

腸内環境および便通を改善する機能性表示食品

田中 祥之

超高齢化社会を迎え、わが国の老年（65歳以上）人口割合は2035年に33.4%となり、3人に1人が65歳以上となると言われている。また、近年のライフスタイルの大きな変化は我々の生活に大きな影響を及ぼしている。食生活の欧米化は、タンパク質や脂肪の摂取量を大きく増加させた。また、都市基盤の整備に伴い運動不足が叫ばれて久しい。さらに、不況の長期化に伴い日常環境でのストレスも増加している。このような中、便秘を訴える人は約500万人¹⁾とみられ、国民のQOLを低下させる要因の一つとなっている。また、アレルギーや生活習慣病などの疾患の増加も叫ばれている。

ヒトの腸内には、多種多様な腸内細菌が生息しており²⁾、複雑な腸内菌叢を形成している。近年、解析技術の発達により、この腸内菌叢と宿主であるヒトの健康や疾病との関連に関する研究が進展し、腸内菌叢の改善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³⁾。このような腸内菌叢の改善を通して宿主であるヒトの健康に有用な作用をもたらす生きた微生物のことをプロバイオティクスといい⁴⁾、発酵乳などの生菌食品としてその多くが市販されており、注目されている。

本稿では、江崎グリコ株式会社の保有する1万菌株の菌株コレクションの中から選ばれたプロバイオティクスである、*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* GCL 2505 (*B. lactis* GCL2505, 名称：ビフィズス菌BifiX)を機能性関与成分とした、腸内環境改善および便通改善をヘルスクレームとする機能性表示食品の開発について述べる。

整腸作用（腸内環境改善と便通改善）

整腸作用とはおなかの調子を整えることであり、その代表的なものとして、腸内の有用菌を増やし悪玉菌を減らすこと（腸内環境改善）、あるいは便秘や下痢などの便通異常を改善すること（便通改善）があげられる。

100種100兆個を超える複雑な腸内菌叢においても最優勢菌属の一つである*Bifidobacterium*（ビフィズス菌）は⁵⁾、悪玉菌の増殖を抑え腸内菌叢のバランスを良好に保ち、免疫系調節作用、感染防御作用、アレルギー抑制作用、さらに発がん抑制作用などの重要な働きをすることが知られている⁶⁾。このようなビフィズス菌の宿主に

対する生理効果は、主として腸内におけるビフィズス菌の増加によってもたらされることから、ヒト腸管内のビフィズス菌を増やすための多くの試みがなされてきた⁷⁻⁹⁾。これらの研究によりビフィズス菌や乳酸菌の特定の菌株を継続的に摂取することで、腸内のビフィズス菌数が増加し、便通異常の改善（便秘や下痢の改善）、糞便性状の改善、腐敗産物やアンモニアの減少などの整腸作用が得られることが報告されている^{10,11)}。これらのことから、整腸作用を発揮するためには、腸内環境を改善すること、すなわち、いかに腸内のビフィズス菌数が多い状態に保つことができるかが重要であると言える。

おなかで増えるビフィズス菌

ビフィズス菌は偏性嫌気性菌であり、酸素に弱く、元来動物の体内でもっとも嫌気度が高い（無酸素状態に近い）大腸に棲息している。また、胃酸や十二指腸で分泌される胆汁酸には殺菌効果があるため、摂取した菌株が生きて腸内に届くためには、酸素耐性、酸耐性、胆汁酸耐性が重要な因子である。市販発酵乳などで用いられるプロバイオティクスにはこれらが考慮されたものがあり「生きて腸に届く」と表記されている。

ビフィズス菌BifiXは、筆者らが健康な成人の糞便から見いだしたビフィズス菌株である。本菌株を含む乳飲料を、糞便中に*B. lactis*がないことを事前に確認した26～40歳の成人男性17名に単回摂取してもらい、その後1週間の排便をすべて回収し、糞便に含まれる*B. lactis*の菌数について培養法（摂取翌日の糞便のみ実施）および定量的PCR法を用いて測定した。摂取菌数は2段階とし、一つのグループには200億cfu (colony forming unit) を、もう一つのグループには20億cfuを摂取してもらった。その結果、摂取したビフィズス菌BifiXは培養法によって検出されたことから生きて腸に届くことが確認できた。また、定量的PCR法による測定から、摂取した菌数に対して、1週間の便にでてきた合計菌数は、200億cfu摂取したグループでは1週間で平均11.7倍に、20億cfu摂取したグループでは1週間で平均31.8倍になっていた。つまり、本菌株は生きて腸まで到達するだけでなく、腸内で増殖することが明らかとなった¹²⁾。

