

# オリゴ糖×腸内細菌＝ がん治療を支える新しい力

東京理科大学 薬学部 薬学科 教授 よしざわ かずみ  
**吉澤 一巳**

## ① はじめに

私たちが日常的に食べている糖質（炭水化物）の多くは、でんぷん（アミロースやアミロペクチン）の形で存在しています。でんぷんは、体内で消化（分解）されて単糖（グルコース）となることで栄養源として利用されます。でんぷんの特徴は、グルコース同士が $\alpha$ -1,4あるいは $\alpha$ -1,6結合で鎖状に連なっていることです。そのままでは吸収できませんが、この結合はヒトの消化酵素によって単糖にまで切断されるため、体内に吸収することができます。一方、同じグルコースでも $\beta$ 結合で鎖状に連なっているものは食物繊維（セルロースや $\beta$ グルカン）と呼ばれ、ヒトの消化酵素では切断されにくく、小腸ではほとんど分解されずにそのまま大腸まで到達します。つまり、栄養源として利用できません。ところが、小腸や大腸まで消化されずに届いた食物繊維は、腸内細菌の餌になることで食物繊維を取り込んだ腸内細菌は増え、乳酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸といった有機酸を作ります。腸内細菌によって作られた有機酸は、腸の栄養源として腸管の運動に使われたり、免疫細胞に働きかけて免疫機能を調節したりすると考えられています。オリゴ糖も食物繊維と同じように、消化酵素で分解されにくい結合様式で糖が連なったものです。したがって、ヒトの栄養源ではなく、腸内細菌の栄養源として働く糖です。オリゴ糖も基本的には $\beta$ 結合を持つ多糖類なのですが、 $\alpha$ 結合を持つにもかかわらずヒトの消化酵素によって切断されにくいオリゴ糖もあります。例えば、イソマルトオリゴ糖やデキストリン（構成糖はグルコース）、ラフィノース（構成糖はグルコースとフルクトースとガラクトース）が挙げられます。

代表的な $\beta$ 結合を持つオリゴ糖を紹介すると、フラクトオリゴ糖（構成糖はグルコースとフルクトース）、

ガラクトオリゴ糖（構成糖はグルコースとガラクトース）、コーヒー豆マンノオリゴ糖（構成糖はマンノース）があります。フラクトオリゴ糖はごぼうなどの野菜に、ガラクトオリゴ糖は母乳に、コーヒー豆マンノオリゴ糖は文字通りコーヒー豆に含まれているオリゴ糖です。

本稿では、腸内細菌の栄養源となる食物繊維やオリゴ糖がどのような生理作用を持ち、どうやって「がん治療を支える力」になるのかをご紹介します。

## ② 菌のリレーが有機酸を作る

私たちが食べたものに含まれる食物繊維やオリゴ糖は、ヒトの消化酵素では分解されずに小腸や大腸へと届きます。そこにいるのが腸内細菌です。食物繊維やオリゴ糖は多糖類と呼ばれ、糖が鎖のように連なっていますが、それを取り込んで単糖へと分解する腸内細菌がまず活躍します。ヒトが持っていない消化酵素を持っている腸内細菌で、糖化菌と呼ばれることもあります。その後、単糖を取り込んで有機酸を作る菌が活躍します。これはビフィズス菌や乳酸菌と呼ばれる菌で、乳酸や酢酸といった有機酸を作り出します。これらの有機酸は、腸内を弱酸性に保つことで腸内環境を整えます。そして最後に、乳酸や酢酸を利用して酪酸をつくる菌が登場します。酪酸も腸の環境を整える大切なものです。このように腸内では、「食物繊維・オリゴ糖→単糖→乳酸・酢酸→酪酸」という形で、さまざまな菌がリレーのようにバトンを渡していきます。

皆さんは、ビフィズス菌入りヨーグルトや乳酸菌飲料といった商品を目にしたことがあると思います。そのため、野菜をたくさん食べるよりも乳酸菌入り商品を食べたほうが効率的だと思うかもしれません。しかし、乳酸や酢酸を作る菌は、腸内では第二走者の位置付けです。第二走者だけを補っても、第一走者からの

バトンがなければ十分に働くことはできません。例えるならば、工場の作業員がたくさんいても原料を入荷しなかったら商品は作れない、ということです。では、乳酸菌の餌となる単糖を摂取すれば？と思うかもしれませんが、残念ながら単糖を摂取しても腸内細菌のもとに届く前に吸収されてしまいます。やはり大切なのは、食物繊維やオリゴ糖の摂取から始まる「菌のリレー」です。腸内環境では、一つの善玉菌が主役なのではなく、多様性と協働性というチームワークが重要なのです。

