

乳糖不耐の人の牛乳摂取は2型糖尿病リスク低下と関連する

2型糖尿病は世界的に蔓延している生活習慣病のひとつで、食生活との関連が指摘されています。疫学研究では、牛乳摂取と糖尿病リスクとの関連がいくつか報告されていますが、結果は必ずしも一致していません。こうした中、この関連をラクターゼ遺伝子変異から解析した研究が、世界的に権威のある *nature metabolism* に掲載されました¹⁾。この研究は、ラクターゼ非持続性の人における牛乳摂取と2型糖尿病の予防的関連性、この関連性に腸内細菌叢と血中代謝物が関与している可能性を明らかにしています。

牛乳摂取と2型糖尿病リスクとの関連は集団間で大きな差が見られる

牛乳摂取が2型糖尿病リスクに及ぼす影響については、集団間で大きな差が見られ、東アジア人を対象とした研究は、牛乳摂取量と糖尿病リスク間の予防的関連性を報告している傾向があるのに対し、主に白人の集団を対象とした研究では、関連性がないか、あるいは牛乳摂取量の増加と関連した糖尿病リスクの上昇も報告されていました²⁾³⁾。そこで、この研究は、こうした集団間で大きな違いが見られるラクターゼ持続性とラクターゼ非持続性に着目し、研究が進められました。

ラクターゼ持続性と非持続性は *LCT* 遺伝子の多型で決定される

牛乳製品に含まれる乳糖を消化分解する酵素ラクターゼの発現が成人になっても持続するかどうかは、その遺伝子 *LCT* の一塩基多型 (SNP) で決定されます。ラクターゼ活性持続性の人には、成人になってもラクターゼが分泌されるため乳製品 (牛乳など) に含まれる乳糖を

消化できますが、非持続性の人には、成長につれてラクターゼの分泌が減少して、乳糖不耐になりやすくなります。

米国ヒスパニック系／ラテン系成人 12,653 人を対象に解析

この研究は、ヒスパニック系地域保健研究／ラテン系住民研究 (Hispanic Community Health Study/Study of Latinos : HCHS/SOL) の参加者の中から、遺伝子検査とベースライン時に食事評価を受けた最大 12,653 人について、*LCT* 遺伝子型の違いによって二群に分けて牛乳摂取に関連する腸内細菌種と循環代謝物の特徴を明らかにしました。食事摂取量は、2回の24時間思い出し法と食事傾向質問票によって評価しました。

ラクターゼ非持続性群では牛乳摂取量が多いと2型糖尿病リスクが低くなる

この HCHS/SOL コホートで、ラクターゼ持続性／非持続性を規定する SNP (塩基配列が1個だけ置換している遺伝子) と牛乳摂取量を解析したところ、両者に強い相関が見られ、ラクターゼ非持続性被験者の牛乳摂取量は持続性被験者より少なくなっていました (チーズやヨーグルトは関連なし)。このような *LCT* 遺伝子多型と牛乳摂取量の関係は欧州では報告されていましたが、ヒスパニック／ラテン系の集団でも同様であることが分かりました。

一塩基多型 (SNP) とは？

• CA **A** G T A • • • • •

遺伝子はアデニン (A)、チミン (T)、グアニン (G)、シトシン (C) という4種類の塩基から成り立っていますが、その中で、一か所だけ配列が異なっているものを一塩基多型 (SNP) と呼びます。

• CA **G** G T A • • • • •

ベースライン測定時に2型糖尿病ではなく、追跡調査中に発症した被験者について調べた結果、非持続性の被験者では、牛乳摂取量の多い方が発症リスクは低いという結果で、牛乳摂取量が1杯(液量カップ1杯、約237ミリリットル)増えると、2型糖尿病の発症リスクがおおよそ30%低下しました。一方、持続性被験者では牛乳摂取量と発症リスクとの関連性はなく、チーズやヨーグルトの摂取量とも関連していませんでした。

ラクターゼ非持続性群は牛乳摂取量が多いと腸内のビフィズス菌などが増加する

ラクターゼ持続性／非持続性双方の被験者について腸内微生物細菌叢を解析した結果、非持続性被験者群ではビフィドバクテリウム属(ビフィズス菌)7種とバクテロイデス・フラジルスが牛乳摂取量と正の関連を示しており、プレボテラ属の菌など5種の細菌が牛乳摂取量と負の関連を示しました。一方、持続性被験者で同定された牛乳関連細菌種はいずれも牛乳摂取量と正の関連を示し、非持続性被験者の細菌叢との関連は認められませんでした。