すなわち、ビフィズス菌BifiXは摂取すると腸内で増殖することから腸内のビフィズス菌数をより増やす効果があると考えられる。前項で述べたように、腸内ビフィズス菌数の増加は腸内環境の指標となり、便通改善などの生理作用が期待できることから、本菌株を機能性関与成分として腸内環境および便通を改善することをヘルスクレームとする届け出を目指してシステマティックレビューを実施した。

ヒト介入臨床試験 (システマティックレビュー)

腸内環境の指標として、糞便中ビフィズス菌数の増加を、便通改善の指標として、排便回数、排便量、排便日数の増加を定義した。ここで、大腸内菌叢と糞便菌叢は類似していることが明らかにされていること¹³⁾、さらに糞便菌叢は整腸作用の適切な評価指標とされていることから¹⁴⁾、糞便中ビフィズス菌数は、腸内ビフィズス菌数ひいては腸内環境の改善を表す直接的な指標であると考えられる。また、排便回数、排便量、排便日数は便通改善の直接的な指標であることから、これらをシステマティックレビューの主要アウトカムとした。

システマティックレビューの選択基準として、無作為化コントロール比較試験 (RCT) およびこれに準じる研究とし、ヒト試験であること、腸内環境および便通の改善を評価している研究であること、1次研究の報告であることとした。研究の対象者は健康な人とし、介入はビフィズス菌BifiX配合食品の摂取であること、対照はビフィズス菌BifiXを含まないプラセボ食品の摂取とした。その結果、2016年5月30日時点において3報の文献が合致した。その詳細を以下に示す。

Ishizukaらは¹²⁾、便秘傾向の被験者17名に対してビフィズス菌BifiXを 1×10^{10} cfu含む乳飲料100 gを2週間摂取させ、糞便中のビフィズス菌数、排便回数、排便日数および排便量を調査するプラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー試験を実施した。糞便中ビフィズス菌数に関しては、ヒトの腸内に存在することが報告されている10菌種 (*B. lactis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. infantis*, *B. angulatum*, *B. catenulatum* group (*B. catenulatum*および*B. pseudocatenulatum*), *B. dentium*, *B. bifidum*) をそれぞれ種もしくはgroupごとに定量的PCR法によって測定することで、摂取したビフィズス菌BifiXとともに腸内にいたビフィズス菌(常在ビフィズス菌)の摂取前後の変化を詳細に追った。その結果、糞便1 gに含まれる総ビフィズス菌数は、ビフィズス菌BifiX群においてプラセボ群と比較して有意に増加しており、これは摂取したビフィズス菌BifiXが腸内

で増加すること(摂取前に*B. lactis*が検出されなかったため、摂取後に検出された*B. lactis*はすべてビフィズス菌BifiXであると想定される)で腸内ビフィズス菌数の総数を増加させているためであると考えられた(表1)。また、排便回数、排便日数および排便量のいずれにおいてもプラセボ群では有意な変化がなかったのに対して、ビフィズス菌BifiX摂取群では、有意な増加が見られた。さらに、排便回数および排便日数に関してはプラセボ群との間にも有意な差があり、排便量の増加に対してもプラセボ群に対して増加傾向が見られた(表2)。

また、滝井らは¹⁵⁾、同様に便秘傾向の被験者62名に対してビフィズス菌BifiXを 1×10^9 cfu以上含む発酵乳100 gを2週間摂取させ、糞便中のビフィズス菌数、排便回数、排便日数および排便量を調査するプラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー試験を実施した。その結果でも同様に、糞便1 gに含まれる総ビフィズス菌数の増加(ビフィズス菌BifiXが腸内で増殖して加算された結果としての総ビフィズス菌数の増加)、排便回数および排便量がプラセボ群に対して有意な増加、排便日数がプラセボ群に対して増加傾向が見られた(表3および4)。

さらに、筆者らは¹⁶⁾、便秘傾向の被験者38名に対して、ビフィズス菌BifiXを 1×10^{10} cfu含む乳飲料100 gを8週間連続で摂取させるプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間試験を実施した。本試験においても、他の試験と同様に糞便1 gに含まれる総ビフィズス菌数の有意な増加が見られたが、摂取したビフィズス菌BifiXの増加

表1. ビフィズス菌BifiXの便通改善効果 (Ishizukaら)

