

Lactobacillus acidophilus L-92 含有食品摂取による花粉症有症者に対する影響

The effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms of pollen allergy

勘里裕樹

Hiroki Kanzato

要旨

Lactobacillus acidophilus L-92 (L-92 株) は、抗アレルギー作用が期待される乳酸菌として選抜されてきた。実際に、L-92 株を含む食品を摂取させたヒト試験において、通年性アレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎といった I 型アレルギー反応によるアレルギー症状の緩和が認められている。本総説では、L-92 株含有食品の経口摂取による花粉症諸症状に対する影響を評価した。

2018 年 1 月 27 日～2018 年 4 月 20 日に、1 日摂取量当たり 20.7 mg の L-92 株を含むタブレット食品を 12 週間摂取させ、アレルギー日誌による花粉症諸症状スコアを評価した。その結果、くしゃみの回数スコアにおいて、摂取 12 週後にプラセボ群と比較して有意に低い値を示した。また、眼のかゆみスコアにおいて、プラセボ群と比較して、試験期間を通して有意に低い値を推移し、アレルギー症状の緩和が認められた。また、血液中の抗原特異的 IgE 抗体量が低い値を示していた。

これらの結果から、L-92 株はアレルギー症状を緩和する安全な食品素材であることが示された。

Functional Food Research 15 : 42-47, 2019

keywords

Lactobacillus acidophilus L-92, アレルギー, 花粉症, T 細胞

はじめに

Lactobacillus 属を含む乳酸菌は、古くからヨーグルトやキムチなどの発酵食品に利用されている有用微生物である。現代免疫学の基礎を築いたメチニコフは、ブルガリア旅行中に、ヨーグルトを常に食べているブルガリア人には長寿者が多いことを発見し、ヨーグルトに含まれている乳酸菌が腸内環境を改善し、長寿をもたらしているという説を唱えた¹⁾。近年では、腸内環境改善だけではなく、乳酸菌摂取による免疫賦活²⁾、体脂肪低減³⁾、ストレス軽減⁴⁾などといった健康の維持・増進につながる機能が次々と明らかになっ

てきており、これらの機能を標榜したいくつかの商品が機能性表示食品や特定保健用食品として販売されている。

Lactobacillus acidophilus L-92 (以下、L-92 株) は、血中 IgE 抗体価上昇を抑制する効果が高い菌株として選抜されてきた乳酸菌であり⁵⁾、抗アレルギー効果が期待された。われわれはこれまで、ヒト試験において L-92 株で発酵させた発酵乳を含む加熱殺菌飲料や L-92 株の加熱殺菌体を含む食品の摂取が、通年性アレルギー性鼻炎症状の緩和⁶⁾や、アトピー性皮膚炎症状の改善に有効である^{7,8)}ことを報告している。

通年性アレルギー性鼻炎症状を有する被験者に、

L-92 株で発酵させた発酵乳飲料（加熱殺菌）を 1 日 1 本、8 週間摂取させたところ、鼻症状－治療スコア（鼻 Symptom-Medication score）が有意に改善され、また眼症状－治療スコア（眼 Symptom-Medication score）が改善傾向を示すというデータを得ている⁶⁾。

さらに、加熱殺菌した L-92 株を含む粉末食品を、アトピー性皮膚炎を発症している小児（1～12 歳）に摂取させたところ、皮膚 Symptom-Medication Score の有意な改善が認められた。また、アトピー性皮膚炎の重症度を示す血液マーカーである TARC の値が有意に低い値を示していた⁷⁾。さらに、加熱殺菌した L-92 株を含むタブレット食品を、16 歳以上のアトピー性皮膚炎症状を有する被験者に摂取させたところ、皮膚症状スコア（Severity Scoring of Atopic Dermatitis, SCORAD）の値が有意に改善しており、炎症を引き起こす免疫細胞である血中の好酸球数が減少するというデータが得られている⁸⁾。

これらのことから、L-92 株を含む食品の摂取が通年性アレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎といったアレルギー症状の緩和に有効であることが示されている。

I. L-92 株含有食品摂取による花粉症諸症状への影響⁹⁾

過去 2 年以上にわたってスギ花粉症諸症状を自覚している被験者をリクルートし、2018 年 1 月から 4 月のスギ・ヒノキ花粉飛散時期にヒト試験を実施した。集まった被験者に対してスクリーニング検査を実施し、過去の花粉症の症状が軽症または中等症と総合的に判断した被験者をプラセボ群と試験食群の 2 群に分け、12 週間、プラセボ食もしくは試験食を摂取させた。試験食は、L-92 株を 1 日摂取量（2 粒）当たり 20.7 mg 含むタブレット食品、もしくは L-92 株を含まないプラセボ食品を用いた。

