

# SCIENCE REPORT

NO.31

## 世界に広がるL. カゼイ・シロタ株の有効性評価

### Contents

1. 国・地域ごとでの有効性評価の必要性
2. L. カゼイ・シロタ株の整腸作用に関する国別での評価状況
3. 整腸作用以外の報告例

# 世界に広がるL. カゼイ・シロタ株の有効性評価

## SCIENCE REPORT

プロバイオティクスは食品、サプリメント、医薬品といったさまざまな形態で提供されており、現在では世界各国で利用されています。国や地域によって食習慣や民族的な背景にも違いがあることから、プロバイオティクスの有効性の訴求に際しては、現地で得られた有効性データがしばしば求められます。

本レポートでは、乳製品として現在は日本を含め世界38の国と地域にて摂取されているL. カゼイ・シロタ株(写真)の、各地でのヒト試験の実績について紹介します。



### 1. 国・地域ごとでの有効性評価の必要性

近年、腸内細菌分析技術が飛躍的に発展したことにより、大規模、広範囲な腸内細菌叢の解析プロジェクトが実施されるようになってきました。その結果、食習慣や民族的な背景(遺伝特性)によって、腸内細菌叢にも違いが生じ得ることが理解されるようになってきました。腸内細菌叢はプロバイオティクスやプレバイオティクスの機能のみならず、機能性を有するその他の食品の代謝等にも密接に関わることが知られています。従って、プロバイオティクスとプレバイオティクス、および機能性を有するその他の食品の有効性については、腸内細菌叢の違いを考慮して国・地域ごとに評価することが望ましいと考えられています。

食品の機能性の訴求については、日本の特定保健用食品のように客観的に評価された科学的なデータに基づいて、事業者が当局に申請することで初めて商品での有効

性表示が許可される、いわゆるヘルスクレーム制度が各国で導入されています。このような法制度の下では、現地在住者での有効性確認が義務づけられることも多いため、既に他国で実証済みであっても、現地での試験実施が必要です。

また、日本ではほとんど話題にならない健康上の問題が他国では重要課題となることもあるため、プロバイオティクスの利用に寄せられる期待にも国や地域によって違いが生じることがあります。場合によっては、日本では希少な疾患のために成立し得ないヒト試験が、他国では実施可能になることもあります。

以上のことから、L. カゼイ・シロタ株の有効性を世界各地で広く確認することは、科学的にも、社会的にも非常に重要で意義深い取り組みとなっています。

### 2. L. カゼイ・シロタ株の整腸作用に関する国別での評価状況

日本では、L. カゼイ・シロタ株を含む多くの飲料が特定保健用食品として表示許可を得ています。同菌株を関与成分として許可された表示内容は「(A) **生きたまま腸内に到達する**乳酸菌シロタ株(L. カゼイ YIT 9029)の働きで、(B) **良い菌を増やし悪い菌を減らして**、(C) **腸内の環境を改善し**、(D) **おなかの調子を整えます**。」であり、これらの作用を包括して整腸作用と呼んでいます。許可表示の文言から読み取れるように、整腸作用は「(A) 腸管到達性(回収性)」、「(B) 腸内菌叢改善」、「(C) 腸内環境改善」、「(D) 便性改善」の大きく4つの要素から構成されていますが、これらの要素はこれまでさまざまなヒト試験によって検証されてきました。日本以外では、1998年から2017年までに12か国で、整腸作用に関する16の試験結果が得られています。これらの試験結果等に基づいて、日本以外では、台湾、中国、ブラジル、インド、スイス、ベトナム、マレーシアの7つの国と地域において、L. カゼイ・シロタ株を含む飲料の整腸作用に関するヘルスクレームを取得しています。

「生きて腸にとどく」というL. カゼイ・シロタ株の基本的

な性質は「回収性」と呼ばれ、日本ではもちろん、海外でもオランダ、ベルギー、イギリス、タイ、インドネシア、ベトナム、中国の7か国で報告されています(表1)。これらの回収性試験では、いずれもL. カゼイ・シロタ株が特異的に検出される培養法によって検証されており、地域や民族の違いを越えて、生きた菌が腸内で働いていることが示唆されています。

表1 日本以外で実施されたL. カゼイ・シロタ株の回収性試験

| 実施国    | 摂取菌数(/日)             | 期間* | 参考資料 |
|--------|----------------------|-----|------|
| オランダ   | $3 \times 10^{11}$   | 4w  | ①    |
| ベルギー   | $6.5 \times 10^9$    | 4w  | ②    |
| イギリス   | $5.2 \times 10^{10}$ | 3w  | ③    |
| タイ     | $2.4 \times 10^{10}$ | 1w  | ④    |
| インドネシア | $6.5 \times 10^9$    | 10d | ⑤    |
| ベトナム   | $6.5 \times 10^9$    | 2w  | ⑥    |
| 中国     | $1.0 \times 10^{10}$ | 2w  | ⑦    |

\*; wは週間、dは日

腸内の菌叢改善は①や⑤の試験でL. カゼイ・シロタ株摂取の有効性が示されており、⑧の試験では腸内の腐敗産物低減作用も確認されています(表2)。先述のとおり、腸内菌叢には地域差が認められることから、異なる地域

