

# メディアミルクセミナー

セミナー事務局 (株)トークス内 〒102-0074 東京都千代田区九段南4-8-8日本YWCA会館  
TEL (03) 3261-7715・FAX (03) 3261-7174

No.3

## 牛乳のプレバイオティクス効果における“乳糖”の役割 腸内細菌による乳糖の発酵分解の差が 乳糖不耐症を招く

～データが示す「ここまで飲んで大丈夫」～  
●県立長崎シーボルト大学大学院教授 奥 恒行

牛乳を飲むと下痢を起こす——たしかにそう訴える人は少なくありません。その原因は「乳糖不耐症」、つまり牛乳に含まれている乳糖は人の体内で分解されにくく、そのために下痢が起きると説明されてきました。ところが、実際にどれほどの量の乳糖を摂るとお腹をこわすのか、具体的なデータは不足していました。長年オリゴ糖や糖アルコールの代謝・消化吸収の研究を続けてこられた県立長崎シーボルト大学大学院の奥恒行先生はこの点に注目。乳糖をどの程度摂取すれば下痢を誘発するのか？乳糖を分解する酵素ラクターゼには、体内でどの程度の乳糖を分解する能力があるのか？疑問を解明するための実験を重ね、新たに「乳糖の消化分解には大腸の腸内細菌も大きく関与しているのではないか」という画期的な結論を導き出しました。乳糖不耐症の謎の解明には大きなヒントになる研究成果です。

### はじめてのヒトを使った実験で、ラクターゼ活性と乳糖不耐症の原因をさぐる

私はこれまでに難消化性のオリゴ糖と糖アルコールの代謝、消化吸収、それらの食品への応用について研究してきました。その過程で、これらの物質には大量に摂ると高浸透圧性の下痢を誘発する性質があることが明らかになりました。このため、食品に使う場合には、どの程度の量の摂取まで下痢に耐えられるのか、下痢をしない量、つまり最大無作用量 をヒトを

使って実験してきました。

牛乳に含まれる乳糖(ラクトース)を、大量に摂ると日本人の場合、乳糖不耐症で下痢をする人がいるといわれています。では乳糖はどれぐらいまで耐えられるのか？

そうした研究は日本でも海外でもほとんどなく、この解明に取り組みました。

乳糖は小腸に存在するラクターゼ(乳糖分解酵素)と呼ばれる酵素によって分解されます。その分解する能力「ラクターゼ活性」については、ほかの糖における消化酵素に比べて活性はかなり低く「たとえばマルターゼ(麦芽糖を分解する酵素)



### プロフィール

奥 恒行 (おくつねゆき)

県立長崎シーボルト大学大学院教授。保健学博士。福岡県生まれ。昭和48年東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。東京大学助手、講師、米国コーネル大学ニューヨーク州立獣医学部留学などを経て平成11年より長崎シーボルト大学大学院教授。同15年より現職。日本栄養改善学会常任理事、人事院健康専門委員などを務める。著書に「機能性食品で現代病に克つ」(講談社)「現代栄養科学シリーズ総集編」(分担執筆・朝倉書店)ほか。

の100分の1」、これは動物実験でも確かめられています。またラクターゼ活性は授乳期に高く、離乳によって低下し、成人期、高齢者になると低くなっていくこと、白人に比べて日本人や黒人は低く、下痢を誘発しやすいと考えられていることなどが知られています。

糖類はふつう酵素によって小腸で消化、吸収されます。乳糖はガラクトースとグルコースの2つの糖からなる二糖類で、ラクターゼによってそれぞれの「単糖」に分解されます。ところが酵素活性が低いと、小腸で消化されなかった乳糖がそのまま大腸に移行します。すると大腸内の浸透圧が上昇、腸管内の溶液が多くなり、水分を抱えきれなくなって、それによって下痢を誘発すると考えられます。

その限界の量を調べるのですが、実験では比較のために乳糖に水素添加して得られ、ほとんど消化されないラクチオールと呼ばれる糖アルコールを用いています。

## 用語集

### \*糖アルコール

でんぷんを酵素で加水分解したり、ブドウ糖を酵母で発酵させるなどしてつくられる。糖に水酸基(OH)がくっついたもの。一般に低カロリーで難消化性、血糖値の急激な上昇を引き起こさないなどの特徴が知られている。食品に添加して利用されることが多く、最近では虫歯になりにくいキシリトールがよく知られている。

