

乳酸菌による「内臓脂肪蓄積抑制」効果と「免疫調節」効果

雪印メグミルク株式会社 ミルクサイエンス研究所

設 立 1933年5月

はじめに

雪印メグミルク株式会社(以下、雪印メグミルク)の研究開発拠点は、ミルクサイエンス研究所(埼玉県川越市)、札幌研究所(北海道札幌市)、チーズ研究所(山梨県北杜市)の3カ所があります。このうち、乳酸菌や乳成分の機能性の研究を主に行っているのが、ミルクサイエンス研究所です。

同社の乳酸菌研究は、1930年代にスタートしました。乳酸菌飲料の開発に向け、国内の乳から乳酸菌を分離したことが、研究の第一歩でした。このとき開発された乳酸菌飲料は、『カツゲン』という名称で現在も北海道で販売されています。

1980年代から、国内で乳酸菌の整腸作用に関する研究が盛んになり、雪印メグミルクも腸内細菌の研究を本格的に開始しました。特に、腸内環境で優勢に生育している菌種を中心に研究・製品開発を進め、1985年にはアシドフィルス菌とビフィズス菌による発酵乳を製品化しました。

1990年代に入ると世界規模で乳酸菌研究が進展し、従来アシドフィルス菌(*Lactobacillus*

acidophilus)と呼ばれていた菌種は、さらに6菌種に細分化されることになりました。そのなかでガセリ菌(*Lactobacillus gasseri*)として分類されるようになった菌種はアシドフィルス菌より腸管への親和性が高いことから、同社はこの菌の研究を開始します。味覚的な特性や、胃酸や胆汁酸への耐性を指標に菌株を探索した結果、ガセリ菌SP株(*Lactobacillus gasseri* SBT2055)を見いだし、2002年に製品化しました。

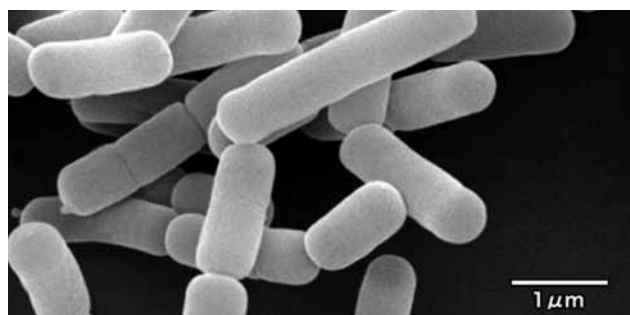
その後の研究により、ガセリ菌SP株は様々な効果を持つことが確認されています。その主な研究成果について、ミルクサイエンス研究所の研究者の皆さんからお話を伺いました。

1. 腸管に長期間定着

ガセリ菌SP株の持つ特性として、“生きて腸まで届く”ことが挙げられます。研究を進めるなかで、ガセリ菌SP株は単に生きて腸に届くだけでなく、“摂取した後、腸の中で生きてまま長くとどまる”ことが確認されました。その研究とは、次のようなものです。

8人の社内ボランティアに、1千億個のガセリ菌SP株を1日1回、7日間摂取してもらい、定期的に便を採取して検査しました。その結果、摂取後90日が経過しても4名の便からガセリ菌SP株が検出されました(図1)。

