

# ピロパス (*Lactobacillus reuteri*) の 胃の健康に関する効果

クリスティン・ラング<sup>1)</sup>、井上 俊忠<sup>2)</sup>

## 胃の健康 — 菌のバランス

世界的に50%以上の人々がヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) (以下ピロリ菌とする) に感染している。ピロリ菌は胃炎の原因となる大きな要素であり、ピロリ感染は胃がんや胃潰瘍の原因となりえる<sup>1)</sup>。今日、ピロリ菌をコントロールする方法は、「トリプルセラピー」と呼ばれる方法による抗生剤の処置がある<sup>2, 3)</sup>。これは日常的に副作用を引き起こし、抵抗性や細菌叢への負の効果が高まるため、効率性が疑問視されている。「ピロパス」はラクトバチルス・ロイテリを菌株とする乳酸菌であり、胃の中のピロリ菌を認識して共凝集することを目的にスクリーニング・開発された菌株である。ピロリ菌は拘束されその動きが衰え、共凝集されたラクトバチルス-ピロリ菌の複合体は自然に除去され、胃の外に運び出される。これによって、菌の数が著しく減ることとなり、根絶治療をした後の胃の中で菌数をコントロールする予防サプリメントによる新しい方法となりえる<sup>4)</sup>。ピロパスはユニークで新しい生理活性を持ち、胃の中でピロリ菌と迅速かつ効率的に共凝集することに優れている。

### 1) 胃の健康

#### (1) ヒポクラテス：すべての病気は胃と腸から始まる

胃は私たちの消化系において重要な部位である。胃の中心的な機能は、食物を分解・消化して、そこから必要な栄養素を取り出すことである。消化はプロテアーゼ (ペプシンやリパーゼなど胃の酵素) と酸 (胃酸、塩酸・塩化ナトリウム、塩化カリウムの混合物) によって、非常に酸が強い環境で行われる (最低pHは1~2)。私たちの胃のpHは1~2から4~5の間である。

#### (2) 胃の細菌

世界の人口の50%以上がピロリ菌を上部消化管に保有している。ピロリ菌はグラム陰性微好気性細菌であり、粘膜に住み着き、胃のさまざまな部位に存在するが、特に胃前庭部に存在する。ピロリ菌は人にとって、最も

ありふれた慢性細菌病原体である。ピロリ菌は慢性的な低レベルの炎症を胃の内壁で引き起こし、十二指腸潰瘍や胃潰瘍、また胃がんに関係している<sup>5)</sup>。

#### (3) 健康な胃が生活の質 (QOL) のキーファクターである

健康な胃は強い粘膜内壁を作り、十分なバリアーとなって、胃酸やピロリ菌などの細菌が上皮に害を与えることを防ぐ。しかし、ほとんどの人が生涯の中で一回は胃に関連した問題を経験する。アルコールの大量摂取、ある種の薬物治療、慢性的なストレス、免疫上の問題など、ライフスタイルの不均衡と胃の細菌個体群の不均衡によって、胃が保護機能を失ってしまう<sup>6)</sup>。胃の健康を増進することは、ライフスタイルと細菌個体群の均衡を再度保つことを意味する。

#### (4) 感染、治療、再感染 — 悪循環？

ピロリ菌は日本人の70%に存在しているといわれており、至るところに存在しているため、ピロリ菌との接触を避けることは難しい。ピロリ菌を持っている人の80%以上は無症状である一方、症状のある場合はピロリ菌を胃から根絶させるために、抗生物質の治療 (トリプルセラピー) を行う<sup>3)</sup>。しかしながら、治療の大きな問題点は、再感染率が高く、症状と治療のサイクルに入っていくことにある。この悪循環を断つために、ピロリ菌を寄せ付けず胃がバランスの取れた細菌叢を保つための新しい予防法が必要とされている。ラクトバチルス・ロイテリ DSM17648 (ピロパス) は、ピロリ菌をチェックして胃の細菌量のバランスを保つために開発された。この方法は、ストレスを受けている健康な胃を保護する盾ともなりえる。

