

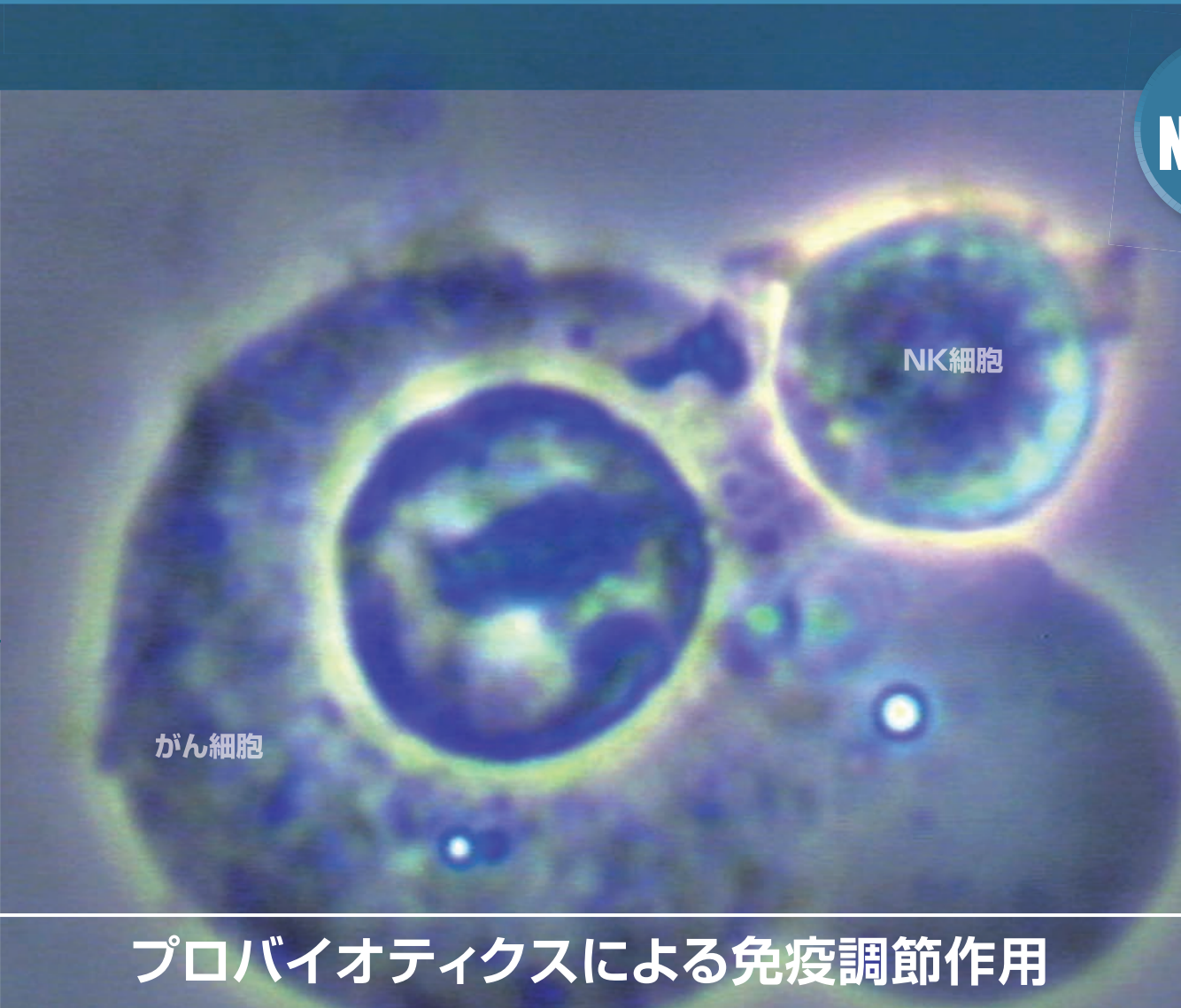
人も地球も健康に

Yakult

サイエンスレポート

SCIENCE REPORT

NO.3



プロバイオティクスによる免疫調節作用

Contents

1. 腸に備わるバリア機能
2. 疾病予防におけるNK細胞のかかわり
3. 乳酸菌 シロタ株によるNK活性回復効果
 - (1)喫煙者に対する効果
 - (2)高齢者に対する効果