	摂取前	プラセボ	BifiX
排便回数 (回/週)	3.8 ± 1.0	4.4 ± 2.0	5.1 ± 1.5 ^{ab}
排便日数 (日/週)	3.6 ± 0.9	4.0 ± 2.0	4.6 ± 1.3 ^{ab}
排便量 (個/週)	10.6 ± 2.6	12.6 ± 5.5	15.9 ± 5.9 ^a

^a p < 0.05 (Wilcoxonの符号付順位検定, 摂取前と比較)

^b p < 0.05 (Wilcoxonの符号付順位検定, プラセボと比較)

表2. 腸内ビフィズス菌数の変化 (Ishizukaら)

	摂取前	プラセボ	BifiX
常在ビフィズス菌数* (log cells/g-feces)	9.9 ± 0.7	10.0 ± 1.0 ^a	10.0 ± 0.9
<i>B. lactis</i> 菌数 (log cells/g-feces)	n. d.	n. d.	9.9 ± 0.3
総ビフィズス菌数 (log cells/g-feces)	9.9 ± 0.7	10.0 ± 1.0 ^a	10.3 ± 0.3 ^{ab}

**B. lactis*を除く常在ビフィズス菌数

^a p < 0.05 (Wilcoxonの符号付順位検定, 摂取前と比較)

^b p < 0.05 (Wilcoxonの符号付順位検定, プラセボと比較)

表3. ビフィズス菌 BifiX の便秘改善効果 (滝井ら)

	摂取前	プラセボ	BifiX
排便回数 (回/週)	3.8 ± 0.8	4.4 ± 1.3 ^a	4.8 ± 1.5 ^{a,b}
排便日数 (日/週)	3.5 ± 0.7	4.0 ± 1.2 ^a	4.3 ± 1.1 ^a
排便量 (個/週)	7.6 ± 3.7	9.0 ± 4.6 ^a	9.9 ± 5.9 ^{a,b}

^a p < 0.05 (Wilcoxon の符号付順位和検定, 摂取前と比較)
^b p < 0.05 (Wilcoxon の符号付順位和検定, プラセボと比較)

表4. 腸内ビフィズス菌数の変化 (滝井ら)

	摂取前	プラセボ	BifiX
常在ビフィズス菌数* (log cells/g-feces)	9.5 ± 0.8	9.7 ± 0.5	9.6 ± 0.5
<i>B. lactis</i> 菌数 (log cells/g-feces)	7.6 ± 1.4	6.4 ± 1.1	9.4 ± 0.5 ^{a,b}
総ビフィズス菌数 (log cells/g-feces)	9.5 ± 0.8	9.7 ± 0.5	9.8 ± 0.5 ^{a,b}

**B. lactis* を除く常在ビフィズス菌数

^a p < 0.05 (Wilcoxon の符号付順位和検定, 摂取前と比較)
^b p < 0.05 (Wilcoxon の符号付順位和検定, プラセボと比較)

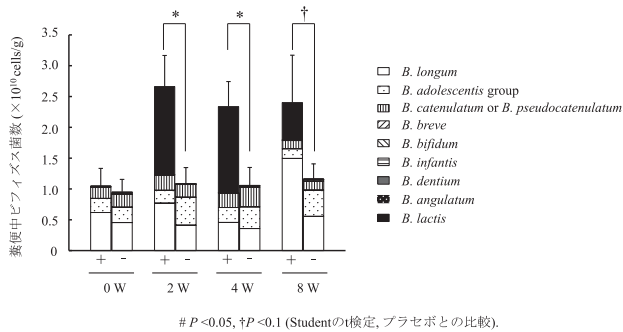


図1. 腸内ビフィズス菌数の変化 (筆者ら)

によって糞便中ビフィズス菌数が増加したことがわかった。また、摂取2週目から8週目まで継続的に糞便中ビフィズス菌数が増加していたことから、ビフィズス菌 BifiX は摂取を続ける限り腸内ビフィズス菌数が高い状態を維持すること、すなわち腸内環境が改善された状態が維持されることが明らかとなった(図1)。さらに排便回数においては、プラセボ群でもプラセボ効果から摂取4週目までは摂取前と比較して有意な増加が見られたが、摂取6週目以降に差は見られなかった。一方、ビフィズス菌 BifiX 群では摂取8週間の間は一貫して摂取前と比較して排便回数が増加しており、摂取6週目以降ではプラセボ群に対しても有意な差が見られた(図2)。このことから、ビフィズス菌 BifiX は摂取を継続する限り、腸内環境および便秘改善効果を発揮し続けることができると言える。

