

2015年9月

森永乳業株式会社

理化学研究所

「ビフィズス菌BB536」による腸内細菌を介した 生理機能の仕組みの一端を解明

～科学雑誌『Scientific Reports』(8月28日)掲載のご報告～

ビフィズス菌は整腸作用を示すことが良く知られていますが、実際におなかの中で、どのような変化が起きているのかはほとんど明らかにされておられません。

そこで森永乳業は、理化学研究所統合生命医科学研究センターの大野博司グループディレクター、同研究所環境資源科学研究センターの菊地淳チームリーダー、および慶應義塾大学先端生命科学研究所の福田真嗣特任准教授(理化学研究所統合生命医科学研究センター客員研究員)との共同研究にて、「ビフィズス菌BB536」の生理機能の機序解析に取り組み、腸内細菌叢に与える影響について評価いたしました。

その結果、「ビフィズス菌BB536」は自らが作り出す酢酸や乳酸などの有機酸や葉酸などのビタミンB群といった有用物質に加え、ヒト腸内細菌叢と相互作用することで、ビフィズス菌以外が作る酪酸やビオチンといった有用物質の量を増加させているという研究結果を得ました(図1)。酪酸は宿主の腸管細胞のエネルギー源になることや腸管内で抗炎症作用を担う細胞の誘導効果を示し、ビオチンは宿主の細胞に必須のビタミンの一つであり、細胞の代謝や成熟に関与することが示されているため、「ビフィズス菌BB536」による生理機能の仕組みの一つである可能性が考えられます。なお、本研究成果はオンライン科学雑誌『Scientific Reports』(8月28日付:日本時間8月29日)に掲載されました。

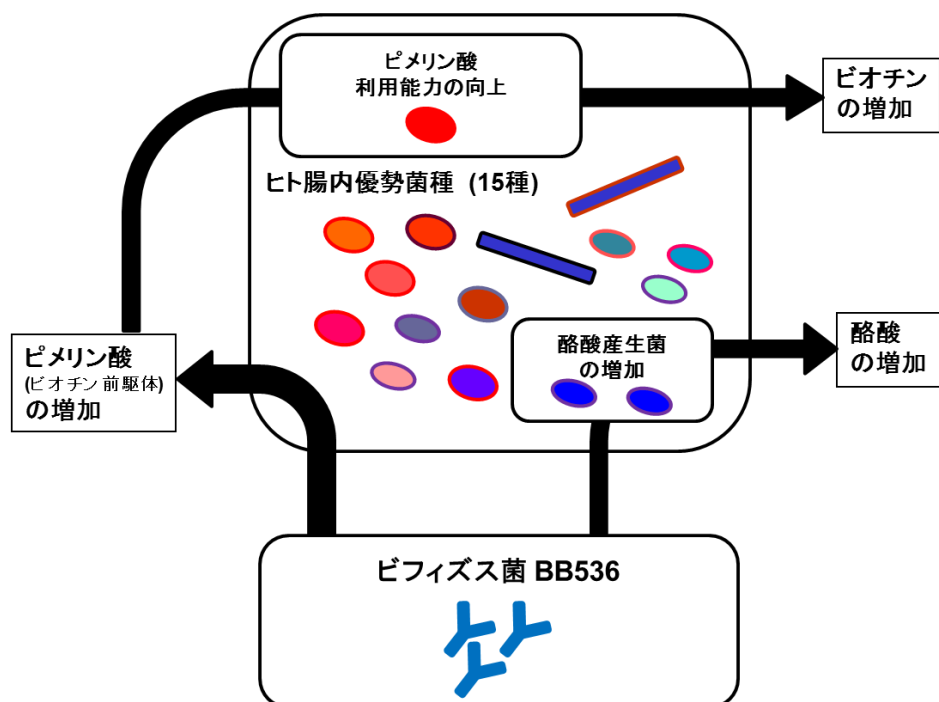


図1 「ビフィズス菌BB536」による腸内環境への影響の模式図

研究の背景と目的

当社独自の「ビフィズス菌BB536」は、健康な乳児から分離された、ヒトのおなかに棲む種類のビフィズス菌です。

これまでの当社の研究において、「ビフィズス菌BB536」の摂取は炎症性腸疾患など腸の疾患だけでなく、アレルギーなど腸以外の疾患も改善する効果を有することが報告されています。これらの効果は、「ビフィズス菌BB536」の高い整腸作用を介して発揮されていると考えられていましたが、その作用機序については、複雑な腸内細菌が相互に作用しあう故に不明な点が数多く残されていました。

