日本調理科学会誌　Vol. 46，No. 2，129～133（2013）〔講座〕

乳酸菌の生理機能とその要因

上西寛司*　瀬戸泰幸*
Hiroshi Uenishi　Yasuyuki Seto

1.　はじめに

乳酸菌は古くから様々な発酵食品の製造に利用されており，食品の加工，調味，貯蔵のために重要な役割を果たしてきた。一方で，20世紀初頭にフランス・パスツール研究所のMetchnikoffが，「発酵乳を常食している地域の人々の寿命は長く，これは発酵乳中の乳酸菌が腸内に定着し，有害菌による腐敗物質を抑えて老化を遅らせるためである」と考え，ヨーグルトによる「不老長寿説」を唱えたことから，乳酸菌の健康機能が注目されることとなった。一般的なヨーグルトの乳酸菌は胃酸などで死滅することがわかり，不老長寿説は一度下火となったが，近年の研究の発展により，生菌のみならず死菌や代謝産物も含めた乳酸菌の生体調節機能が明らかとなりつつある。本稿では，これまでに報告されている乳酸菌の生理機能とその要因について，概要を解説する。なお，本稿ではビフィズス菌も広義の乳酸菌とし，まとめて乳酸菌と称する。

2.　プロバイオティクスとバイオジェニクス

乳酸菌に期待される効果として，①生菌として腸管内に留まり，有用物質産生や腸内細菌叢へ作用することによる効果（プロバイオティクス）と，②菌体成分または代謝産物が直接的に生体へ作用する効果（バイオジェニクス）が考えられる（図1）。以下，各々について解説する。

1)　プロバイオティクスとしての乳酸菌

Metchnikoffは生きた乳酸菌の摂取が寿命の延長に有用であるとしたが，後にFullerがこのような微生物を「プロバイオティクス」と命名し，「腸内菌叢のバランスを改善することにより宿主に有用な保健効果をもたらす生きた微生物」と定義した[1)]。その後，菌体が腸内菌叢を介さずに直接宿主に作用することも知られるようになり，2002年にはFAO/WHOのワーキンググループによって「適量を摂取した際に宿主に有用な作用を示す生きた微生物」という定義が採用された[2)]。

プロバイオティクスは生菌であるため，摂食後腸管に生きて到達し，長く留まることでその生理機能を最大に発揮することができる。そのための特性として，①胃酸耐性，②胆汁酸耐性，③粘液・腸管細胞またはその両者に対する付着性，などが必要とされる。元々ヒト腸管に常在するタイプの乳酸菌にはそれらの性質を保持しているものが多く，*Lactobacillus*属や*Bifidobacterium*属の菌種がプロバイオティクスとして主に活用されている（表1）。例えば，ヒト腸管由来の*Lactobacillus*（以下*Lb.*）*gasseri* SBT2055株について，10^{11} cfu（colony forming unit）を含む菌体粉末を1週間摂取した場合，摂取終了後90日が経過したヒト糞便からも10^3～10^4cfu/gの菌数が検出される例が認められ，当菌株がヒト腸管内に長期間留まることが示されている[3)]（図2）。一方で，植物素材から多く分離される*Lb. plantarum*等の一部の乳酸菌についても消化液耐性があることがわかり，現在これらの菌株もプロバイオティクスとして利用されている。

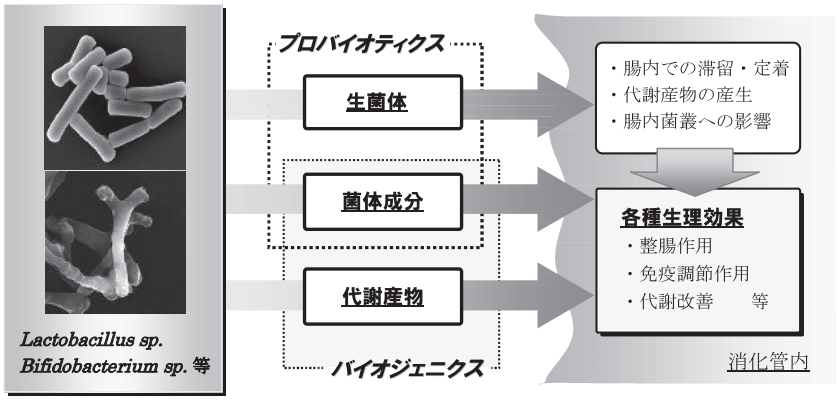

図1.　乳酸菌の機能性成分とその作用

*　雪印メグミルク（株）ミルクサイエンス研究所
（Megmilk Snow Brand Co., Ltd. Milk Science Research Institute）

