

わが国の機能性食品の科学と産業の興隆を目指して <3> ～機能性成分・機能性食品の科学的エビデンス、 商品開発、そして社会へのインパクト～（後編）

Lactobacillus gasseri CP2305株の機能性とその応用

樋口 敏将¹・藤原 茂^{2*}

はじめに

腸管由来乳酸桿菌の一種である *Lactobacillus gasseri* 種の菌株を使用した商品が市販されるようになって久しい。*L. gasseri*種はヒト消化管から回収される乳酸桿菌の代表菌種であることが知られ、利用が進められてきたのだと理解している。では、なぜヒトの消化管から高頻度に分離されることが重要と考えられるのだろうか？その理由は腸内細菌叢の成り立ちの背景にある。腸管に固定された微生物の複製起点を想定した場合、流動モデル（腸管内での食物の流れ）での定常性の維持（安定した一定の菌数の維持）の説明が容易になると考えられるからである。実際に *L. gasseri* 菌株の摂食試験において複数の *L. gasseri* 菌株の成人消化管内への定着性^{1,2)}が証明されており、*L. gasseri* CP2305株（CP2305株）もこれらに含まれている。簡単には、糞便サンプルから分離される菌は、ヒトの腸管に定着しやすいと考えられ、腸内環境の改善や腸管機能を介する生体機能調節などを考慮した場合、健康維持に貢献するための前提条件を満たしやすくなることが想定される。

生体機能の維持向上の目的で乳酸菌を活用するためには根拠となるエビデンスが重要であり、有効性と安全性に関する情報、さらには有効性を発揮する作用機作が明確になっていることが必要と考えられる。*L. gasseri* 菌種についてはさまざまな生理機能^{3,4)}が報告されており、多様な性質が知られつつある。このような状況の中で、筆者らは脳腸相関を修飾する機能を持つCP2305株の選抜と活用を進めてきた経緯がある。ここでは、その経緯と整腸効果、これを起点とした生理機能につき、簡単に紹介したい。

菌株の選抜

当社の鈴木と渡部⁵⁾が450株余の乳酸菌の中から、腸内環境改善効果の一つの指標として抗菌活性を取り上げ、

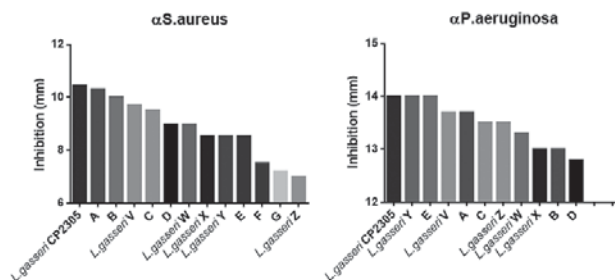


図1. 抗菌活性による菌株の選抜（最終ステージ）

指標菌として *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, および *Pseudomonas aeruginosa* を用いて選抜を行った結果、抗菌作用の強い乳酸菌を30株ほどに絞りこんだ。とりわけ活性の強い乳酸菌の一つとして選抜されてきたのがCP2305株であり、これが「届く強さの乳酸菌」商品化に向け、CP2305株が産声をあげた瞬間であった（図1）。

その後、乳での増殖適性⁶⁾などを評価した結果、CP2305株は乳での発酵適性に富み、生菌として保存安定性も高く、発酵乳スターターとしても大変使いやすい性質を持つことが明らかとなった。

腸内環境の改善

CP2305株の生菌発酵乳素材を用いた便秘の改善効果を含む整腸作用については、すでに鈴木と渡部によって確認されているが、発酵乳以外の食品への展開を考えた場合、「プロバイオティクス⁷⁾」に加え「パラプロバイオティクス⁸⁾」としての活用が有効であると判断された。殺菌条件下でも、かつて寺田⁹⁾は乳酸球菌、*Enterococcus faecalis*の殺菌体を用いた整腸ヒト試験を実施し、有意な改善を報告している。筆者らは、これを参考として乳酸桿菌として初めてCP2305株殺菌発酵乳²⁾および殺菌洗浄菌体¹⁰⁾における整腸効果を示し、各々報告してきた。便性の改善（図2）に加え、腸内細菌叢の変動もきれい

