

クランベリーの抗付着特性

尿路感染症を防ぐにはクランベリージュースを飲むこと、と助言する広く知られる民間伝承は、より科学的な事実となっている。クランベリージュースの予防効果は、以前はクランベリーの持つ高い含有量の酸（安息香酸／キナ酸）が、体内で抗菌効果のある馬尿酸に代謝されることに起因すると考えられていた⁽¹⁾。おそらくこれがクランベリーの予防効果の一因であろう一方で、この抗菌効果が得られる尿中の馬尿酸濃度に到達するには、一般的な人で1日に最低1,500ml（250mlのグラス6杯分）のクランベリージュースという、普通の人々が消費しそうな量を摂取する必要がある^(2,3)。


近年、多くの研究がクランベリーの抗菌効果に対する、1つの異なった作用機構について言及している。アメリカ産クランベリー（*Vaccinium macrocarpon*）には縮合タンニン又はプロアントシアニジン（PACs）と呼ばれる、独自の抗細菌付着特性を示すフラボノイドが含まれている。複数の研究で、このプロアントシアニジンが尿路上皮細胞への尿病原性細菌の付着、増殖を抑制することが明らかにされている⁽⁴⁻⁷⁾。また新しい証拠では、この同じ抗付着作用が、特定の潰瘍や歯周病の予防に有効であるかもしれない、ということを示唆している^(8,9)。

キーポイント：

- クランベリーの尿路の健康維持に対する効果は、一般に考えられていたジュースに含まれる酸によるものではなく、これとは異なる、プロアントシアニジン（PACs）として知られているクランベリー中のフラボノイドによるものである。
- クランベリー中に発見されたプロアントシアニジンは、尿路病原性細菌が尿路上皮に付着し、感染症を起こす増殖を阻害することにより、尿路感染症の予防に有用である。
- クランベリー中に存在するプロアントシアニジンは、その独自の抗付着作用を付与するとされ、そしてグレープやチョコレートのような他のフラボノイドに富む食物の中に見出されるプロアントシアニジンとは異なる、稀なAタイプ分子間二重結合を持つ。
- 尿路感染症を防ぐことにより、クランベリーは、細菌が抗生物質耐性を持つようになる傾向を減少させる、抗生物質の必要性を低減するのに役立つことができる。
- 新しい研究では、尿路感染症、そしておそらく特定の潰瘍の発生と歯周病を防ぐことが出来る、クランベリーのプロアントシアニジン・フラボノイドの抗付着活性を明らかにしている。

尿路感染症－背景

尿路感染症は痛み、不快感を伴い⁽¹⁰⁾女性に最も頻繁に起る⁽¹¹⁾病気である。米国の女性人口の11%が、少なくとも年1回の尿路感染症を報告している⁽¹²⁾。それに加えて、全ての女性の2~5%が年に1回または2回、尿路感染症を再発している⁽¹³⁾。全ての尿路感染症の原因となる病原は、その85%以上が大腸菌である^(14,15)。尿路感染症と診断されたときは、一般的に抗生物質による治療法が行われる。尿路感染症のこ



これらの発症率と病原性が、この不快な病気の予防におけるクランベリージュースの役割について多くの研究を促している。

尿は通常無菌状態である、なので病気が起こるには、最初に病原性微生物が尿道から進入して、宿主組織に付着しなければならない。いったん付着が起これば、細菌は増殖し始め、続いて感染症の臨床的症状が現れる⁽¹⁶⁾。病原菌の細胞表面に位置する特異的な付着因子は、宿主組織上の相補的な糖タンパク質又は糖脂質への付着を媒介する⁽¹⁷⁾。付着因子は、線毛（ピリ線毛）として知られる、硬い毛状の超顕微鏡的構造体の上に見出され、宿主細胞上の受容体部位と結合を形成する。尿病原性細菌中でのこれらの結合は、排尿による洗浄作用に耐えられるほど十分に強力なものである⁽¹⁸⁾。

関連した研究

1984年に Sobota が、クランベリージュースが細菌付着を阻害する可能性について最初に調査した。大腸菌の 77 の分離株採取の後、尿路感染症の経験のない女性から提供された尿路上皮細胞への付着を実証した、付着阻害は 3 種類の異なるクランベリージュース製品：クランベリージュースカクテル（果汁約 33%）、クランベリー濃縮物、そして直前に作られたジュース、を使って試験が行われた。この *In vitro* 研究からの証拠は、クランベリージュースには、細菌の表面構成物に干渉することにより大腸菌の上皮細胞への付着を阻害する、1 つ又は複数の因子が含まれていた、ということを示唆した。試験で使用されたこれらのクランベリージュースは、無希釈ジュースが示したこの濃度における 97% を超える阻害とともに、1 : 100 の希釈に至るまで、統計学的に有意なレベルで付着を阻害した。この同じ研究ではまた、クランベリージュースの抗付着特性の原因となる因子は、通常の人やマウスの代謝過程に耐え抜き尿の中に集まる、ということが立証された。クランベリージュースを摂取させたマウスやヒトから採取された尿のサンプルは、コントロールと比較して細菌の付着を有意に阻害した。

