

人も地球も健康に

Yakult

サイエンス・レポート

SCIENCE REPORT

NO.5

プロバイオティクスの花粉症に対する効果

Contents

1. アレルギーは免疫の過剰反応
2. アレルギー急増の原因
3. 花粉症に対する乳酸菌 シロタ株の飲用効果
 - (1) スギ花粉症の症状に対する効果
 - (2) イネ科花粉症被験者の免疫パラメーターへの影響

プロバイオティクスの花粉症に対する効果

SCIENCE REPORT

アトピー性皮膚炎、花粉症、食物アレルギー、気管支ぜんそくなど、近年、多くの人が様々なアレルギー疾患に悩まされています。アレルギーは、ウイルスや病原菌などの攻撃から体を守る免疫機能が、変調をきたして有害でない異物に対しても過剰に働いてしまう状態のことです。最近の研究からアレルギー疾患と腸内細菌との関連が示され、プロバイオティクスに対する期待が高まっています。

本レポートでは、プロバイオティクスの花粉症に対する効果について紹介します。

1. アレルギーは免疫の過剰反応

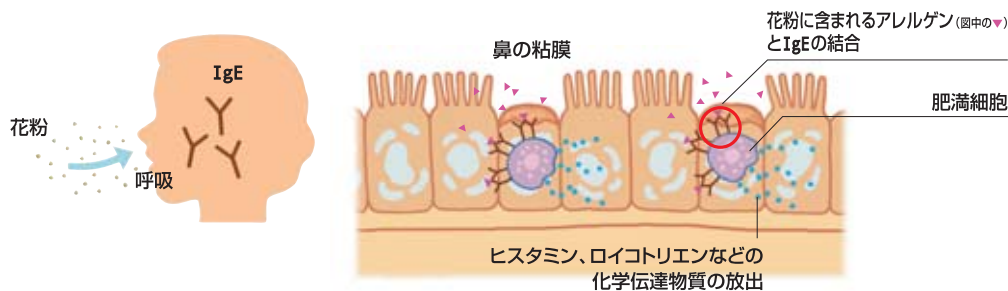
私たちの体には異物となる病原性細菌やウイルスなど病原体の侵入を阻止したり、がん細胞などを攻撃して排除するシステムが備わっています。そのシステムを免疫といいます。本来であれば病原体にだけ反応するシステムが、害のないものに対しても過剰に反応してしまい、自分の体に不利益な症状をもたらしてしまうことがあります。それをアレルギーといいます。アレルギーと言っても、いろいろな種類(病例)があります。代表的なアレルギーの例を図1に示しましたが、そのなかで私たちがよく耳にするアトピー性皮膚炎、花粉症、食物アレル

ギー、気管支ぜんそくなどは、^{アイジーイー}IgE(免疫グロブリンE)という抗体が原因となるI型アレルギーに分類されるものです。花粉症を例に説明すると、図2に示したように花粉が体内に侵入すると、花粉に対するIgEが多量に産生されます。産生されたIgEは、肥満細胞の表面にくっつきます。そこへ、再び入ってきた花粉が肥満細胞にくっついたIgEと結びつくと、肥満細胞はヒスタミン、ロイコトリエンなどの化学伝達物質を放出します。ヒスタミンはくしゃみ、鼻水、目のかゆみ、ロイコトリエンは鼻の粘膜の血管を拡張させるために鼻づまりの原因となります。

図1 代表的なアレルギー



図2 花粉によるアレルギー性鼻炎症状のメカニズム



2. アレルギー急増の原因

図3に示したように、IgEを産生するのはB細胞という免疫細胞ですが、その産生量をコントロールしているのがヘルパーT(Th)細胞です。アレルギーをひき起こす原因物質(抗原)をアレルゲンといいます。体内に入ったアレルゲンは、まずマクロファージなど(「抗原提示細胞」

といいます)によって処理されます。その情報は、Th細胞に伝えられ、続いて情報提示を受けたTh細胞は、抗体産生を担当するB細胞にIgEを作るように指示を出し、IgEが作られます。アレルギー患者ではIgEが多く作られてしまうのです。なぜ、このようなことが起きるかという、実は

Th細胞には1型(Th1細胞)と2型(Th2細胞)の2種類存在することが関係しています。通常、Th1細胞とTh2細胞はお互いにどちらかの働きに傾き過ぎないようにけん制しあっているため、両者のバランスは保たれているのですが、何らかの原因でTh2細胞の働きが優位になると、Th2細胞の産生するインターロイキン-4(IL-4)やIL-5といった分泌タンパク質の作用によって、B細胞にIgEをたくさん作るように導いてしまうのです。一方、Th1細胞の産