ここで同定された牛乳摂取量と関連した細菌、特にビフィズス菌7種については、いずれも乳糖分解経路を持ち、かつこの経路の主要な乳糖分解酵素であるホスホ-β-ガラクトシダーゼを高産生することから、乳糖分解にビフィズス菌が関与している可能性が裏付けられました。ビフィズス菌は、炎症／感染の抑制、宿主免疫の調節、脂肪蓄積の減少などに加えて、宿主のグルコース代謝に有益な影響を与える可能性があることから、プロバイオティクスとして利用されてきています⁴⁾⁵⁾。

また、これらビフィズス菌などの細菌は、糖尿病関連の代謝特性である肥満や空腹時血糖値などと負の相関が示されました。

非持続性群では牛乳摂取量と血中代謝物・牛乳関連腸内細菌が関連し2型糖尿病リスクを低下させる

非持続性群では、牛乳摂取量が血中代謝物レベルの変動にも関連していました。例えば、分枝鎖アミノ酸の代謝物やトリプトファン代謝物などで、これらも2型糖尿病リスクの低下に関連がありました。また、非持続性群で牛乳摂取によって増加が確認された牛乳関連腸内細菌と血中代謝物との相関を検討したところ、多くの有意な相関が認められました。

日本人が牛乳を飲むことの意義を明らかに

本研究は、ラクターゼ持続性／非持続性を決定するLCT遺伝子型が牛乳摂取と2型糖尿病リスクとの関連性を変化させる可能性があり、非持続性の人でのみ有意な予防的関連性があることを明らかにしました。このラクターゼ非持続性の割合は、日本人を含む東アジア人ではほぼ100%を占めるとされています。論文の著者は、「ラクターゼ非持続性の人における牛乳摂取量の増加は腸内細菌叢および宿主循環における関連代謝物の好ましい変化に関連している可能性がある。我々の研究結果は、牛乳摂取量と糖尿病リスクとの関連性におけるこれまで観察されてきた集団間の差を説明するのに役立つ、また、牛乳摂取がヒトの代謝的健康に及ぼす影響を、宿主の遺伝学的特徴、腸内細菌叢および循環代謝物の相互作用を通して理解することに貢献する」としています。日本人のほとんどが非持続性の遺伝子型を持つことから、1日1杯の牛乳を飲むことで2型糖尿病リスクを下げる可能性があります。乳糖不耐であるがゆえに乳糖が大腸まで到達してプロバイオティクスとしての機能を発揮し、腸内環境改善を通して健康に寄与することから、牛乳に含まれる乳糖の価値を見直し、少しでも牛乳を飲む工夫をしてはいかがでしょうか。

(堂迫 俊一)



参考文献)

- 1) Luo, K. et al. Variant of the lactase *LCT* gene explains association between milk intake and incident type 2 diabetes. *Nat Metab.* 6(1), 169-186(2024).
- 2) Gijsbers, L. et al. Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 103, 1111-1124 (2016).
- 3) Alvarez-Bueno, C. et al. Effects of milk and dairy product consumption on type 2 diabetes: overview of systematic reviews and meta-analyses. *Adv. Nutr.* 10, S154-S163 (2019).
- 4) Chen, J., Chen, X. & Ho, C. L. Recent development of probiotic bifidobacteria for treating human diseases. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 9, 770248 (2021).
- 5) Kaul, A., Mandal, S., Davidov, O. & Peddada, S. D. Analysis of microbiome data in the presence of excess zeros. *Front. Microbiol.* 8, 2114 (2017).

ACADEMIC RESEARCH Up date とは

牛乳・乳製品摂取が私たちの健康に及ぼす影響は、古くから膨大な数の研究が国内外で行われてきました。これらの研究から、社会的にも信頼度の高い学術誌に掲載された最新論文について、何が新しく、どのような乳の価値向上に貢献する研究なのかをわかりやすく解説します。なお、本誌内容は Web サイトや発行物、各種媒体物等での転載を禁止いたします。

2024 年度 生乳需要基盤確保事業 独立行政法人農畜産業振興機構 後援