

健常者を対象とした *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC 含有食品摂取による整腸効果の検証

—プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー比較試験—

Effect of Supplement containing *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC on Defecation in Healthy Humans

—A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Crossover Trial—

戸田登志也¹⁾ 高見澤菜穂子²⁾ 難波 文男¹⁾
塩谷 順彦³⁾ 新井 嘉平¹⁾ 鈴木 聡⁴⁾

ABSTRACT

Objectives The aim of this study was to evaluate the effect of *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC on fecal properties and fecal microflora in healthy subjects prone to constipation.

Methods In total, 50 volunteers (seven men and 43 women) were randomized into two groups and given 100 mg of *L. lactis* subsp. *cremoris* FC (test) or dextrin (placebo) daily for 2 weeks in a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. The fecal microflora was analyzed using the DNA extracted from feces and a real-time polymerase chain reaction.

Results Compared with the ingestion of placebo, the defecation frequency significantly increased (days/week, $P < 0.05$; times/week, $P < 0.001$) with the ingestion of *L. lactis* subsp. *cremoris* FC. The total bacterial count (log) and *Lactobacillus* sp. bacterial count (log) significantly ($P < 0.05$) increased 2 weeks after the ingestion of test.

Conclusion These results suggest that the continuous ingestion of *L. lactis* subsp. *cremoris* FC caused changes in intestinal microflora, improving defecation status and fecal characteristics in healthy subjects prone to constipation.

(Jpn Pharmacol Ther 2017 ; 45 : 989-97)

KEY WORDS *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC, Double-blind placebo-controlled cross-over study, Defecation frequency, Intestinal microflora

¹⁾フジッコ株式会社 研究開発部 ²⁾早稲田大学ナノ・ライフ創新研究機構 規範科学総合研究所 ³⁾株式会社ケイ・エス・オー
⁴⁾一般財団法人船員保険会 品川シーズンテラス健診クリニック
Toshiya Toda, Fumio Nanba, and Kahei Arai: FUJICCO Co., Ltd.; Naoko Takamizawa: Waseda University; Nobuhiko Shioya: KSO Corporation; Satoru Suzuki: Shinagawa Season Terrace Health Care Clinic

はじめに

厚生労働省の平成25年国民生活基礎調査¹⁾によると、便秘を訴える者は男性では1000人中26人、女性では1000人中48.7人と報告されている。また、年齢別にみると高齢になるほど便秘を訴える者が多く、75歳以上では男女ともに1000人中100人を超える人が便秘を訴えている。便秘は客観的に数値化して評価しにくいいため、定義することがむずかしいとされているが、週に3回未満の排便が便秘のおおよその判断基準と考えられている²⁾。便秘は慢性化すると腹部の張りや痛みを感じたり、下剤などの便秘薬の使用による副作用に悩まされたりとQOLの低下につながる大きな課題である。糞便の水分が低下した乾燥性便秘や蠕動運動の低下による腸管運動機能不全便秘など、便秘の症状や要因はさまざまであり、食習慣や運動などの生活習慣も大きく関連している^{3,4)}。

Lactococcus lactis subsp. *cremoris* FC株はグラム陽性の通性嫌気性菌であり、コーカサス地方の伝統的な発酵乳から単離、同定され、特徴的な粘性を生み出す粘性多糖体の生成に関与しているとされている⁵⁾。これまでに*Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC株によるインフルエンザ感染予防効果⁶⁾や、免疫調節効果⁷⁾、抗炎症効果^{8,9)}、などが報告されている。また、*Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC株は生きたまま腸内にまで到達することが報告されており¹⁰⁾、*Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FCを含む発酵乳の摂取による整腸効果も報告されているが¹¹⁾、その効果は粘性多糖体によるものとも考えられ、乾燥菌体粉末の形態で摂取した場合の整腸効果は明らかにされていない。そこで、本研究では、*Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC菌末含有食品の継続的な摂取による整腸効果を検証することを目的に、健常者に対する排便状況と便性状、および糞便内菌叢に及ぼす影響について検討した。

I 方 法

本試験はヘルシンキ宣言およびヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針の精神に則り、つねに被験者の人権保護に配慮して行った。一般財団法人

表1 試験食品の栄養成分(1粒あたり)

栄養成分		被験食品	対照食品
熱量	kcal	0.71	0.61
タンパク質	g	0.08	0.06
脂質	g	0.01	0.01
炭水化物	g	0.1	0.07
ナトリウム	mg	1	1
カルシウム	mg	70	70

船員保険会 品川シーズンテラス健診クリニック試験審査委員会に、試験実施計画書、試験食品概要書、同意説明文書および同意書等の関係資料を提出し、同委員会において当該試験計画の倫理性および妥当性についての審議、承認を得て実施した(承認日2016年9月6日)。

また、本試験は事前にUMIN-CTRに計画を登録したうえで実施した(試験名:「善玉菌のチカラ」摂取による腸内細菌改善作用の検討試験—プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー法—, UMIN試験ID: UMIN000024013)。