### \*ラクターゼ(乳糖分解酵素)

乳糖(ラクトース)を加水分解してガラクトース

とグルコース(ブドウ糖)と呼ばれる「単糖」に分離する消化酵素。ラクトースのように2つの単糖でできた糖を二糖類と呼び、その中にはスクロース(ショ糖=砂糖の主成分)、マルトース=麦芽糖(デンプンが分解されるときにできる)などがある。

### \*腸内細菌

腸内に常在する細菌のこと。この細菌群を腸内菌叢と呼ぶ。胃・十二指腸には少なく、主に回腸下部から大腸にかけて100種類以上が生息する。たいていは酸素があると生育

できない嫌気性菌である。腸内菌叢のバランスは栄養吸収や生理機能、疾病などに大きな影響を及ぼす。

### \*BMI(ボディ・マス・インデックス)

肥満度指数のこと。体重を身長<sup>2</sup>で割った数値。20-25が通常。

### \*最大無作用量

害のない最大の摂取量。下痢にならない摂取量の指標になるもの。数値が大きいほど下痢になりにくいことを示す。

乳糖の最大無作用量は、体重50kgの女性なら実は牛乳ビン4本分も

被験者は私の勤務する大学の学生を公募、BMI がふつうの範囲で、抗生物質を飲んでいない、便秘の症状がないことなどを条件にインフォームドコンセントを行なった後に実験を開始しました。乳糖の摂取は30gから始めて40、50gと増量していき、最大量が60gです。ラクチトールは下痢を誘発しやすいことがわかっていましたから12gからはじめ、最大量は40gに設定しました。被験者は下痢を起した時点で実験を終了します。また乳糖は水に溶かして飲んでもらうのですが、非常に飲みにくく、途中でドロップアウトする人も出てきますから、被験者数には多少違いがあります。

結果を申しますと(表1)、乳糖30g摂取では下痢を起した人はなく、40gでは49人中5名、50gでは42人中16名が下痢を起しました。ところが60gを摂っても半数近くの方は下痢を起していません。かなり個人差があるということです。ラクチトールの場合は40gを摂るとほとんどの人は、下痢とは判断しないまでも、お腹がゴロゴロと鳴ったり、お腹が張って、おならがよく出るといった症状が出ます。しかし、ここでもデータには乳糖と同じようなばらつきが出ています。日本人にとって乳糖の下痢誘発には感受性の高い人もそうでない人もいるということです。それを含めて実験データをもとに体重あたりの下痢誘発時の摂取量を算出し、最大無作用量を計算しました。結果は、

表2 難消化吸収性オリゴ糖・糖アルコールの最大無作用量

	男 (g/kg体重)	女 (g/kg体重)
エリスリトール	0.46	0.68
キシリトール	0.37	0.42
ソルビトール	①0.17 ②0.15	①0.24 ②0.30
マルチトール	① — ②0.30	①0.30 ②0.3
ラクチトール	0.25	0.36
ラクトース (乳糖)	—	0.71
トレハロース	—	0.65
ラクチュロース	—	0.32
セロビオース	—	0.36
フラクトオリゴ糖	① — ②0.3	①0.34 ②0.4
乳果オリゴ糖	① — ②0.6	①0.8 ②0.6
ゲンチオオリゴ糖	—	>0.61

①：奥らによる測定値 ②：その他のヒトによる測定値

乳糖で体重1kgあたり0.71g。つまり体重50kgの人であれば、35.5gの乳糖を摂取しても、特異体質でない限りほとんど下痢を誘発する心配はないだろうということです。これは牛乳ビンに換算すると4本ぐらいに相当します。一方、ラクチトールは0.36gという値が出ました。

これまでに私自身、あるいはほかの研究者の実験結果からほかの難消化吸収性オリゴ糖、糖アルコールの最大無作用量を紹介します(表2)。これでお分かりになると思いますが、乳糖の最大無作用量は他の糖類に比べてかなり高いのです。エリスリトールなどは容易に吸収されるために大腸に到達する量が少なく、そのために大腸で高浸透圧性の下痢が起こりにくいわけです。ということは、乳糖の値が高いのも

