



酪酸菌および 3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピオン酸配合食品摂取による体重、体脂肪（内臓脂肪・皮下脂肪）改善効果の検討：ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

荻野目夏望¹⁾／横川 剛¹⁾／名嶋真智²⁾／
宮田晃史³⁾／白土 直⁴⁾

● 要旨

目的：本試験は酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) および米ぬか発酵物由来 3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピオン酸（以下、HMPA）配合食品の、体重ならびに体脂肪（内臓脂肪・皮下脂肪）の改善効果を検討したものである。

方法：酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) および HMPA 配合食品の体重、体脂肪（内臓脂肪・皮下脂肪）低減効果をランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験にて行った。また副次アウトカムとして、主観評価、および血糖値を含む理学検査を実施した。試験期間中アンケート、血液生化学検査および医師の問診により確認した。

結果：BMI 23 以上 30 未満の 20 歳以上 65 歳以下の健常な日本人男女を対象として試験を実施した。酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) および HMPA 配合食品を摂取する群 16 名（男性 6 名、女性 10 名）、試験品から酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) と HMPA を除いたプラセボ品を摂取する群 14 名（男性 8 名、女性 6 名）の 2 群で解析を行った。12 週摂取後に試験品はプラセボと比較して体重・BMI・体脂肪（内臓脂肪、皮下脂肪）・ウエスト周囲径・体脂肪率に有意差を認めた。また主観評価では肌・体の軽さ・化粧ノリで有意な改善が、洋服サイズ・疲労で有意傾向が認められた。安全性には問題なかった。

まとめ：酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) および HMPA 配合食品には体重・BMI・体脂肪面積（全体・内臓脂肪、皮下脂肪）・ウエスト周囲径・体脂肪率の低減効果があることが分かった。また主観評価でも肌などで改善効果が認められた。一方で試験期間中に有害事象は発見されず、安全性が示唆された。

Key words：酪酸菌 (*Clostridium butyricum*)、米ぬか発酵物、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピオン酸、HMPA、体脂肪、BMI、短鎖脂肪酸、酪酸

はじめに

令和 2 年 4 月 7 日にはじめての「新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言」が発出されてから 2 年近くが経過した。このような感染防止策による人々のライフスタイルの変化は、運動機会の損失ならび

に一人で食事をするることによる栄養摂取の偏りなどの問題が生じ、それにより運動不足や体重の増加に悩む人が増えてきた。2020 年 5 月にテレワーク勤務者 350 人に対して行ったアンケート調査によるとその 4 割が体重の増加傾向を認識している¹⁾。以前から食生活の欧米化などにより生活習慣病の罹患

1) 株式会社ニコリオ 2) 日本臨床試験協会 (JACTA ; Japan Clinical Trial Association)

3) 日本橋エムズクリニク 4) オルト株式会社

率が上昇しているとの報告もあり²⁾、ライフスタイルの急激な変化と相まって、政府が推奨する国民全体が人生の最後まで元気で健康で楽しく毎日が送れることを目標とした国民運動である「スマートライフプロジェクト」³⁾の理想から遠ざかる可能性すらあると考えられる。

経口摂取された短鎖脂肪酸は速やかに小腸で吸収され、体内でエネルギーとして活用されるが、腸内細菌叢（腸内フローラ）で生成される短鎖脂肪酸である酪酸、酢酸やプロピオン酸は健康を維持する多くの生理作用があるといわれている⁴⁾。中でも酪酸は大腸粘膜上皮のエネルギー源として活用され、良質な腸内細菌叢（腸内フローラ）を作るのに必須である⁵⁾。腸内細菌叢（腸内フローラ）は未消化食物成分を代謝し、栄養成分を供給するとともに代謝レセプターにも関与し脂質代謝や脂肪蓄積に影響を与えることが相次いで報告されている⁶⁾⁷⁾。すなわち、酪酸などの短鎖脂肪酸を腸内での生成を促進することができれば、腸内細菌叢（腸内フローラ）の改善につながり、さらに脂質代謝や脂肪蓄積の改善にもつながると考えられる。

酪酸産生菌は短鎖脂肪酸である酪酸を産生する菌の総称で、特に酪酸菌（*Clostridium butyricum*）が代表的な善玉菌とされており、腸内環境を改善することが知られている。酪酸菌（*Clostridium butyricum*）は、ヒトや土壌など環境中にも存在し、さらには医薬品の製造にも使われている。

