

ラクチュロース：その歴史と機能



企業レポート

境 洋 平*

Lactulose: the history and the function

Key Words : Intestinal flora, indigestible oligosaccharide, prebiotics, bifidobacteria, ammonia

ラクチュロースの歴史

ラクチュロースはフルクトースの4位のヒドロキシル基にガラクトースが β 結合した二糖類である(図1)。天然には存在しないと言われており、人工的に合成できることが1930年に初めて報告された¹⁾。現在、一般にはラクトース(乳糖)を原料に、アルカリ性雰囲気下、もしくは β ガラクトシダーゼによる異性化によって工業生産されている。日本においては、薬局方にラクツロース(医薬品としてはラクツロースと表記される)が収載されており、「乳糖をアルカリの存在下で異性化」と定められている²⁾。アルカリ存在下での異性化は、ラクトースのロブリー・ド・ブリュイン=アルベルダ=ファン・エッケンシュタイン転位反応(Lobry de Bruyn-Alberda-van Ekenstein transformation)によってラクチュロースが生じると考えられている。

国内では当社だけが唯一、原料、原薬としてのラクチュロースの製造を手掛けてきた。きっかけは粉ミルクへの添加だった。人工栄養児(粉ミルクなどの人工乳で育つ赤ちゃん)はラクチュロースを飲ませるとビフィズス菌が増えて母乳栄養児(母乳で育つ赤ちゃん)の様に健康に育つと1957年に報告された³⁾ことで、ラクチュロースはビフィズス菌増殖

因子として脚光を浴びることになる。ビフィズス菌は宿主の大腸内で酢酸を産生するため、ヒトにとって非常に有益な居候であるからだ。その報告からわずか3年後の1960年、当社は世界に先駆けてラクチュロースを添加した粉ミルクを発売した⁴⁾。

その後、ラクチュロースは医薬品としても効果が認められ、緩下薬や高アンモニア血症の治療薬として現在も世界中で活躍している。もちろん食品としても、粉ミルクはもちろん、様々なサプリメントや飲料、ヨーグルトなどに配合されている。特定保健用食品の関与成分としても認められており、当社では「毎朝爽快®」を1995年から発売している。ちなみに、ラクトースを含む製品であればラクチュロースが殺菌などの加熱工程で発生するため、牛乳をはじめとして実は様々な食品に少しずつ含まれている。

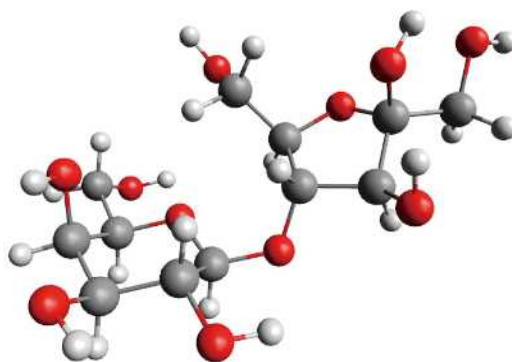


図1 ラクチュロースの分子モデル



* Yohei SAKAI

1980年7月生まれ
大阪大学大学院 工学研究科 応用生物
工学専攻 応用微生物学領域(生物工学
国際交流センター) 博士前期課程
(2005年)

現在、森永乳業株式会社 研究本部 素材
応用研究所 バイオプロセス開発グル
ープ マネージャー 修士(工学)

食品科学

TEL: 046-252-3156

FAX: 046-252-3049

E-mail: yo-sakai@morinagamilk.co.jp

ラクチュロースの効果

上述のトクホ「毎朝爽快®」には、4gのラクチュロースを配合している。ぜひ一度試して、感想をお聞かせ戴きたい。たった4gでは何も影響しないという方も中にはいらっしゃるようだが、2、3日も飲めば大抵の方は体感するというアンケート結果が