プロバイオティクスによる免疫調節作用

SCIENCE REPORT

腸には、数百種類、100兆個もの細菌がすみついているといわれています。そして、健康を保つには、その中の有用菌と言われる乳酸菌やビフィズス菌などを優勢にしておくことが重要と考えられています。近年、腸内細菌と免疫系との関係が注目されていますが、その理由は、両者の間には密接なかかわりがあるからです。

そこで、腸内細菌のバランス改善作用(有用菌を優勢にすること)と免疫調節作用を持つ食品を積極的に摂取すべきとする考え方が広がってきました。その有力候補が人の健康に役立つ生きた微生物、プロバイオティクスの利用なのです。

本レポートでは健康維持に重要な免疫とその調節に深くかかわるプロバイオティクスの働きについて紹介します。

1. 腸に備わるバリア機能

口から肛門にいたる消化管は、からだの中に収まっているようですが、実は外界と接していることがわかります(図1)。このような消化管の構造から、わたしたちは食物などと一緒に病原体などの異物が体内に入ってくる危険に絶えずさらされているわけですが、毎日健康でいられるのは腸管に病原体の侵入を防ぐバリア機能が備わっているからです。

図2に示したように、腸管には3つのバリア機能が備わっています。1つは「腸内細菌(常在菌)によるバリア」で、常在菌によって外来の微生物は簡単には定

着できないようになっています。このような働きのことをコロナイゼーションレジスタンス(定着抵抗性)と言います。2つ目は「粘膜組織によるバリア」で、腸管粘膜の表面が抗菌物質(リゾチーム、ディフェンシンなど)を含んだ粘液によって覆われていて、病原体の侵入を防いでいます。さらに、これら2つのバリアをかいくぐってきた病原体に対しては、3つ目の「免疫組織によるバリア」が対処します。腸管には全身のリンパ球の60~70%が存在していて、腸管は「体内最大の免疫臓器」とも呼ばれています。

図1 消化管のしくみ

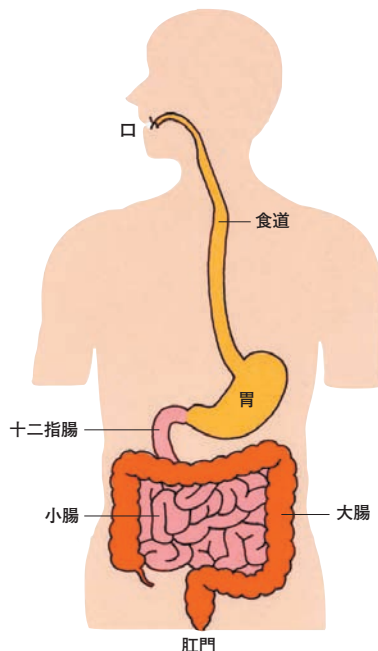
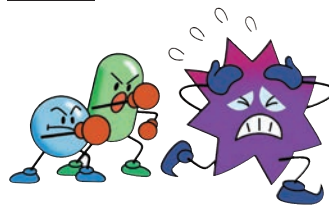


図2 腸に備わる3つのバリア



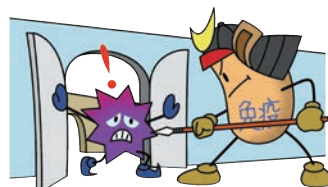
● 第一のバリア【腸内細菌】

腸内にすみついている細菌(常在菌)は有害な細菌が増えるのを抑えます。



● 第二のバリア【腸の粘膜組織】

腸内の表面にある細胞は、ねばねばした液におおわれていて、侵入してきた細菌がすみつくの邪魔します。また、細胞は絶えず新しいものと入れ替わっているので、古くなった細胞がはがれ落ちる際に、付着していた細菌と一緒に体外に排出されます。



