

乳糖を原料とした新規機能性オリゴ糖 「ラクトビオン酸」の開発

(ユニチカ株式会社) 木村 隆

現在、日本人の大部分が慢性的Ca不足の状態にあると推定される。Ca不足は骨量の減少を招き骨折のリスクを高めるだけでなく、骨粗鬆症などのさまざまな疾病を引き起こす。Caを積極的に摂取することでII型糖尿病¹⁾、高血圧²⁾のリスク低減と骨粗鬆症³⁾の予防が可能である。

一方、近年、大豆イソフラボンのアンチエイジング作用が注目されている。イソフラボンはエストロゲン様活性を示し、骨粗鬆症、乳がんや前立腺がん、高コレステロール血症、心疾患などの予防効果や、閉経後に見られるホットフラッシュ症状の緩和などの健康保健効果を有することがさまざまな文献により示されている⁴⁾。

ここでは、当社が地方独立行政法人大阪市立工業研究所と共同で開発した新規機能性オリゴ糖であるラクトビオン酸について、その上市の経緯や機能性(Ca吸収促進、イソフラボン代謝亢進)について紹介する。

ラクトビオン酸とは

ラクトビオン酸(4-O-β-d-ガラクトピラノシルグルコン酸)は、乳糖の還元末端のd-グルコースのC1位アルデヒド基が、カルボキシル基に置換した構造を有するアルドン酸である。分子内に複数の水酸基と1個のカルボキシル基を有し、糖質としての性質(甘味、プレバイオティック活性など)と、酸としての性質(酸味、金属イオンとの塩形成など)を併せ持つ素材である。ラクトビオン酸の最大の特徴はそのCa塩のきわめて高い水への溶解性であり、通常溶解性の低いCaもラクトビオン酸塩とすることで、溶解度は飛躍的に増大する。たとえば、食品に汎用されているCa剤である炭酸Caの水溶解度は、0.0014 g/100 mlであるが、ラクトビオン酸Caのそれは>62 g/100 mlでありCaイオンとしての溶解度は実に5800倍以上に増加する⁵⁾。ラクトビオン酸は、そ

の構造から、さまざまな機能が期待される酸性オリゴ糖であるが、食経験の情報が多かったことに加え、食品に適用可能な製造方法が知られていなかったことから国内では食品素材として利用されてこなかった。筆者は、数年前に大阪産業創造館で開催された大阪市立工業研究所のシーズ発表会でラクトビオン酸について初めて知り興味を持ち、上記の問題点を克服するため同研究所と共同研究を開始した。

まず、さまざまな乳製品中のラクトビオン酸の分布について調べたところ、伝統的な方法で調製され食されている「カスピ海ヨーグルト」の中にラクトビオン酸が存在することを見いだした⁶⁾。「カスピ海ヨーグルト」は世界でも屈指の長寿地域として知られる東欧グルジア地方の伝統的発酵乳であり日本には20年以上前に紹介された。「カスピ海ヨーグルト」の発酵に係わる主要な菌株としては、酢酸菌(*Acetobacter orientalis*)と乳酸菌(*Lactococcus lactis* subsp. *cremoris*)が知られている。「カスピ海ヨーグルト」中に含まれるラクトビオン酸はこのうち酢酸菌によって牛乳の発酵過程で蓄積する⁶⁾。酢酸菌が乳糖を酸化するという報告はまったくなく、酢酸菌によってラクトビオン酸が生産されているという事実は意外であった。

ラクトビオン酸の量産技術の確立

ラクトビオン酸の製造方法としては、乳糖を臭化水素酸により酸化する化学変換方法や*Burkholderia*属などの菌株を用いる発酵方法が知られていたが、食品素材に適用可能で安全な工業的製造方法は知られていなかった⁵⁾。「カスピ海ヨーグルト」中の酢酸菌が乳糖からラクトビオン酸を生産するという事実は、酢酸菌を用いたラクトビオン酸の発酵プロセス成立の可能性を示唆していた。

そこで、当社は大阪市立工業研究所と共同で、各種酢



図1. ラクトビオン酸の発酵製造プロセス

酸菌をスクリーニングした結果、幸いにも乳糖酸化活性の高い酢酸菌UTBC-427株を見いだすことができ、本菌株を用いたラクトビオン酸の実用的な発酵製造プロセス（図1）を世界で初めて確立した⁷⁾。この酢酸菌による乳糖酸化反応の速度は基質濃度に大きく依存し、反応に関与する酵素の K_m 値は大きいと推定される。しかし原料の乳糖濃度を高濃度にすれば、問題なく効率的な生産が可能であった。