### 2) ピロパスとは？

#### *Lactobacillus reuteri* (ラクトバチルス・ロイテリ) DSM17648菌株の特性

ピロリ菌に対して活性のある *Lactobacillus* (ラクトバチルス) 株は、ドイツの Organobalance 社研究所にて開発された<sup>7)</sup>。社内の菌株コレクションには、食品由来、

1) ベルリン工科大学(ドイツ) 2) 株式会社ヘルシーナビ

植物由来、野菜由来、人の皮膚由来など、多様な基原を持つ株がある。ピロパス(ラクトバチルス・ロイテリ DSM17648)は700以上の関連するラクトバチルス菌株を広範にスクリーニング・セレクションする中で特定された。この過程で、ピロパス(ラクトバチルス・ロイテリ DSM17648)はピロリ菌株のらせん状の形態に共凝集することが分かった。コレクション中にある他のラクトバチルス・ロイテリ菌株も試験をしたが、ピロリ菌とは共凝集をしなかった。これによって、ピロパス菌株のみにあるユニークな特徴が確認された。ピロパスは、細胞の表面にピロリ菌を拘束させ、非常に効率的かつ早く凝集させる。ピロリ菌は胃の粘膜層に住みついている間、自然の粘膜分泌によって胃の内腔に絶えず流れてくる。このため、ピロリ菌の細胞が胃の内腔に簡単に入り込むことができる。この過程でピロリ菌が認識され、ラクトバチルス・ロイテリ菌であるピロパスによって捕捉される。するとピロリ菌は粘膜層に再度入ることができなくなり、通常の胃の動きによって胃からピロパスと共凝集した形で排出される。研究によって、ピロパスが選択的にピロリ菌と結合することが示されており、胃腸に自然に存在する他の菌や商業用の菌とは結合しない<sup>7)</sup>。その

ため、ピロパスは胃腸の他の菌バランスに介入することはない。

図1は高画質走査型電子顕微鏡による共凝集物質の画像であり、ラクトバチルスの一つの細胞がピロリ菌の細胞のいくつかと結合して、細胞が堅牢で酸に抵抗する細胞ネットワークとなっていることが示されている(図2)。ラクトバチルス細胞の表面に結合した部分は均等に分布しており、効率よく認識していることを示している。ピロリ菌細胞の結合部分は、細胞表面のすべての部分にわたっており鞭毛(ピロリ菌細胞の動きに関連する付属器官)の部分ではない。共凝集は速やかに起こり、数秒で両細胞が交わる。ピロリ菌と共凝集する能力は、ラクトバチルス細胞が製造され乾燥工程を通じた後も存在する。そのため、ピロパスはカプセルや粉末製品に使用することができる。結合部分を形成する分子は、菌株の急激な成長の際に合成され、成長の後期段階とその後の静置状態の早期段階で最適に発現する。ピロリ菌への結合は、より苛酷な胃の条件(胃の酵素や胃酸が存在している)であっても可能であり、食事前後でpHが2~8で変化をしても結合が起こる。