ラクターゼ活性が高いことが原因ではないかと推測できるはずですが、ところが、ラクターゼ活性を計測してみると意外にも低いという結果が出てきました。

乳糖の最大無作用量が小さくないにも関わらず、牛乳を飲むと下痢を起こしやすいというのであれば、ここで牛乳に含まれるたんぱく質やミネラル、脂肪の影響を考慮に入れなければいけません。そこで、牛乳の中に、先の実験と同じように段階別に量を調節した乳糖を加えて実験してみました。結果は牛乳の形で飲むから下痢しやすくなったという法則性は見出しませんでした。ただ、冷たい牛乳と温めた牛乳とでは、胃から十二指腸への移行がゆっくりと進む温かい牛乳のほうが消化が進むので、下痢を起こしにくいことは十分考えられます。

表1 乳糖(ラクトース)とラクチトール摂取量における下痢状況

被験者No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53			
乳糖(ラクトース)(g)	60																																																							
	50					●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			
	40	●	●	●	●	●	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×			
	30	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		
ラクチトール(g)	40	×	—																				●	—		●		—						●	●	×		×	—		—					—	×	●	×							
	30	×	×		●	●			×	×	●			●	●	●	●				×	×	●		×		×	●	●			×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		
	20	×		×	×				×	×				×	●	×	×				×	×		×		×									×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	12	×		×	×				×	×				×	×	×	×				×	×		×		×									×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

N=53, ×：下痢なし ●：下痢

**ラクターゼ活性は誰でも低い。  
下痢の原因は腸内細菌にあり。**

いずれにせよ乳糖の最大無作用量が他の難消化性オリゴ糖や糖アルコールに比べて大きい理由が十分に説明できていません。そこで私たちは乳糖と腸内細菌との関係に注目しました。

ここで消化されない糖類やオリゴ糖、糖アルコールが体内でどのような経路をたどっていくかを見てください(表3)。いわゆる、腸内細菌の働きによって糖類からピルビン酸ができ、それが酢酸、酪酸、プロピオン酸といった短鎖脂肪酸に転換されて大腸から吸収され、エネルギーとして利用されます。消化しにくいオリゴ糖や糖アルコールでも、砂糖の半分ぐらいはエネルギーとして利用されているということです。

一方、ピルビン酸から短鎖脂肪酸が生産される時に、水素ガス、メタンガス、炭酸ガスが発生し、これは呼気の中に排出されます。私たちの細胞からは水素ガスは発生しませんから、この水素ガスは腸内細菌の働きによって出てきたものと考えられます。逆に呼気中の水素ガスの量を測ることによって、大腸の中でどれだけの糖類が腸内細菌によって分解されているかを知ることができます。

私たちはこの考え方を使って、乳糖を摂取したときに呼気に水素ガスがどれくらい出るかを測ってみました。実験は最初に乳糖30gを飲んでもらいその後30分おきに採血と呼気の採取を行ない、これを6時間続けました。

まず血糖値とインスリンの量を計測してみました。さきほど申しましたが乳糖は分解されるとガラクトースとグルコース(ブドウ糖)に分れます。消化酵素などで分解されれば15gのグルコースができるわけですから、その分血糖値が上がるはずですが、そこで対照とするために15gのブドウ糖を飲んでもらった被験者のデータと比較すると、ブドウ糖を摂取した被験者では30分後に血糖値の明らかな上昇が見られますが、乳糖でははっきりとしたピークが見られませんでした。ごくわずかな上昇は、乳糖が加水分解されてブドウ糖がわずかに遊離したことによるものと思われます。