また、ガセリ菌SP株を摂取している間、便内のスタフィロコッカス属^{*1}の菌数と腐敗物質(パラ



▲ガセリ菌SP株

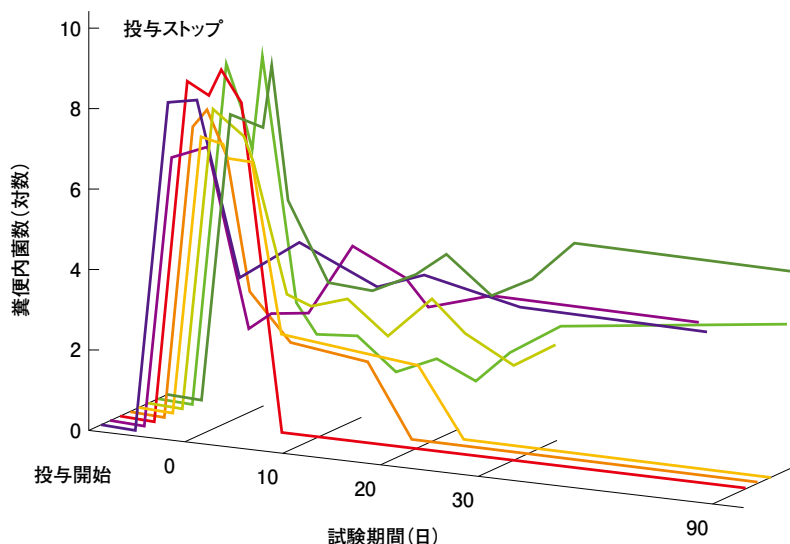


図1 腸からのガセリ菌SP株の検出状況

クレゾール)の濃度が減少し、便性(色、におい)にも改善が認められました。〔以上、文献1より〕

*1: ブドウ球菌属とも呼ばれます。毒素型食中毒の原因菌の一つである黄色ブドウ球菌もその1種類です。

2. 内臓脂肪の低減効果

ガセリ菌SP株の機能性として、当社では2000年頃から血清コレステロールや脂質代謝への影響に着目していました。その一環として2008年、ガセリ菌SP株摂取によるラットの内臓脂肪蓄積状況の変化を、九州大学と共同で調べました。ガセリ菌SP株摂取群と非摂取群を比較したところ、摂取群では内臓脂肪の脂肪細胞が縮小していることが認められました。

■ヒトにおける内臓脂肪低減効果

ラットの試験で好成績が得られたことを受け、次に行ったのがヒトでの試験です。肥満気味の健常成人男女87名を2グループに分け、ガセリ菌SP株を含む発酵乳と、含まない発酵乳を、それぞれ1日200gずつ12週間摂取してもらったところ、ガセリ菌SP株摂取群では、内臓脂肪、皮下脂肪が有意に減少しました(図2)。〔以上、文献2より〕

それまで、乳に含まれるペプチドや酵素、脂肪酸などに抗肥満効果があるという報告はありました。しかし、プロバイオティクス自体が内臓脂肪を減少させるという報告は、世界でも初めてでした。

■慢性炎症と脂肪細胞肥大化の抑制

なぜ、ガセリ菌SP株の摂取により内臓脂肪が減少したのでしょうか。そのメカニズムには、脂肪組織の炎症が関係することが推測されました。

肥満時の脂肪組織は炎症状態にあると考えられています。これまでに、脂肪を多く含む食餌(高脂肪食)の摂取と、体内の炎症状態を示す物質(炎症マーカー)の一種である、血中可溶性接着分子(sICAM-1)の上昇との間に関連があることが報告されています。そこで、ガセリ菌SP株の摂取が、高脂肪食により引き起こされるsICAM-1の濃度上昇と内臓脂肪にどのような影

