

母乳栄養児腸内ビフィズス菌の健康への意義

摂南大学薬学部 吉岡正則

1. ビフィズス菌の由来

今日の日本では、他の国ではあまりみられないぐらいビフィズス菌ヨーグルトや薬剤が非常に普及している。その理由は、ビフィズス菌の研究は、日本で大きく発展してきたからである。1899年にフランスのパスツール研究所の Tissier によって、ビフィズス菌 (*Bifidobacterium bifidum*) は発見された。主として母乳栄養児の腸内に生息するグラム陽性、通性嫌気性多形性桿菌である。種々の贅沢な栄養分を必要とすることでも他の菌との大きな違いがある。酢酸と乳酸醗酵をして腸内の pH を酸性に保つために、他の菌の増殖を抑えて健康に寄与すると考えられた。

第2次大戦の後に、アメリカの援助物質として粉ミルクが大量に輸入されて、人工栄養に用いられた。ところが、人工栄養児は母乳栄養児に比べて大きく育つが、罹患率や死亡率が高かった。この原因として、図 1 に示すような腸内の細菌叢の違いがあった。母乳栄養児は、腸管内にビフィズス菌が優勢に生息し糞便は乳酸臭がして快適であるが、人工栄養児はその他の菌が多く臭気が大人の糞便のように不快である。このような人工栄養児の便を、最近では緑便といって正常としているのは、研究の歴史を忘れていたのであろう。[1]

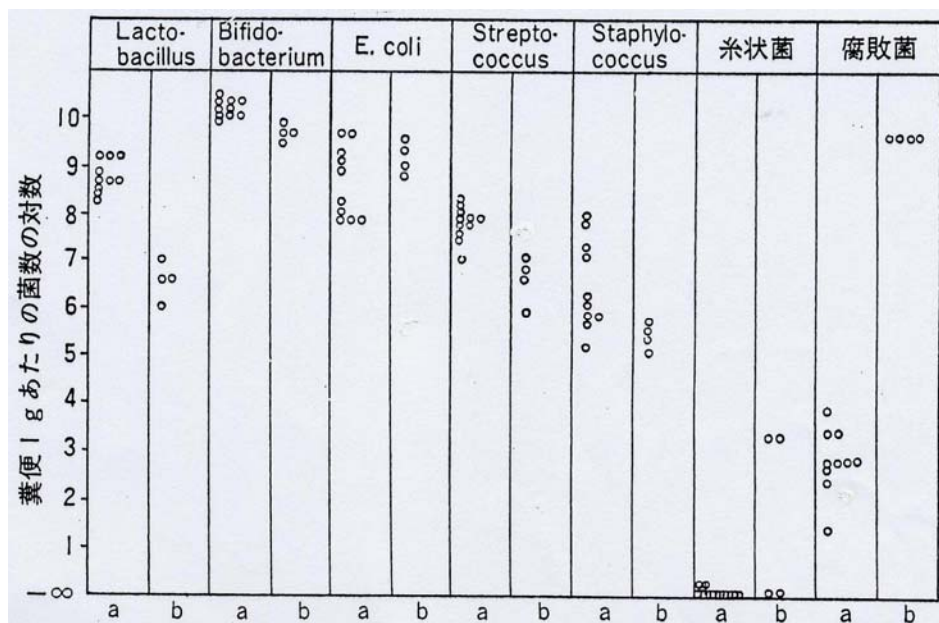
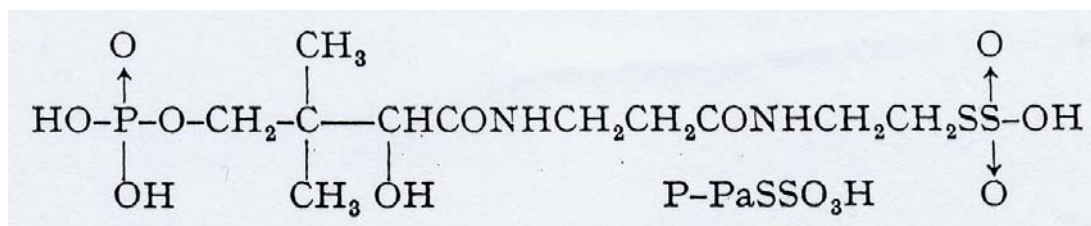


