

# 乳酸菌と体脂肪低減作用（ガセリ菌 SP 株の例を中心に）

浮 辺 健\*

(雪印メグミルク株式会社 ミルクサイエンス研究所, 〒350-1165 埼玉県川越市南台1-1-2)

## The effect of lactic acid bacteria on human adiposity

Ken Ukibe

(Milk Science Research Institute, Megmilk Snow Brand Co., Ltd.)

### 要旨

肥満は、糖尿病などの様々な疾患の原因となりうるため、その予防、改善は健康的な生活を送るために非常に重要となる。しかし、肥満の人の割合は世界的に増加しており、より容易に肥満を解消できる手法が求められている。

現在、乳酸菌を摂取することにより、体脂肪が減少するという論文が多数発表されている。我々が研究してきた *Lactobacillus gasseri* SBT2055（ガセリ菌 SP 株）も、脂質の吸収を阻害することにより、体脂肪、特に内臓脂肪を減少させることが確認されている。また、本菌には内臓脂肪の炎症を抑制する作用も示唆されており、肥満により引き起こされる疾患の予防にも資すると考えられる。

以上のように、乳酸菌を摂取することにより体脂肪が低減されることが示されており、これらを利用した製品は今後世界中の人の肥満解消に役立つであろう。しかし、その作用メカニズムが未だ明らかではないものも多いことから、消費者が安心して使用できるようにするためにもさらなる研究が必要である。

### 1. はじめに

世界における肥満の人（Body Mass Index: BMI が30以上）の割合は急速に増加しており、1975年から2014年の間に男性は約3倍の10.8%、女性は約2倍の14.9%に増加した<sup>1)</sup>。男性では英語圏の高所得国で特に伸びが大きい（平均 BMI は10年で1上昇）、女性ではラテンアメリカ中部の国で伸びが大きい（平均 BMI は10年で1.27上昇）。肥満は先進国の問題であると考えられていたが、近年ではアジアやアフリカの開発途上の地域においても肥満の人の割合は増加している。日本においては、日本

肥満学会の基準により BMI が25以上の人が肥満とされるが、平成30年の国民健康・栄養調査の結果として、20歳以上の男性の約30%、女性の約20%が BMI 25以上の肥満者であることが示された。

肥満は主に体脂肪が増えることにより引き起こされる。体脂肪は皮下脂肪と内臓脂肪に分けられるが、腹腔内の腸間膜や臓器周辺に蓄積される内臓脂肪は、その量がインスリン抵抗性、2型糖尿病、心血管疾患などの発症率と相関することが知られており<sup>2)</sup>、その増加による内臓脂肪型の肥満は特に問題視される。内臓脂肪を減らすためには、継続的な運動が有効であるが<sup>3)</sup>、それを行うことが容易でないことは多くの人が実感していることと思われる。以上のような背景から、より容易に内臓脂肪を低減で

\* Tel: 049-242-8111, Fax: 049-242-8696  
E-mail: t-kobayashi@meg-snow.com

きる方法があれば、世界中の人の肥満やそれに伴う疾患を減らすことができる。

## 2. 乳酸菌による体脂肪低減作用

近年、乳酸菌などのプロバイオティクスや、オリゴ糖などのプレバイオティクス、あるいはその両方を組み合わせたシンバイオティクスの摂取により、肥満が抑制できるという報告が多数ある。本稿でこれらすべてについて概説するのは困難であり、また既に多くの総説が発表されているので<sup>4,5)</sup>、本稿では乳酸菌の摂取による体脂肪低減作用に限定して論じる。ヒト試験において体脂肪低減作用が認められている代表的な乳酸菌株を表1にまとめた。複数回ヒト試験を行っている菌株については、最新の論文のデータを記載した。なお層別解析の結果などは記載していない。

2010年に Kadooka らがプロバイオティクス乳酸菌である *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (ガセリ菌 SP 株) による抗肥満作用を、ヒトを対象とした介入試験で示したことを皮切りに<sup>6)</sup>、多くの乳酸菌の体脂肪低減作用が確認されてきた。表1には様々な菌種が含まれていることから、体脂肪低減作用は特定の菌種に限定された作用ではない。また、同じ菌種であっても認められる効果が異なることから、菌株によって効果の大きさ、あるいは作用メカニズムが異なるとも考えられる。

Takahashi らは、20から65歳の男女 (BMI : 23から30) を対象に、*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* GCL2505で発酵させた発酵乳 (8×10<sup>10</sup> cfu/day) を摂取させる試験を行い、プラセボ群と比較して有意な内臓脂肪面積の減少を確認した。また、上記発酵乳の摂取により、便中のビフィズス菌が増

表1 体脂肪低減作用が報告されている乳酸菌株のヒト試験結果

菌 株	期間 (週)	群：人数	結 果					文献
			体重	BMI	体脂肪	内臓脂肪	ウエスト	
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> GCL2505	12	プラセボ：68 試験群：69	→	→	→	↓	—	7)
<i>Bifidobacterium breve</i> B-3	12	プラセボ：40 試験群：40	—	→	↓	→	→	11)
<i>Pediococcus pentosaceus</i> LP28	12	プラセボ：20 生菌群：21 死菌群：21	—	↓ <sup>a</sup>	↓ <sup>a</sup>	—	↓ <sup>a</sup>	14)
<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055	12	プラセボ：70 低容量群：71 高容量群：69	↓ <sup>b</sup>	↓ <sup>b</sup>	↓ <sup>b</sup>	↓ <sup>b</sup>	↓ <sup>b</sup>	24)
<i>Lactobacillus gasseri</i> BNR17	12	プラセボ：30 低用量群：30 高容量群：30	→	→	→	↓ <sup>c</sup>	→	19)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> CGMCC1.3724	24	男性 プラセボ：20 試験群：19 女性 プラセボ：20 試験群：26	↓ <sup>d</sup>	→	↓ <sup>d</sup>	—	—	20)
<i>Lactobacillus sakei</i> CJLS03	12	プラセボ：48 試験群：47	→	→	↓	↓	↓	21)
<i>Lactobacillus amylovorus</i> CP1563	12	プラセボ：84 試験群：85	↓	↓	↓	↓	—	16)