酪酸菌（*Clostridium butyricum*）は、偏性嫌気性の芽胞を形成するグラム陽性の桿菌である。酸素が存在する好気性下では活動・増殖せず、芽胞（殻）状態となる。食品として摂取した後は、生きたまま大腸へ到達し、酸素が全くない条件下で活動し、酪酸や酢酸を始めとする短鎖脂肪酸を産生する。

ヒトは1日に1g相当のポリフェノールを摂取していることが報告されており⁸⁾、近年、ポリフェノールの腸内細菌代謝産物が注目されている。これらの食事等より摂取されたポリフェノールは腸内細菌による代謝を受け、より低分子の代謝産物として吸収され、機能を発揮する可能性があることが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。ポリフェノール摂取後に血中や尿中の主要な代謝産物として報告のあるHMPAは、肥満モデルマウスにおいて高脂肪食負荷による体重増加、肝臓および血中の脂質関連パラメータを有意に

改善することが知られている¹¹⁾。このHMPAはコーヒーや小麦全粒粉¹²⁾などの食品の他、クルクミン¹³⁾、 γ -オリザノール¹⁴⁾、ヘスペリジン¹⁵⁾などのポリフェノール化合物を摂取した際の代謝物として、黒酢¹⁶⁾や樽酒¹⁷⁾などの発酵食品にも含まれていることが報告されている。

しかしながら、酪酸菌（*Clostridium butyricum*）や短鎖脂肪酸、HMPAそれぞれについての代謝に関する報告はあるものの、酪酸菌（*Clostridium butyricum*）とHMPAの併用による効果を報告するものは報告されていない。そこで我々は、年齢20歳以上65歳以下の健常日本人を対象として、酪酸菌（*Clostridium butyricum*）および米ぬか発酵由来のHMPAを配合した食品（サプリメント）を12週間摂取することによる、体脂肪および体重など肥満に対する機能を検証するため、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。

I. 対象および方法

1. 試験デザイン

日本臨床試験協会（JACTA）（東京）を試験機関とし、宮田晃史（日本橋エムズクリニック院長）（東京）を試験総括責任医師として、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。測定は明和病院、メディカルスキニング東京にて行った。本試験はUMIN-CTRに計画を登録され（ID: UMIN000043203）、オルト株式会社の資金提供により実施された。

2. 対象者

株式会社ブレイクスルー（東京）が一般募集し、以下の選択基準を満たし、除外基準に合致せず、被験品の摂取を自ら希望する者を被験者とした。

1) 選択基準

- ① 20歳以上65歳以下
- ② BMI 23 kg/m²以上30 kg/m²未満

2) 除外基準

- ① 肥満、脂質異常症、糖尿病により医師による治療、投薬、生活指導を受けている者
- ② 抗凝固薬（ワルファリンなど）、抗血小板薬（アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、シロスタゾールなど）を常用している者
- ③ BMIが30 kg/m²以上の者
- ④ 家族性高コレステロール血症と判断される者

表1 被験食品の組成

	試験品	プラセボ品
酪酸菌末 (<i>Clostridium butyricum</i>)	14 mg (生菌数として1,400万個)	—
米ぬか発酵物 (HMPA 23%)	50 mg	—
ビフィズス菌末	0.01 mg	0.01 mg
乳酸菌クレモリス菌末	0.01 mg	0.01 mg
賦形剤	適量	適量
合計 (1粒)	230 mg	220 mg

- ⑤ 重篤な脳血管疾患, 心疾患, 肝疾患, 腎疾患, 消化器疾患, 届出が必要な感染症などに罹患している者
- ⑥ ペースメーカー, 除細動器を使用している者
- ⑦ 胃切除, 胃腸縫合術, 腸管切除など消化器系に大きな手術歴のある者
- ⑧ 血圧測定, 血液検査で著しい異常が認められる者
- ⑨ 高度の貧血のある者
- ⑩ 閉経前後の女性で体調の著しい変化がみられる者
- ⑪ 薬物または食品 (特に柑橘類) に対しアレルギー症状を示す恐れのある者
- ⑫ 体重, 体脂肪に影響する医薬品, 健康食品, サプリメント (カテキン・ケルセチン等のポリフェノール, グラブリジン含有甘草抽出物, キトグルカン, 難消化性デキストリン等の食物繊維などの成分を含むもの) を常用している者
- ⑬ 血清脂質に影響する医薬品, 健康食品, サプリメント (EPA, DHA, 中鎖脂肪酸, 植物ステロール, セサミン, ウコン, ポリフェノール, 難消化性デキストリン等の食物繊維などの成分を含むもの) を常用している者
- ⑭ 血糖に影響する医薬品, 健康食品, サプリメント (難消化性デキストリン等の食物繊維, ポリフェノールなどの成分を含むもの) を常用している者
- ⑮ 過度の喫煙者^{*1} およびアルコールの常用者^{*2}