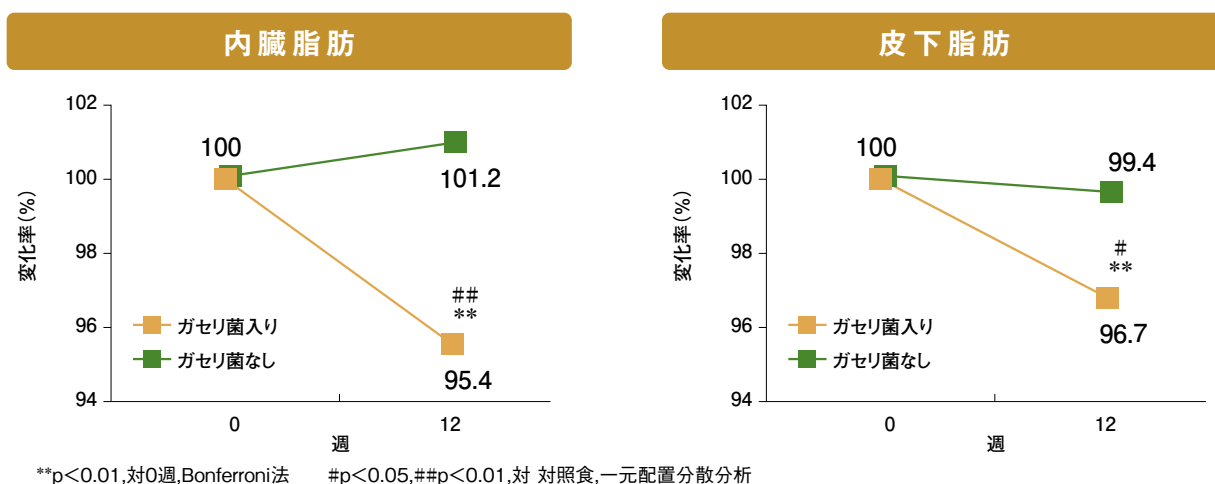


図2 ガセリ菌SP株摂取による内臓脂肪および皮下脂肪の変化

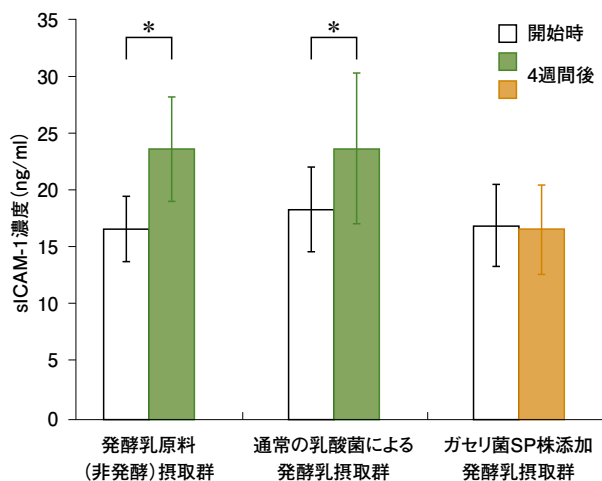


図3 ガセリ菌SP株による血中炎症マーカー (sICAM-1)濃度上昇抑制効果

響を及ぼすかを検討しました。

まず、ラットに与える餌として、①発酵乳原料 (非発酵)、②発酵乳原料を通常使用される乳酸菌 (サーモフィラス菌、ブルガリクス菌)で発酵させた発酵乳、③②にガセリ菌SP株を加えて発酵させた発酵乳の3種類を用意し、それぞれ高脂肪食に混合し、ラットに与えました。

4週間後に血中の炎症マーカー濃度を測定した結果、①および②の群では炎症マーカー濃度が有意に上昇しましたが、③の群では上昇せず、他の2群に比べて有意に低い結果となりました (図3)。また、同様に脂肪細胞面積も③の群では他の2群に比べて有意に小さいことが確認されました (図4)。

