

ビフィズス菌による「整腸作用」と「免疫調節作用」

森永乳業株式会社 研究・情報センター

研究開発体制 食品総合研究所
装置開発研究所

栄養科学研究所
分析センター

食品基盤研究所
応用技術センター

はじめに

森永乳業株式会社(以下、森永乳業)は、育児用粉ミルクを研究する中で、母乳栄養児の腸管内にビフィズス菌が多く棲息していることに着目し、1960年代からビフィズス菌の研究を開始しました。

ビフィズス菌は、学術的には乳酸菌と全く異なる細菌です。乳酸を産生するのは乳酸菌と同様ですが、それ以上に酢酸をつくるのが大きな特徴です。また、乳酸菌が漬け物など自然界に広く棲息するのに対し、ビフィズス菌は腸管に多く住み、ヒトの腸管における棲息数は乳酸菌の100～1万倍にもなるそうです。なお、乳児の腸管内に棲息する細菌のほとんどをビフィズス菌が占めます。新生児は免疫が未発達であるため、感染からの防御にビフィズス菌が重要な働きをしていると考えられています。

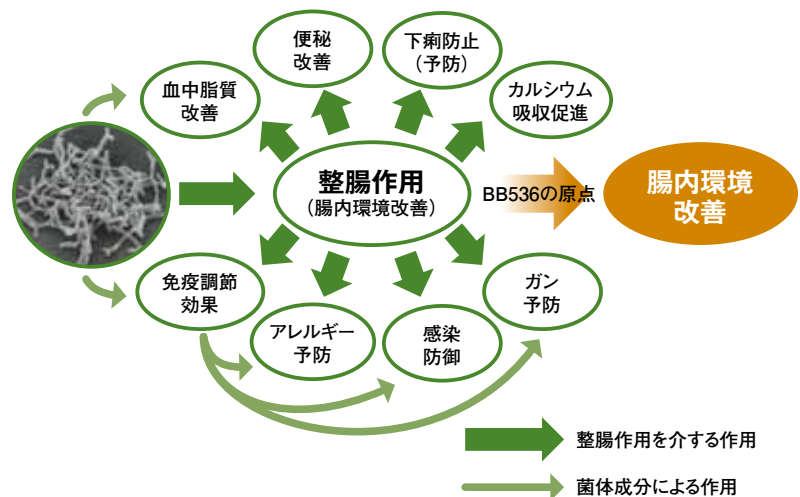
今回は、森永乳業が研究する数多くのビフィズス菌のうち、乳児と大人の腸管に多く存在する種類に属する *Bifidobacterium longum* BB536株(以下、BB536)と、乳児の腸管内に多く棲む種類に属する *Bifidobacterium breve* M16-V株(以下、M16-V)の2種類の保健作用、およびヒトのビフィズス菌の特徴解明に関する研究について、食品基盤研究所の研究者からお話を伺いました。

1. BB536の主な保健作用

森永乳業では1969年にBB536を乳児の腸管内から分離、1978年には発酵乳のカルチャーとして利用しています。ビフィズス菌は酸素や酸に弱いのですが、BB536は、生きて大腸まで届くという特徴を持っています。また長く利用されてきたことで安全性が確認されており、微生物学的性状や安全性、保健作用などについては、これまでに100報以上の原著論文を発表しています。

BB536の保健作用は二つに大別されます。一つは大腸での腸内環境を改善する作用、もう一つは菌体成分による小腸の免疫系への刺激によるものです(図1)。ビフィズス菌が産生する酢酸は非常に抗菌活性が強く、大腸菌を抑制する作用が強いことがわかっています。また、腸管出血性大腸

