

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	恵 megumi ガセリ菌 SP 株ヨーグルト 100g
機能性関与成分名	ガセリ菌 SP 株(<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055)
表示しようとする機能性	本品にはガセリ菌 SP 株が含まれるので、内臓脂肪を減らす機能があります。

2. 科学的根拠

【臨床試験及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

■最終製品を用いた臨床試験

（研究計画の事前登録）

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- （海外で実施する臨床試験の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき）WHO の臨床試験登録国際プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

（臨床試験の実施方法）

- 「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）の別添 2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
→別紙様式（V）-2 を添付

（臨床試験の結果）

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した形式で査読付き論文として公表されている論文を添付している^{注1}。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- （論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合）別紙様式（V）-3 で補足説明している。
- 掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

- （サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験で肯定的な結果が得られている。
- （その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験又は観察研究で肯定的な結果が得られている。
- 海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。
- （機能性関与成分に関する研究レビューの場合）当該研究レビューに係る成分と最終成分の同等性について考察されている。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書及び別紙様式（I）に報告している。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

- 当該論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- PRISMA 声明（2009 年）に準拠した形式で記載されている。
- （PRISMA 声明（2009 年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合）別紙様式（V）-3 で補足説明している。
- （検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合）別紙様式（V）-5 その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- （研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として）別紙様式（V）-9 その他の適切な様式を用いて記載している。
- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。
- 各論文の質評価が記載されている^{注2}。
- エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注2}。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。

- 研究レビューの方法や結果等について、
- 別紙様式（V）-4 を添付している。

別紙様式（V）-1

- データベース検索結果が記載されている^{注3}。
- 文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。
- 文献検索リストが記載されている^{注3}。
- 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。
- 参考文献リストが記載されている^{注3}。
- 各論文の質評価が記載されている^{注3}。
- エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。
- 全体サマリーが記載されている^{注3}。

- 各論文の質評価が記載されている^{注3}。
- エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

プロバイオティクス *Lactobacillus gasseri* SBT2055 を含有する発酵乳の摂取による 肥満者の内臓脂肪低減効果の検証

Visceral Fat-reducing Effect of Fermented Milk Containing the Probiotic *Lactobacillus gasseri* SBT2055

高野 義彦¹⁾ 小林 敏也¹⁾ 赤井 義仁²⁾
生山 健²⁾ 川崎 功博¹⁾ 土田 隆³⁾

ABSTRACT

Objective *Lactobacillus gasseri* (*L. gasseri*) SBT2055 inhibits dietary fat absorption in rats, and exerts preventive effects on abdominal adiposity in both rats and humans. We evaluated the effects of the *L. gasseri* SBT2055 on body fat accumulation in obese subjects.

Methods Volunteers ($n=101$; 54 male, 47 female; BMI of 25 to 30 kg/m²) were given 100 g of fermented milk containing *L. gasseri* SBT2055 (10⁷ cfu/g) or placebo daily for 12 weeks.

Results After 12 weeks, abdominal visceral fat area in the test sample group was significantly reduced compared with the placebo group.

Conclusions These results indicated that SBT2055-fermented milk reduces the abdominal adiposity including visceral fat. (Jpn Pharmacol Ther 2013; 41: 895-903)

KEY WORDS *Lactobacillus gasseri*, Fermented milk, Probiotics, Visceral fat area, Metabolic syndrome

はじめに

肥満の要因は、食事の洋風化、簡便化、外食・加工食品の増加による食生活の変化や身体活動(運動)の減少などライフスタイルの影響が大きい。2012年に公表された厚生労働省平成22年国民健康・栄養

調査によると、40歳から74歳では男性の2人に1人、女性の5人に1人が、メタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)が強く疑われる者またはその予備群であると報告されている¹⁾。また、肥満者の割合は、20歳以上で男性は30.4%、女性は21.1%であり、前年度の調査にくらべ男女ともに肥満者の割

¹⁾雪印メグミルク株式会社 ミルクサイエンス研究所 ²⁾雪印メグミルク株式会社 商品開発部 ³⁾よこはま土田メディカルクリニック

Yoshihiko Takano, Toshiya Kobayashi, and Yoshihiro Kawasaki: Milk Science Research Institute MEGMILK SNOW BRAND Co., Ltd.; Yoshikazu Akai and Ken Ikuyama: Product Research & Development Department. MEGMILK SNOW BRAND Co., Ltd.; Takashi Tsuchida: Yokohama Tsuchida Medical Clinic

合にほぼ変わりはないが、摂取した総エネルギーに対する脂質由来のエネルギーの割合である脂肪エネルギー比率は、20歳以上において望ましい摂取基準である30%を超過する者の割合が男性は20.7%、女性は28.5%であり、前年より増加傾向にある^{1,2)}。内臓脂肪の蓄積に、糖代謝異常や脂質代謝異常、高血圧などが加わることにより動脈硬化性疾患の発症リスクを増加させること³⁾から、肥満を解消することは現代社会において重要な課題である。このような背景から日常的にむりなく摂取でき、副作用を生じることなく内臓脂肪の低減、あるいは蓄積抑制に効果のある食品への関心が高まっており、米国やイランの研究では、牛乳や乳製品の摂取が多い場合に、メタボリックシンドロームのリスクが低下することが示されている^{4,5)}。しかしながら、日本人においては牛乳や乳製品の摂取が少ないこと⁶⁾から、牛乳や乳製品の摂取に加えてプロバイオティクス菌を使用した発酵乳製品の摂取による効果がより期待される。