● 第三のバリア【腸の免疫組織】

腸には免疫組織が備わっていて、第一、第二のバリアを突破してきた細菌を撃退します。

2. 疾病予防におけるNK細胞のかかわり

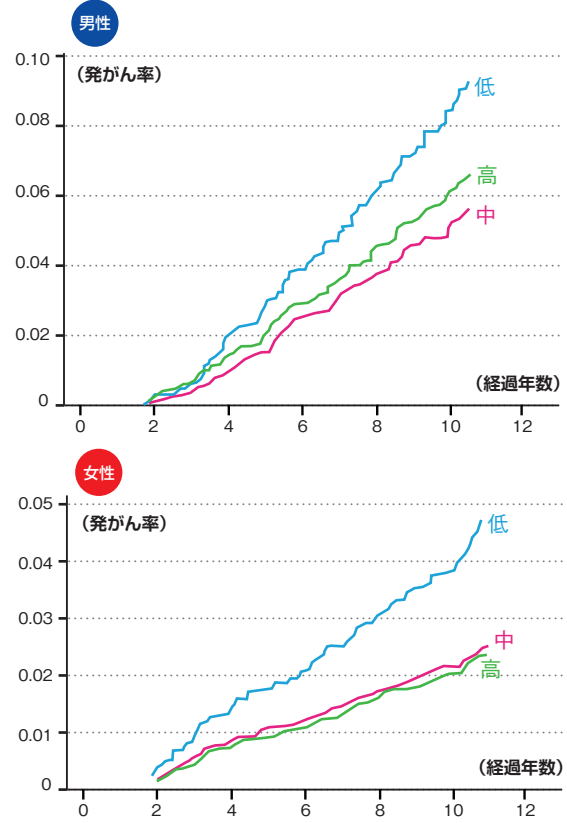
免疫系は、獲得免疫と自然免疫に大別されます。獲得免疫とは、生まれてから様々な病原体の侵入を受けた際に獲得する免疫反応のことで、はしかに2度かからない現象やワクチンの接種による疾病予防効果は、リンパ球（T細胞、B細胞）を介した免疫記憶によるものです。一方、自然免疫は、生まれながらに備わっている免疫反応のことで、病原体をむさぼるように食べるマクロファージ、がん細胞やウイルスに感染した細胞に対して攻撃を仕掛けるナチュラルキラー（NK）細胞などがその役割を担っています。

いずれの免疫担当細胞も体の防御にとって重要ですが、中でもNK細胞では、がん予防効果や感染防御効果に関する知見が多数報告されています。NK細胞は、異常な細胞を見つけると、パーフォリンと呼ばれる武器で標的細胞の膜に穴を開け、そこからグランザイムなどの酵素を注入し、遺伝子を切断して細胞を殺します。NK細胞の働きの度合いをNK活性と呼んでいます。NK活性とがん予防に関する研究の一例を紹介すると、約3,500人の健康人（40～80歳）を対象とした追跡調査があります（図3）。NK活性の強さによって被験者を3つのグループ（高、中、低）に分け、その後11年間に渡ってがんの発生率を調べたところ、NK活性の低いグループではその他のグループ（高、中）に比べて、がん発生率が高いことが明らかにされています。一方、ウイルスなどに対する感染防御についての研究では、63～99歳の高齢者のうち、NK活性が低いほど感染症の発生率が高いことが示されており、NK活性が健康に大きくかかわっていることが認められています。NK細胞のウイルスに対する効果については、インフルエンザウイルスに対して乳酸菌 シロタ株*に感染防御効果のあることが動物実験で証明されています。