153 人の高齢女性による、クランベリージュースカクテルの効果进行研究する、最初の無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、ハーバード大学医学部の研究者たちは、クランベリーの飲用が高齢女性における膿尿を伴う細菌尿症の発症率を、ほぼ 50% まで減少させたことを見出した⁽¹⁹⁾。無症候性の細菌尿症はこの年齢集団でよくあるが、65 歳以上の女性は少なくとも年 1 回の尿路感染症をより経験する可能性がある。6 ヶ月の試験期間において、1 日に 300ml の低カロリークランベリージュースカクテルを飲用した被験者の尿分析は、最初の試験月の後で、プラセボを飲用したこれらと比較して尿中

の細菌が減少を示した。 クランベリージュースを飲用する被験者はまた、試験期間中の尿路感染症の発症率が減少を示した。 その研究者たちは、このよく見られる病気の予防におけるクランベリー飲料の役割を、さらに解明する為には、尿路感染症になりやすい若年集団でのより多くの無作為化試験が必要である、と示唆した⁽¹⁹⁾。

数年後、 スプレー乾燥したクランベリージュースから作られた、800 mgのクランベリー固形物を使用した 18~45 歳の間の性的に活発な女性による、より小規模な無作為化クロスオーバー試験では、クランベリーサプリメントを摂取していたこれらの被験者の尿路感染症再発において、統計学的に有意な減少が見られた⁽¹³⁾。 2001 年には、フィンランドの研究者が市販のクランベリー&リンゴンベリー濃縮ジュースの尿路感染症の予防効果を調査した⁽²⁰⁾。 被験者は大腸菌が原因の尿路感染症のための治療を前に受けたことがあり、その後この試験に採用された。 6ヶ月の試験期間中、1日に50mlのクランベリー&リンゴンベリー濃縮ジュースを摂取した50人の女性が、対照群に対して、尿路感染症の発症における20%の絶対リスク低下を経験した。 より最近には、Stothers⁽²¹⁾が250mlの無加糖のクランベリージュースと濃縮クランベリータブレットが、どちらも尿路感染症の発症を、プラセボと比較して少なくとも12%まで同じ強さで阻害したことを明らかにした。


生理活性因子の発見

クランベリー中の、その抗付着特性の要因となっている生理活性因子を明らかにするために、ある研究者たちのグループが、クランベリーから異なる群の化合物を単離した。 クランベリーから単離された縮合タンニン、またはプロアントシアニジン (PACs) は、尿路感染症に関係している P 型腺毛保有大腸菌に関して、10~50µg/ml 程度の低い濃度で抗付着作用を示した⁽⁹⁾。 そして、さらなる研究により、クランベリーに含まれているプロアントシアニジンは、グレープやチョコレートなどの、他の食品の中に含まれるプロアントシアニジンとは違うことが発見された。 クランベリーにはその独自の抗付着防護作用を与えているとされる A タイプ分子間二重結合を持つ、稀な、高分子量のプロアントシアニジンが含まれている^(22,23)。

抗生物質耐性大腸菌に対する防護

抗生物質耐性大腸菌の増加に関する憂慮が集まりつつある⁽²⁴⁾、研究者たちは、尿路感染症の症状の軽減と予防のための代るべき対応策に、より多くの注目を集めている⁽²⁵⁾。





実際に、最近の研究の1つでは、250mlのクランベリージュースカクテルを飲用した女性から採取された尿が、試験された39P型腺毛保有大腸菌分離株の80パーセント、そして24の抗生物質耐性株の70パーセントの付着を阻害したことを見出した⁽²⁶⁾。その被験者の尿中の抗付着活性は、クランベリージュース飲用の2時間後には顕著となり、10時間まで持続した。

特に興味深いのは、クランベリージュースが細菌付着を阻害するというメカニズムでは、抗生物質耐性株に対する選択的圧力は上昇しないだろう、とこれらの研究者たちが言及したことである。