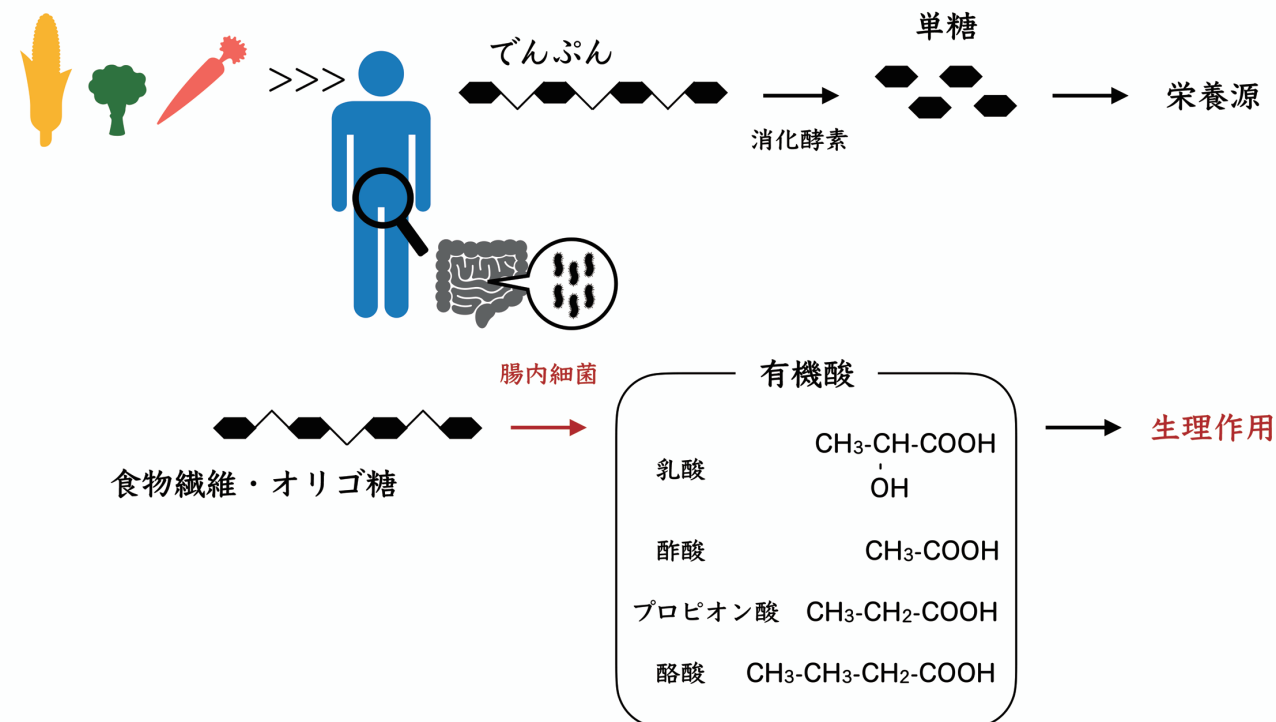
### 3 腸内細菌は宿主に何をしているのか

食物繊維やオリゴ糖は、お腹の調子を整えるだけが役割ではありません。近年、腸内細菌叢の変化が不安や気分の落ち込みといった情動（感情）にも関係するという研究成果が次々と発表されています<sup>1)</sup>。例えば、ストレスを与えたマウスにオリゴ糖を摂取させたらストレスによる不安が解消されたという報告があります。また、ヒトを対象とした研究では、食物繊維の摂取量が多いほど精神的健康度の指標が良好だったとの報告があります。これは「腸脳相関」と呼ばれる仕組みに

よるもので、腸と脳は迷走神経、ホルモン、免疫機能を通じて常に情報のやり取りをしています。食物繊維やオリゴ糖を摂取したことで増えた腸内細菌が有機酸に代表される様々な代謝産物を作り出し、それが脳の働きやストレス応答に影響を与えていると考えられています。

