

Close Up!

使っていますか? プロバイオティクス

## 入門編

## ~知っていますか? プロバイオティクス~



松澤健志 Takeshi Matsuzawa (大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科)

## はじめに

プロバイオティクス (probiotics) は抗生物質 (antibiotics) に対比される言葉として誕生し、1989年にFullerによって「腸内フローラのバランスを改善することによりヒトに有益な作用をもたらす生きた微生物」と定義され<sup>1</sup>、広く認知されるようになった。現在では世界保健機関 (WHO) により「ヒトや動物の消化管に常在する有益な細菌であり、十分な量を摂取することにより宿主に健康効果をもたらす生きた微生物」と定義されている<sup>2</sup>。

生体に良い影響を与える微生物、特に乳酸桿菌 (*Lactobacillus*) やビフィズス菌 (*Bifidobacterium*) などを用いて腸内細菌のバランスを整え、病気の予防や治療に役立たせる方法は、ヨーグルト、納豆、味噌、キムチといった発酵食品を摂取することで、人類は古くから経験的に取り入れてきた。ヒトでは下痢症、アレルギーなどにおけるプロバイオティクスの有益な効果が報告されている<sup>3,4</sup>。

一方、動物に対しては、1990年代に家畜の生産性向上を目的とした飼料添加物としての抗生物質の使用が制限され、耐性菌問題などの課題を克服すべく家畜用のプロバイオティクスが登場して以来、様々な製品が市販されている<sup>5</sup>。さらに近年では、小動物用のプロバイオティクスも注目され、消化器や口腔内に対する効果が報告されている。

本稿では入門編として、腸内細菌叢の特徴、プロバイオティクスの作用や効果を解説する。

## 腸内細菌叢

哺乳動物の胎子は子宮内では無菌状態で育成し、腸内細菌叢は出生後に形成される。正常出産であれば、産道内で細菌に曝される。その後、環境要因により定着する菌種や数は変動するが、腸管の部位によって異なる常在細菌叢を構成していく<sup>6</sup>。

分子生物学的な手法の導入により、従来の培養では解析困難であった菌種を含め腸内細菌叢の研究が飛躍的に進展し

た。かつて約100種類と言われてきた腸内細菌は、実際は500種類も存在することが明らかにされた<sup>7</sup>。腸内細菌は、ヒトや動物が摂取した食物を栄養源として生息しており、食物の種類によって腸内細菌叢を構成する細菌の種類は異なる。

一般に小腸上部では腸内細菌の数は非常に少ない。これは消化物の通過速度が早く、胆汁酸の濃度が高いなど、病原菌の定着を防ぐ働きのために菌が生息しにくい環境にあるためと考えられる。ヒトの場合の腸内細菌叢を構成する主な細菌は、小腸上部では*Lactobacillus*属、*Streptococcus*属など、酸素耐性の高い菌である。大腸では最も細菌数が多く、ほとんどが*Bacteroides*、*Eubacterium*、*Bifidobacterium*、*Clostridium*などの偏性嫌気性菌である。

これら大腸内の細菌は、小腸で消化・吸収されなかった食物繊維や難消化性の糖質を分解して、酢酸やプロピオン酸などの短鎖脂肪酸を生産する。この短鎖脂肪酸は、大腸上皮細胞を増殖させ、水や電解質の吸収や粘液の分泌といった大腸粘膜の機能の最も重要なエネルギー源として利用される。

## ● 犬の腸内細菌叢

光岡らによると、犬の腸内細菌叢で最も優勢なのは、バクテロイデス (*Bacteroides*)、ユウバクテリウム (*Eubacterium*)、連鎖球菌科 (*Streptococcus*)、腸球菌 (*Enterococcus*) であり、次いでウェルシュ菌 (*Clostridium perfringens*)、腸内細菌科 (*Enterobacteriaceae*)、ビフィズス菌、乳酸桿菌などであった。他の動物と比較して連鎖球菌科を最も多く有し、次いでウェルシュ菌、大腸菌 (*Escherichia coli*) が多く、ビフィズス菌は少ない (図1)<sup>8</sup>。