血中インスリン濃度の測定でも30gの乳糖を摂取した場合に有意差が出るほどの変化は見られませんでした。

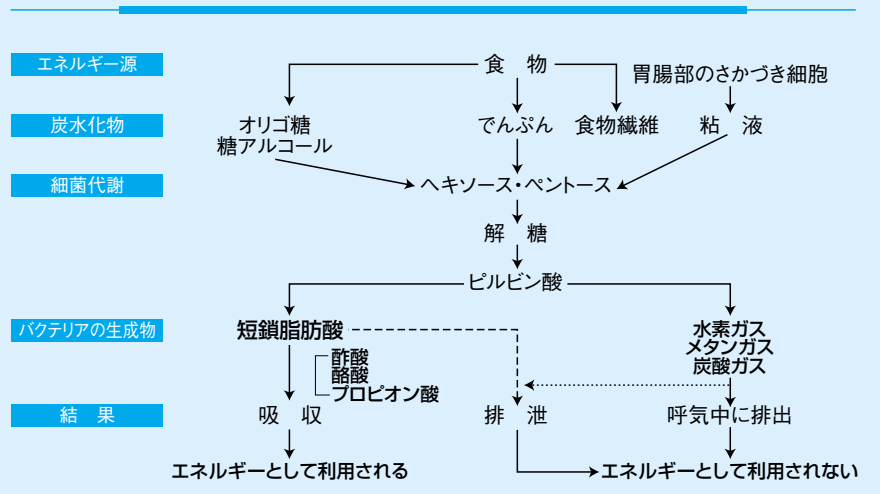
一方、このとき呼気に出てくる水素ガスの量では、消化されて大腸に到達しないグルコースは腸内細菌に分解されることはないわけですからほとんど出ていません。逆に小腸ではほとんど消化されないラクチールは摂取して1時間から90分ぐらい経つと次第に増加、乳糖でもそれなりに増加できます。つまり、ラクチールと同じように、消化されない1分が大腸に移行して、そこで腸内細菌に分解されていることを示しているのです。

同じことを乳糖摂取量を10gに減らし、

若い女性を被験者にして実験してみたところ、血糖値とインスリン濃度では有意差が認められるほどのピークは観察できませんでしたが、呼気中の水素では摂取後3~4時間後に小さなピークが見られました。

30g摂取のデータと10g摂取のデータを重ね合わせて検討してみると、要するに乳糖を10グラム摂取しても血糖値や血中インスリン濃度はほとんど上昇しない。しかし乳糖10グラム摂取では呼気水素ガスがわずかに上がり、30グラム摂取では顕著に上がる。そして6時間後ぐらいにもとのレベルに戻ってくる。つまりこの10g程度が日本人のラクターゼの消化吸収の能力ではないのか、というふうに考えております。

表3 **腸内細菌の発酵作用が、難消化性糖／難吸収性糖からエネルギーを生成するまでのメカニズム**





### 腸内活性を高めるコツは “早い時期から” “繰り返し飲む”

にもかかわらず、先ほどの最大無作用量で見たとおり、ほとんどの人は30gを摂っても下痢を誘発するにいたりません。おそらくこれは、牛乳や乳製品を日常的に繰り返し摂っていることにより、乳糖を分解する腸内細菌が増え、そのために大腸の浸透圧を上がりにくく、下痢の誘発も少なくなっている。このように考えられるのではないかと思います。

それでは日本人の小腸のラクターゼ活性がいったいどれくらいなのか、長崎の医師の協力を得て、手術で摘出された小腸の組織片をいただき、それを使って小腸のラクターゼ活性を測定してみました。患者さんは60代、70代の高齢者なのでラクターゼ活性は低いと見ていいと思います。

問題は組織のどの部位を採っているかなんです。というのは同じ小腸内でも場所によって活性に差があります。今回の実験では小腸の一番下、大腸に近い部分、それから下から20センチくらい上の部位、それに空腸の下側（消化酵素の活性が高いと推定できる部分）2名の患者さんは、かなり下のほうをサンプルにしています。いずれもがん等の患部のちょっと横、酵素活性が測れそうな部位をごく一部使いました。

乳糖の活性はスクラーゼやマルターゼ、イノマルターゼといったほかの二糖類消化酵素に比べてきわめて低いことがわかりました。消化酵素活性も高い空腸の部分でも、たとえばスクラーゼは「6」程度、マルターゼ

活性は「20」といった値が出ていますが、乳糖は0.21に過ぎません。サンプルを提供していただいた患者さんが高齢であることを考慮に入れても、日本人の場合はラクターゼ活性は低いということが言えると思います。ラットと比較してみたデータもありますが、やはり動物でもほかの酵素に比べて乳糖の活性は低いのです。

