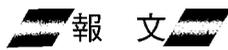


## 4G- -D-Galactosylsucrose(ラクトスクロース)摂取による 花粉症の症状緩和

誌名	応用糖質科学 : 日本応用糖質科学会誌 = Bulletin of applied glycoscience
ISSN	21856427
著者名	定清,剛 安田,亜希子 三鼓,仁志 牛尾,慎平
発行元	日本応用糖質科学会
巻/号	8巻4号
掲載ページ	p. 291-297
発行年月	2018年11月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター  
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council  
Secretariat





# 4<sup>G</sup>-β-D-Galactosylsucrose (ラクトスクロース) 摂取による花粉症の症状緩和

(2018年1月17日受付；2018年7月19日採択)

定清 剛<sup>1,\*</sup>, 安田 (山下) 亜希子<sup>1</sup>, 三鼓仁志<sup>1</sup>, 牛尾慎平<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 株式会社林原研究部門 (702-8006 岡山県岡山市中区藤崎 675-1)

## Mitigation of Pollinotic Symptoms by 4<sup>G</sup>-β-D-Galactosylsucrose (Lactosucrose) Intake

Tsuyoshi Sadakiyo,<sup>1,\*</sup> Akiko Yasuda-Yamashita,<sup>1</sup> Hitoshi Mitsuzumi,<sup>1</sup> and Shimpei Ushio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>R&D Division, Hayashibara Co., Ltd. (675-1 Fujisaki, Naka-ku, Okayama 702-8006, Japan)

**要旨：**4<sup>G</sup>-β-D-Galactosylsucrose (ラクトスクロース；LS) は、マウスにおいてスギ花粉抗原特異的なIgE産生を抑制することが報告されているが、ヒトを対象にした評価は行われていない。そこで、本研究では、スギ花粉等の飛散時期に花粉症の症状を呈する被験者にLSを摂取させ、症状の変化を解析した。試験はプラセボ対照ダブルブラインド方式で行った。被験者をLS群とプラセボ群に分け ( $n = 20$ )、LS群にはLS 3 gを含む水飴を、プラセボ群にはLSを含まない水飴を1日1回、18週間摂取させた。LS群では、プラセボ群と比較して鼻症状および眼症状が有意に軽減した。また、鼻と眼の症状薬物スコアもLS摂取によって有意に低下した。日常生活の支障度についてもLS摂取によって有意な低下が認められた。以上の結果から、LSの長期摂取は花粉症の症状を緩和し、花粉飛散時期における生活の質を改善することが示された。

**キーワード：**ラクトスクロース, 花粉症, スギアレルギー, 症状薬物スコア, 日常生活の支障度\*\*

2016年に東京都が実施した都内3区市(あきる野市、調布市、大田区)の居住者を対象とした調査によれば、2月から4月に何らかの鼻炎症状を訴えている人は62.3%、また島しょ地区を除く都内のスギ花粉症の推定有病率は48.8%と報告されており、花粉症による健康影響、社会的損失についての関心はさらに高まっている<sup>1)</sup>。

花粉症は、発症のメカニズムからアレルギー性疾患のうち即時反応型の典型的I型に分類される。すなわち、花粉抗原が体内に侵入し、花粉抗原特異的な免疫グロブリンE抗体(IgE)<sup>2)</sup>が体内で産生される。そして、肥満細胞表面等にIgEが結合し、待機状態となる。再び花粉抗原が体内に侵入してIgEと結合すると化学遊走物質が細胞から放出され、花粉症が発症する<sup>3)</sup>。

一方、近年、腸内細菌と宿主の免疫系には密接な関係があることが疫学調査、プロバイオティクスあるいはプレバイオティクスに関する研究により明らかにされつつある。例えば、小児アレルギー患者の腸内菌叢にはビフィズス菌やラクトバチラス菌が少ないことが報告されている<sup>4)</sup>。*Lactobacillus acidophilus* と *L. fermentum* は、卵白アルブミン(OVA)で感作したマウスへ経口投与されたとき、血清OVA特異的IgEを有意に低下させることが報告されてい

る<sup>5)</sup>。さらには、ガラクトオリゴ糖、フラクトオリゴ糖などのプレバイオティクスは、マウスへ経口投与されたとき、盲腸のビフィズス菌やラクトバチラス菌を増加させ<sup>6)</sup>、糞中の免疫グロブリンA抗体(IgA)の増加やTh2型免疫応答の抑制を誘導する<sup>6,7)</sup>ことが知られている。これらの知見は、腸管におけるビフィズス菌やラクトバチラス菌を増加させれば、宿主の免疫系の調節につながる可能性を示唆している。

4<sup>G</sup>-β-D-Galactosylsucrose(別名ラクトスクロース；LS)は、ラクトースとスクロースにβ-フラクトフラノシダーゼを作用させて生成する三糖であり<sup>8)</sup>、その分子中にラクトース構造とスクロース構造を有している。LSは牛乳にスクロースを添加してヨーグルトを製造するときに生成することが確認されており、また各種安全性試験も実施されている<sup>9)</sup>。LSはグラニュー糖に似た甘味を示す<sup>9)</sup>ことから食品への甘味付与に用いられているほか、特定保健用食品の関与成分としても使用されている。LSは難消化性の糖であり、経口摂取されると、大部分は上部消化管で分解を受けずに大腸へ到達する。そしてLSは、大腸内のビフィズス菌に選択的に資化される。この結果、大腸におけるビフィズス菌占有率が高まることが報告されている<sup>10-12)</sup>。