上記のように、ビフィズス菌 BifiX は摂取することで

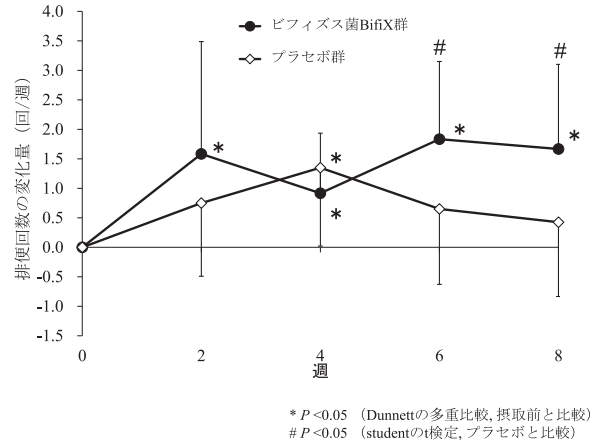


図2. ビフィズス菌 BifiX の便秘改善効果 (筆者ら)

腸内に生きて届くだけでなく、腸内で増殖することによって腸内のビフィズス菌数を増加させ、腸内環境を改善すること、またそれに伴って排便回数、排便日数、排便量の増加などの便秘改善効果を発揮することが示された。

機能性関与成分の安全性

ビフィズス菌 BifiX は、江崎グリコ株式会社の主力製品に使用されているビフィズス菌であり、これまで十分な安全性試験が実施されてきた。すなわち、*in vitro* における変異原性試験、ゲノム情報からの毒性遺伝子の有無確認、ラットを用いた急性毒性試験および亜急性毒性試験を実施し、いずれも安全性に問題はないことを確認している。また、ビフィズス菌 BifiX を含む食品は、2008年10月に発売以来8年半以上の販売実績がある。2015年3月時点において製品の販売実績数量はおよそ3億2千万個、総喫食数(注1)はおよそ11億5千万食であり、これまでに重篤な健康被害は発生していない。このような食経験をもとに評価を行い¹⁾、安全性に問題がないと判断した。

一方、江崎グリコ株式会社ではビフィズス菌 BifiX がより多く含まれる製品「高濃度ビフィズス菌飲料 BifiX (ビフィックス) 1000」(2014年全国発売)および「高濃度ビフィズス菌飲料 BifiX (ビフィックス) 1000α」(2017年リニューアル)も発売されている。上記で述べた喫食実績はビフィズス菌 BifiX が約100億個含まれる商品に対してのものであり、より多くのビフィズス菌 BifiX が含まれている製品に対する安全性は、喫食実績

注1) 喫食数について、摂取目安量当たりの機能性関与成分量を考慮して、容量250g以下の製品は1食分、容量375gの製品は3食分、容量400gの製品は4食分として計算を行った。

(2014年10月から2015年7月までに累計1700万本)では不十分と考えられ、別途安全性試験が必要であると言えた。そこで、「高濃度ビフィズス菌飲料BifiX(ビフィックス)1000」および「高濃度ビフィズス菌飲料BifiX(ビフィックス)1000α」と同量の菌数を含む飲料に対する過剰摂取試験(摂取目安量の3倍量, 4週間摂取)および長期摂取試験(摂取目安量, 12週間摂取)を実施したところ、いずれの試験においても問診, 血液学検査, 血液生化学検査, 尿検査, 理学的検査および糞便検査において、臨床上問題となる所見は認められず、また、試験食品の長期摂取に起因することが疑われる有害事象は認められなかった。

以上より、ビフィズス菌BifiXはその摂取用量に関わらず十分に安全であると判断した。

機能性表示食品として受理

「朝食BifiX(ビフィックス)ヨーグルト」は2015年7月31日に機能性表示食品として消費者庁に届け出が受理され(受付番号A63)、「本品にはビフィズス菌BifiX(*B. lactis* GCL2505)が含まれます。ビフィズス菌BifiXは生きて腸まで届き、腸内で増殖することで、腸内環境を改善することが報告されています」という届け出表示の商品の販売を開始した。その後、2015年12月25日にはビフィズス菌BifiXを機能性関与成分として、「高濃度ビフィズス菌飲料BifiX(ビフィックス)1000」が、腸内環境および便通改善をヘルスクレームとして発売された。さらに、2016年3月にはBifiXヨーグルトシリーズ全品の機能性表示食品としての届け出が受理され、さらに2016年8月以降はビフィズス菌BifiXを機能性関与成分とする商品すべてにおいて、腸内環境改善から便通改善にまで踏み込んで、「本品にはビフィズス菌BifiX(*B. lactis* GCL2505)が含まれます。ビフィズス菌BifiXは生きて腸まで届き、増殖することで、腸内環境を改善し、便通・お通じを改善することが報告されています。」という届け出表示を掲載している。BifiXヨーグルトシリーズは、「摂取したビフィズス菌が腸内で増殖すること」を機能性表示食品として日本で初めて表示しており、このようなインパクトとともにビフィズス菌BifiXの便通改善効果の消費者への認知が広がることで、今後の消費拡大につながることを期待できる。