生するインターフェロン- γ (IFN- γ)には、Th2細胞の働きを抑える作用があるため、IgEの産生が抑制されます。

近年、アレルギーが急増しているのは、Th1細胞とTh2細胞のバランスが崩れ、Th2細胞の方が優位に働いている人が多いためですが、その原因として遺伝的な素因だけでなく、衛生環境や住環境などの環境要因も深くかかわっていることが指摘されています(表1)。

図3 IgEの産生とアレルギー発症のメカニズム

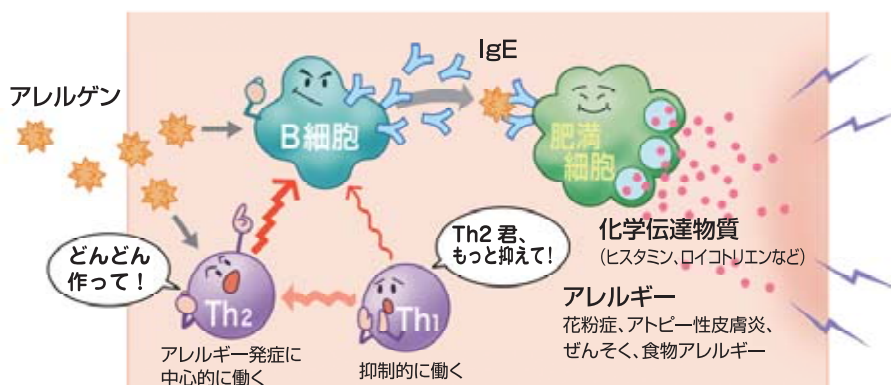


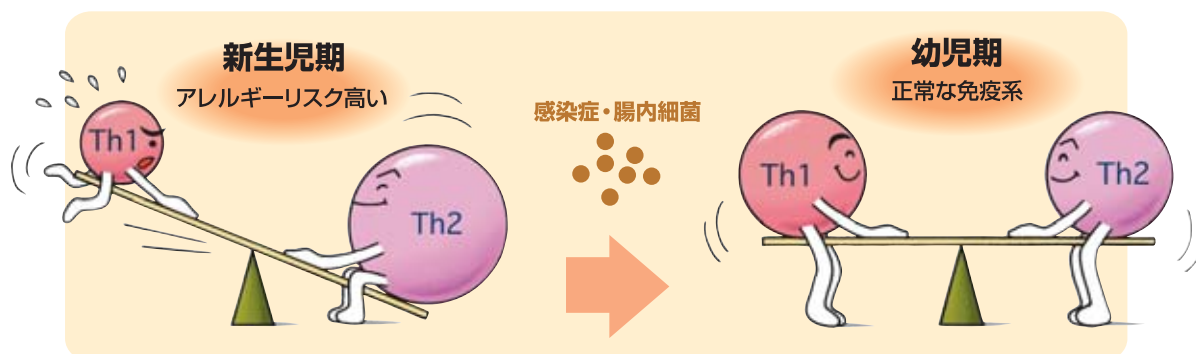
表1 アレルギーの増加に影響しているとされる環境要因

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| 1. 食生活の変化(高タンパク食、動物性脂肪の摂取過多) | 4. ストレスの増加 |
| 2. 気密性の高い住環境(ダニ抗原の増加) | 5. 感染症、微生物刺激の減少(抗生物質、予防接種) |
| 3. 環境汚染(ディーゼル車排ガス中の微粒子、化学物質) | 6. 腸内フローラの変化 |

特に感染症、微生物刺激の減少がアレルギー増加につながっていると考える方が注目されています。これは「衛生仮説」といわれ、1989年にイギリスのStrachan博士が提唱しました。このような仮説が生まれた背景として、(1) 兄弟を多く持つ子供ほどアレルギー疾患が少ない、(2) 結核、はしかなどにかかった人にはアレルギー患者が少ない、(3) 抗生物質を使いすぎるとアレルギーになりやすい、などといった疫学調査が数多く示されています。

図4に示したように、通常、新生児の免疫応答はTh2細胞が優勢になっているので、アレルギーになりやすい状態にあります。発育に伴いTh1細胞とTh2細胞のバランスがとれるようになります。そうなるためには、微生物などによってTh1細胞が刺激を受ける必要がありますが、衛生環境の向上や抗生物質の使用によってTh1細胞が刺激を受ける機会が減ってしまったため、Th2細胞の優位な状態が続き、アレルギー疾患が増加したのではないかと考えられています。