図 1. 母乳栄養から人工栄養に変えたときの乳幼児腸内細菌叢の構成の差異 [1] a: 母乳栄養, b: 人工栄養

2. ビフィズス因子

東京医科歯科大学医学部小児科の太田敬三教授らは、母乳と同じようなビフィズス菌増殖作用を示す因子が、ヨーロッパで乳児の下痢症に用いられるニンジンスープ中に存在することを見出した。この増殖因子を東京大学薬学部の田村善蔵教授らと共同研究で精製した。小生が大学院生として加わり、最終的にニンジン根 1 トンから精製して、3 mg の粗精製品を得た。これを種々の方法で分析して、4'-ホスホパンテテイン-S-スルホン酸(P-PaSSO₃H)と決めた。これはビタミンの一つであるパントテン酸から Coenzyme A の生合成の中間体パンテテイン(PaSH)が S-スルホン化およびリン酸化されている。ビフィズス菌には、パントテン酸から Coenzyme A までのビタミンの利用性が違う種々の株があった。[2] 実際の臨床応用には、リン酸基のない同効のパンテチン(PaSS) が用いられ、乳児の腸内ビフィズス菌を増殖することが判明した。それまで既知のビフィズス因子としては、β-エチル-N-アセチル-D-グルコサミニドがあるが、特殊なビフィズス菌の var penn にしか効かない。糖源ともなるラクチュロースが実際の投与で増殖に効果があり今日まで使われている。また別にペプチド性物質があるが構造不明であった。[1]



3. ビフィズス菌製品

このようにしてビフィズス因子が解明され、身体に対する意義さらには分類もあきらかになったので、多数の会社が種々の製品を開発している。ビフィズス菌は母乳栄養児だけでなく、成人、種々の動物腸内にも種類が異なるが生息する。健康への意義として、ビフィズス菌はビタミンを要求するが B₁, B₂, B₆ および K を産生している。K に関しては大腸菌などの他の菌の産生の方が大きい。また、K の前駆物質の 1, 4-ジヒドロキシ-2-ナフトイン酸が新しいビフィズス因子として他の菌から分泌される腸内細菌の共生が最近分かって来た。[3]

ビフィズス因子はビタミンとして少量でよいので、簡単に満たすことができるが、大量に必要な糖源としての乳糖の方が不足し易い。乳糖は腸管内で吸収されるのでビフィズス菌には十分でないことがある。そのため腸管内で吸収されないが、ビフィズス菌に取り込まれる糖源としてオリゴ糖入りの製品がつくられた。成人が 1 週間位飲み続けて、腸内細菌群の 30% ぐらいまでがビフィズス菌になるような機能性食品も市販された。多

量の抗生物質を投与して腸内に細菌がいなくなる外科手術後の患者の菌交代症などには薬として投与されている。肝性昏睡では、有毒なアンモニアを中和するために、ビフィズス菌が用いられる。整腸作用、免疫賦活、抗アレルギー作用、抗腫瘍作用なども報告されている。[1] 最近では、EU および米国でも膨大なビフィズス菌入りのヨーグルトや飲料製品が市販されている。国際的に総合して、60 億ドルの市場規模となっていると推定されている。[4]

4. ビフィズス菌の増殖法

以上のように、ビフィズス菌は、小児から老人に至まで必須の微生物、即ち、善玉菌となっている。しかし、外因性のビフィズス菌は与えている限り、腸内に増えるが、止めると減少するので、内因性のビフィズス菌の増殖の方が好ましいと考えられる。ビフィズス因子を含む食物は、ニンジン以外にバナナやリンゴなどがあるのでジュースにして飲むとよい。さらに、腸内の他の種々の微生物が共生してヒトの命をはぐくんでいる、つまり腹も身の内であることを共感することが重要である。

5. ビフィズス菌の真の意義

ところで、ビフィズス菌の真の働きは以上のところだけか？ 21 世紀の医学では、人類の未解決の大問題は、痴呆やプリオン病である。これらの病気は、身体の中にアミロイド蛋白質の沈澱が起きると共通の現象がある。特にプリオン病は、共食いという悪弊によって引き金が引かれる。共食いをタブーとしているのはどの民族でもおなじであるが、ユダヤ民族のコシャ(Kosher, 食べ合わせ)はその中でも一番厳しいが、世界の食品の最低限の品質はそれによって守られているのは有り難い。しかし、よく考えてみると乳幼児にとって母乳は共食いではないか。どんなルールにも例外がある。母乳に依存して増殖するビフィズス菌は、共食いに対処するために増えているのではないか。ビフィズス菌は殆どの哺乳動物で検出されている。検出されていないのは、ネコとミンクだけである。肉食動物は何か別の対処方法があるのかもしれないが、これらの糞便は特有の匂いがある。