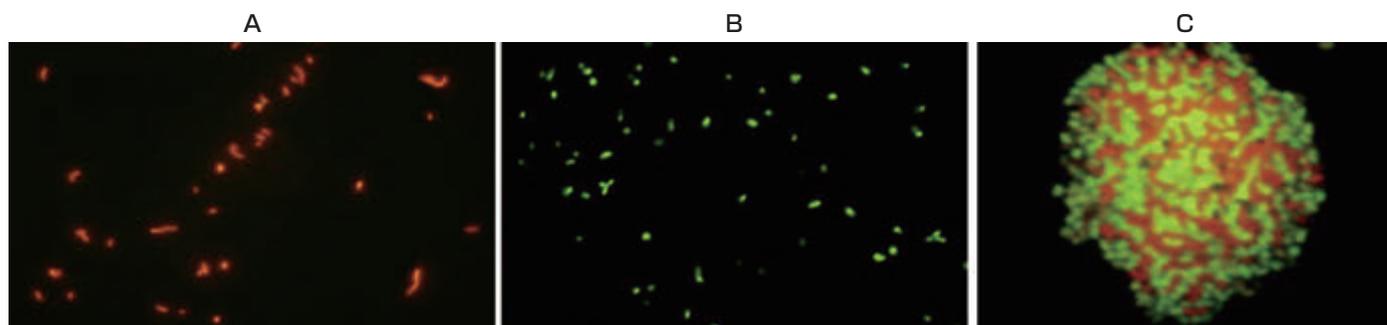


図1 ラクトバチルス・ロイテリDSM17648(ピロパス)とピロリ菌DSM21031が人工的な胃酸(pH4)中で共凝集をしている顕微鏡分析

A: ピロリ菌DSM21031はヨウ化ヘキシジウムで染色された。B: ラクトバチルス・ロイテリDSM17648はCFDAで染色された。C: 共凝集は両方の菌株が集塊を起こすことで示された。明視野蛍光顕微鏡 (OLYMPUS BX60 microscope、100 W mercury lamp U-RFL-T、Olympus、Japan)、倍率 1,000倍

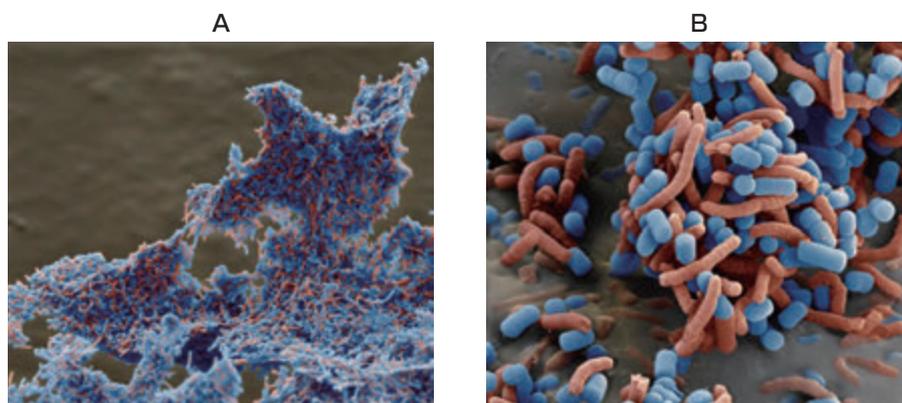


図2 ラクトバチルス・ロイテリDSM17648(青)とピロリ菌(赤)の電子顕微鏡スキャン  
A. 倍率 1,800倍; B. 倍率 11,000倍。見やすくするために細胞形画像は色の加工をした

### 3) ピロパスの効果

#### ラクトバチルス・ロイテリ DSM17648(ピロパス)のヒト臨床試験

ラクトバチルス・ロイテリ DSM17648(ピロパス)はいくつかのヒト臨床試験で使用され<sup>7, 8)</sup>、抗生物質を利用せずに胃の中のピロリ菌量を減少させる効果と効率性が評価された。

一つの試験は、プラセボコントロールで行われ、ピロリ菌に感染している被験者にピロパスを2週間摂取させた際の効果が測られた。試験の被験者は18歳以上で、標準<sup>13</sup>C尿素呼気テスト(UBT, Helicobacter Test INFAI<sup>®</sup>, Dd ≥ 4 %)でピロリ菌陽性と診断されていた<sup>9, 10)</sup>。このテストはピロリ菌のウレアーゼ(尿素分解酵素)活性を測るものである。特定(98.5%)と感度(97.9%)は従前の侵襲式方法(内視鏡やバイオプシーなど)とほぼ同等である。呼吸テストは直接的にピロリ菌の集落化状況を測り、細菌の減少あるいは根絶を検出するのに適している。結果として、ピロリ菌—ウレアーゼ活性量が数値化される。これが、胃でのピロリ菌の集落化度合を反映したものとなる。

