

# 乳酸菌および発酵乳の免疫賦活作用と 発癌抑制効果

## Enhancing Effects of Immunological Functions and Inhibitory Actions on Cancer by Lactic Acid Bacteria and Fermented Milk

八木直樹  
YAGI Naoki

はじめに

高齢社会の到来とともに、癌による死亡が増大しており、癌は昭和56年に行なわれた厚生省人口動態統計で原因別死亡率第1位になって以来、年々他原因との差を拡げ今や日本人の死亡の主因となっている。そのためその予防と治療を巡って疫学的な研究や広範囲な分野にわたっての基礎研究が精力的に進められているが、そのなかで日常摂取する食物が癌の発症と深くかかわっていることが明らかにされ発癌要因の30%を占めることも明らかにされている<sup>1)</sup>。

食品のなかには発癌物質や変異原性を有する成分を持ったもの、また調理や加工の過程で二次的にそれらを生成するものなどがある一方で、変異原性を抑制したり消失させる変異原物質不活化因子 (desmutagen) 及び抗突然変異因子 (antimutagen) を含んだものもある。また食品自体の成分以外に、加工時に用いられる微生物やその代謝産物にも抗変異原性が認められている。

乳酸菌には、有害菌の生育を抑制する作用、風味や保存性を改善する効果があることが古くから知られており、この効果を発酵食品の製造に利用してきた。多くの発酵食品があるなかで発酵乳は古くから保健効果が知られており<sup>2)</sup>、その利用も世界中に広がっているが、古くからの経験的な効果に加え、新たな栄養・生理学的研究の進展、ビフィズス菌の使用などによって、ヒトの健康維持と増進に及ぼす影響が極めて著しいことが証明されるに至った<sup>3~5)</sup>。そのために消費量も年々増大の一途をたどり、その生理的效果に対しては健康な長寿社会をめざすうえで多大の関心を呼んでいる。そこで本稿では乳酸菌とビフィズス菌を含有する発酵乳について、その免疫賦活作用と抗癌効果を中心に、最近の知見を紹介してみたいと思う。

### 1. 免疫賦活作用

発酵乳の効果を考える場合、中心的な原料である牛乳成分の効果は勿論のこと、牛乳成

分が乳酸発酵によってできる代謝生産物などの生理効果、更に乳酸菌やビフィズス菌自体の効果を生菌と死菌の2つの面を含めて見る必要があるとあり、事実乳酸菌の菌体細胞、菌体の細胞成分、菌体外代謝産物である多糖類などに免疫賦活作用のあることが知られている。ここでは多くの要素があるなかで発酵乳とそれに使用されている乳酸菌とビフィズス菌に視点を合わせてその免疫賦活作用に関する知見を概説する。

乳酸菌及び発酵乳については、外から生体内に侵入する病原菌に対する感染防御と、生体内に発生する自己障害細胞および悪性細胞を抑制・除去する効果との関連で免疫賦活作用が示唆されており、免疫応答の向上や、免疫担当細胞で骨髄から胸腺を経て発生するT細胞（thymus derived cell）、骨髄に由来するB細胞（bonemarrow derived cell）および同じく骨髄から発生するマクロファージやNK細胞の活性化、さらにこれら細胞を刺激する $\gamma$ -インターフェロンやインターロイキン-1及び-2と呼ばれるサイトカインの生産などにはたらくことが明らかにされている。加藤ら<sup>6) 7)</sup>は、L. caseiを非経口的に投与してマクロファージやNK細胞が活性化されることを、またL. delbreukii subsp. bulgaricusおよびL. caseiの経口投与でも腹腔マクロファージの活性化が認められた<sup>8)</sup>ことを明らかにしている。沢村ら<sup>9)</sup>も大腸癌患者へL. caseiの投与を行なったところ、ヘルパーT細胞とNK細胞が増大し、サプレッサーT細胞が減少していることを報告している。またマウスにL. caseiを投与すると、癌の増殖に大きな影響を及ぼすT細胞が増大し、種々の免疫担当細胞を活性化する $\gamma$ -インターフェロンの産生能が高められることを認めている。Moineauら<sup>10)</sup>は、乳酸菌ら7菌種からなる発酵乳をマウスに与えてその活性能を調べたところ、Bifidobacterium longum, Lactobacillus casei, Lactobacillus helveticusに強いマクロファージ活性のあることを報告している。またde simoneら<sup>11)</sup>も、Lactobacillus bulgaricusとStreptococcus thermophilusでつくったヨーグルトを健常者に与えて、4週間後に血清中の $\gamma$ -インターフェロンが増大していることを報告しているし、Halpernら<sup>12)</sup>も、ヒトにヨーグルトを4ヶ月投与してリンパ球の $\gamma$ -インターフェロン産生能が増大していることを明らかにしている。