ヒト腸内には、さまざまな腸内細菌が生息しており、その数は糞便1グラム中100兆個に達することが知られている⁷⁾。この腸内細菌がなす菌叢がヒトの健康状態に影響を及ぼすことから、腸内細菌叢を改善することが、生活習慣病の予防、改善に有効であることが示唆されている⁸⁾。

われわれは、ヒト腸管由来の乳酸菌である *Lactobacillus gasseri* SBT2055 を見だし、腸内細菌叢への影響を調べてきた⁹⁾。その結果、*L. gasseri* SBT2055 が、ヒトの腸内に定着し、腸内細菌叢を改善することにより、腸内環境を改善することを明らかにした^{10,11)}。また一方で、*L. gasseri* SBT2055 が、ラットの臓脂肪細胞の肥大化を抑制することや、胸管から回収したリンパ液中の脂質量を低下させることを明らかにした^{12~14)}。さらにわれわれは、*L. gasseri* SBT2055 を含有する発酵乳を、肥満傾向の成人に1日100gを2回摂取した際に、腹部の脂肪が低減することを見だし、報告してきた^{15,16)}。以上から、内臓脂肪を含めた腹部脂肪を低減するためには、継続的に *L. gasseri* SBT2055 を含有する発酵乳を摂取することが望ましい。

本研究では、消費者が容易に継続的に摂取できる、*L. gasseri* SBT2055 を含有する発酵乳100gを1日

1回摂取する形態においても、前報同様に腹部脂肪の低減に効果を発揮することを調べるため、肥満傾向を有する健康成人を対象とした二重盲検無作為化並行群間比較試験により、*L. gasseri* SBT2055 を含有する発酵乳摂取試験を行い、当該発酵乳の内臓脂肪への影響を検討した。

I 対象と方法

1 被験者

被験者は、年齢が20歳以上65歳未満の男女で、BMI値が25 kg/m²以上30 kg/m²未満かつ内臓脂肪面積が80 cm²以上であり、以下の基準を満たしているものを対象とした。

- ・投薬治療を受けていない。
 - ・重篤な肝障害、腎・心疾患、臓器障害、糖尿病、食物アレルギー疾患、その他重篤な疾患に罹患していない。
 - ・血中の中性脂肪、LDLコレステロール、空腹時血糖、ヘモグロビンA1c (HbA1c)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP) の各値が「人間ドック検診成績判定および事後指導に関するガイドライン」においてA~C判定である。
 - ・通常の飲酒量が1日あたりビール換算で500 mL (アルコール換算量で25 mL) 以下である。
 - ・喫煙本数が1日あたり平均20本以下である。
 - ・試験期間中に試験食品以外の乳酸食品の摂取を控えることが可能である。
 - ・試験に影響を及ぼす医薬品 (乳酸菌製剤・抗生物質など)、特定保健用食品サプリメント、ダイエット食品を利用していない。
- さらに、試験責任医師が被験者として不適当と判断した者は対象から除外した。

本試験は、よこはま土田メディカルクリニック臨床試験審査委員会の承認を得たうえで実施した。被験者に対しては、ヘルシンキ宣言の精神に則り試験の目的、内容、方法などを十分に説明し、書面による同意を得た。

本試験に関する業務は(株)エスカルラボラトリーズに委託し、試験はよこはま土田メディカルクリニック

ク、上尾甦生病院，亀戸南口クリニック，東川口病院，みずの内科クリニック，ゆきクリニックの6つの医療機関にて実施した。

2 試験食品

被験食品は，8.9%脱脂乳や香料，寒天，ゼロカロリーの合成甘味料であるスクラロースを配合した混合液に，*Lactobacillus delbrueckii spp. bulgaricus*，*Streptococcus thermophilus* をスターターとして接種し，40℃にて3.5～4時間，発酵させた発酵乳ベースに *L. gasseri* SBT2055 を含有させ調製した。対照食品（プラセボ）は発酵乳ベースを用いた。被験食品中の *L. gasseri* SBT2055 は，すべての被験食品において， 10^7 cfu/g オーダー含有していた。被験食品および対照食品 100 g あたりの栄養成分は，エネルギー（35 kcal），蛋白質（3.7 g），脂質（0.1 g），炭水化物（4.9 g），ナトリウム（40 mg），カルシウム（120 mg）であった。

3 試験スケジュールと摂取方法

本試験のデザインは，有効成分を含む被験食品とプラセボを用いた二重盲検無作為化並行群間比較試験を用いた（図1）。試験期間は，摂取前観察期間を4週間，摂取期間を12週間，摂取後の後観察期間を4週間の全試験期間20週間とした。摂取方法は，摂取12週間中，試験食を1日1個（100 g）摂取させた。摂取時間帯は朝・昼・晩のいずれでも可とし，食前，または食後に1個全量を摂取させた。検査前日は21時まで夕食を済ませ，検査当日は起床時から検査終了まで，適量の水以外の飲食を禁止した。