著者紹介 ¹アサヒ飲料株式会社 商品開発研究所（チームリーダー） E-mail: toshimasa.higuchi@asahiinryo.co.jp

²アサヒグループホールディングス株式会社（専任部長） E-mail: shigeru.fujiwara@asahigroup-holdings.com

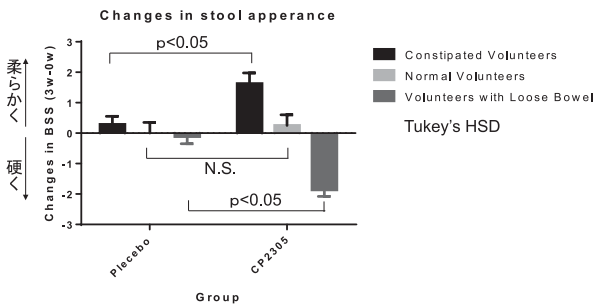


図2. 介入後の便性 (BSS Scale) の変化. 便性が正常化する.

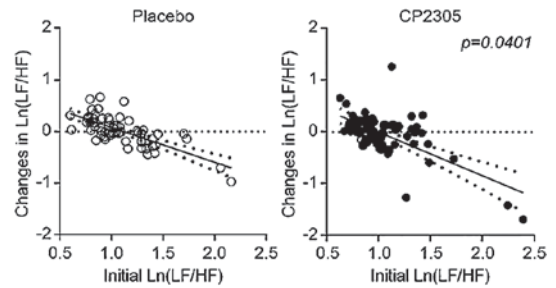


図3. 介入後の自律神経活動の変化. CP2305により副交感神経活動が優位に変わる.

に認められており、明確な腸内環境改善効果が安定的に示された。しかしながら、試験ごとに変動する腸内細菌群は必ずしも一定ではないと考えられた。

殺菌乳酸菌自体の整腸効果を検証した報告は少なく、残念ながら、作用機作に関しては现阶段において多くの考察ができるレベルにはない。しかしながら、殺菌乳酸菌素材自体は、一般の多くの食品カテゴリーにも容易に展開できることから、今後、検証例が増えていくとともに、多くの有望な製品が提供されてくることが期待される。

整腸効果と自律神経バランスの改善

殺菌乳酸菌によって整腸効果をもたらされる事実をうまく説明できるデータは少ないが、少なくともこれまでの善玉菌と悪玉菌のバランス調整では説明しづらいと考えている。CP2305株に関しては、抗菌物質まで除去した洗浄菌体でも整腸効果が示されていることから、少なくとも菌体自体が機能単位として働いているのは事実である。これからの検討課題だが、ここにはCP2305株の腸管上皮への親和性の高さが関係していると予測している。図3には、被験者の方々の自律神経活動バランスの変化を示している。介入後の副交感神経活動有意な状況が示されており、少なくとも脳腸相関を介した作用が生体に伝達されている可能性が示されている。菌体が消化管に接触して作用し、消化管から迷走神経を介して自律神経活動に影響を及ぼしている可能性がある。動物試験では、実際にこの可能性に沿った検討を実施した結果、矛盾のないデータが得られている。

大胆な仮説だが、自律神経活動の変化を通して、消化管の運動性や分泌機能などに変化が生じ、その結果、整腸効果が得られるのではないかと考えている。腸内細菌の培養器として消化管を捉えなおした場合、その高度な培養器の培養条件の変化に伴い、腸内細菌叢の増殖バランスが変わることで、菌叢構成の再適正化が生じるので

