

# ふなずし由来乳酸菌NLB163のヒトに対するコレステロール 低下作用

誌名	日本食品科学工学会誌
ISSN	1341027X
著者	田中, 幸雅 松村, 敦 増田, 康 齋藤, 正実 小池田, 崇史 山田, 敏広
巻/号	56巻3号
掲載ページ	p. 184-190
発行年月	2009年3月

## ふなずし由来乳酸菌 NLB163 のヒトに対するコレステロール低下作用

田中(東)幸雅<sup>§</sup>, 松村 敦, 増田 康\*, 齋藤正実\*, 小池田崇史\*\*, 山田敏広

日清食品ホールディングス株式会社食品安全研究所

\* 株式会社 SOUKEN

\*\* 芝パレスクリニック

### Hypocholesterolemic Effect of *Lactobacillus paracasei* NLB163 Isolated from Funazushi in Human Subjects

Yukimasa Tanaka-Azuma<sup>§</sup>, Atsushi Matsumura, Kou Masuda\*, Masami Saito\*,  
Takasi Koikeda\*\* and Toshihiro Yamada

Food Safety Research Institute, Nissin Foods Holdings Co., Ltd., 2247 Noji-cho, Kusatsu-shi, Shiga 525-0055

\* Institute General Health Development Co., Ltd., 1-1-30 Shibadaimon, Minato-ku, Tokyo 105-0012

\*\* Shiba Palace Clinic, 1-9-10 Hamamatsu-cho, Minato-ku, Tokyo 105-0013

Hypocholesterolemic effects and safety of capsules containing heat-sterilized *Lactobacillus paracasei* NLB163 isolated from Funazushi (NLB163 capsule) were investigated in a double blind, placebo-controlled, parallel design trial. The subjects included adult males and females with boundary and mild hypercholesterolemia (serum total cholesterol level=202-268 mg/dL, serum LDL cholesterol level=121-180 mg/dL), who were not taking hypocholesterolemic medicine. Subjects were randomly divided into the NLB163 and placebo groups and given NLB163 capsules (containing 100 mg of heat-sterilized *L. paracasei* NLB163 powder) and placebo capsules, respectively, at doses of 2 capsules 3 times a day for 6 weeks. NLB163 capsule intake significantly decreased the serum levels of total cholesterol by 9.4% ( $p < 0.01$ ) and LDL cholesterol by 13.2% ( $p < 0.05$ ), whereas placebo capsule intake showed no significant changes; these levels decreased in most subjects of NLB163 group. Moreover, no hematological, blood biochemical, physical, or clinical change indicative of an adverse reaction was observed following NLB163 capsule intake. These results demonstrate the benefits and safety of *L. paracasei* NLB163 in subjects with boundary and mild hypercholesterolemia.

(Received Oct. 10, 2008 ; Accepted Nov. 25, 2008)

**Keywords :** *Lactobacillus paracasei*, Funazushi, hypocholesterolemic effect, safety, clinical trial

**キーワード :** *Lactobacillus paracasei*, ふなずし, コレステロール低下作用, 安全性, 臨床試験

近年, 日本人の食生活の欧米化に伴って高コレステロール血症(総コレステロール値 220 mg/dL 以上, LDL コレステロール値 140 mg/dL 以上)患者が増加し, 平成 16 年には成人男性で 27.2%, 女性で 35.4% に達している<sup>1)</sup>. 高コレステロール血症, 特に高 LDL コレステロール血症は, 多くの疫学調査から動脈硬化症の主要原因であることが判明している. そして, 癌に次いで日本人の死因の上位を占める生活習慣病, 冠動脈疾患および脳血管疾患の危険因子であることも示されている<sup>2)3)</sup>. また, 血清総コレステロール値を 1% 低下させると心筋梗塞発症リスクが 2~3% 低下することも報告されている<sup>4)</sup>. 最近の高コレステロール

血症を含む脂質異常症の治療では, 薬物治療開始前に食生活を含む生活習慣の改善により血清コレステロール値を改善し, 冠動脈疾患を予防することに比重が置かれている<sup>2)</sup>. 従って, 高コレステロール血症予防の上でも, 食生活の改善によりこれらの血清コレステロール値を適正に保つことが健康を保つために重要であると考えられる.