提唱されている作用機構

現在までの集成的データでは、クランベリーの予防的な抗付着作用においては、2つの作用機構が考えられることを示唆している：プロアントシアニジン A タイプは比較的無傷で代謝されて尿中に集まり、会陰や膣から移動する細菌からの保護作用を提供している；そして／又は、プロアントシアニジンは、尿病原性細菌に結びつき、大腸を介して排除する、それゆえにこれらの病原菌が尿路上皮細胞に接触しようとするときに、その病原菌の発病力を低下させる。実際、研究者たちは、クランベリーのプロアントシアニジンが血流の中に吸収され、前述の予防効果の原因となっているということを見出している⁽²⁷⁾。同様に、フィンランドの研究⁽²⁰⁾の著者たちは、彼らの発見が排泄物中の細菌選択の裏づけとなることを言明した、なぜならクランベリー群の被験者は、彼らがクランベリーによる予防法を中止してから6ヶ月の間、尿路感染症の再発が増加しなかったからである。

結 論

上記に要約されたこれらの陽性の結果から、クランベリーの尿路の健康に関する効果を調査する多くの研究、はこれからも増えていくだろう。現在までの科学的証拠は、このフルーツの尿路感染症予防の働きを強力に支持している。クランベリーのこの機能における具体的な役割を明確にするには、さらなる研究が必要である。

潰瘍の予防 – 背景

ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) は、胃、十二指腸、やペプチド産生潰瘍、それと同様に胃ガンを含む胃腸疾患の原因となるらせん菌で⁽²⁸⁾、その患者集団の半数に見出されることが出来る。ピロリ菌保菌者が感染の症候を示す前に、その細菌は胃粘膜保護層を

通過し、下層の上皮細胞に付着しなければならない。 科学者たちは、感染を防ぐには細菌を、無症状の症例ではおそらく細菌の温床となる環境である、この粘膜保護層から取り除かなければならない、ということを示唆している⁽²⁹⁾。

関連した研究

大腸菌を使った研究においてクランベリーの抗付着特性が示されている、研究者たちはクランベリーからの高分子量、非透析性物質 (NDM) の効果を、3 菌株のピロリ菌を用いた、ヒト胃粘膜細胞に対する特異性の *in vitro* 付着研究において調査した⁽³⁰⁾。 結果は、NDM は、ヒト胃粘膜へのシアル酸特異的の付着を用量依存的に、そして菌株依存的に、観察したウレアーゼ (尿素分解酵素) 活性と同じように阻害したことを示した。 期待していたように、ピロリ菌株が NDM と一緒に培養されたときに (100µg/ml)、明らかに有意な付着の阻害があった、しかし粘膜単体がプレインキュベートされたときや、粘膜に細菌が付着した後に NDM を加えたときにはなかった⁽³⁰⁾。

最近、ヒト粘膜とヒト胃細胞株に特異的な 22 菌株のピロリ菌の抗付着に関する、NDM の *in vitro* での効果を試験した、より広範囲な研究が発表された⁽³¹⁾。 データにより、クランベリージュース由来の NDM によって、ピロリ菌のサリル酸特異的の付着が阻害されることが示されている。 0.2mg/ml の NDM 濃度において、12 の菌株が 75% 以上阻害され、7 の菌株は 35~74% で部分的に阻害され、そして 3 の菌株だけが弱く阻害された。 しかしまた、ピロリ菌の粘膜と上皮細胞からの離断は、100mg/ml 以上の濃度においては観察されなかった。


結 論

追加の研究が必要である一方で、これらの研究からの結果では、クランベリーからの NDM の細菌特異的な抗付着特性を支持している。 その研究者たちは、彼らの結果が、*in vivo* において、クランベリージュースはこれらの流行性の細菌の付着を阻害し、ピロリ菌誘発性の胃潰瘍の発症を防ぐ効果があるだろう、ということを示唆している、と結論づけた⁽³¹⁾。

歯周病－背景

歯垢は、虫歯や歯周病を含む、色々なヒトの疾病の前駆体として働く細菌や他の微生物の温床である。 種間付着又は凝集行動を示すグラム陰性嫌気性細菌は、歯周病の発





症や病態進行に有意な役割を演じていると考えられている⁽³²⁾。歯垢の中の細菌コロニーによって発現した凝集の力は、細菌が（歯磨きのような）機械的な力や、通常口から細菌を排除する唾液の流れに耐えることを可能とさせている⁽³³⁾。