このようにヒトや動物に対し、乳酸菌やビフィズス菌およびそれらの菌によって作られている発酵乳に免疫増強作用が認められるのは、乳酸菌やそれを含む発酵乳を摂取することで、マクロファージが刺激され、それによりインターロイキン-1と呼ばれるサイトカイン（細胞内でつくられ免疫細胞に情報を伝える生理活性物質の総称）が放出されるが、このサイトカイン（インターロイキン-1）がヘルパーT細胞を刺激し活性化する。刺激を受けたヘルパーT細胞からはさらにインターロイキン-2と $\gamma$ -インターフェロンというサイトカインが分泌され、これがNK細胞を活性化して抗原への攻撃を開始したり、一方でB細胞を成熟させて抗体の産生を促進するからである。このようにマクロファージを刺激することから始まって、リンパ球による一連の免疫反応が活性化されることが、乳酸

乳酸菌および発酵乳の免疫賦活作用と発癌抑制効果

菌やビフィズス菌、ならびにそれらを含有する発酵乳に免疫賦活作用を発現させる要因であると考えられる。免疫細胞とリンパ球による特異的免疫反応の関係を解り易く図示すると図-1及び図-2のようになる。

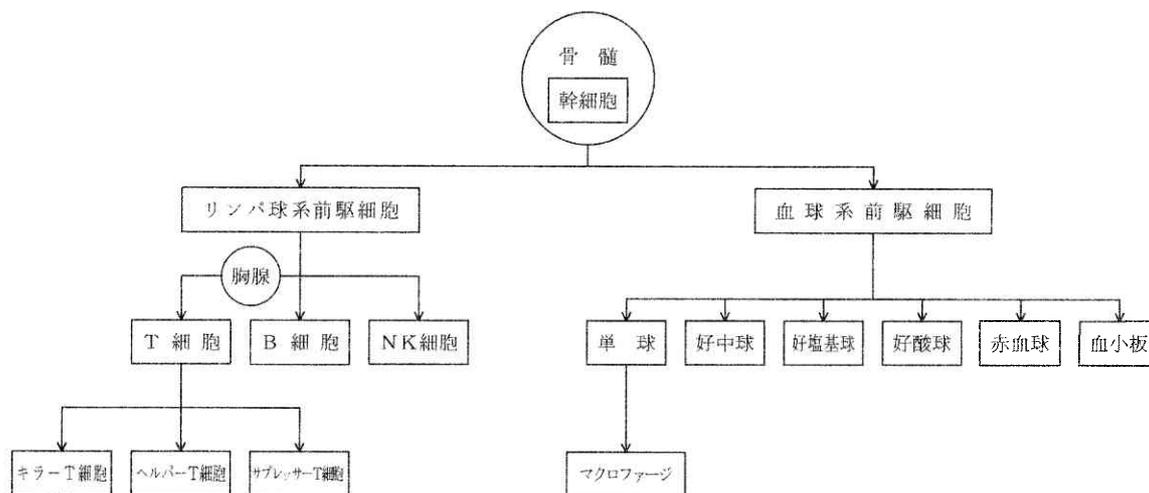


図-1 血液と免疫担当細胞の関係図

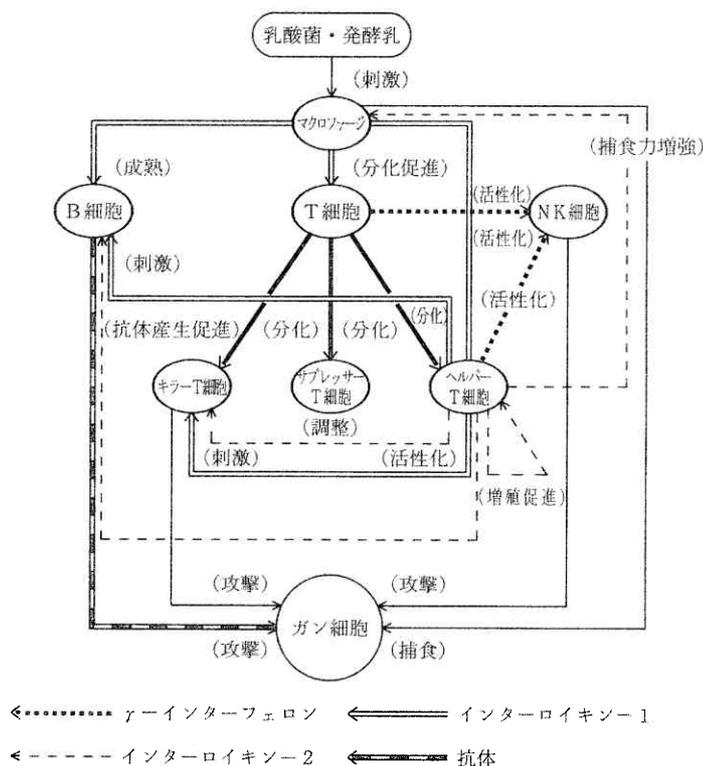


図-2 免疫担当細胞と免疫賦活のメカニズム

またLactobacillus caseiの免疫増強効果については、マクロファージの活性化<sup>13~16)</sup>、マクロファージ活性化因子の産生誘導<sup>17~19)</sup>、インターロイキン-1の産生誘導<sup>20)</sup>、T細胞の活性化<sup>21~22)</sup>、インターロイキン-2の産生誘導<sup>23)</sup>、ナチュラルキラー細胞の活性化<sup>24~25)</sup>、好中球の活性化<sup>26)</sup>などの多くの報告が見られる。