日誌によるアレルギー症状の重症度の調査については、日本アレルギー学会アレルギー総合ガイドライン 2013 の方法に基づいて実施し、各被験者に摂取 1 週間前から摂取期間を通して毎日記入させた。くしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼のかゆみ、流涙の程度を 1 日単位で 0～4（無症状～最重症）までの 5 段階で評価させ、あわせて医薬品の使用状況についても記録させた。1 日のうち、くしゃみ、鼻汁、鼻閉のうちで最も高いスコアを鼻 Symptom score とし、医薬品の

使用状況から鼻 Medication score をスコア化し、鼻 Symptom score と鼻 Medication score を合算した値を鼻 Symptom-medication score とした。また、1 日のうちで、眼のかゆみ、流涙のうち高いスコアを眼 Symptom score とし、医薬品の使用状況から眼 Medication score をつけ、眼 Symptom score と眼 Medication score を合算した値を眼 Symptom-medication score とした。

また、摂取前、摂取 4 週後、摂取 12 週後に採血を行い、非特異的 IgE 抗体価、スギ特異的 IgE 抗体量、ダニ特異的 IgE 抗体量、ヒノキ特異的 IgE 抗体量を測定した。

アレルギー自覚症状のうち鼻症状に関する結果を図 1 に、眼症状に関する結果を図 2 に示す。

くしゃみの回数については、L-92 株群において、試験期間を通してプラセボ群よりも低値を推移する傾向を示した（ $p=0.07$ ）（図 1A）。また、摂取 12 週後においては、プラセボ群よりも L-92 群のスコアが有意に低い値を示した（図 1A）。鼻 Symptom-Medication score は、摂取 6 週目以降で L-92 株群のスコアがプラセボ群よりも低い値を推移していたが、統計的な有意差は得られなかった（図 1B）。

眼のかゆみについては、L-92 群においてプラセボ群よりも試験期間を通して有意に低値で推移し、摂取 8 週後、10 週後において、プラセボ群よりスコアが有意に低い値を示した（図 2A）。眼 Symptom-medication score についても、試験期間を通じて L-92 群はプラセボ群よりも有意に低値を示しており、摂取 8 週後、10 週後のスコアは、プラセボ群より有意に低値であった（図 2B）。これらのことから、L-92 株を含む食品の摂取は、花粉症症状の緩和に有効であることが示唆された。

血中 IgE 抗体量の値を図 3A, B に示す。摂取 12 週目において、L-92 株群のスギ特異的 IgE 抗体量の値がプラセボ群と比較して低値傾向を示した（図 3A）。また、L-92 株群のヒノキ特異的 IgE 抗体量の値が、プラセボ群と比較して有意に低い値を示していた（図 3B）。このことは、L-92 株を含む食品の摂取が、われわれの体内的免疫系に作用し、症状を緩和していることを示唆していた。

II. 作用メカニズムについて

われわれにとって異物である花粉やハウスダストといった抗原が体内に侵入してくると、それらの異物は

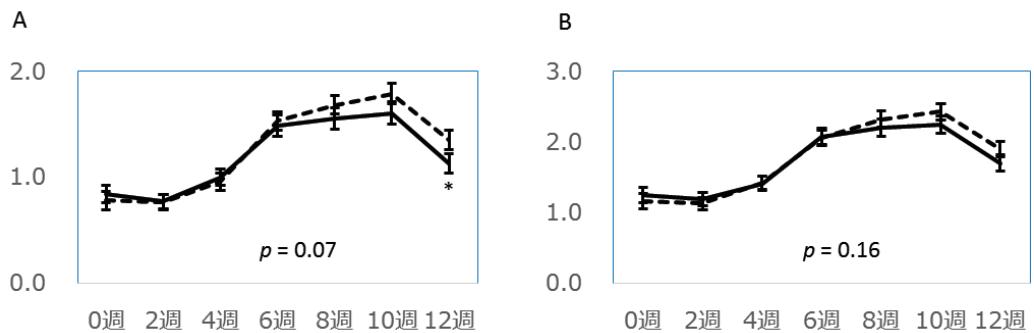


図1 L-92 株摂取が花粉症有症者の鼻症状に与える影響

(A) くしゃみの回数スコア, (B) 鼻 Symptom-medication score. 実線は L-92 株群, 点線は プラセボ群を示す. 値は平均土標準誤差で示し, 試験期間を通じた群間比較は反復測定二元配置分散分析を, 各時点の群間比較は Mann-Whitney U test を行った. * $p<0.05$ vs プラセボ. 引用文献 9) のデータを改編.

