

● 平成26年度科学技術分野の文部科学大臣表彰「科学技術賞 理解増進部門」受賞内容
「健康長寿社会の実現に向けた先進乳酸菌科学の普及啓発」

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院
薬学分野教授 杉山 政則

1 科学技術賞「理解増進部門」

この部門賞は、科学技術に対する理解の増進、普及啓発等に関して顕著な業績を挙げた成果に対する賞である。広く国民の科学技術に関する関心及び理解の増進等に寄与、又は地域において科学技術に関する知識の普及啓発等に寄与する活動を行ったものが対象。

2 業績の概要

(1) 研究と受賞の背景

文部科学省・知的クラスター創成事業及び都市エリア産学官連携促進事業において、果物、野菜、花などから多数の乳酸菌を探索分離し、その生物機能に関する基礎研究を行うとともに、取得した植物乳酸菌の保健機能性を臨床試験により評価するための食品臨床評価組織の創設を目指してきた。

(2) 成果の概要

本活動では、未病や生活習慣病の予防改善対策に植物乳酸菌が活用できることを明らかにしたほか、乳酸菌の基礎研究と実用化研究を推進した。また、特別講演、高校への出前授業、広島大学主催の日中韓国際シンポジウムの開催（代表世話人）などを通じて、栄養士、薬剤師、技術士、医療関係者、一般市民、大学生、高校生およびアジアの人々に、最新の乳酸菌科学をより理解してもらうための取り組みを行った。更に、植物乳酸菌の研究成果の地場企業への技術移転を通じて、企業の開発意欲を高め、地域産業の活性化に貢献した。

それに加え、食品の機能性を臨床評価する組織を創設した。この組織に登録された被験者ボランティアは、候補者調書が作成された時点で3,700名を超え、健康を意識する人々への理解増進に役立っている（H26年3月には4,000名を超えている）。

更に、科学啓蒙書として「基礎と応用 現代微生物学」と「植物乳酸菌の挑戦」を執筆（いずれも単独執筆）し、その出版を通じて高校生や大学生、一般読者の先進乳酸菌科学への理解増進に寄与した。

3 具体的成果

植物乳酸菌の基盤研究

植物由来の乳酸菌は乳中での増殖が難しく、ヨーグルト製造には適さない。平成14年、広島市の醸造企業からの要請で、「酒粕」の保健機能性を検証したことが契機となり、酒粕を微量添加するだけで植物乳酸菌が乳中で爆発的に増殖できることを偶然発見し、植物乳酸菌でもヨーグルトの製造が可能であることを見出した。当時、「植物乳酸菌によるヨーグルト」は世界初だったので、その製造技術で特許を申請、特許化した。その成果により、杉山は、平成20年度の文部科学大臣表彰 科学技術賞「技術部門」を受賞している。

ところで、現在、「植物性乳酸菌」という呼び方がよく使われているが、乳酸菌は、あくまで細菌であり、植物や動物の性質を持っているわけではない。したがって、科学的には、その呼び方は間違っている。本研究プロジェクトでは、植物から分離した乳酸菌を「植物由来乳酸菌」、または、「植物乳酸菌: plant-derived lactic acid bacteria」と呼び、腸管や口腔内か

ら分離された乳酸菌を「動物乳酸菌」と呼んでいる。

乳酸菌は、ヒトや動物等の腸管内に生息しているが、果物、野菜、花、穀物等の植物表面にも存在する。そこで、植物から分離した乳酸菌の基礎研究とその有効利用技術開発をめざした。(以下「杉山プロジェクト」)平成15年度からは、文部科学省の知的クラスター創成事業におけるプロジェクトとして実施し、自然界から乳酸菌を分離同定し、「植物乳酸菌ライブラリー」を作成。そのライブラリー中に保存されている人參の葉から分離した乳酸菌 *Enterococcus avium* G-15 は、抗ストレス効果や血圧低下作用を有することが知られている GABA (□□アミノ酪酸)を高産生する。GABA を産生する乳酸菌は他にもあるが、G-15 株の優秀さは、GABA の高産生性に加えて、フィードしたグルタミン酸からの変換効率が著しく高いことである。ジャーファーメンターを用いて培養工学的に検討した結果として、最終的には、93.4%の変換率で、133.7 g GABA/L を製造する技術を開発した。

杉山プロジェクトは、知的クラスター創成事業終了後も地域資源活用型研究開発事業(経済産業省：平成19年度～平成20年度)、都市エリア産学官連携促進事業(発展型)(文部科学省：平成20年度～平成22年度)における実施プロジェクトとして継続し、その間に分離同定(学名を決定)した植物乳酸菌は600株を軽く超えている。