プラセボ群と比較して、→：変化なし、↓：有意に減少。—：記述無し。  
a：死菌群のみ、b：低、高容量群とも、c：高容量群のみ、d：女性のみ。

加したことを示しており、これが内臓脂肪面積の減少に寄与したのではないかと推察している<sup>7)</sup>。Angelakis らのメタアナリシスによると、ビフィズス菌は肥満のヒトの腸内菌叢で少ないことが示されており、腸内のビフィズス菌が宿主の肥満状態に影響を与えている可能性がある<sup>8)</sup>。また、腸内菌叢が肥満に影響を与えるということは多くの研究者により提唱されており、肥満マウスと通常マウスの糞便を無菌マウスに移植すると、肥満マウスの糞便を移植した群で体脂肪の増加率が高くなるという実験結果は<sup>9)</sup>、研究者のみならず一般の人たちにも衝撃を与えた。現在、肥満のヒトの腸内菌叢は、バクテロイデス門の菌が少ないこと、多様性が低いことなどが特徴とされているが、解析方法などにより異なる結果も報告されており、いまだ議論のあるところである<sup>8)</sup>。加えて、腸内菌叢は個人差が大きく、また個人内でも食生活により短期間で変動することも<sup>10)</sup>、乳酸菌の摂取試験などにおいて、明確な菌叢の変化を捉えることが難しい要因である。

Minami らは、20から64歳の男女（BMI：25以上30未満）を対象に、凍結乾燥させた*Bifidobacterium breve* B-3を含むカプセルを1日2カプセル（ $2 \times 10^{10}$  cfu/day）摂取させる試験を行った。その結果、*B. breve* B-3のカプセルを摂取した群では、プラセボ群と比較して有意な体脂肪の低減、血中トリグリセリドの減少傾向を確認した<sup>11)</sup>。食餌性肥満のモデルマウスを用いた実験において、*B. breve* B-3の摂取により肝臓での*Cyp4a*ファミリーの遺伝子発現亢進が認められていたことから<sup>12)</sup>、ヒトにおいてもこれら遺伝子の発現が亢進したことにより、脂質の分解が進み、これにより体脂肪が低減したのではないかとMinami らは推察している。この結果をもって、*B. breve* B-3を機能性関与成分とする、ウエスト周囲径を減らす機能性表示食品が届け出られている。また、上記ヒト試験でもう一つ興味深いのは、*B. breve* B-3の摂取により、体脂肪の低減と共に筋量の増加も示唆されていたことである。このヒト試験の後、Toda らは、ラットとマウスを用いた研究により、*B. breve* B-3の摂取により筋量、筋力

が増加することを明らかにした<sup>13)</sup>。筋肉の肥大化は基礎代謝を増加させることから、これがヒト試験における体脂肪低減作用の一要因であったのではないかとToda らは推察している。ただし、このラットとマウスを用いた試験では生菌と加熱死菌体の両方が試験されたが、効果が確認できたのは加熱死菌体のみであった。

Higashikawa らは、20から70歳の男女（BMI：25以上30未満）を対象に、*Pediococcus pentosaceus* LP28の生菌、または121°Cで20分加熱した加熱死菌体の粉末を摂取させる試験を行った（ $10^{11}$  cell/day）。その結果、加熱死菌体群のみでプラセボ群と比較して有意な体脂肪、BMI、ウエスト周囲径の低減作用が見られた。生菌群でも有意ではないもののある程度の減少が見られたことから、加熱死菌体では加熱により作用成分が活性化されたのではないかと推察している<sup>14)</sup>。近年、ヒトや動物に適量投与した際に利益をもたらす、死菌体または細胞抽出液を指す、パラプロバイオティクスという言葉が提唱されている<sup>15)</sup>。プロバイオティクスのように生きた状態でなくとも、菌体の成分が人体に影響を与える可能性があり得ることから、それに対応した概念といえる（腸内菌叢を介する場合はプレバイオティクスとの区別が難しいが）。近い概念として、バイオジェニックスがあるが、こちらは「直接、あるいは腸内フローラを介して、免疫賦活、コレステロール低下作用、血圧降下作用、整腸作用、抗腫瘍効果、抗血栓、造血作用などの体調調節・生体防御・疾病予防・回復・老化制御等に働く食品成分」とされており<sup>16)</sup>、より広い概念と言える。パラプロバイオティクスとしての投与は、加熱や破碎などの処理をすることにより、菌体内外の成分が吸収されやすくなるなどの効果があると予想されることから、加熱殺菌など多数の工程がある食品では、ヒトへの投与方法として有力な選択肢となる。

Sugawara らは、20から70歳の男女（BMI：25以上30未満）を対象に、*Lactobacillus amylovorus* CP1563の破碎菌体を含む飲料を摂取させる試験を行った（破碎菌体200 mg/day）。その結果、破碎菌

体の摂取により、体重、BMI、体脂肪、内臓脂肪、皮下脂肪の低減が確認された<sup>17)</sup>。この菌株は脂質代謝を制御する PPAR $\alpha$  を強く刺激する菌株として選抜され、菌体を破碎した方が PPAR $\alpha$  の刺激活性が高くなること、血漿中の HDL コレステロール増加効果が高くなることが示されていた<sup>18)</sup>。その後、破碎菌体に含まれる 10-hydroxyoctadecanoic acid (10-HOA) が PPAR $\alpha$  を強く刺激する主要成分であり、食餌性肥満マウスの脂肪を低減させる作用を有することがわかった<sup>19)</sup>。現在、10-HOA を機能性関与成分として、*L. amylovorus* CP1563 を用いた製品が、体脂肪を減らす機能性表示食品として届け出されている。