図1 BB536の保健作用



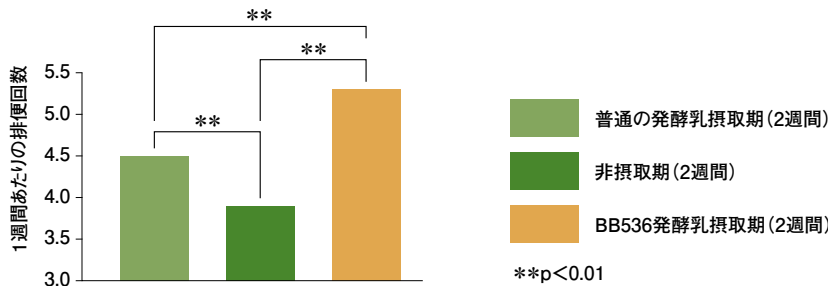
菌O157が産生する毒素から腸管を護る作用があることも確かめられています。

■腸内環境改善作用

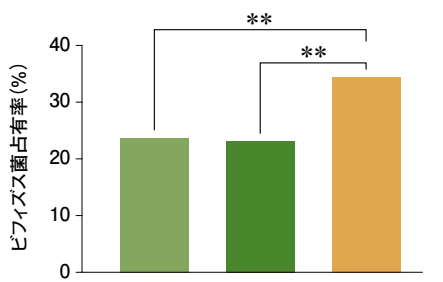
排便回数の少ない女性39人に、最初の2週間はビフィズス菌が含まれない普通の発酵乳を摂取してもらい、続く2週間の非摂取期の後に、BB536が含まれる発酵乳を2週間摂取してもらいました。すると普通の発酵乳摂取期間や非摂取期間に比べ、BB536発酵乳摂取期間は排便回数が改善されました(図2-a)。また、別の女性11人にも同様の試験を行ったところ、腸内のビフィズス菌占有率が増加し、アンモニアの濃度が低下しました(図2-b, c)。〔以上、文献1による〕

図2 BB536の整腸効果

a 排便回数の改善



b 腸内菌叢におけるビフィズス菌占有率



c 糞便中のアンモニアの含量の改善

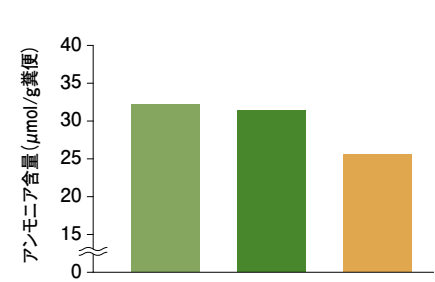
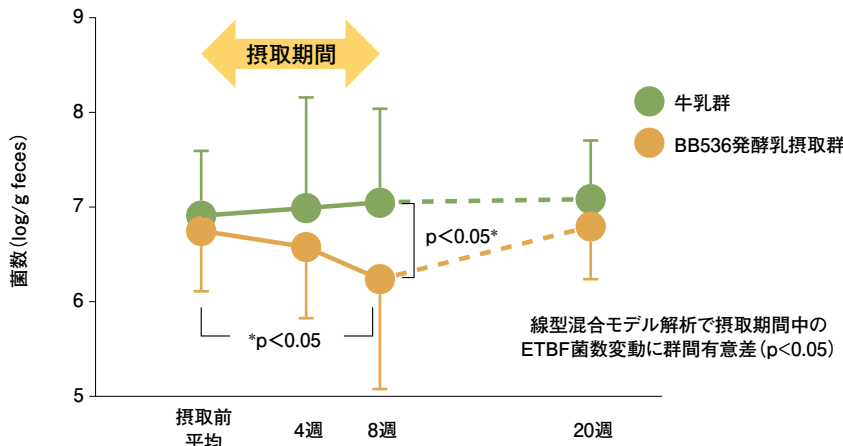


図3 BB536摂取による毒素産生フラジリス菌の菌数の変動



■大腸がんの予防作用(毒素産生型フラジリス菌の菌数低減)

毒素産生型フラジリス菌(ETBF菌)は大腸がんのリスク因子となっていると考えられています。この菌を保有する32名のボランティアに、BB536が含まれる発酵乳または牛乳を8週間摂取してもらい、糞便中のETBF菌を測定しました。

その結果、牛乳摂取群に比べ、BB536発酵乳摂取群は8週間で菌数が有意に減少し、摂取をやめた後、20週目に摂取前に戻りました(図3)。この研究から、BB536の整腸作用とがん予防の関係およびBB536の継続摂取の重要性が示されました。〔以上、文献2より〕