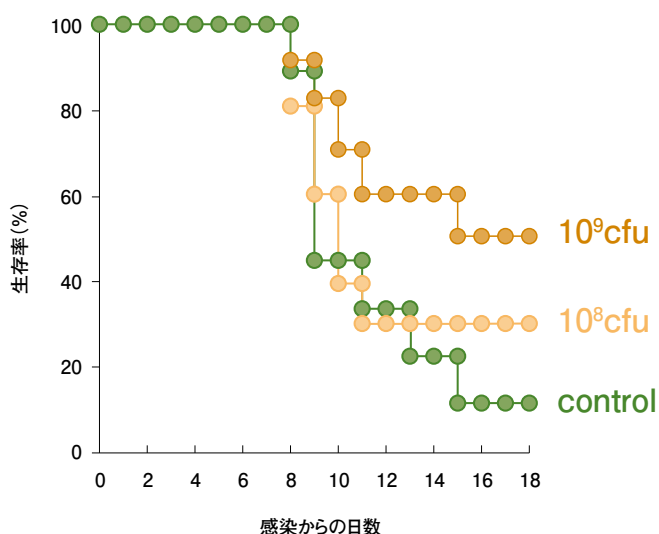


図5 A型インフルエンザウイルス感染マウスの生存率に対するガセリ菌SP株の効果

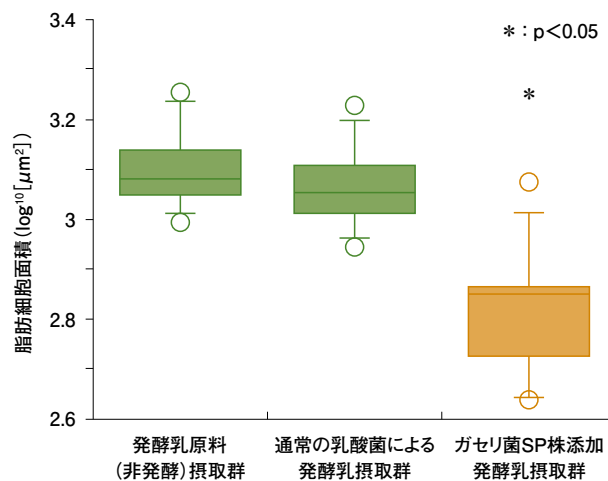


図4 ガセリ菌SP株による脂肪細胞面積低減効果

この試験から、ガセリ菌SP株摂取により、炎症マーカーであるsICAM-1濃度上昇および脂肪細胞の肥大化が抑制されることがわかりました。〔以上、文献3より〕

3. 感染予防効果

■インフルエンザウイルスに対する感染予防効果

2000年頃から、乳酸菌の免疫賦活作用が報告されるようになり、ガセリ菌SP株においても免疫機能を活性化して感染防御に働くというエビデンスが得られるようになりました。そこで北海道大学と共同で実施したのが、ガセリ菌SP株によるインフルエンザウイルスの感染予防効果に関する試験です。

試験は、ガセリ菌SP株を経口投与したマウスと、ガセリ菌SP株を投与しなかったマウスで行いました。ガセリ菌SP株投与群には事前に3週間、ガセリ菌SP株を摂取させ、両群にH1N1型インフルエンザウイルスを経鼻感染させて生存率を調べました。その結果、ガセリ菌SP株投与群では、

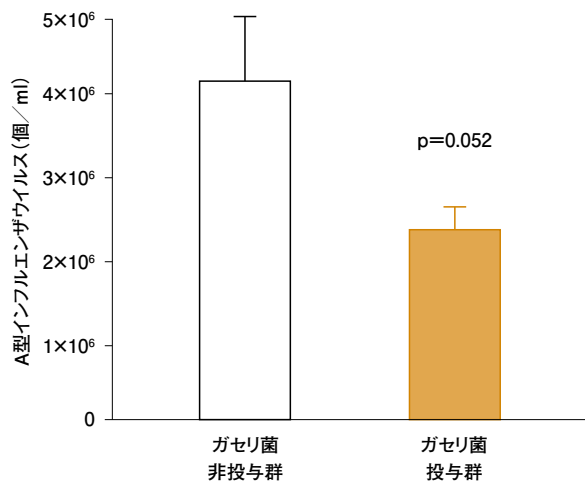


図6 A型インフルエンザウイルス感染マウスの肺におけるガセリ菌SP株のウイルス増殖抑制効果

非投与群に比べてウイルス感染後の生存率が有意に高く、ガセリ菌SP株の量に依存して生存率が向上しました(図5)。

また、感染後5日目に肺のウイルス量を調べると、ガセリ菌SP株投与群の方がウイルス量が少なかったことがわかりました(図6)。さらに、インフルエンザ感染マウスの肺における炎症の様子を調べたところ、ガセリ菌SP株投与群は炎症も抑制されていたのです(図7)。

