

乳酸菌—この魅惑的隣人の謎を解き明かす

コーディネーター 矢嶋 信浩

本書は、大学生、大学院生などを対象に、これから乳酸菌などの研究にたずさわろうとする人たちの手引書、さらに専門外の方には知的好奇心を満足させることができるように編纂された。また、これから大学などでバイオサイエンスをめざす高校生にとっては、未知の世界へ誘う入門書ともなる。

乳酸菌の健康機能に関する最新情報、ならびに歴史や研究に対する考え方を披露することで、発酵食品の製造に用いられている乳酸菌やプロバイオティクス乳酸菌、腸内に生息する乳酸菌などの魅力を紹介し、この研究分野を若い研究者へ引き継ごうとする教育者の狙いを読み取ることができる。

平易に編纂され、予想外の事実を列記することで、読者の目をくぎ付けにする啓蒙的要素に溢れている。

本書の著者、杉山政則教授は乳酸菌の研究を始める前は、放線菌が生産する抗生物質（antibiotics）研究を精力的になされていた。抗生物質は、2015年のノーベル医学・生理学賞を受賞した大村智・北里大特別栄誉教授のオンコセルカ症を防ぐイベルメクチンのように病原性の微生物を退治するために人類があみだした最強の薬剤群である。抗菌薬としてのみならず、アドレアマイシンやマイトマイシンCなどのように抗腫瘍薬としても用いられ、その使用範囲はヒトから動物の治療薬まで幅広い。

21世紀を迎えた頃、杉山さんは抗生物質と対局をなすプロバイ

オティクスの研究を始めた。巧妙な研究戦略に基づき、プロバイオティクスの代表格である乳酸菌へ研究対象の転換を企てた。すなわち、乳や肉などに由来する乳酸菌に関する西欧世界の研究を横目で睨みながら、日本やアジアの食品文化を念頭に、植物を棲家とする乳酸菌を研究対象に選んだ。しかし、自らの研究領域のホームグラウンドともいふべき健康科学研究は堅持し、大いなる発展をなした。しかも本書で紹介されているような健康と深いかわりがある多くの乳酸菌を分離し、乳製品のみならず日本酒や漬物にまでそれらを応用した。このように健康貢献という実学領域での実績を確実に広げている。実験室の世界から飛び出し、産業界をも自らの研究室にしまった感がある。

発酵食品の担い手としての乳酸菌は、有史以前より私たちの腸内で共生関係を維持し、近年、生命科学の発展により私たちの“いのち”に深く関係していることが明らかになってきた。昨今の乳酸菌に対する強い関心は、パストゥールやメチニコフの先駆的研究以来のことではないかと思われる。2013年、プロバイオティクスの適正な用語使いについて、国際プロバイオティクスおよびプレバイオティクス学会より改善提案がなされた。実験結果に基づく菌株特異的な健康クレームの重要性を認めながら、安全性や有効性を示す適正なエビデンスがあれば、菌種レベル (species-level) やヒトの身体や発酵食品由来の微生物集合体でもプロバイオティクスととらえることを許容している。WHO/FAOによる定義やガイドラインから十数年経過し、この間に進展した科学技術の進歩によって基礎や臨床の研究者、規制当局、産業界そして消費者にとって、その意味や価値を見直す、いわば、プロバイオティクス概念におけるパラダイムシフトの時を迎えている。このような時に、本書が編纂される意義は大きい。

第1章ならびに第2章で述べられているように腸内細菌叢について分子生物学的なメスが入り、乳酸菌、腸内細菌の世界は新たに華やかな知の幕開けを迎えている。国際的に有名で権威ある科学雑誌「Nature」のホームページには「(ヒト)細菌叢 (microbiota) とは、ヒトの腸管や口腔、皮膚、膣に生息する細菌、古細菌、真核生物、ウイルスを包括した微生物集団の総称。 “microbiota” のゲノムや遺伝子の集合体は “microbiome” と呼ぶ。」と記述がある。環境中の微生物叢から DNA を丸ごと抽出し、遺伝子プールを構成するゲノム配列を解読し、細菌叢を1つの有機体としてとらえてその構造を網羅的に明らかにする手法はメタゲノム解析 (metagenomic analysis) と呼ばれている。一方、分離、培養という手法に基づき長い間使い慣れた用語にお花畑を意味する “microflora” がある。直近10年間の世界中の研究者の注目度を測るために、これら4つのキーワードについて米国国立図書館の科学論文データベースである PubMed で発表論文数を検索すると、microflora の数は一定であるが、他の3つは右肩上に増加し、DNA 解析による細菌叢の研究論文数の急激な増加が読みとれる。換言すると、“microflora” から “microbiota” や “microbiome” という研究手法の変化に伴って、共生する細菌叢をゲノムレベルで研究する学問領域が急激な発展をしている。それらの論文で報告されている内容をみると、ヒトをはじめとする宿主は、共生する細菌叢と融合した超生命体を形成している。極論すると、宿主は、共生する細菌叢によって健康や寿命を支配されているように見える。