■花粉症の緩和作用

花粉症患者40名に、スギ花粉飛散開始の約1カ月前から、BB536が含まれる発酵乳またはBB536が含まれない普通の発酵乳を摂取してもらい、自覚症状(目、鼻、のどの症状)や血中の炎症性マーカーを調べました。この年(2004年)の花粉飛散量は例年の約10分の1であったため、全体的に自覚症状は軽い傾向にありましたが、BB536発酵乳摂取群では、普通の発酵乳摂取群に比べて更に軽微に抑えられました(図4:2004年)。〔以上、文献3より〕

翌2005年、BB536単独の効果を知るために、BB536粉末を用いた試験を実施しました。花粉症患者44名に、スギ花粉飛散開始の約1カ月前から、BB536粉末またはプラセボ粉末を摂取してもらったところ、BB536摂取群の自覚症状はプラセボ摂取

取群に比べて軽微でした(図4：2005年)。「以上、文献4より」

■免疫調節作用(インフルエンザ感染予防)

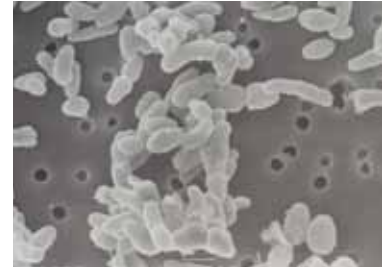
65歳以上の高齢者27名を対象に試験を実施しました。全員にBB536粉末を5週間摂取してもらった後、BB536粉末摂取群とプラセボ摂取群に分け、14週間連続投与したところ、BB536摂取群は、試験期間中のインフルエンザ発症者数がプラセボ群に比べて少ない結果となりました(図5-a)。「以上、文献5より」

また、65歳以上の高齢者45名を対象に行った別の試験では、BB536粉末摂取群とプラセボ摂取群に分けて12週間摂取してもらい、後観察4週間を含めて全16週間にわたって便性や全身状態を観察しました。通常、冬は免疫力の指標であるナチュラルキラー細胞の活性(NK活性)が低下しが

ちですが、BB536摂取群では維持されており、BB536の免疫調節作用が確認されました。(図5-b)。「以上、文献6より」

2. M-16Vの主な保健作用

M-16Vは1963年に健康な乳児の腸管から分離されたビフィズス菌です。一般的なビフィズス菌はY字型をとることがありますが、M-16VはY字型をとらず、主に棒状の形態をとることが特徴です(写真)。乳児の腸管に多数棲息していることから、乳児の健康維持との関連が期待され、



▲M-16Vは一般的なビフィズス菌と異なり、棒状の形態をしている。

数多くの研究成果の蓄積があります。主なものとして、低出生体重児(出生体重2,500g未満)の腸内菌叢改善作用、感染防御作用、健康な成長促進作用、およびアトピー性皮膚炎症状を有する乳児へのアレルギー改善作用などがあります。

■低出生体重児の腸内菌叢改善作用

低出生体重児の腸管は、ビフィズス菌が定着するまでに時間がかかります。そこで、体重1,000~2,000gの低体重出生児31名を、M-16V投与群と非投与群(対照群)に分け、ビフィズス菌の腸管内での棲息状況を調べました。すると、M-16V投与群では2週目で全員からビフィズス菌が検出されました(図6)。「以上、文献7より」

