



乳製品摂取量と消化管炎症の関連性についての米国での研究

乳製品は、世界中で毎日の食生活を支える重要な食品として位置づけられています。そればかりでなく、豊富な栄養素を含む乳製品には様々な健康効果が知られており、その一つに乳製品の摂取が全身性の炎症を低減するという研究結果も報告されています。その一方で、乳製品の摂取と消化管炎症との関連は十分に研究されておらず、なかには「乳製品が胃腸炎を悪化させるのではないか？」といった根拠のない情報に惑わされる人もいます。こうした中、米国に暮らす多民族からなる集団を対象に、乳製品の摂取量と消化管炎症のマーカーを調べ、その関係を解析した研究論文が *Nutrients* 誌に掲載されました¹⁾。本研究によると、「米国の健康な成人では乳製品の摂取量と消化管炎症マーカーとの間に関連は見られない」ことが明らかになり、毎日の食生活を支える牛乳の安全性が改めて検証されました。

乳製品と消化器炎症に関するこれまでの研究

乳製品は、必須栄養素の優れた供給源であり、毎日の食生活を支える重要な食品です。「米国人のための食生活指針」では、とくにカルシウム、カリウム、ビタミンDなどの供給源として、毎日1日当たり3回の乳製品摂取が推奨されています。乳製品の摂取は、骨の健康に有益な効果をもたらし、心血管疾患や糖尿病のリスクを低減し、死亡率の低下と関連することが知られています。

乳製品摂取と炎症との関連については、乳製品が抗炎症効果を示すという報告と何ら関係がないという報告が混在しています。実際のところ、乳製品摂取によって腹痛や腹部膨満感、下痢などの消化器症状を経験することがあると、人々は自ら乳製品の摂取を控えたり、あるいはかかりつけの医者から乳製品の摂取を控えるように助言されることはよくあります。ただし、乳製品が成人の胃腸の健康に及ぼす影響について、炎症マーカーなどを用いた定量的な研究はほとんど行われていません。炎症性腸疾患の臨床診断に用いられる炎症マーカーの一つとして便中カルプロテクチンがありますが、健康な人々において乳製品摂取が便中カルプロテクチンレベルにどのような影響を与えるかといったことは、これまで不明でした。

さらには、消化管では腸内細菌と血流との間に保護的なバリアを維持しながら栄養素が吸収されますが、乳製品の摂取が、健康な人の消化管のバリア機能にどのような影響を及ぼすかについて調査した研究もわずかしかありません。ただ2021年に発表されたシステマティックレビューでは、ヨーグルトなど発酵乳製品の摂取が消化器症状や下痢・便秘を改善し、乳糖への耐性とも関連していることが報告されています。また、過敏性腸症候群の患者に対するヨーグルトの介入研究では、その症状を改善するという結果はあるものの、症状を悪化させたという結果はないようです。こうしたことから、論文の著者らは、「健康な成人においてヨーグルトの摂取が消化管の炎症や透過性のマーカーと逆相関するのではないか」という仮説を立て、この研究を実施しました。

USDA コホートを利用した 348 名のデータ解析

この研究は「米国農務省栄養フェノタイピング研究 (USDA Nutritional Phenotyping Study)」^{*}のコホートを対象に実施されました。カリフォルニア州デービス近郊在住の18歳から65歳までの健康な成人(慢性疾患や高血圧の人は除外)で、BMI(kg/m²)が18.5~45.0(普通体重から肥満)、

食事データ、空腹時血漿、便のサンプルが完全に揃っていた 348 人が解析対象となりました。

※ 米国農務省(USDA)栄養フェノタイプ研究には、396 人の健康な成人が登録されています。この研究は、健康な成人を対象に、ライフスタイル、性別、年齢、体重、環境および生理的要因との関連を評価し、個々の代謝的健康の変動に関連する主要な要因を特定することを目的としています。また、食事が腸内細菌叢の組成、メタボリックシンドローム、および全身性炎症に与える影響を調査しており、興味深い知見を提供しています。

(<https://www.ars.usda.gov/research/project/?accnNo=432895&fy=2020>)