ところで、NK活性には個人差が見られるのですが、その原因は先天的な因子のほかに、生活習慣の影響が大きいことがわかっています。興味深い研究として、健康な人を対象に8つの生活習慣について調査し、NK活性との関係を調べたものがあります（図4）。その結果、生活習慣が悪くなるほどNK活性が低く、特に喫煙習慣と運動不足がNK活性の低下に大きく関係していることがわかりました。その他、精神的ストレスや加齢によってもNK活性の低下を招くことが示されています。

*Lactobacillus casei strain Shirota (ラクトバチルス カゼイ シロタ株)

図3 NK活性のがん発生率に及ぼす影響



参考資料3

図4 NK活性に影響を与える生活習慣

- 1 毎日朝食を食べている。
- 2 1日平均7～8時間は眠っている。
- 3 栄養バランスを考えて食事をしている。
- 4 たばこは吸わない。
- 5 運動や定期的なスポーツをしている。
- 6 毎日そんなに多量なお酒は飲んでいない。
- 7 労働時間は1日9時間以内に留めている。
- 8 自覚的なストレスはそんなに多くない。

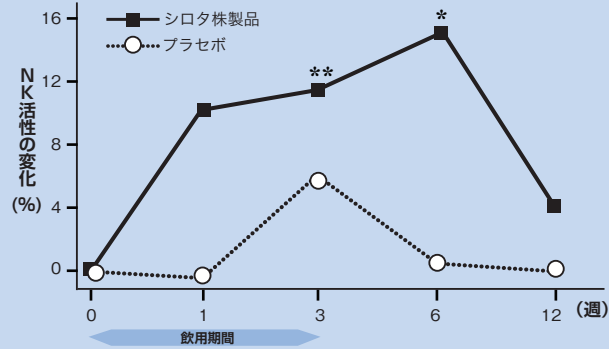
各項目について「はい」であれば1点、「いいえ」であれば0点とし、合計点が4点未満であると、NK活性が低いことが確認されています。

参考資料5より抜粋

NK活性の低い健常人に対する乳酸菌 シロタ株の飲用効果

この試験は、健常人でNK活性の低い人が乳酸菌 シロタ株はっ酵乳製品(シロタ株 400億個/本) またはプラセボを毎日1本、3週間飲用したときのNK活性の変化を調べたものです。

その結果、乳酸菌 シロタ株はっ酵乳製品の飲用によりNK活性の上昇がみられました。一方、プラセボでは、飲用の前後で、NK活性の上昇は認められませんでした。この結果は、乳酸菌 シロタ株には健常人のNK活性を上昇させる効果のあることを示しています。



データは9名の平均値を示す。*、**は、それぞれ飲用前のNK活性に比べて危険率5%、1%で有意な差のあることを示す。参考資料8より改変

3. 乳酸菌 シロタ株によるNK活性回復効果

低下したNK活性を回復させる食品素材として、かねてから動物実験などで乳酸菌 シロタ株にその効果が確認されていましたが、ここでは人を対象とした主な研究成果について紹介します。

(1)喫煙者に対する効果

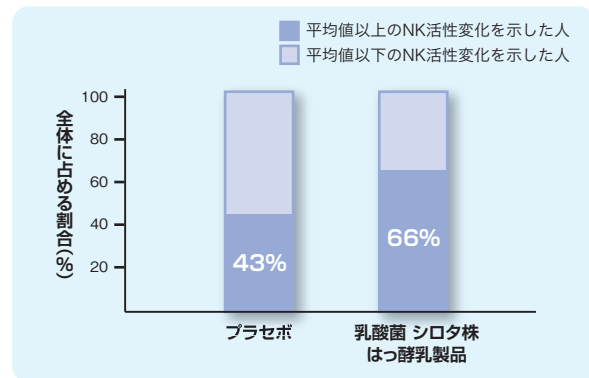
この研究は、被験者(喫煙習慣のある20歳から60歳の男性で健康状態には問題のない99人)を2つのグループに分け、一方のグループに乳酸菌 シロタ株はっ酵乳製品(シロタ株 400億個/本)、他方にはプラセボ(風味は全く同じで、シロタ株を含まないもの)を毎日1本、3週間飲んでもらい、飲用前後に採血してNK活性を調べたものです。事前の調査によって、被験者の年齢、身長、体重、BMI*、1日の平均喫煙本数、生活習慣指数のいずれもグループ間に差は認められないことを確認しています。