1 試験食品

被験食品は*Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC菌末を100mg(生菌数として 1.0×10^7 cfu)含有し、さらに未焼成カルシウム、アルギン酸カリウム、デキストリン、ショ糖脂肪酸エステルを補助成分として含み、ハードカプセルに充填した製剤とした。被験食品の*Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC株の生菌数を調整し、試験開始時 1.0×10^7 cfu/粒(試験終了時 9.6×10^6 cfu/粒)とした。対照食品は*Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC株を含まず、代替としてデキストリンを添加し、その他の成分は試験食品と同一のものを使用した。重量、外観ともに被験食品と対照食品の区別がつかないように調製した。試験食品の栄養成分を表1に示す。

2 対 象

(株)ケイ・エス・オーが公募した有償ボランティアを対象とし、試験は一般財団法人船員保険会 品川シーズンテラス健診クリニックで実施した。排便回数が週3~5回で、食事を通常3食規則正しく摂取している30歳以上60歳未満の健常な男女を対象とした。排便状況を検討した報告^{12,13)}を参考に、試験対象者を50名に設定した。スクリーニング検査時

表 2 試験対象者の一般背景

	単位	1 群 (n=25) 2 群 (n=25)		P-value	全体 (n=50)
		Mean±SD	Mean±SD		Mean±SD
年齢	歳	44.9±8.9	45.0±5.9	0.97	44.9±7.5
身長	cm	159.5±5.4	161.1±7.1	0.39	160.3±6.3
体重	kg	54.0±5.9	56.1±9.9	0.37	55.1±8.1
BMI	kg/m ²	21.3±2.5	21.5±2.4	0.74	21.4±2.4
総菌数 (×10 ⁹)	cell/g	24.4±24.7	22.7±22.7	0.80	23.6±23.5
総菌数 (log)		10.15±0.51	10.12±0.49	0.83	10.14±0.49
<i>Bifidobacterium</i> 属菌数 (×10 ⁹)	cell/g	0.85±0.87	0.77±0.72	0.73	0.81±0.79
<i>Bifidobacterium</i> 属菌数 (log)		8.71±0.46	8.62±0.62	0.57	8.67±0.54
ビフィズス菌占有率	%	5.6±5.1	5.3±4.9	0.80	5.4±5.0

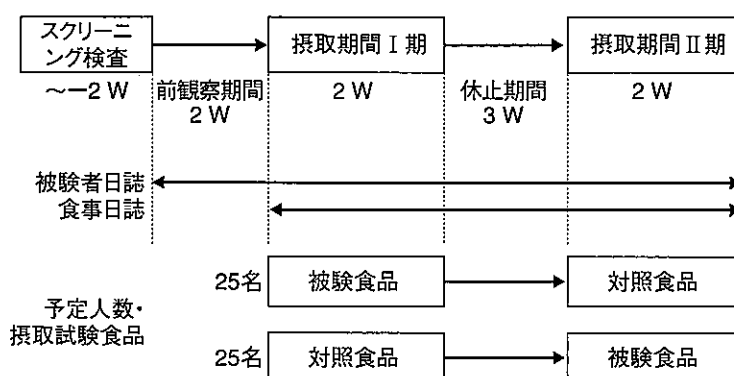


図 1 試験スケジュール

に採取した糞便中の *Bifidobacterium* 数および総菌数に対する割合が少なく、ばらつきが小さかった者を被験者の選択基準とした。被験者には試験の目的・内容について十分な説明し、よく理解したうえで自発的に参加を志願し、同意能力があり、書面で試験参加に同意した者に対して試験を実施した。本試験では健常者における排便状況や腸内細菌の改善効果を検証するため、以下の除外基準にあてはまる者は除外した。

①整腸剤や便秘薬を常用している者、②スクリーニング検査時に抗生物質やを服用している者、③スクリーニング検査時に、便秘改善によいとされる健康食品類 (特定保健用食品, 機能性表示食品を含む) を常用している者、④試験期間中に乳酸菌・ビフィズス菌・納豆菌などの生菌類含有食品, オリゴ糖・食物繊維を強化した食品, 便秘改善によいとされる健康食品類 (特定保健用食品, 機能性表示食品を含む), および糖アルコール多量含有食品の摂取をや

めることができない者、⑤アルコールを日本酒換算で1日に2合より多く常飲している者、⑥胃腸関係の慢性疾患を有し、薬剤を常用している者、⑦食物アレルギーを有する者、⑧消化吸収に影響を与える消化器疾患および消化器の手術歴がある者、⑨緊急に治療を要する疾患に罹患している者、または重篤な合併症を有する者、⑩妊娠している者、試験期間中に妊娠の意思がある者、授乳中の者、⑪他の食品の摂取や薬剤を使用する試験, 化粧品および薬剤などを塗布する試験に参加中の者、参加の意志がある者、⑫その他、試験責任医師が被験者として不適当と判断した者。