図4 発育に伴う免疫系の変化



腸管は体内最大の免疫臓器といわれるほど、免疫細胞が多く集結していますが、それらの働きの度合いには腸内

細菌の刺激がかかわっています。特にアレルギー患者では腸内細菌に占めるビフィズス菌や乳酸桿菌が少ないという

報告もあることから、乳幼児期に腸内の有用菌から受けた刺激が免疫系の発達に重要であると考えられるのです。

ヤクルト中央研究所でもアレルギーモデル動物(卵のタンパク質に対してアレルギー反応を示すマウス)を使った実験を行っています。このマウスの免疫細胞を取り出して卵のアレルゲンを加えると、IgEを多量に産生します。そこに乳酸菌 シロタ株を入れてみると、IgEの産生量が抑えられ、その程度は菌の量を増やすにしたがって強くなります。このような働きは、他の乳酸桿菌(L. ジョンソニー)に

は認められなかったことから、乳酸菌 シロタ株は乳酸菌の中でもIgEの産生抑制効果が強い菌株であるといえます。また、このマウスに卵のアレルゲンの入ったエサを食べさせると、アナフィラキシーという激しいアレルギー反応を起こしますが、あらかじめ乳酸菌 シロタ株を投与(この実験では腹部に注射)しておく、アレルギー症状が明らかに軽減することを認めています。

したがって、プロバイオティクスによるアレルギーの予防や症状の軽減効果に対する期待が高まっているのです。

図5 乳酸菌 シロタ株のIgE産生抑制効果

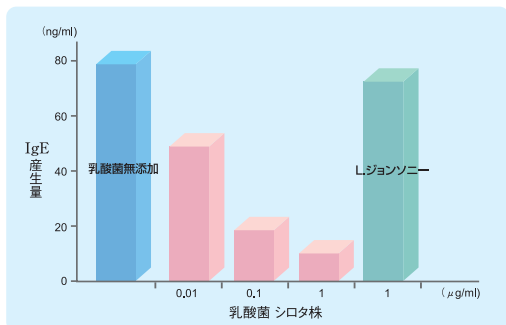
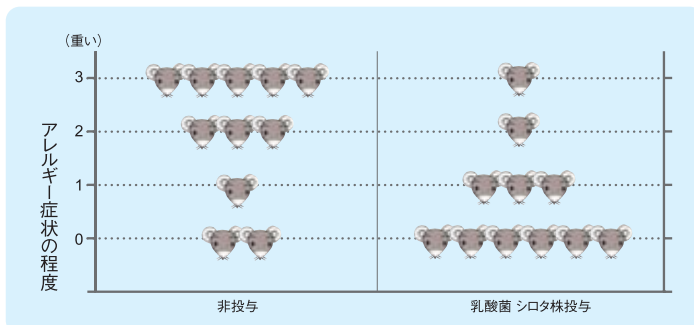


図6 乳酸菌 シロタ株投与によるアレルギー症状の軽減



3.花粉症に対する乳酸菌 シロタ株の飲用効果

前述のように、乳酸菌 シロタ株にはIgEの産生を抑え、アレルギー症状を軽減することが動物実験により明らかとなっています。ここでは日本とイギリスで行われた、花粉症の人を対象とした乳酸菌 シロタ株の飲用試験について紹介します。

