トピックス

LC1乳酸菌の自律神経を介する血圧低下作用

谷田　守[*1,2]，山野　俊彦[*3]，前田　景子[*1]，福島　洋一[*3]，奥村　宣明[*1]，永井　克也[*1,2]

[*1]大阪大学 蛋白質研究所体内環境統合蛋白質研究室

[*2]株式会社 ワイ・エム・ピー・インターナショナル ANBAS事業部

[*3]ネスレ日本株式会社 ニュートリション事業部

はじめに

ヒトの腸内には莫大な数の微生物が生息しているが，その中で*Bifidobacillus*や*Lactobacillus*などの菌は，宿主であるヒトの健康維持増進に重要であるといわれている．そのような菌は，腸内環境を整える作用があることから，プロバイオティクスといわれ，菌株を含んだ発酵乳の摂取により様々な生理効果が現れるということで近年，注目されている．中でも，胃酸，胆汁酸に対する耐性を有する*Lactobacillus johnsonii* La 1株(LC1乳酸菌)を含有する発酵乳の摂取が，血中貪食細胞の活性化や血中IgAの上昇を引き起こすこと[1,2]が報告されている．La1以外のプロバイオティクスの菌株は高血圧などの生活習慣病に有効であること[3]が報告されているので，LC1乳酸菌についても，同様な効果が期待される．また，血圧や血糖値などは自律神経によってコントロールされることから，LC1乳酸菌が自律神経を介して血圧調節に関与することが考えられる．そこで，私どもはLC1乳酸菌の効果について検討したところ，LC1乳酸菌が自律神経活動を変化させて血圧を低下させる作用を有する事を認めた[4]ので，本稿ではその詳細を述べる．

1．LC1乳酸菌による自律神経活動の変化

先ず私どもは，十二指腸内に留置したカニューレを用いて，ウレタン麻酔ラットにLC1乳酸菌を腸内投与し，自律神経活動に対する急性効果を電気生理学的に調べた．その結果，LC1乳酸菌投与後有意に腎臓の交感神経活動が抑制され，胃副交感神経活動は促進された(**図1 A～C**)．腎臓交感神経は，レニン放出の調節により，レニンアンジオテンシン系などを介して，血圧調節に関与する可能性があるので[5]，LC1乳酸菌の血圧への作用も併せて検討した．その結果，LC1乳酸菌の十二指腸投与で有意に血圧が低下した(**図1 A**)．また，胃などの消化管の副交感神経の促進は，胃や腸での消化・吸収能力を上昇させ，食餌摂取量と体重を増大させる可能性があり，現在その効果を検討している．さらに私どもは肩甲間褐色脂肪組織へ投射する交感神経の活動に対するLC1乳酸菌腸内投与効果を調べたところ，明らかにその活動が抑制された(**図1 A**)．褐色脂肪の交感神経が興奮すると，水素イオン濃度勾配によるATP合成を引き起こさない(共役しない)で熱に代えるミトコンドリア非共役蛋白質(uncoupling protein, UCP)を活性化して，エネルギー消費を増やし体温を上昇させる[6]．そこで，ラットの肩甲間褐色脂肪組織の上の皮下にサーミスターを留置して，テレメトリーを用いて無麻酔下で背部皮下温度を測定したところ，LC1乳酸菌経口投与後その温度が低下した(**図1 A**)．以上の事実から，LC1乳酸菌は腸内に到達すると，自律神経活動の制御を介して，血圧や体温に影響をあたえる作用があることが明らかとなった．

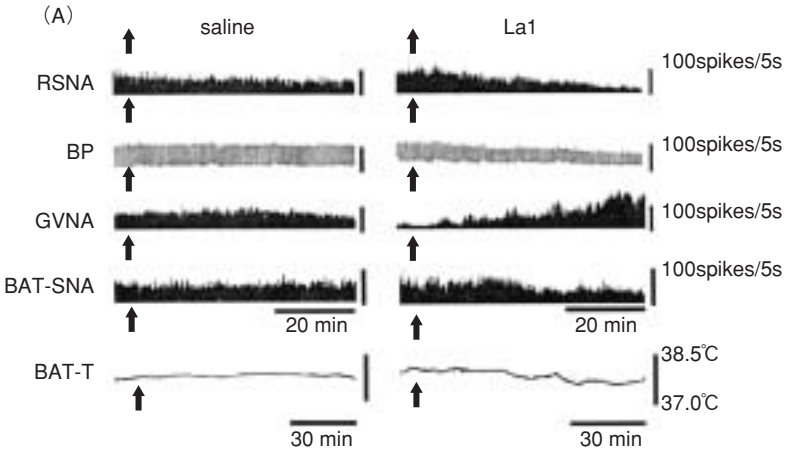

図1 LC1乳酸菌による自律神経活動と血圧の変化

(A)ウレタン麻酔ラットの十二指腸内へLC1乳酸菌(La1)を投与すると(↑)，腎臓交感神経活動(RSNA)，血圧(BP)，および褐色脂肪組織における交感神経活動(BAT-SNA)と温度(BAT-T)が徐々に低下し，胃副交感神経活動(GVNA)は上昇する．

