

プロバイオティクスが産生するさまざまな生理活性物質

瀬川 修一

乳酸菌やビフィズス菌などはプロバイオティクスと呼ばれ、ヨーグルト、漬物、納豆、味噌などの多くの食品に含まれており、我々の日常生活に非常に馴染みの深い微生物である。プロバイオティクスは「適正な量を摂取したときに宿主の健康に有益な作用をもたらす微生物」と定義されている。プロバイオティクスは経口で摂取された際に、ヒトの腸管に到達して生体に有益な作用を及ぼすことはよく知られている。たとえば、プロバイオティクスはディフェンシンなどの抗菌物質の産生促進、腸管免疫系の調節作用および腸管のバリア機能の増強などの効果を発揮することが報告されている。免疫調節作用では、腸管に存在する toll like receptor (TLR) などのパターン認識レセプターが、グラム陽性細菌のペプチドグリカンやグラム陰性細菌のリポ多糖などの菌体構成成分を認識することでさまざまな自然免疫応答を示すことが知られている。また、免疫学の進展によりプロバイオティクスの生体作用メカニズム解明が急速に進んでおり、プロバイオティクスによる疾患治療や病気の予防が大いに期待されている。しかしながら、臨床研究では、その有効性を否定する論文もあり、プロバイオティクスによる治療効果については一定の見解が得られていないのが現状である。その原因のひとつとして、摂取する菌株ごとに生理活性に差が生じることが挙げられる。これには、上述したTLRによる微生物の認識が、細胞壁成分の組成や立体構造などの微妙な違いによって免疫応答の強弱に関係していることがある。さらに、宿主であるヒトにおける腸内細菌叢の違いや免疫応答の違いなどといったこともその原因として考えられる。これらのことから、プロバイオティクスを治療や予防に対して用いる問題点としては、菌種の特異的な生理活性に対応した、各疾患に対する菌種の選択基準がないことや、腸内環境など宿主側の因子によって菌体の生理活性が影響を受けてしまうといったことが挙げられるのではないだろうか。

こういった問題点を解決する一つの手段として、各プロバイオティクス株が産生する有効成分を明らかにし、その生理活性物質の含量に基づいた摂取を行うことが期待されている。このような流れを受けて近年、プロバイオティクスが産生する生理活性物質を同定した研究報告の数が増加してきている。

ミュンヘン工科大学の von Schillde らは炎症性腸疾患

等の治療でよく使用されているプロバイオティクスの混合物 VSL#3 の培養液から生理活性物質としてプロテアーゼである Lactocepin を同定した。このプロテアーゼは炎症性ケモカインである IP-10 分子を分解することで炎症を抑制することも明らかにしている¹⁾。旭川医科大学の Fujiya らは *Bacillus subtilis* の培養液からペプチドである competence and sporulation factor (CSF) を同定し、この物質が腸上皮細胞膜トランスポーターである OCTN2 によって細胞内に取り込まれ、Akt や p38 MAPK の活性化を介して腸管保護作用を有することを報告している²⁾。さらに、ヴァンダービルド大学の Yan らは乳酸菌 *Lactobacillus rhamnosus* GG が産生する p75, p40 タンパク質が EGF レセプターを介して Akt シグナルを活性化することで腸管上皮細胞のアポトーシスを抑制し、腸管障害が改善されることを報告している³⁾。また、Segawa らは上述のようなタンパク質やペプチドではなく乳酸菌が産生するポリリン酸がマウスの腸管バリア機能を有し、その作用には p38 MAPK やインテグリン分子が関与していることを報告している⁴⁾。

今後、ヒトがこれらの生理活性物質を産生するプロバイオティクス株を経口で摂取した際に、腸管で有効に作用するか否かを確認していくことが必要であると思われる。つまり摂取した生菌体が死滅せずに腸管に達し、その生理活性物質を菌体外に分泌することが生理作用を発揮する上で重要であると考えられる。上述したようにプロバイオティクスが産生する生理活性物質はさまざまな種類の物質であり、その作用機作もそれぞれ異なる。今後も新たな生理活性物質の報告がなされることが予想される。これらの生理活性物質の各種疾患等への有効性との関連性およびその作用メカニズムの解明がなされるものと考えられる。これらの生理活性物質を大量に産生するプロバイオティクス株を摂取することでプロバイオティクスの有益な作用がより高められ、人々の健康維持にこれまで以上に貢献できるようになることが期待される。

- 1) von Schillde, M. A. et al.: *Cell Host Microbe*, **19**, 387 (2012).
- 2) Fujiya, M. et al.: *Cell Host Microbe*, **1**, 299 (2007).
- 3) Yan, F. et al.: *J. Clin Invest.*, **121**, 2242 (2011).
- 4) Segawa, S. et al.: *PLoS One*, **6**, e23278 (2011).