血清総コレステロール値および LDL コレステロール値に対し低下作用を示す食品素材として, 大豆たんぱく質<sup>5)</sup>, キトサン<sup>6)</sup>, サイリウム種皮由来の食物繊維<sup>7)</sup>, 植物ステロール<sup>8)</sup>が知られている. 乳酸菌についても, これまでの多くの研究からコレステロール低下作用を示すことが動物実験およびヒト臨床試験で報告されている<sup>9)10)</sup>. さらに, 乳酸菌のコレステロール低下作用は菌株レベルで強度が異なることが示されている. Anderson らは, 同じ *Lactobacillus acidophilus* でヒト由来の L1 とブタ由来の ATCC 43211

〒525-0055 滋賀県草津市野路町 2247 番地

\* 〒105-0012 東京都港区芝大門 1-1-30 芝 NBL タワー 4 階

\*\* 〒105-0013 東京都港区浜松町 1-9-10 ダヴィンチ A 浜松町 6 階

§ 連絡先 (Corresponding author), y-azuma@nissinfoods-holdings.co.jp

で発酵乳をそれぞれ調製し、ヒトにおけるコレステロール低下作用を比較したところ、L1において有意な作用が認められたと報告している<sup>11)</sup>。乳酸菌のコレステロール低下作用の機序としては、コレステロール吸着作用<sup>12)</sup>、胆汁酸吸着作用<sup>13)</sup>、胆汁酸脱抱合作用<sup>14)</sup>等が考えられている。一方、乳酸菌のコレステロール低下作用について、生菌での報告は多いが、死菌での報告は少ない<sup>9)~11)</sup>。

乳酸菌は発酵乳や漬物等、多くの発酵食品に広く分布している<sup>15)</sup>。日本の伝統的発酵食品で古来から知られている滋賀県特産のふなずしからも *L. alimentarius*<sup>16)</sup>、*L. plantarum*<sup>16)</sup>、*L. sakei*<sup>16)</sup>、*L. amylovorus*<sup>17)</sup>、*L. buchneri*<sup>18)</sup> 等多種類の乳酸菌が分離されている。しかし、ふなずし由来乳酸菌の保健効果についての報告例は少なく、コレステロール低下作用についての検討報告はない。著者らは、ふなずしから *in vitro* コレステロール吸着作用、*in vitro* 胆汁酸吸着作用およびコレステロール負荷マウスにおける作用を指標としてコレステロール低下作用を持つ乳酸菌の分離を試み、加熱死菌の状態で強い作用を示す *L. paracasei* NLB163 を分離した<sup>19)</sup>。

本研究では、ふなずし由来 *L. paracasei* NLB163 加熱死菌含有カプセルを用いて、境界域および軽度高コレステロール血症者を対象とした二重盲検プラセボ対照並行群間6週間摂取試験を行い、当該乳酸菌株のヒトにおけるコレステロール低下作用を検証したので、その結果を報告する。

## 実験方法

### 1. 試験食

*L. paracasei* NLB163 加熱死菌凍結乾燥末 100 mg を含有するハードカプセル(豚ゼラチン製、白色)を試験食(NLB163 カプセル)とした。賦形剤にセルロースおよび二酸化ケイ素を添加した。プラセボ食として、NLB163 をセルロースに置き換え、形状的に区別のつかないプラセボカプセルを製造した。NLB163 カプセルおよびプラセボカプセルの成分組成を表1に示した。

### 2. 対象者

SOUKEN 被験者バンクの登録有償ボランティアの中から、事前スクリーニングにおいて選択基準を満たし、除外基準に抵触しない者を選抜し、30名を被験者とした。選択基準および除外基準を表2に示した。

なお、被験者に対しては、ヘルシンキ宣言に従い、試験内容を十分に説明し、自由意志により書面による合意を得て試験を実施した。また、本試験は SOUKEN 倫理委員会の承認(承認番号 148-20080515)のもとに行われた。

### 3. 試験デザインとスケジュール

プラセボカプセルを対照とした二重盲検並行群間試験で実施した。試験スケジュールを図1に示した。

摂取前検査の結果より、被験者を年齢、性別、身長、体重、総コレステロール値および LDL コレステロール値に

表 1 試験食および対照食の成分組成 (100 g あたり)

項目	NLB163 カプセル (試験食)	プラセボカプセル (プラセボ食)
エネルギー (kcal)	376	380
たんぱく質 (g)	50.4	25.2
脂質 (g)	1.4	0.2
炭水化物 (g)	40.5	69.3
ナトリウム (g)	0.4	0.0