\*連絡先 (Tel. 086-276-3141, E-mail: tsuyoshi.sadakiyo@hb.nagase.co.jp)

\*\*Key words: lactosucrose, pollinosis, cedar allergen, symptom medication score, troubles with daily life

このため、LSは、経口摂取によって大腸のビフィズス菌増殖を促し、花粉症の緩和など免疫調節作用を発揮することが期待される。事実、LSは、スギ花粉抗原Cryj1で感作したマウスへ経口投与されたとき、Cryj1特異的なIgEの産生を有意に抑制した<sup>13)</sup>。さらにLSは、マウスへ経口投与されたとき、糞中のIgAを有意に増加させた<sup>14)</sup>。これらの結果は、LSが免疫調節に寄与することを示すものである。しかしながら、LSの免疫調節作用については、これまで動物試験においてのみ検討されており、ヒトを対象にした評価は行われていなかった。そこで、本研究では、LSがヒトの花粉症の症状を緩和するかどうか明らかにするため、花粉症の症状を呈する被験者にLSを長期摂取させて症状の変化を解析した。

## 1. 実験方法

本試験は、二重盲検並行群間試験として実施された。

### 1) 被験者

岡山県に在住する、2007年当時の林原グループの社員の希望者の中から、毎年スギ花粉やヒノキ花粉の飛散時期に花粉症の症状を呈する40名(41.3±7.9歳)を被験者として選定した。これらの被験者を対象にして試験開始前にアンケート調査を行った。アンケートでは、過去3年間における花粉症の平均的な眼鼻症状の程度と薬物使用状況を調査し、後述する「スコア化」の方法に従い、眼鼻の症状スコア(symptom score 以下, SS)、眼鼻症状に対して用いた薬物のスコア(medication score 以下, MS)、およびこれらのスコアを合算した眼鼻の症状薬物スコア(symptom medication score 以下, SMS)を求めた。これらのスコアのうち、眼鼻のSMSに基づいて被験者の群分けを行った。すなわち、被験者を眼鼻のSMSに差のない1群20名の2群に分け、無作為にLS群あるいはプラセボ群に割り付けた。

なお、本試験は株式会社林原倫理委員会の承認の上、ヘルシンキ宣言に則って実施した。被験者には試験内容を十分に説明した後、文書による同意を得た。

### 2) 摂取物質

被験物質としてLS含有水飴(株林原, 岡山)(乳果オリゴ糖<sup>®</sup>700, 固形分76.0%, 糖組成(%) LS, 71.5; スクロース, 13.7; ラクトース, 7.5; その他, 7.3)を、プラセボ物質としては砂糖混合異性化液糖(三和澱粉工業(株), 奈良)(コーンシュガーA-33, 固形分75.5%, 糖組成(%) スクロース, 33.5; フラクトース, 29.2; グルコース, 33.7; その他, 3.6)を用いた。LS含有水飴は6g(LSとして3g)ずつ小分けしてアルミ蒸着袋に充填したものを試験に供した。同様に、プラセボ水飴(砂糖混合異性化液糖)も6gずつ小分けしてアルミ蒸着袋に充填したものを試験に供した。LS含有水飴とプラセボ水飴は、固形分がほぼ同じであり、また、外見、臭い、味などによる判別は

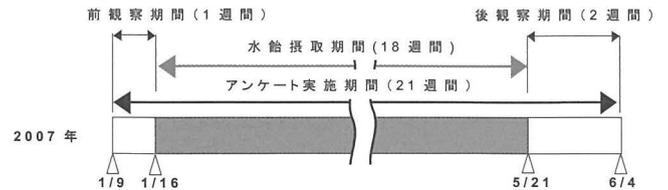


図1. 試験スケジュール

アンケートは、試験開始日から1週間ごとに期間を区切って、その週の症状について回答させた。

不可能であった。

### 3) 試験スケジュール

図1に試験スケジュールを示す。試験期間は、2007年1月9日～6月4日とした。1週間の前観察(無処置)期間の後、18週間にわたってLS含有水飴あるいはプラセボ水飴1袋を1日1回任意の時間に摂取させた。摂取期間終了後、さらに2週間の後観察(無処置)期間を設けた。水飴の摂取期間は、関西地域において例年スギおよびヒノキ花粉の飛散が観察される1～5月の時期に合わせて設定した。花粉症の症状に関するアンケート調査は、試験期間中1週間ごとに行った。

### 4) スコア化

花粉症の症状に関するアンケートは、鼻症状(くしゃみ, 鼻かみ, 鼻閉)と眼症状(涙目, 眼のかゆみ)の程度, 眼鼻の症状に対する薬物使用状況, および日常生活の支障度を調査した。これらのうち、鼻症状と眼症状の程度, および日常生活の支障度の調査については、鼻アレルギー診療ガイドライン<sup>15)</sup>ならびに大久保ら<sup>16)</sup>の重症度分類方法に基づいて各症状の程度を5段階(最重症, 重症, 中等症, 軽症, 無症状)に分類し(表1), 自覚する症状がどの段階にあるのかを被験者に回答させる形をとった。各症状の段階に応じて4点(最重症), 3点(重症), 2点(中等症), 1点(軽症), 0点(無症状)のスコアを与え、症状が軽くなるほどスコアが低くなるように設定した。また、鼻症状および眼症状それぞれについて、各調査時点において最も重篤でスコアの高い症状を選び、そのスコアを鼻SSあるいは眼SSとした。一方、眼鼻の症状に対する薬物使用状況の調査については、被験者に使用した医薬品名を記録させ、鼻アレルギー診療ガイドラインに基づき、薬物の強さに応じて3点(例: 経口ステロイド抗ヒスタミン薬の合剤), 2点(例: 鼻噴霧あるいは点眼用ステロイド剤), 1点(例: 第1・第2世代抗ヒスタミン薬), 0点(対象薬物の使用なし)のスコアを与えた<sup>15)</sup>。使用した薬物が弱くなるほどスコアが低くなるように設定し、このようにして得られたスコアを鼻MSあるいは眼MSとした。さらに、鼻アレルギー診療ガイドライン<sup>15)</sup>ならびに大久保ら<sup>16)</sup>の方法に基づき、鼻SSと鼻MSを合算して鼻SMSを、眼SSと眼MSを合算して眼SMSをそれぞれ求めた。