## 2. 発癌抑制効果

乳酸菌や発酵乳の発癌抑制作用は、腸内フローラの改善<sup>27-28)</sup>による発癌物質やプロモーターとなる物質の生成抑制<sup>29)</sup>のほか前項で述べた乳酸菌やビフィズス菌の菌体<sup>30)</sup>ならびに発酵代謝産物による免疫作用の増強など<sup>31)</sup>の癌細胞の増殖抑制によることが明らかにされている。

腸内フローラの改善による発癌の防止は、一部の腸内細菌によって生成された毒物が肝臓でグルクロン酸抱合体となって解毒され、一部は尿と共に排泄されるがその一部が胆汁を介して腸内にもどり腸内に生息する $\beta$ -グルクロニダーゼを持つ細菌の作用で脱抱合され元の毒物に戻るがこの物質が発癌を促進することとなる。<sup>32)</sup>また胆汁の主成分である胆汁酸は、タウリンやグリシンと結合した抱合型となって胆汁中に存在しているが、この一部も腸内細菌の持つ酵素によって抱合が解かれ遊離の胆汁酸となる。これがさらに $7\alpha$ -デヒドロキシラーゼによってデオキシコール酸やリトコール酸に変化し、これら二次胆汁酸が発癌を促進することになる。従ってClostridiumやBacteroidesなどの二次胆汁酸に転換する酵素をもつ菌の生育を抑制することは発癌を抑制することにもつながる。動物実験によると、ラットに牛肉を過剰気味に与えた場合、糞便中に $\beta$ -グルクロニダーゼの活性が有意に高くなることが認められるが、このラットに乳酸桿菌を与えると低いレベルに抑えられることが観察されている。この結果は健常者や大腸癌患者に乳酸桿菌を投与した場合の結果とも一致したと報告されている<sup>32)</sup>。乳酸桿菌の投与は $\beta$ -グルクロニダーゼを大量に産生する大腸菌の生育を抑制するためと推察されるが、 $\beta$ -グルクロニダーゼは大腸癌のみならず乳癌や膀胱癌の発生ともかかわっている可能性も高いとされている。腸内の