ならびに食生活が極度に不規則な者。また, 勤務体系が不規則 (交代勤務者, 夜間ローテーションなど) な者, 出張, 旅行が1カ月に10日以上ある者

- ⑯ 摂取開始前16週間以内に400 mL献血を行った女性, または摂取開始前12週間以内に400 mL献血を行った男性。また, 摂取開始前4週間以内に200 mL献血または2週間以内に成分献血を行った者
- ⑰ 妊娠中または妊娠している可能性のある女性, および授乳中の女性
- ⑱ 他の臨床試験に現在参加しているか, あるいは4週間以内に参加していた者
- ⑲ その他, 試験責任医師が不適格であると判断した者

3. 倫理審査委員会および被験者の同意

本試験はヘルシンキ宣言 (2013年改訂 WMA フォルタレザ総会) および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り, 薬事法有識者会議倫理審査委員会 (委員長: 宝賀寿男弁護士) の承認を得たのち, 被験者に同意説明文書を渡し, 文書および口頭により本試験の目的と方法を十分に説明し, 被験者から自由意思による同意を文書で得て実施された。

4. 試験品

試験品は, 規格化された酪酸菌 (*Clostridium butyricum*: 酪酸菌数として10億個/g) および規格化された米ぬか発酵物由来 HMPA (丸善製薬株式会社製: HMPAとして23%以上含有) が配合された食品 (ハードカプセル) とし, 対照として酪酸

*1: 概ね1日21本以上の喫煙者を指す。

*2: 概ね1日純アルコールで20 g (日本酒; 1合180 mL, ビール; 中瓶1本500 mL, ウイスキー; ダブル60 mL, 焼酎; 0.5合90 mL, ワイン; グラス2杯弱200 mL程度) 以上の量を週6日以上飲酒している者を指す。