おわりに

超高齢化社会を迎えた日本において、安心して摂取できる発酵乳製品の需要は高まっている。その結果、整腸作用に加え、免疫力強化, 抗ピロリ菌作用, 抗肥満作用,

花粉症症状低減作用などさまざまな保健効果が確認された製品が発売され消費者ニーズに応えることで、売上が減少する食品カテゴリーにおいて発酵乳カテゴリーは毎年10%以上の売上拡大を続けている。

昨今、腸内細菌叢と健康との関係のみならず、腸内細菌により代謝・産生される短鎖脂肪酸の抗肥満や抗炎症などの保健効果との関係や¹⁷⁾、腸内細菌の代謝物を網羅的に解析することによる代謝物と疾患の関係が明らかになってきている¹⁸⁾。本稿でご紹介したように、ビフィズス菌BifiXは腸内で増殖することで、腸内に放出される乳酸や酢酸が、他の腸内で増殖しない菌株と比較して多く、保健効果に与えるインパクトが大きいと考えられる。事実、筆者らは、ヒトを対象としてビフィズス菌BifiXには内臓脂肪低減効果もあることも確認している¹⁹⁾。さらに動物レベルにおいては、腸内で増えないビフィズス菌である*B. longum* JCM1217^Tにはこのような内臓脂肪低減効果がないこと、腸内で増えた酢酸が内臓脂肪低減効果に影響していることも明らかにしている²⁰⁾。今後、ビフィズス菌BifiX摂取によるさまざまな保健効果を検証することで、さらに幅広いヘルスクレームが可能になると期待される。本制度を積極的に活用することで、ビフィズス菌BifiXを用いた商品の消費拡大、ひいては国民の健康に寄与することを期待したい。

文 献

- 1) 厚生労働省 平成25年 国民生活基礎調査の概況
- 2) Moore, W. E. C. *et al.*: *Appl. Microbiol.*, **27**, 961 (1974).
- 3) Mitsuoka, T.: *Bifidobact. Microflora*, **1**, 3 (1982).
- 4) Fuller, R.: *J. Appl. Bacteriol.*, **66**, 365 (1989).
- 5) Scardovi, V.: *Lippincott Williams & Wilkins*, **2**, 1418 (1984).
- 6) 八村敏志ら: 乳酸菌とビフィズス菌のサイエンス, p. 510, 京都大学学術出版会(2010).
- 7) Gibson, G. R. *et al.*: *J. Nutr.*, **125**, 1401 (1995).
- 8) 松本光晴ら: 腸内細菌学雑誌, **14**, 97 (2001).
- 9) Bouhnik, Y. *et al.*: *J. Nutr.*, **129**, 113 (1999).
- 10) 塩谷雅子ら: 健康・栄養食品研究, **3**, 7 (2000).
- 11) 塩谷雅子ら: 健康・栄養食品研究, **3**, 19 (2000).
- 12) Ishizuka, A. *et al.*: *J. Biosci. Bioeng.*, **113**, 587 (2012).
- 13) 光岡知足 編: 腸内細菌学, p. 87, 朝倉書店(1990).
- 14) 平成26年10月30日付け消食表第259号 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
- 15) 滝井 寛ら: 薬理と治療, **40**, 657 (2012).
- 16) Tanaka, Y. *et al.*: *Biosci. Microbiota Food Health*, **34**, 77 (2015).
- 17) Kimura, I. *et al.*: *Nat. Commun.*, **4**, 1829 (2013).
- 18) Furusawa, Y. *et al.*: *Nature*, **504**, 446 (2013).
- 19) Takahashi, S. *et al.*: *Biosci. Microbiota Food Health*, **35**, 163 (2016).
- 20) Aoki, R. *et al.*: *Sci. Rep.*, **7**, 43552 (2017).