最近の研究では、家庭犬の正常な糞便細菌叢では、バクテロイデス、ユウバクテリウムが多く、次にビフィズス菌、連鎖球菌科、ペプトコッカス科が多かったと報告されている (図2)<sup>9</sup>。他にも、犬における菌相は食事の影響よりも年齢や品種 (大型犬と小型犬) による違いの方が大きかったと報告しているものもある<sup>10</sup>。これらのことは、腸内細菌叢は食事だけではなく、環境やストレス、運動や老化など、様々な

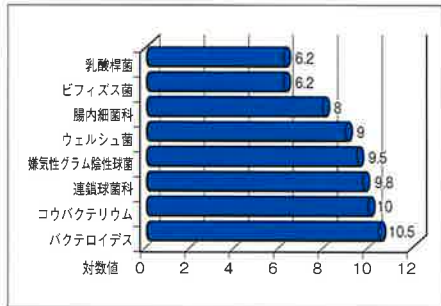


図1 犬の正常な腸内細菌叢  
文献8より引用

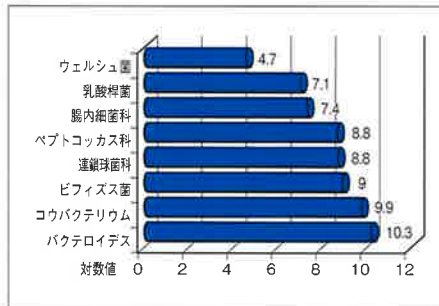


図2 犬の正常な糞便細菌叢  
文献9より引用

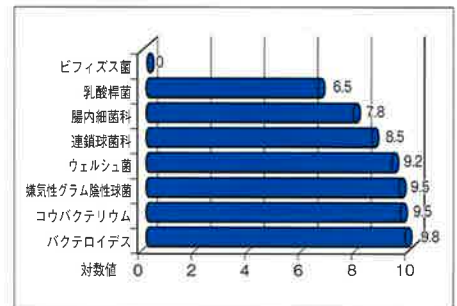


図3 猫の正常な腸内細菌叢  
文献8より引用

要因に影響を受けているものと考えられる。

### ●猫の腸内細菌叢

猫の正常な腸内細菌叢は、バクテロイデス、ユウバクテリウム、嫌気性連鎖球菌が優勢であり、次いでウェルシュ菌、腸球菌、大腸菌などがみられ、有用菌の乳酸桿菌やビフィズス菌は犬にくらべて極端に少ないと報告されている(図3)<sup>8</sup>。

猫は完全な肉食性動物である。主なエネルギー源は脂肪とタンパク質であり、アミノ酸からグルコースを合成して、様々な物質の前駆体として利用している。炭水化物を糖質と繊維に分解してエネルギー源とする雑食性の動物(犬)と、腸内細菌叢が異なるのは自然なことと思われた。しかしながら、猫の腸内細菌叢について調査された文献は少ない。さらに、この犬および猫に関する報告は、従来の培養法に基づいており、今後、分子生物学的解析がなされることにも期待する。

## プロバイオティクスの代表的作用

### ●整腸作用

プロバイオティクスは、乳酸桿菌 (*Lactobacillus*) やビフィズ

ス菌 (*Bifidobacterium*) などの腸内有用菌を増殖し、ウェルシュ菌 (*Clostridium perfringens*) や腸内細菌科 (*Enterobacteriaceae*) などの有害菌を減少させることによって腸内環境を改善する。また、腸内で糖を分解して、乳酸と短鎖脂肪酸を増加させることで腸内pHを酸性化し、有害菌の増殖を抑制する。同時に、この有機酸は腸管の運動を促すため、腸内腐敗菌による有毒物質や発がん性物質の排泄を促進する。腸管の運動を正常化することにより、栄養素の消化・吸収も向上する。炎症や感染などがなくても、下痢や腹痛などが起こることがあるが、これは消化管運動の異常に起因すると考えられるため、腸管運動の正常化は非常に重要なのである。