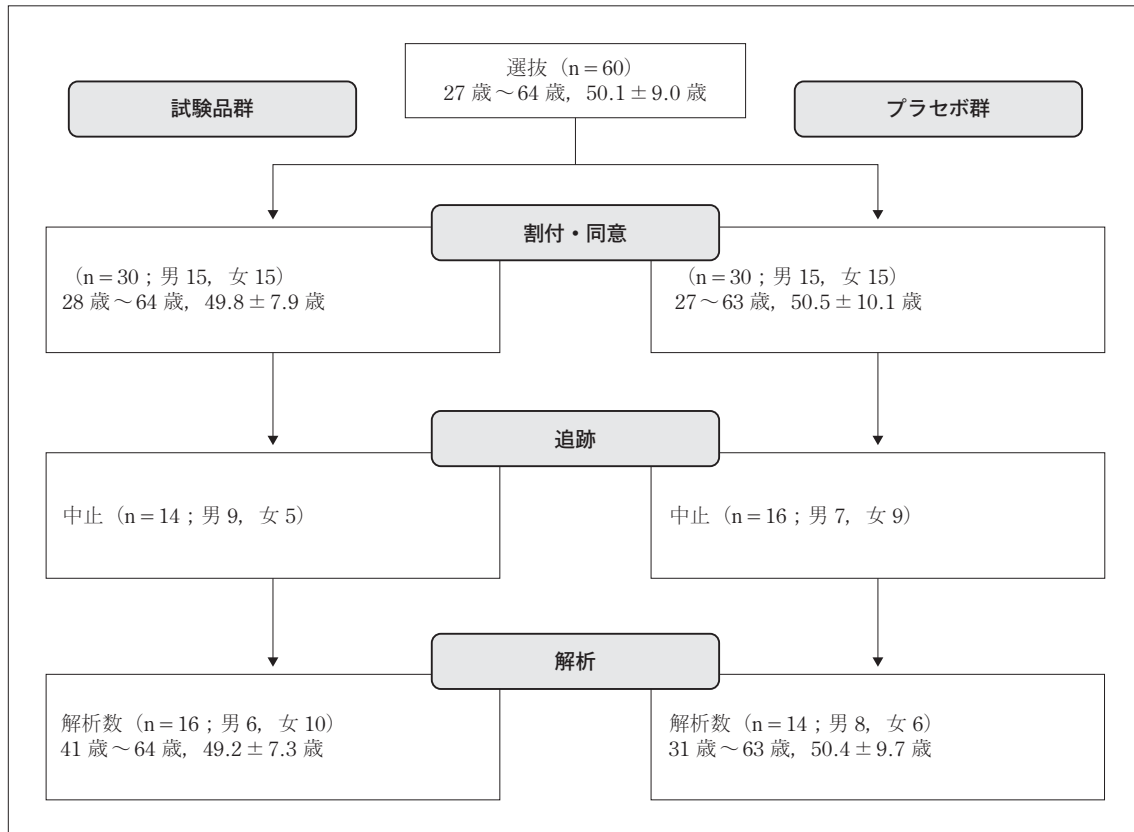


図1 試験解析のプロセス

菌 (*Clostridium butyricum*) と HMPA を除いた プラセボ品 (ハードカプセル) を用いた。試験品の詳細を表1に示す。摂取量は1日1粒 (230 mg のハードカプセル中に酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) 14.0 mg (1,400 万個 /1 日あたり), HMPA 11.5 mg/1 日あたり) とし, 12 週継続摂取させた。

5. 無作為化

試験全体には80名が応募し, 試験総括責任医師の判断により, 選択基準を満たし除外基準に合致しない60名を選択した。試験に関係のない割付責任者が偏りを防ぐために, 男女比と年齢を考慮したうえで乱数表を用いてグループAとグループBにそれぞれ30名振り分けた (図1)。グループAは試験品を摂取 (試験品群), グループBはプラセボ品を摂取 (プラセボ群) とした。割付内容は割付責任者が厳重に保管し, 試験実施により得られた測定データ類の固定後に試験実施機関に開示した。

6. 試験スケジュール

試験スケジュールを図2に示した。試験は2021年2月3日から5月1日にかけて実施した。摂取前と摂取4週, 8週, 12週後に来所し, 測定を行っ

た。なお, 各来所日の測定が同時刻になるよう, 4回とも同じ時間に来所させた。

試験期間中は全被験者が新たにサプリメントの摂取を開始しないこと, 肥満改善や体脂肪低減, 脂質代謝に影響を与えうる医薬品, サプリメントやドリンクを摂取しないこと, 過度な運動や暴飲暴食をせず普段通りの食事と運動を維持することを指示した。さらに, すべての被験者に試験品の摂取状況, 毎食の内容, 就労時間, 睡眠時間, 喫煙本数, 歩数を記した日誌の提出を義務付けた。

7. 評価項目

1) 体組成, 身長, 脈拍

体重・BMI・体脂肪率・ウエスト周囲径など体組成, 身長, 脈拍について, 明和病院 (東京) にて測定した。測定機器は以下のものを使用した。

体重・BMI・体脂肪率測定機器: 体組成計 BC-313 (株式会社タニタ)

ヒップ周囲径 (臀囲), ウエスト周囲径 (臍部周囲径) 測定機器: テープメジャー (シンワ測定株式会社)

項目	休業・ 前観察期間	投与開始日	投与観察期間		
時期	2～4週前	0週	投与 4週後±1	投与 8週後±1	投与 12週後±1
検査	SC検査	検査1	検査2	検査3	検査4
同意取得	○	—	—	—	—
試験薬投与	←————→				
有害事象の観察	←————→				
バイタルサイン	—	○	○	○	○
臨床 検査	CT (腹部脂肪面積)	—	○	○	○
	血液生化学検査	—	○	○	○
	血液学的検査	—	○	○	○
	尿検査	—	○	○	○
	計測	—	○	○	○

図2 試験スケジュール

2) 体脂肪 (内臓脂肪および皮下脂肪)

内臓脂肪面積・皮下脂肪面積について、医療法人社団水聖会メディカルスキニング東京 (東京) にて、検査技師が腹部を Definition AS+ (SIEMENS 社) で CT スキャン撮影を行い、内臓脂肪面積と皮下脂肪面積の数値を測定した。

体脂肪 (内臓脂肪および皮下脂肪) 測定機器 : Definition AS+ (SIEMENS 社)

3) 主観評価

全10項目の設問について、5点を「普通の状態」として、「1点：非常に悪い」から「9点：非常に良い」までの9段階で被験者自身に評価させた。

4) 血液検査・尿検査

明和病院にて採血し、解析を株式会社LSIメディアエンス (東京) にて実施した。

総蛋白, アルブミン, 総コレステロール, TG (中性脂肪), AST (GOT), ALT (GPT), ALP, LD, γ -GT, CK, 尿素窒素, クレアチニン, 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板, MCV, MCH, MCHC, 尿比重, 尿 pH, HbA1c, LDL コレステロール, HDL コレステロール, 尿酸, グルコース