4 検査項目

1) 腹部の各脂肪面積

内臓脂肪面積，皮下脂肪面積，および全脂肪面積の測定は，0週目，8週目，12週目にL4/L5椎間板横断部のCT断層撮影により行った。CT断層撮影時のX線条件は，管電圧120 kVp，mAs値240 mAsCTで行い，画像データの処理はウィンドウレベル0，ウィンドウ幅1000にて行った。画像からの脂肪面積計測は，Tokunagaらの方法¹⁷⁾に従い開発された内臓脂肪計測ソフトFat Scan プレミアム（㈱東日本技術研究所）を用い，得られた画像から各脂肪面積を求めた。

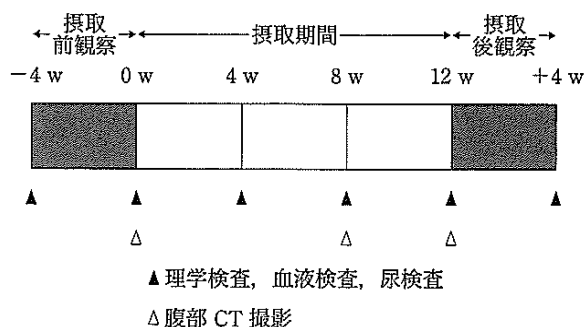


図1 試験スケジュール

2) 理学検査

身体計測としては，身長，体重，BMI，体脂肪率，ウエスト周囲径，ヒップ周囲径，ウエストヒップ比，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温を測定した。体脂肪率の測定は体組成計インナースキャン50（㈱タニタ）を用いた。ウエスト周囲径およびヒップ周囲径は，立位，素足の状態で臍部位置胴囲および臀部中心点周囲を測定した。

3) 血液検査および尿検査

血液検査項目は，トリグリセロール（TG），総コレステロール（T-cho），LDLコレステロール（LDL-cho），HDLコレステロール（HDL-cho），遊離脂肪酸（NEFA），アセト酢酸，3-ヒドロキシ酪酸，総ケトン体，リポ蛋白(a)（Lp(a)），グルコース，ヘモグロビンA1c（HbA1c），インスリン，AST，ALT， γ -GTP，アルカリフォスファターゼ（ALP），乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH），総蛋白（TP），アルブミン（Alb），尿酸（UA），尿酸窒素（BUN），クレアチニン（Cre），ナトリウム（Na），クロール（Cl），カリウム（K），カルシウム（Ca），無機リン（IP），マグネシウム（Mg），鉄（Fe），白血球数（WBC），赤血球数（RBC），ヘモグロビン（Hb），ヘマトクリット値（Ht），および血小板数（PLT）を測定した。

尿検査項目としては，尿糖定性，尿蛋白定性，尿ウロビリノーゲン定性，尿ケトン体定性，および沈渣（蛋白陽性の場合）を測定した。

血液検査および尿検査は㈱エスアールエル（東京都新宿区）に委託した。

4) 診察・問診

診察・問診は，すべての検査時に実施し，医師が生活日誌や食事記録の内容を確認し，試験期間中の

表 1 被験者背景

項目	単位	被験食品	プラセボ
被験者数	(人)	52	49
男女構成	(人)	男性: 27, 女性: 25	男性: 27, 女性: 22
年齢	(歳)	47.5±8.9	48.8±7.9
身長	(cm)	165.37±9.49	164.86±8.86
体重	(kg)	75.85±10.65	75.28±10.42
BMI	(kg/m ²)	27.65±2.16	27.60±2.08
ウエスト周囲径	(cm)	93.47±6.30	94.82±6.19
内臓脂肪面積	(cm ²)	113.02±27.97	112.06±25.97

数値は平均値±標準偏差

運動習慣の変化および食事習慣の変化が認められた場合、ケースカード(症例報告書)に記載するとともに、必要に応じて適切な処置を行った。

5) 統計解析

データは平均値±標準偏差で示した。腹部脂肪面積項目, 理学検査項目, 血液検査項目は, すべて2元配置反復測定分散分析を実施し, 交互作用を検定した。群間差の検定には, 対応のないt検定を実施し, 群内変動の検定には, 1元配置反復測定分散分析を行い, 各摂取期間の多重比較にBonferroniを適用して検定した。沈渣を除く尿検査項目は, 群間差の検定にMann-WhitneyのU検定, 群内変動の検定にWilcoxonの符号付き順位検定を実施した。すべての統計解析はSPSS Statistics 20.0(日本IBM(株))を用いて行い, 有意水準は両側5%とした。

II 結 果

1 被 験 者

対象者基準, 除外基準に基づき被験者108名(被験食品群54名, プラセボ群54名)を選択し試験を開始した。そのうち, 試験期間中に3名が被験者都合により中途脱落した。試験食の摂取を完了した被験者は105名(被験食品群53名, プラセボ群52名)であった。有効解析対象者は, 試験食の摂取を完了した105名から, データの欠損および後観察時にウイルス性B型肝炎を発症した1名を含む4名を除いた101名(被験食品群52名, プラセボ群49名)とした。有効解析対象者の被験者背景を表1に示す。