試験対象者の一般背景を表 2 に示す。

3 試験スケジュール

試験は、プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー法で行った。試験スケジュールを図 1 に示す。統計解析責任者がスクリーニング検査時に持参した日誌から計算した 1 週間あたりの排便回数, 年

齢、性別、糞便中の *Bifidobacterium* 数に有意差を示さないように2群にランダム化した。試験実施に関与しないコントローラー（割付け責任者）が2群を被験食品先行群、対象食品先行群に割り付けた。割付け表はコントローラーが封緘し、割付け表開封時まで密封保管した。これにより、被験者、試験実施者等の試験実施に関与した者の盲検化を行った。試験期間は前観察期間（2週間）、摂取期間Ⅰ期（2週間）、休止期間（3週間）、摂取期間Ⅱ期（2週間）の計9週間とした。被験者には、スクリーニング実施後2週間の前観察期間を経た後に、2週間1日1粒の試験食品を水または湯とともに夕食後30分以内に摂取させた。摂取し忘れた、または夕食を摂取しなかった場合は、翌日の朝食後に摂取させた。ただし、各期最終日に摂取し忘れた場合は未摂取とした。10週間の試験期間中、被験者には毎日、被験者日誌および食事日誌への記録を義務づけた。

被験者には、スクリーニング検査日（9月10日）、摂取期間Ⅰ期開始日（10月8日）、摂取期間Ⅱ期開始日（11月12日）、摂取期間Ⅱ期終了翌日（11月26日）に来院させ、医師による問診を行った。また、スクリーニング検査日には身長、体重を測定し、その後の来院日には持参した日誌の確認を行った。

4 排便状況

試験期間中の排便状況および排便形状について、排便日数、排便回数、排便量、便形状、便の色、便の臭い、排便後の感覚の7項目について毎日被験者日誌に記録させた。排便回数は、1日あたりの回数を記録し、排便がなかった日は排便回数を0とした。排便日数は、1週間あたりの排便があった日数をカウントし記録させた。排便量は、鶏卵Mサイズ1個を目安として、被験者の目測により数値化した。便形状は、①コロコロ状、②カチカチ状、③バナナ状、④半練状、⑤泥状、⑥水状の6種からあてはまる状態を選択し記録させた。便の色は、色見本DICカラーガイド19版（DIC(株)製）の①黄褐色（DIC-240）、②茶褐色（DIC-308）、③黒褐色（DIC-311）の3種から最も近い色を選択し記録させた。排便後の感覚は、①スッキリ感がある、②普通、③残便感がある、の3種からあてはまる状態を選択し記録させた。

5 食事調査

摂取期間Ⅰ期終了前および摂取期間Ⅱ期終了前3日間（計6日）毎日、食事・間食・禁止食品・サプリメント・健康食品類・ドリンク剤・アルコール等の摂取内容をすべて食事日誌に記録させた。記録内容については栄養士が栄養管理ソフトエクセル栄養君（(株)建帛社）を使用して栄養摂取量（エネルギー、タンパク質、脂質、炭水化物、食物繊維総量）を概算した。

6 糞便検査

前観察期間の終了時、摂取期間Ⅰ期の終了時、休止期間の終了時、摂取期間Ⅱ期の終了時に糞便を採取した。糞便の解析は、除外基準に該当し解析対象から除外した4名を除く46名を対象に行った。糞便は、毎回全量を回収し、混合したものを糞便試料とし、pH、水分含有量、アンモニア濃度および菌叢解析に用いた。菌叢解析は、糞便からDNAを抽出し、既報に順じて¹⁴⁾リルタイムPCR法による解析を行った。総菌数（Forward, 5'-TCCTACGGGAG-GCAGCAGT-3'; Reverse, 5'-GGACTACCAGGG-TATCTAATCCTGTT-3'）; *Bifidobacterium*（Forward: 5'-GATTCTGGCTCAGGATGAACGC-3'; Reverse, 5'-CTGATAGGACGCGACCCCAT-3'; product size (bp): 230）, *Lactobacillus*（Forward, 5'-AGCAGTAGGGAATCTTCCA-3'; Reverse, 5'-CACCGCTACACATGGAG-3'; product size (bp): 341）, *Clostridium perfringens*（Forward, 5'-GGGGGTTTCAACACCTCC-3'; Reverse, 5'-GCAAGGGATGTCAAGTGT-3'; product size (bp): 170）について、それぞれプライマーを用いて定量を行った。

7 統計解析

試験結果は平均値±標準偏差で示した。食事調査における試験食品間の比較では、対応のある *t* 検定を行った。また、本試験はクロスオーバー試験であるため、排便日数、排便回数、排便量、便形状、便の色、便の臭い、排便後の感覚、便のpH、便の水分含有量、便のアンモニア濃度、糞便中の菌叢解析においては、意味のある個人間の比較の目的で摂取前後（群内）の比較、ならびに試験食間（群間）の比較について対応のある Wilcoxon の符号付順位検定を行った。統計解析ソフトは IBM SPSS Statistics 24