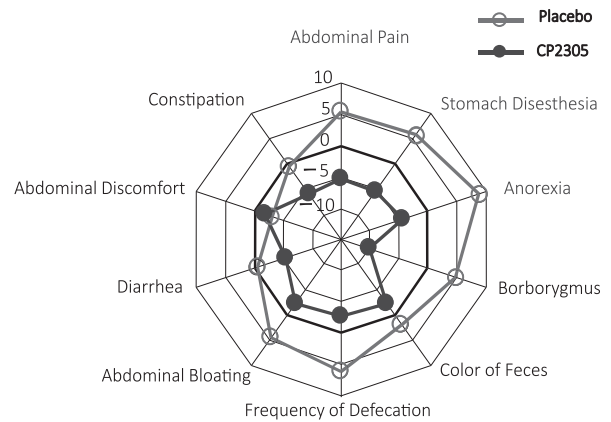


図4. 介入後の腹部症状の変化. ほぼすべての質問枝で改善方向にある。

はないかと推定される。

腸から脳へストレスによる体調変化の改善

CP2305株による4週間にわたる介入によって、被験者のお腹の調子も改善され(図4)、腸内細菌叢も改善されることが明らかになった。それに加え、不安や抑うつも有意に改善されるとともに、最終的なアウトカムである睡眠についても、介入後大きく改善することが明らかとなった¹¹⁾。同時に、客観的なストレスマーカーである唾液中のコルチゾール濃度が有意に低下すること、末梢血白血球の遺伝子発現においてはeukaryotic initiation factor 2 (EIF2) 情報伝達系遺伝子群の発現が有意に増強されていることが明らかとされた。EIF2情報伝達系遺伝子群はタンパク質合成に関連する遺伝子群であり、ストレス環境において発現の低下が知られているため、CP2305株の介入によりストレスによる心身機能のバランスの乱れが改善されていることを示唆しているのではないかと考えられる。つまりは、客観的なマーカーもCP2305株摂取によるストレス緩和作用の発現を強く支持していることになる。

これらは脳腸相関を介した作用であると考えられ、ストレスの緩和についても、CP2305株については殺菌・生菌状態の間に大きな違いはないことが明らかとなっている。

過敏性腸症候群 (IBS) の改善

ストレスによって大きく影響を受ける疾患としてIBSがよく知られている。乗り物での移動や会議や重要なイベントの前の緊張感により、腹痛や排便異常などおなか周りの機能に不調が生じ、日常生活における生活の質(QOL)に大きな影響が及ぶことが知られている。

CP2305株の4週間にわたる介入により、糞便の性状、排便回数や腸内細菌叢の有意な改善が示唆され、被験者の悩みが大きく改善する様子が見て取れる結果となった。IBSの重症度が有意に改善することのみならず、被験者の自覚として、QOLも改善することが明らかとなった¹²⁾。さらに、客観マーカーとして調査した末梢血白血球の遺伝子発現解析において、ストレス緩和試験と同様、EIF2関連遺伝子群の発現が有意に増強され、そのレベルは健常人のそれにまで回復していることが明らかとなった。これらは、CP2305株の有効性を客観的に支持しているものと考えられる。

パラプロバイオティクスとしての可能性

筆者らもかつて相当長い期間にわたり「乳酸菌の活用=チルド製品の領域=生きている菌の利用=プロバイオティクス」という図式にとらわれてきた。当初、半信半疑で携わった殺菌乳酸菌活用の領域(「バイオジェニクス」¹³⁾ないし「パラプロバイオティクス」研究の領域)ではあったが、ここで紹介させていただいたCP2305株に出会い、また他の有望な乳酸菌株に次々と出会っていくうちに、乳酸菌が生菌としてでなければ達成できないこととは一体何だろうかと考えるようになった。腸内細菌叢の形成初期における介入などは、まさしく生菌でなければできないことの代表と考えることができる。

いずれにせよ、「プロバイオティクス」「パラプロバイオティクス」さらには「バイオジェニクス」の特性を各々うまく活用し、十分なエビデンスに裏付けされたトクホ制度ないし機能性表示制度に準拠した製品を提供することで、生活者のお役に立てるよう努力していくことが重要であり、それが達成できればありがたいと考えている。

乳酸菌最大のベネフィット

乳酸菌素材は食経験に裏付けられた安全性がもっとも

大きな特徴である。また、おいしく召し上がっていただける素材であるということも大きな強みであろう。生活者の皆様に安心しておいしく食していただけるということは、提供させていただく筆者らにとって製造者冥利につきることである。また、長期的に食生活を通じて健康状態を改善するために活用していただきやすいということに直結するので、疾病の予防という観点から、大きなベネフィットであると考えている。

いかに多くの菌種・菌株のなかから、ターゲット領域においてより効果的なものを選びだし、前臨床試験によってさらに絞り込み、選択株のヒトでの有効性を真摯に検証し、有効な場合には、生活者の皆様に説明できるような作用メカニズムを丹念に探りながら、得られた情報は可能な限り発信していく努力を怠らないことが重要なことであると考えている。