そこで本研究では、「ビフィズス菌BB536」が有する生理機能の分子メカニズムを解明することを目的とし、ヒト腸内細菌叢を有するマウスにおける「ビフィズス菌BB536」摂取前後の腸内代謝産物および腸内細菌の占有率と腸内細菌の遺伝子発現の変動を評価いたしました。

研究の内容

【方法】

15菌種からなるヒト腸内優勢細菌を、無菌環境下で飼育したマウスに定着させ、ヒト腸内細菌叢を有する特殊なマウスを作製し、「ビフィズス菌BB536」(10億個/1日)を14日間摂取させたグループ(以下、BB536群)と摂取させなかったグループ(対照群)に分けました。摂取前後の便を回収し、水溶性の腸内代謝産物を網羅的に解析(核磁気共鳴分光法(NMR法)にて)するとともに、便より抽出したDNAおよびRNAを用いて、腸内細菌の占有率および遺伝子発現を網羅的に解析(次世代シーケンサーにて)しました。

【結果】

1. 「ビフィズス菌 BB536」の摂取は腸内環境中の酪酸およびピメリン酸前駆体物質ピメリン酸とビオチンの増加を誘導する。

腸内代謝産物を網羅的に解析した結果、対照群と比較して BB536 群では酪酸およびピメリン酸前駆体物質であるピメリン酸が有意に増加することを見出しました(図2左)。さらに、腸内環境中のビオチン濃度を測定した結果、ピメリン酸だけでなくビオチンも BB536 群で有意に増加することを明らかにしました(図2右)。

腸内代謝産物の変化が、「ビフィズス菌 BB536」の直接的な効果なのか、腸内細菌を介した効果なのかを確認するため、腸内に「ビフィズス菌 BB536」のみを有する BB536 単独定着マウスを作製し、無菌マウスの腸内環境中の代謝産物を比較しました。その結果、糞便中の酪酸とピメリン酸に有意な差が認められなかったことから、腸内代謝産物の変化は BB536 以外の腸内細菌の代謝産物によるものであると推察されました。