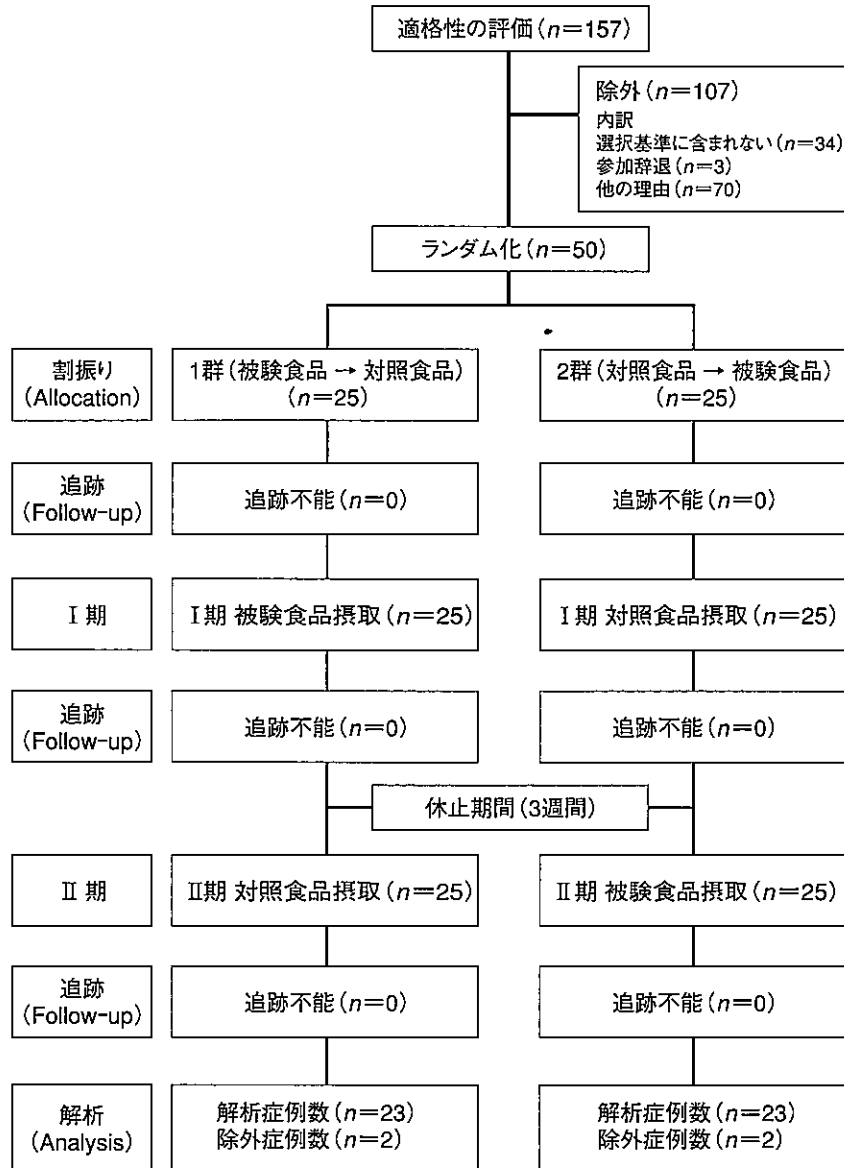


図 2 被験者のランダム化から試験結果の解析までの流れ

を用い、有意水準は 5%とした。

II 結 果

本試験における被験者のランダム化から試験結果の解析までの流れを図 2 に示す。対象となった被験者 50 名（男性 7 名，女性 43 名）全員が試験に参加し，試験期間中に試験を中止した者はいなかった。また，試験期間実施中に重篤な有害事象の発生は認められなかった。試験期間中に認められた有害事象は，50 例中 5 例 6 件で，このうち 5 件は風邪，1 件

は生理痛を訴えるものであった。すべての有害事象において，試験責任医師により試験食品との因果関係は関連なしと判断されたため，試験を継続し，副作用は 0 件であった。被験者 50 名の試験食品摂取率は，すべての時期，すべての被験者で 100%であった。試験後の解析において，抗生物質の服用や欠食が多いなどの理由により棄却基準に該当した 4 名（1 群男性 1 名，女性 1 名，2 群女性 2 名）は解析データから外した。このため，残りの 46 名（男性 6 名，女性 40 名）の症例について解析を行った。排便回数において，時期，順序，食品を固定因子と

表 3 排便状況や排便形状の結果

	前観察期	休止期	対照食品摂取期	被験食品摂取期	P-value
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
排便日数 (日/週)	3.82±0.76	4.06±1.00	4.30±1.28	4.59±1.15	0.03
排便回数 (回/週)	4.14±1.07	4.49±1.26	4.77±1.55	5.25±1.65	0.01
排便量 (個/週)	7.73±3.52	8.58±4.10	9.13±4.27	9.68±5.22	0.19
便形状	2.85±0.55	2.75±0.53	2.81±0.53	2.86±0.51	0.73
便の色	2.00±0.29	2.01±0.15	2.00±0.25	1.96±0.25	0.30
便の臭い	3.12±0.52	3.10±0.50	3.06±0.49	3.07±0.50	0.74
排便後の感覚	1.98±0.48	1.99±0.39	1.92±0.41	1.95±0.37	0.64