2 腹部脂肪面積

試験期間中の内臓脂肪面積, 皮下脂肪面積, およ

び全脂肪面積の推移を表2に示す。

摂取開始時(0週目)の内臓脂肪面積, 皮下脂肪面積, および全脂肪面積値に群間に有意な差は認められなかった。

内臓脂肪面積では交互作用が認められ, 摂取開始時(0週目)と比較して, 被験食品群は摂取8週目, 12週目において有意に低下したが, プラセボ群では変化は認められなかった。また, 0週目から8週目, 12週目までの変化量では, ともに群間に有意な差が認められた。

皮下脂肪面積では, 摂取開始時(0週目)と比較して, 被験食品群, プラセボ群のいずれも摂取8週目, 12週目に有意な差は認められなかった。また, 0週目から8週目, 12週目までの変化量のいずれも群間に有意な差は認められなかった。

全脂肪面積では, 摂取開始時(0週目)と比較して, 被験食品群では摂取8週目では有意な低値を示したが, 傾向ありと認められた($P<0.1$)。プラセボ群では変化は認められなかった。また, 0週目から8週目, 12週目までの変化量は, いずれも群間に有意な差は認められなかった。

3 理学検査

体重, BMI, 体脂肪率, ウエスト周囲径, ヒップ周囲径, ウェストヒップ値, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数を表3に示す。

体脂肪率を除くいずれの項目も, 摂取開始時(0週目)と比較して, 被験食品群, プラセボ群とも摂取8週目, 12週目において有意な差は認められなかった。また, 0週目から8週目, 12週目までの変化量はいずれも群間に有意な差は認められなかった。

表 2 腹部脂肪面積の推移

項目	単位	値	群	摂取期間			交互作用
				0 w	8 w	12 w	
内臓脂肪面積 (cm ²)	実測値	被験食品 プラセボ	113.02±27.97	107.62±31.07*	107.08±32.87*	†	
			112.06±25.97	113.22±28.78	112.86±23.54		
	変化量	被験食品 プラセボ	—	-5.4±13.63#	-5.93±15.52#		
			—	1.16±15.84	0.80±14.21		
皮下脂肪面積 (cm ²)	実測値	被験食品 プラセボ	252.70±71.97	249.68±75.54	249.07±76.61		
			253.39±82.18	251.83±78.81	252.14±78.05		
	変化量	被験食品 プラセボ	—	-3.02±14.46	-3.64±18.16		
			—	-1.56±11.03	-1.25±15.96		
全脂肪面積 (cm ²)	実測値	被験食品 プラセボ	365.72±74.43	357.30±80.25*	356.15±81.20 ⁺		
			365.45±85.25	365.05±80.34	365.00±82.16		
	変化量	被験食品 プラセボ	—	-8.42±23.65	-9.57±28.76		
			—	-0.40±21.68	-0.45±23.64		

数値は平均値±標準偏差

⁺P<0.1 0 w と比較して傾向あり *P<0.05 0 w と比較して有意差あり

#P<0.05 プラセボ群と比較して有意差あり †P<0.05 交互作用あり

被験食品群: 52 名, プラセボ群: 49 名

表 3 理学検査値の推移

項目	単位	群	摂取期間				摂取後観察
			0 w	4 w	8 w	12 w	
体重 (kg)		被験食品 プラセボ	75.9±10.6	75.8±10.6	75.9±10.7	76.0±10.8	76.3±10.9
			75.3±10.4	75.1±10.3	75.2±10.2	75.2±10.1	75.6±10.4
BMI (kg/m ²)		被験食品 プラセボ	27.7±2.2	27.6±2.2	27.7±2.2	27.7±2.3	27.8±2.3
			27.6±2.1	27.5±2.0	27.6±2.0	27.6±2.0	27.7±2.0
体脂肪率 (%)		被験食品 プラセボ	32.1±8.0	32.3±8.0	32.7±7.9**	32.8±7.9**	33.2±7.9**
			31.6±7.3	31.6±7.3	32.4±7.5**	32.5±7.4**	32.8±7.2**
ウエスト周囲径 (cm)		被験食品 プラセボ	93.5±6.3	93.1±6.1	93.4±5.8	93.3±6.0	93.2±6.5
			94.8±6.2	94.8±5.8	94.5±5.9	94.2±6.0	94.5±5.8
ヒップ周囲径 (cm)		被験食品 プラセボ	101.4±4.9	101.2±5.0	101.0±4.9	101.0±4.9	101.1±4.8
			101.5±4.7	101.4±4.5	101.3±4.5	101.3±4.7	101.5±4.4
ウエストヒップ比		被験食品 プラセボ	0.921±0.043	0.919±0.043	0.925±0.041	0.924±0.043	0.921±0.046
			0.935±0.038	0.936±0.038	0.932±0.039	0.930±0.037	0.931±0.036
収縮期血圧 (mmHg)		被験食品 プラセボ	124±10	125±11	125±10	125±9	126±11
			124±12	123±10	126±11	123±10	127±10
拡張期血圧 (mmHg)		被験食品 プラセボ	77±10	78±9	78±9	78±9	78±8
			77±10	77±10	81±10	77±10	78±10
脈拍数 (回/分)		被験食品 プラセボ	72±8	72±9	71±9	71±8	71±9
			70±8	70±8	68±7	70±9	69±8