腸内環境改善効果を持つ機能性表示食品への応用

一「届く強さの乳酸菌」の開発一

2015年4月より、機能性表示食品制度がスタートしている。本制度により、事業者が当該食品の安全性や科学的根拠などを消費者庁に届け出ることによって、事業者責任において食品の機能性の訴求が可能になった。CP2305株を機能性関与成分とする乳性飲料「届く強さの乳酸菌」は、機能性表示食品の届出を行うことで、「本品はプレミアガセリ菌CP2305株(*L. gasseri* CP2305)を含んでおり、腸内環境の改善に役立つ機能があります」という表示を行っている(届出番号B41)。届出に当たっては、ヒト試験において有効性の確認された「腸内細菌叢の改善」「腸内の腐敗産物の減少」などのデータを科学的根拠とし、消費者に分かりやすく「腸内環境の改善」を訴求することとした。一般的に食品における乳酸菌の活用は、ヨーグルトなどのチルド製品が中心である。これらの食品には生きた乳酸菌(プロバイオティクス)が含まれている。一方でCP2305株は、上述の通り、生菌体はもとより加熱処理を行った殺菌体においても腸内環境改善効果が確認されている。このことにより、「届く強さの乳酸菌」においては、常温保管可能なPETボトル入りの清涼飲料水としての商品化が可能となった。「届く強さの乳酸菌」は、当初一般食品として2014年に発売し、2016年には機能性表示食品としてリニューアル発売を行った。乳酸菌での整腸領域の商品は消費者のニーズが高い一方、競合環境が厳しい状況にある。その中で、「届く強さの乳酸菌」は発売以降、安定的に売り上げを伸ばしてきている。また、当社のお客様相談室には、機能に関する嬉しい声も多数いただいている。

研究レビューの活用

機能性表示食品制度における科学的根拠としては、最終製品でのヒト試験のほか、機能性関与成分での研究レビューとされている。今回の「届く強さの乳酸菌」の届出に関しては、最終製品でのヒト試験を科学的根拠としている。飲料という製品カテゴリーにおいては、変わりゆく消費者のニーズを常に捉えていくべく、発売後の商品改訂も非常に重要である。商品改訂にあたっては、改訂品と試験品との同一性を担保する必要があるため、最終製品での試験結果を科学的根拠とした場合、商品改訂の幅としてはやはり制約が多くなる。そうした観点を踏まえ、商品開発の視点から、科学的根拠の積み重ねである研究レビューを活用することは商品改訂の幅を広げる意味においても、新製品の開発においてもまた効果的であると思われる。こうした研究レビューの活用も踏まえつつ、消費者ニーズに適合した商品をスピーディーに開発し、市場に送り出していくことが重要であると考えている。

おわりに

超高齢化社会の到来により、「治療から予防へ」「入院加療から在宅医療へ」と急速なパラダイムシフトが進む中、食による疾病予防の意義はますます高まってきている。乳酸菌はこの中であって、その安全性と有効性への期待からもっとも注目を浴びる素材の一つとなってきた。社会的な要請から、「精神的なストレスの緩和」「生活習慣病の予防・改善」および「加齢による身体機能低下の抑制」などが期待される機能領域となるだろう。

CP2305株についていえば、腸管から迷走神経を経由する「脳腸相関」を効率的に修飾することによって(微生物・脳腸相関)、殺菌条件下においても明確な整腸効果を発現すると想定している。また、自律神経バランスの調整を通じ、全身機能にも影響が波及することが示唆されている。食生活の改善がおなか周りの不調や過度なストレスに起因する不調に対する対処の一助となるのであれば、これほどうれしいことはない。

文 献

- 1) Fujiwara, S. *et al.*: *J. Appl. Microbiol.*, **90**, 343 (2001).
- 2) Sawada, D. *et al.*: *Food Res. Int.*, **79**, 33 (2016).
- 3) Kado-oka, Y. *et al.*: *Br. J. Nutr.*, **110**, 1696 (2013).
- 4) Sakamoto, I. *et al.*: *J. Antimicrob. Chemother.*, **47**, 709 (2001).
- 5) 鈴木宏美, 渡部侑子: カルピス(株) 基盤技術研究所研究記録(研開-98-24) (1998).
- 6) 鈴木宏美, 渡部侑子: カルピス(株) 基盤技術研究所研究記録(研開-98-25) (1998).
- 7) FAO/WHO Working Group (2002). *Guidelines for the evaluation of probiotics in food*. London Ontario, Canada: Kamje Press.
- 8) Taverniti, V. and Guglielmetti, S.: *Genes Nutr.*, **6**, 261 (2011).
- 9) Terada, A. *et al.*: *Microb. Ecol. Health Dis.*, **16**, 188 (2004).
- 10) Sugawara, T. *et al.*: *Microb. Ecol. Health Dis.*, **27**, 1 (2016).
- 11) Sawada, D. *et al.*: *J. Funct. Foods*, **31**, 188 (2017).
- 12) Nobutani, K. *et al.*: *J. Appl. Microbiol.*, **122**, 212 (2016).
- 13) Mitsuoka, T.: *Biosci. Microbiota Food Health*, **33**, 117 (2014).