表 1.　プロバイオティクスとして使用される代表的な乳酸菌

Lactobacillus	*Bifidobacterium*
acidophilus	*adolescentis*
brevis	*animalis*
casei	*bifidum*
fermentum	*brevis*
gasseri	*infantis*
paracasei	*lactis*
plantarum	*longum*
reuteri	*thermophilum*
rhamnosus	*Enterococcus*
Streptococcus	*faecalis*
salivarius	*faecium*

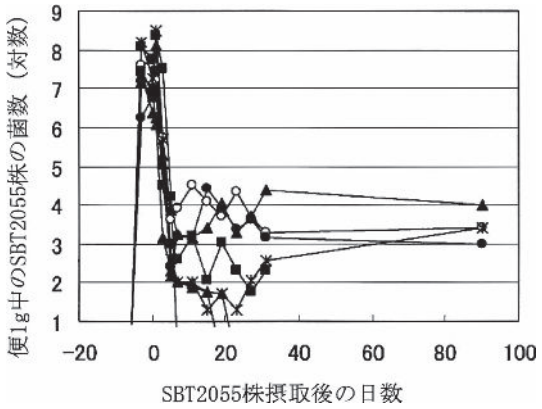

図 2.　*Lb. gasseri* SBT2055 株を 1 週間摂取後 90 日後までの糞便中の SBT2055 株菌数

2）　バイオジェニクスとしての乳酸菌

プロバイオティクスが生きた菌体を有効成分とする一方で，発酵乳・乳酸菌の効用の一部は生菌を含まなくても有効性を示すことが明らかになってきた。そのような機能性物質に対し，1998 年に光岡は新たな定義として「バイオジェニクス」を提唱した[4]。バイオジェニクスとは「腸内フローラを介することなく，直接，免疫賦活，コレステロール低下作用，血圧降下作用，造血作用などの生体調節・生体防御・疾病予防回復・老化制御等の生体に働く食品成分」と広く定義付けられている。殺菌された乳酸菌や乳酸菌の菌体成分，代謝産物はこのバイオジェニクスと位置付けられる。バイオジェニクスは生菌ではないため，食品として摂取する場合に菌の消化管での高い生残性は必要ないが，作用物質自体の胃酸安定性などを考慮する必要がある。

なお，プロバイオティクスとバイオジェニクスはそれぞれ個別に定義されているので，前者が生菌による作用を含むこと以外の厳密な区別があるわけではない。生菌の代謝産物が腸管内で作用する場合は，プロバイオティクスともバイオジェニクスとも捉えることができる。

3.　乳酸菌の機能性に関わる因子

乳酸菌には様々な生理機能が知られているが，その機能性に関わる因子が明確になっているものは少ないのが現状である。現在までに生理機能との関連が示されている代表的な菌体成分および代謝産物について以下に解説するが，詳細については成書[6] 等を参照していただきたい。

1）　菌体成分

乳酸菌の表層は図 3 のような構造を形成しており，多様な成分が存在する。細胞膜の外側に，糖とアミノ酸が網目状に結合した厚いペプチドグリカン層（PG）をもち，これに菌体外多糖（EPS），リポテイコ酸（LTA）や表層タンパク質（CSP）などが結合または挿入された状態で保持されている。近年，腸管上皮や腸管付属リンパ組織がそれらの菌体成分を特異的に認識し，免疫調節作用を示すことが明らかとなってきた[5]。表層成分や菌体内の特定の DNA 断片（CpG モチーフ）などを，細胞側の特異的なレセプター（Toll 様レセプターなど）が認識し，免疫応答反応が開始されることが報告されている。しかしながら，各成分の認識には複数のレセプターの関与が示唆されているほか，認識後にどのようなシグナル伝達が生じて免疫調節に至るのかなど未だ不明な点も多く，今後の研究が期待される。