図4 BB536摂取による花粉症症状の変化

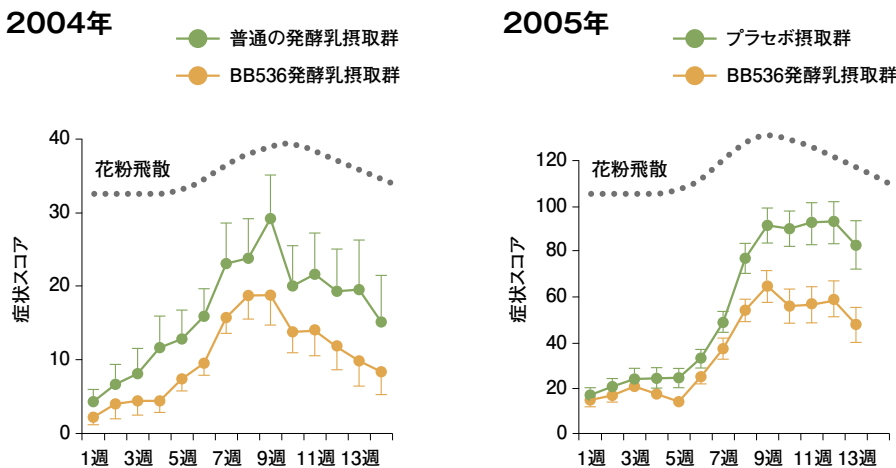
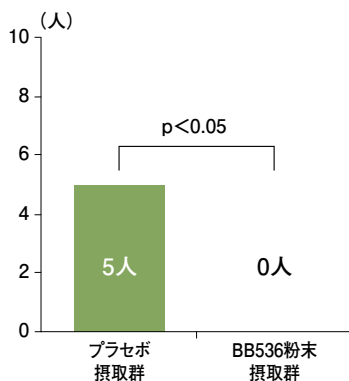
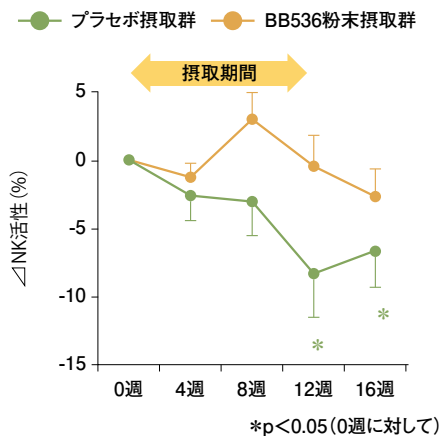


図5 B536摂取によるインフルエンザ発症者数およびNK活性の変動

a インフルエンザ発症者数



b NK活性の変動



■低出生体重児の感染症予防および発育促進

早産時の感染症の多くが、異常細菌叢に伴う bacterial translocation (腸管内細菌が腸管外組織に移行する病態) に起因するといわれ、早期に正常な細菌叢を確立することが重要とされています。出生体重1,500g未満の低出生体重児162名を、M-16V投与群と非投与群(対照群)に分け、感染症発生率や発育の状況を調べました。その結果、M-16V投与群では、感染症発生率の低下、経腸栄養(100g/kg体重/日)確立までの期間の短縮*1、分娩予定日までの体重増加*2、入院日数の短縮が確認されました(図7)。〔以上、文献8より〕

*1: 低出生体重児は消化・吸収機能が未発達であるため、最初は静脈栄養(点滴)で栄養を補給し、消化・吸収機能の確立後に、鼻や口からのチューブ(経腸栄養)によって母乳や人工乳などを腸に送ります。

*2: 早産の低出生体重児では、本来の分娩予定日を目指して体重増加を図ります。

図6 低出生体重児でのM-16V投与によるビフィズス菌検出率の推移

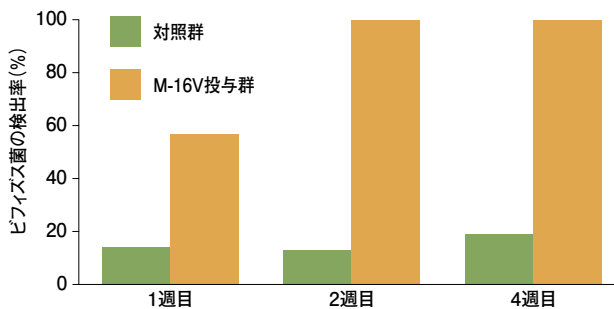
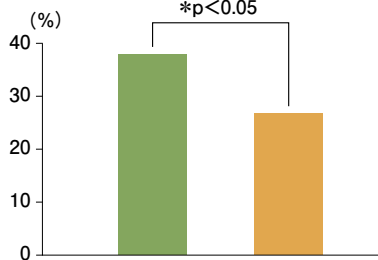
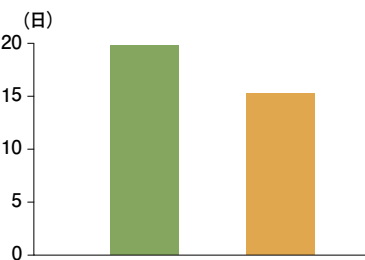