数値は平均値±標準偏差

**P<0.01 0 w と比較して有意差あり

被験食品群: 52 名, プラセボ群: 49 名

(data not shown)。体脂肪率では、摂取開始時 (0 週目) と比較して、被験食品群、プラセボ群いずれも摂取 8 週目、12 週目、および摂取後観察において有意な差が認められた。また、0 週目から 8 週目、12 週目までの変化量は、いずれも群間に有意な差は認

められなかった (data not shown)。

4 血液検査および尿検査

血液検査項目の推移を表 4-1~3 に示した。

被験食品群では、摂取開始時 (0 週目) と比較して、HDL-cho の摂取後観察、HbA1c、Cre、Cl の摂

表 4-1 血液検査値の推移

項目	単位	群	摂取期間				
			0 w	4 w	8 w	12 w	摂取後観察
TG	(mg/dL)	被験食品	122.6±56.2	124.4±67.3	121.5±64.7	121.0±63.8	117.4±67.0
		プラセボ	112.6±38.0	114.8±47.6	114.6±45.5	117.1±51.3	106.8±51.0
T-Cho	(mg/dL)	被験食品	200.6±29.0	202.8±31.1	206.1±29.6	202.2±27.2	206.2±29.8
		プラセボ	201.4±34.2	200.1±36.6	201.7±35.7	203.2±34.5	202.3±32.0
LDL-Cho	(mg/dL)	被験食品	125.8±25.8	126.5±27.5	129.8±24.4	125.8±22.4	130.1±25.6
		プラセボ	130.1±28.3	127.4±30.1	126.9±29.2	128.3±28.0	129.2±26.8
HDL-Cho	(mg/dL)	被験食品	52.6±10.9	53.0±11.3	54.2±9.7	54.6±11.5	56.3±11.5**
		プラセボ	51.5±10.2	51.3±10.9	53.3±10.5	53.4±11.7	54.4±12.7
NEFA	(μEq/L)	被験食品	515.4±180.6	484.2±178.9	458.7±175.5	505.8±212.9	483.0±204.7
		プラセボ	496.6±183.0	482.0±187.3	470.2±212.0	443.0±183.7	454.6±188.8
アセト酢酸	(μmol/L)	被験食品	22.6±25.3	24.3±27.7	27.9±31.9	29.1±32.2*	23.7±19.4
		プラセボ	23.6±21.6	23.0±16.3	22.7±16.8	19.4±11.2	24.6±21.6
3-ヒドロキシ酪酸	(μmol/L)	被験食品	51.9±61.4	58.6±84.4	62.2±88.7	63.5±72.5	53.6±50.9
		プラセボ	55.2±45.9	51.7±40.8	54.3±58.5	42.5±35.5	55.7±56.2
総ケトン体	(μmol/L)	被験食品	74.5±86.0	83.0±111.6	90.1±119.9	92.6±103.9	77.3±69.8
		プラセボ	78.9±65.6	74.8±55.5	77.0±74.5	62.0±45.9	80.3±77.1
Lp (a)	(mg/dL)	被験食品	13.1±11.8	13.1±13.6	13.8±13.6	14.2±13.2	13.0±13.0
		プラセボ	13.5±13.2	13.3±13.7	13.7±13.9	15.5±13.2**	13.3±12.9
グルコース	(mg/dL)	被験食品	91.3±9.0	90.7±9.7	93.7±12.1	90.7±9.5	92.8±12.7
		プラセボ	91.1±7.8	91.3±7.1	91.4±7.8	90.9±7.3	92.3±8.2
HbA1c	(%)	被験食品	5.0±0.3	4.9±0.3	4.9±0.3	4.9±0.3**	4.9±0.4
		プラセボ	5.0±0.3	4.9±0.3	4.9±0.4	4.9±0.4	4.9±0.4
インスリン	(μIU/mL)	被験食品	7.5±3.1	7.3±3.0	9.0±9.1	7.2±2.7	7.6±3.5
		プラセボ	7.2±2.5	7.7±3.3	7.6±2.9	7.9±2.9	8.3±3.9

数値は平均値±標準偏差 *P<0.05 0 w と比較して有意差あり **P<0.01 0 w と比較して有意差あり
*P<0.05 プラセボ群と比較して有意差あり 被験食品群：52名, プラセボ群：49名