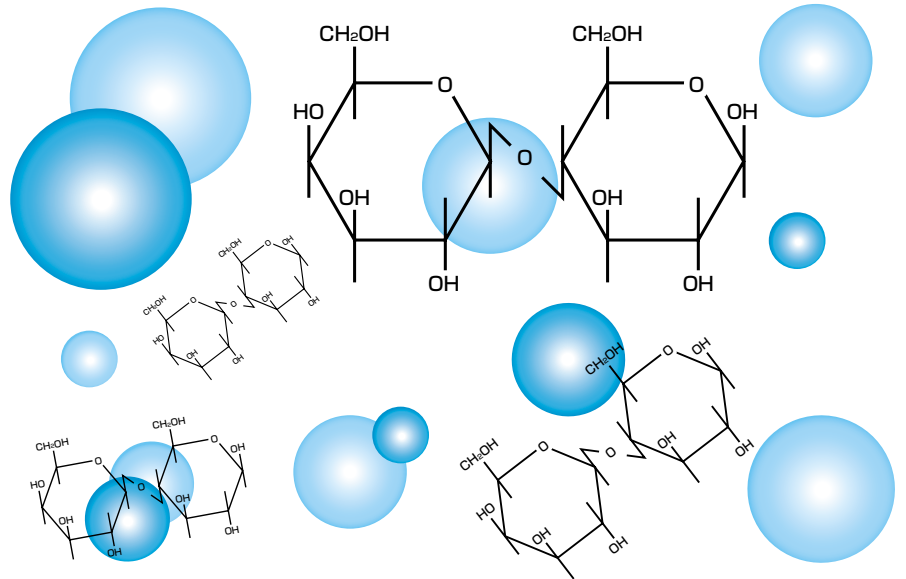
最後に、ラクターゼによって分解されるラクトースの量は1回10g程度と申しましたが、これは6時間で計測していますから、1日分は単純計算して4倍、40g程度ではないかと考えられます。

また腸内細菌による乳糖の分解量には個体差がありますが、6時間で25gくらいではないかと推定されます。これは1日で約100g。消化酵素が消化する能力と、腸内細菌が分解してエネルギーとして利用する、つまり資化する能力を合わせて単純計算



すれば、日本人の場合1日に100gぐらゐまで耐えられるのではないかと思います。

本で紹介しました研究以外でも、動物モデルを使った実験などから、乳糖を繰り返し摂ることで乳糖を資化できる腸内細菌が増える傾向にあることはわかりました。しかし具体的にどういう種類の細菌が増えているのかは明らかになっておりませんので、これからの研究成果が待たれます。



## 質疑応答

**Q** たとえば乳糖を分解する腸内細菌を持たない人でも、下痢をしないように加工した牛乳は開発されているのでしょうか？

**A** 最初から乳糖を分解した商品が市販されていますが、乳糖そのものを最初から抜いてしまうというのは、抜くこと自体がなかなか大変だと思います。胃腸に冷たい刺激を与えないため、温めて飲むという方法もあります。

**Q** 妊娠前は牛乳で便秘を解消されていた方が、妊娠後に牛乳を飲んでも、便秘が解消されないと言われる妊婦さんが多いようですが、妊娠すると乳糖に対する反応が鈍くなるものなのでしょうか？

**A** ホルモンのバランスの変化にもなって腸内菌叢が変わることで、ラクターゼ活性が高くなったり低くなったりすることは考えられますが、ラクターゼ活性が高くなって乳糖が大腸にあまりいかないから便を柔らかくする力がなくなるわけではないと思います。むしろホルモンバランスの影響で、二次的に腸内菌叢が変わるということではないでしょうか。乳糖自身が腸内細菌によって分解された場合、この時にビフィズス菌や乳酸菌が多くなることで、便やおならの悪臭が、マイルドになることが色々な面で分かっております。ただ妊婦さんの場合は、腸内菌叢が変わってきているのではないかと思います。もちろん、だんだんお腹が大きくなって腸が圧迫され、大腸のぜん動運動が抑えられ排便機能が抑制されてくるために便秘になるということも考えられます。