図7 M-16V投与による低出生体重児の感染および発育に及ぼす影響

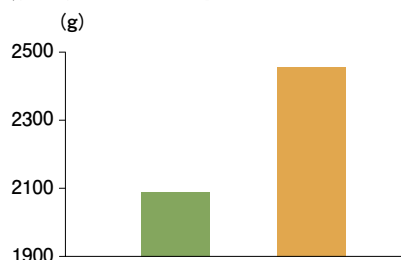
感染症発生率



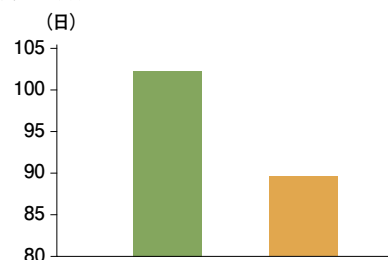
経腸栄養確立日



分娩予定日までの体重

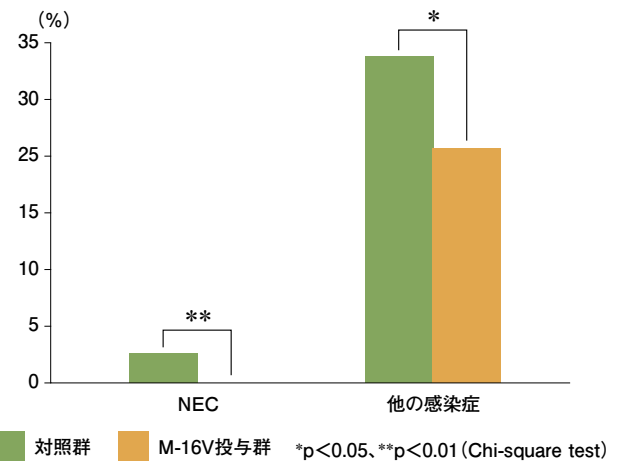


入院日数



■ 対照群 ■ M-16V投与群

図8 M-16V投与による低出生体重児のNECおよび感染症への影響



■新生児壊死性腸炎(NEC)の予防

壊死性腸炎(Necrotizing enterocolitis: NEC)は、腸への血流が障害され、細菌などの感染が加わることで腸が壊死する病気です。早産児や低出生体重児で生後30日未満に起こる危険性が高いとされています。出生体重1,500g未満の低出生体重児564名を、M-16V投与群と非投与群(対照群)に分け、NECおよび他の感染症の発症率を調べました。結果をみると、M-16V投与群は対照群と比較し、NECおよび他の感染症の発症率が有意に低く抑えられていました(図8)。〔以上、文献9より〕

■抗アレルギー作用

アトピー性皮膚炎の乳児(生後7カ月以下) 90名を、M-16V+オリゴ糖投与群(シンバイオティクス投与群)とプラセボ投与群に分け、12週間にわたってアトピー性皮膚炎の症状の変化を調べました。このうち、IgE抗体*3が関連するアトピー性皮膚炎の乳児をみると、M-16V+オリゴ糖投与群ではプラセボ群に比べ、症状が有意に改善されていました(図9-a)。〔以上、

文献10より]

さらに上記試験の乳児90名を対象に、1年後の喘息様症状の状況を調べました。その結果、M-16V+オリゴ糖投与群ではプラセボ投与群に比べ、1年後の喘息様症状が低く抑えられました(図9-b)。[以上、文献11より]

*3: IgE抗体はアレルギーに深く関わる抗体で、IgE抗体が関連するアトピー性皮膚炎は症状が強く表れがちです。

■乳児のアレルギー発症予防作用

和歌山県による「紀の国森づくり基金活用事業」の一環として、妊婦および乳児のビフィズス菌摂取によるアレルギー発症初期予防効果の研究に協力しました。妊婦160人をビフィズス菌混合粉末(BB536+M-16V)摂取群と非摂取群に分け、ビフィズス菌摂取群には出産予定日の4週間前から摂取してもらい、出産後の乳児にも生後6カ月ま