5) 日誌

試験開始3日前から日常の健康状態、被験食品の摂取有無、食事内容を毎日記載させた。

8. 統計処理

解析はFASを採用した。主観評価スコアは平均値±標準偏差で示した。各群の摂取前と摂取後の比

表2 被験者背景

項目	試験品群 (n = 16)	プラセボ群 (n = 14)
年齢 (歳)*	49.2 ± 7.3	50.4 ± 9.7
BMI (kg/m ²)*	26.8 ± 1.4	26.6 ± 1.7

平均 ± 標準偏差

* : no significant difference

較は対応のある t 検定, 群間での比較と被験者背景の偏りについては Student の t 検定を行った。サンプルサイズとデータの多重性は考慮せず, 欠損値はなかった。いずれも両側検定で危険率5%未満 (p < 0.05) を有意差ありと判定し, 統計解析ソフトは, Statcel 4 (柳井久江, 2015) を使用した。

II. 結果

1. 被験者背景

選択した60人全員が介入を開始した。途中1名が骨折により, 29名が政府の緊急事態宣言のため, 自身の判断で来院を見合わせたため, 測定のための来院ができなくなり, 脱落した。30人 (男性14人, 女性16人) が試験を完遂した。試験対象者の年齢, 介入前のBMIについて試験品群・プラセボ品群で群間の偏りはなかった。

解析対象は試験品群16名 (男性6名, 女性10名, 年齢49.2 ± 7.3歳, BMI 26.8 ± 1.4), プラセボ品群14名 (男性8名, 女性6名, 年齢50.4 ± 9.7歳, BMI 26.6 ± 1.7) の男女30例であった。

表3 測定値の推移

項目 (単位)	時点	測定値		p 値 ²⁾
		試験品群 ¹⁾	プラセボ群 ¹⁾	
全体脂肪面積 (cm ²)	摂取前 (a)	321.68 ± 55.00	308.35 ± 64.00	0.017 [#]
	4週後 (b)	313.99 ± 50.79	315.47 ± 70.59	
	Δ a - b	- 7.69 ± 16.46 [†]	7.12 ± 15.28	
	8週後 (c)	312.30 ± 58.14	316.69 ± 71.63	0.011 [#]
	Δ a - c	- 9.38 ± 17.80 [†]	8.33 ± 17.77	
	12週後 (d)	305.10 ± 56.28	327.52 ± 73.84	< 0.001 ^{##}
Δ a - d	- 16.59 ± 18.35 ^{**}	19.17 ± 21.61 ^{**}		
内臓脂肪面積 (cm ²)	摂取前 (a)	95.66 ± 32.46	92.76 ± 51.63	0.136
	4週後 (b)	91.16 ± 28.54	94.70 ± 58.67	
	Δ a - b	- 4.50 ± 11.52	1.94 ± 11.42	
	8週後 (c)	89.51 ± 37.88	94.76 ± 59.58	0.106
	Δ a - c	- 6.15 ± 11.69 [†]	2.00 ± 14.98	
	12週後 (d)	85.66 ± 29.03	98.04 ± 60.37	0.001 ^{##}
Δ a - d	- 10.00 ± 9.91 ^{**}	5.27 ± 13.04		
皮下脂肪面積 (cm ²)	摂取前 (a)	226.02 ± 40.76	215.59 ± 47.84	0.014 [#]
	4週後 (b)	222.84 ± 42.29	220.77 ± 50.54	
	Δ a - b	- 3.18 ± 8.38	5.18 ± 9.02 [†]	
	8週後 (c)	222.79 ± 42.19	221.93 ± 51.12	0.033 [#]
	Δ a - c	- 3.23 ± 11.71	6.34 ± 11.61 [†]	
	12週後 (d)	219.43 ± 44.37	229.48 ± 51.35	< 0.001 ^{##}
Δ a - d	- 6.59 ± 14.42 [†]	13.90 ± 13.13 ^{**}		
ウエスト周囲径 (臍部周囲径) (cm)	摂取前 (a)	93.7 ± 4.5	93.6 ± 6.4	0.276
	4週後 (b)	92.6 ± 3.8	93.3 ± 6.7	
	Δ a - b	- 1.1 ± 1.8 [*]	- 0.4 ± 1.8	
	8週後 (c)	90.1 ± 5.3	91.7 ± 6.9	0.023 [#]
	Δ a - c	- 3.5 ± 1.9 ^{**}	- 2.0 ± 1.6 ^{**}	
	12週後 (d)	89.6 ± 5.5	91.1 ± 7.3	0.030 [#]
Δ a - d	- 4.1 ± 1.9 ^{**}	- 2.5 ± 2.0 ^{**}		
ヒップ周囲径 (臀囲) (cm)	摂取前 (a)	98.4 ± 3.3	99.0 ± 5.2	0.689
	4週後 (b)	97.6 ± 3.3	98.3 ± 4.9	
	Δ a - b	- 0.8 ± 1.3 [*]	- 0.6 ± 1.1 [†]	
	8週後 (c)	97.3 ± 4.1	98.0 ± 5.2	0.714
	Δ a - c	- 1.1 ± 1.6 [*]	- 1.0 ± 0.6 ^{**}	
	12週後 (d)	97.0 ± 4.2	97.8 ± 5.2	0.534
Δ a - d	- 1.5 ± 1.7 ^{**}	- 1.2 ± 0.6 ^{**}		