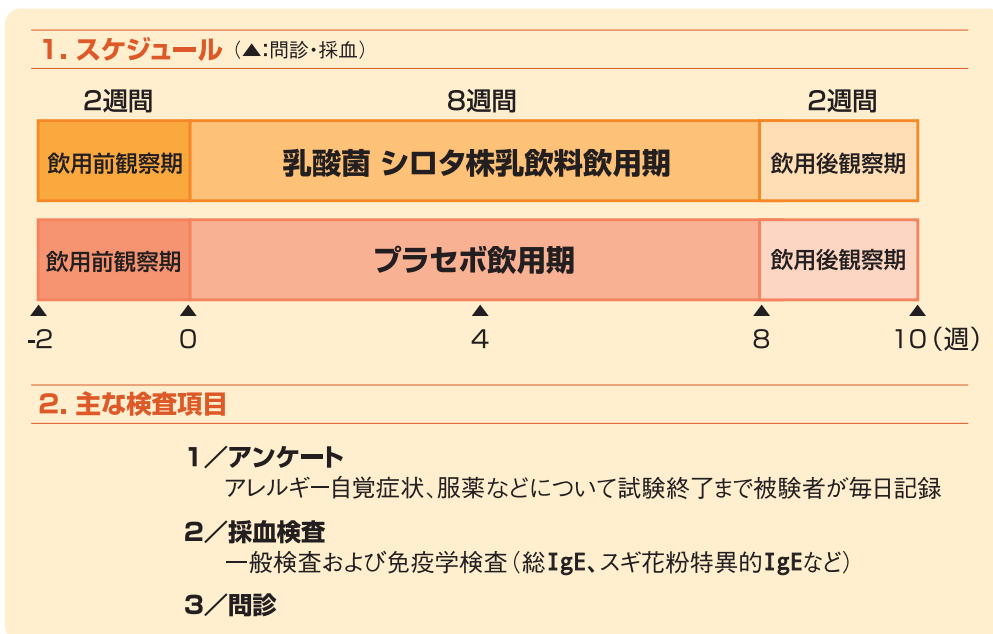
(1) スギ花粉症の症状に対する効果

この試験は、大阪大学などの協力で行われたものです。試験飲料には、乳酸菌 シロタ株乳飲料(乳酸菌 シロタ株菌数 400億個/本)を使用しました。

スギ花粉症被験者109人(男性43名、女性66名)を無作為に2つのグループに分け、一方には乳酸菌 シロタ株乳飲料(55名、年齢 39.3±8.0)、他方にはプラセボ(54名、年齢 39.5±10.9)を1日1本、8週間飲

用してもらいました(プラセボとは風味は同じで、乳酸菌 シロタ株を含まないものです)。被験者には自覚症状や服薬などの記録(アンケート)を毎日つけてもらい、定期的に医師による鼻腔診断と血液検査を受けてもらいました。試験スケジュールと主な検査項目は図7に示した通りです。

図7 試験スケジュールと主な検査項目



また、被験者の症状の重症度はくしゃみや鼻症状の程度から図8に示した診断ガイドライン基準に従って判定し、スコア化しました(最重症4点、重症3点、中等症2点、軽症1点、無症状0点)。

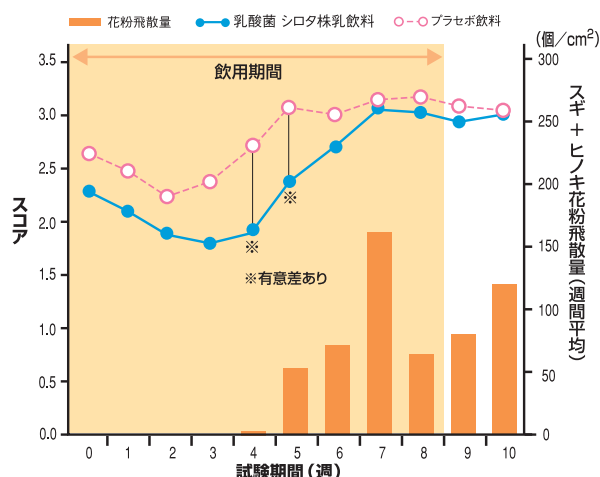
図8 アレルギー性鼻炎症状の重症度

程度および重症度	くしゃみまたは鼻漏					
	++++	+++	++	+	-	
鼻つまり	++++	最重症	最重症	最重症	最重症	最重症
	+++	最重症	重症	重症	重症	重症
	++	最重症	重症	中等症	中等症	中等症
	+	最重症	重症	中等症	軽症	軽症
	-	最重症	重症	中等症	軽症	無症状

その結果、具体的なデータは示しませんが、飲用開始5週目から花粉飛散量の増加に伴い、乳酸菌 シロタ株乳飲料、プラセボの飲用にかかわらず被験者の症状は悪化しました。しかし、中等症以上と判定されるスコア(2.0以上)を超えたのはプラセボ飲用グループが飲用開始6週目であったのに対して乳酸菌 シロタ株乳飲料を飲用したグループでは7週目となり1週間遅くなりました。

さらに、試験開始前のスコアから軽症(2.0未満)、中等症以上(2.0以上)の2グループに分けて再度分析してみました。その結果、図9に示したように、中等症以上の被験者のうち乳酸菌 シロタ株乳飲料を飲んだグループでは4週目と5週目において有意にスコアが低くなり、重症度がピークに達するのにもプラセボを飲んだ人たちに比べ、少なくとも1週間遅くなりました。しかし、動物実験や試験管内の研究で示された、スギ花粉と特異的に反応するIgE量など免疫パラメーターに変化はみられませんでした。

図9 試験期間中の鼻自覚症状の推移(中等症以上)