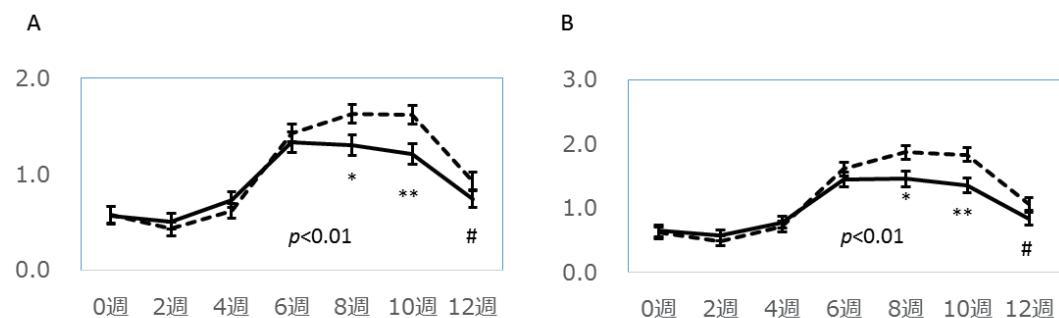


図2 L-92 株摂取が花粉症有症者の眼症状に与える影響

(A) 眼のかゆみスコア, (B) 眼 Symptom-medication score. 実線は L-92 株群, 点線は プラセボ群を示す. 値は平均土標準誤差で示し, 試験期間を通じた群間比較は反復測定二元配置分散分析を, 各時点の群間比較は Mann-Whitney U test を行った. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, # $p<0.1$ vs プラセボ. 引用文献 9) のデータを改編.

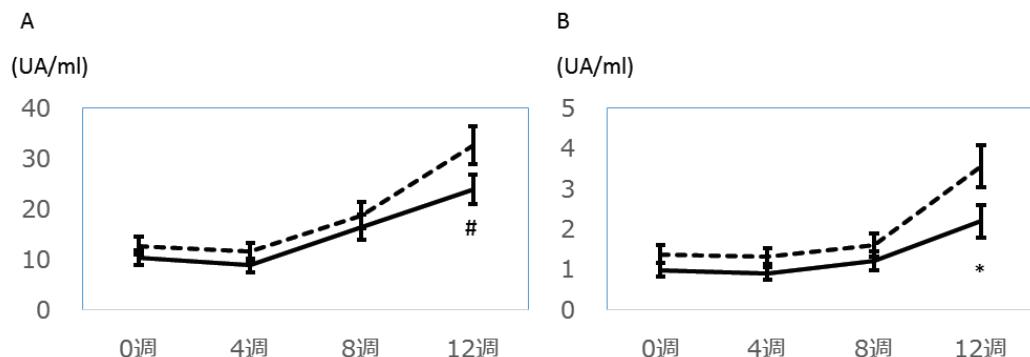


図3 L-92 株摂取が花粉症有症者の血中 IgE 抗体量に与える影響

(A) スギ特異的 IgE, (B) ヒノキ特異的 IgE. 実線は L-92 株群, 点線は プラセボ群を示す. 値は平均土標準誤差で示し, 各時点の群間比較は Mann-Whitney U test を行った. * $p<0.05$, # $p<0.1$ vs プラセボ. 引用文献 9) のデータを改編.

われわれの体内に存在する樹状細胞やマクロファージといった抗原提示細胞に取り込まれ, T 細胞に対して抗原提示を行う. 抗原提示を受けた T 細胞は, 侵入してきた抗原の種類によって, Th1 細胞, Th2 細胞, Th17 細胞といったエフェクター T 細胞に分化し, 免疫応答を引き起こすことことで異物の排除を行う. 花粉症のような I 型アレルギー反応では, Th2 細胞が過剰に

活性化してしまっている状態である. Th1 細胞, Th2 細胞, Th17 細胞といったエフェクター T 細胞は, サイトカインといった液性因子などを介してお互いの反応を制御したり, 制御性 T 細胞がエフェクター T 細胞の過剰な応答を抑制したりすることでバランスを保っている. このバランスが破綻してしまったときに, 自己免疫疾患や I 型アレルギー性疾患といった免