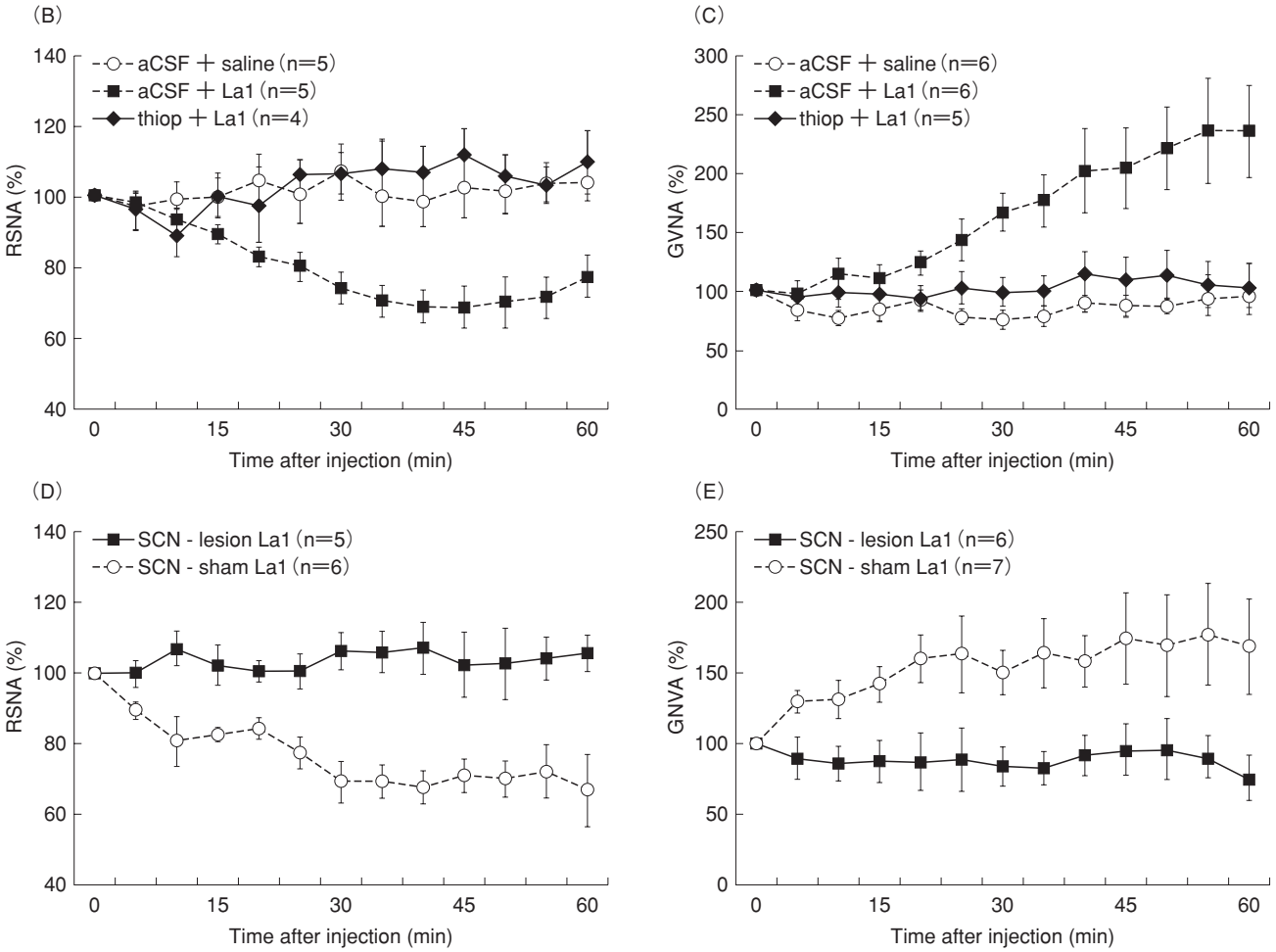

図1 LC1乳酸菌による自律神経活動と血圧の変化

Histamine H3受容体遮断剤(thiop)の脳内投与は，LC1乳酸菌(La1)によるRSNA抑制反応(B)とGVNA促進反応(C)を消失させる．
(D, E)SCN破壊ラット(SCN-lesion)へのLC1乳酸菌(La1)投与効果．SCN破壊ラットでは，RSNA抑制反応(D)とGVNA促進反応(E)が消失する．