また，菌体外多糖（EPS）は，糖やその誘導体から構成される繰り返し構造や分岐構造を持つ高分子多糖ポリマーからなり，中性のものやリン酸基等が付加された酸性多糖などがあるが，免疫調節作用以外にもコレステロール低下効果，感染防御作用などを示すことが報告されている。

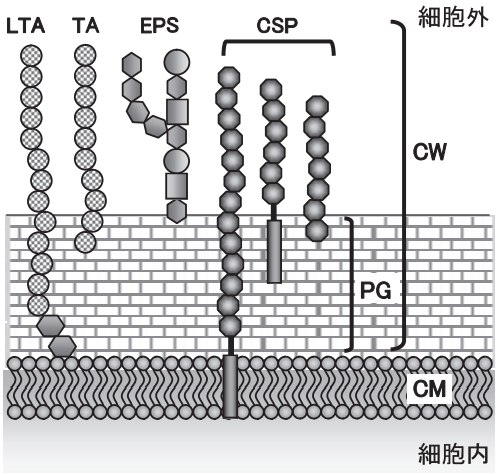

図 3.　乳酸菌の菌体表層成分

LTA：リポテイコ酸，TA：テイコ酸，EPS：菌体外多糖，CSP：表層タンパク質，PG：ペプチドグリカン，CW：細胞壁，CM：細胞膜

2）　代謝産物

乳酸菌は生育時に多様な代謝産物を産生するが，その中に機能性を有する有用物質が含まれている。その代表的な成分を表 2 に示す。乳酸以外は一部の乳酸菌が産生する成

表 2. 乳酸菌が産生する主な機能性物質

代謝産物	生理機能
乳酸，有機酸	有害菌抑制・排除
バクテリオシン	有害菌抑制・排除
ロイテリン	有害菌抑制・排除
ラクトトリペプチド	血圧降下
γ-アミノ酪酸	血圧降下・ストレス軽減
共役リノール酸	抗腫瘍・脂質代謝改善
ビタミン類	栄養補助

分であり，菌種や菌株によって産生の有無，産生能が異なるほか，培養条件によっても産生量は左右される。

抗菌性があり，有害菌を抑制・排除する成分として，有機酸，バクテリオシン，ロイテリン等が挙げられる。糖の発酵により産生する乳酸，酢酸などの有機酸は，腸内 pH を低下させることにより，一部の有害菌の生育を抑制する。バクテリオシンは細菌が産生する抗菌性のポリペプチドの総称であり，主に産生菌の近縁の菌種に抗菌作用を示すほか，一部の病原性菌に対しても抗菌作用を示す。分子内に架橋構造や異常アミノ酸を含むものもあり，細菌の細胞膜に穴を開けることにより殺菌的に働く。ロイテリン（3-ヒドロキシプロピオンアルデヒド）は *Lb. reuteri* がグリセロールを基質として産生し，細菌，カビ，酵母，ウィルスなど広い抗菌スペクトルを示す。通常，バクテリオシンは近縁種に最も強く作用するが，ロイテリンは近縁種よりも *Clostridium difficile* などの腸内有害菌に対して強い抗菌性を示すという特徴がある。

Lb. helveticus は乳酸菌の中でも菌体外プロテアーゼ活性が高いことが知られ，乳タンパク質を分解して多様なペプチド成分を産生する。それらの中で，ラクトトリペプチド（Val-Pro-Pro，Ile-Pro-Pro）は血中で強い昇圧作用を有するアンジオテンシン変換酵素（ACE）の活性を阻害することにより，血圧降下作用を示す。