なお、風邪など花粉症以外の原因で眼鼻症状や薬剤の使

表 1. 鼻症状、眼症状および日常生活の支障度に関する重症度分類

	最重症	重症	中等症	軽症	無症状
くしゃみ (回/日)	21 ≤	11~20	6~10	1~5	0
鼻かみ (回/日)	21 ≤	11~20	6~10	1~5	0
鼻閉	1日中完全に詰まっている	鼻閉が強く口呼吸が1日のうちかなりあり	鼻閉が強く口呼吸が1日のうち時々あり	口呼吸はないが鼻閉あり	鼻詰まりなし
眼のかゆみ	重症以上	度々眼をこする	ときに眼をこする	眼をこするほどではない	なし
涙目	重症以上	度々涙を拭く	ときに涙を拭く	涙を拭くほどでない	なし
日常生活の支障度*	全くできない	手につかないほど苦しい	重症と軽症の間	あまり差し支えない	軽症未満

\*仕事、勉強、家事、睡眠、外出などへの支障。

用状況が変動した被験者、あるいは出張等により花粉の暴露条件が変化して眼鼻症状に顕著な影響を受けたと判断された被験者は、該当期間、スコア化の対象から除外した。

5) 統計処理

全ての測定値は、平均値 ± SD で示した。群間比較は Mann-Whitney の U Test にて検定を行った。全ての検定において、有意水準は 5% とした。これらの統計解析は、Microsoft Office Excel 統計ソフトを用いて行った。

6) 利益相反

本研究において申告すべき利益相反はなかった。

2. 実験結果

1) 被験者背景

全ての被験者に対し、1 週間の前観察の後、2007 年 1 月 16 日から水飴摂取を開始させ、以後 5 月 21 日までの 18 週間にわたって摂取を継続させた。環境省ホームページのスギ花粉飛散開始マップ<sup>17)</sup>によると、試験実施場所の岡山県における 2007 年のスギ花粉飛散開始日は 2 月 9 日であった。したがって、各被験者は、スギ花粉飛散開始日の約 3 週間前から水飴摂取を開始したと考えられた。また、2007 年の岡山県における花粉飛散量 (環境省ホームページ花粉観測システム、岡山県井笠観測所 2~5 月データ)<sup>18)</sup> は、2 月下旬 (試験開始 7 週目) に最大値を示し、その後、5 月下旬 (試験開始 20 週目) まで断続的に高値を示した。このことから、試験期間を通して、各被験者は安定して花粉に暴露されたと考えられた。

被験者フローチャートを図 2 に示す。試験期間中の被験者の生活状況を確認したところ、LS 群の 1 名が試験期間を通じて県外出張に頻繁に出かけ、花粉の暴露条件の変化が著しかったため、全試験期間の統計対象から除外した。その他の被験者においては、試験期間中、出張や風邪などの事例が一部で散見されたが、いずれも一時的なもので

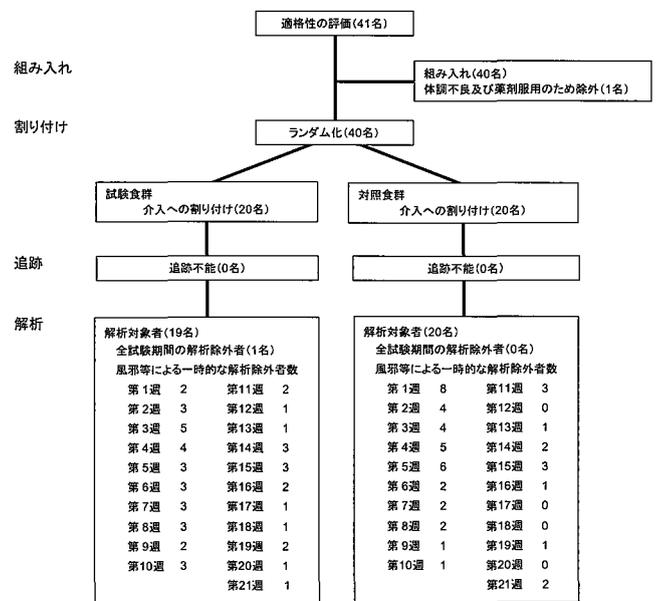


図 2. 被験者フローチャート

あったため、当該期間のみ統計対象から除外した。全試験期間の統計対象から除外された 1 名を除いた後の各群の被験者の試験開始時の体重、過去 3 年間における平均的な鼻症状と眼症状の程度、SS、MS、SMS および日常生活の支障度を表 2 に示す。被験者には眼鼻 SS において中等症より上と判定される者も含まれた。体重および症状に関連するいずれの数値も両群間で有意な差は認められなかった。