小動物臨床において、4種類のプロバイオティクスを配合した動物用整腸剤(ビオイムバスター<sup>®</sup>錠: 共立製薬(株)、図4)は、急性の下痢症に対し約72%で完治が認められたと報告がある(図5)<sup>11</sup>。また、ベルベリン配合の止瀉剤(ディアバスター<sup>®</sup>錠: 共立製薬(株))との併用投与では完治までの平均日数が約2日短縮し、相乗効果が確認されている(図6)<sup>11</sup>。これは、犬・猫におけるプロバイオティクスの有用性を示す一例と思われる。

日々の診療では、投薬困難な症例に遭遇することも珍しく



図4 ビオイムバスター<sup>®</sup>錠

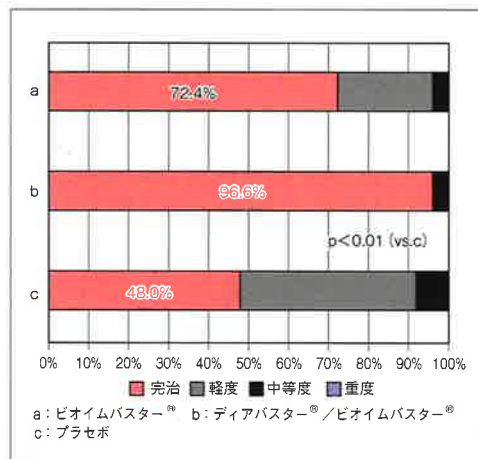


図5 犬の下痢症に対する整腸剤の治療効果(完治率)  
文献11より引用

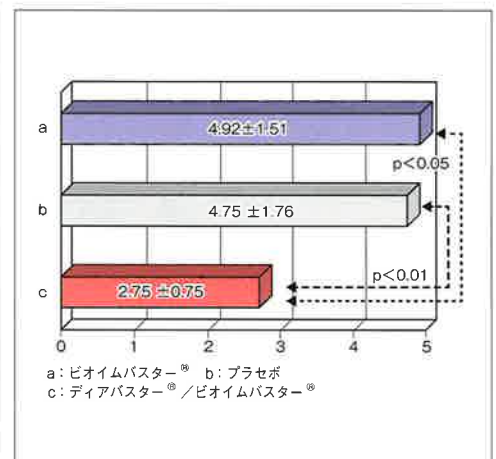


図6 犬の下痢症に対する整腸剤の治療効果(完治に至るまでの平均日数)  
文献11より引用

ない。止瀉薬は一般的に苦味が強く、どうしても飲ませられなかったと言われることもある。しかし、この動物用整腸剤（ビオイムバスター<sup>®</sup>錠）は動物自ら食べることが多いよう  
で、止瀉薬ほどの効果発現の早さはなくとも、下痢が治った症例を多く経験する。

### ●免疫調節作用

腸管には、腸管免疫関連リンパ組織（Gut Associated-lymphoid Tissue：GALT）と呼ばれる特殊な免疫系が存在する。ここには、小腸のパイエル板や腸間膜リンパ節、粘膜固有層のIgA産生細胞も含まれ、最大の免疫組織群を構成している<sup>12</sup>。腸管免疫は病原菌やウイルスなどの外来抗原の生体内への定着や侵入を防ぐことと、腸内細菌や食物などの無害な抗原を正しく認識し、免疫反応を起こさない（免疫寛容）という2つの重要な役割を担っている。出産までは無菌状態にある腸管免疫が発達し、正常に維持されるには、腸内細菌からの刺激が不可欠とされている。

アトピー性皮膚炎、花粉症などのアレルギー性疾患に対するプロバイオティクス乳酸菌の投与が、症状の改善や予防につながるという報告は多数あるものの、細胞レベルでの詳細なメカニズムはまだ分かっていない。今後、腸管・全身免疫系における腸内細菌の意義とその働きが解明されれば、アレルギー疾患の予防手段が発見されると期待している<sup>13</sup>。

プロバイオティクスを使用する上で、その菌株の生死がしばしば疑問視されているが、プロバイオティクスは腸内での菌の代謝を通じて効果を発揮する場合と、プロバイオティクス株の生死にかかわらず菌体成分が関与して効果を発揮する場合があるため、必ずしも「生きて」いなくてもよいとされている<sup>13</sup>。プロバイオティクスが直接的に生体に働きかけるというより、常在菌に働きかけて、その正常化をサポートすると考えるべきである。

