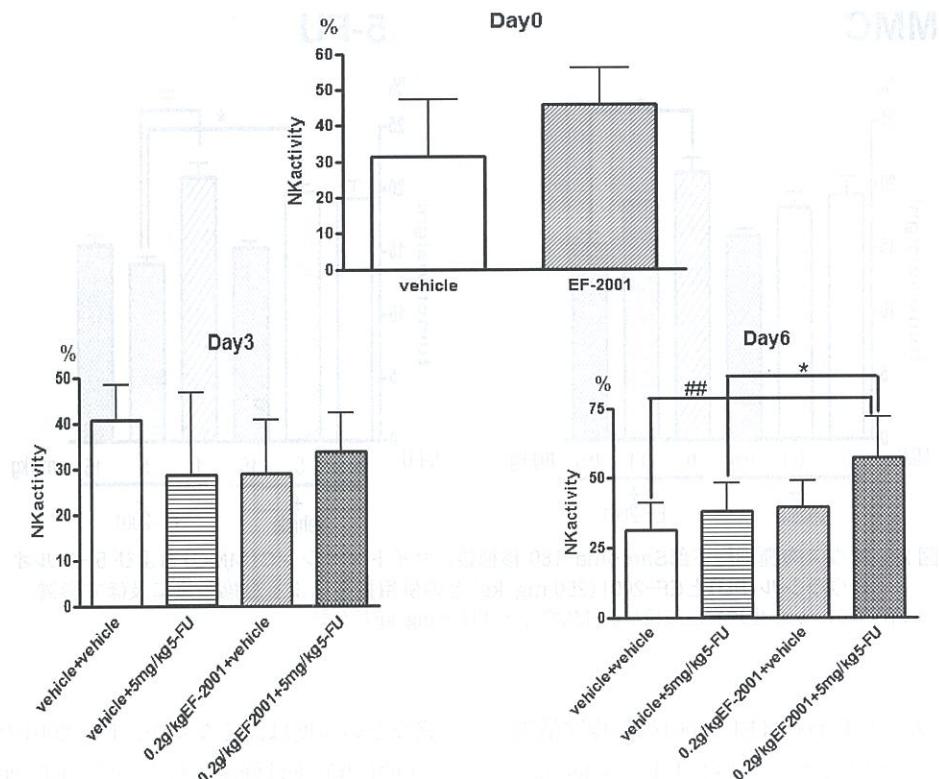


図3 マウス肉腫細胞下部Sarcoma-180移植後、5-フロオロウラシル(FU)とEF-2001(200 mg/kg)との併用投与によるNK細胞活性に及ぼす影響

* : p<0.01, v.s. 生理食塩液+5-FU 5 mg/kg投与群

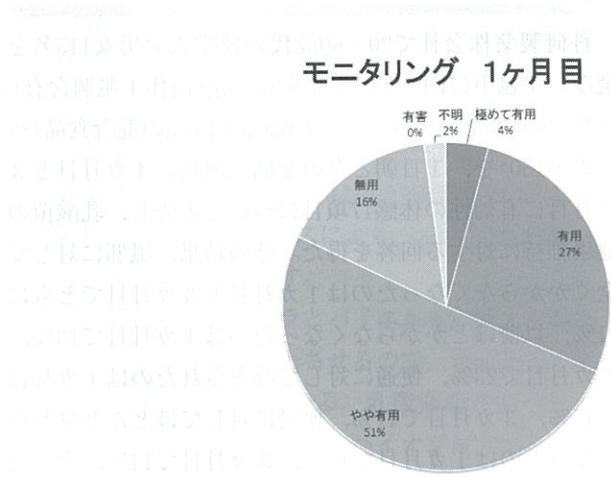


図4 ベルムア150(EF-2001, パントテン酸Ca, オリゴ糖)を健常者の健康維持に対する効果

たのは1カ月目で11%, 3カ月目で10%, 睡眠が改善されたのは1カ月目で17%, 3カ月目で13%であった。総合的に有用との回答は1カ月目で27%, 3カ月目で29%, やや有用の回答は1カ月目で51%, 3カ月目で54%であった(図4)。これらのことからEF-2001含有ベルムア

150は勤労者の健康維持に適した食品であると思われる。さらに、風邪にかかりにくくなった結果から免疫力の向上、便臭や便の回数の結果から、善玉菌を増やし、腸内環境を整え、蠕動運動を亢進することにより、胃腸障害や肌荒れを改善することが示唆された。

4. 結語

S • L • 一 ペ ブ

未病治療において、自立支援で最も通用されているのがサプリメントの摂取である。その場合、サプリメントの選択基準が極めて困難であるが、基本は病気に進行させないようにすることである。そのためには免疫力を低下させないことが必要であり、腸管免疫が中心となる。そのサプリメントとして乳酸菌が適しているが、乳酸菌にはプロバイオティクス、プレバイオティクスおよびバイオジェニクスが分類されている。バイオジェニクスが免疫力向上に優れており、バイエル板におけるT細胞やB細胞などの免疫担当細胞を活性化してIgA抗体を産生する。さらに、腸内フローラに付着した後、腸内を酸性状態にすることにより、細菌の繁殖を抑えることができる。バイオジェニクスのエンテロコッカス・フェカリス菌の抽出活性成分であるEF-2001はマウスの潰瘍性大腸炎を改善する効果を示し、そのメカニズムはIL-2、IL-8などの炎症性サイトカインを正常に回復させることに起因する。腫瘍マウスに5-FUとEF-2001を併用投与すると腫瘍の縮小と生存日数を延長させ、それはNK細胞の活性上昇に起因する。EF-2001はConkanavarin A誘発性肝炎モデルマウスのASTやALTの誘導を抑え、肝機能改善効果

を示した。これらの動物実験による腸管免疫力向上は臨床成績にも反映した。温熱照射および放射線治療中のがん患者で病巣の縮小効果を増強し、食欲不振、吐き気などのQOL低下を抑制した。健常者に対する疫学的調査結果ではEF-2001とパントテン酸Caおよびオリゴ糖を含有したペルムア150が風邪にかかりにくくなった人の頻度が高かったが、それは便臭や便の回数が改善されたことから腸管免疫力の向上を反映したものと推察される。

文 献

- 1) 下橋博隆：微生物と人間。pp.87-103, トキワメディアサービス、東京, 2006.
- 2) Satonaka, K., Ohashi, K., Noumi, T. et al.: Prophylactic effect of *Enterococcus faecalis* FK-23 preparation on experimental candidiasis in mice. Microbiol. Immunol. 40 : 217-222, 1996.
- 3) 大橋一智、里中勝人、山本哲郎ほか：*Enterococcus faecalis* FK-23株加熱死菌体のマウス同系腫瘍に対する抗腫瘍効果。薬学誌 113 : 396-399, 1992.
- 4) 大橋一智、上田浩史、山崎正利ほか：*Enterococcus faecalis* (FK-23株) 加熱死菌体のbiological response modifier活性。薬学誌 112 : 919-925, 1992.
- 5) 鈴木郁功、梅川美佳子、高木康之ほか：乳酸産生菌*Enterococcus faecalis* EF-2001加熱死菌体由来水溶性抽出物の抗腫瘍効果。医学と生物学 143 : 113-118, 2001.