P-value (vs. 対照食品摂取期)

n=46

表 4 糞便の pH, 水分含有量, アンモニア濃度の結果

	摂取	対照食品		P-value 1	被験食品		P-value 1	P-value 2
		Mean±SD	n		Mean±SD	n		
pH	前	6.64±0.60	36	0.02	6.85±0.57	36	0.60	0.04
	後	6.89±0.55	36		6.94±0.57	36		0.57
ΔpH		0.25±0.61	36		0.09±0.70	36		0.26
水分含有量 (%)	前	73.86±7.82	36	0.29	71.96±5.96	36	0.26	0.11
	後	72.43±6.46	36		73.13±7.89	36		0.41
Δ水分含有量 (%)		-1.43±6.96	36		1.17±7.38	36		0.05
アンモニア濃度 (mg/dL)	前	66.90±37.74	36	0.85	73.83±55.65	36	0.80	0.67
	後	63.47±24.48	36		78.13±67.16	36		0.54
Δアンモニア濃度 (mg/dL)		-3.43±42.58	36		4.29±66.70	36		0.71

P-value 1 vs. 摂取前

P-value 2 vs. 対照食品

し、被験者を変量因子とした分散分析を行った結果、時期効果、順序効果は認められなかった。よって、クロスオーバー試験が妥当な条件であると判断し、有効性の解析を実施した。

排便回数、排便日数、排便量、便形状、便の色、便の臭い、排便後の感覚についての解析結果を表 3 に示す。排便量、便形状、便の色、便の臭い、排便後の感覚では、被験食品摂取期と対照食品摂取期の間に有意な差は認められなかった。排便日数、排便回数では、被験食品摂取期は対象食品摂取期に比べて有意に高い値を示した (排便日数 $P < 0.05$, 排便回数 $P < 0.001$)。

食事調査の結果、エネルギー、タンパク質、脂質、炭水化物、食物繊維総量において、被験食品摂取期と対照食品摂取期のあいだに有意な差は認められなかった (データ未掲載)。

糞便の pH, 水分含有量, アンモニア濃度を表 4 に

示す。pH では、被験食品摂取期において有意な変動は認められなかったが、対照食品摂取期においては摂取開始前に比べて有意に高い値を示した ($P < 0.05$)。摂取開始時において被験食品摂取期は対象食品期に比べて有意に高い値を示した ($P < 0.05$)。また、変化量での解析においては被験食品摂取期と対照食品摂取期のあいだに有意な差は認められなかった。水分含有量では、試験期間中に有意な変動は認められなかったが、変化量での解析において、被験食品摂取時に対照食品摂取時に比べて有意に高い値を示した ($P < 0.05$)。アンモニア濃度では、試験期間中に有意な変動は認められなかった。

糞便中の菌叢解析の結果を表 5 に示す。総菌数 (log), *Lactobacillus* 属菌数 (log) では、被験食品摂取期において摂取開始前に比べて有意に高い値を示したが ($P < 0.05$)、対照食品摂取期においては有意な変動は認められなかった。また、変化量での

表 5 糞便中の菌叢解析の結果

	摂取	対照食品		P-value 1	被験食品		P-value 1	P-value 2
		Mean±SD	n		Mean±SD	n		
総菌数 (log)	前後	10.16±0.55 10.28±0.37	36 36	0.17	10.09±0.50 10.31±0.29	36 36	0.03	0.75 0.77
Δ総菌数 (log)		0.11±0.58	36		0.22±0.53	36		0.66
<i>Bifidobacterium</i> 属菌数 (log)	前後	8.47±0.96 8.89±0.65	36 36	0.00	8.53±0.76 8.95±0.45	36 36	0.00	0.81 0.96
Δ <i>Bifidobacterium</i> 属菌数 (log)		0.41±0.80	36		0.42±0.71	36		0.98
ビフィズス菌占有率 (%)	前後	3.72±3.52 6.67±6.36	36 36	0.00	4.60±5.08 6.44±5.35	36 36	0.01	0.47 0.93
Δビフィズス菌占有率 (%)		2.95±4.62	36		1.84±5.53	36		0.63
<i>Lactobacillus</i> 属菌数 (log)	前後	5.90±1.14 6.04±1.05	36 35	0.96	5.70±0.73 6.04±1.04	35 35	0.03	0.22 0.70
Δ <i>Lactobacillus</i> 属菌数 (log)		0.11±1.04	35		0.40±0.89	34		0.15
<i>Clostridium perfringens</i> 菌数 (log)	前後	3.16±1.00 2.99±1.18	17 11	0.89	2.88±1.01 3.76±1.01	12 6	1.00	0.89 0.29
Δ <i>Clostridium perfringens</i> 菌数 (log)		-0.26±1.75	5		-0.05±1.50	3		—