試験期間中、試験に起因すると考えられる体調不良は観察されなかった。

2) 鼻症状

各鼻症状の程度を解析したところ、くしゃみについては、試験期間を通してプラセボ群と LS 群で有意な差は認められなかった (図 3(a))。一方、鼻かみと鼻閉については、摂取期間を通して LS 群の方がプラセボ群より低値を示す傾向にあった (図 3(b), (c))。鼻かみは試験開始 10 週目で、また、鼻閉は、試験開始 5、8、10~13 週目で、それぞれ LS 群の方がプラセボ群より有意に低値を示した

表2. 被験者背景

		プラセボ群 (n = 20)	LS 群 (n = 19)
被験者数	男性	15	15
	女性	5	4
体重 (kg)		61.5 ± 9.2	63.6 ± 10.4
過去3年間の平均的スコア			
	くしゃみ	2.2 ± 1.0	2.4 ± 1.1
	鼻かみ	2.6 ± 1.0	2.6 ± 1.1
	鼻閉	1.8 ± 1.2	1.9 ± 1.2
	眼のかゆみ	2.5 ± 1.1	2.1 ± 0.9
	涙目	1.5 ± 0.8	1.2 ± 0.8
SS	鼻	2.7 ± 1.0	2.8 ± 0.8
	眼	2.6 ± 1.1	2.1 ± 0.9
MS	鼻	0.5 ± 0.8	0.7 ± 1.0
	眼	0.5 ± 0.7	0.6 ± 0.8
SMS	鼻	3.2 ± 1.3	3.6 ± 1.3
	眼	3.1 ± 1.4	2.7 ± 1.1
日常生活の支障度		1.7 ± 0.8	1.7 ± 0.8

数値：平均 ± SD.

(図3(b), (c)). 後観察期間には両群ともスコアは低下し、群間差は消失した(図3(b), (c)).

図3で示した鼻症状(くしゃみ, 鼻かみ, 鼻閉)のうち, 各調査時点において最も重篤でスコアの高い症状を選び, そのスコアを鼻SSとした. 鼻SSは, 鼻症状全体の程度を表しており, LS群では摂取期間を通してプラセボ群より低値で推移し, 試験開始9週目に有意な差が認められた(図4(a)). 一方, 鼻症状を軽減させるために使用した治療薬物の強さを表す鼻MSは, プラセボ群とLS群で差が認められなかった(図4(b)). さらに, 鼻SSに鼻MSを加算して鼻SMSを求めた. 鼻SMSは, 治療薬物の効果を含めた鼻症状の程度を表しており, この値は, 摂取期間の多くの測定ポイントでLS群の方がプラセボ群より低い値を示し, 試験開始9週目で有意な差が認められた(図4(c)). 鼻SSと鼻SMSにおいては後観察期間には両群ともスコアは低下し, 群間差は認められなかった(図4(a),(c)).

### 3) 眼症状

各眼症状の程度を解析したところ, 眼のかゆみについては, 摂取期間の多くの測定ポイントでLS群の方がプラセボ群より低値を示し, 特に試験開始8週目で有意な差が認

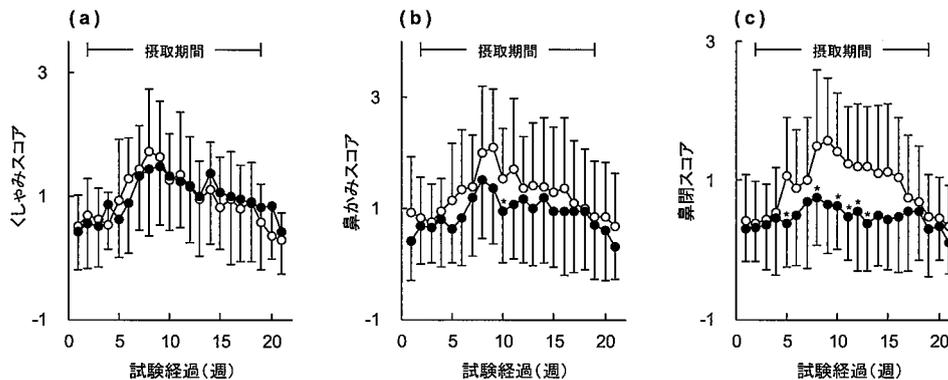


図3. LS摂取による鼻症状の緩和

花粉症の症状を呈する被験者にLSを3g含む水飴あるいはプラセボ水飴を摂取させ, 鼻症状の重症度を比較した. (a) くしゃみ, (b) 鼻かみ, (c) 鼻閉. ○, プラセボ群; ●, LS群. \*プラセボ群に対し有意差あり ( $p < 0.05$ ).