表-1 発癌と関係する酵素と腸管フローラの例<sup>33)</sup>

酵 素	細 菌	基 質	発癌物質/プロモーター
$\beta$ -glucuronidase	E. coli	glycosides	aglycones
$\beta$ -glucosidase	Clostridiumなど…	(例:cycasin)	(例:methylazoxymethanol)
$\beta$ -galactosidase			
nitroreductase	腸管フローラ	aromatic nitro compounds (例:1-nitropyrene)	aromatic amines (例:1-aminopyrene)
azo reductase	Fusobacteriumなど	azo dye (例:Ponceau 3R)	aromatic amines (例:2,3,5-trimethylaniline)
$7\alpha$ -steroid dehydrogenase	Bacteroidaceaeなど	cholic acid	dexychoic acid

有害菌によって作りだされる要害物質には、蛋白質からつくられるアミノ酸が変換してできるアミンがある。このアミンは、胃内の酸性条件下で亜硝酸塩と反応して強力な発癌物質であるN-ニトロソアミンとなるが、乳酸桿菌の中にはニトロソアミンを分解するも

## 乳酸菌および発酵乳の免疫賦活作用と発癌抑制効果

のや硝酸塩、亜硝酸塩を分解するものがあるので乳酸菌の投与は癌発生の危険因子を減少させることに役立つものとして注目されている。また図-3に示したように日本人の癌の

部位別死亡率の年次推移からみてもわかるように、乳癌の増加は著しい。乳癌は女性ホルモン、特にエストロゲンによって発癌が促進される。女性ホルモンは肝臓でグルクロン酸及び硫酸と抱合して胆汁中に排泄されているが、Bacteroidesなどの一部の腸内菌によって抱合が解かれ、遊離した女性ホルモン（エストロゲン）は腸管から吸収されて血液中に移行する。女性ホルモンの血中濃度上昇は乳癌の増殖促進につな