都市エリア産学官連携促進事業では、肥満の予防改善に有効な乳酸菌の探索研究を目標の一つに加え、高脂肪食を6週間与えて高肥満と脂肪肝を誘発させた肥満マウスを3グループに分け、グループ1は同じ高脂肪食、グループ2は高脂肪食と共に植物乳酸菌 LP28 株の菌体、グループ3は高脂肪食と共に別の植物乳酸菌 SN13T 株の菌体を、それぞれ8週間摂食させて体重増加の比較を行った。

その結果、LP28 株を摂食したマウスは、非摂食マウスに比べ体重増加と体内脂肪の蓄積が共に抑えられ、かつ、SN13T 株を摂食したマウスよりも体重増加は抑制された。また、LP28 もしくは SN13T 株の摂食マウスと非摂食マウスから、それぞれ肝臓を摘出し比較したところ、LP28 の摂取により、脂肪滴の消失が観察され、脂肪肝の改善効果が実証された。

更に、得られた肝臓における各種遺伝子発現の変動を解析した結果、LP28 株を摂食することにより、脂肪酸の合成や細胞への取り込みが抑えられ、脂肪肝も改善されたものと推察された。これらの研究成果は、平成24年2月17日、米国の科学雑誌 PLoS ONE に掲載された。

<植物乳酸菌に関連する主要論文>

1. Wada, T., Noda, M., Kashiwabara, F., Jeon, H.J., Shirakawa, A., Yabu, H., Matoba, Y., Kumagai, T. and Sugiyama, M.: Characterization of four plasmids harboured in a *Lactobacillus brevis* strain encoding a novel bacteriocin, brevicin 925A and construction of a shuttle vector for lactic acid bacteria and *Escherichia. coli*. **Microbiology** 155, 1726-1737, 2009
- 2 Higashikawa, F., Noda, M., Awaya, T., Nomura, K., Oku, H., and Sugiyama, M.: Improvement of constipation and liver function by plant-derived lactic acid bacteria: A double-blind, randomized trial. **Nutrition** 26, 367-374, 2010
*本論文は「The 14th John M. Kinney Awards for General Nutrition」賞を受賞(受賞式:2011年9月4日)

3. Jin, H., Higashikawa, F., Noda, M., , Zhao, X., Matoba, Y., Kumagai, T., Sugiyama, M.: Establishment of an *in vitro* Peyer's patch cell culture system correlative to *in vivo* study using intestine and screening of lactic acid bacteria enhancing intestinal immunity. ***Biol. Pharm. Bull.*** 33 (2), 289-293, 2010
4. Tamura, T., Noda, M., Ozaki, M., Maruyama, M., Matoba, Y., Kumagai, T., Sugiyama, M.: Establishment of an efficient fermentation system of gamma-aminobutyric acid (GABA) by a lactic acid bacterium, *Enterococcus avium* G-15, isolated from carrot leaves. ***Biol. Pharm. Bull.*** 33, 1673-1679, 2010
5. Zhao, X., Higashikawa, F., Noda, M., Kawamura, Y., Matoba, Y., Kumagai, T., Sugiyama, M.: The obesity and fatty liver are reduced by plant-derived *Pediococcus pentosaceus* LP28 in high fat diet-induced obese mice. ***PLoS ONE*** 7 (2): e30696, 2012

4 食品臨床試験組織の創設

知的クラスター創成事業が平成19年3月に終了した時点で、次の施策として「産学連携で開発された機能食品の科学的根拠を得るためのシステムの構築」を掲げ、先ず、3年間の期限付きで寄附講座「臨床評価・分子栄養科学講座」を設置した。その後、寄附講座の設置期限が満了したことに伴い、自身が担当する研究室を基幹講座として、食品等の保健機能製品を臨床評価するCRO (Contract Research Organization) として「臨床評価・予防医学プロジェクト研究センター」を設置し、寄附講座の機能をそのセンターに移した。このプロジェクト研究センターには、薬剤師の免許を有する教員2名が在職し、杉山がセンター長を務めている。3,700名を超えるボランティアがセンターに登録されており、広島大学病院の医師と看護師の協力の下に、食品の機能性を評価するための臨床試験実施システムが構築された。

5 乳酸菌に関する話題を取り上げた科学啓蒙書（2冊）の執筆

上記の研究成果も含めて執筆した科学啓蒙書「基礎と応用 現代微生物学（共立出版：2010年12月）」と「植物乳酸菌の挑戦（広島大学出版会：2012年10月）」を出版（いずれも単独執筆）した。特に、前者は、最近、日本図書館協会選定図書に選ばれた。