以上のように、多くの乳酸菌でヒト試験により体脂肪あるいは内臓脂肪の低減作用が認められているが<sup>20,21,22)</sup>、その作用機序、作用成分は様々である。以降は、表 1 に挙げた菌株の内、我々が研究してきた *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (ガセリ菌 SP 株) の体脂肪低減作用と、肥満による疾患に関わる脂肪組織の炎症抑制作用について解説する。

### 3. ガセリ菌 SP 株の体脂肪低減作用について

#### (1) 動物試験

食餌性肥満モデルとして、SD 雄性ラット (4 週齢) を 10% (w/w) の脂質を含む飼料で飼育するモデルを用いて (通常の飼料は 5%)、ガセリ菌 SP 株の脱脂乳発酵物粉末を 20% (w/w) 含む飼料を与える群 (ガセリ菌 SP 株群) と、未発酵の脱脂乳粉末を 20% (w/w) 含む飼料を与える群 (対照群) に分け、4 週間飼育した。

飼料の摂取量に群間の差は無く、体重増加量はガセリ菌 SP 株群の方がやや少ない傾向が見られたが、統計的に有意な差は無かった。一方で、内臓脂肪の一種である腸間膜脂肪の脂肪細胞面積がガセリ菌 SP 株群で対照群と比較して有意に減少しており、他の内臓脂肪である、後腹膜脂肪、精巣上体周囲脂肪でも面積の小さい脂肪細胞の割合が増加していた<sup>23)</sup>。内臓脂肪は単なる脂肪の塊ではなく、脂質を蓄積する脂肪細胞、血管および免疫細胞などか

ら構成される組織である。内臓脂肪の肥大化は、含まれる個々の脂肪細胞の肥大化が大きく関与している。この結果により、ガセリ菌 SP 株の摂取が内臓脂肪細胞の肥大化を抑制することが示され、以降の研究へとつながっていった。

次に、食品としての製品化を念頭に、ガセリ菌 SP 株を発酵乳に添加した際の効果について調べた。一般的に発酵乳はヨーグルトに用いられる乳酸菌であるサーモフィルス菌とブルガリクス菌で製造されるため、添加されたガセリ菌 SP 株は、製造、保存、摂取、そして摂取後においても、これらの菌と共存することになる。このことが、ガセリ菌 SP 株の内臓脂肪肥大化抑制作用に影響を与える可能性があった。

前述したラットの食餌性肥満モデルを用いて、10% (w/w) 脂肪を含む飼料に、サーモフィルス菌とブルガリクス菌で発酵させた発酵乳粉末、この 2 菌にガセリ菌 SP 株を加えて発酵させた発酵乳粉末、そして未発酵の発酵乳ベースの粉末を、それぞれ 20% (w/w) 混合した飼料を与え、4 週間飼育する試験を行った (それぞれ、2 菌群、2 菌+ガセリ SP 群、対照群)。飼料摂取量、体重に群間での有意な差は認められなかったが、腸間膜脂肪細胞の面積を比較すると、2 菌+ガセリ群は、対照群、2 菌群の両群と比較して、有意に細胞面積が減少していた<sup>24)</sup> (図 1)。この結果から、内臓脂肪細胞の肥大

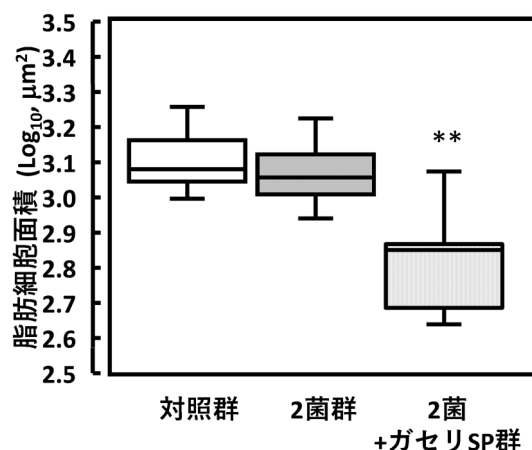


図 1 ラットの腸間膜脂肪細胞面積  
\*\*p<0.01 (Bonferroni 法)

化抑制作用は、一般的なヨーグルトの乳酸菌には認められないこと、そしてガセリ菌 SP 株の効果は、サーモフィルス菌とブルガリクス菌を含む発酵乳という形態においても発揮されることが明らかとなった。

## (2) ヒト試験

上記のように、発酵乳に添加した状態でもガセリ菌 SP 株の内臓脂肪細胞肥大化抑制作用が確認できた。脂肪細胞の肥大化はそれを含む脂肪組織の肥大化の主要因であるため、ガセリ菌 SP 株の摂取により内臓脂肪細胞の肥大化が抑制されれば、内臓脂肪組織の肥大化も抑制されると予想される。そこで次に、ガセリ菌 SP 株の摂取がヒトの内臓脂肪に与える影響について検証した。

### ① 有効性探索試験

通常健康状態にある成人の内、BMIが高め(24.2から30.7)の被験者87名を2群に分け、一方にはガセリ菌 SP 株を含む発酵乳を(ガセリ菌 SP 株群, n=43)、もう一方にはガセリ菌 SP 株を含まない発酵乳を(対照群, n=44)、1日に200 g、12週間摂取してもらい(ガセリ菌 SP 株の摂取量は $10^{10}$  cfu/day)、腹部 CT 画像を撮影し、内臓脂肪面積を計測した。

12週間後の対照群の内臓脂肪面積は、摂取前と比較して平均1.4%増加したが(95%信頼区間: -1.6%, +4.8%)、ガセリ菌 SP 株群の内臓脂肪面積は、摂取前と比較して平均4.6%減少し(95%信頼区間: -8.1%, -1.4%)、対照群とガセリ菌 SP 株群の変化量の間には有意な差が認められた<sup>6)</sup>。