第3章では、各種の乳酸菌の特徴が述べられている。農耕民族である日本人は植物性食材を発酵させた食品を伝統的に摂取してきた。カテゴリー別にみると、酒類では日本酒、発酵酒を蒸留した焼酎、泡盛。調味料では醸造酢や味噌、醤油、味噌。日本食の代表格、納

豆。素材が多岐に渡り、全国各地に名産品として漬物などがある。これらの植物性食材を発酵させた食品を除くと現代日本の食卓も成立しないと思われるほどの豊富さである。乳酸菌と植物性食材との組合せによる食品のもつ3つの機能、すなわち、栄養機能、趣向機能、生理機能の活用はたいへん重要で、野菜を代表とする植物性食材には栄養機能に加え、旬の味覚や身体の調子を整える機能が知られている。一方、乳酸菌は最終代謝産物に乳酸を生成する微生物の総称であり、乳酸により食品を酸性に保ち、他の雑菌の生育を阻害する。このために乳酸発酵は有史以前より、食品保存に広く用いられてきた。植物性食材との組合せの中で働く菌種は、植物を意味するプランタム菌やお酒由来のサケイ菌などがある。近年、乳酸菌利用食品の代表として乳（主に牛乳）を発酵させたヨーグルトが大手乳業メーカーより発売され、発酵食品の中でわが国においても高い地位を占めてきた。しかし、上記のような観点から植物性食材との組合せの中で、伝統的に食されてきた乳酸菌は日本人の腸との相性が良いことが予測され、ヨーグルトより遙か昔から食されている植物性発酵食品由来の乳酸菌を応用することは、新しい研究領域やビジネスチャンスを開拓するものと想像できる。

第4章で述べられている次世代型高速DNAシーケンサーの登場によるDNA配列解析研究の隆盛は、顕微鏡を発明し、肉眼では観察することのできない微細な世界を開放したレーベンフック(1632~1723)や彼の時代との対比で語られている。簡単に説明すると、環境中やヒトの体表および消化管内に棲息する微生物の99%は培養することが難しく、培養集落としてその存在を目で見て確認することは不可能であった。しかし、培養できない微生物も生きるための設計図であるDNAをもっており、そのDNAから戸籍に相当する属や種などを判定できるようになった。本書で解説され

ているように微生物の DNA 解析やゲノム解析は急速に進み、産業用乳酸菌の多くが、そのゲノムを明らかにしつつある。ある乳酸菌株では、その乳酸菌株を用いて商品を製作していたメーカーは企業秘密として公開を敬遠してきたが、全く無縁の研究者が商品から当該菌株を吊り上げ、ゲノム解析し、著名な学術雑誌に公開した例もある。

菌株ごとにゲノム解析をされるだけではなく、前述のように細菌叢を構成する遺伝子プールのゲノム配列を解読し、細菌叢を1つの有機体としてとらえ、その構造を網羅的に明らかにするメタゲノム解析も盛んに行われている。J. C. Venter らのサルガッソー海における海洋微生物叢研究は、10 億塩基にも及ぶメタゲノム解析を実施し、120 万個の新規遺伝子を発見し、この研究領域の火付け役となった。J. I. Gordon らは肥満に腸内細菌叢が深くかかわっていることを腸管におけるエネルギー収支やバクテロイデスとファーミキューテスの構成比、腸内細菌叢移植の観点から証明した（本書を参照）。彼らの研究が2名のデータに基づいたものであることと比較すると、黒川らの研究は、2つの家族を含む乳児から大人までさまざまな年齢、性別の13人の健常な日本人を対象とし、世界に先駆けて日本で行われた大規模な比較メタゲノム解析研究といえる。乳児における腸内細菌叢は大人よりも単純で、個人差がきわめて大きかった。一方、幼児を含む大人におけるそれはより複雑で、かつ、年齢や性別にかかわらず機能的に一樣であった。腸の環境に順応するために腸管内細菌はさまざまな戦略をめぐらしており、腸は微生物間で遺伝子を交換するための場を与えていると考察した。実際に矢嶋らが行った植物性食品由来の乳酸菌 (*L. brevis* KB290) のゲノム解析では、染色体上の約94%の遺伝子配列は同種で報告されているものと相同性を示したが、プラスミド上の多くの遺伝子は他