これまで、喫煙者は非喫煙者に比べてNK活性が低いと報告されてきましたが、この試験ではそれに加えて喫煙本数が増えるほどNK活性が低くなることもわかりました。したがって、データの解析には1日の喫煙本数だけでなく、朝起きてから採血までの本数も考慮しました。その理由として、仮に1日の喫煙本数が同じであっても、採血までの喫煙本数が異なる場合では、NK活性の変化量に大きく影響してしまうと考えたからです。

各試験飲料の飲用前後のNK活性から、変化量の平均値を求め、それを上回った人の割合を比較したものが図5です。その結果、プラセボを飲んだグループでは49人中21人(43%)であったのに対し、乳酸菌 シロタ株はっ酵乳製品のグループでは50人中33人(66%)のNK活性が平均値を上回りました。

*Body Mass Indexの略:体重(kg)÷身長(m)÷身長(m)で算出した値。この数値が25を超えると肥満と判定される。正常範囲は、18.5~25未満。

図5 喫煙者のNK活性に及ぼす乳酸菌 シロタ株の飲用効果



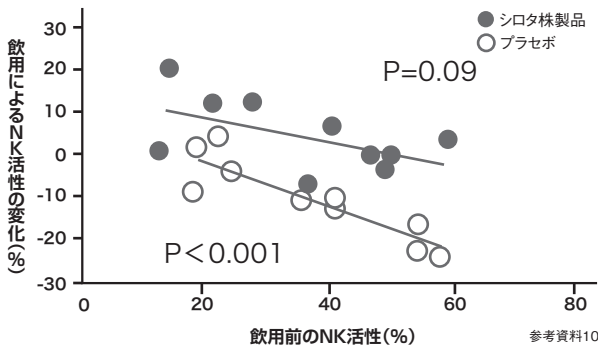
参考資料9より改変

(2)高齢者に対する効果

この試験は高齢者10人(69~97歳)を対象とした乳酸菌 シロタ株はっ酵乳製品(シロタ株 400億個/本)飲用によるNK活性への影響について調べたものです。乳酸菌 シロタ株はっ酵乳製品を毎日昼食後に1本、3週間飲んでもらい、飲用前と飲用期間終了後でのNK活性の変化を調べました。

図6に示したように、縦軸の値が0を上回れば、飲用前よりもNK活性が上昇したことになるのですが、プラセボを飲んだ場合には、ほとんどの被験者のNK活性が低下し、その傾向は飲用前のNK活性が高い人ほど顕著なものでした。一方、乳酸菌 シロタ株はっ酵乳製品の飲用では、ほとんどの被験者でNK活性が高くなり、これまでの研究結果と同様に、NK活性が低い人に対しては活性を上昇させ、高い人に対しては活性を維持する免疫調節作用が認められました。プラセボを飲んだ被験者のNK活性が低下した原因として、被験者は試験期間中は病院に滞在しなければならず、その事がストレスとなり、NK活性の低下をもたらしたものと考えられます。

図6 高齢者のNK活性に及ぼす乳酸菌 シロタ株の飲用効果



乳酸菌 シロタ株は整腸効果だけでなく、がん予防効果が明らかとなったプロバイオティクスです。がんの発生とNK活性には密接な関係があることから、乳酸菌 シロタ株を継続的に摂取することは、健康維持にとても重要と考えます。