有意差が生じないように、NLB163 群 (15 名) およびプラセボ群 (15 名) に割り付けた。

被験者に NLB163 カプセルおよびプラセボカプセルを朝、昼および夕食前に 1 回 2 カプセル、1 日 3 回計 6 カプセルを水にて摂取させた。摂取期間は 6 週間とした。なお、被験者には、試験期間中不規則な生活(睡眠不足、暴飲暴食)を避け、食事および運動に関しては適切な生活習慣に留意するよう指導した。

試験終了後、摂取率 85% 以上の被験者を評価対象とした。被験者背景を表3に示した。

試験期間は 2008 年 5 月下旬から 7 月下旬であった。

### 4. 検査項目

すべての検査は、医師の管理のもと、芝パレスクリニックにおいて実施された。

#### (1) 体組成(理学的)検査

体重、筋肉量、体脂肪量、体脂肪率および BMI (Body Mass Index) の測定を摂取開始前および摂取 6 週間後に体組成分析装置 InBody3.2 ((株)バイオスペース製)を用いて実施した。身長は摂取開始前のみ測定した。

#### (2) 食事調査

被験者に検査日前 3 日間の食事に関する記録を義務付け、栄養士がその記録に基づき摂取エネルギーおよび栄養量を算出した。

#### (3) 血液検査

血液検査をエントリー前の事前スクリーニング時、摂取開始前および摂取 6 週間後に実施した。検査項目は総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセライド、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP および血糖値とした。検査に際し、食事などの外因的影響を避けるため、12 時間以上絶食後に採血した。なお、これらの測定はすべて(株)ビー・エム・エルに委託した。

#### (4) 被験者日誌および医師による問診(臨床所見)

被験者に毎日の自覚症状(イライラ感、意欲減退、食欲不振、倦怠感、不眠、頭痛、耳鳴り、めまい、かゆみ(湿疹)、嘔吐、下痢、軟便、便秘、腹部膨満感、腹痛、その他)の有無を被験者日誌に記録させた。

表 2 被験者の選択基準と除外基準

選択基準
1 年齢 20 歳以上 59 歳以下の男性および女性
2 BMI25 以上の者
3 血清総コレステロール値が 200 mg/dL 以上 300 mg/dL 以下の者
4 血清 LDL コレステロール値が 120 mg/dL 以上 180 mg/dL 以下の者
除外基準
1 検査結果に影響する可能性のあると思われる薬を服用している者
2 検査結果に影響する可能性のあると思われる健康食品（特定保健用食品などコレステロール低下作用を標榜しているもの：大豆たんぱく質，キトサン，低分子アルギン酸ナトリウム，サイリウム種皮由来の食物繊維，リン脂質結合大豆ペプチド，植物ステロール，豆乳など）を日常的に摂取している者
3 妊娠中または妊娠している可能性のある者，および授乳中の者
4 アルコールを過度に摂取している者
5 被験品成分によりアレルギー症状を示す恐れのある者
6 過度な食事制限・ダイエットを行っている者
7 他の臨床試験に参加している者
8 重篤な肝障害，腎障害，心筋梗塞の既往歴のある者
9 肝炎の既往歴・現病歴のある者
10 高度の貧血のある者
11 高脂血症治療，予防をしている者
12 クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上の者
13 尿酸 (UA) が 9.0 mg/dL 以上の者
14 AST (GOT) が基準値 (10~40 U/L) の 2.5 倍以上の者
15 ALT (GPT) が基準値 (5~45 U/L) の 2.5 倍以上の者
16 $\gamma$ -GT ( $\gamma$ -GTP) が基準値 (男性 79 U/L 以下，女性 48 U/L 以下) の 2.5 倍以上の者
17 空腹時血糖が 140 mg/dL 以上の者

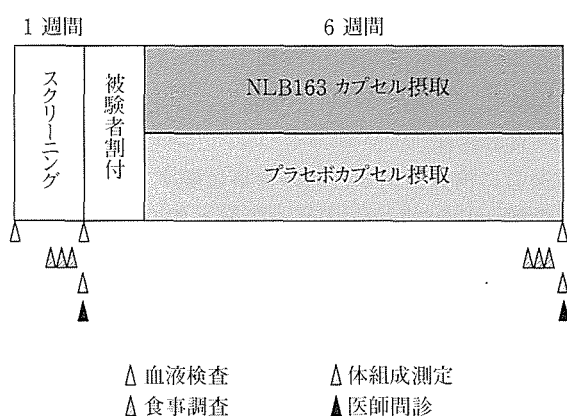


図 1 試験スケジュール

医師による問診を摂取開始前および摂取 6 週間後に実施し，被験者日誌に記録された自覚症状および他覚症状を調査した。

#### 5. 統計処理

測定値は平均値±標準誤差で示した。統計学的検定法として，群内の経時変動については，対応のある  $t$  検定を，2 群間の比較には対応のない  $t$  検定を用いた。いずれも両側検定で  $p < 0.05$  の場合を有意差ありと判定した。