### ② 用量設定試験

次に、ガセリ菌 SP 株が内臓脂肪蓄積抑制作用を発揮するために必要な1日の摂取量を確認するために、用量設定試験を行った。通常健康状態にある成人の内、内臓脂肪面積が80.2から187.8 cm<sup>2</sup>の被験者210名を3群に分け、1群にはガセリ菌 SP 株を高用量含む発酵乳を(高用量群, n=69)、1群にはガセリ菌 SP 株を低用量含む発酵乳を(低用量群, n=71)、もう1群にはガセリ菌 SP 株を含まな

い発酵乳を(対照群, n=70)、1日に200 g、12週間摂取してもらい(ガセリ菌 SP 株の摂取量は、高用量群 $10^9$  cfu/day、低用量群 $10^8$  cfu/day)、腹部 CT 画像を撮影し、内臓脂肪面積を計測した。

対照群の内臓脂肪面積は、12週間後には摂取前と比較して平均0.7%減少したが(95%信頼区間: -3.8%, +2.5%)、高用量群では平均8.5%減少し(95%信頼区間: -12.8%, -4.3%)、低用量群では平均8.2%減少した(95%信頼区間: -10.6%, -5.9%)。高用量群、低用量群の変化量は対照群と比較してそれぞれ有意差が認められた<sup>25)</sup>。

### ③ 最終製品確認試験

用量設定試験の結果を受け、実際の製品の摂取を想定し、1日の摂取量を100 gとして最終的な試験を行った。通常健康状態にある成人の内、BMIが25以上30未満で、かつ内臓脂肪面積が80 cm<sup>2</sup>以上の被験者を2群に分け、一方にはガセリ菌 SP 株を含む発酵乳を(ガセリ菌 SP 株群, n=52)、もう一方にはガセリ菌 SP 株を含まない発酵乳を(対照群, n=49)、1日に100 g、12週間摂取してもらい(ガセリ菌 SP 株の摂取量は $10^9$  cfu/day)、腹部 CT 画像を撮影し、内臓脂肪面積を計測した。

対照群の内臓脂肪面積は、12週間後には摂取前と比較して平均0.7%増加したが(95%信頼区間: -2.8%, +4.3%)、ガセリ菌 SP 株群の内臓脂肪面積は摂取前と比較して平均5.3%減少し(95%信頼区間: -9.0%, -1.5%)、対照群とガセリ菌 SP 株群の変化量の間には有意な差が認められた<sup>26)</sup>(図2)。

以上のように、一連のヒト試験のすべてにおいてガセリ菌 SP 株の摂取により内臓脂肪面積が減少することが示され、ガセリ菌 SP 株の摂取により、肥満傾向にあるヒトの内臓脂肪が減少することが実証された。

## (3) メカニズム

ガセリ菌 SP 株は、*in vitro* 試験において、コレステロール吸着作用、胆汁酸脱抱合作用を有することが示されている<sup>27)</sup>。また、トリオレインとレジチン、タウロコール酸で構成される脂質エマルショ

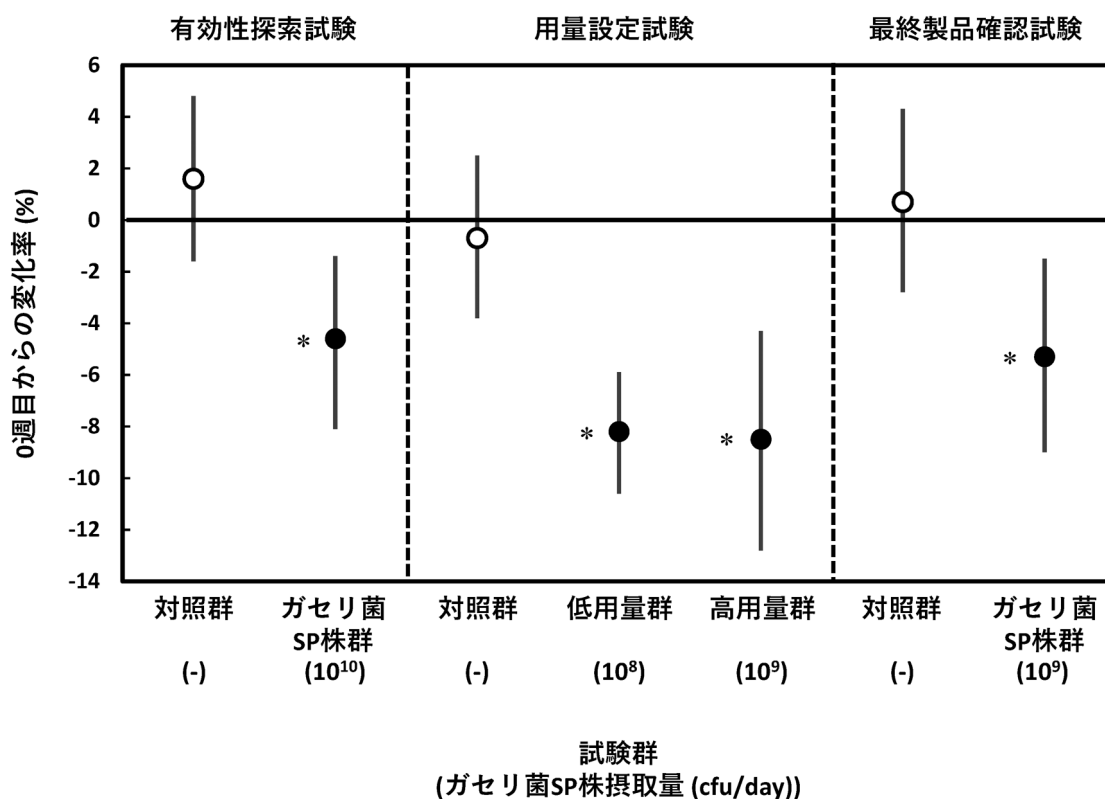


図2 一連のヒト試験における内臓脂肪面積の変化率  
 12週目に測定した面積の0週目からの変化率。平均値と95%信頼区間を示す。  
 \*p<0.05 (vs. 対照群, Bonferroni 法)