表 4-2 血液検査値の推移

項目	単位	群	摂取期間				
			0 w	4 w	8 w	12 w	摂取後観察
AST	(U/L)	被験食品	21±5	21±6	22±5	22±6	22±8
		プラセボ	22±7	22±8	23±10	22±8	23±8
ALT	(U/L)	被験食品	24±11	25±12	25±12	26±13	26±12
		プラセボ	25±13	27±17	28±20	27±15	28±16
γ-GTP	(U/L)	被験食品	33±20	33±22	33±22	32±20	33±23
		プラセボ	34±18	33±18	36±23	35±18	37±27
ALP	(U/L)	被験食品	219±68	221±69	225±71	220±67	218±63
		プラセボ	215±54	220±59	222±62	223±61	224±57
LDH	(U/L)	被験食品	188±31	179±29*	176±25**	178±30	184±33
		プラセボ	188±31	181±33*	179±30**	182±33	184±29
TP	(g/dL)	被験食品	7.4±0.4	7.4±0.4	7.5±0.4	7.5±0.4	7.5±0.4
		プラセボ	7.3±0.4	7.3±0.3	7.4±0.3	7.5±0.3**	7.4±0.4
Alb	(g/dL)	被験食品	4.5±0.3	4.5±0.3	4.5±0.3	4.6±0.3	4.5±0.3
		プラセボ	4.4±0.3	4.4±0.2	4.5±0.3	4.5±0.3**	4.5±0.3
UA	(mg/dL)	被験食品	5.8±1.1	5.8±1.2	5.8±1.3	5.8±1.2	5.8±1.3
		プラセボ	5.7±1.2	5.6±1.1	5.6±1.3	5.7±1.3	5.5±1.2
BUN	(mg/dL)	被験食品	13.3±3.0	13.3±3.1	13.7±2.8	13.8±3.4	13.8±3.3
		プラセボ	14.0±3.0	13.4±2.8	13.6±2.9	13.8±3.3	13.7±3.2
Cre	(mg/dL)	被験食品	0.74±0.15	0.75±0.15	0.75±0.15	0.78±0.14**	0.76±0.15
		プラセボ	0.73±0.17	0.73±0.16	0.72±0.17	0.76±0.18*	0.75±0.18

数値は平均値±標準偏差 *P<0.05 0 w と比較して有意差あり **P<0.01 0 w と比較して有意差あり
被験食品群：52名, プラセボ群：49名

表 4-3 血液検査値の推移

項目	単位	群	摂取期間				摂取後観察
			0 w	4 w	8 w	12 w	
Na	(mEq/L)	被験食品	141.3±1.4	141.4±1.4	140.7±1.4	141.2±1.5	141.3±1.8
		プラセボ	141.3±2.0	141.1±1.7	140.9±1.6	141.2±1.5	141.4±1.9
Cl	(mEq/L)	被験食品	105.2±1.9	104.9±1.5	104.3±1.9	104.4±1.8*	104.5±1.7
		プラセボ	105.7±2.0	105.5±2.0	104.4±2.1**	104.6±1.8*	104.9±2.1
K	(mEq/L)	被験食品	4.1±0.3	4.2±0.3*	4.2±0.3**	4.3±0.4**	4.2±0.3**
		プラセボ	4.1±0.3	4.2±0.3*	4.2±0.4*	4.3±0.3**	4.3±0.3**
Ca	(mg/dL)	被験食品	9.4±0.3	9.4±0.3	9.5±0.4	9.4±0.4	9.4±0.3
		プラセボ	9.3±0.3	9.4±0.3	9.4±0.2	9.4±0.3*	9.4±0.3
IP	(mg/dL)	被験食品	3.4±0.5	3.4±0.4	3.4±0.4	3.5±0.4	3.5±0.5
		プラセボ	3.4±0.4	3.5±0.4	3.5±0.4	3.5±0.4	3.4±0.4
Mg	(mg/dL)	被験食品	2.3±0.2	2.3±0.2	2.3±0.1	2.3±0.2	2.3±0.2
		プラセボ	2.3±0.2	2.3±0.1	2.3±0.2	2.3±0.1	2.3±0.1
Fe	(μg/dL)	被験食品	105±38	106±40	96±37	104±40	106±41
		プラセボ	111±47	109±45	108±40	113±41	103±38
WBC	(/μL)	被験食品	5677±1511	5844±1580	5775±1532	5783±1450	5917±1535
		プラセボ	5769±1522	5894±1626	5961±1455	5878±1441	5774±1537
RBC	(×10 ⁴ /μL)	被験食品	473±38	477±37	479±39	479±39	477±38
		プラセボ	465±34	472±36	479±38**	478±37**	477±35**
Hb	(g/dL)	被験食品	14.1±1.5	14.1±1.5	14.2±1.5	14.2±1.4	14.2±1.6
		プラセボ	14.1±1.3	14.3±1.5	14.5±1.4**	14.5±1.5*	14.5±1.4**
Ht	(%)	被験食品	42.8±3.7	43.0±3.6	43.5±3.7	43.7±3.7**	43.7±3.8**
		プラセボ	42.7±3.3	43.3±3.7	44.1±3.6**	44.2±3.7**	44.2±3.6**
PLT	(×10 ⁴ /μL)	被験食品	26.7±5.0	27.0±5.1	26.5±5.0	26.8±5.3	27.1±4.8
		プラセボ	25.8±5.6	26.5±6.0	26.2±5.7	26.5±5.8	26.6±6.2

数値は平均値±標準偏差 *P<0.05 0 w と比較して有意差あり **P<0.01 0 w と比較して有意差あり
 被験食品群：52名，プラセボ群：49名

取 12 週目，LDH の摂取 4 週目，8 週目，K の摂取 4 週目，8 週目，12 週目，摂取後観察，および Ht の摂取 12 週目，摂取後観察にて有意な差が認められた。また，プラセボ群では，摂取開始時 (0 週目) と比較して，Lp(a)，TP，Alb，Cre，Ca の摂取 12 週目，LDH の摂取 4 週目，8 週目，Cl の摂取 8 週目，12 週目，K の摂取 4 週目，8 週目，12 週目，摂取後観察，および RBC，Hb，Ht の摂取 8 週目，12 週目，摂取後観察にて有意な差が認められた。