関連した研究

この分野における研究では、クランベリージュースから抽出された、高分子量、非透析性物質（NDM）が利用されている。特定のクランベリー抽出物の抗付着作用を支持する証拠が増えつつある、研究者たちは、概して口内に住み、歯垢のバイオフィルム中に見出すことが出来る細菌の凝集を崩壊させる、クランベリージュースから採取された NDM の能力を調べる *in vitro* 研究を実施した。研究者たちは、クランベリーからの抽出物が 2.5mg NDM/ml の濃度において、少なくとも 1 つがグラム陰性細菌であった細菌ペアの組み合わせの、70%の凝集を選択的に阻害したことを見出した。NDM は、形成されていた凝集の解離よりも、凝集を阻害することに効果的であることを、試験された細菌ペアに対して必要とされる 0.25mg/ml と 1mg/ml の濃度でそれぞれ証明した⁽³⁴⁾。唾液の細菌叢に関する NDM の効果を探求する追跡調査において、Weiss ら⁽³³⁾ は、唾液（1：4 の希釈）と NDM（2.5mg/ml）がいっしょになると、細菌の凝集を誘発し、そしてその結果、口腔からの排除を促進する、ということを見出した。

結 論

予備試験段階である一方で、裏づけとなる証拠のある、クランベリーから分離された NDM の歯周病予防への使用は将来有望である。NDM の活性成分には、その同じ成分が臨床試験で尿路上皮ライニング、そしておそらく胃への特定の細菌の付着を阻害することが明らかになっている、プロアントシアニジンが含まれていることが知られている。口腔内における NDM の特異的活性と実用性を解明する研究が、歯周病の予防におけるクランベリーの役割を明確にするために必要である。

総 論

クランベリーの抗付着特性に関する最近の研究は、その植物栄養素の成分が特定の細菌性疾患の予防に有益な保護効果を提供するだろう、と示唆する既存の証拠があるために、奨励、推進されている。しかしながら、クランベリージュースを飲用することは、尿路感染症、潰瘍、又は歯周病に対する、医学的治療や養生に代わる方法の 1 つではない。*in vivo* での代謝と生物学的利用能の研究を含む、クランベリーの生理活性成分、

プロアントシアニジンのさらなる研究は、これらの化合物に適した臨床的応用を取り決めるために必要である。 尿路の健康維持におけるクランベリーの役割は、尿路感染症に特異的な抗生物質耐性大腸菌株の増加や、これ以上の予防対策に対する要望が増えていることで、特に関心が集まっている⁽²⁶⁾。

参考文献：

1. Fellers, C.R., Redmon, B.C., Parrott, E.M. Effect of cranberries on urinary acidity and blood alkali reserve. *J. Nutrition*. 1933;6(5):455-463.
2. Kahn, D.H., Panariello, V.A., Sacli, J., Sampson, J.R., Schwartz, E. Implications for therapy of urinary tract infection and calculi: effect of cranberry juice on urine. *J. Am. Dietetic Assoc.* 1967;51:251.
3. Bodell, P.T., Conran, R., Kass, E.H. Cranberry juice and the antibacterial action of hippuric acid. *J. Lab. Clin. Med.* 1959;54:881-888.
4. Sobota, A.E. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J. Urol.* 1984; 131:1013-1016.
5. Zafiri, D., Ofek, I., Pocino, A.R., Sharon, N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eukaryotic cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989;33(1):92-98.
6. Ofek, I., Goldhar, J., Zafiri, D., Lis, H., Adar, R., Sharon, N. Anti-*Escherichia* adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *N. Eng. J. Med.* 1991;324(22):1599.
7. Howell, A.B., Vorsa, N., Der Mardarian, A., Foo, L.Y. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(15):1085-1086.
8. Burger, O., Ofek, I., Tabak, M., Weiss, E.I., Sharon, N., Neeman, I. A high molecular mass constituent of cranberry juice inhibits *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2000;29:295-301.
9. Weiss, E.I., Lev-Dor, R., Kashmann, Y., Goldhar, J., Sharon, N., Ofek, I. Inhibiting interspecies coaggregation of plaque bacteria with a cranberry juice constituent. *J. Am. Dent. Assoc.* 1998;129:1719-1723.
10. Ellis, A.K., Verma, S. Quality of life in women with urinary tract infections: is benign disease a misnomer? *J. Am. Board Fam. Pract.* 2000;13(6):3927.
11. Urinary Tract Infection in Adults. Available at: <http://www.niddk.nih.gov/health/urolog/pubs/utiadult/utiadult.htm>. Accessed August 29, 2002.
12. Foxman, B., Barlow, R., D'Arcy, H., Gillespie, B., Sobel, J.D. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann. Epidemiol.* 2000;10:509-515.
13. Walker, E.B., Barney, D.P., Mickelsen, J.N., Walton, R.J., Mickelsen, R.A.. Cranberry concentrate: UTI prophylaxis. *J. Fam. Pract.* 1997;45(2):167-168.
14. Leahy, M., Speroni, J., Starr, M. Latest development in cranberry health research. *Pharm. Biol.* 2002;40(Suppl.):50-54.
15. Sobel, J.D. Bacterial etiologic agents in the pathogenesis of urinary tract infection. *Med. Clin. North Am.* 1991;75:253.
16. Kuzminski, L.N. Cranberry juice and urinary tract infections: is there a beneficial relationship? *Nutr. Rev.* 1996;54(11):S87.
17. Ofek, I., Doyle, R.J. Bacterial adhesion to cells and tissues. Chapman & Hall. 1994; 578 pp.
18. Sharon, N., Ofek, I. Fighting infectious diseases with inhibitors of microbial adhesion to host tissues. *Critical Rev. Food Sci. Nut.* 2002;42(Suppl.):267-272.
19. Avorn, J., Monane, M., Gurwitz, J.H., Glynn, R.J., Choodnovsky, I., Lipsitz, L.A. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA.* 1994;271:751-754.
20. Kontiokari, T., Sundqvist, K., Nuutinen, M., Pokka, M., Uhari, M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus* GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *British Med. J.* 2001;322:1571-1573.
21. Stothers, L. A randomized trial to evaluate the effectiveness and cost effectiveness of naturopathic



- cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can. J Urol.* 2002;9(3):1558-1562.
22. Foo, L.Y., Lu, Y., Howell, A.B., Vorsa, N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry.* 2000;54(2):173-181.
23. Foo, L.Y., Lu, Y., Howell, A.B., Vorsa, N. A-type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence to uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J. Nat. Prod. Chem.* 2000;63(9):1225-1228.
24. Manges, A.R., Johnson, J.R., Foxman, B., O'Bryan, T., Fullerton, K.E., Riley, L.W. Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multi-drug resistant *Escherichia coli* clonal group. *New Engl. J. Med.* 2001;345(14):1007-1013.
25. Reid, G. The role of cranberry and probiotics in intestinal and urogenital tract health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2002;42(Suppl.):293-300.
26. Howell, A., Foxman, B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant bacteria. *JAMA.* 2002;287(23):3082-3083.
27. Howell, A.B., Leahy, M., Kurowska, E., Guthrie, N. In vivo evidence that cranberry proanthocyanidins inhibit adherence of p-fimbriated *E. coli* bacteria to uroepithelial cells. *FASEB. J.* 2001;15:A284.
28. Dorrell, N, Crabtree, J.E., Wren, B.W. Host-bacterial interactions and the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Trends Microbiol.* 1998;6:379-381.
29. Blaser, M.J. *Helicobacter pylori* eradication and its implications for the future. *Ailment. Pharmacol. Ther.* 1997;11:103-107.
30. Burger, O., Itzhak, O., Tabak, M., Weiss, E.I., Sharon, N., Neeman, I. A high molecular mass constituent of cranberry juice inhibits *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus. *Fed. Euro. Microbiol. Soc.* 2000;29:295-301.
31. Burger, O., Weiss, E., Sharon, N., Tabak, M., Neeman, I., Ofek, I. Inhibition of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus by a high-molecular-weight constituent of cranberry juice. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2002;42(Suppl.):279-284
32. Moore, W.E., Moore, L.V. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol. 2000l.* 1994;5:66-77.
33. Weiss, E.I., Lev-Dor, R., Sharon, N., Ofek, I. Inhibitory effect of high-molecular-weight constituent of cranberry on adhesion of oral bacteria. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2002;42(Suppl.):285-292.
34. Weiss, E.I., Lev-Dor, R., Kashman, Y., Goldhar, J., Sharon, N., Ofek, I. Inhibiting interspecies coaggregation of plaque bacteria with a cranberry juice constituent. *JADA.* 1998;129:1719-1723.

出典： Cranberry Institute, CRANBERRY HEALTH UPDATE ANTIADHESION.

http://www.cranberryinstitute.org/news/CI_AntiAdhesion_Fact_Sheet.pdf#search='cranberry health update antiadhesion'



**THE
CRANBERRY
INSTITUTE**

www.cranberryinstitute.org

株式会社 光洋商会

www.koyojapan.jp/

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-6-2 小津本館ビル8F
Tel: 03-3639-8555 Fax: 03-3667-9719

〒530-0002 大阪府大阪市北区曽根崎新地2-6-23 MF桜橋ビル10F
Tel: 06-6341-3119 Fax: 06-6348-1732