

最新の生体ガス研究が明らかにする 生物進化の歴史からミルクココアの効用まで

澤野 誠

埼玉医科大学総合医療センター高度救命救急センター診療部長・准教授

生体ガスと医学の関わりは意外に古く、ヒポクラテスの時代まで遡る。しかし、それも呼気臭から疾患を推測する程度に長らく止まり、近代医学や生物学への寄与は20世紀後半の近代分析化学の確立まで待たなければならなかった。一方、生体内の信号伝達は神経系とともにアセチルコリン、ホルモンなど体液に溶解した液状物質が担っているものと長らく考えられてきた。しかし近年、生体内で産生されるガス（生体ガス）である一酸化窒素、一酸化炭素、硫化水素、そして水素（H₂）が生体内信号伝達物質として機能していることが相次いで明らかにされ、生物学の新たな枠組みとして従来の液状物質中心のliquid biologyにから、生体ガスに注目したgas biologyへとパラダイムシフトをもたらした。

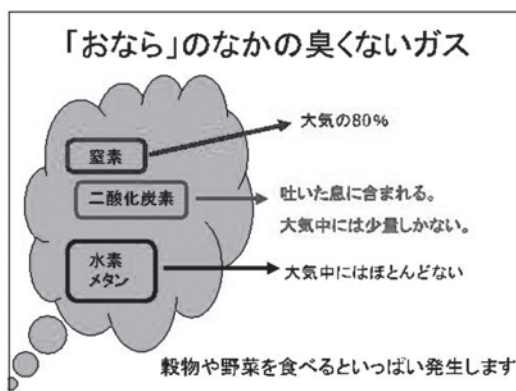
水素は、他の信号伝達物質と異なり、その産生が人体細胞ではなく、腸内細菌に全面的に由来することが判明している。第1部では、この生体内での水素の産生のメカニズムについて、太陽系や地球の誕生から、生命の誕生や進化の歴史まで絡めて分かりやすく解説する。また、近年発癌や加齢障害など様々な病態の原因と注目されている酸化ストレスと、水素の抗酸化能についても解説する。第2部では、チョコレート・ココアが体内水素産生に及ぼす影響について、筆者が森永製菓（株）研究所とともに取り組んだ臨床試験より得られた最新の知見を中心に解説する。

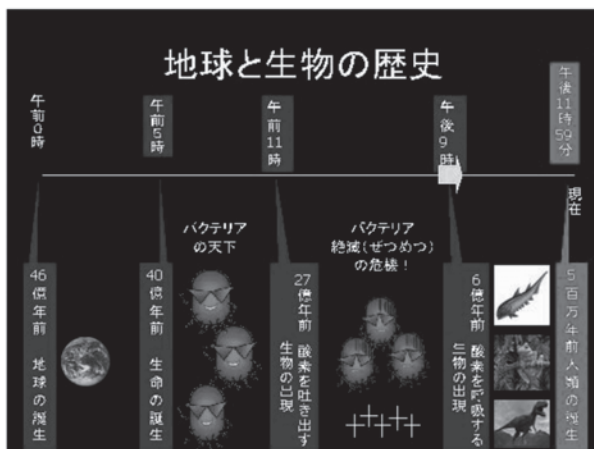
第1部 「おなら」が語る太陽系と生物進化の歴史

「おなら」すなわち腸内ガスは、窒素、二酸化炭素、水素、メタンといった無臭性ガスと、アンモニア、インドールなど有臭性ガスからなる。

一方、太陽系の始まりは48億年前、銀河系の片隅でひとつの古い恒星の爆発である。爆発により拡散したガスは重力にて円盤状に集まり、中心に恒星（太陽）ができた。円盤部のガスが所々に集中し、地球をはじめとする惑星を形成したのが46億年前である。この各惑星の誕生時の大気（原始大気）は、窒素、二酸化炭素、水素、メタン、アンモニアであり、その組成は「おなら」に一致する。

その理由は、地球における生物の進化の歴史と密接に関連している。化石に残っている最も古い生物は約40億年前の「バクテリア」である。バクテリアたちは競争がないので原始大気の中でどんどん増殖し、まさに「バクテリアの天下」である。増えたバクテリアは少しずつ変異をしていき、約27億年前光合成を行い酸素を排出する「シアノバクテリア」が出現した。酸素は遺伝子を傷害する毒性物質であることから、バクテリアは絶