試験活性物質はフリーズドライされたラクトバチルス・ロイテリ菌の経口投与であった。それぞれのタブレットには $5 \times 10^9$ 個ラクトバチルス・ロイテリ菌が入っていて、一日4錠を摂取した。

ピロパスを摂取したことによるピロリ菌量の著しい減少が観察され、時間とともに摂取期間中に各被験者で差が現れた。プラセボを摂取していた場合は、UBT値には有意な差が現れなかった。摂取期間の最後には、ピロパスのタブレットを摂取した被験者は、ピロリ菌量が優位に減少した(図3)。この保護効果は摂取期間が終わってからも、数週間は続いた。

さらなるヒト臨床試験もさまざまな国で行われ、すべての試験で同じ効果が示された。すなわちピロリ菌量が優位に減少した。また被験者において副作用は全く報告されていない。

### 4) ピロパスの有効活用

#### まとめ

今までの研究で、ピロパス(ラクトバチルス・ロイテリ DSM17648)には、ユニークな特性があり、胃の中で特にピロリ菌に共凝集することが分かった。フリーズドライやスプレードライをした菌株を使うことで、経口摂取から2~4週間でピロリ菌量(尿素呼気テストによって測定)が有意に減った。ピロパスは、ピロリ菌の動きと胃粘膜への付着に細胞をからめて共凝集することで介入して、胃上皮に結合しようとしているピロリ菌の表面を覆う。そして一度結合すると、共凝集体は通常の胃の動きによって、胃から排出される。この結合はピロパス