表 3 被験者背景

項目	NLB163 群	プラセボ群
被験者数	15	15
(男/女)	(9/6)	(8/7)
年齢(歳)	41.4±1.8	39.5±2.1
身長(cm)	165.7±2.4	165.4±3.2
体重(kg)	77.1±3.2	76.3±3.4
血清総コレステロール値(mg/dL)	226±5	226±7
血清 LDL コレステロール値(mg/dL)	148±5	147±7

平均値±標準誤差

## 実験結果

### 1. 被験者の背景および体組成

被験者背景(摂取前)を表 3 に，体組成の推移を表 4 に示した。

摂取前の身長，体重，血清総コレステロール値，血清 LDL コレステロール値，筋肉量，体脂肪量，体脂肪率および BMI は，NLB163 群とプラセボ群の両群間で有意な差を示さなかった。

また，摂取前および摂取 6 週間後を比較して，体重，筋肉量および BMI に有意な変動は認められなかった。一方，摂取 6 週間後の体脂肪量および体脂肪率は，両群において

表 4 体組成の推移

項目	群	摂取前	摂取 6 週間後
体重 (kg)	NLB163	77.1±3.2	75.9±3.0
	プラセボ	76.3±3.4	75.5±3.5
筋肉量 (kg)	NLB163	50.7±2.6	50.7±2.5
	プラセボ	49.4±3.2	49.4±3.3
体脂肪量 (kg)	NLB163	23.5±1.7	22.3±1.7**
	プラセボ	24.1±1.3	23.2±1.4*
体脂肪率 (%)	NLB163	30.6±2.0	29.4±2.1**
	プラセボ	32.3±2.0	31.4±2.0**
BMI	NLB163	28.0±0.9	27.6±0.9
	プラセボ	27.7±0.7	27.4±0.7

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : 群内摂取前との比較 (対応のある  $t$  検定) 平均値±標準誤差 (n=15)

表 5 栄養摂取量の推移

項目	群	摂取前	摂取 6 週間後
摂取エネルギー量(kcal)	NLB163	2061±93	2030±99
	プラセボ	2034±103	1790±143
たんぱく質 (g)	NLB163	72.8±4.9	69.4±4.0
	プラセボ	70.5±4.1	64.6±4.7
脂質 (g)	NLB163	59.4±3.6	61.6±4.6
	プラセボ	69.6±3.9	56.3±5.5*
炭水化物 (g)	NLB163	257±11	245±7
	プラセボ	262±15	232±18
コレステロール (mg)	NLB163	307±48	244±28
	プラセボ	315±33	272±36
食物繊維 (g)	NLB163	11.0±0.9	12.3±0.9
	プラセボ	12.2±0.8	11.9±1.0

\* $p < 0.05$ : 群内摂取前との比較 (対応のある  $t$  検定) 平均値±標準誤差 (n=15)

摂取前に比べ有意に減少していたが, その変化は軽微であった。

## 2. 栄養摂取量

栄養摂取量の推移を表 5 に示した。

両群とも摂取エネルギー量, 並びにたんぱく質, 炭水化物, コレステロールおよび食物繊維の各摂取量は, 摂取前後で有意な差はみられなかった。一方, プラセボ群の脂肪摂取量は, 摂取前に比べ摂取 6 週間後では有意に減少していた。

## 3. 血清脂質値

血清脂質値の推移を図 2~5 に示した。

NLB163 群において, 摂取 6 週間後の血清総コレステロール値および LDL コレステロール値は, 摂取前に比べそれぞれ 9.4% および 13.2% 有意に減少し (各  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ), ほとんどの被験者でこれらの値の減少が認められ

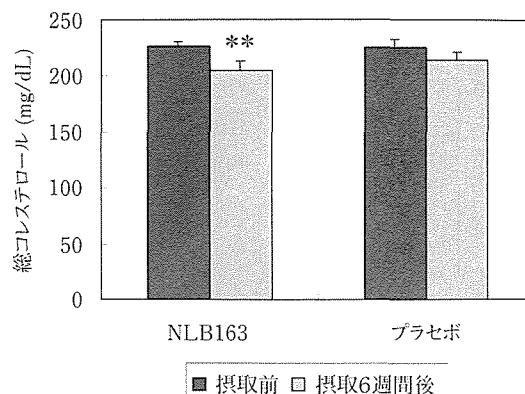


図 2 血清総コレステロール値の推移

\*\* $p < 0.01$ : 群内摂取前との比較 (対応のある  $t$  検定). 平均値±標準誤差 (n=15).