ンにガセリ菌 SP 株を混合すると、ガセリ菌の基準株などと比較して、エマルションのサイズが大きくなること示されている<sup>28)</sup>。脂質エマルションのサイズが大きくなると、単位体積当たりの表面積が減り、これによりリパーゼによる脂質の分解が遅くなることが予想される。以上のことから、ガセリ菌 SP 株は、小腸において脂質エマルションのサイズを大きくすることでリパーゼによる脂質の分解を遅延させ、これにより脂質の吸収を阻害している可能性が考えられた。上記メカニズムによって脂質の吸収抑制が起こる場合、吸収されなかった脂質は糞便中に排出されると予想される。そこで、ガセリ菌 SP 株の摂取により、ヒトの糞便に含まれる脂質量が変化するかを試験した。

通常健康状態にある成人30名を2群に分け、両群に1日当たり70から85gの脂肪摂取量となるように設計した統一食を7日間摂取してもらった(前観察期間)。その後、一方の群にはガセリ菌 SP

株を含む発酵乳を(ガセリ菌 SP 株群, n=15)、もう一方の群にはガセリ菌 SP 株を含まない発酵乳を(対照群, n=15)、1日100g、7日間、統一食と共に摂取してもらった(試験期間中のガセリ菌 SP 株の摂取量は10<sup>9</sup> cfu/day)。前観察期間、試験期間それぞれの最終3日間の糞便を採取し、脂質量を測定した。

対照群では、前観察期間と試験期間で糞便中脂質量に有意な差は無かったが、ガセリ菌 SP 株群では、前観察期間と比較して試験期間の糞便中脂質量が有意に増加していた(図3)。また、それぞれの群の糞便中脂質量について、前観察期間から試験期間への変化量を比較すると、統計的に有意でないものの、対照群と比較してガセリ菌 SP 株群で増加していた(p=0.086)<sup>28)</sup>。この結果から、ガセリ菌 SP 株を摂取することで、脂質の吸収が抑制されることが示され、これがガセリ菌 SP 株摂取による内臓脂肪減少作用のメカニズムの一つであると考えら

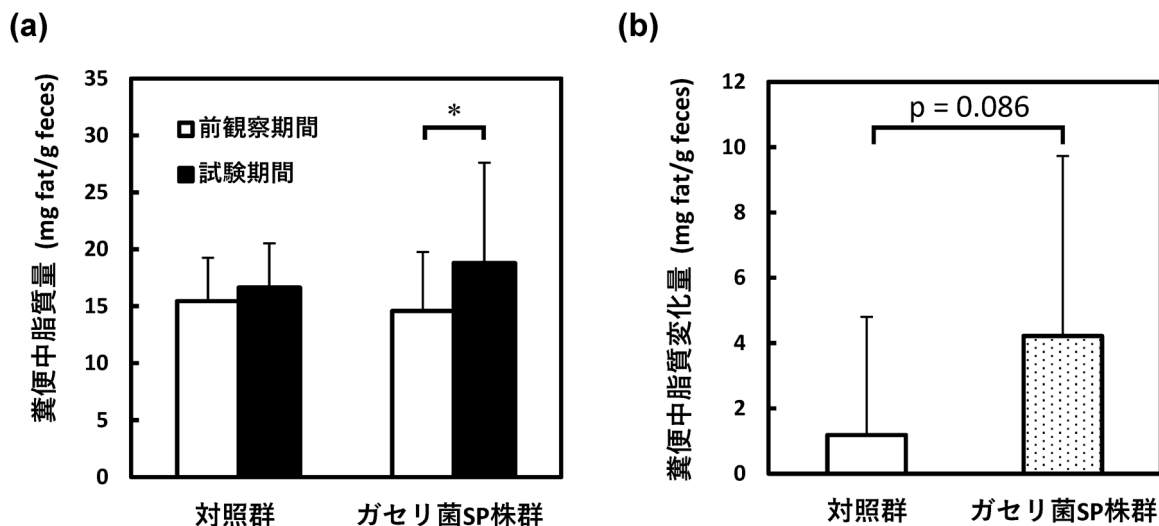


図3 試験前後の糞便中脂質量の比較(a)と試験期間中の糞便中脂質変化量の群間比較(b)それぞれ、(a)対応のあるt検定、(b)対応のないt検定で解析した。\* $p < 0.05$

れた。

以上のように、ガセリ菌 SP 株の摂取により肥満傾向にある人の内臓脂肪が減少することが証明され、さらに、脂肪の吸収を抑制するという、その作用メカニズムも明らかにされた。また、ガセリ菌 SP 株の凍結乾燥菌体を用いた *in vitro* 実験、動物実験<sup>29)</sup>の結果から、菌体自体が作用成分であることが予想された。このような研究成果に基づき、本菌株を使用した製品は、現在、機能性表示食品、そして特定保健用食品として販売されている。

#### 4. ガセリ菌 SP 株の内臓脂肪炎症抑制作用について

前述のように、内臓脂肪量の増加が、インスリン抵抗性や2型糖尿病の発症率と相関することが知られているが、これには、脂肪組織で起こる炎症が関与している。脂肪組織は、脂質を蓄積する脂肪細胞と、血管、細胞外マトリックスとそこに存在する免疫細胞などにより構成される組織であり、肥満状態の脂肪組織では、炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ 、IL-6 や、ケモカインである CCL2 が分泌され、CCL2 により単球が脂肪組織に誘導される<sup>30)</sup>。誘導された単球は炎症性マクロファージ (M1 マクロファージ) へと分化するが、通常の状態では、脂肪組織に存在するマクロファージは抗炎