直近の食事摂取量を 3 回の「24 時間食事思い出し法」によって調査し、習慣的な食事の摂取量については、2014 年版食物摂取頻度調査票 (FFQ) を用いて、過去 12 カ月間の食品摂取状況を把握しました。

消化管炎症のマーカーとしては、前出のカルプロテクチンに加えて便中のミエロペルオキシダーゼとネオプテリンを測定しました。ミエロペルオキシダーゼは好中球(生体防御に働く白血球の一種)が関与する炎症に、ネオプテリンはマクロファージ(同前)が関与する炎症に、それぞれ伴って上昇する物質です。これら消化管炎症マーカーと共に、腸管透過性のマーカーとして血漿中のリポ多糖結合タンパク質(LBP)を測定しました。消化管のバリア機能が低下して透過性が高まると、腸内細菌の細胞壁の構成成分(エンドトキシン)が血流中に漏れ出し、それに呼応する形で血中の LBP 濃度が上昇します。

これら消化管の炎症マーカー、透過性マーカーと、乳製品、牛乳、チーズ、ヨーグルトの総摂取量との関連を、線形回帰法という統計的手法によって検討しました。

乳製品摂取量と消化管炎症マーカー、透過性マーカーとの関係

牛乳、チーズ、および乳製品全体の直近の摂取量と消化管マーカーとの関連について、炎症に影響する可能性がある年齢、性別、BMI を共変量に調整解析したところ、いずれも関連は認められませんでした。ヨーグルトについては、直近の食事調査では 57% の被験者が全く摂取していなかつ

たので、摂取の有無で解析しましたが、こちらも関連は見られませんでした。さらに FFQ で測定した習慣的な牛乳、チーズ、ヨーグルト、乳製品全体の摂取量と炎症マーカーとの間にも関連はなく、腸管透過性の指標である血漿 LBP についても同様に関連は見られませんでした。

乳糖不耐が消化管炎症に及ぼす影響

明らかな乳糖不耐症、あるいは乳糖不耐の症状を自覚しているために、乳製品の摂取を控える人々がいます。これまでの研究から、今回の研究に用いたコホートは、その 40% 以上が乳糖不耐の症状が現れる可能性の高くなるラクターゼ非持続性遺伝子型を有していることが分かっています。今回の研究の被験者もラクターゼ非持続性遺伝子型を有している人は同程度存在すると考えられるにもかかわらず、乳製品の摂取量と消化管炎症との間に関連は認められませんでした。確かなことは遺伝子型を共変量にした解析が必要ですが、興味深いデータです。

β-カゼインの遺伝子型(A1A2 ミルク)が消化管炎症に及ぼす影響

最近話題になっている A2 ミルクとは、牛乳の主要なたんぱく質の一つである β-カゼインの遺伝子型が A2 型のものだけを含む牛乳のことです。一般に流通する牛乳は、A1 型と A2 型の両方の遺伝子型の β-カゼインが含まれます(A1A2 ミルク)が、この A1 型と A2 型の β-カゼインにはアミノ酸の配列構造にわずかな違いがあり、消化の過程で A1 型 β-カゼインから作られる生理活性ペプチド(β-カソモルフィン-7)が A2 型からは作られません。そのことから、一般的な A1A2 ミルクに比べて A2 ミルクは消化管や全身に対する生理的な負荷が少なく、体に良いと考える人もいます。しかしながらその根拠は十分ではなく、実際、無作為化クロスオーバー二重盲検試験の結果でも、A2 ミルクによって消化器症状が軽減したというものがある一方で、逆に下痢が増加したというものもあり、まだ議論に多くの余地があります。そのような観点からこの研究を見た場合、論文の著者は「被験者が参加登録をした

ころ(2015～2019年)の米国では、まだA2ミルクが一般的に入手できなかったため、被験者が摂取した全ての牛乳、もしくはほとんどの牛乳がA2ミルクではなかったと考えるのが妥当である。それにも関わらず、牛乳の摂取量と消化管炎症との関連は認められなかった」と述べています。このことは、牛乳有害説で語られるようなA1ミルクの摂取によって消化管炎症が引き起こされるという可能性が低いことを示しているのかも知れません。