アセト酢酸は，摂取 12 週目において，群間に有意差が認められた。

以上のような変動はあったものの，臨床上問題となる大きな変化は認められなかった。

尿検査項目では，尿糖定性，尿蛋白定性，尿ウロビリノーゲン定性，尿ケトン体定性，および沈渣に，臨床上問題となる変化は認められなかった (data not shown)。

5 有害事象

試験期間中，被験食品群では 7 例 9 件，プラセボ

群では 4 例 8 件の頭痛，嘔吐，下痢などの有害事象が認められたが，いずれも一過的事象であり，試験食品の摂取との因果関係はないと判断された。また，血液検査において，プラセボ群の摂取後観察検査で 1 例の肝機能数値の異常変動がみられたが，摂取後観察検査前に巻き爪治療薬を服用したためであることから，プラセボ食品との因果関係はないと判断された。

III 考 察

2000 年の日本肥満学会による「新しい肥満の判定と肥満症の診断基準」の発表以来，疾患としての肥満症が認識されるようになった。肥満とは，脂肪組織が過剰に蓄積した状態で，BMI が 25 kg/m²以上のものと日本肥満学会で定義されている¹⁸⁾。さらに，健康障害がなくても CT 解析によって内臓脂肪面積が 100 cm²以上あり，内臓脂肪型肥満とされる場合や，健康障害を有し，BMI が 35 kg/m²以上 (内臓脂

肪面積が 100 cm²以上を含む)で高度肥満とされる場合、肥満症と診断される¹⁸⁾。また、肥満、とくに内臓脂肪の過剰蓄積は心血管疾患の独立した危険因子と考えられ、脂質異常症、耐糖能異常、高血圧などを介して間接的に、あるいはアディポサイトカインの作用などにより直接的に動脈硬化を促進すると日本動脈硬化学会では位置づけている¹⁹⁾。このように肥満と疾患の関連に注目が集まっていくなか、2005年にメタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)の定義と診断基準が確立し、2008年には特定健康診査(メタボ健診)も始まっている。

このメタボリックシンドロームの概念は、近年あらゆる層の人々に定着しつつあり、平成24年度のネット調査(対象者726名)²⁰⁾によれば、メタボリックシンドロームを改善するような健康食品への関心が依然非常に高いことがうかがえるが、その効果を有する食品として発酵乳や乳酸菌が消費者に認識されているかは判断できない。しかし、最近の報告では、ヨーグルト摂取が脂肪酸代謝に関わる核内転写因子であるPPAR α やPPAR γ の活性を増加することや²¹⁾、韓国の19歳以上の成人を対象にした調査において、牛乳やヨーグルトを多く消費するカテゴリーは、消費の少ないカテゴリーと比較してメタボリックシンドロームのリスクが低くなる結果が得られていること²²⁾などから、発酵乳や乳酸菌が抗メタボリックシンドローム効果を有することが十分期待される。

本試験では、*L. gasseri* SBT2055を含有する発酵乳食品100gを1日1回、12週間摂取させた際の内臓脂肪に及ぼす影響を検討したところ、試験食品群において内臓脂肪面積の有意な低減が認められた。プラセボ群では変化が認められなかったことから、この効果は、*L. gasseri* SBT2055によるものであることが明らかとなった。また、全脂肪面積も、試験食品群で摂取後8週目で有意に低下したことや、摂取後12週目でも低下傾向が認められたこと、プラセボ群では変化が認められなかったことから、*L. gasseri* SBT2055による全脂肪面積低減の傾向が示された。

われわれは、*L. gasseri* SBT2055を含有する発酵乳摂取による整腸効果について、*L. gasseri* SBT2055を $1-1.5 \times 10^6$ cfu/g含有した発酵乳を1日1回100g、10日間摂取させたことにより、腸内の乳酸

菌が増加し、便通が改善されたことを以前報告した¹⁰⁾。また、*L. gasseri* SBT2055を含有する発酵乳を、肥満傾向の成人に1日100gを2回摂取した際に、腹部の内臓脂肪および皮下脂肪が低減することも報告してきた^{14,15)}。本試験において*L. gasseri* SBT2055を 10^7 cfu/gオーダー含有する発酵乳100gを1日1回摂取させた場合でも、十分に腸内環境は改善され、排便の促進から脂質の吸収低下および脂質の排出量増加、脂肪細胞の肥大化抑制となり、内臓脂肪低減につながった可能性がある。

また、本試験において、血液検査項目のアセト酢酸値が増加し、被験食品とプラセボとの群間で有意差が認められたことは、*L. gasseri* SBT2055により脂肪酸の β 酸化が促進され、脂肪蓄積が抑制されたとも考えられる。

一方、腹部脂肪面積以外の項目では、体重、BMI、ウェスト周囲径、ヒップ周囲径など、被験食品の摂取による影響は認められなかった。また、体脂肪率については、被験食品群、プラセボ群ともに0週目からの増加が認められた。体脂肪率は、腹部脂肪や内臓脂肪との相関性が低いとの報告や²³⁾、摂取カルシウム量が多いと体脂肪率が有意に低下するとの報告などから²⁴⁾、本試験においては、内臓脂肪面積と体脂肪率とが異なる結果となったと思われることや、試験食品以外の乳製品摂取の制限により摂取カルシウム量が低くなったことから、体脂肪率が増加したとも考えられる。