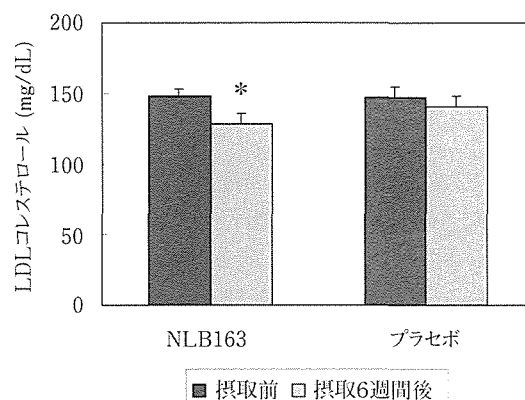


図 3 血清 LDL コレステロール値の推移

\* $p < 0.05$ : 群内摂取前との比較 (対応のある  $t$  検定). 平均値±標準誤差 (n=15).

た。一方, プラセボ群では摂取前後で有意な変化は認められなかった (図 2 および 3)。

HDL コレステロール値およびトリグリセライド値は, NLB163 群では, 摂取前後で有意な変化はみられなかった。一方, プラセボ群では, 摂取 6 週間後の値が摂取前に比べそれぞれ 5.5% および 13.5% 有意に減少した (各  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ) (図 4 および 5)。

## 4. 血液学検査値

血液学検査値の推移を表 6 に示した。

摂取 6 週間後の値を摂取前と比べると, NLB163 群では平均赤血球容積の有意な増加 ( $p < 0.05$ ) が, プラセボ群では赤血球数の有意な減少 ( $p < 0.05$ ) および平均赤血球容積の有意な増加 ( $p < 0.05$ ) が認められた。しかし, これらの変化はいずれも基準値範囲内であった。その他の項目では, 摂取前後で有意な変化は認められなかった。

## 5. 血液生化学検査値

血液生化学検査値の推移を表 7 に示した。

摂取 6 週間後の値を摂取前と比べると, NLB163 群では

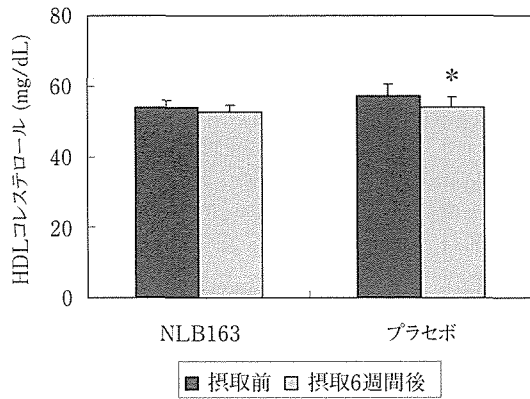


図 4 血清 HDL コレステロール値の推移

\* $p < 0.05$  : 群内摂取前との比較 (対応のある  $t$  検定).  
 平均値 ± 標準誤差 (n=15).

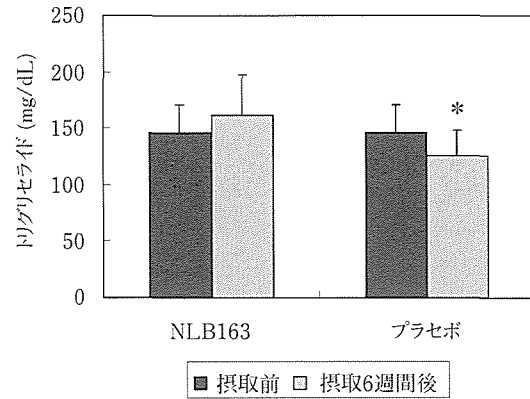


図 5 血清トリグリセライド値の推移

\* $p < 0.05$  : 群内摂取前との比較 (対応のある  $t$  検定).  
 平均値 ± 標準誤差 (n=15).