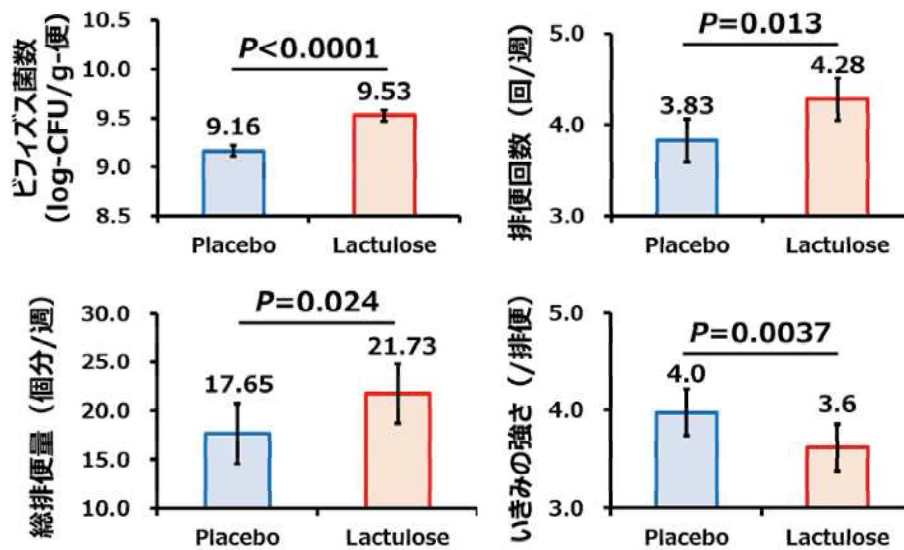


図2 ラクチュロースのプレバイオティクス効果
各有効性評価項目を目的変数、試験食品群および時期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルによる解析。有意水準は両側5%。数値は最小二乗平均値。エラーバーは標準誤差。

ある。個人的には、特にお腹の中のビフィズス菌が元々少ない人ほど体感するように思われる。ビフィズス菌の刺激に慣れていないのだろう。

日本人は4gでそこそこ“効く”ようだが、日本人以外となるとそうとも限らない。ラクチュロースの研究報告は特にヨーロッパで盛んだが、あちらでは例えば50gといった、一般的な日本人からすれば想像を絶するような量を投与し、その効果を検証していることがある。想像を絶すると書いたのは、日本で慢性便秘症の治療薬として投与される用量は一回当たりラクツロースとして13gからであるからだ⁵⁾。機能性の食品素材のエビデンスを評価する上で、海外のデータを日本人に外挿できるかどうかを評価することは非常に重要であることを痛感する。蛇足だが、担当者たるもの自ら検証してみねばと急に思い付き、一度に25gを摂ったことがある。大腸内視鏡検査の前の腸管内洗浄剤として使えるのではないだろうかという感想を抱いた。また、ラクチュロースは血糖値に影響を与えないので⁶⁾、グリセミック・インデックス (GI値) を調べてみたいと考えたこともある。調べてみると、何でもGI値の測定には炭水化物50g相当を摂る必要があるらしい⁷⁾。

逆に低用量摂取時は、0.65g/日のラクチュロースでビフィズス菌の菌数が増えることが報告されて

いる⁸⁾。ビフィズス菌数以外の指標はどうか。定量的な報告が見当たらなかったのも、実際に自分たちで調べてみた。まず用量設定試験として、1g/日、2g/日、3g/日の用量で各2週間ずつ摂ってもらったところ、ビフィズス菌数はもちろん、いずれの摂取量でも排便回数も有意に増加した⁹⁾。続いて、2g/日でクロスオーバーのランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial、RCT) で検証したところ、ビフィズス菌数に加えて、排便回数や排便量などが有意に増加し、“いきみ”の強さが有意に低下した (図2)¹⁰⁾。ちなみに、個人差はあるものの日本人はもともと平均的にビフィズス菌が多いことが良く知られているが、ビフィズス菌と同じく (ただし異なる代謝経路で) 大腸内で酢酸を産生するブラウチア菌が日本人においては最も優勢な腸内細菌であること^{10,11)}はあまり知られていない。ブラウチア菌は難培養の細菌で今のところプロバイオティクスとして商業化されていないが、近い将来、脚光を浴びる日が来るかもしれない。

ラクチュロースとアンモニア

既述の通り、ラクチュロースは高アンモニア血症の治療薬として使われている。高アンモニア血症は主に肝機能の低下によってアンモニアが処理できなくなることで生じる病気である。ラクチュロースを