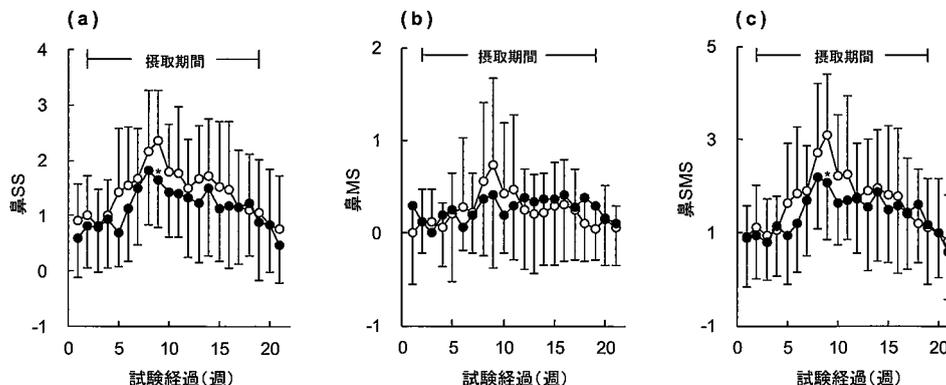


図4. LS摂取による鼻SS, MSおよびSMSの低減

花粉症の症状を呈する被験者にLSを3g含む水飴あるいはプラセボ水飴を摂取させ, 鼻SS, MSおよびSMSの各スコアを比較した. (a) SS, (b) MS, (c) SMS. ○, プラセボ群; ●, LS群. \*プラセボ群に対し有意差あり ( $p < 0.05$ ).

められた (図 5(a)). 後観察期間には両群ともスコアは低下し, 群間差は認められなかった (図 5(a)). 一方, 涙目については, 試験期間を通してプラセボ群と LS 群で有意な差は認められなかった (図 5(b)).

図 5 で示した眼症状 (眼のかゆみ, 涙目) のうち, 各調査時点において最も重篤でスコアの高い症状を選び, そのスコアを眼 SS とした. 眼 SS は, 眼症状全体の程度を表しており, LS 群では摂取期間の多くの測定ポイントでプラセボ群より低値で推移し, 試験開始 8 週目に有意な差が認められた (図 6(a)). 眼症状を軽減させるために使用した治療薬物の強さを表す眼 MS も, LS 群の方がプラセボ群より摂取期間の多くの測定ポイントで低値で推移したが, 有意な差は認められなかった (図 6(b)). さらに, 眼 SS に眼 MS を加算して眼 SMS を求めた. 眼 SMS は, 治療薬物の効果を含めた眼症状の程度であり, この値についても眼 SS および眼 MS と同様の挙動を示し, LS 群の方がプラセボ群より試験開始 8 週目で有意に低かった (図 6(c)). 眼 SS と眼 SMS においては, 後観察期間には両群ともスコアは低下し, 群間差は認められなかった (図 6(a), (c)).

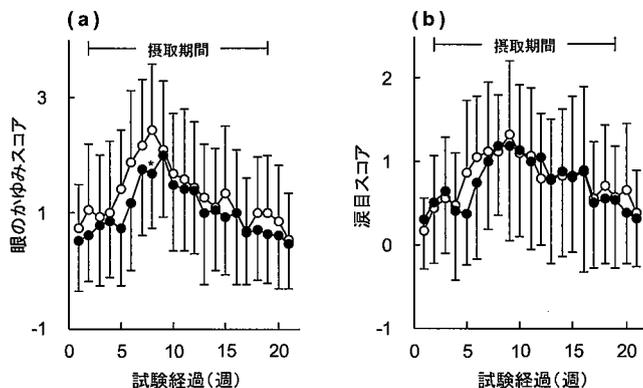


図 5. LS 摂取による眼症状の緩和

花粉症の症状を呈する被験者に LS を 3g 含む水飴あるいはプラセボ水飴を摂取させ, 眼症状の重症度を比較した. (a) 眼のかゆみ, (b) 涙目. ○, プラセボ群; ●, LS 群. \*プラセボ群に対し有意差あり ( $p < 0.05$ ).

#### 4) 日常生活の支障度

日常生活の支障度を解析したところ, 支障度のスコアは, 摂取期間を通して LS 群の方がプラセボ群より低値で推移し, 特に試験開始 5, 7, 9 および 11 週目に有意な差が認められた (図 7). 後観察期間には両群ともスコアは低下し, 群間差は認められなかった (図 7).

### 3. 考 察

スギ花粉抗原で感作したマウスに LS を経口摂取させると, スギ花粉抗原特異的な IgE 産生の抑制が確認され, これは, 腸内菌叢中のビフィズス菌増殖によってもたらされると推察されている<sup>13)</sup>. 本研究では, この効果がヒトにおいて反映されるかどうかを明らかにするため, スギ花粉等の飛散時期に花粉症の症状を呈する被験者に対して LS を長期摂取させ, 症状の変化を解析した. その結果, スギ花粉が飛散する 3 週間前から LS 3g 含有水飴を 1 日 1 回, 18 週間にわたって被験者に摂取させたところ, 花粉症に起因する鼻と眼の症状が有意に緩和し, これに伴い, 日常生活の支障度が有意に改善した. 緒方らは, LS を健常成

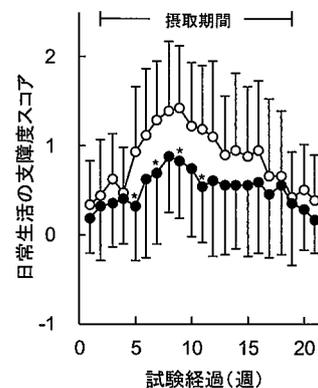


図 7. LS 摂取による日常生活の支障度の改善

花粉症の症状を呈する被験者に LS を 3g 含む水飴あるいはプラセボ水飴を摂取させ, 日常生活の支障度を比較した. ○, プラセボ群; ●, LS 群. \*プラセボ群に対し有意差あり ( $p < 0.05$ ).