ヨーグルト摂取と消化管炎症、腸管透過性との関係

論文の著者らは「ヨーグルトの摂取が消化管の炎症抑制や透過性改善と関連する」との仮説を立て、この研究をおこないました。しかし、健康な成人において、ヨーグルトの摂取と消化管の炎症マーカーや透過性マーカーとの間には関連性は見られませんでした。

発酵乳製品であるヨーグルトは、小規模ながら介入試験で便秘患者の排便の頻度や便形状を改善することが示されています。また、45,000人以上を追跡したEPIC-Italy^{*}のコホート研究では、ヨーグルトの摂取と大腸がんリスクの減少の関係が明らかになっています。さらに、乳酸菌を含む発酵乳製品によって、大腸炎モデルマウスの胃腸炎を抑制することも示されています。

^{*}EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) 研究は、食事とがん、および心血管疾患などの他の慢性疾患との関係を調査するヨーロッパ全体の前向きコホート研究です。西ヨーロッパ10カ国(ギリシャ、スペイン、イタリア、フランス、ドイツ、オランダ、イギリス、デンマーク、スウェーデン、ノルウェー)の23施設から約52万人の研究参加者が登録しています。EPIC Italy cohortは、そのうちイタリアのコホートになります。(WHO 国際がん研究機関 EPIC Study ホームページ <https://epic.iarc.fr/research/>より)

一方、ヨーグルト摂取が腸管の透過性に及ぼす影響については、まだヒトでの研究が十分に行わ

れていません。腸は通常、ある程度の透過性を示し、必要な栄養素が腸を通過できるようにすると同時に、有害な物質(抗原など)が腸粘膜から入り体内に移動するのを防ぐバリア機能を維持しています。このバリア機能が破壊され透過性が高まると、食べ物がきちんと消化されずに吸収されてしまいます。これにより、アレルギーを引き起こすばかりか、腸炎などの腸の病気のきっかけとなる場合があります。腸管の透過性が高いと、炎症性腸疾患、壊死性腸炎、大腸炎、クローン病、セリアック病、またメタボリックシンドローム、肝臓病、うつ病など多くの疾患の原因となる可能性があるため、腸管の透過性は我々の健康にとって非常に重要な要素であるといえます。

今回の研究でヨーグルトの摂取と消化管炎症や腸管透過性に関連が見られなかったことについて、論文の著者らは「被験者のヨーグルト摂取量が少なかったことによる可能性もあり、毎日ヨーグルトを摂取する介入を行い、消化管の炎症や透過性への影響を明らかにする研究が必要」としています。

日本でも腸活がブームとなって久しいですが、まだまだ日常的に乳製品を摂取する人を増やす余地があるのではないのでしょうか。乳製品について特定の栄養素の効果を強調するばかりではなく、乳製品の健康影響についての多くの情報を整理し、日々の乳製品摂取が腸管のバリア機能を高め、さまざまな疾患予防に役立っていることについても、消費者の身近な媒体で引き続き情報を発信し、今一度乳製品摂取を見直していただく必要がありそうです。

(東京医療保健大学医療栄養学科非常勤講師 平川あずさ)

参考文献)

- 1) Bouzid Y.Y, Chin E.L, Spearman S.S, Alkan Z, Stephensen C.B, Lemay D.G. No Associations between Dairy Intake and Markers of Gastrointestinal Inflammation in Healthy Adult Cohort. *Nutrients*. 2023; 15: 3504.

ACADEMIC RESEARCH Up date とは

牛乳・乳製品摂取が私たちの健康に及ぼす影響は、古くから膨大な数の研究が国内外で行われてきました。これらの研究から、社会的にも信頼度の高い学術誌に掲載された最新論文について、何が新しく、どのような乳の価値向上に貢献する研究なのかをわかりやすく解説します。なお、本誌内容は Web サイトや発行物、各種媒体物等での転載を禁止といたします。