以上の試験から、ガセリ菌SP株はインフルエンザウイルスの増殖を抑制し、また炎症を抑えることで、マウスの生存率を向上させていると考えられます。〔以上、文献4より〕

■歯周病に対する予防効果

歯周病は、歯ぐきや歯槽骨への細菌の感染によって炎症が引き起こされる病気です。当社は日本大学と共同で、歯周病菌に対するガセリ菌SP株の予防効果を検討しました。

ガセリ菌SP株を投与したマウスと、投与しなかったマウスに歯周病菌を感染させ、歯肉などの状況を観察しました。すると、ガセリ菌SP株投与群では、非投与群に比べて歯槽骨吸収^{*2}や歯肉組織における炎症が抑制されていました(図8)。

この試験により、ガセリ菌SP株投与による歯周病に対する抗炎症効果の可能性が示唆されました。〔以上、文献5より〕

^{*2}：歯槽骨吸収とは、歯周病などの細菌感染で誘発される炎症により、歯を支える歯槽骨が溶けてしまうこと。

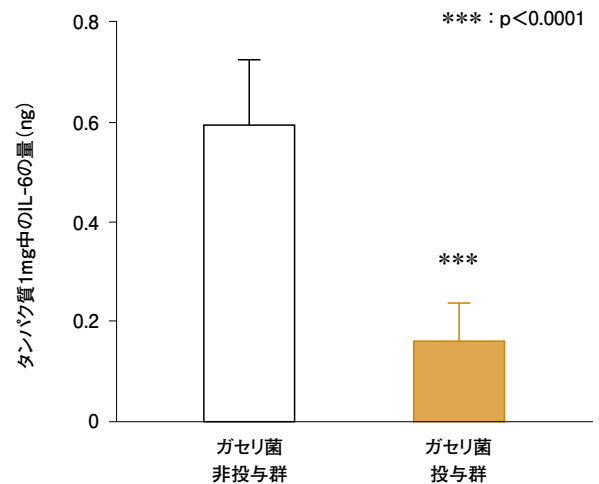


図7 A型インフルエンザウイルス感染マウスの肺におけるガセリ菌SP株の炎症抑制効果

4. 寿命延長効果

これまで当社が行ったいくつかのマウス試験から、ガセリ菌SP株にはマウスの寿命を延長させる効果が示唆されていました。そのメカニズムを解明するために、北海道大学と共同で、人間と多くの生物的特性(生殖系、神経系、筋肉系)を共有する線虫を使った試験を行いました。

ガセリ菌SP株を与えた群と、ガセリ菌SP株を含まない一般的な餌(大腸菌)を与えた群(対照群)による比較試験を複数回実施したところ、そのうちの代表的な試験では、ガセリ菌SP株投与群の平均生存日数が20.63日、対照群の平均生存日数は16.99日という結果を示しました(図9)。また、ガセリ菌SP株投与群では平均29%の寿命延長^{*3}を確認しました。