P-value 1 vs. 摂取前

P-value 2 vs. 対照食品

解析においては被験食品摂取期と対照食品摂取期のあいだに有意な差は認められなかった。*Bifidobacterium* 属菌数 (log), ビフィズス菌占有率では, 被験食品摂取期, 対照食品摂取期ともに摂取開始前にくらべて有意に高い値を示した ($P < 0.001$)。また, 変化量での解析においては被験食品摂取期と対照食品摂取期のあいだに有意な差は認められなかった。*Clostridium perfringens* 菌数 (log) においては有意な変動は認められなかった。

III 考 察

本研究では, 健常者を対象に *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC 含有食品の継続的な摂取による整腸効果の検証することを目的に臨床試験を行った。具体的には, 排便回数が週 3~5 回の 30 歳以上 60 歳未満の男女を対象とし, *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC 菌末を 1000 万個 (100 mg) 含有した被験食品または *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC 菌末を含まない対照食品を 2 週間摂取してもらい, 被験食品摂取の有効性について排便状況および排便形状の記録の解析, 糞便の解析による検証を行った。

その結果, 排便日数, 排便回数において, 被験食

品摂取期は対象食品摂取期にくらべて有意な改善効果が確認された。糞便の pH は, 腸内細菌が生成する有機酸によって pH は低くなると考えられるが, 本試験では被験食品摂取期においては変化がみられず, 対照食品摂取期においては摂取開始前にくらべて有意に高い値を示した。また, 糞便を適度な硬さにするためにはある程度の水分量が必要である。水分含有量の変化量を比較した結果, 被験食品摂取時に対照食品摂取時にくらべて有意に高い値を示した。これらの結果から, 被験食品摂取期は, 対照食品摂取期と比較して, 排便状況や便の性状が改善されたと考えられる。

腸内細菌叢の変化は排便状況に影響を与えるだけではなく, 抗アレルギー効果^{15~17)}や宿主の肥満や糖尿病などの代謝異常症の病態形成への関与が報告され^{18~23)}, 腸内細菌叢の変化はアレルギーや代謝異常症の予防や治療の観点からも研究が行われている。また, 加齢に伴い菌叢が変化することが報告されており^{24~27)}, 腸内細菌叢のコントロールが健康の維持増進の必要な項目の一つとして注目されている。本研究において, 糞便中の菌叢解析を行った結果, 総菌数 (log), *Lactobacillus* 属菌数 (log) では, 被験食品摂取期において摂取開始前にくらべて有意に高い値を示した。*Lactobacillus* 属はグラム陽

性の桿菌であり、自然界に広く分布している乳酸菌である²⁸⁾。食品中にも存在し、発酵乳、チーズ、漬物などの加工で重要な役割を果たしている²⁹⁾。培養試験において、*Lactobacillus* 属が腸内有害細菌 (*Escherichia coli* および *Clostridium perfringens*) を抑制したという報告³⁰⁾や、*Lactobacillus* 属の菌株含有発酵乳を摂取することで糞便性状を改善し整腸効果が認められたという報告がある³¹⁾。本研究において試験食品を摂取した結果、整腸効果が報告されている *Lactobacillus* 属が有意に増加したことから、試験食品摂取が腸内菌叢に変化をもたらし、排便状況や便性状の改善につながったと考えられる。

Lactococcus lactis subsp. *cremoris* FC を含む発酵乳の摂取による整腸効果が報告されているが¹¹⁾、本研究の結果より、乾燥菌体粉末の形態で摂取することによっても排便状況や便性状の改善が期待できることが示唆された。

排便回数は個人差があるが、1日1回程度が理想であるとした場合、今回の試験食摂取期の排便回数は、対照食品摂取期にくらべて有意な改善効果が認められたものの、理想的な排便状況までの改善には至らなかった。今後、摂取する菌数や摂取日数を増やした検討が必要であると考えられる。

以上、本研究の結果から、健常者に対する *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC 含有食品の継続的な摂取が腸内菌叢に変化をもたらし、排便状況や便性状を改善することが示唆された。

結 論

本研究では、健常者を対象に *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC 含有食品の継続的な摂取による整腸効果の検証することを目的に臨床試験を行った。その結果、*Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC 含有食品の摂取により排便状況や便性状が改善され、糞便中の *Lactobacillus* 属が有意に増加した。以上の結果より、*Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC 含有食品の継続的な摂取が腸内菌叢に変化をもたらし、排便状況や便性状を改善することが示唆された。

【利益相反】 本試験は試験委託者であるフジッコ(株)の資金提供により実施されるが、本試験結果は、科学的事実に基づき忠実であることを前提とし、仮にフジッコ(株)の期待に添わない