表 6 血液学検査値の推移

項目	標準値	群	摂取前	摂取 6 週間後
白血球数 (/ $\mu$ L)	3500-9700	NLB163	6840 ± 470	6330 ± 310
		プラセボ	6610 ± 480	6250 ± 310
赤血球数 ( $\times 10^4$ / $\mu$ L)	男 438-577	NLB163	482 ± 8	475 ± 8
	女 376-516	プラセボ	483 ± 11	472 ± 11*
ヘモグロビン (g/dL)	男 13.6-18.3	NLB163	14.4 ± 0.5	14.2 ± 0.4
	女 11.2-15.2	プラセボ	14.4 ± 0.4	14.1 ± 0.3
ヘマトクリット (%)	男 40.4-51.9	NLB163	43.9 ± 1.1	43.7 ± 1.1
	女 34.3-45.2	プラセボ	43.7 ± 1.0	43.4 ± 1.0
平均赤血球容積 (fL)	男 83-101	NLB163	91 ± 1	92 ± 1*
	女 80-101	プラセボ	91 ± 1	92 ± 1*
平均赤血球色素量 (pg)	男 28.2-34.7	NLB163	29.8 ± 0.7	30.0 ± 0.7
	女 26.4-34.3	プラセボ	29.8 ± 0.4	29.9 ± 0.3
平均赤血球色素濃度 (%)	男 31.8-36.4	NLB163	32.7 ± 0.4	32.5 ± 0.4
	女 31.3-36.1	プラセボ	32.9 ± 0.2	32.6 ± 0.2
血小板数 ( $\times 10^4$ / $\mu$ L)	14.0-37.9	NLB163	32.3 ± 2.4	30.6 ± 2.3
		プラセボ	27.3 ± 1.5	26.6 ± 1.3

\* $p < 0.05$  : 群内摂取前との比較 (対応のある  $t$  検定).  
 平均値 ± 標準誤差 (n=15)

AST および ALT の有意な減少 (各  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ) が、プラセボ群ではクレアチニンの有意な増加 ( $p < 0.05$ ) が認められた。しかし、これらの変化はいずれも基準値範囲内であった。その他の項目では、摂取前後で有意な変化は認められなかった。

6. 有害事象

自覚症状調査および医師所見より NLB163 カプセルおよびプラセボカプセルが原因と判断される有害事象は認められなかった。

考 察

境界域および軽度高コレステロール血症者を対象とし

て、ふなずし由来 *L. paracasei* NLB163 加熱死菌含有カプセルの二重盲検プラセボ対照並行群間 6 週間摂取試験を行い、ヒトにおける作用を検証した。

血清脂質検査結果では、NLB163 群で、血清総コレステロール値および LDL コレステロール値の有意な減少が認められた。一方、HDL コレステロール値は有意な変動を示さなかった。従って、NLB163 群でみられた血清総コレステロール値の減少は、LDL コレステロール値の減少に因ると判断される。Manson らは、血清総コレステロール値を 1% 低下させると心筋梗塞発症リスクが 2~3% 低下することを報告している<sup>4)</sup>。また、血清コレステロールの中で、特に LDL コレステロール値の増加と冠動脈疾患の相

表 7 血液生化学検査値の比較

項目	標準値	群	摂取前	摂取 6 週間後
尿素窒素 (mg/dL)	8.0-0.0	NLB163	13.9±0.9	13.0±0.8
		プラセボ	12.4±0.7	13.0±0.8
クレアチニン (mg/dL)	男 0.65-1.09	NLB163	0.72±0.04	0.73±0.04
	女 0.46-0.82	プラセボ	0.66±0.04	0.69±0.04*
尿酸 (mg/dL)	男 3.6-7.0	NLB163	5.77±0.39	5.79±0.39
	女 2.7-7.0	プラセボ	5.49±0.45	5.89±0.54
AST (GOT) (U/L)	10-40	NLB163	25±2	20±2**
		プラセボ	26±2	25±3
ALT (GPT) (U/L)	5-45	NLB163	32±5	23±4**
		プラセボ	37±5	35±8
$\gamma$ -GTP (U/L)	男 79 以下	NLB163	47±8	43±8
	女 48 以下	プラセボ	56±8	48±9
グルコース (mg/dL)	70-109	NLB163	99±2	101±4
		プラセボ	98±2	97±2

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : 群内摂取前との比較 (対応のある  $t$  検定)

平均値±標準誤差 (n=15)

対リスクの上昇に関連性があることが知られている<sup>2)</sup>。本試験結果は、本試験で使用した NLB163 カプセルの摂取が冠動脈疾患や脳血管疾患のリスクを軽減させる可能性があることを示唆している。