以上のことから、乳酸菌 シロタ株の飲用によって症状を軽減させることはできませんでしたが、症状悪化を遅

らせる傾向は認められました。そして、その傾向は中等症以上の患者でより顕著となりました。

(2) イネ科花粉症被験者の免疫パラメーターへの影響

花粉症は日本だけにみられるものではありません。日本で花粉症といえば、約8割がスギ花粉ですが、アメリカではブタクサ、花粉症の発祥地であるイギリスではイネ科植物の花粉といったように、その国によって発症原因となる植物は違います。ここでは、イギリスの食品研究所で行われたイネ科花粉症の人を対象とした試験について紹介します。

試験は、18歳～45歳の20名に協力してもらいました。年齢や性別に偏りがないように2つのグループに分け、一方には乳酸菌 シロタ株乳飲料(乳酸菌 シロタ株菌数 65億個/本)、他方にはプラセボを1日1本飲んでもらいました。試験期間は、花粉飛散前の4月から飛散後期となる8月までの5ヶ月間です。その間、被験者から血液を4月(シーズン前)、6月(シーズンピーク)、8月(シーズン後期)の3回採取し、花粉抗原(シーズン初期および後期に飛散する6種類の花科抗原)との反応(感作)によって免疫細胞の産生する抗体(IgE、IgG)量とサイトカイン量を調べました。サイトカインとは、細胞の増殖、分化、機能発現などに作用する分泌タンパク質のことですが、この試験ではIgE産生を促進するインターロイキン - 5 (IL-5)、IL-6 および抑制的に働くインターフェロン - γ (IFN- γ) に注目しました。

プラセボ飲用群と比べ、抗体やサイトカイン産生量に差が認められるかについて解析した結果を表2に示します。矢印が記入されているところはプラセボ飲用群との間で統計学的に有意差が認められたことを意味し、矢印の向きはプラセボ飲用群と比べたときの値の増減を示します。その結果、IL-5、IL-6産生量の低下が認められ、また、シーズン前期の花科抗原との反応ではIgEの低下が認められました。

表2 乳酸菌 シロタ株乳飲料の効果(有意差検定結果)

感作抗原*	IL-5	IL-6	IFN- γ	IgE	IgG
非感作	↓ (<0.01)	—	—	—	—
初期花粉	↓ (0.01)	↓ (<0.01)	↓ (0.02)	↓ (0.05)	↑ (<0.01)
後期花粉	↓ (0.05)	↓ (<0.01)	↓ (0.01)	—	—

※シーズン初期またはシーズン後期に飛散する各種草の花粉の混合(それぞれ6種の草の混合)
カッコ内は有意水準を示す

以上、2つの試験結果から、乳酸菌 シロタ株が花粉症を緩和することが示されましたが、その詳細なメカニズムについては不明な点が多いことも事実です。アレルギー疾患に悩まされる人を減らすことができるよう、今後の研究に期待がかかります。

参考資料

- 1) 斎藤洋三:これだけは知っておきたい花粉症～早めの対策と治療法、日本放送出版協会、(1997)
- 2) 志田寛:プロバイオティクスによるアレルギー抑制への期待、ヘルシストNo.161、7-10、(2003)
- 3) ヤクルト健康科学レポートNo.62:プロバイオティクスでアレルギー予防、ヤクルト本社広報室、(2003)
- 4) ヤクルト健康科学レポートNo.71:花粉症に対するプロバイオティクスの効果、ヤクルト本社広報室、(2006)
- 5) Strachan DP: Hay fever, hygiene, and household size. BMJ, 299, 1259-1260, (1989)
- 6) Bjorksten, B. et al.: The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. Clin Exp Allergy, 29, 342-346, (2000)
- 7) Shida, K et al.: *Lactobacillus casei* inhibits antigen-induced IgE secretion through regulation of cytokine production in murine splenocyte cultures. International Archives of Allergy and Immunology, 115, 278-287, (1998)
- 8) Shida, K et al.: *Lactobacillus casei* strain Shirota suppresses serum immunoglobulin E and immunoglobulin G1 responses and systemic anaphylaxis in a food allergy model. Clinical and Experimental Allergy, 32, 563-570, (2002)
- 9) Tamura, M. et al.: Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: Randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. International Archives of Allergy and Immunology, 143, 75-82, (2007)
- 10) Ivory, K, et al.: Oral delivery of *Lactobacillus casei* Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis. Clinical and Experimental Allergy, 38, 1282-1289, (2008)

本資料の無断転載、無断複製を禁じます。