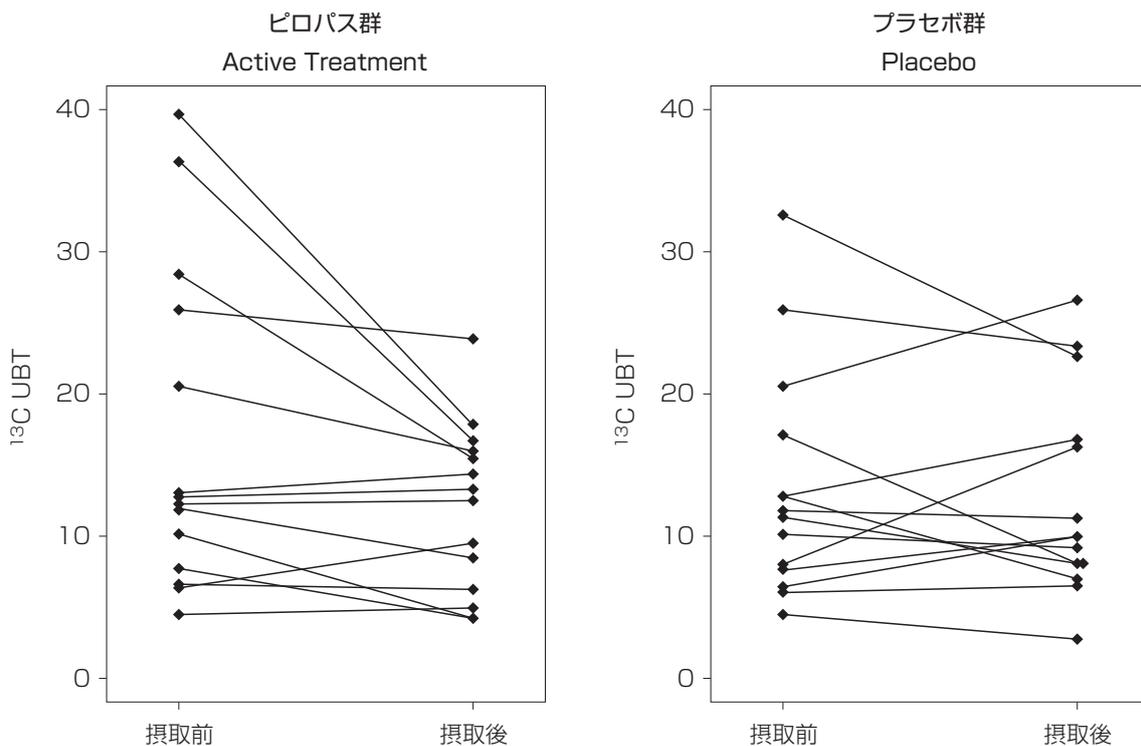


図3 摂取前と摂取後の<sup>13</sup>C尿素呼気テストの絶対値

細胞の特殊な分子表面による。そしてこの機能はこの菌株特有なものであり、スプレードライのような加工に対しても抵抗性がある。このような分子表面には、リポタイコ酸や炭水化物組織が含まれると思われる。

ピロパスには、応用できる潜在的な分野がたくさんある。細菌量を減らすため、急性症状の減少と、高いストレス下での短期的予防の両方に適用できる。またピロパスは、慢性的な長期的観点から見た予防にも利用できる。ヒト臨床試験の結果から、ピロパスを摂取することで、二次的疾患やピロリ菌感染に関連する症状を予防する効果があることが推察される。また予防効果が摂取を終えた後も少なくとも6カ月は継続することが、その後のフォローアップ研究で示されている<sup>10)</sup>。ピロリ菌感染と精神的ストレスの関係を考慮すると、ストレスが多い社会において短期的にも選択肢になりえる<sup>6)</sup>。

このように、ピロパスは予防的なサプリメントとしても、ピロリ菌に由来する胃疾病に対応するサプリメントとしても、胃の健康のコンセプトの中心となりえる。

#### 《《《《 参考文献 》》》》

- 1) Suerbaum S, Michetti P : *Helicobacter pylori* infection, *N Engl J Med*, **347**, 1175-1186(2002)
- 2) Lopes D, Nunes C, M Martins CL, Sarmiento B, Reis S : Eradication of *Helicobacter pylori*, Past, present and future, *J Controlled Release*, **189**, 169-186(2014)
- 3) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ : Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report, *Gut*, **61**, 646-664(2012)
- 4) Varbanova M, Malfertheiner P : Bacterial load and degree of gastric mucosal inflammation in *Helicobacter pylori* infection, *Dig Dis*, **29**, 592-599 (2011)
- 5) Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ : Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection, *Clin Microbiol Rev*, **19**, 449-490(2006)
- 6) Konturek P C, Brzozowski T : Konturek S J Stress and the gut : Pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options, *J Physiol. Pharmacol*, 2011, **62**, 591-599(2011)
- 7) Holz C, Busjahn A, Mehling H, Arya S, Boettner M, Habibi H, Lang C : Significant Reduction in *Helicobacter pylori* Load in Humans with Non-viable *Lactobacillus reuteri*, in, Probiotics Antimicrob Proteins (2015 Jun ; 7(2) : 91-100). <http://link.springer.com/article/10.1007/s12602-014-9181-3>
- 8) Mehling H, Busjahn A : Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans, *Nutrients*, **5**, 3062-3073(2013)
- 9) Calvet X, Lehours P, Lario S, Mégraud F : Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection, *Helicobacter*, **15**, Suppl, 1, 7-13(2010)
- 10) Debongnie JC, Pauwels S, Raat A, de Meeus, Y, Haot J, Mainguer P : Quantification of *Helicobacter pylori* infection in gastritis and ulcer disease using a simple and rapid carbon-14-urea breath test, *J Nucl Med*, **32**, 1192-1198(1991)

---

クリスティン・ラング / Dr. Christine Lang  
ベルリン工科大学 微生物分子遺伝学 准教授、ドイツ生物経済評議会 会長、Novozymes A/S 社 顧問  
2001年にOrganobalance GmbH 社を創設し、微生物菌株を基にした食品、飼料、化粧品、薬品原料の研究開発に関わり、2016年にOrganobalance GmbH 社はNovozymes A/S 社の一部となり、2018年6月までOrganobalance GmbH 社のCEOとして従事、現在に至る

いのうえ・とただ / Toshitada Inoue  
(株)ヘルシーナビ 代表取締役