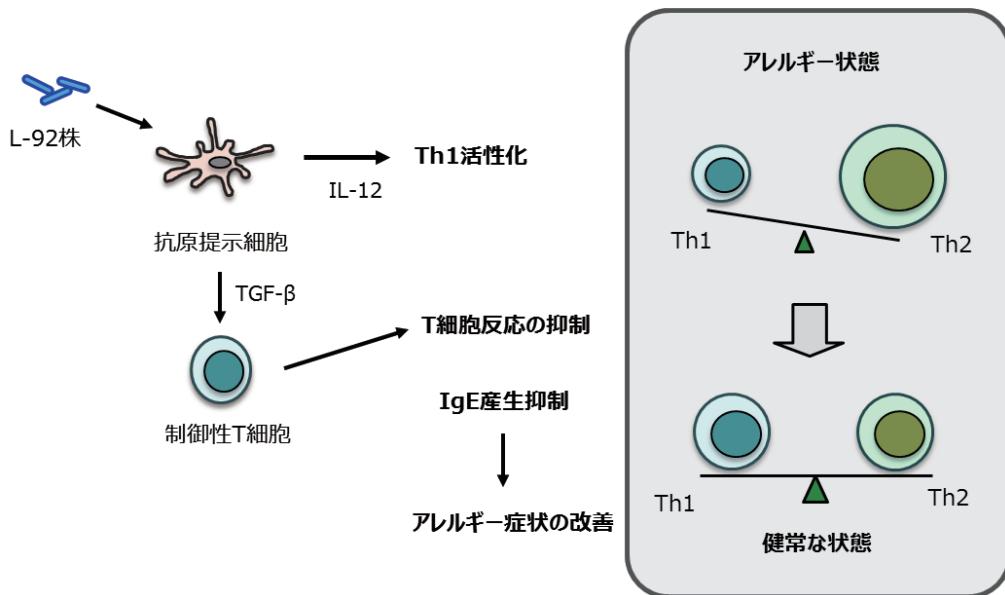


図4 L-92株による抗アレルギーメカニズム

免疫異常による病態を発症する¹⁰⁾。

I型アレルギー反応の場合、花粉やハウスダストといった抗原（アレルゲン）がわれわれの体内に侵入していくと、ナイーブT細胞がTh2細胞に分化し、Th2細胞が産生するIL-4やIL-5といったサイトカインがB細胞に作用することで抗体産生細胞に分化し、IgE抗体を産生する。抗体産生細胞に分化したB細胞から産生されたIgE抗体は、肥満細胞膜上のIgE抗体レセプターに結合し、次のアレルゲンの侵入に備えた状態になる。そこに、侵入してきたアレルゲンがマスト細胞上のIgE抗体に結合し架橋した状態になると、肥満細胞内にシグナルが伝達され、肥満細胞内の顆粒が細胞外に放出される状態（脱顆粒）になり、ヒスタミンやロイコトリエンといったケミカルメディエーターが放出される。これらのケミカルメディエーターが、くしゃみや鼻水といったアレルギー反応を引き起こしてしまい、われわれのQuality of Life (QOL) が低下をまねく¹¹⁾。

これまでの研究から、*in vitro*の実験系においてL-92株を作用させると、Th1型サイトカインであるIFN- γ の産生が上昇し、Th2型サイトカインであるIL-4の産生が抑制されることが明らかとなっている¹²⁾。このことから、L-92株による抗アレルギー作用のメカニズムのひとつとして、Th1細胞を活性化し、Th2細胞の反応を抑えることで、アレルギー症状を緩和していると推察される。

また、アトピー性皮膚炎モデルの実験系において

L-92株を経口投与し、皮膚における遺伝子発現を解析すると、制御性T細胞のマーカーであるFoxp3の発現が上昇し、TGF- β といった抑制性サイトカインの発現も上昇させていた¹³⁾。これらのことから、L-92株は制御性T細胞の働きを活性化させることで、アレルギー症状を緩和していることも示唆されている。

腸管の管腔側は、食物や腸内細菌といったわれわれの体にとっての大量の異物に常にさらされているために免疫系が発達しており、全身の免疫細胞の約6割が腸管に集まっているといわれている。腸管免疫系で主要な構成を果たしているのが、ペイエル板と呼ばれる免疫組織である。ペイエル板の上部には、細菌などの比較的大きな異物を取り込むM細胞と呼ばれる細胞が存在しており、このM細胞から取り込まれた異物は、ペイエル板に存在している樹状細胞に取り込まれ、有害か無害かを判断され、全身の免疫応答を惹起させる。L-92株は、このM細胞を通過して、ペイエル板の樹状細胞に作用していることをわれわれは明らかにしている¹⁴⁾。

以上のことから、腸管のM細胞から取り込まれたL-92株は、Th1細胞を活性化してTh2細胞の反応を抑制したり、制御性T細胞を誘導したりすることでT細胞の過剰な応答を抑えることで、アレルギー症状を緩和しているものと考えている（図4）。