から多細胞生物へ、カンブリア紀の生物種爆発から、魚類、両生類、爬虫類、哺乳類、そして最終的に500万年前の人類（ホモ属）の出現に至る進化がもたらされた。



滅の危機に瀕した。

この危機に大多数のバクテリアは、酸素の届かない土中や海中にて細々と生き延びるしかなかった。しかし、酸素に抗して地上に残った少数のバクテリアがさらに変異をおこす中で、約6億年前酸素呼吸を行う能力を獲得した好気性バクテリアが出現した。酸素呼吸は、バクテリアにとって膨大なエネルギーを利用できるようになったとともに、遺伝子を障害し変異を促進することとなった。結果として単細胞生物

この間、土中や海中にて細々と生き延びていた嫌気性バクテリアの一部は、原始の環境と同様に酸素のない嫌気的環境である哺乳類の腸内にて腸内細菌として生き残った。原始大気と腸内ガスの組成が近いのはこのためである。

人間の腸内には、体細胞の1.5倍以上の数の腸内細菌が生息しており、宿主である人間とのあいだに共生関係が成立している。この共生関係の中で特筆すべきは、生体内信号伝達物質である水素の産生が腸内細菌に依存していることである。

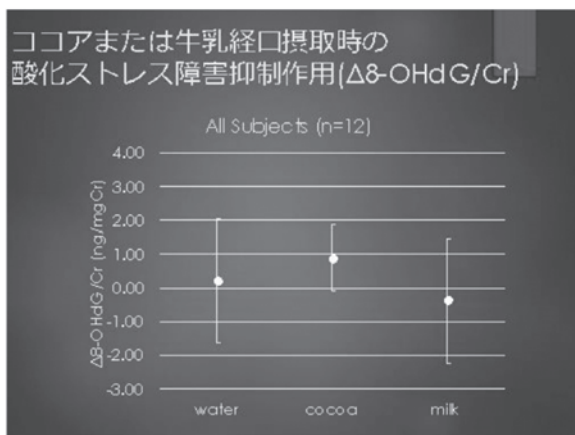
第2部 ココアが牛乳摂取後水素産生および酸化ストレス防御に与える影響

第2部では、近年発癌や加齢障害など様々な病態の原因と注目されている酸化ストレスと水素の抗酸化能、さらにチョコレート・ココアが体内水素産生に及ぼす影響について、演者が森永製菓(株)研究所とともに取り組んだ臨床試験より得られた最新の知見を中心に解説する。

まず、体内での水素産生が酸化ストレス防御に与える影響を評価した試験について解説する。近年、水素にはもっとも強力な活性酸素種であるヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) を消去する作用があり、酸化ストレス障害を抑制するとの報告が相次いでいる。一方、体内での水素の産生源としては、乳糖など難消化体が大腸細菌に資化される際に産生されるのが唯一知られている。本研究の目的は、牛乳(乳糖) 経口摂取後の水素産生と酸化ストレス障害抑制をcontrol (水) と比較検討することである。

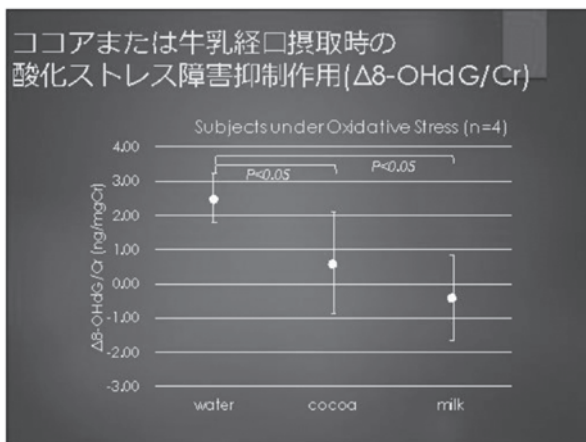
酸化ストレスによるDNA障害の定量的指標として報告されている尿中8-OHdGを、尿中クレアチニン濃度との比率(8-OHdG/Cr)にて補正し、酸化ストレスの指標として用いた。12人の被検者(健

康成人ボランティア)に前日20時から絶食(水のみ可)の上、当日朝9時に1回目採尿。牛乳120 mLまたは水120 mLを経口摂取。その後260分間15分毎に呼気終末水素濃度を半導体センサー型水素測定器(HYDlyzer mBA-31、株式会社タイヨウ製)にて測定した。試験終了後、2回目採尿。尿検体は遠心、上澄を凍結保存後、ELISA法にて8-OHdG、クレアチニン濃度を測定した。



$\pm 0.70\text{ng/mgCr}$ と牛乳摂取で統計的有意 ($p=0.025$) に低下した。

牛乳経口摂取後4時間の水素産生増加は、酸化ストレスが比較的亢進している被検者においては、これを抑制する効果が認められた。しかし、8-OHdG/Crは、個体間変動と共に日内変動も大きいことが報告されており、はっきりした結論を得るにはより長時間の試験が必要であると考えられた。