酢酸菌は、古くから食酢やビタミンCなどの製造に用いられている安全な食用微生物であり、ナタデココを作る菌としても知られている。したがって、酢酸菌を用いた本製造プロセスは食品素材の製造に適用可能なものである。実際、本製造プロセスにより製造されたラクトビオン酸含有乳糖発酵物は急性毒性試験、亜急性毒性試験、遺伝毒性試験（変異原性試験および染色体異常試験）において毒性はまったく認められていない。

ラクトビオン酸の機能性について

Ca吸収促進作用 食事やサプリメントにより摂取されたCaは中性から弱アルカリ性環境（pH7～8）にある小腸下部で不溶性のリン酸Caを生成しそのまま排泄されてしまうことが知られている。ラクトビオン酸は、難消化性オリゴ糖であり、腸内のβ-ガラクトシダーゼでは分解されず、小腸下部までそのままの形で到達する。前記した様に、ラクトビオン酸のCa塩は水に対する溶解度が著しく高いため、小腸下部でのCa不溶化を防止しCaの生体吸収性を亢進する⁸⁾。なおこの際、ラクトビオン酸は、連続的に、いわば「触媒」的に小腸内のCaを可溶化することにより化学量論的（ラクトビオン酸1 mol当たりCa 1/2 mol）以上にCaの生体内吸収を亢進することが期待される。筆者らは、ラクトビオン酸の

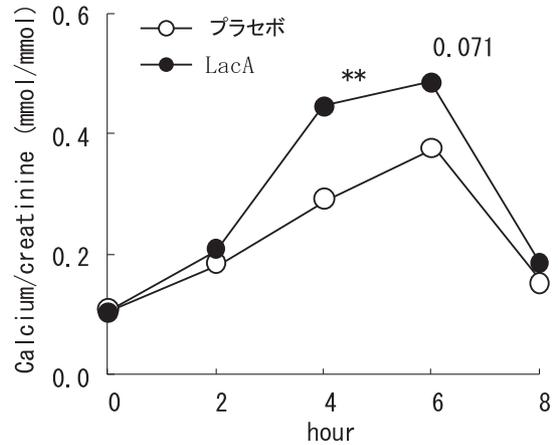


図2. ラクトビオン酸摂取による尿中カルシウム排泄の経時変動（ヒト試験）。数字はp値。** $p < 0.01$ プラセボと比べて対応あるt-testにて危険率1%で有意差あり。

Ca吸収促進作用を複数の実験により確認した^{9,10)}。以下そのうち、ヒト試験¹⁰⁾の結果について紹介する。

ヒト試験はヘルシンキ宣言の精神に則り、被験者（健康男性9名40.7 ± 9.6歳）が貝殻Ca（Ca 300 mg相当）に加えて乳糖発酵物（ラクトビオン酸〈LacA〉150 mg相当）を配合した試験食とプラセボ食を摂取するクロスオーバー盲検方式で実施した。被験食を摂取後8時間まで2時間ごとに採尿・計量し尿中のCa濃度とクレアチニン濃度を測定した（毎時200 mlの水を摂取）。LacA 150 mg群の2-4、4-6時間後のCa/クレアチニンの比は、プラセボ群に比して有意に高い値を示した（図2）。さらにLacA 150 mg群の尿中総Ca排出量はプラセボ群に比して有意に高い値を示し、ラクトビオン酸のCa吸収促進作用が示唆された。

エコール産生促進作用⁹⁾ エコールはイソフラボンの1種であるダイゼインの腸内細菌代謝物である。ダイゼインがエコールに変換されることにより、イソフラボ



ン活性が非常に強くなることが知られている。しかしながら、エコールの産生には非常に大きな個体差があることが知られており、その個体差は腸内細菌叢の違いによるものと推定されている⁴⁾。そのため、最近のイソフラボン研究では、イソフラボンをただ摂取するだけではなく、いかにエコールに効率よく変換させるかが重要であると考えられている。ラクトビオン酸は難消化性オリゴ糖であり、腸内細菌叢に影響を与えることが予測される。そこで、ラクトビオン酸摂取によりエコールの変換効率が上がるのではないかと考え、以下実験を実施した。