Lactococcus lactis や *Lb. brevis* など一部の乳酸菌は，グルタミン酸を脱炭酸することで γ-アミノ酪酸（GABA）を産生する。GABA の薬理学的作用としては，血圧降下作用や脳代謝促進作用，ストレス抑制効果，記憶学習促進作用などが報告されている。また，一部の乳酸菌は遊離リノレン酸を代謝し，抗腫瘍効果や脂質代謝改善効果が報告されている共役リノール酸（CLA）を産生する。

Bifidobacterium 属はビタミン B_1，B_2，B_6，B_{12}，葉酸，ニコチン酸，ビオチンなどのビタミン類を，*Lactococcus lactis* や *Enterococcus faecalis* 等はビタミン K を合成する。

4. 報告されている乳酸菌の主な生理機能

これまでに報告のある乳酸菌の主な生理機能を表 3 に示す。以下，各機能について簡潔に解説するが，成書[6,7] により詳細に記載されているので興味ある方は参照していただきたい。なお，前節のように，乳酸菌には多種多様な菌体成分や代謝物が含まれるため，報告されている機能の中には作用機序が明確でないものも多く含まれている。

表 3. 報告されている乳酸菌の主な生理機能

整腸作用	・有害菌排除・腸内菌叢の正常化 ・便性の改善 ・栄養素の消化・吸収改善
感染防御	・腸管感染症の抑制（病原性菌） ・呼吸器系感染予防（インフルエンザ） ・ヘリコバクター・ピロリ感染症予防
血圧降下	・血管拡張，血圧上昇の抑制
免疫賦活	・自然免疫の増強 ・獲得免疫（IgA 抗体産生）の増強
免疫抑制	・炎症性腸疾患改善 ・アレルギー予防・症状改善（アトピー性皮膚炎，花粉症）
脂質代謝改善	・血中脂質低下（コレステロール排出） ・体脂肪の蓄積抑制
その他	・歯周病の予防・改善 ・過敏性腸症候群の制御 ・発ガンの抑制 ・ストレスの改善　　等

1） 整腸作用

Bifidobacterium 属や *Lactobacillus* 属の一部の菌種は健常人の腸内菌叢の構成菌種であり，これらプロバイオティクスの投与により，便秘や下痢の改善，腐敗物質の産生抑制などの整腸作用を示すことが古くから知られている。整腸作用の作用機序として，有機酸やバクテリオシン産生，栄養素取り込みの競合などにより有害菌を排除して腸内細菌叢を正常化すること，更に，有機酸等の刺激で腸管の蠕動運動が活発になることなどが言われている。また，乳糖・カルシウムの吸収改善，ビタミン合成など栄養吸収の面からの効果も期待される。

2） 感染防御

病原菌やウィルスは粘膜部位などから生体内に侵入し，感染症を引き起こす。ロタウィルスや毒素原生大腸菌，赤痢菌，大腸菌 O157：H7 などの病原性菌に起因する腸管感染症に対して，各種乳酸菌の投与による症状の緩和，病原菌の排除効果がヒトで確認されている。ピロリ菌（*Helicobacter pylori*）は胃・十二指腸潰瘍の原因菌として知られているが，プロバイオティクス（*Lb. acidophilus*, *Lb. johnsonii*, *Lb. gasseri*）の投与がピロリ菌の菌数や胃炎を抑制するといった報告がある。インフルエンザはインフルエンザウィルスにより発症する急性呼吸器感染症であるが，主に感染モデルマウスを用いたプロバイオティクスや発酵乳の投与試験により，インフルエンザによる死亡率の低下やウィルスの増殖抑制効果がみられている。

乳酸菌による感染防御の作用機序は，病原菌に対しては栄養分の競合，腸内 pH の低下，腸管への病原菌付着阻止，毒素受容体部位のブロック，抗菌性物質の産生，毒素の産生抑制，宿主の免疫賦活作用などが考えられ，インフルエ

ンザに対しては腸管免疫を介した呼吸器粘膜免疫の増強などが考えられる。

3）　血圧降下作用

乳酸菌の投与により，血圧降下作用が示されることが報告されている。前節で述べたように，*Lb. helveticus* がカゼインより生成するラクトトリペプチドが ACE を阻害することにより，血圧降下作用を示す。また，*Lactococcus lactis* などが産生する GABA は血圧が高めのヒトに対してのみ血圧降下作用を示し，これは摂取した GABA が末梢の交感神経の活動を抑制することによると推測されている。一方，*Lb. casei* の細胞壁多糖画分にも血圧降下作用があることが報告されている。