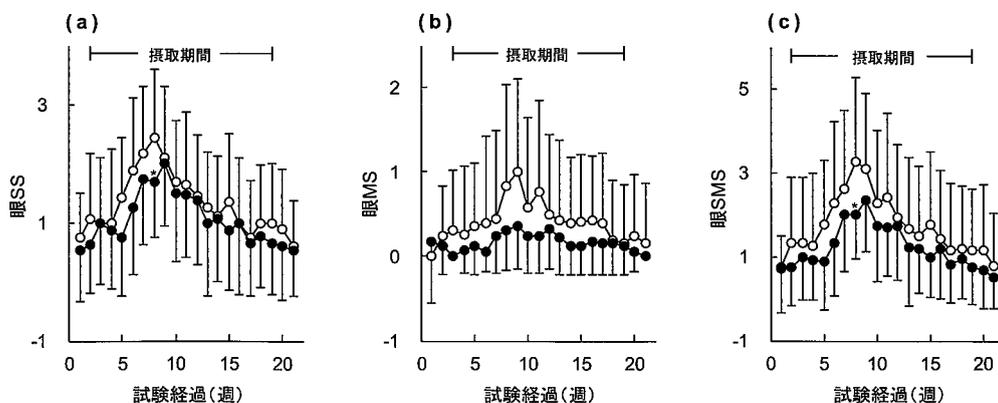


図 6. LS 摂取による眼 SS, MS および SMS の低減

花粉症の症状を呈する被験者に LS を 3g 含む水飴あるいはプラセボ水飴を摂取させ, 眼 SS, MS および SMS の各スコアを比較した. (a) SS, (b) MS, (c) SMS. ○, プラセボ群; ●, LS 群. \*プラセボ群に対し有意差あり ( $p < 0.05$ ).

人に1~3 g/日の用量で1週間摂取させる試験を実施し、いずれの用量でも腸内菌叢中にビフィズス菌が有意に増加することを報告している<sup>19)</sup>。この知見を踏まえると、本試験の被験者は、スギ花粉の暴露開始時には既にLSを3 g/日の用量で3週間摂取しており、腸内にビフィズス菌が増加していたものと考えられる。したがって、LSの摂取は、マウスのみならず、ヒトにおいても腸内ビフィズス菌の増殖を介してスギ花粉抗原特異的なアレルギー反応の低減に寄与したものと推測される。

LS摂取によるアレルギー症状の緩和は、試験開始8~9週目あたり(3月上旬)が最も効果的であり、その後、試験開始16週目頃(4月下旬)以降になると、効果が減弱する傾向にあった。春季の花粉飛散では、スギやヒノキの花粉の飛散がピークになることが知られる<sup>19)</sup>。そのうち、スギ花粉の飛散のピークは関西地域では2月下旬から3月下旬頃であり、ヒノキ花粉の飛散のピークは関西地域では4月上旬から中旬頃とされている<sup>19)</sup>。今回の試験を実施した2007年の岡山県では、概ね例年通りの花粉飛散パターンが観察され<sup>19)</sup>、3月上旬に1回目のピークが、4月下旬に2回目のピークが認められた。この1回目のピークは、今回の試験の試験開始7~8週目に一致し、花粉飛散の上昇に伴い、各種の花粉症症状が悪化していることがわかる。これに対して、LS摂取群では8~9週目にかけて顕著に症状が改善されていることから、LSは1回目の花粉飛散ピーク時にその効果を最も発揮したといえる。2回目の花粉飛散ピーク時におけるLSの効果は弱かったことを考慮すると、LSの効果の程度は、花粉抗原の種類によって異なるのかもしれない。そしてスギやヒノキの花粉の飛散量が徐々に減少していった試験期間の末期には被験者全員の症状が治まっていき、両群ともスコアが低値となり差もなくなったものと考えられる。Taniguchiらは、種々の抗原で感作したマウスに対するLS摂取試験を実施し、LSがOVA感作マウスよりもCry j 1感作マウスにおいて抗原特異的IgE産生を強く抑制したことを報告している<sup>19)</sup>。この可能性を調べるため、今後、我々も血清中の抗原特異的IgE量の変化を解析する予定である。

腸内菌叢の改善、特に、ビフィドバクテリウム属やラクトバチラス属などのグラム陽性菌の増加はアレルギー症状の緩和に寄与することが知られている<sup>20)</sup>。この免疫調節の起点としては、グラム陽性菌の菌体成分が指摘されている<sup>21)</sup>。菌体またはその成分は、パイエル板やB細胞を介して腸管免疫系を活性化する<sup>22,23)</sup>とともに、全身免疫系にも影響を及ぼす<sup>4,24-26)</sup>ことが多くの研究によって示されている。また、腸管免疫系と全身免疫系の間には密接な相互作用があることも報告されている<sup>27)</sup>。このような知見を背景に、菌体成分は腸管免疫系を介して全身免疫系に働きかけると考えられており<sup>28)</sup>、LS摂取による花粉症の症状緩和にもこれらの機序が関与するものと推測される。事実、Hinoらは、マウスにLSを長期摂取させたところ、パイエル板細胞によるIgA、トランスフォーミング成長因子

(TGF)- $\beta$ およびインターロイキン(IL)-6産生の増加を観察している<sup>19)</sup>。さらに、OVA感作マウスに対するLS摂取試験において、脾細胞の産生するサイトカインのパターンを解析したところ、LS摂取によってIL-4およびIL-5(Th2サイトカイン)の産生低下が観察されている<sup>19)</sup>。これらの知見は、LSの摂取によって増加したビフィズス菌に由来する成分が腸管免疫系を活性化するとともに、全身免疫系にも影響を与えていることを示している。