ラクトビオン酸をそれぞれ0, 0.5, 3%添加した飼料(大豆由来成分含有)を、SDラットに5週間摂取させ、試験期間終了時に血中のイソフラボン類を定量した。予想は的中し血中のエコール濃度は用量依存的に有意に高まった。また、盲腸内容物の重量も用量依存的に増加し、そのpHもラクトビオン酸摂取群で腸内細菌の産生する短鎖脂肪酸の増加により低下する傾向が見られた。これらの結果はラクトビオン酸摂取により腸内細菌叢が変化しダイゼインからエコールへの変換が促された為と推測している。

おわりに

当社では、2010年末より、ラクトビオン酸含有乳糖発酵物の販売を開始した。今回紹介したように、ラクトビオン酸は、Caの吸収促進作用や、エコールの産生促進作用を持ち、Ca強化食品やイソフラボン配合食品への適用が期待される。幸いなことにユーザーからの反応も上々でサプリメントや乳飲料への採用が進んでいる。ラクトビオン酸が多くの方の健康管理に役立つように広く使用されることを祈念している。

文 献

- 1) Pittas, A. G. *et al.*: *Diabetes Care*, **29**(3), 650 (2006).
- 2) Resnick, L. M. *et al.*: *J. Nutr.*, **117**, 1806 (1987).
- 3) 小池達也：暮らしと健康, **61**, p.17, 保健同人社 (2006).
- 4) 平山和宏：腸内細菌学雑誌, **19**, 17 (2005).
- 5) 村上 洋：機能性糖質素材の開発と食品への応用, p.231, シーエムシー出版 (2005).
- 6) Kiryu T. *et al.*: *J. Dairy Sci.*, **92**(1), 25 (2009).
- 7) 大江健一ら：2008年度日本農芸化学会大会講演要旨集, p.123 (2008).
- 8) Brommage, R. C. *et al.*: *J. Nutr.*, **123**, 2186 (1993).
- 9) 西川善弘ら：2008年度日本農芸化学会大会講演要旨集, p.123 (2008).
- 10) 大江健一ら：2011年度日本農芸化学会大会講演要旨集, p.287 (2011).



書
評

合成生物学の隆起 —有用物質の新たな生産法構築をめざして—

監修：植田充美 B5判, 227頁, 価格67,200円(税込), シーエムシー出版

「合成生物学」という言葉は今やすっかり定着し、学会発表やシンポジウムでも立ち見ができるほどの盛況ぶりである。本書は産業・工業利用に特化した合成生物学を「合成生物学」として位置づけ、国内の最先端の研究事例を紹介するものであり、当該分野において先駆的に研究されている錚々たる方々が執筆されている。本書は、大きく3部で構成されている。第1部は「技術編」であり、合成生物学を、ゲノムからの視点、分子メカニズムからの視点、オミックス解析からの視点で捉える。ここでは、おもに合成生物学の基盤をなす技術やその原理を中心に、各研究事例を取り上げて紹介している。第2部は「応用編」であり、各種微生物プラントホムの構築やそれらに応用した研究事例が紹介されている。第3部は「実践編」であり、各種有用化合物の生産に主眼を置き、そのための合成生物学工的なアプローチの数々をより具体的に紹介している。

本書では合計で26の研究話題が提供されている。話題ごとに研究背景や原理の説明がなされており、また、具体的な研究データもかなり列挙されているので、各話題とも十分な読み応えである。また学術誌等の参考文献がきっちり記載されている点も、さらに詳しく知りたい人にはありがたい。十分な内容のわりにひとつひとつの話題は、ほとんどが10ページ以内と簡潔にまとめられており、気軽に読める点もよい。

本書をひととおり読み終えると、壮大な合成生物学のシンポジウムに参加したような気分となる。それほどまでに盛りだくさんな内容である。本書は研究の短編集のような構成であるため、気になるテーマをすぐに開いて読めるのがよい。この分野の研究は非常に進展が速いので、五年後、十年後に、当時最先端の合成生物学がどのような技術レベルにあったのかということを読み返すのも楽しそうである。

(大阪市立工業研究所 駒 大輔)