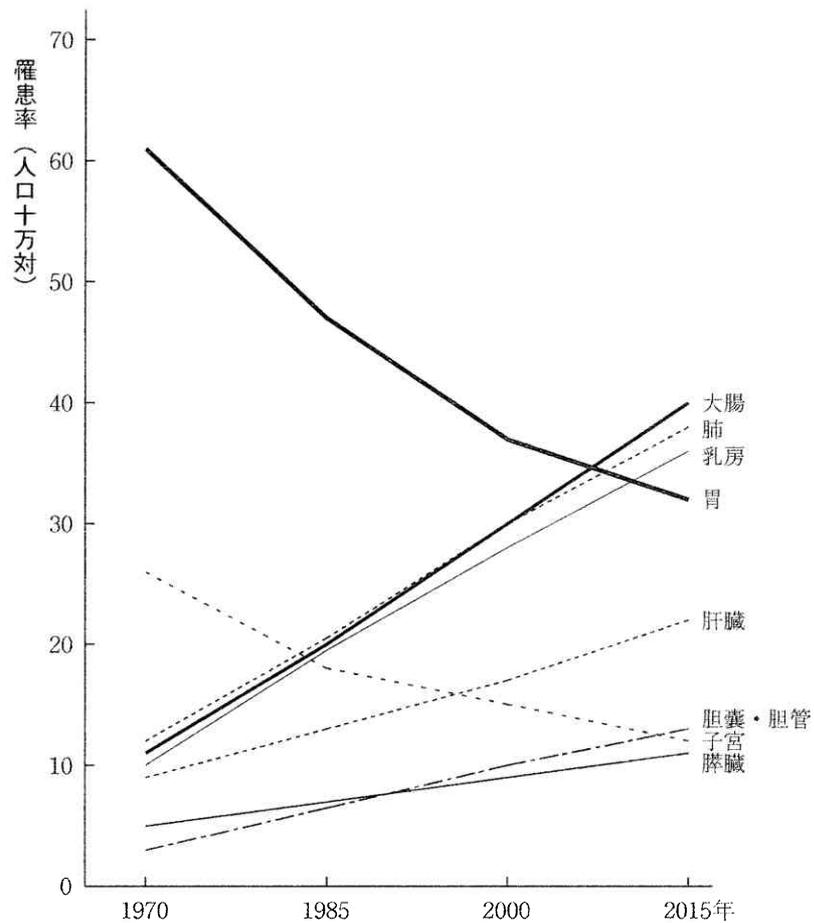


図-3 日本人の癌の部位別年齢訂正死亡率の年次推移

「国民衛生の動向」より

がるが、発酵乳の摂取が乳癌の発生を抑制することが明らかにされている<sup>34)</sup>。女性ホルモンは細胞質内にあるエストロゲン・レセプターと呼ばれる蛋白質に結合して、その生理学的作用を発揮していると思われるが、多分乳酸菌が持っている成分がレセプターに結合することによって女性ホルモンの作用が抑制されるため、乳癌の発生が抑えられるものと考えられる。

この他乳酸菌・発酵乳には抗変異原性があることも報告されている<sup>35)</sup>がその作用機序については明らかにされていない。変異原物質は小腸から吸収されるが、小腸中に生息する乳酸桿菌が、小腸における変異原物質の吸収を阻害していることによる可能性が高く、乳酸桿菌の飲用による膀胱癌の予防効果は、乳酸桿菌による尿中の変異原物質の低下作用も一つの役割と推察される<sup>36)</sup>。

個々の乳酸菌を投与した場合の発癌抑制効果に関する報告は、神辺<sup>37)</sup>によってまとめられた総説がある。それによると、Lactobacillus acidophilusの投与は、糞便中のβ-グルコシダーゼとβ-グルクロニダーゼの活性を低下させ、またニトロレダクターゼ及びアゾ

レダクターゼの活性も低下し、大腸癌の発生を抑制するとしている。またマウスにL. acidophilusの細胞を経口投与するとマウスの腹水腫瘍の増殖が34.5%抑制されるとしている。L. bulgaricusの細胞を投与した場合、癌細胞の増殖が31~36%抑制され、Lactococcus thermophilusでは21~26%の抑制が見られるとの報告がある。L. bulgaricusの細胞壁から抽出したグリコペプチドには、マウスの白血病癌、プラズマ細胞腫、腺癌、黒色肉腫、肺癌などに対して制癌作用が認められるともいう。Lactobacillus helveticus (L. jugurti) の菌体投与もマウスの腹水腫瘍の増殖を抑制するとしており、L. caseiの投与は白血病癌の抑制を示し、腫瘍阻止率は77.9%と高く、制癌作用が細胞壁の成分によることも明らかにされている。一方発酵乳によく使用されるビフィズス菌については、Bifidobacterium infantisの投与でリンパ球の分裂が促進され、マクロファージも活性化され免疫能が増強されるとしている。またビフィズス菌の細胞壁構成成分が腫瘍の増殖を抑制するともしている。B. longumの分泌する多糖類はマウスのSarcoma 180腹水癌に抑制効果が見られたとしている。