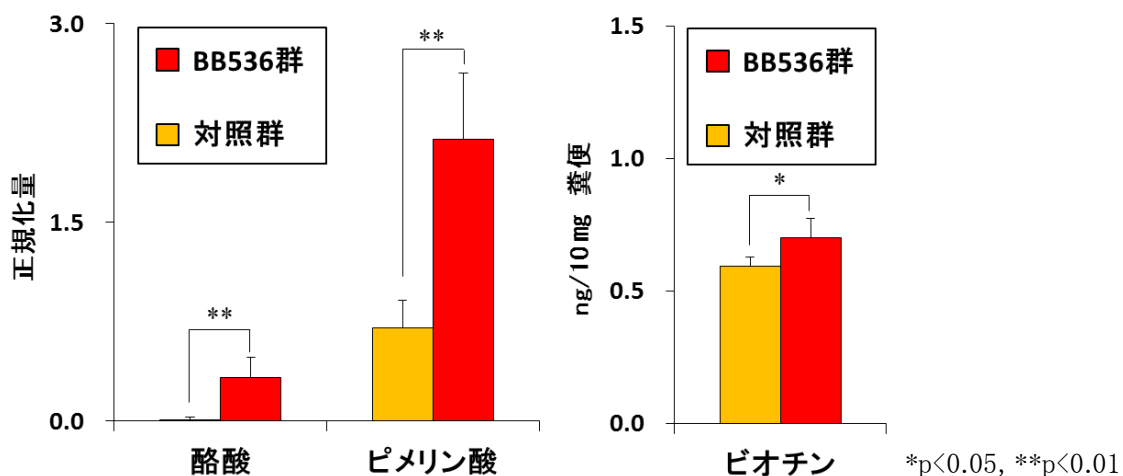


図2 ヒト腸内細菌叢を有するマウス腸内環境中の代謝産物量

2. 「ビフィズス菌 BB536」の摂取は腸内環境中における酪酸産生菌の割合や腸内細菌のビオチン合成酵素遺伝子発現の増加を誘導する。

腸内細菌占有率の解析では、BB536 群で酢酸を資化し酪酸産生する *Eubacterium rectale* の割合が増加することがわかりました(図 3 左)。また、腸内細菌の遺伝子発現解析では、BB536 群で *Bacteroides caccae* のビオチン合成酵素遺伝子の発現が増加することもわかりました(図 3 右)。さらに、試験管内での培養試験において、*Bacteroides caccae* のビオチン代謝はピメリン酸に影響を受けることが示唆されました。

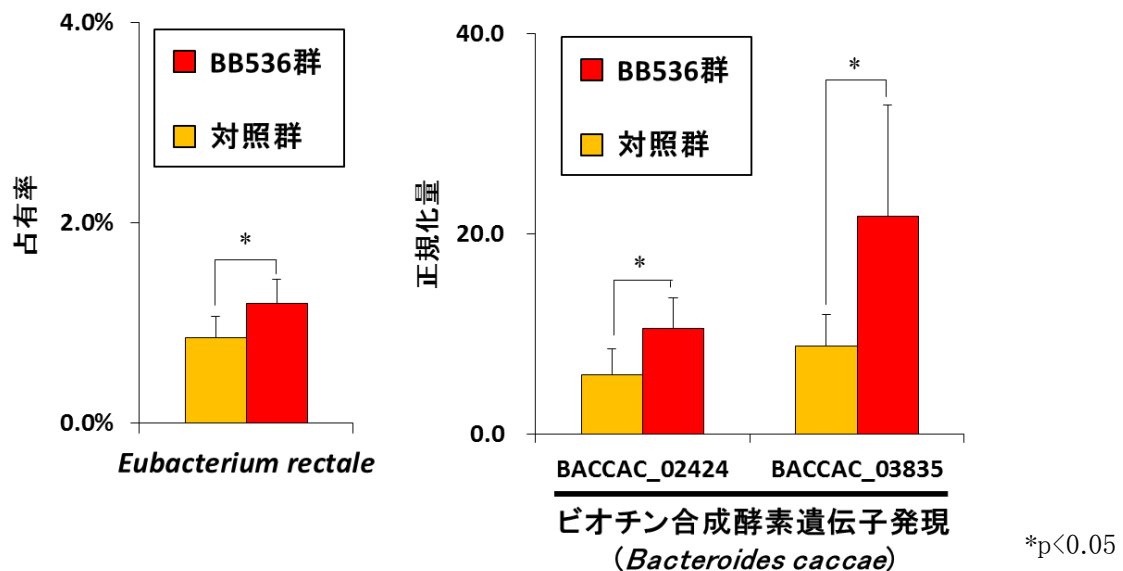


図 3 腸内細菌の占有率(左)と腸内細菌の遺伝子発現(右)

これらの結果から、酪酸およびビオチン前駆体物質ピメリン酸とビオチンの増加は「ビフィズス菌 BB536」単独で誘導されるわけではなく、他の腸内細菌に影響を与えることにより誘導されることが明らかとなりました。ヒトや哺乳動物にとって必須の栄養素であるビオチンや、腸内の免疫細胞に大きな影響を与える酪酸は、宿主の腸内環境に影響を与えていることが予測されることから、「ビフィズス菌 BB536」は直接的に産生する酢酸などで腸内環境に影響しているだけでなく、複雑な腸内細菌に作用することで他の代謝産物を変動させ、腸内環境に対しより大きな影響を与えている可能性が考えられます。本試験で明らかとなった BB536 と腸内細菌叢との相互作用は「ビフィズス菌 BB536」の生理機能を評価する上で重要な知見であると考えられます。