まとめ

現代の日本人の2人に1人は、何らかのアレルギー症状を発症しているといわれており、アレルギー諸症状により仕事の効率が落ちたり、QOLが低下したりすることで経済的な損失が生じてしまう。*L. acidophilus* L-92は、これまでに記載したとおり、花粉症、通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎といったI型アレルギー反応によるアレルギー諸症状に対して有効性が示された、安全性の高い食品素材である。L-92株を含む食品摂取することで、アレルギー症状を抑え、QOLを向上させることが期待される。

◆文献

- 1) Mercenier A., Pavan S. and Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Curr Pharm Des.* 2003; 9: 175-91.
- 2) Nagao F., Nakayama M., Muto T. and Okumura K. Effects of a fermented milk drink containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on the immune system in healthy human subjects. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2000; 64: 2706-8
- 3) Nakamura F., Ishida Y., Aihara K., Sawada D., Ashida N., Sugawara T. et al. Effect of fragmented *Lactobacillus amylovorus* CP1563 on lipid metabolism in overweight and mildly obese individuals: a randomized controlled trial. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2016; 27: 30312
- 4) Nishida K., Sawada D., Kawai T., Kuwano Y., Fujiwara S. and Rokutan K. Para-psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. *J. Appl. Microbiol.* 2017; 123: 1561-1570
- 5) Ishida Y., Bandou I., Kanzato H. and Yamamoto N. Decrease in ovalbumin specific IgE of mice serum after oral uptake of lactic acid bacteria. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2003; 67: 951-957
- 6) Ishida Y., Nakamura F., Kanzato H., Sawada D., Hirata H., Nishimura A., et al. Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 on perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Dairy Sci.* 2005; 88: 527-533.
- 7) Torii S., Torii A., Itoh K., Urisu A., Terada A., Fujisawa T. et al. Effects of Oral Administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the Symptoms and Serum Markers of Atopic Dermatitis in Children. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011; 154: 236-245
- 8) Inoue Y., Kambara T., Murata N., Komori-Yamaguchi J., Matsukura S., Takahashi Y. et al. Effects of Oral Administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the Symptoms and Serum Cytokines of Atopic Dermatitis in Japanese Adults: A Double-Blind, Randomized, Clinical Trial. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014; 165: 247-254
- 9) 勘里裕樹, 鈴木はるか, 畠中美咲, 瀧岡勲, 安江正明, 増田康, 斎藤正実, 小池田崇史. *Lactobacillus acidophilus* L-92含有食品摂取による花粉症有症者に対する影響—ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験—. *薬理と治療.* 2018; 46: 2011-2018
- 10) Sallusto F. and Lanzavecchia A. Heterogeneity of CD4+ memory T cells: functional modules for tailored immunity. *Eur J Immunol.* 2009; 39: 2076-82
- 11) Romagnani S. Regulation of the development of type 2 T-helper cells in allergy. *Curr Opin Immunol.* 1994; 6: 838-46
- 12) Torii A., Torii S., Fujiwara S., Tanaka H., Inagaki N., Nagai H. *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 Regulates the Production of Th1 Cytokine as well as Th2 Cytokines. *Allergology International.* 2007; 56: 293-301.
- 13) Shah M.M., Saio M., Yamashita H., Tanaka H., Takami T., Ezaki T. et al. *Lactobacillus acidophilus* Strain L-92 Induces CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T Cells and Suppresses Allergic Contact Dermatitis. *Biol. Pharm. Bull.* 2017; 35: 612-616.
- 14) Yanagihara S., Kanaya T., Fukuda S., Nakato G., Hanazato M., Wu XR. et al. Uromodulin-SlpA binding dictates *Lactobacillus acidophilus* uptake by intestinal epithelial M cells. *Int. Immunol.* 2017; 29: 357-363.

Abstract

Lactobacillus acidophilus L-92 (L-92) has been selected as a lactic acid bacterium expected to have anti-allergic function. We showed that ingestion of foods containing L-92 could alleviate allergic symptoms caused by type I allergic reactions such as perennial allergic rhinitis or atopic dermatitis in human clinical trials. In this article, we report the effects of oral administration of L-92 on symptoms of pollen allergy.

Subjects ingested tablets containing 20.7 mg of L-92 per day for 12 weeks and assessed their nasal and ocular symptoms scores every day. As a result, the sneeze scores showed significantly lower level compared to the placebo group at 12 weeks. In addition, the itch eye score and ocular symptom-medication score were significantly compared to the placebo group during the test period. Antigen - specific IgE level in L-92 group was reduced compared with the placebo group in the 12-week period.

These results show that oral administration of L-92 could alleviate the symptoms of pollen allergy.