図9 M-16V投与によるアトピー性皮膚炎および喘息様症状への影響

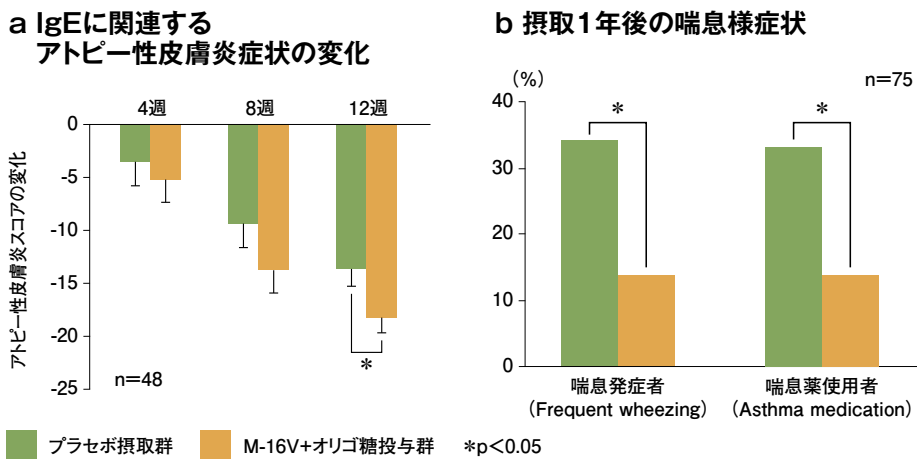
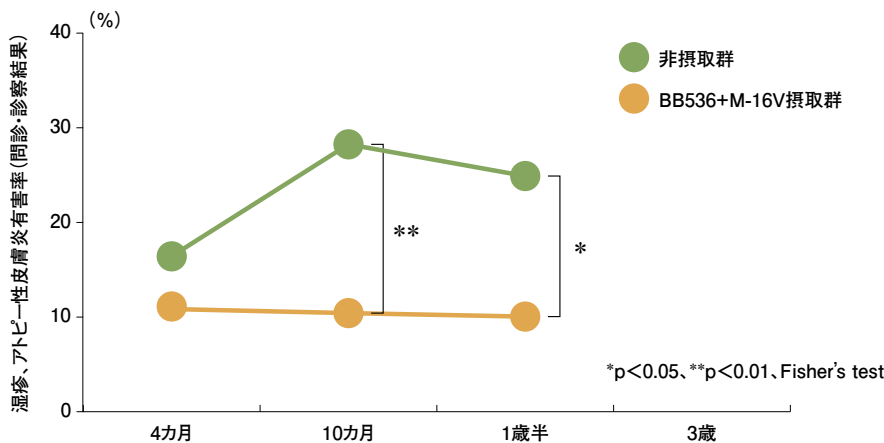


図10 妊婦・乳児へのM-16V投与による湿疹およびアトピー性皮膚炎への影響



で同粉末を摂取してもらいました。その結果、ビフィズス菌摂取群では、非摂取群に比べて乳児のアトピー性皮膚炎の有病率が少ないことが認められました(図10)。[以上、文献12より]

3. ヒトの腸管に棲息するビフィズス菌の特徴解明に関する研究

ビフィズス菌には40を超える種類があります。しかし、ヒトの腸管に棲息するビフィズス菌(HRB: Human-Residential Bifidobacteria)と、動物や昆虫の腸管に棲息するビフィズス菌(nHRB)では種類が明確に異なります。また、ヒトでも乳幼児と成人で種類が異なることがわかっています。これは、それぞれの棲息環境に適応すべく、異なる菌種へと進化した結果だと推測されます。そこで、これらのビフィズス菌の潜在的な能力の違いを調べました。

健康な母親から提供された母乳に、各種ビフィズス菌を添加して37℃で培養したところ、乳児のHRBの多くは増殖するのに対し、nHRBや成人のHRBは増殖しないどころか、ほぼ死滅してしまいました。その原因を調査すると、母乳のオリゴ糖の利用能や母乳に含まれる抗菌活性物質のリゾチームに対する耐性の違いが、これらの差を生む一因であることが示唆されました。