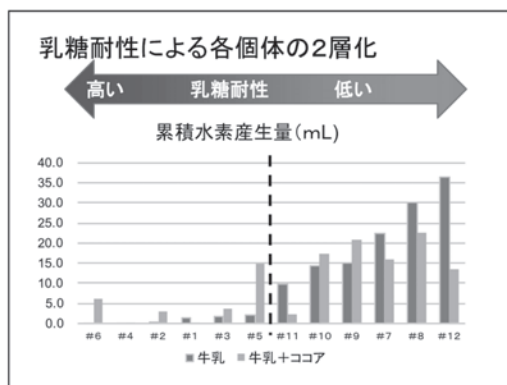
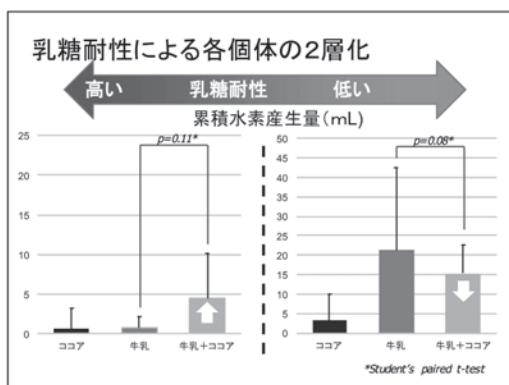


ている。本研究においては、生体内水素産生源と考えられる、牛乳、ココア、牛乳+ココアを経口摂取した後の呼気中水素濃度の変化を検討し、ココアが生体内での H_2 産生メカニズムに与える影響を評価した。

12名の健康成人ボランティアを被験者とした。通常摂取するココア飲料を想定し、純ココア10gを白湯120mLで溶解した飲料、牛乳120mL、純ココア10gを牛乳120mLで溶解した飲料を試験サンプルとし、白湯のみ120mLを対照飲料とした。被験者は、試験前12時間以上、水以外絶食とした。当日は、飲料摂取前および摂取後10分間隔で半導体センサー型水素測定器 [HYDlyzer mBA-31、(株)タイヨウ製] を用いて終末呼気中の水素濃度を測定した。順序効果に配慮して、各飲料は1週

累積呼気水素産生量は、牛乳摂取後 $18.6 \pm 15.1\text{mL}$ (mean \pm S.D.)、水摂取後 (control) $8.01 \pm 10.1\text{mL}$ と牛乳摂取で有意に ($p=0.029$) 増加した。1回目採尿 \rightarrow 1回目採尿における尿中8-OHdG・クレアチニン比の変化 ($\Delta 8\text{-OHdG/Cr}$) は、牛乳 $-0.38 \pm 1.83\text{ng/mgCr}$ 、水 (control) $0.20 \pm 1.84\text{ng/mgCr}$ と牛乳摂取で低下したが、統計的有意差はなかった ($p=0.21$)。水摂取 (control) の $\Delta 8\text{-OHdG/Cr}$ が正 (>0) であった4人の被検者においては、牛乳 $-0.43 \pm 1.25\text{ng/mgCr}$ 、水 (control) 2.50

次に、ココアが牛乳摂取後水素産生におよぼす影響を評価した試験について解説する。前述のように、分子状水素 (H_2) は、臓器虚血再灌流による酸化ストレスの軽減などで臨床応用が期待されている。生体内での水素産生メカニズムとして食物繊維、オリゴ糖、乳糖などの難消化性糖質の腸内細菌叢による発酵が唯一知られている。ココアにも食物繊維やポリフェノール類が豊富に含まれており、それらの一部は腸内細菌叢による代謝を受けて体内に吸収されることが報告され



間の間隔をあけて無作為な順序で摂取し測定を行った。

白湯のみ120mLを摂取した結果、全ボランティアの呼気水素濃度半減期は 176 ± 11 分 (mean \pm SD) であった。牛乳摂取後の値から、ボランティア12名中6名は高乳糖耐性グループ、残り6名は低乳糖耐性グループに2層化された。高乳糖耐性グループでは牛乳にココアを加えて摂取した場合水素産生の亢進が観察された。逆に、低乳糖耐性グループでは牛乳にココアを加えて摂取した場合水素産生の抑制が観察され、ココアは乳糖耐性と牛乳摂取後の水素産生量に調節的に作用した。

以上の結果より、ココアは乳糖耐性が低い人において、牛乳摂取後の腹満感や下痢、排ガス過剰を緩和し、乳糖耐性が高い人においては水素の抗酸化作用の亢進が期待できると考えられた。