平均 ± 標準偏差, n: 試験品群 16, プラセボ群 14

1) [†]: p < 0.1, * : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. 使用前2) ^{*}: p < 0.1, [#]: p < 0.05, ^{##}: p < 0.01 vs. プラセボ群

解析までのフローを図1に、被験者の背景を表2に示す。解析対象者の年齢、介入前のBMIに関して試験品群・プラセボ品群で群間の偏りはなかった。

2. 体組成および体脂肪

結果を表3、図3に示す。

試験品群は摂取前に比べて体重、BMI、体脂肪率、ウエスト周囲径の項目において8週目に有意に減少した。さらに12週目には脂肪面積（全体脂肪

表3 測定値の推移 (つづき)

項目 (単位)	時点	測定値		p 値 ²⁾
		試験品群 ¹⁾	プラセボ群 ¹⁾	
太もも周囲径 (cm)	摂取前 (a)	58.7 ± 3.1	57.7 ± 3.4	0.833
	4週後 (b)	57.5 ± 3.0	56.6 ± 2.7	
	Δ a - b	- 1.2 ± 1.0 ^{**}	- 1.1 ± 1.5 [*]	
	8週後 (c)	56.2 ± 2.8	55.8 ± 3.0	0.283
	Δ a - c	- 2.5 ± 1.2 ^{**}	- 1.9 ± 1.4 ^{**}	
	12週後 (d)	55.9 ± 2.9	55.2 ± 3.2	
Δ a - d	- 2.8 ± 1.2 ^{**}	- 2.5 ± 1.4 ^{**}	0.461	
体重 (kg)	摂取前 (a)	70.7 ± 11.8	71.5 ± 12.0	0.006 ^{##}
	4週後 (b)	70.3 ± 11.6	71.8 ± 11.8	
	Δ a - b	- 0.4 ± 0.7 [*]	0.3 ± 0.6 [†]	
	8週後 (c)	69.8 ± 11.8	71.7 ± 11.7	0.014 [#]
	Δ a - c	- 0.9 ± 1.1 ^{**}	0.2 ± 1.1	
	12週後 (d)	69.1 ± 11.3	71.5 ± 12.2	
Δ a - d	- 1.6 ± 2.0 ^{**}	0.0 ± 1.4	0.020 [#]	
BMI (kg/m ²)	摂取前 (a)	26.8 ± 1.4	26.6 ± 1.7	0.009 ^{##}
	4週後 (b)	26.6 ± 1.4	26.8 ± 1.6	
	Δ a - b	- 0.1 ± 0.3 [†]	0.1 ± 0.2 [†]	
	8週後 (c)	26.4 ± 1.5	26.7 ± 1.6	0.013 [#]
	Δ a - c	- 0.4 ± 0.5 ^{**}	0.1 ± 0.5	
	12週後 (d)	26.2 ± 1.5	26.6 ± 1.7	
Δ a - d	- 0.6 ± 0.7 ^{**}	0.0 ± 0.5	0.019 [#]	
体脂肪率 (%)	摂取前 (a)	33.7 ± 6.8	30.0 ± 6.8	0.585
	4週後 (b)	33.1 ± 7.1	29.6 ± 6.9	
	Δ a - b	- 0.6 ± 0.6 ^{**}	- 0.4 ± 1.5	
	8週後 (c)	32.4 ± 6.8	29.8 ± 6.9	0.017 [#]
	Δ a - c	- 1.3 ± 1.4 ^{**}	- 0.3 ± 0.8	
	12週後 (d)	31.9 ± 7.3	29.5 ± 6.8	
Δ a - d	- 1.8 ± 1.5 ^{**}	- 0.5 ± 1.0 [†]	0.012 [#]	