結果が得られた場合であっても、フジッコ(株)は異議を申し立てることはできないものとした。また、試験責任医師である鈴木聡は一般財団法人船員保険会 品川シーズンテラス健診クリニックの医師として、一般財団法人船員保険会 品川シーズンテラス健診クリニック試験審査委員会の審査を受けるが、審査そのものには関与しなかった。試験受託者である(株)ケイ・エス・オーと、一般財団法人船員保険会 品川シーズンテラス健診クリニックのあいだには業務委託契約が締結され、報酬を受領しているが、これは試験実施に関する正当な業務報酬であり、これにより意図的に(株)ケイ・エス・オーに有利になるような試験結果を導くことはしなかった。このため、本試験において利益相反に該当する事項はない。

文 献

- 1) 厚生労働省, 平成 25 年国民生活基礎調査 健康 (第 2 巻・第 1 章) 有訴者率.
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001119777>
- 2) 小野成夫, 便秘, 臨床外科薬物療法マニュアル 1999; 54 (11): 459-61.
- 3) 徳井教孝, 三成由美, 便秘の定義と便秘体質, 薬膳科学研究所研究紀要 2012; 5: 49-54.
- 4) 大矢靖子, 米田泰子, 便秘と食物摂取状況及び食生活に対する意識との関連性, 栄養誌, 1995; 53 (6): 385-94.
- 5) Ishida T, Yokota A, Umezawa Y, Toda T, Yamada K. Identification and characterization of Lactococcal and *Acetobacter* strains isolated from traditional caucasian fermented milk. *J Nutr Sci Vitaminol* 2005; 51 (3): 187-93.
- 6) Maruo T, Gotoh Y, Nishimura H, Ohashi S, Toda T, Takahashi K. Oral administration of milk fermented with *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC protects mice against influenza virus infection. *Lett Appl Microbiol* 2012; 55 (2): 135-40.
- 7) Kosaka A, Yan H, Ohashi S, Gotoh Y, Sato A, Tsutsui H, et al. *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC triggers IFN- γ production from NK and T cells via IL-12 and IL-18. *Int Immunopharmacol* 2012; 14 (4): 729-33.
- 8) Nishitani Y, Tanoue T, Yamada K, Ishida T, Yoshida M, Azuma T, et al. *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC alleviates symptoms of colitis induced by dextran sulfate sodium in mice. *Int Immunopharmacol* 2009; 9 (12): 1444-51.
- 9) Nishitani Y, Mizuno M. Anti-inflammatory activities of *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC in *in vitro* and *in vivo* gut inflammation models. *Biosci Microflora* 2010; 29 (4): 169-78.
- 10) Maruo T, Sakamoto M, Toda T, Benno Y. Monitoring the cell number of *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC in