著者は、アミロイドタンパクの一種であるトランスサイレチンを沈澱する引き金は、トランスサイレチンの中にあるアミノ酸のシステインが-S-スルホン酸に代わることにより引かれることを見出した。[5] また、合成システイン-S-スルホン酸は、アミロイドタンパクをはじめとする種々蛋白質の沈澱反応を促進することも確認した。さらにビフィズス因子はパンテテイン-S-スルホン酸(PaSSO₃H) 誘導体である。図 2 のようにビフィズス菌は

S-スルホン酸を取り込み処理することができる。ビフィズス菌の栄養にはシステインが必須である。[1] 従って、肉類に多いシステインが酸化して、システイン-S-スルホン酸になるとこれを取り込む処理をしていると考えられる。

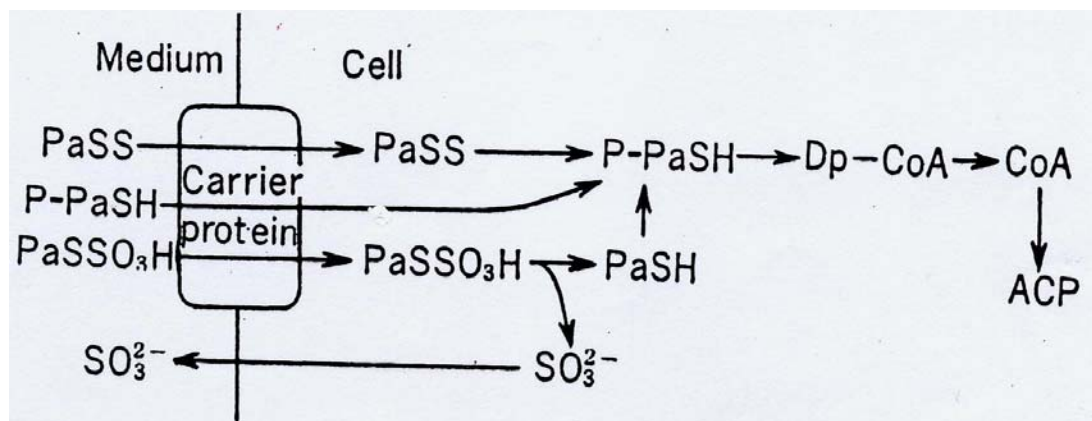


図2 ビフィズス菌のパンテテイン関連物質の取り込み [1]

クールー病はニューギニアの現地人の人肉食をした中から見つかったが、発病した患者にはビフィズス菌が腸内に少なかったのではないかと考えられる。一般のパプアニューギニアの人々はタロイモを常食としているが、腸内にはビフィズス菌が生息していることがすでに分かっている。ウシ海綿状脳症では、脳、脊髄、回腸遠位部位に異常プリオンが蓄積する。ビフィズス菌は消化管の下位に生息するので、ウシのビフィズス菌が減少すると異常プリオンを処理できないのではないかと考えられる。日本人も100年余り前から動物の肉食をするようになったが、発病しないのは異種の蛋白質であるためとされているが、ビフィズス菌も一役果たしているのではないかと考えられる。老化とともに腸内ビフィズス菌が減少するため、痴呆の原因となる可能性があるのではないかと考えられる。別にプリオン病を化学的にみると、微生物が死滅する高温処理でもプリオンは死なないのは、システイン-S-スルホン酸関連物質のような安定な物が媒介している可能性がある。病気のリスクを考えると、独断と偏見を敢えて述べてみた。

参考文献

[1] 本間 道、光岡知足 編. ビフィズス菌—腸内菌叢と健康とのかわり合い、ヤクルト本社、1978.

[2] M. Yoshioka, Z. Tamura. Bifidus factors in carrot. The structure of the factor in fraction IV. *Chem. Pharm. Bull.*, **19(1)**, 178-185, 1971.

- [3] 内田勝幸、依田伸生、北條研一. Propionibacterium freudenreichii ET-3
により産生されるビフィズス菌増殖因子、*Foods Food Ingredients J. Jpn.*,
20(12), 1132-1140, 2005.
- [4] A. Abbott. Gut reaction. *Nature*, **427(6972)**, 284-286, 2004.
- [5] T. Nakanishi, T. Sato, S. Sakoda, M. Yoshioka, A. Shimizu. Modification of
cysteine residue in transthyretin and a synthetic peptide, analyses by electrospray
ionization mass spectrometry. *Biochim. Biophys. Acta, Proteins and Proteomics*,
45-53, 2004.
- [6] 吉岡正則. 痴呆の病因の解明の糸ロ-アミロイドタンパクの酸化的沈澱反応
第6回日本免疫病治療研究会講演論文集. 20-25, 2005.