また、各種ビフィズス菌の葉酸産生能力を調べると、nHRBに比べHRBの培養液からは高い濃度の葉酸が検出され、ヒトのビフィズス菌は葉酸を活発に産生することがわかりました。[以上、文

献13より]

これらの実験結果から、HRBはnHRBと比べ、ヒトの食事や腸管環境に適応しており、ヒトの健康に寄与できる可能性が示されました。

おわりに

ビフィズス菌の保健作用に関する研究だけでなく、森永乳業では、酸や酸素に弱いビフィズス菌を発酵乳や乳酸菌飲料などに使用するための技術開発も意欲的に進めています。その一例が、酸や酸素に耐えて大腸まで届くように選ばれたBB536です。その他にも、酸素が透過しにくいバリア性の高い容器の開発や、乳酸菌 (*Lactococcus lactis*) を併用した発酵技術の開発によって、以前は商品化が難しかった、ビフィズ

ス菌を使用したフルーツタイプの発酵乳の製造が可能になりました。

今回の取材では、これまでご紹介した保健作用の研究や、上述の製造技術に関する研究とともに、今後の基礎研究に対する次のような意気込みを伺うことができました。「ビフィズス菌の保健作用のメカニズムについて、分子レベルでの解明が今後の大きなテーマです。また、なぜ、乳児の腸管にビフィズス菌が多く棲息しているのか、人によって棲息するビフィズス菌の種類がなぜ異なるのか、そのメカニズムも解明したいと思います。」

ビフィズス菌のさらなる研究と、より効果的な活用に向け、森永乳業の今後の取組みが期待されます。

《今回の記事は、以下の文献を参考にまとめました》

- 1) Yaeshima T, et al. Effect of yogurt containing *Bifidobacterium longum* BB536 on the intestinal environment, fecal characteristic and defecation frequency: A comparison with standard yogurt. *Bioscience Microflora* 16, 73-77 (1997)
- 2) Odamaki T, et al. Effect of the intake of yogurt containing *Bifidobacterium longum* BB536 on the cell number of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in microbiota. *Anaerobe* 18, 14-18 (2012)
- 3) Xiao JZ, et al. Effect of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 16, 86-93 (2006)
- 4) Xiao JZ, et al. Probiotics in the treatment of Japanese cedar pollinosis: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 36, 1425-1435 (2006)
- 5) Namba K, et al. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 administration on influenza infection, influenza vaccine antibody titer, and cell-mediated immunity in the Elderly. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 74, 939-945 (2010)
- 6) H. Akatsu, et al. Clinical effects of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 on immune function and intestinal microbiota in elderly patients receiving enteral tube feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 37: 631-40 (2013)
- 7) Ishizeki S, et al. Effect of administration of bifidobacteria on intestinal microbiota in low-birth-weight infants and transition of administered bifidobacteria: A comparison between one-species and three-species administration. *Anaerobe* 23, 38-44 (2013)
- 8) 佐藤弥生ら. 早産期に対するビフィズス菌の投与効果について. *日本新生児学会雑誌* 39, 247 (2003)
- 9) Satoh Y, et al. Bifidobacteria prevents necrotizing enterocolitis and infection in preterm infants. *International Journal of Probiotics and Prebiotics* 2, 149-154 (2007)
- 10) L. B. van der Aa, et al. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 40, 795-804 (2010)
- 11) L. B. van der Aa, et al. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy* 66, 170-177 (2011)
- 12) Enomoto T, et al. Bifidobacterial supplementation to mothers and infants prevented allergy development in infants and affected fecal microbiota. *Allergology International* (in press)
- 13) 小田巻俊孝ら. 比較ゲノム解析から推測されるヒト常在ビフィズス菌(HRB, Human-Residential Bifidobacteria)の生存戦略 日本農芸化学会2014年度大会 シンポジウム講演4SY18-4 (2014)

《取材・編集：(株)BBプロモーション 高林 昭浩》