腸内細菌は情動にとどまらず、宿主の免疫機能にも影響を及ぼします。それは、腸管に多くの免疫細胞が存在し、常に外から持ち込まれる異物を監視しているからです。とても大事な監視機能ですが、暴走することがあります。アレルギーと呼ばれる暴走は、本来は無害であるはずの異物（抗原）に対して免疫系が過剰に反応することで生じます。それに対して、免疫の過剰反応を抑制する免疫細胞が発見されました。坂口志文教授が2025年のノーベル生理学・医学賞を受賞して話題となった制御性T細胞（Treg）です。Tregは、腸内細菌が産生する有機酸、特に酪酸によって分化・増殖が促進されることが知られています。実際に、ヒトにおいて食物繊維の摂取量が多い集団ではアレルギー症状が軽い傾向があると報告されています。これは、食物繊維やオリゴ糖から始まる腸内細菌のリレーに

#### 糖質（炭水化物）



【図1】 糖質（炭水化物）が栄養源になる2つのルート

よって作られた酪酸がTregを増やし、Tregによって免疫が暴走するのを抑えているのだろうと推測されます。

ここまで、食物繊維やオリゴ糖が腸内細菌の栄養源になること、腸内細菌が有機酸を作ること、有機酸がココロとカラダのメンテナンスに役立つこと、を紹介してきました【図1】。次の章では、こうした食物繊維やオリゴ糖の力をがん医療に活かす取り組みについて紹介します。

#### 4 オリゴ糖ががん治療を支える

我々の研究室では、がん緩和医療の研究をしています。それは、がんそのものの治療でなく、患者が直面する不安や痛み、疲労といった症状に対する治療を通じて生活の質（QOL）を改善することを目指す医療です。その中で、我々が注力している研究テーマが「がん関連疲労」です。日常生活で感じる疲労とは少し異なり、休息や睡眠でも十分に回復しづらいという特徴があります。その原因は、がん細胞による過剰な栄養源の消費やがん病態による全身的な炎症、抗がん剤治療による副作用、闘病による精神的なストレスといった複数の原因が複雑に絡み合うことにあります。対策が難しく、結果的に、疲労の回復が妨げられて慢性化します。このがん関連疲労を腸内細菌の力で改善させられないか？というのが我々の研究テーマです。

オリゴ糖が小腸や大腸に届くと腸内細菌のリレーにより乳酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸といった有機酸を産生します。我々はその中でもバクテロイデス属によって産生されるプロピオン酸に注目しています。そのきっかけとなった論文を紹介します<sup>2)</sup>。お正月に行われる有名なスポーツイベントに箱根駅伝がありますが、青山学院大学は何度も優勝している強豪校です。その陸上部の学生を対象に腸内細菌叢を調べたところ、長距離走で記録の良い選手の腸内にはバクテロイデス・ユニフォルミスという菌が多いことがわかりました。この菌は、食物繊維やオリゴ糖を取り込んでプロピオン酸を産生する能力が高いことで知られています。そして、足の速い選手ほど腸内でのプロピオン酸産生能が高い傾向が確認されました。腸内で作られたプロピオン酸は、肝臓に運ばれて宿主が使う栄養源へと変換されます。つまり、腸内細菌が作るプロピオン酸の

量が多いと体内の栄養源をたくさん蓄えることができるため、疲れることなく長距離を走ることができるという理屈です。がん関連疲労もオリゴ糖の力を借りてプロピオン酸を作ることで疲労が改善できるのではないかと考え、プロピオン酸産生能が高いオリゴ糖は何か、プロピオン酸を産生するオリゴ糖はがん関連疲労を改善できるか、研究を進めています。