前述したOVA感作マウスに対するLS摂取試験では、脾細胞のIL-10産生がLS摂取によって高まることも確認されている<sup>19)</sup>。IL-10は、制御性T(Tr1)細胞から産生され、Th1およびTh2応答を制御することが報告されている<sup>29)</sup>。それ故、LS摂取は、腸管免疫系の活性化を介してTr1細胞の誘導に寄与し、この細胞の産生するIL-10によって過剰なTh2応答が抑制され、ひいては花粉症の症状緩和に繋がる可能性がある。

ヒトがLSを摂取すると腸内菌叢のビフィズス菌の割合が高まる<sup>19)</sup>。一方、ヒトがビフィズス菌を摂取したときに得られる免疫調節作用もその菌体成分等が生体に働きかけるためと考えられていることから<sup>30)</sup>、ヒトにおけるLS摂取はビフィズス菌摂取時と同様の免疫応答を起こす可能性がある。ヒトにおけるビフィズス菌摂取については、花粉症患者44名に花粉飛散開始前から*Bifidobacterium. longum*を投与すると、自覚症状が有意に改善し、スギ花粉特異的IgEの上昇を抑制する傾向にあったとの報告がある<sup>31)</sup>。また、喘息とダニ・アレルギーを持つ成人29名に*B. breve*とオリゴ糖を4週間摂取させると対照群と比べて気道閉塞の指標となる最大呼気流量が低減され、抗原投与後の血清のIL-5の増加を有意に阻害した<sup>32)</sup>。これらの結果は先に考察したLS摂取時の花粉症症状緩和がヒトでも同様のメカニズムで起きている可能性があることを支持している。

今回の試験で最も注目すべき点は、LS摂取によって日常生活の支障度が有意に改善したことである。これは、鼻かみ、鼻閉、眼のかゆみの症状が緩和したことに起因すると考えられる。特に、この効果は、前述したスギ花粉の飛散ピーク時期に顕著であった。LS摂取が症状の重い時期に効果を発揮し、日常生活の支障度を改善したことは、極めて有意義であり、生活の質(QOL)の改善に寄与するものと考えられる。

以上をまとめると、本研究では、LSの長期摂取によって花粉症の症状が緩和し、スギ花粉等の飛散時期におけるQOLの改善に有効であることが示された。この効果には、腸内菌叢中のビフィズス菌増殖とそれに伴う腸管免疫系の活性化が関与するものと推測される。

#### 4. 要 約

スギ花粉等の飛散時期に花粉症の症状を呈する被験者にLSを摂取させ、症状の変化を解析した。試験はプラセボ対照ダブルブラインド方式で行った。被験者をLS群とプ

ラセボ群に分け ( $n = 20$ ), LS群にはLS 3gを含む水飴を, プラセボ群にはLSを含まない水飴を1日1回, 18週間摂取させた. その結果, LS群では, プラセボ群と比較して鼻かみ, 鼻閉および眼のかゆみの各症状が有意に軽減した. また, 鼻と眼の症状薬物スコアがいずれもLS摂取によって有意に低下した. 日常生活の支障度についてもLS摂取によって有意な低下が認められた.

以上の結果から, LSの長期摂取は花粉症の症状を緩和し, スギ花粉等の飛散時期における生活の質を改善することが示された.

## 謝辞

本試験の実施に際し, 多大なご助力とご助言を賜りました医師, 木畑正義博士に深謝いたします.