プラセボ群で血清トリグリセライド値の有意な減少がみられたが、プラセボカプセル摂取後の食事調査における脂質摂取量も、摂取前に比べ有意に少なかった。一方、血清トリグリセライド値に有意な変化がみられなかった NLB163 群では、NLB163 カプセル摂取前後で脂質摂取量の変化もみられなかった。これらのことより、プラセボ群における血清トリグリセライド値の減少は、食餌由来の脂質摂取量の減少による可能性が考えられる。

その他の検査結果では、NLB163 群の血液学検査、血液生化学検査および理学的検査において有意な変化がみられた項目が散見されたが、何れも副作用と考えられる変化ではなかった。また、副作用と考えられる臨床所見も認められなかった。これらの結果から、本試験条件下における *L. paracasei* NLB163 加熱死菌の安全性が確認された。

*L. paracasei* NLB163 加熱死菌のコレステロール低下作用の機序に関しては、in vitro 試験や動物実験より、摂取された菌体が腸管内でコレステロールや胆汁酸を吸着し、食事由来の外因性コレステロールの吸収阻害および胆汁中コレステロールの再吸収阻害をするとともに、胆汁酸の再吸収阻害によりその腸管循環を抑制する可能性が考えられる<sup>19)</sup>。胆汁酸吸着作用を有する高脂血症治療薬、コレステラミン(陰イオン交換樹脂)は、胆汁酸の腸管循環を抑制することにより、肝臓におけるコレステロールから胆汁酸への代謝を促進、肝臓のコレステロールプールを減少させ、その結果、肝細胞表面の LDL 受容体を増加させ、血清

コレステロール値を減少させると考えられている<sup>20)</sup>。*L. paracasei* NLB163 加熱死菌も部分的に同様な機序で、コレステロール低下作用を示した可能性が考えられる。一方、*L. paracasei* NLB163 加熱死菌のこれらの作用に対する関与成分については未解明であるが、乳酸菌の細胞壁、特にペプチドグリカンがコレステロール吸着および胆汁酸吸着に関与していることが示唆されていることから<sup>21)22)</sup>、*L. paracasei* NLB163 加熱死菌についても細胞壁のペプチドグリカンがコレステロールおよび胆汁酸を吸着し、コレステロール低下作用を示した可能性が考えられる。

これまでにコレステロール低下作用が報告されている乳酸菌の多くは生菌で評価されており、本試験に用いた *L. paracasei* NLB163 のように死菌体で効果が確認された例は少ない<sup>9)~11)</sup>。発酵乳等、生きた乳酸菌を含む加工食品では、乳酸菌の生存数が保健効果等、品質維持の上で大きな制限因子である。一方、死菌状態で保健効果を示す乳酸菌は、上記のような制約はなく、機能性を有する加工食品への適用範囲が広がり、その有用性も高まると考えられる。

以上より、*L. paracasei* NLB163 加熱死菌摂取によって安全で、かつ効果的なコレステロール低下作用を有し、虚血性心疾患および脳血管疾患の予防に寄与することが期待出来ると判断される。

## 要 約

境界域および軽度高コレステロール血症者を対象として、ふなずし由来 *L. paracasei* NLB163 加熱死菌含有カプセル摂取による血清コレステロール低下作用の検証を目的とした二重盲検プラセボ対照並行群間試験を実施した。被験者に NLB163 加熱死菌凍結乾燥菌末 100 mg を含有する

カプセル (NLB163 カプセル) 又は不含カプセル (プラセボカプセル) を 1 日 6 カプセル, 6 週間摂取させ, 以下の結果を得た。

(1) NLB163 カプセル摂取により, 摂取前に比べ, 血清総コレステロール値は 9.4% および LDL コレステロール値は 13.4% 有意に減少し (各  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ), ほとんどの被験者でこれらの値の減少が認められた。

(2) NLB163 カプセル摂取による副作用と考えられるような血液学検査値, 血液生化学検査値および理学検査値の異常はみられず, また, 診察所見および自覚的所見において, NLB163 摂取によると考えられる有害事象は認められなかった。

以上より, *L. paracasei* NLB163 加熱死菌は境界域および軽度高コレステロール血症者に対し, 有効なコレステロール低下作用を示し, 副作用を示さないと判断される。