今後とも人々の健康増進に繋がる機能性食品の研究開発を行ってまいります。

【ご参考:森永乳業の「ビフィズス菌」研究】

当社では、「ビフィズス菌」に関して数々の原著論文や学会発表を行っております。

下記は近年の論文や学会発表です。

原著論文:

- ・ 妊婦および乳児へのビフィズス菌投与による乳幼児のアレルギー発症および腸内細菌叢に対する影響 (Enomoto ら、Allergol Int、2014)
- ・ 酸性基により修飾されたブタ結腸(由来)ムチン糖鎖に対するビフィズス菌の接着性評価(Nishiyama ら、Biosci Biotechnol Biochem 2014)
- ・ ラクトフェリンとビフィズス菌(織田ら、Biomaterials、2014)
- ・ ビフィズス菌の免疫調節作用とその作用機序に関する研究(岩淵、腸内細菌学雑誌、2014)
- ・ ビフィズス菌 BB536 の摂取が高齢者の免疫・腸内環境に及ぼす影響 (佐藤ら、Food Style、2014)
- ・ 「アトピー性皮膚炎」に寄せる ビフィズス菌含有乳酸菌飲料摂取による肌状態改善作用 (米澤ら、アレルギーの臨床、2014)
- ・ 粉乳製品中のビフィズス菌数測定法:懸濁液の影響とビフィズス菌種選択的培地の開発(武藤ら、ミルクサイエンス、2015)
- ・ ランダム化比較試験における肥満傾向成人に対して *Bifidobacterium breve* B-3 の摂取は代謝機構を調節する(南ら、J Nutr Sci.、2015)
- ・ マウスの慢性的な UV 照射で誘導される皮膚光老化における *Bifidobacterium breve* B-3 の効果(佐藤ら、Beneficial Microbes、2015)
- ・ 比較ゲノム解析は、3 種のプロバイオティックビフィズス菌の炭水化物代謝能の違いを菌種・株レベルで明らかにした(小田巻ら、International Journal of Genomics、2015)

学会発表:

- ・ 「ビフィズス菌BB536」の腸内細菌叢を介した腸内代謝産物への影響(菅原ら、第18回腸内細菌学会発表演題、2014)
- ・ ビフィズス菌の免疫調節作用とその作用機序に関する研究(岩淵、第18回腸内細菌学会発表演題、2014)
- ・ 周産期ラットへの*Bifidobacterium longum* BB536投与が乳中RNAに及ぼす影響(和泉ら、第68回日本栄養・食糧学会大会、2014)
- ・ 見えてきたプロバイオティックビフィズス菌と腸内細菌叢とのクロストーク(小田巻ら、第68回日本栄養・食糧学会大会、2014)
- ・ ヒト常在ビフィズス菌と非常在ビフィズス菌の母乳に対する親和性の違いについて(橋倉ら、日本乳酸菌学会 2014年度秋季セミナー・酢酸菌研究会、2014)
- ・ ビフィズス菌を中心とした腸内細菌叢解析(小田巻、Japanese Consortium for Human Microbiome 第2回シンポジウム、2014)
- ・ 下部消化管開腹手術症例への手術前後のビフィズス菌摂取による手術後の手術部位感染(SSI)、栄養状態、炎症反応と腸内菌叢に及ぼす影響(清水ら、日本食品免疫学会2014年度大会、2014)
- ・ 乳児の為のビフィズス菌:本質と有効性(Xiao、International Conference on Beneficial Microbes、2014)
- ・ オリゴ糖の組み合わせがビフィズス菌の増殖に与える影響の検討(江原ら、日本農芸化学会2015年度大会、2015)
- ・ 日本の男女中高年における、ビフィズス菌含有乳酸菌飲料摂取と健康状態に関する横断研究(南ら、日本農芸化学会2015年度大会、2015)
- ・ 肉食時の腸内細菌叢変化に対する*Bifidobacterium longum* BB536含有ヨーグルト摂取の影響(加藤ら、第19回腸内細菌学会、2015)