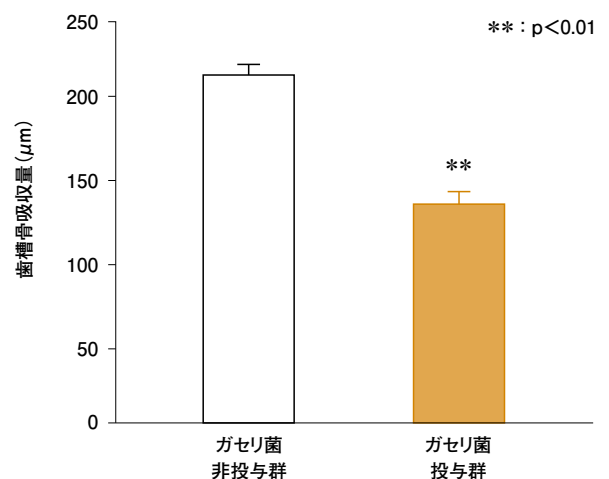


図8 ガセリ菌SP株による歯槽骨吸収抑制効果

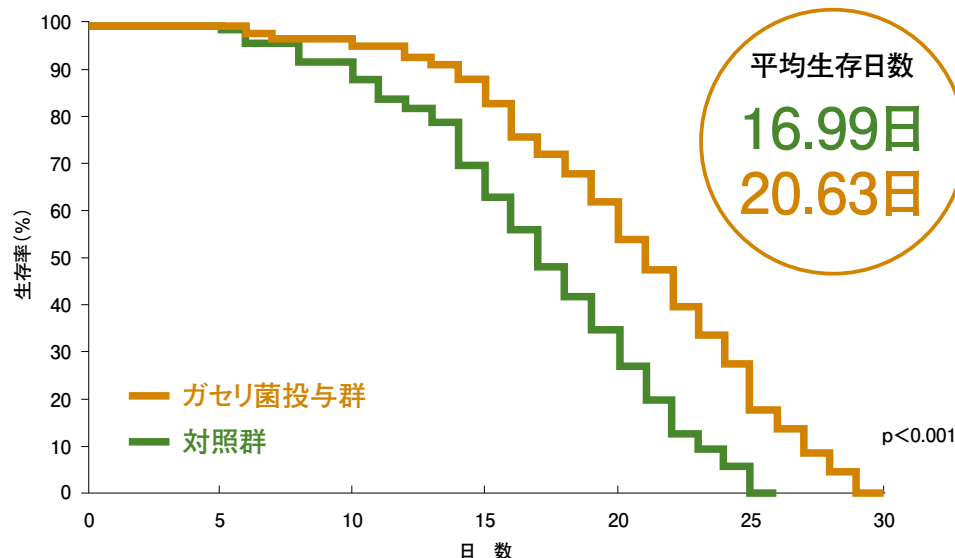


図9 ガセリ菌SP株投与による線虫の寿命延長効果

さらにガセリ菌SP株投与群では、酸素感受性に関連する遺伝子(*skn-1*、*pha-4*)の発現量の増加が見られました。これらの遺伝子は、寿命や様々な疾患に影響を与える活性酸素の消化能力に関連するとされており、その発現量増加が寿命延長に関与する可能性が示唆されました。〔以上、文献6より〕

*3: 線虫の寿命延長に関する実験は複数回実施しており、平均生存日数が29%延長したというのは、複数回実施した実験結果の平均です。

5. NK細胞活性増強効果／ストレス軽減効果

当社の発酵乳には、ガセリ菌SP株とビフィズス菌SP株の両方を含むものがあります。この発酵乳による保健効果を探るために、免疫およびストレスとの関連を検討しました。

試験は、北海道情報大学・健康情報科学研究センターの協力を得て、32歳から76歳までの健常者224名を対象に実施。ガセリ菌SP株とビフィズス菌SP株を含む発酵乳摂取群と、含まない発酵乳摂取群(プラセボ群)に分け、それぞれ1日100gずつ、12週間摂取してもらいました。

12週間の摂取試験の結果、免疫活性化の指標であるNK細胞活性については、ガセリ菌SP株+ビフィズス菌SP株摂取群は、プラセボ群に比べて有意に上昇しました(図10)。また、ストレスホルモンである副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の

血中濃度を調べたところ、ガセリ菌SP株+ビフィズス菌SP株摂取群は、プラセボ群に比べて有意に減少していました(図11)。

この試験結果から、ガセリ菌SP株とビフィズス菌SP株を含む発酵乳は、これらを含まない発酵乳に比べ、免疫系の活性化とストレスの軽減効果があることが示唆されました。〔以上、文献7より〕