安全性については、いくつかの血液検査項目で摂取開始時(0週目)と比較し有意な変動が、被験食品群、プラセボ群ともに認められたが、いずれの項目も基準値以内の変動であり、临床上、問題となる大きな変化は認められなかった。また、尿検査項目でも明確な変化は認められなかった。有害事象には重篤な事例はなく、被験食品を継続して摂取しても安全上、問題はないと考えられる。

結 論

肥満傾向を有する被験者において、*L. gasseri* SBT2055を 10^7 cfu/gオーダー含有する発酵乳100gを1日1回、12週間摂取したことにより、プラセボ摂取群と比較して内臓脂肪面積が有意に低下し

た。また、全脂肪面積についても、*L. gasseri* SBT2055 を 10^7 cfu/g オーダー含有する発酵乳を 8 週間摂取した場合、0 週目と比較して有意な低値を示した。以上より、発酵乳として摂取した *L. gasseri* SBT2055 が、肥満傾向を示す人に対して体脂肪低減効果を有することが示唆された。

文 献

- 1) 厚生労働省. 平成 22 年国民健康・栄養調査報告. 2012 ; p.39-43.
- 2) 厚生労働省. 平成 21 年国民健康・栄養調査報告. 2011 ; p.46.
- 3) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準. 2010 ; p.79-80.
- 4) Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. woman. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2926-32.
- 5) Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi F. Dairy consumption is inversely associated with the prevalence of the metabolic syndrome in Tehranian adults. *Am J Clin Nutr* 2005 ; 82 : 523-30.
- 6) 社団法人日本酪農乳業協会. 牛乳・乳製品の消費動向に関する調査. 2005.
- 7) Moore WEC, Holdman LV. Human fecal flora : the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl Microbiol* 1974 ; 27 : 961-79.
- 8) Mitsuoka T. Recent trends in research on intestinal flora. *Bifidobacteria Microflora* 1982 ; 1 : 3-24.
- 9) Fujiwara S, Seto Y, Kimura A, Hashiba H. Establishment of orally-administered *Lactobacillus gasseri* SBT2055SR in the gastrointestinal tract of humans and its influence on intestinal microflora and metabolism. *J Appl Microbiol* 2001 ; 90 : 343-52.
- 10) Ishida H, Uenishi K, Suzuki H, Seto Y, Teshima T, Fujiwara S. Milk fermented with yogurt cultures and *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (LG2055 : strain Yuki-jirushi) compared with yogurt : influence on intestinal microflora and bowel habits healthy young women. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics* 2001 ; 61 : 203-13.
- 11) Takahashi H, Fujita T, Suzuki Y, Benno Y. Monitoring and survival of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in the human intestinal tract. *Microbiol Immunol* 2006 ; 50 : 867-70.
- 12) Sato M, Uzu K, Yoshida T, Hamad EM, Kawakami H, Matsuyama H, et al. Effects of milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 on adipocyte size in rats. *Br J Nutr* 2008 ; 99 : 1013-7.
- 13) Hamad EM, Sato M, Uzu K, Yoshida T, Higashi S, Kawakami H, et al. Milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 influences adipocyte size via inhibition of dietary fat absorption in Zucker rats. *Br J Nutr* 2009 ; 101 : 716-24.
- 14) Kadooka Y, Ogawa A, Ikuyama K, Sato M. The probiotic *Lactobacillus gasseri* SBT2055 inhibits enlargement of visceral adipocytes and upregulation of serum soluble adhesion molecule (sICAM-1) in rats. *Int Dairy J* 2011 ; 21 : 623-7.
- 15) Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, 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* 2010 ; 64 : 636-43.
- 16) Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, Miyoshi M, Uenishi H, Ogawa H, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in randomised controlled trial. *Brit J Nutr* 2013 ; doi : 10.1017/S0007114513001037.
- 17) Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes* 1983 ; 7 : 437-45.
- 18) 日本肥満学会. 肥満研究 臨時増刊号 肥満症診断基準 2011. 協和企画 ; 2011. p.17.
- 19) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 杏林舎 ; 2012. p.57.
- 20) 健康と食品懇話会. 消費者研究ワーキンググループ活動報告. けんしよくこん ; 2012. p.86-111.
- 21) Suhara W, Koide H, Okuzawa T, Hayashi D, Hashimoto T, Kojo H. Cow's milk increase the activities of human nuclear receptors peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta and retinoid X receptor alpha involved in the regulation of energy homeostasis, obesity, and inflammation. *J Dairy Sci* 2009 ; 92 : 4180-7.
- 22) Kim J. Dairy food consumption is inversely associated with the risk of the metabolic syndrome in Korean adults. *J Hum Nutr Diet* 2013 ; DOI : 10.1111/jhn. 12098.
- 23) Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Azjen S, Zanella MT, Ferreira SR. Methods of estimation of visceral fat : advantages of ultrasonography. *Obes Res* 2003 ; 11 : 1488-94.
- 24) Zemel MB. Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79 : 907S-12S.

* * *