の乳酸菌種や乳酸菌以外で報告されている配列と相同性を示した。

第5章ならびに第6章に述べられている事象と関連した植物性食品由来の乳酸菌の事例として、上記 *L. brevis* KB290 がもつ細胞膜結合型細胞外多糖で行われた研究を紹介しよう。この細胞外多糖は、グルコースと *N*-アセチルグルコサミンから構成されている。KB290 は細胞外多糖を欠如した変異体 KB392 よりも人工消化液や胆汁酸に対して強い耐性を示し、この細胞外多糖が人工消化液や胆汁酸に対する耐性を賦与している。このために生きて腸まで到達することが可能で、便秘傾向者の便通を改善して、ビフィズス菌の占有率を増加させる効果がある。また、KB290 はマウスの自然免疫能を賦活し、NK 活性を高めることができ、その原因物質もこの細胞外多糖である。このように植物性食品由来の乳酸菌がもつ機能性を裏付ける事実が他の菌株でも次々に発見され、日本の伝統的な食事がもつ意義が乳酸菌の研究を通して徐々に明らかになると思われる。

第7章では乳酸菌サプリメントに加え、機能性表示食品制度が紹介されている。この制度の特徴は、最終製品または機能性関与成分に関する研究レビュー、すなわち、システマチック・レビュー (SR) やメタ・アナリス (MA) によってその効果を証明できれば、商品に機能性を表示してよいことである。この研究レビューとは、ある物質や特定の乳酸菌に期待する健康機能が存在するかどうかを研究内容が保証できる質の高い論文を用いて証明する手法である。実際にあるサプリメント業者は、特定のビフィズス菌株ではなく、ビフィズス菌ロンガム種による菌叢と便通改善効果を SR によって科学的根拠として示し、機能性表示を行っている。同様に海外でもプロバイオティクス研究に、SR や MA を応用した例がある。L. V. McFarland と S. Dublin は、9 種のプロバイオティクスに渡る 20

報の研究報告を用いた MA によって、過敏性腸症候群（IBS）の腹痛緩和にプロバイオティクスが有効であるという結論を導いた。また、M. L. Ritchie と T. N. Romanuk は、各種消化管疾患に対するプロバイオティクスの効果に関する MA を行い、回腸嚢炎、感染性の下痢、IBS、*H. pylori*、*C. difficile* による疾患、抗生物質による下痢などの治療や予防にプロバイオティクス菌種が有効であるという結論を導いた。しかし、彼らの論文には出版バイアス（効果が示された論文が雑誌に掲載され、効果を実証できなかった報告は例えそれが事実でも、雑誌に掲載されないというバイアス、既報を集めると効果があった論文が多くなりやすい）があることを否めなかった。

ヒトの遺伝子は改変できないが、ヒトの細菌叢は改変が可能である。第 2 章で記述された糞便移植の結果から健康なヒトの細菌叢は病気のヒトの薬になるとの期待感から熱い視線が注がれているが、「ゲノム情報がわかると病気が治せる」とか「ゲノム情報が健康維持の理解につながる」との考え方は短絡した発想であると警鐘を鳴らす研究者もいる。宿主と細菌叢との関係を具体的に説明するデータやエビデンスはまだ十分にはない。どんな菌種のどんな遺伝子が宿主にどんな影響を与えるのか？ どんな応答やクロストークが相互になされているのか？ を今後さらに明確にする必要がある。

未病・予防医学への挑戦のためにはどのようなヒト細菌叢の改変が理想的かと問われれば、まずは、健康的な細菌叢とはどのようなものを明らかにし、次いで、本書の主題である乳酸菌発酵食品を用いた食事による宿主の細菌叢改変が最も理想的だと考える。

さらに乳酸菌のことを知りたい読者は、以下も参考になる。

・松生恒夫・矢嶋信浩：味噌、しょうゆ、キムチ 植物性乳酸菌で腸内改革、主婦の友新書（2012）