4）　免疫賦活

病原体やウィルスが口から侵入した際に最初の免疫バリアとなるのが，粘膜面に分泌されている IgA 抗体である。乳酸菌の摂取によって腸管内の IgA 量が上昇することが報告されている。作用機序として，乳酸菌の菌体成分が腸管の免疫応答器官であるパイエル板などに取り込まれ，免疫細胞によって異物として認識されることにより IgA 産生を誘導すると考えられているが，そのシグナル伝達機構はいくつかの仮説が提示されており，今後の課題となっている。また，ナチュラルキラー細胞（NK 細胞）はウィルス感染や腫瘍細胞からの防御において主要な役割を担っている免疫細胞であるが，一部の乳酸菌の摂取により NK 細胞の活性を向上することが，動物モデルやヒト試験で報告されている。

5）　免疫抑制

炎症性腸疾患（IBD）は潰瘍性大腸炎とクローン病に大別され，未だ原因が不明な疾患である。IBD モデルマウスが無菌状態では腸炎を発症しないことから，近年，腸内細菌が IBD 発症の一因と考えられるようになった。そこで，プロバイオティクス投与による IBD の治療が注目されており，潰瘍性大腸炎については，投与により症状が改善するなど有効性を示す報告がなされている。作用機序として，抗菌物質産生による有害菌の増殖抑制，腸上皮細胞への有害菌の付着阻止，上皮細胞・樹状細胞を介した炎症性サイトカイン産生の抑制などが考えられている。

近年増加している花粉症やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患は，環境が清潔になり幼児期からの微生物感作による免疫系への刺激が不十分なったことが要因である（衛生仮説）といった考えから，乳酸菌によるアレルギーの予防・治療の検討が行われ，その効果が報告されている。スギ花粉症患者への *Lactobacillus* や *Bifidobacterium*, *Enterococcus* 等の投与により，花粉症の発症遅延，症状緩和などの効果がみられている。アトピー性皮膚炎については，皮膚炎発症児への *Lb. rhamnosus* 投与による症状の軽減効果や，出生前から母親に *Lb. rhamnosus* を投与しておくことで 2 歳までの皮膚炎発症頻度を有意に低下する効果などが報告されている。アレルギー抑制の作用機序は多数提示されており，菌体成分の刺激による免疫細胞のバランスの正常化，炎症性サイトカインの抑制，腸管バリア機能の増強などの機構が考えられている。

6）　脂質代謝改善作用

発酵乳の摂取が血中脂質を低下させる効果については 1970 年代から報告があり，その後も様々な菌種・菌株で血中コレステロール値や中性脂肪値を低下させることが報告されている。これは，菌体のコレステロールや胆汁酸の排出促進作用やコレステロールの合成抑制作用によるものと推測されている。

近年，メタボリックシンドロームの引き金として内臓脂肪型肥満が特に問題となっているが，最近の研究ではプロバイオティクスの摂取による内臓脂肪の蓄積抑制効果が報告されている。BMI が高めの被験者（87 名）を 2 群に分け，*Lb. gasseri* SBT2055 株を 5×10^8 cfu/g 含む発酵乳と当株を含まない発酵乳を 1 日 200 g，12 週間投与した。試験前後で腹部 CT 画像を撮影し（図 4），内臓脂肪と皮下脂肪の面積を算出した他，腹部周囲を測定した。その結果，SBT2055 株投与群では試験開始時と比較して内臓脂肪面積が 4.6%，皮下脂肪面積が 3.3% 減少し，腹部周囲も 1.8% 減少した（図 5）[8]。一方，対照群では同様の効果が見られなかったことから，これはプロバイオティクスである *Lb. gasseri* SBT2055 株自体の効果であると考えられた。