で腸内の菌叢や環境を改善したデータは、L. カゼイ・シロタ株の有効性を広く海外で示す際の客観的な証拠となっています。

**表2 L. カゼイ・シロタ株摂取による腸内細菌叢や腸内環境の改善**

| 実施国    | 主な評価項目 | 摂取菌数<br>(/日)         | 期間* | 結果の概要                                                              | 参考資料 |
|--------|--------|----------------------|-----|--------------------------------------------------------------------|------|
| オランダ   | 菌叢改善   | $3 \times 10^{11}$   | 4w  | L. カゼイ・シロタ株 (LcS) 摂取群ではLcSが回収された。また、プラセボ群と比較してビフィズス菌の菌数が有意に高値であった。 | ①    |
| ベルギー   | 腐敗産物低減 | $1.3 \times 10^{10}$ | 2w  | LcS摂取群ではプラセボ群と比較して尿中の有害な腐敗産物が有意に減少した。                              | ⑧    |
| インドネシア | 菌叢改善   | $6.5 \times 10^9$    | 10d | LcS摂取によってLcSが便から回収され、有害菌が減少する傾向が得られた。                              | ⑤    |

\* ; wは週間、dは日

便性改善に関しては、便秘と下痢の両方に有効性を示すとの結果が得られています(表3)。便秘気味の症状を改善する試験においては、便が硬めな健康成人、機能性便秘、高齢者、パーキンソン病の患者といったさまざまな被験者で検討されており、L. カゼイ・シロタ株の便性改善作用が、広い範囲の方に対して期待できることが示唆されています。インドで実施された⑩の試験では、L. カゼイ・シロタ株を含んだ飲料を12週間毎日摂取することで、下痢発症を有意に予防することが示されました。本試験では、日本ではほとんど発症することのなくなったコレラ菌

による下痢が頻発する地域において、4000名もの小児を集めて実施されており、特定の衛生環境にある地域ならではの研究結果であると言えます。また、過敏性腸症候群の方を対象とした⑩の試験では、L. カゼイ・シロタ株の摂取期間中には有意な症状改善が認められませんでした。腹部の不快感と膨満感について事後観察期での回復が、⑭の試験では小腸の異常発酵での有意な改善がそれぞれ認められており、L. カゼイ・シロタ株が健常人のみならず、疾患に位置づけられる方においても整腸作用を発揮することが示唆されました。

**表3 L. カゼイ・シロタ株の便性改善作用**

| 実施国     | 対象者       | 摂取菌数<br>(/日)         | 期間* | 結果の概要                                                          | 参考資料 |
|---------|-----------|----------------------|-----|----------------------------------------------------------------|------|
| オランダ    | 高齢者施設入居者  | $6.5 \times 10^9$    | 6w  | LcS摂取により、便秘気味、下痢気味の便がともに改善されて理想的な便性状に回復した。                     | ⑨    |
|         | 過敏性腸症候群患者 | $1.3 \times 10^{10}$ | 8w  | LcS摂取期間中では、症状に有意な改善は認められなかったものの、腹部の不快感と膨満感について事後観察期での回復が認められた。 | ⑩    |
| ドイツ     | 機能性便秘     | $6.5 \times 10^9$    | 4w  | プラセボ群と比較して、LcS摂取群では腸の運動機能の指標である腸内通過時間が有意に短縮した。                 | ⑪    |
| ベルギー    | 便が硬めな健康成人 | $6.5 \times 10^9$    | 4w  | LcS摂取群では、便からLcSが回収された。また、プラセボ群と比較して有意に便が軟らかくなった。               | ②    |
|         | 便が硬めな健康成人 | $6.5 \times 10^9$    | 3w  | 非飲用群と比較して、LcS摂取によって有意に便が軟らかくなった。                               | ⑫    |
| イタリア    | パーキンソン病患者 | $6.5 \times 10^9$    | 6w  | LcS摂取によって有意に便が軟らかくなった。また、腹部の膨満感や痛み、残便感の有意な改善が認められた。            | ⑬    |
| オーストラリア | 過敏性腸症候群患者 | $6.5 \times 10^9$    | 6w  | LcS摂取によって小腸での異常発酵において有意な改善が認められた。                              | ⑭    |
| ベトナム    | 健康成人      | $6.5 \times 10^9$    | 2w  | LcS摂取によってLcSが便から回収され、硬めの便性状の被験者の便が軟らかくなった。                     | ⑥    |
| マレーシア   | 機能性便秘     | $3.0 \times 10^{10}$ | 4w  | プラセボ群と比較して、LcS摂取によって便秘の評価指標に改善傾向が得られた。                         | ⑮    |
| インド     | 健康小児      | $6.5 \times 10^9$    | 12w | プラセボ群と比較して、LcS摂取群では下痢発症が有意に抑制された。                              | ⑯    |

\* ; wは週間



### 3. 整腸作用以外の報告例

L. カゼイ・シロタ株は、整腸作用以外にも免疫調節、感染防御、がん予防といったさまざまな有効性が報告されており、それらの作用についてもやはり日本国内に留まらず、海外の多くの国や地域でヒト試験が実施されています。また、ヒト試験は有効性訴求に必要なだけでなく、L.