#### 5 がん治療と食物繊維の不思議な関係

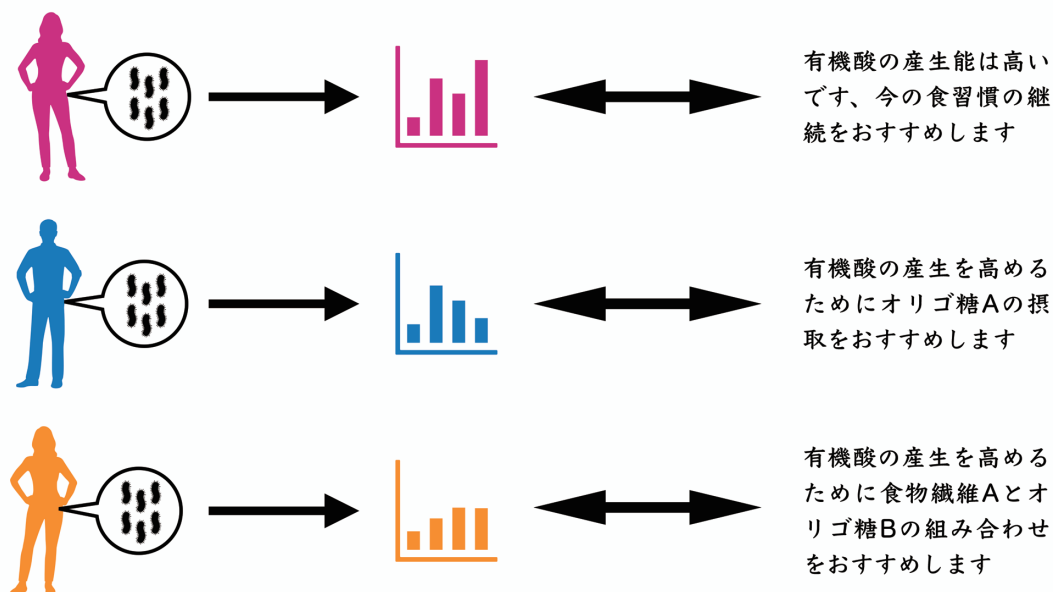
本庶佑教授が2018年のノーベル生理学・医学賞を受賞されて注目された免疫チェックポイント阻害薬は、がん治療の大きな進歩に貢献しました。免疫チェックポイントとは、がん細胞の表面にあるPD-L1というセンサーがT細胞の表面にあるPD-1と結びつくことで、T細胞の攻撃にブレーキをかける仕組みです。この仕組みによって、がん細胞はT細胞からの攻撃を受けずに増殖することができます。免疫チェックポイント阻害薬は、そのブレーキを解除することでT細胞が見つけたがん細胞を攻撃しやすくする薬です。この免疫チェックポイント阻害薬の治療効果が腸内細菌と関係があると話題になった論文を紹介します<sup>3)</sup>。この論文では、乳酸菌製剤を摂取している群では免疫チェックポイント阻害薬の治療効果が得られにくく、食物繊維を多く摂取している群では治療効果が増強されました。一般には「乳酸菌＝善玉菌」を摂取することは身体によい、というイメージがあります。それは正解なのですが、がん免疫療法との関係においては、必ずしもそうではないようです。特定の善玉菌を補うよりも腸内細菌の協働作用を促して多様性を育むような食物繊維やオリゴ糖を摂取するほうが、免疫機能の働きに影響を与えて治療効果がより強くなるのではないかと考えられています。しかし、食物繊維やオリゴ糖の摂取がどのようなメカニズムで免疫チェックポイント阻害薬の治療効果を高めたのか、その詳細は解明されていませんので、今も検証が続けられています。

#### 6 さいごに

本稿で取り上げた食物繊維やオリゴ糖の作用は、細胞実験や動物実験といった基礎研究で示された結果を多く含みます。ヒトへの影響を考える上で、その点は注意が必要です。基礎研究では、特定のオリゴ糖をま

## 腸内細菌ネットワーク解析

## 推奨される食品の予測・提案



【図2】 腸内細菌ネットワークから予測する食習慣の個別最適化（イメージ）

とまった量で投与してその影響を詳しく調べることができます。しかし、野菜や豆類などに含まれている量は、実験で使われる量と比べるとかなり少ないと考えられます。したがって、日常的な食習慣に取り入れる食物繊維やオリゴ糖は健康維持に役立ちますが、それだけで大きな治療効果が得られるとは限りません。

もう一つ注意しなければならないのは、個人差です。実験動物とは異なり、ヒトの腸内細菌叢は千差万別です。ヒトの腸内細菌叢は、母親から受け継ぐものや乳児期の食事の影響を受けながら、おおよそ5歳くらいまでに構成パターンが決まるとされています。現代の多様な食文化の中では、はっきりと分類することは難しいですが、いくつかのパターンがあり、誰でも同じように食物繊維やオリゴ糖を摂取したからといって菌のレーが上手く行われるとは限りません。ご自身の腸内細菌叢がどんなタイプなのか、どの種類の食物繊維やオリゴ糖が反応しやすいのか、そういった研究が進むことで将来自分に最適化された食習慣を設計できる日が来るかもしれません【図2】。我々の研究室では、これからもがん患者の食習慣の個別最適化に貢献できる存在を目指し、研究を続けていきます。

## 参考文献

- 1) Simpson CA, et al., The gut microbiota in anxiety and depression - A systematic review. Clin Psychol Rev. 2021; 83: e101943.
- 2) Morita H, et al., Bacteroides uniformis and its preferred substrate,  $\alpha$ -cyclodextrin, enhance endurance exercise performance in mice and human males. Sci Adv. 2023; 9: eadd2120.
- 3) Spencer CN, et al., Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. Science. 2021; 374: 1632-1640.