今後も免疫調節作用のメカニズムの解明やアレルギーに対する臨床試験等、乳酸菌 シロタ株の更なる可能性について検討していく予定です。

加齢によるNK細胞の機能低下

NK活性は、加齢に伴って低下することが知られています。その原因として、高齢者のNK細胞からのケモカイン産生量の低下が挙げられます。ケモカインは、炎症箇所へ白血球を速やかに向わせる働きを持っています。また、NK細胞には正常な自分の細胞は攻撃せず、がん化した細胞やウイルス感染細胞を見分けるためのレセプターを備えています。活性化レセプターと抑制性レセプターの2種類で、活性化レセプターはウイルス抗原、がん抗原などを認識して細

胞傷害活性を示すようにNK細胞にシグナルを送ります。これに対して抑制性レセプターは、自分の細胞を認識して正常な細胞を攻撃しないようにシグナルを送ります。つまり、NK細胞は活性化レセプターおよび抑制性レセプターからのシグナルのバランスによって機能を調節しているのです。ところが、高齢者のNK細胞では若い人に比べて活性化レセプターの割合が低く、抑制性レセプターの割合が高くなり、バランスがくずれてしまうとの報告があります。



乳酸菌 シロタ株がNK活性を高めるメカニズム

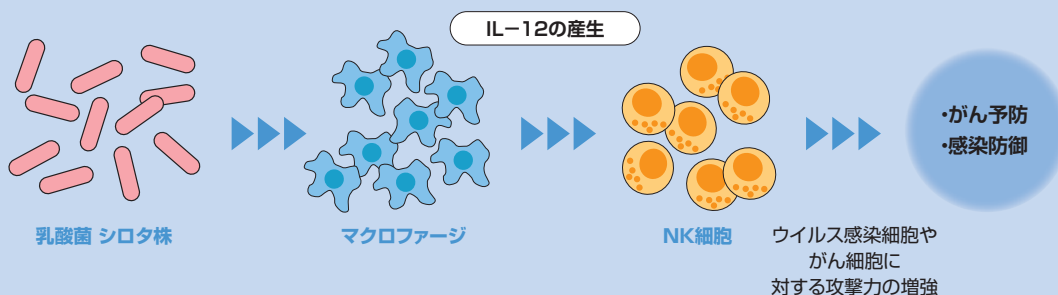
乳酸菌 シロタ株によるNK活性増強作用はNK細胞の数を増やすのではなく、個々の細胞活性を高めるものです。その仕組みについて、次のような可能性が考えられます。乳酸菌 シロタ株をマクロファージが取り込むと、マクロファージは活性化してIL-12(インターロイキン12)という物質を作ります。NK細胞はこのIL-12によって働き