カゼイ・シロタ株の安全性を広く担保するためにも非常に重要です。2018年10月現在で、L. カゼイ・シロタ株のヒト試験実施の報告は15の国と地域にわたっており、広い範囲で有効性と安全性のデータが得られています。

表4 L. カゼイ・シロタ株の試験実施国一覧

| 実施国     | 整腸作用 | その他 |
|---------|------|-----|
| オーストラリア | ○    |     |
| オーストリア  |      | ○   |
| ベルギー    | ○    | ○   |
| カナダ     |      | ○   |
| 中国      | ○    | ○   |
| ドイツ     | ○    | ○   |
| インド     | ○    |     |
| インドネシア  | ○    |     |

| 実施国   | 整腸作用 | その他 |
|-------|------|-----|
| イタリア  | ○    | ○   |
| 日本    | ○    | ○   |
| マレーシア | ○    |     |
| オランダ  | ○    |     |
| タイ    | ○    | ○   |
| イギリス  | ○    | ○   |
| ベトナム  | ○    | ○   |

以上のように、L. カゼイ・シロタ株の有効性試験が世界各国で実施されていることを紹介しましたが、L. カゼイ・シロタ株が摂取されている国はさらに広がっており、

今後も各地域での健康への課題、科学的意義、社会性などを考慮しながら、L. カゼイ・シロタ株の有効性を検証する試験を実施することが必要になると考えられます。

※本資料の掲載内容は2018年10月現在のものです。

#### 参考資料

- ①Spanhaak, S, et al.: The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. *Eur J Clin Nutr*, 52, 899-907, (1998)
- ②Tilley, L, et al.: A probiotic fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota improves stool consistency of subjects with hard stools. *Int J Probiotics Prebiotics*, 9, 23-30, (2014)
- ③Tuohy, K, et al.: Survivability of a probiotic *Lactobacillus casei* in the gastrointestinal tract of healthy human volunteers and its impact on the faecal microflora. *J Appl Microbiol*, 2007 102, 1026-1032, (2007)
- ④Tiengrim, S, et al.: Viability of *Lactobacillus casei* strain Shirota (LcS) from feces of Thai healthy subjects regularly taking milk product containing LcS. *J Med Assoc Thai*, 95, S42-S47, (2012)
- ⑤Utami, T, et al.: Recovery of *Lactobacillus casei* strain Shirota (LcS) from the intestine of healthy Indonesian volunteers after intake of fermented milk and its impact on the *Enterobacteriaceae* faecal microbiota. *Int J Probiotics Prebiotics*, 10, 77-84, (2015)
- ⑥Mai, T, et al.: Recovery of *Lactobacillus casei* strain Shirota (LcS) from the intestine of healthy Vietnamese adults after intake of fermented milk. *Asia Pac J Clin Nutr*, 26, 72-77, (2017)
- ⑦Wang, R, et al.: Survival of *Lactobacillus casei* strain Shirota in the intestines of healthy Chinese adults. *Microbiol Immunol*, 59, 268-276, (2015)
- ⑧De Preter, V, et al.: The *in vivo* use of the stable isotope-labelled biomarkers lactose- $[^{15}\text{N}]$ ureide and  $[^3\text{H}]$ tyrosine to assess the effects of pro- and prebiotics on the intestinal flora of healthy human volunteers. *Br J Nutr*, 92, 439-446, (2004)
- ⑨Nieuwboer, M, et al.: Improving the bowel habits of elderly residents in a nursing home using probiotic fermented milk. *Benef Microbes*, 6, 397-403, (2015)
- ⑩Thijssen A, et al.: Efficacy of *Lactobacillus casei* Shirota for patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 28, 8-14, (2016)
- ⑪Krammer, H, et al.: Effect of *Lactobacillus casei* Shirota on colonic transit time in patients with chronic constipation. *Coloproctology*, 33, 109-113, (2011)
- ⑫Sakai, T, et al.: Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota reduces incidence of hard or lumpy stools in healthy population. *Int J Food Sci Nutr*, 62, 423-430, (2011)
- ⑬Cassani, E, et al.: Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 57, 117-121, (2011)
- ⑭Barrett, J, et al.: Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 14, 5020-5024, (2008)
- ⑮Mazlyn, M, et al.: Effects of a probiotic fermented milk on functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Gastroenterol Hepatol*, 28, 1141-1147, (2013)
- ⑯Sur, D, et al.: Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect*, 139, 919-926, (2011)

本資料の無断転載、無断複製を禁じます。



株式会社ヤクルト本社 広報室

東京都港区東新橋1-1-19 TEL.03-3574-8920

この印刷物は、環境に配慮し、有害な廃液の出ない水なし平版印刷方式を採用して、FSC®認証紙を使用し、有機溶剤の少ない植物性インキで印刷しています。

報1811 N 17000 (栄)