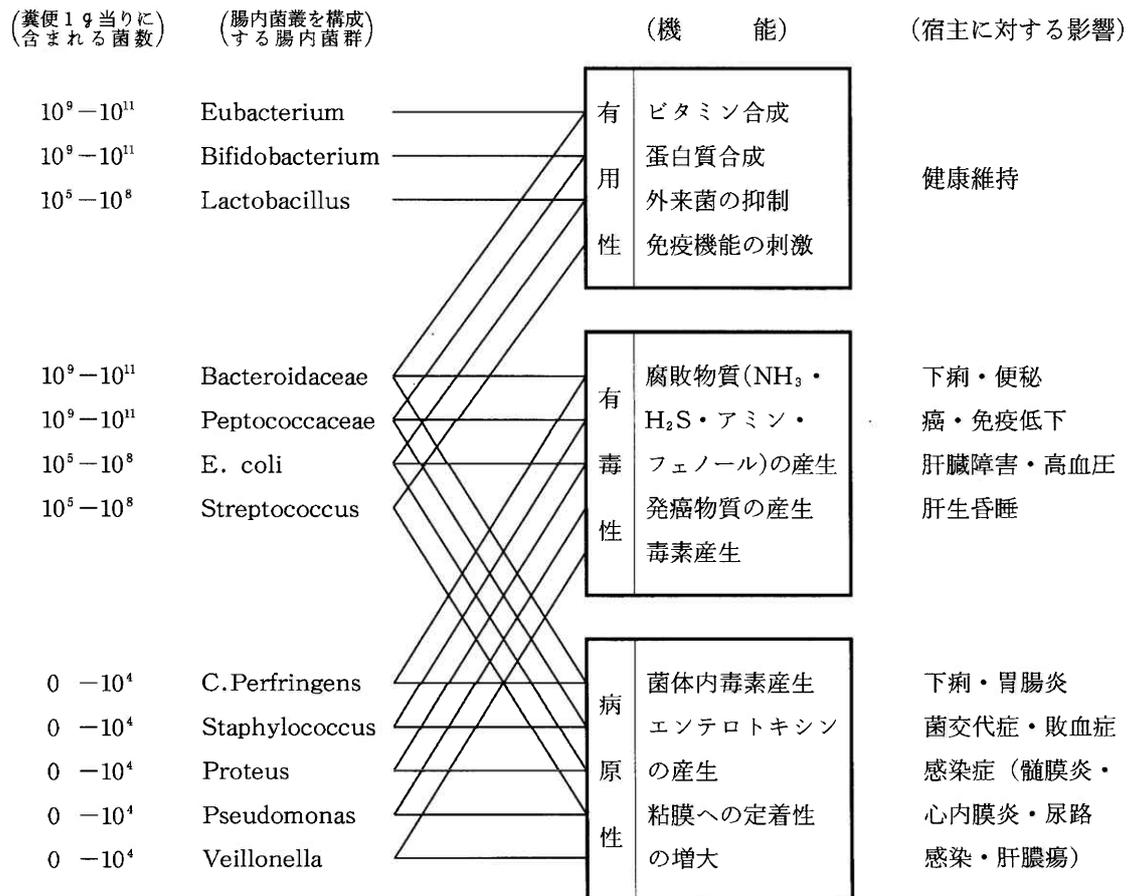


図-4 腸内フローラと宿主の健康・疾病との関係

光岡知足：腸内細菌の話、pp117(1987)より引用改図

乳酸菌および発酵乳の免疫賦活作用と発癌抑制効果

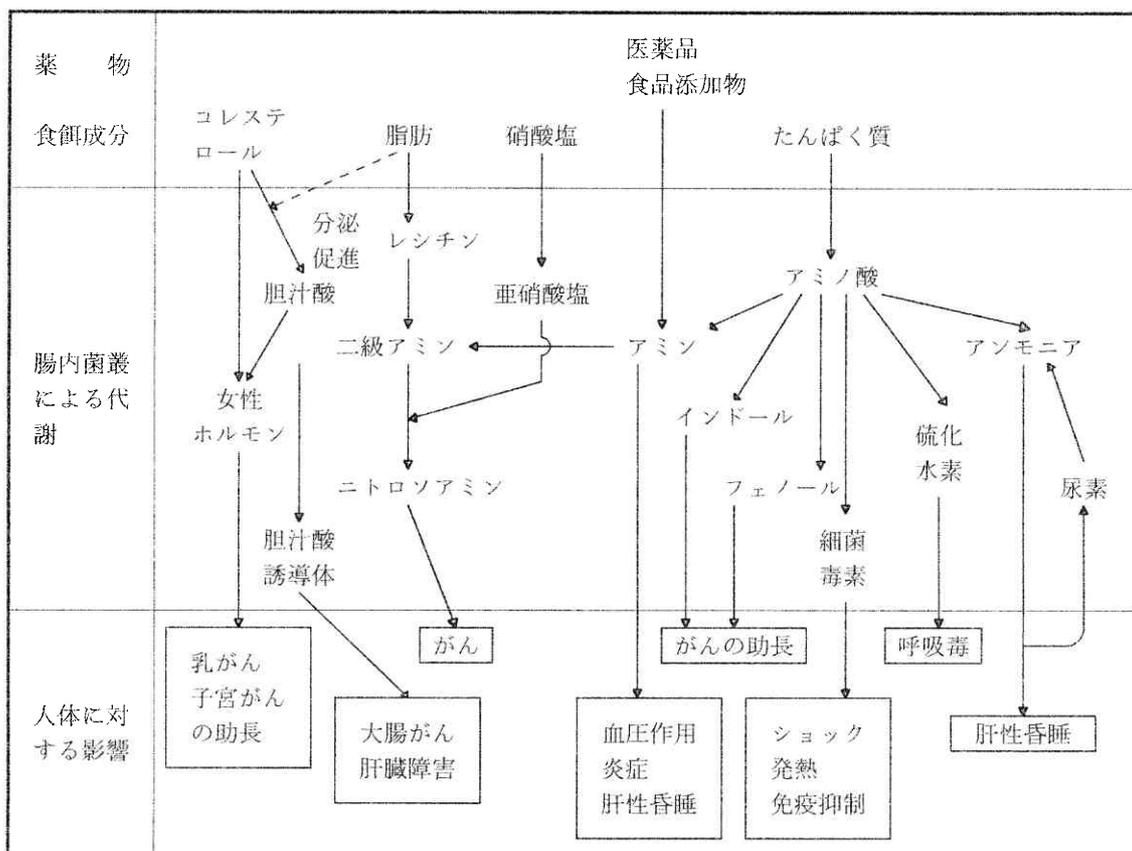


図-5 腸内菌叢による有害物質の生成 (仮説)

光岡知足:ヘルシスト, 17, 3, 35-49 (1993)より引用

おわりに

癌は日本人の死因の第1位を占め、その予防と治療に強い関心が寄せられている。癌の発生についてはすべてが解明されたわけではないが、日常摂取する食べ物が癌の発生に深くかかわっていることが多くの研究の結果明らかにされている。しかし食品と癌との関係は、食品の成分、食品の摂取による腸内菌叢の変化、腸内菌による代謝産物など様々なしかも多くの要因によって支配されているので答えは簡単に出されていない。それぞれの分野での今後の研究の成果が集まって初めて癌抑制の可能性が生まれてくるであろう。今回は食品の成分を吸収する場所となっている腸内での、腸内菌叢に大きな影響力をもつ乳酸菌やそれを含む発酵乳について、免疫賦活作用と癌抑制効果を中心に述べた。今後益々この分野の研究が進展し健康への大きな寄与が望まれるところである。

参考文献

- 1) Doll, R., and Peto, R., : The Causes of Cancer (1981)
- 2) Racic, J. L., and Kurmann, J. A., : Yoghurt, Tech. Dairy publ. House Copenhagen (1978)
- 3) Hepener, G., Friend, R., Joer, S. S., Fusetti, L., and Morin, R., : Am. J. Clin. Nutri., 32, 19-25 (1979)

大手前女子短期大学・大手前栄養文化学院・大手前ビジネス学院「研究集録」第15号 (1995年)