2．LC1乳酸菌による自律神経制御を介する血圧調節のメカニズム1ー視交叉上核と脳内ヒスタミン神経系の関与ー

哺乳類の概日リズムの体内時計の主時計は視床下部視交叉上核(supra-chiasmatic nucleus, SCN)に存在する．私どもはSCNがラットの摂食行動やエネルギー代謝の概日リズム形成にも関与することを明らかにしてきた[7, 8]．さらに，私どもはSCNが自律神経制御を介してエネルギー代謝や血圧の調節に関与することを示唆する結果も得ている．即ち，ラットのSCNを破壊すると，2-デオキシ-D-グルコース(2DG)脳内投与[7, 9]，カルノシン投与[10]や，匂い刺激[11, 12]などによる自律神経活動や血糖および血圧などの反応が消失することを明らかにした．さらに，SCNから膵臓，肝臓や副腎などへの多シナプス性の交感神経と副交感神経の神経経路が存在すること[13, 14]，またその経路において，SCNに存在する交感神経と副交感神経の起始ニューロンが別個であること[14]も明らかにしている．そこで，LC1乳酸菌の投与効果について，SCNを通電破壊したラットを用いて検討した．その結果，LC1乳酸菌による腎臓交感神経活動と血圧の低下作用，および胃副交感神経活動促進作用がSCN破壊ラットで消失していた(**図1 D, E**)．これらの事実はLC1乳酸菌による自律神経を介した血圧への作用にSCNが関与することを示している．

ところで，筋肉に高濃度で存在するジペプチドで，運動時に血中に放出されるL-カルノシンについて検討を進めていく中で，私どもは少量のL－カルノシン投与が副腎を支配する交感神経を抑制して血糖や血圧を低下させること，さらにその作用がヒスタミンのH3受容体遮断剤であるチオペラマイドにより消失することを認めている[10, 15]．ヒスタミンニューロンのシナプス前膜にあるヒスタミンH3受容体は，シナプス後膜にあるH1およびH2受容体よ

り遥かにヒスタミンに対する親和性が高く，シナプス間隙の少量のヒスタミンに反応してヒスタミン合成酵素（ヒスチジン脱炭酸酵素）の活性を抑制すると共にヒスタミンのシナプス間隙への放出も抑制する[16]．したがって，全体としてヒスタミン神経系の活動を抑制することになる．これに関して，私どもも少量のヒスタミン投与で腎臓交感神経が抑制されることを認めている（Tanida M, et al.：未発表）．したがって，LC1乳酸菌による腎臓交感神経および血圧抑制反応には，H3受容体が関与している可能性が考えられた．そこで，H3受容体遮断剤であるチオペラマイドの側脳室内投与効果を検討したところ，LC1乳酸菌による腎臓交感神経と胃副交感神経の活動変化が両者共に消失した（**図１B，C**）．このことから，LC1乳酸菌による自律神経を介した血圧への作用には，脳内ヒスタミン神経が関与することが示唆された．

３．LC1乳酸菌による自律神経制御メカニズム２ー求心性神経の関与ー

では，腸内に投与されたLC1乳酸菌は，どのようなシグナルを経てSCNや脳内ヒスタミン神経系に情報を伝達しているのであろうか？以前，筆者らはレプチンによる腎臓交感神経活動促進作用に，白色脂肪組織からの求心性神経連絡が関与することを示す結果を得ている[17]．したがって，小腸からの求心性の神経連絡が関与している可能性が考えられた．そこで，横隔膜下に存在する求心性副交感神経を切断したラットにLC1乳酸菌を投与して調べてみたところ，LC1乳酸菌による腎臓交感神経活動と血圧の低下作用が消失した．したがって，LC1乳酸菌が腸内に到達すると，何らかのメカニズムで求心性副交感神経を刺激し，SCNや脳内ヒスタミン神経系への情報伝達が起こると考えられるが，この点に関しては，今後さらなる検討が必要である．一方で，LC1乳酸菌刺激により，炎症調節性サイトカインであるTGF-βmRNAの発現が誘導されることが腸管上皮培養細胞モデルの培養実験により明らかにされている[18]ので，LC1乳酸菌が保有する物質が腸内へ到達すると，腸壁に結合し，様々なサイトカインが血中で増える可能性がある．これに関連して，LC1乳酸菌がどのような機序で自律神経や血圧に影響を与えるかについては今後検討して解決されるべき問題である．