平均 ± 標準偏差, n : 試験品群 16, プラセボ群 14

1) † : p < 0.1, * : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. 使用前

2) † : p < 0.1, # : p < 0.05, ## : p < 0.01 vs. プラセボ群

面積・内臓脂肪面積・皮下脂肪面積) も加えたすべての項目について有意に減少した。

プラセボ群は、摂取前に比べて12週摂取後にウエスト周囲径で有意な改善がみられたが、脂肪面積(全体、皮下)では有意な増悪が見られた。

試験品群とプラセボ群の群間比較では、摂取8週後で内臓脂肪面積を除くすべての項目で、摂取12週後ではすべての項目で有意な減少が確認された。ヒップ周囲径(臀囲)、太腿周囲径では有意な変化は認められなかった。

3. 主観評価

結果を表4に示す。

試験品群は摂取前に比べて4週摂取後に6項目に改善傾向、2項目に有意な改善、8週摂取後に1項目に改善傾向、5項目に有意な改善、12週摂取後に2項目に改善傾向、7項目に有意な改善がみられた。

試験品群とプラセボ群の群間比較では、試験品群は、「肌」「身体の軽さ」「化粧ノリ」の3項目で8週摂取後と12週摂取後に有意な改善が、「洋服サイズ」「疲労」の2項目の12週摂取後に改善傾向

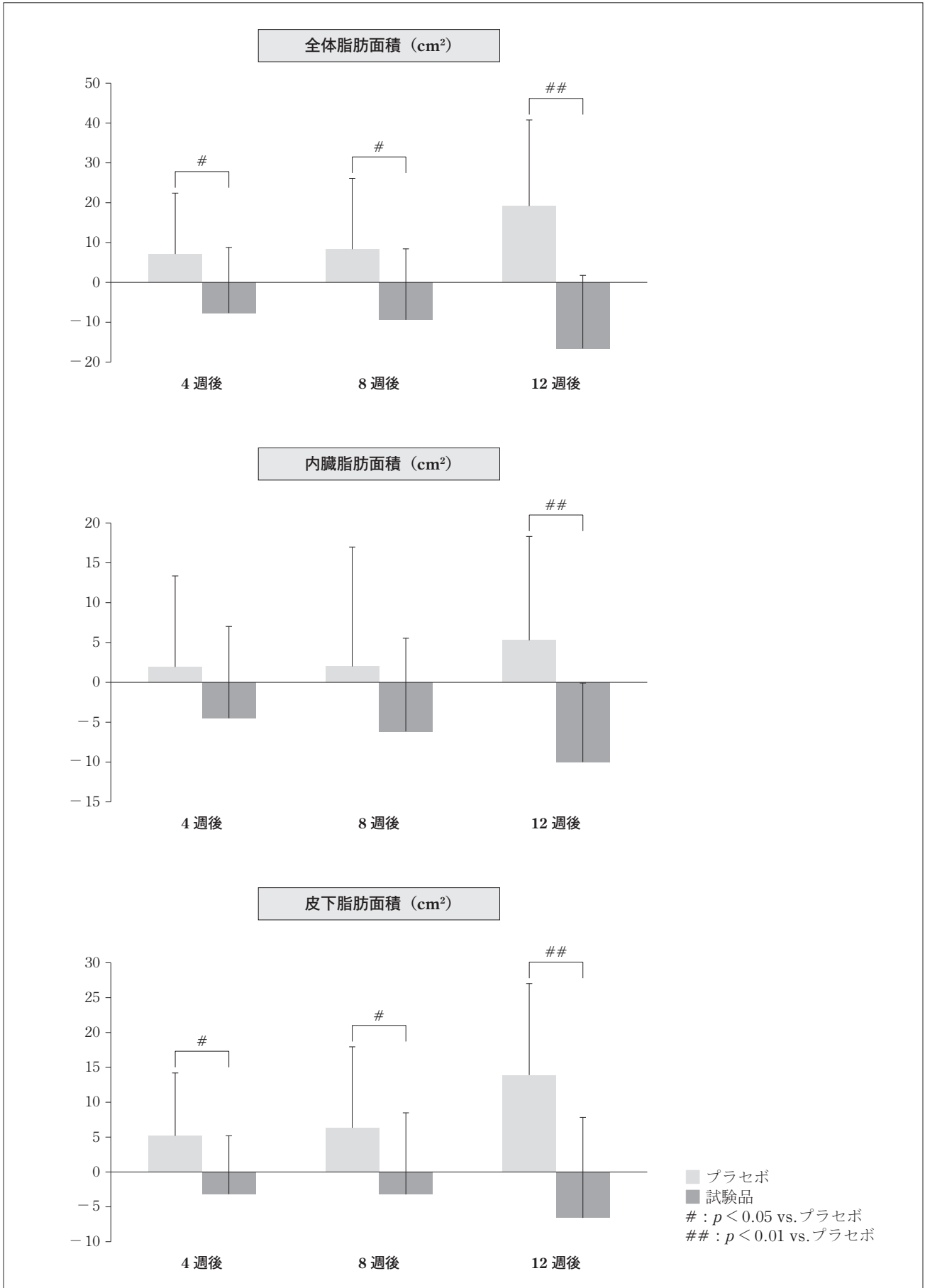


図 3-1 測定値の推移および変化量 (1)