- 4) Van't Veer, P., Dekker, J. M., Lamers, J. W. T., Kok, F. J., Schouter, E. G., Barnts, H. A. M., Sturmans, F., and Hermus, R. J. J., : *Cancer Res.*, 49, 4020-4024 (1986)
- 5) Goldin, B. R., and Gorbach, S. L., : *J. Matl. Cancer Inst.*, 64, 283-285 (1980)
- 6) Kato, I., Yokokura, T., and Mutai, M., : *Microbiol. Immunol.*, 27, 611-618 (1983)
- 7) Kato, I., Yokokura, T., and Mutai, M., : *Microbiol. Immunol.*, 28, 209-217 (1984)
- 8) Perdigon, G., de Macias, M. E. N., Alvarez, S., Oliver, G., and de Ruiz Holgado, A. A. P., : *Infect. Immunol.*, 53, 404-410 (1986)
- 9) 沢村明広他 : *Biotherapy*, 8, 1565 (1994)
- 10) Moineau, S., and J. Goulet, : *Milchwissenschaft*, 46, 551-554 (1991)
- 11) de Simone, C., et. al., : *Int. Immunotherapy*, IX 23-28 (1993)
- 12) Halpern, G. M., et. al., : *Int. Immunotherapy VII*, 205-210 (1991)
- 13) Kato, I., et. al., : *Microbiol. Immunol.*, 27, 611 (1983)
- 14) Kato, I., et. al., : *Int. J. Immunopharmacol.*, 7, 103 (1985)
- 15) 野本康二他 : *Biotherapy*, 3, 1556 (1989)
- 16) Nomoto K., et. al., : *Biotherapy*, I, 169 (1989)
- 17) Hashimoto, S., et. AL., : *Cancer Immunol. Immunotherapy*, 28, 253 (1989)
- 18) Hashimoto, S., et. al., : *Scand. J. Immunol.*, 27, 261 (1988)
- 19) Hashimoto, S., et. al., : *Cancer Immunol. Immunotherapy*, 24, 1 (1987)
- 20) 大脇 真他 : 日本免疫学会総会記録, 15, 570 (1985)
- 21) 加藤幾雄他 : 日本癌学会総会記事 P.268 (1992)
- 22) Kato, I., et. al., : *Cancer Immunol. Immunother.*, 26, 215 (1988)
- 23) 林 圭子他 : *Biotherapy*, 3, 1575 (1989)
- 24) Kato, I., et. al., : *Microbiol. Immunol.*, 28, 209 (1984)
- 25) Ohasi, T., et. al., : *Biotherapy I*, 89 (1989)
- 26) 原 秀樹他 : *Biotherapy*, 3, 1607 (1989)
- 27) 老川忠雄 : ビフィズス菌の研究 (日本ビフィズス菌センター) 228-236 (1994)
- 28) Gilliland, S. E., Speck, M. L., Nauyok, G. F., and Giesbrecht, F. G., : *J. Dairy Sci.*, 81, 1-10 (1989)
- 29) Goldin, B. R., & Gorbach, S. L., : *Cancer*, 40, 2421 (1977)
- 30) 横倉輝男, 加藤幾雄, 松崎健, 務台方彦, 佐藤博 : 癌と化学療法, 11, (11) 2427 (1981)
- 31) Kurmann, J. A., : *Noth European Dairy J.*, 49, (3), 65 (1983)
- 32) 横倉輝男 : 食の科学, 186, 29-34 (1993)
- 33) 本田武司, 田中隆一郎 : 臨床検査, 36, 5, 473-479 (1992)
- 34) Van't Veer, P., Dekker, J. M., Lamers, J. W. J., Kok, F. J., Schouter, E. G., Barnts, H. A. M., Sturmans, F., and Hermus, R. J. J., : *Cacer Res.*, 49, 4020-4024 (1986)
- 35) Hosono, A., Sagae, S., and Tokita, F., : *Milchwissenschaft*, 41, 142-145 (1986)
- 36) 横倉輝男 : 食の科学, 186, 29-34 (,1993)
- 37) 神辺道雄 : 発酵乳の機能 (中沢勇二・細野明義編) 食品資材研究会, 297-307 (1988)
- 38) 光岡知足 : *New Food Industry*, 3, 7, 1-9 (1995)