性マクロファージ (M2 マクロファージ) であるため、脂肪細胞の肥大化が進むと M1 マクロファージの比率は高くなる<sup>31)</sup>。M1 マクロファージも TNF- $\alpha$ 、IL-6 を分泌し、TNF- $\alpha$  は CCL2 の分泌を促進するため、脂肪組織にはさらに M1 マクロファージが増える。このように、肥満状態の脂肪組織の炎症は亢進、慢性化していき、この炎症が血管などを介して全身に広がりインスリン抵抗性や2型糖尿病の原因となる<sup>32,33)</sup>。このことから、脂肪組織の炎症を抑制することが、これら疾患の予防に重要であると言える。マウスの食餌性肥満モデルを用いた試験において、ガセリ菌 SP 株の摂取により、内臓脂肪組織の重量低下と共に、内臓脂肪組織における CCL2 の遺伝子発現が抑制されることが示されていることから<sup>29)</sup>、ガセリ菌 SP 株の摂取により、脂肪組織への M1 マクロファージの集積を阻害し、脂肪組織の炎症を抑制できる可能性がある。

##### (1) ガセリ菌 SP 株による脂肪組織への炎症性マクロファージ集積抑制作用

脂肪組織への M1 マクロファージ集積に対するガセリ菌 SP 株の効果を調べるため、マウスに高脂質含量の飼料とガセリ菌 SP 株を与える試験を行った。雄性 C57BL/6J マウス (7 週齢) を 3 群 (各群  $n=12$ ) に分け、1 群には 4.3% (w/w) の脂質を含

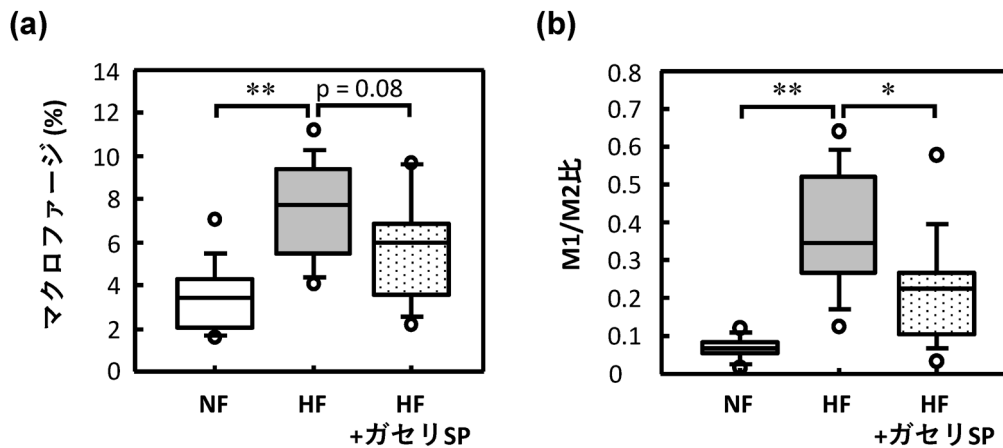


図4 精巢上体周囲脂肪組織から回収した非脂肪細胞中のマクロファージの割合(a)と M1/M2 比(b)  
\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  (vs. HF, Dunnett 法)

む飼料を (Normal Fat 群 : NF 群), 1 群には 24% (w/w) の脂質を含む飼料 (High Fat 群 : HF 群) を, そして残り 1 群には 24% (w/w) の脂質を含む飼料にガセリ菌 SP 株の凍結乾燥粉末を 1% 添加した飼料を与えて (HF + ガセリ SP 群), 12 週間飼育した。その結果, 精巢上体周囲脂肪組織から回収した非脂肪細胞中のマクロファージの割合は, HF 群で NF 群と比較して有意に高く, 一方で, HF + ガセリ SP 群では, HF 群と比較して低い傾向が見られた (図 4)。また, M1 マクロファージと M2 マクロファージの比 (M1/M2 比) は, HF 群では NF 群と比較して有意に高くなっていたが, HF + ガセリ SP 群では HF 群と比較して有意に低かった<sup>34)</sup>。これらのことから, 高脂質含量飼料を摂取することで引き起こされる, 脂肪組織へのマクロファージの集積と炎症性マクロファージの割合の上昇が, ガセリ菌 SP 株を摂取することで抑制できることが示され, これにより脂肪組織の炎症が抑制されることが示唆された。

ガセリ菌 SP の摂取が脂肪組織の炎症を抑制するメカニズムについては, 前述のようにガセリ菌 SP 株が脂質の吸収を抑制することから, それにより脂肪細胞の肥大化が抑制され, その結果として脂肪組織の炎症が抑制されたと考えるのが妥当であろう。しかしその一方で, 先の試験では, ガセリ菌 SP 株摂取による脂肪組織の炎症抑制作用は認められたも

の, ガセリ SP 株摂取による, 有意な脂肪組織重量の低下は認められなかった<sup>34)</sup>。これは, これまでの試験よりも高脂質含量の飼料を使用したからであると考えられるが, この事実から, ガセリ菌 SP 株には, 脂質の吸収抑制とは別の経路で, 脂肪組織の炎症を抑制する作用もあるのではないかと推察した。

## (2) ガセリ菌 SP 株による腸管バリア機能の低下抑制効果

Canli らはマウスを用いた試験により, 高脂質食摂取により腸管のバリア機能が破綻し, これにより腸管内に存在するグラム陰性細菌由来のリポポリサッカライド (LPS) が血流に入り, 脂肪組織の炎症やインスリン抵抗性が引き起こされると報告している<sup>35,36)</sup>。また, ヒト試験においても, 血中 LPS 濃度と内臓脂肪重量やインスリン抵抗性指標が正の相関を示すという報告がある<sup>37,38)</sup>。そこで, ガセリ菌 SP 株の摂取が, 腸管のバリア機能に与える影響を調べた。