- human feces by real-time PCR with strain-specific primers designed using the RAPD technique. *Int J Microbiol* 2006; 110: 69-76.
- 11) 戸田登志也, 小阪英樹, 寺井雅一, 森英樹, 辨野義己, 家森幸男. *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC を含有する発酵乳の健常高齢者に対する排便および糞便内菌叢に及ぼす影響. *日食科工会誌* 2005; 52 (6): 243-50.
 - 12) 勝野眞也, 岡田恵, 川合伸一, 宝野英紀, 寺田厚. YP97 ヨーグルトのヒト便通, 便性および糞便内菌叢に及ぼす影響 (I). *腸内細菌誌* 2003; 17 (1): 15-25.
 - 13) 岸本由香, 立部誠, 北川真知子, 西端豊英, 塩谷順彦, 杉村春日. 高架橋澱粉配合ビスケットの便秘傾向者の排便に及ぼす影響. *ルミナコイド研究* 2014; 18 (2): 89-94.
 - 14) 滝井寛, 西嶋智彦, 高見和代, 杉村春日, 田中祥之, 犬上潤ほか. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* GCL2505 を含有する発酵乳の摂取による便秘傾向を有する健常成人の排便回数, 便性状, および糞便菌叢の改善. *薬理と治療* 2012; 40 (8): 657-65.
 - 15) 長田裕子, 上村佑也, 坂智秀, 吉田睦子, 西塔正孝, 工藤秀機ほか. *Lactobacillus plantarum* No. 14 株の抗アレルギー効果. *日食科工会誌* 2008; 55 (12): 625-31.
 - 16) 岩淵紀介. ビフィズス菌の免疫調節作用とその作用機序に関する研究. *腸内細菌誌* 2014; 28 (4): 141-6.
 - 17) Gotoh M, Sashihara T, Ikegami S, Yamaji T, Kino K, Orii N, et al. Efficacy of oral administration of a heat-killed *Lactobacillus gasseri* OLL2809 on patients of Japanese cedar pollinosis with high Japanese-cedar pollen-specific IgE. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009; 73 (9): 1971-7.
 - 18) 入江潤一郎, 伊藤裕. 腸内細菌叢と肥満症. *日内会誌* 2015; 104 (4): 703-9.
 - 19) 園山慶. メタボリックシンドロームと腸内細菌叢. *腸内細菌誌* 2010; 24 (3): 193-201.
 - 20) Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15 (13): 1546-58.
 - 21) Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58 (8): 1091-103.
 - 22) 近藤しずき, 清水 (肖) 金忠. プロバイオティクス細菌による血中脂質改善作用. *腸内細菌誌* 2010; 24(4): 281-6.
 - 23) 田淵三保子, 森田裕嗣, 何方, 細田正孝, 山田則子, 石田哲夫. *Lactobacillus rhamnosus* GG 摂取がラット食後血糖値に及ぼす影響. *ミルクサイエンス* 2005; 54 (1): 17-21.
 - 24) Mitsuoka T, Hayakawa K. Die Faekalflora bei Menschen. I. Mitteilung: die Zusammensetzung der faekalflora der verschiedenen Altersgruppen. *Zbl Bakt Hyg I Orig* 1972; A223: 334-42.
 - 25) Mitsuoka T, Hayakawa K, Kimura N. Die faekalflora bei Menschen II. Mitteilung: Die Zusammensetzung der bifidobacterienflora der verschiedenen Altersgruppen. *Zbl Bakt Hyg I Orig* 1974; A 226: 469-78.
 - 26) Mitsuoka T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev* 1992; 50: 438-46.
 - 27) 鈴木邦夫. 老化と腸内フローラ. *ビフィズス* 1989; 3: 9-27.
 - 28) 遠藤明仁, Dicks LMT. *Lactobacillus* 属乳酸菌の分類と非典型的な特徴. *日乳酸菌会誌* 2008; 19 (3): 152-9.
 - 29) 森地敏樹. 食品における乳酸菌の利用とその働き. *日本調理科学会誌* 2008; 41 (1): 55-60.
 - 30) 瀧口隆一, 望月英輔, 鈴木豊, 中島一郎, 辨野義己. *Lactobacillus acidophilus* SBT2062 および *Bifidobacterium longum* SBT2928 による腸内有害細菌の抑制効果. *腸内細菌誌* 1997; 11 (1): 11-7.
 - 31) 山野俊彦, 高田麻実子, 福島洋一, 飯野久和. *Lactobacillus johnsonii* La1 株含有発酵乳の健康な女子学生における腸内細菌叢および糞便性状に対する効果. *腸内細菌誌* 2004; 18 (1): 15-23.

受理日 (2017-5-2), 採択日 (2017-6-6)

* * *

表示しようとする機能性の科学的根拠に関する補足説明資料

1. 製品概要

商品名	善玉菌のチカラ
機能性関与成分名	クレモリス菌 FC 株 (<i>L. lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> FC)
表示しようとする機能性	本品には独自の生きた乳酸菌クレモリス菌 FC 株 (<i>L. lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> FC) が含まれています。クレモリス菌 FC 株 (<i>L. lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> FC) は、お通じを改善します。

2. 補足説明

(1) 届出しようとする最終製品との同等性

届出しようとする最終製品の機能性は、クレモリス菌 FC 株 (*L. lactis* subsp. *cremoris* FC) を含む製品を摂取させる臨床試験により評価した。臨床試験で使用した試験食は、届出しようとする最終製品の製造所（別紙様式(III)-1 で示した製造所）にて製造されたものであり、以下の理由から、最終製品と試験食の同一性は失われていないと判断した。

- ① 性状が同一（カプセル状の食品）であること。
- ② 最終製品と試験食の原材料が同一であること。
- ③ 最終製品と試験食の機能性関与成分は、クレモリス菌 FC 株 (*L. lactis* subsp. *cremoris* FC) のみであり、一日摂取目安量あたりの機能性関与成分量（クレモリス菌 FC 株 (*L. lactis* subsp. *cremoris* FC) の生菌数）が同量であること。
- ④ 機能性関与成分量（クレモリス菌 FC 株 (*L. lactis* subsp. *cremoris* FC) ）を届出後も定量し、機能性関与成分量を賞味期限内において保証すること。

(2) 表示しようとする機能性の根拠

本品を試験食とした臨床試験は、無作為化二重盲検クロスオーバー試験であり、クレモリス菌 FC 株 (*L. lactis* subsp. *cremoris* FC) を含む試験食品と、クレモリス菌 FC 株 (*L. lactis* subsp. *cremoris* FC) を含まないプラセボ食品をそれぞれ 2 週間摂取させたものである。その結果、クレモリス菌 FC 株 (*L. lactis* subsp. *cremoris* FC) を含む試験食品を摂取した群では、プラセボ食品摂取群と比較し、1 週間あたりの排便回数および排便日数が有意に高値を示した。したがって、表示しようとする機能性「本品には独自の生きた乳酸菌クレモリス菌 FC 株 (*L. lactis* subsp. *cremoris* FC) が含まれています。クレモリス菌 FC 株 (*L. lactis* subsp. *cremoris* FC) は、お通じを改善します。」は最終製品での臨床試験によって根拠付けられていると考える。