摂取すると小腸をはじめとした上部消化管では消化、吸収されずに、そのまま大腸内に到達する。するとそこに棲むビフィズス菌をはじめとした腸内細菌が資化し、様々な有機酸を放出し、急激に管腔内のpHが下がる。その結果、アンモニアを産生する細菌の活動が抑制されたり、腸内細菌が持つウレアーゼの至適pHから外れたりすることで、まず腸内細菌由来のアンモニア量が減少する。一方、管腔内pHが下がると、アンモニアはアンモニウムイオンとして存在することになる。アンモニアは自然拡散で腸管上皮細胞を透過して血中に移行すると考えられているのに対し、アンモニウムイオンはカリウムチャンネルを通した能動輸送でしか運ばれず、結果、アンモニアは血中に移行し難くなる。それどころか、管腔内アンモニア濃度が下がると、血中から管腔側に向かってアンモニアの濃度勾配が生じ、移行するため、血中アンモニアレベルが低下する。管腔内pHの低下はまた、腸管への直接的な刺激となって腸管の蠕動運動を誘発し、管腔内容物、つまりアンモニアを含んだ便が積極的に体外に排泄される。また、ラクチュロースによって選択的に増加するビフィズス菌はアンモニア要求性があり¹²⁾、増殖に伴ってアンモニアをビフィズス菌体へと固定していると考えられる。つまり、ラクチュロースはあの手この手で高アンモニア血症に対する薬効を発揮している。しかも、一般に善玉菌と呼ばれるビフィズス菌を増やしながら。ただし、これは病気と診断されるほど血中アンモニア濃度が高く、さらに30g/日といった大量のラクチュロースを経口投与した場合においてである。では、低用量のラクチュロースを健常なヒトが摂取した場合、体内では何が起こり得るだろうか。

健常者の血中アンモニア濃度は30～80 μ g/dLだが、一過性のストレスなどによって、それが皮膚から放散するという。疲労した際に放散量が増えることから、疲労臭と呼ばれる¹³⁾。最新の研究では、ラクチュロースを4g/日、2週間取り続けたところ、被験者によっては検出できなくなるほど皮膚から放散するアンモニアが劇的に減少することが明らかになった。日ごろからお腹の中でビフィズス菌を飼い馴らしておくことが、思わぬところで役に立つものである。ちなみに、普通に生活しているだけでは、加齢に伴ってビフィズス菌は次第にあなたのもとを

去ってしまうそうだ¹⁴⁾。

おわりに

ラクチュロースが産業化されてから60年近く経過し、人であれば還暦を迎えようとしている。人生100年時代においてはこれからセカンドキャリアといったところだが、ラクチュロースの研究史を眺めると、目の付け所と情熱次第で、まだまだこれから新たな発見と出会えるのではと感じる。いや、感じるだけでなく、ぜひ次なる新たな発見を成し遂げ、多くの方の健康に寄与したいと思う。さて、この記事を読んで、ラクチュロースを舐めてみようと思っただけだろうか。

参考文献

- 1) Montgomery EM & Hudson CS, *Journal of the American Chemical Society*, 52, 2101–2106 (1930)
- 2) 第十七改正日本薬局方
- 3) Petuely F, *Zeit Kinderheilk*, 79, 174–179 (1957)
- 4) Kiyosawa I et al., *Bifidobacteria and Microflora*, 5, 27–35 (1986)
- 5) 株式会社三和化学研究所, ラグノスNF経口ゼリー分包12g添付文書第2版 (2019)
- 6) Tamura A et al., *Journal of nutritional science and vitaminology*, 49, 422–427 (2003)
- 7) Jenkins DJ et al., *The American journal of clinical nutrition*, 34, 362–366 (1981)
- 8) Tomoda T et al., *Bifidobacteria and Microflora*, 10, 123–130 (1991)
- 9) Sakai Y et al., *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 38, 69–72 (2019)
- 10) Sakai Y et al., *Beneficial Microbes*, 10, 629–639 (2019)
- 11) Nishijima S et al., *DNA Research*. 23, 125–133 (2016)
- 12) Etoh S et al., *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 63, 627–631 (1999)
- 13) 関根嘉香ら, *におい・かおり環境学会誌*, 48, 410–417 (2017)
- 14) Odamaki T et al., *BMC microbiology*, 16, 90 (2016)