## 文 献

- 平成 16 年国民健康・栄養調査企画解析検討会, 「平成 16 年国民健康・栄養調査報告」, (厚生労働省) pp. 173 (2006).
- 日本動脈硬化学会動脈硬化診断・疫学委員会, 本ガイドラインの要約, 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版」, (日本動脈硬化学会, 東京) pp. 5-10 (2007).
- 厚生労働省大臣官房統計情報部, 「平成 19 年人口動態統計月報年計 (概数) の概要」, (厚生労働省) pp. 10-11 (2008).
- Manson, J.E., Tosteson, H., Ridker, P.M., Satterfield, S., Hebert, P., O'Connor, G.T., Buring, J.E. and Hennekens, C.H., The primary prevention of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, **326**, 1406-1416 (1992).
- Anderson, J.W., Johnstone, B.M. and Cook-Newell, M.E., Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N. Engl. J. Med.*, **333**, 276-282 (1995).
- Maezaki, Y., Tsuji, K., Nakagawa, Y., Kawai, Y., Akimoto, M., Tsugita, T., Takekawa, W., Terada, A., Hara, H. and Mitsuoka, T., Hypocholesterolemic effect of chitosan in adult males. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **57**, 1439-1444 (1993).
- Anderson, J.W., Zettwoch, N., Feldman, T., Tietzen-Clark, J., Oeltgen, P. and Bishop, C.W., Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid for hypercholesterolemic men. *Arch. Intern. Med.*, **148**, 292-296 (1988).
- Sato, H., Ito, K., Sakai, K., Morinaga, Y., Sukegawa, E., Kitamura, T., Shimasaki, H. and Itakura, H., Effects of soybean-germ oil on reducing serum cholesterol level. *J. Oleo. Sci.*, **50**, 649-655 (2001).
- de Roos, N.M. and Katan, M.B., Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis : a review of papers published between 1988 and 1998. *Am. J. Clin. Nutr.*, **71**, 405-411 (2000).
- St-Onge, M.P., Farnworth, E.R. and Jones, P.J.H., Consumption of fermented and nonfermented dairy products : effects on cholesterol concentrations and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, **71**, 674-681 (2000).
- Anderson, J.W. and Gilliland, S.E., Effect of fermented milk (yogurt) containing *Lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans. *J. Am. College Nutr.*, **18**, 43-50 (1999).
- Hosono, A. and Tono-oka, T., Binding of cholesterol with lactic acid bacterial cells. *Milchwissenschaft*, **50**, 556-560 (1995).
- Hashimoto, H., Kawase, M., Hosoda, M., He, F., Morita, H. and Hosono, A., Binding, deconjugation and oxidation of taurocholic acid with lactobacilli cells. *Milchwissenschaft*, **55**, 316-319 (2000).
- Gilliland, S.E. and Speck, M.L., Deconjugation of bile acids by intestinal lactobacilli. *Appl. Env. Microbiol.*, **33**, 15-18 (1977).
- 森地敏樹, 食品保蔵における乳酸菌の利用, 食科工, **49**, 207-219 (2002).
- 大島直子, 藤井建夫, ふなずし中乳酸菌のラット腸内細菌叢に及ぼす影響, 日本食品微生物学会雑誌, **11**, 129-132 (1994).
- 百瀬洋夫, 青木 恵, 武藤 円, 篠田律子, 鮎すしより分離した乳酸菌, 実践女子大学生生活科学部紀要, **36**, 46-49 (1999).
- 磯田由香, 水橋津奈美, 成田美代, ふなずしの微生物相, 家政誌, **53**, 61-64 (2002).
- 田中 (東) 幸雅, 松村 敦, 大野克利, 石畑公江, 米田幸生, 山田敏広, ふなずしからのコレステロール低下作用を有する乳酸菌の分離, 食科工, **56**, 177-183 (2009).
- Rudling, M.J., Reihner, E., Einarsson, K., Ewerth, S. and Angelin, B., Low density lipoprotein receptor-binding activity in human tissues : quantitative importance of hepatic receptors and evidence for regulation of their expression in vivo., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **87**, 3469-3473 (1990).
- Hosono, A. and Tono-oka, T., Binding of cholesterol with lactic acid bacterial cells., *Milchwissenschaft*, **50**, 556-560 (1995).
- Hashimoto, H., Kawase, M., Hosoda, M., He, F., Morita, H. and Hosono, A., Binding, deconjugation and oxidation of taurocholic acid with lactobacilli cells., *Milchwissenschaft*, **55**, 316-319 (2000).

(平成 20 年 10 月 10 日受付, 平成 20 年 11 月 25 日受理)