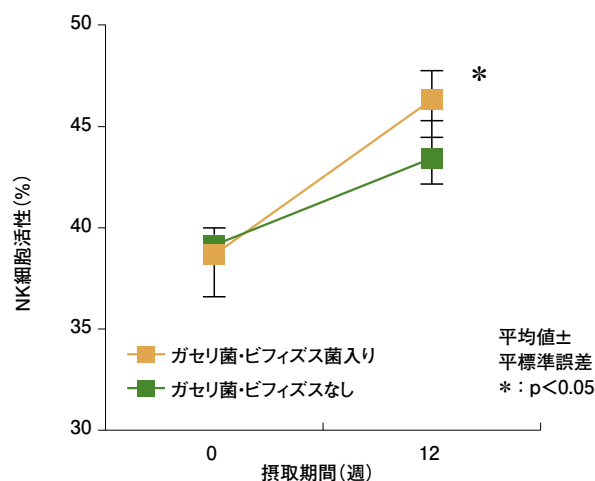


図10 ガセリ菌SP株+ビフィズス菌SP株入り発酵乳によるNK細胞活性増強効果

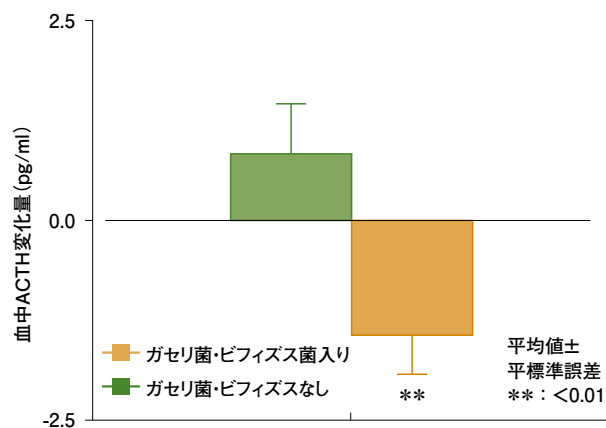


図11 ガセリ菌SP株+ビフィズス菌SP株入り発酵乳によるストレス軽減効果(血中ACTH低減効果)

今後の展望

これからもガセリ菌SP株を中心に、「内臓脂肪蓄積予防効果」と「免疫増強効果」両面に関する研究を進めていきたいと、今回お話をうかがった研究者の皆さんは話します。特にそのメカニズムを解明し、なおかつ、ヒトを使った試験で効果を明らかにすることが、今後の研究テーマとして重要だと強調します。

また、ミルクサイエンス研究所は、北海道大学遺伝子病制御研究所内に、寄附講座としてプロバ

イオティクス・免疫ロジー研究部門を開設し、特任教授の宮崎忠昭先生と共に、プロバイオティクスがもたらす疾病予防機能の評価や作用機序の解明に関する研究も、意欲的に進めています。

雪印メグミルクは、コーポレートスローガンとして「未来はミルクの中にある」を掲げています。乳酸菌研究をさらに深めることで、私たちの健康にさらに貢献してくれるに違いありません。

《今回の記事は、以下の文献を参考にまとめました》

- 1) Shigeru Fujiwara, et al. Establishment of Orally-administered *Lactobacillus gasseri* SBT2055SR in the Gastrointestinal Tract of Human and its influence on Intestinal Microflora and Metabolism. J. Appl. Microbiol., 90, 343-52 (2001)
- 2) Y. Kadooka, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. Eur. J. Clin. Nutr., 64, 636-643 (2010)
- 3) Y. Kadooka, et al. The probiotic *Lactobacillus gasseri* SBT2055SR inhibits enlargement of visceral adipocytes and upregulation of serum soluble adhesion molecule (sICAM-1) in rats. Int. Dairy J., 21, 9, 623-627 (2011)
- 4) Y. Nakayama et al. Oral administration of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 is effective for preventing influenza in mice. Sci. Rep., 4, doi : 10, 1038/ srep 04638 (2014)
- 5) 小林良喜ほか. Anti-inflammatory effect of Probiotic bacterium, *Lactobacillus gasseri* SBT2055 to periodontal disease. 日本食品免疫学会 (2012年10月)
- 6) 中川久子ほか. 乳酸菌*Lactobacillus gasseri* SBT2055による線虫の寿命延長とその作用機構. 日本基礎老化学会 (2013年6月)
- 7) J. Nishihira, et al. Elevation of natural killer cell activity and alleviation of mental stress by the consumption of yogurt containing *Lactobacillus gasseri* SBT2055 and *Bifidobacterium longum* SBT2928 in a double-blind, placebo-controlled clinical trial. J. Functional Foods (in press)

《取材・編集：(株)BBプロモーション 高林 昭浩》