### ●その他の臨床応用

上記以外の作用としては、抗生物質による下痢や感染性下痢に対する改善効果、発がん抑制作用、高脂血症に対する効果などが報告されている。さらに、乳酸桿菌による口腔内サプリメントも存在する。これには動物用も発売されており（デンタルバイオ<sup>®</sup>：共立製薬（株））、口腔内善玉菌を増加させ、口臭の改善や、歯周病菌に対する抵抗性を高める効果が報告されている<sup>14</sup>。口腔内もまた、外界と直に接しているため、強固な免疫システムが求められる。腸管とは異なる重層扁平上皮からなる粘膜組織に存在する常在菌とプロバイオティクスによる作用は非常に興味深い。

## おわりに

本稿では入門編として、腸内細菌叢とその働き、それを補強するプロバイオティクスについて簡単に述べた。プロバイオティクスの効果は多く報告があるものの、その機序について詳細に調査されたものはまだ少ないため、本稿でも腸内細菌叢の働きに重点を置いて解説した。プロバイオティクスの作用機序が解明されにくい理由としては、消化管そのものが多種多様な機能を有しており、単一の効果を評価するのが難しいこと、解剖学的な違いと腸内常在菌の宿主特異性の存在、さらにはプロバイオティクス株にも宿主特異性がある可能性により、モデル動物の作出に限界があるなど、様々な要因があるためと思われる。

しかしながら、長い歴史の中で我々は経験的にプロバイオティクスの恩恵を受けてきた。今後も多角的な解析がなされ、プロバイオティクスの細胞レベルでの作用や、疾病の成り立ちについて解明されることを期待している。

### 参考文献

- 1) Fuller R : Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 66 : 365-378. 1989.
- 2) Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, October, 2001. pp1-34.
- 3) Doron S, Gorbach SL. Probiotics : their role in the treatment and prevention of disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 4 : 261-275. 2006.
- 4) Odamaki T, Xiao JZ, Iwabuchi N. et al : Fluctuation of fecal microbiota in individuals with Japanese cedar pollinosis during the pollen season and influence of probiotic intake. *J Invest Allergol Clin Immunol* 17 : 92-100. 2007.
- 5) 辨野義己 : プロバイオティクスとして用いられる乳酸菌の分類と効能. *モダンメディア* 57巻10号, 277-287. 2011.
- 6) 光岡知足 : ヒトフローラ研究 : 現在と将来. *腸内細菌学雑誌* 2005 ; 19 : 179-192.
- 7) 辨野義己 : みえてきた腸内細菌の全容と機能. 第139回日本獣医学会学術集会要旨集, p80. 2005.
- 8) 光岡知足 : イヌ・ネコ腸内菌叢 (2). *PROVET* 112, 56-57. 1997.
- 9) 深田恒夫, 深田敦子, 柴田早苗ら : 犬の糞便菌叢および便臭に及ぼす *Bifidobacterium pseudolongum* JBPO1 株含有腸溶性カプセル投与の影響. *日獣会誌* 55, 735-738. 2002.
- 10) Simpson JM, B.Martineau, WE Jones, et al : Characterization of fecal bacterial population in canines : effects of age, breed, and dietary fiber. *Microb. Ecol* 44 : 186-197. 2002.
- 11) 松嶋 彩, 島田洋二郎, 奥田英令ら : 犬の下痢症に対するベルベリン配合止瀉剤ならびに生菌配合整腸剤の治療効果. *日獣会誌* 62, 789-795. 2009.
- 12) Forchieli ML, Walker WA : The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br J Nutr.* 2005 ; 93 Suppl 1 : S41-48
- 13) Hindgut Club Japan編 : 消化管の栄養・生理と腸内細菌. *アニマル・メディア*, 2011.
- 14) 石田卓夫, 齋藤邦史, 戸田 功 : 口腔内のウェルネス *Streptococcus salivarius* K12 (口腔内善玉菌) の正しい使い方. *mvm* 145. 86-91. 2014.