## 文献

- 東京都福祉保健局：花粉症患者実態調査報告書(平成28年度), 東京都健康安全研究センター危機管理情報課, 東京(2017).
- 石井保之：スギ花粉症の予防・治療ワクテン. 日薬医誌, **135**, 250-253(2010).
- B. Björkstén, P. Naaber, E. Sepp, and M. Mikelsaar: The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin. Exp. Allergy*, **29**, 342-346(1999).
- Y. Ishida, I. Bandou, H. Kanzato, and N. Yamamoto: Decrease in ovalbumin specific IgE of mice serum after oral uptake of lactic acid bacteria. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **67**, 951-957(2003).
- X. Pan, F. Chen, T. Wu, H. Tang, and Z. Zhao: Prebiotic oligosaccharides change the concentrations of short-chain fatty acids and the microbial population of mouse bowel. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*, **10**, 258-263(2009).
- 佐藤岳治, 中村泰之, 小澤 修: ガラクトオリゴ糖がマウスの免疫系に与える影響. 栄食誌, **61**, 79-88(2008).
- A. Hosono, A. Ozawa, R. Kato, Y. Ohnishi, Y. Nakanishi, T. Kimura, and R. Nakamura: Dietary fructooligosaccharides induce immunoregulation of intestinal IgA secretion by murine peyer's patch cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **67**, 758-764(2003).
- 藤田孝輝, 大沢武司, 三国克彦, 原 耕三, 橋本 仁, 北畑寿美雄:  $\beta$ -フラクトフラノシダーゼによるラクトスクロースの製造とその諸物性. 澱粉科学, **38**, 1-7(1991).
- 藤田孝輝: 乳果オリゴ糖. 健康・栄養食品研究, **2**, 37-39(1999).
- 米山 勝, 万代隆彦, 阿賀 創, 藤井和子, 堺 修造, 新谷太佳子, 孟 崗, 片山(須川) 洋子: ラット盲腸内容物pH, 短鎖脂肪酸濃度および細菌叢に対するラクトスクロース投与の影響. 栄食誌, **45**, 109-115(1992).
- 藤田孝輝, 原 耕三, 堺 修造, 三宅俊雄, 山下昌之, 恒富保彦, 光岡知足: ヒトでの $4^{\alpha}$ - $\beta$ -D-Galactosylsucrose(ラクトスクロース)の消化性と腸内菌叢に与える影響. 澱粉科学, **38**, 249-255(1991).
- 米山 勝, 万代隆彦, 阿賀 創, 藤井和子, 堺 修造, 片山(須川) 洋子: 健康成人の腸内菌叢に及ぼす $4^{\alpha}$ - $\beta$ -D-Galactosylsucrose(ラクトスクロース)摂取の影響. 栄食誌, **45**, 101-107(1992).
- Y. Taniguchi, A. Mizote, K. Kohno, K. Iwaki, K. Oku, H. Chaen, and S. Fukuda: Effects of dietary lactosucrose ( $4^{\alpha}$ - $\beta$ -D-galactosylsucrose) on the IgE response in mice. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **71**, 2766-2773(2007).
- K. Hino, M. Kurose, T. Sakurai, S. Inoue, K. Oku, H. Chaen, and S. Fukuda: Effect of dietary lactosucrose ( $4^{\alpha}$ - $\beta$ -D-galactosylsucrose) on the intestinal immune functions in mice. *J. Appl. Glycosci.*, **54**, 169-172(2007).
- 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会: 検査・診断法. 「鼻アレルギー診療ガイドライン 通年性鼻炎と花粉症2005年版」, ライフ・サイエンス, 東京, pp. 17-30(2006).
- 大久保公裕, 藤田洋祐, 奥田 稔: アレルギー性鼻炎に対する薬物治療. アレルギーの領域, **5**, 1491-1499(1998).
- 環境省: スギ花粉飛散開始マップ, <http://www.env.go.jp/chemi/anzen/kafun/html/map.html> (July 20, 2007).
- 環境省: 花粉観測システム, <http://kafun.taiki.go.jp> (July 20, 2007).
- 緒方幸代, 藤田孝輝, 石神 博, 原 耕三, 寺田 厚, 原宏佳, 藤森 勲, 光岡知足:  $4^{\alpha}$ - $\beta$ -D-Galactosylsucrose (Lactosucrose)の少量摂取がヒト腸内フローラおよび糞便性状に及ぼす影響. 栄食誌, **46**, 317-323(1993).
- 上野川修一: プロバイオティクス, プロバイオティクスそして免疫. 腸内細菌学雑誌, **15**, 91-95(2002).
- A. Hosono, J. Lee, A. Ametani, M. Natsume, M. Hirayama, T. Adachi, and S. Kaminogawa: Characterization of a water-soluble polysaccharide fraction with immunopotentiating activity from *Bifidobacterium adolescentis* M101-4. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **61**, 312-316(1997).
- T. Takahashi, E. Nakagawa, T. Nara, T. Yajima, and T. Kuwata: Effects of orally ingested *Bifidobacterium longum* on the mucosal IgA response of mice to dietary antigens. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **62**, 10-15(1998).
- E.J. Ko., J.S. Goh, B.J. Lee, S.H. Choi, and P.H. Kim: *Bifidobacterium bifidum* exhibits a lipopolysaccharide-like motogenic activity for murine B lymphocytes. *J. Dairy Sci.*, **82**, 1869-1876(1999).
- T. Matsuzaki, R. Yamazaki, S. Hashimoto, and T. Yokokura: The effects of oral feeding of *Lactobacillus casei* strain Shirota on immunoglobulin E production in mice. *J. Dairy Sci.*, **81**, 48-53(1998).
- K. Shida, K. Makino, A. Morishita, K. Takamizawa, S. Hachimura, A. Ametani, T. Sato, Y. Kumagai, S. Habu, and S. Kaminogawa: *Lactobacillus casei* inhibits antigen-induced IgE secretion through regulation of cytokine production in murine splenocyte cultures. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **115**, 278-287(1998).
- S. Murosaki, Y. Yamamoto, K. Ito, T. Inokuchi, H. Kusaka, H. Ikeda, and Y. Yoshikai: Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 suppresses naturally fed antigen-specific IgE production by stimulation of IL-12 production in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **102**, 57-64(1998).
- 権 美那, 清野 宏: 食物アレルギー性下痢誘導モデルの問いかけ. 医学のあゆみ, **199**, 84-88(2001).
- N.M. Tsuji: Antigen-specific CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in the intestine. *Inflamm Allergy Drug Targets*, **5**, 191-201(2006).
- F. Cottrez, S.D. Hurst, R.L. Coffman, and H. Groux: T regulatory cells 1 inhibit a Th2-specific response *in vivo*. *J. Immunol.*, **165**, 4848-4853(2000).
- 岩淵紀介, 清水(肖) 金忠: ビフィドバクテリウムと免疫. 腸内細菌学雑誌, **27**, 159-167(2013).
- J.Z. Xiao, S. Kondo, N. Yanagisawa, N. Takahashi, T. Odamaki, N. Iwabuchi, K. Miyaji, K. Iwatsuki, H. Togashi, K. Enomoto, and T. Enomoto: Probiotics in the treatment of Japanese cedar pollinosis: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*, **36**, 1425-1435(2006).
- M.A. van de Pol, R. Lutter, B.S. Smids, E.J.M. Weersink and J. S. van der Zee: Synbiotics reduce allergen-induced T-helper 2 response and improve peak expiratory flow in allergic asthmatics. *Allergy*, **66**, 39-47(2011).