が高まることが知られています。

乳酸菌 シロタ株は数あるプロバイオティクスの中でも、マクロファージにIL-12を作らせる作用の強い菌株であることがわかっています。

したがって、摂取した乳酸菌 シロタ株がマクロファージなどのIL-12産生機構を増強し、NK活性を高めるのではないかと推測されます。

乳酸菌 シロタ株のNK活性回復作用

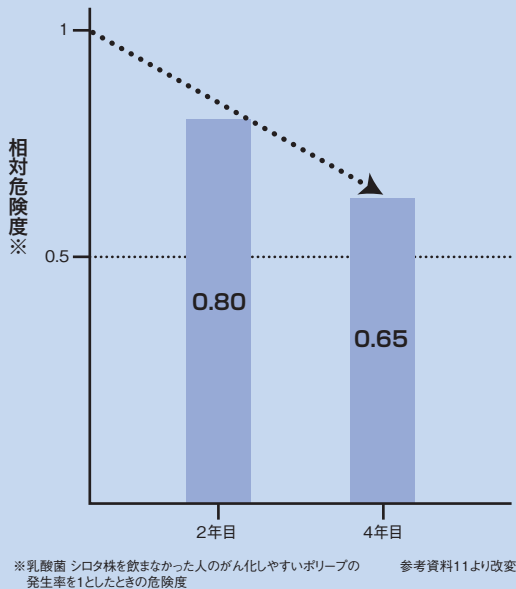


乳酸菌 シロタ株のがん予防効果

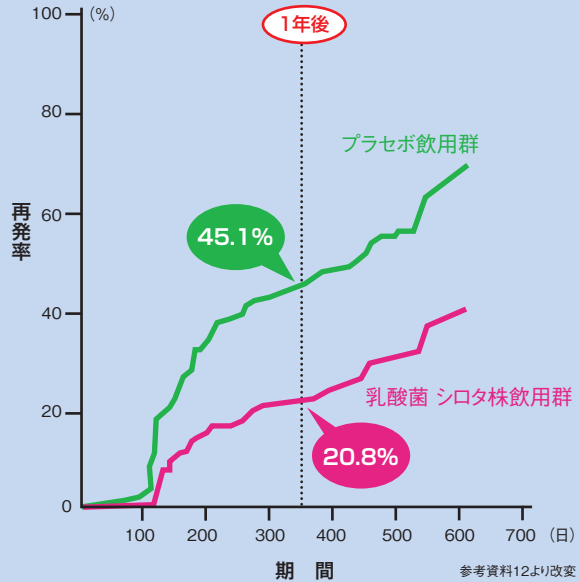
乳酸菌 シロタ株には、大腸がん、表在性膀胱がん(手術で切除しても、再発しやすく、再発を繰り返すたびに悪性化していくがん)に対する予防効果が認められています。いずれの試験も乳酸菌 シロタ株生菌製剤を1日あたり約300億個飲んで

もらったものです。乳酸菌 シロタ株のがん予防効果は、腸内細菌のバランスを整えることにより有害菌が作り出す有害物質(発がん物質)の生成を抑える働きやNK活性などの免疫力を正常に保つ働きによるものと考えられています。

乳酸菌 シロタ株による
大腸がん危険性の低減効果



乳酸菌 シロタ株による
表在性膀胱がんの再発抑制効果



参考資料

- 1) 南野昌信:第5章栄養と免疫、および生体防御機構、キーワードでわかる臨床栄養、株式会社羊土社、125-139、(2007)
- 2) 南野昌信:乳酸菌飲料によるNK活性回復効果、ヘルシストNo.163、16-19、(2003)
- 3) Imai, K. et al.:Natural cytotoxicity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence:an 11-year follow-up study of a general population.Lancet,356,1795-1799、(2000)
- 4) Ogata, K. et al.:Association between natural killer cell activity and infection in immunologically normal elderly people. Clinical & Experimental Immunology,124,392-397、(2001)
- 5) 森本兼義:ライフスタイルと健康、健康増進のしおり、No.2003-4第4面、(2003)
- 6) Kusaka, Y. et al.:Healthy lifestyles are associated with higher natural killer cell activity. Preventive Medicine,21,602-615、(1992)
- 7) 南野昌信:乳酸菌飲料とNK細胞活性、医学と薬学、第55巻、第3号、323-329、(2006)
- 8) Nagao, F. et al.:Effects of a fermented milk drink containing *Lactobacillus casei* Strain Shirota on the immune system in healthy human subjects. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry,64,2706-2708、(2000)
- 9) Morimoto, K. et al.:Modulation of natural killer cell activity by supplementation of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in habitual smokers. Preventive Medicine,40,589-594、(2005)
- 10) Takeda, K. et al. : Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by *Lactobacillus casei* Shirota.Clinical & Experimental Immunology,146,109-115、(2006)
- 11) Ishikawa, H. et al.:Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. International Journal of Cancer,116,762-767、(2005)
- 12) Aso, Y. et al. : Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. European Urology,27,104-109、(1995)

表紙写真/乳酸菌 シロタ株によって活性化したNK細胞の攻撃により死滅するがん細胞(写真提供:株式会社アイカム)

本資料の無断転載、無断複製を禁じます。