まとめ

LC1乳酸菌をウレタン麻酔ラットの十二指腸内に投与すると交感神経活動が低下し，副交感神経活動が上昇した．また，自律神経の制御によって変化する血圧や体温についてもLC1乳酸菌投与で，明らかに下降することも明らかになった．したがって，LC1乳酸菌は，自律神経制御を介して，血圧や体温などに影響を与えると考えられる．さらに，これらのLC1乳酸菌の効果には，脳内ヒスタミン神経系や体内時計の存在するSCNが関与することを示唆する結果も得られた．これまで，私どもは，光や匂いなど体外環境や2-デオキシ-D-グルコース投与時のような低血糖状態や筋肉から運動時放出されるL-カルノシンのような体内環境の変化が起こす自律神経活動の変化にSCNが関与することを示す結果を得てきた．本研究では，乳酸菌という体外環境が自律神経活動と血圧を変化させる作用にSCNが関与するということを新たに見出した．これらの事実は体内・体外の様々な環境変化に体する反応にSCNが関与することを示しており，SCNが体内時計としての機能以外に自律神経を制御して体内環境の恒常性（ホメオスタシス）維持に重要な役割を果たしていることを示唆している．このような仕組みがどのようにして実現されているのかなどについて今後さらに検討する必要がある．

文　献

1）Hata Y, Yamamoto M, Ohni M, et al.：A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. Am J Clin Nutr 1996, **64**：767-771.

2）Donnet-Hugnes A, Rochat F, Serrant P, et al.：Modulation of nonspecific mechanisms of defense by lactic acid bacteria：effective dose. J Dairy Sci 1999, **82**：863-869.

3）Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY, et al.：Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. FEMS Immunol Med Microboil 1994, **10**：55-63.

4）Tanida M, Yamano T, Maeda K, et al.：Effects of intraduodenal injection of *Lactobacillus johnsonii La1* on renal sympathetic nerve activity and blood pressure in urethane-anesthetized rats. Neurosci Lett 2005, **389**：109-114.

5）Nakamura A, Johns EJ：Renal nerves, renin, and angiotensinogen gene expression in spontaneously hypertensive rats. Hypertension, 1995, **25**：581-586.

6）Argyropoulos G, Harper ME：Uncoupling proteins and thermoregulation. J Appl Physiol 2002, **92**：2,187-2,198.

7）Nagai K, Nagai N, Shimizu K, et al.：SCN output drives the autonomic nervous system：with special reference to the autonomic function related to the regulation of glucose metabolism. Prog Brain Res 1996, **111**：253-272.

8）Isojima Y, Okumura N, Nagai K：Molecular mechanism of mammlian circadian clock. J Biochem（Tokyo）

2003, **134**: 777-784.
9) Nagai K, Niijima A, Nagai N, et al.: Bilateral lesions of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus eliminated sympathetic response to intracranial injection of 2-deoxy-D-glucose and VIP rescued this response. Brain Res Bull 1996, **39**: 293-297.
10) Tanida M, Niijima A, Fukuda Y, et al.: Dose-dependent effects of L-carnosine on the renal sympathetic nerve and blood pressure in urethane-anesthetized rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005, **288**: R447-R455.
11) Tanida M, Niijima A, Shen J, et al.: Olfactory stimulation with scent of essential oil of grapefruit affects autonomic neurotransmission and blood pressure. Brain Res 2005, **1058**: 44-55.
12) Tanida M, Niijima A, Shen J, et al.: Olfactory stimulation with scent of lavender oil affects autonomic neurotransmission and blood pressure in rats. Neurosci Lett 2006, **398**: 155-160.
13) Buijs RM, Chun SJ, Niijima A, et al.: Parasympathetic and sympathetic control of the pancreas: a role for the suprachiasmatic nucleus and other hypothalamic centers that are involved in the regulation of food intake. J Comp Neurol 2001, **431**: 405-423.
14) Buijs RM, la Fleur SE, Wortel J, et al.: The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. J Comp Neurol 2003, **464**: 36-48.
15) Yamano T, Niijima A, Iimori S, et al.: Effect of L-carnosine on the hyperglycemia caused by intracranial injection of 2-deoxy-D-glucose in rats. Neurosci Lett **313**: 78-82.
16) 渡邊建彦：ヒスタミンに関する研究：ヒスチジン脱炭酸酵素の精製から欠損マウスまで．日本薬理学雑誌 2001, **118**: 159-169.
17) Tanida M, Iwashita S, Ootsuka Y, et al.: Leptin injection into white adipose tissue elevates renal sympathetic nerve activity dose-dependently through the afferent nerves pathway in rats. Neurosci Lett 2000, **293**: 107-110.
18) Haller D, Bode C, Hammes WP, et al.: Non-pathogenic bacteria elicit a differential cytokine response by intestinal epithelial cell/leucocyte co-cultures. Gut 2000, **47**: 79-87.