雄性 C57BL/6J マウス (8 週齢) を 3 群 (各群  $n = 12$ ) に分け, 1 群には 5% (w/w) の脂質を含む飼料を (NF 群), 1 群には 20% (w/w) の脂質を含む飼料 (HF 群) を, そして残り 1 群には 20% (w/w) の脂質を含む飼料にガセリ菌 SP 株の凍結乾燥粉末を 1% 添加した飼料を与えて (HF + ガセ



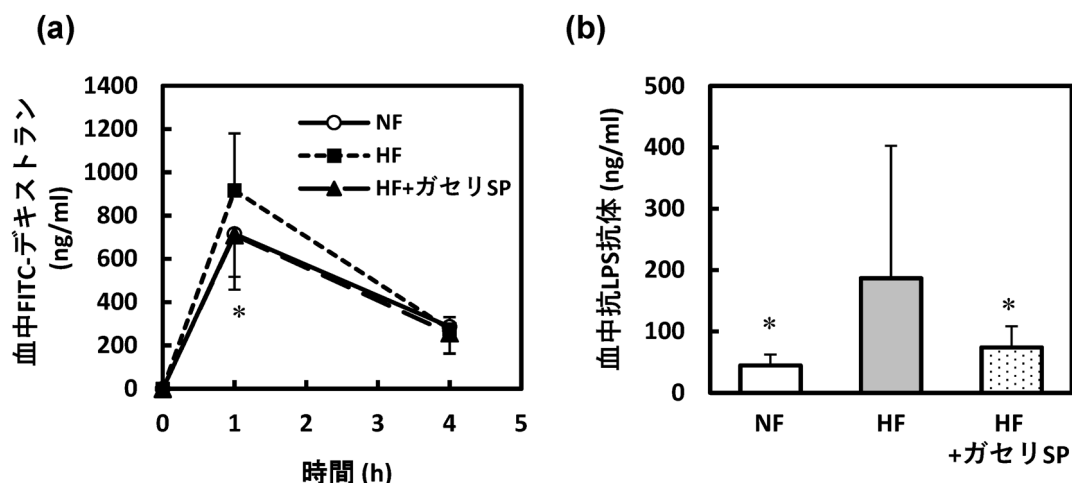


図5 血中 FITC-デキストラン量(a)と抗 LPS 抗体量(b)  
 平均値±標準偏差を示す。\* $p < 0.05$  (vs. HF, Dunnett 法)

リ SP 群), 21週間飼育した。飼育18週目の時点で、腸管のバリア機能を評価するために、FITC-デキストランを経口摂取させ、1, 4時間後に血液を採取し、FITC-デキストランの血中への移行量を測定した。その結果、血中の FITC の蛍光量は、摂取1時間後の時点で HF 群では NF 群と比較して有意に高く、HF+ガセリ SP 群では HF 群と比較して有意に低くなっていた (図5)。また、21週間飼育後の血中の抗 LPS 抗体量も同様に、HF群では NF 群と比較して有意に高く、HF+ガセリ SP 群では HF 群と比較して有意に低くなっていた<sup>39)</sup>。このことから、ガセリ菌 SP 株を摂取することにより、高脂質食の摂取によって引き起こされる、腸管バリア機能の低下が抑制されることが示され、それに伴い血中の LPS 量の増加も抑制されることが示唆された。

以上の結果から、高脂質食摂取に起因する腸管バリア機能の破綻が、ガセリ菌 SP 株を摂取することにより抑制されることが、ガセリ菌 SP 株の摂取により脂肪組織の炎症が抑制されるメカニズムの一つであると考えられる。

## 5. おわりに

本稿では、乳酸菌による体脂肪低減作用についてガセリ菌 SP 株の研究を中心に概説した。ガセリ菌

SP 株をはじめとして、様々な乳酸菌によるヒトでの体脂肪低減作用が示されており、今後、食品、サプリメントなどの製品を介して世界中の人の肥満予防、改善に貢献するであろう。しかし一方で、その作用メカニズムについては、乳酸菌が直接人体に作用するのか腸内菌叢の変化を介するのかなどを含めて未だ不明な部分が多い。消費者が安心してこれら製品を利用できるようにするためにも、この分野におけるさらなる研究が期待される。

## 参考文献

- 1) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), *Lancet*, **387**, 1377–1396 (2016)
- 2) Tchernof, A. and Després, J. P., *Physiol. Rev.*, **93**, 359–404 (2013)
- 3) Vissers, D., Hens, W., Taeymans, J., Baeyens, JP., Poortmans, J. and Van Gaal, L., *PLOS ONE*, **8**, e56415 (2013)
- 4) Ferrarese, R., Ceresola, E. R., Preti, A. and Canducci, F., *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **22**, 7588–7605 (2018)
- 5) Cerdó, T., García-Santos, J. A., G Bermúdez, M. and Campoy, C., *Nutrients*, **11**, 635 (2019)
- 6) Kadooka, Y., Sato, M., Imaizumi, K., Ogawa, A., Ikuyama, K., Akai, Y., Okano, M.,