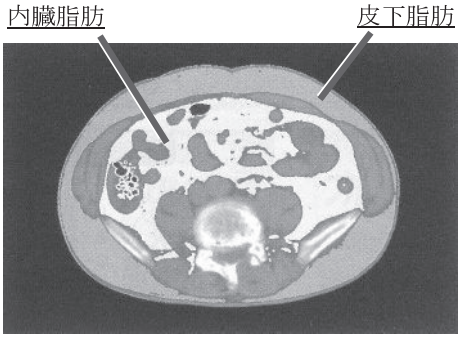

図 4.　腹部 CT 画像

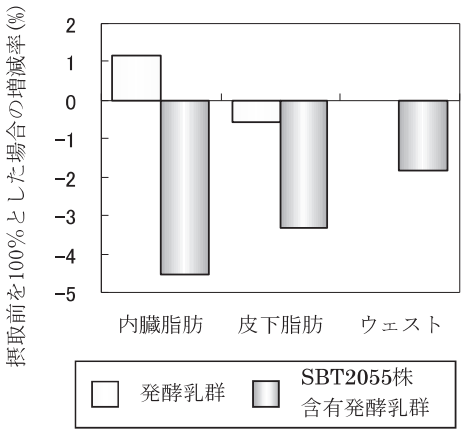

図 5.　*Lb. gasseri* SBT2055 株の投与による内臓脂肪蓄積抑制効果

7） その他

今回紹介した以外にも，プロバイオティクス摂取による歯周病の予防・改善効果や，過敏性腸症候群の制御，発癌の抑制，ストレスの改善効果などの多岐にわたる研究について報告があるが，本稿では紙面の都合上，詳細は割愛させていただく。

5. 機能性乳酸菌の活用と今後の課題

Metchnioff 以降，乳酸菌の示す多様な生理機能が次々と見出されてきた。しかし，その作用機序については未だ不明なものが多く，今後の物質レベルでの解明が期待される。

上述した乳酸菌の生理機能は菌株ごとに調べられているものであり，同じ菌種に属する菌株間でも生理機能を示す因子の有無や強弱によって効果が異なる。また，プロバイオティクスは生きている状態で摂取する必要があるため，製品の製造中や保存中に菌が死滅しないような配慮が必要となる。一方，バイオジェニクスは死菌体でも作用を示すため，菌体の調製や保存が比較的容易と考えられる。今後も乳酸菌の機能性が解明されていく中で，期待する効果に応じた適切な乳酸菌株を選択し，健康増進に役立ててほしい。

文 献

1） Fuller, R. (1989), Probiotics in man and animals, *J. Appl. Bacteriol.*, **66**, 365–378

2） Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.

3） Fujiwara, S., Seto, Y., Kimura, A. and Hashiba, H. (2001), Establishment of orally-administered *Lactobacillus gasseri* SBT2055SR in the gastrointestinal tract of humans and its influence on intestinal microflora and metabolism, *J. Appl. Microbiol.*, **90**, 43–52

4） 光岡知足（1998），「腸内フローラとプロバイオティクス」，光岡知足編，学会出版センター，東京，pp.1–13

5） Lee, I. C., Tomita, S., Kleerebezem, M. and Bron, P. A. (2012), The quest for probiotic effector molecules–Unraveling strain specificity at the molecular level, *Pharmacol. Res.*, doi: 10.1016/j.phrs.2012.09.010. in press.

6） 日本乳酸菌学会（2010），「乳酸菌とビフィズス菌のサイエンス」，日本乳酸菌学会編，京都大学学術出版会，京都，pp. 309–360，pp. 495–541

7） 五十君靜信，佐々木隆，髙野俊明，服部正平，森田英利（2005），「プロバイオティクスとバイオジェニクス」，伊藤喜久治編，エヌ・ティー・エス，東京，pp. 41–166

8） Kadooka, Y., Sato, M., Imaizumi, K., Ogawa, A., Ikuyama, K., Akai, Y., Okano, M., Kagoshima, M. and Tsuchida, T. (2010), Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial, *Eur. J. Clin. Nutr.*, **64**, 636–643