- Kagoshima, M. and Tsuchida, T., *Eur. J. Clin. Nutr.*, **64**, 636–643 (2010)
- 7) Takahashi, S., Anzawa, D., Takami, K., Ishizuka, A., Mawatari, T., Kamikado, K., Sugimura, H. and Nishijima, T., *B. M. F. H.*, **35**, 163–171 (2016)
  - 8) Angelakis, E., Armougom, F., Million, M. and Raoult, D., *Future Microbiol.*, **7**, 91–109 (2012)
  - 9) Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R. and Gordon, J. I., *Nature*, **444**, 1027–1031 (2006)
  - 10) David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J. and Turnbaugh, P. J., *Nature*, **505**, 559–563 (2014)
  - 11) Minami, J., Iwabuchi, N., Tanaka, M., Yamauchi, K., Xiao JZ., Abe, F. and Sakane, N., *B. M. F. H.*, **37**, 67–75 (2018)
  - 12) Kondo, S., Kamei, A., Xiao, JZ., Iwatsuki, K. and Abe, K., *Benef. Microbes.*, **4**, 247–251 (2013)
  - 13) Toda, K., Yamauchi, Y., Tanaka, A., Kuhara, T., Odamaki, T., Yoshimoto, S. and Xiao JZ., *Nutrients*, **12**, 219 (2020)
  - 14) Higashikawa, F., Noda, M., Awaya, T., Danshiitsoodol, N., Matoba, Y., Kumagai, T. and Sugiyama, M., *Eur. J. Clin. Nutr.*, **70**, 582–587 (2016)
  - 15) Deshpande, G., Athalye-Jape, G. and Patole, S., *Nutrients*, **10**, 871 (2018)
  - 16) 光岡知足, 日本乳酸菌学会誌, **22**, 26–37 (2011)
  - 17) Sugawara, T., Sawada, D., Yanagihara, S., Aoki, Y., Takehara, I., Sugahara, H., Hirota, T., Nakamura, Y. and Ishikawa, S., *Microorganisms*, **8**, 304 (2020)
  - 18) Nakamura, F., Ishida, Y., Sawada, D., Ashida, N., Sugawara, T., Sakai, M., Goto, T., Kawada, T. and Fujiwara, S., *J. Agric. Food Chem.*, **64**, 2549–2559 (2016)
  - 19) Aoki, Y., Sugawara, T., Yanagihara, S., Goto, T., Kawada, T., Fujiwara, S. and Sawada, D., *Pharmacometrics*, **95**, 73–82 (2018)
  - 20) Kim, J., Yun, J. M., Kim, M. K., Kwon, O. and Cho, B., *J. Med. Food.*, **21**, 454–461 (2018)
  - 21) Sanchez, M., Darimont, C., Drapeau, V., Emady-Azar, S., Lepage, M., Rezzonico, E., Ngom-Bru, C., Berger, B., Philippe, L., Ammon-Zuffrey, C., Leone, P., Chevrier, G., St-Amand, E., Murette, A., Doré, J. and Tremblay, A., *Br. J. Nutr.*, **111**, 1507–1519 (2014)
  - 22) Lim, S., Moon, J. H., Shin, C. M., Jeong, D. and Kim, B., *Endocrinol. Metab. (Seoul)*, **35**, 425–434 (2020)
  - 23) Sato, M., Uzu, K., Yoshida, T., Hamad, E. M., Kawakami, H., Matsuyama, H., El-Gawad, I. A. A. and Imaizumi, K., *Br. J. Nutr.*, **99**, 1013–1017 (2008)
  - 24) Kadooka, Y., Ogawa, A., Ikuyama, K. and Sato, M., *Int. Dairy. J.*, **21**, 623–627 (2011)
  - 25) Kadooka, Y., Sato, M., Ogawa, A., Miyoshi, M., Uenishi, H., Ogawa, H., Ikuyama, K., Kagoshima, M. and Tsuchida, T., *Br. J. Nutr.*, **110**, 1696–1703 (2013)
  - 26) 高野義彦, 小林敏也, 赤井義仁, 生山健, 川崎功博, 土田隆, 薬理と治療, **41**, 895–903 (2013)
  - 27) Usman and Hosono, A., *J. Dairy. Sci.*, **82**, 243–248 (1999)
  - 28) Ogawa, A., Kobayashi, T., Sakai, F., Kadooka, Y. and Kawasaki, Y., *Lipids. Health. Dis.*, **14**, 20 (2015)
  - 29) Miyoshi, M., Ogawa, A., Higurashi, S. and Kadooka, Y., *Eur. J. Nutr.*, **53**, 599–606

- (2014)
- 30) Chawla, A., Nguyen, K. D. and Goh, Y. P., *Nat. Rev. Immunol.*, **11**, 738–749 (2011)
- 31) Fujisaka, S., Usui, I., Bukhari, A., Ikutani, M., Oya, T., Kanatani, Y., Tsuneyama, K., Nagai, Y., Takatsu, K., Urakaze, M., Kobayashi, M. and Tobe, K., *Diabetes*, **58**, 2574–2582 (2009)
- 32) Xu, H., Barnes, G. T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C. J., Sole, J., Nichols, A., Ross, J. S., Tartaglia, L. A. and Chen, H., *J. Clin. Invest.*, **112**, 1821–1830 (2003)
- 33) Lumeng, C. N. and Saltiel, A. R., *J. Clin. Invest.*, **121**, 2111–2117 (2011)
- 34) Ukibe, K., Miyoshi, M. and Kadooka, Y., *Br. J. Nutr.*, **114**, 1180–1187 (2015)
- 35) Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, JF., Gibson, G. R., Casteilla, L., Delzenne, N. M., Alessi, M. C. and Burcelin, R., *Diabetes*, **56**, 1761–1772 (2007)
- 36) Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M. and Burcelin, R., *Diabetes*, **57**, 1470–1481 (2008)
- 37) Moreira, A. P. B., Alves, R. D. M., Teixeira, T. F., Macedo, V. S., de Oliveira, L. L., Costa, N. M., Bressan, J., do Carmo Gouveia Peluzio, M., Mattes, R. and de Cássia Gonçalves Alfenas, R., *Eur. J. Nutr.*, **54**, 1363–1370 (2015)
- 38) Trosheid, M., Nestvold, T. K., Rudi, K., Thoresen, H., Nielsen, E. W. and Lappegårdet, K. T., *Diabetes Care*, **36**, 3627–3632 (2013)
- 39) Kawano, M., Miyoshi, M., Ogawa, A., Sakai, F. and Kadooka, Y., *J. Nutr. Sci.*, **5**, e23 (2016)