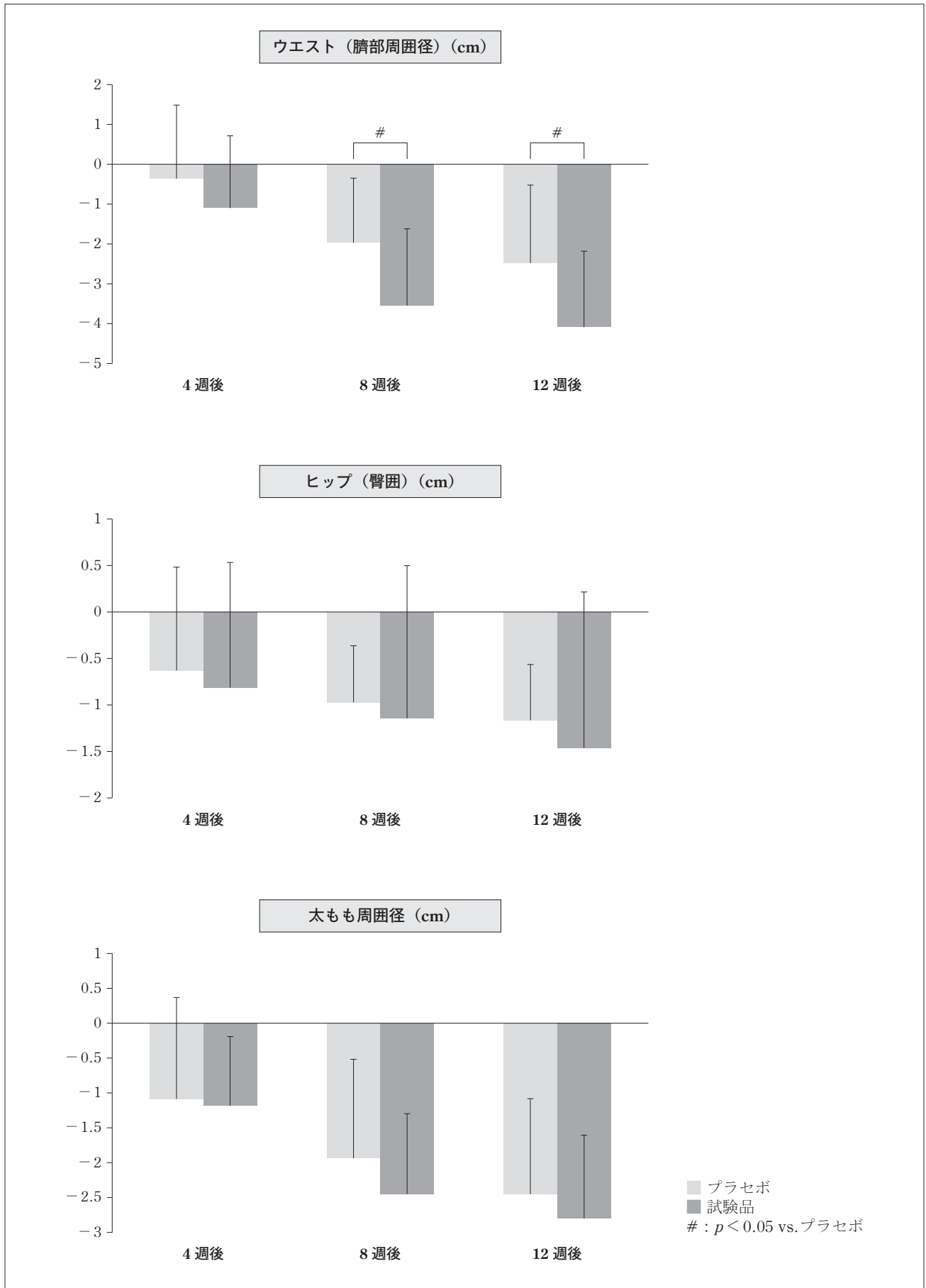


図 3-2 測定値の推移および変化量 (2)

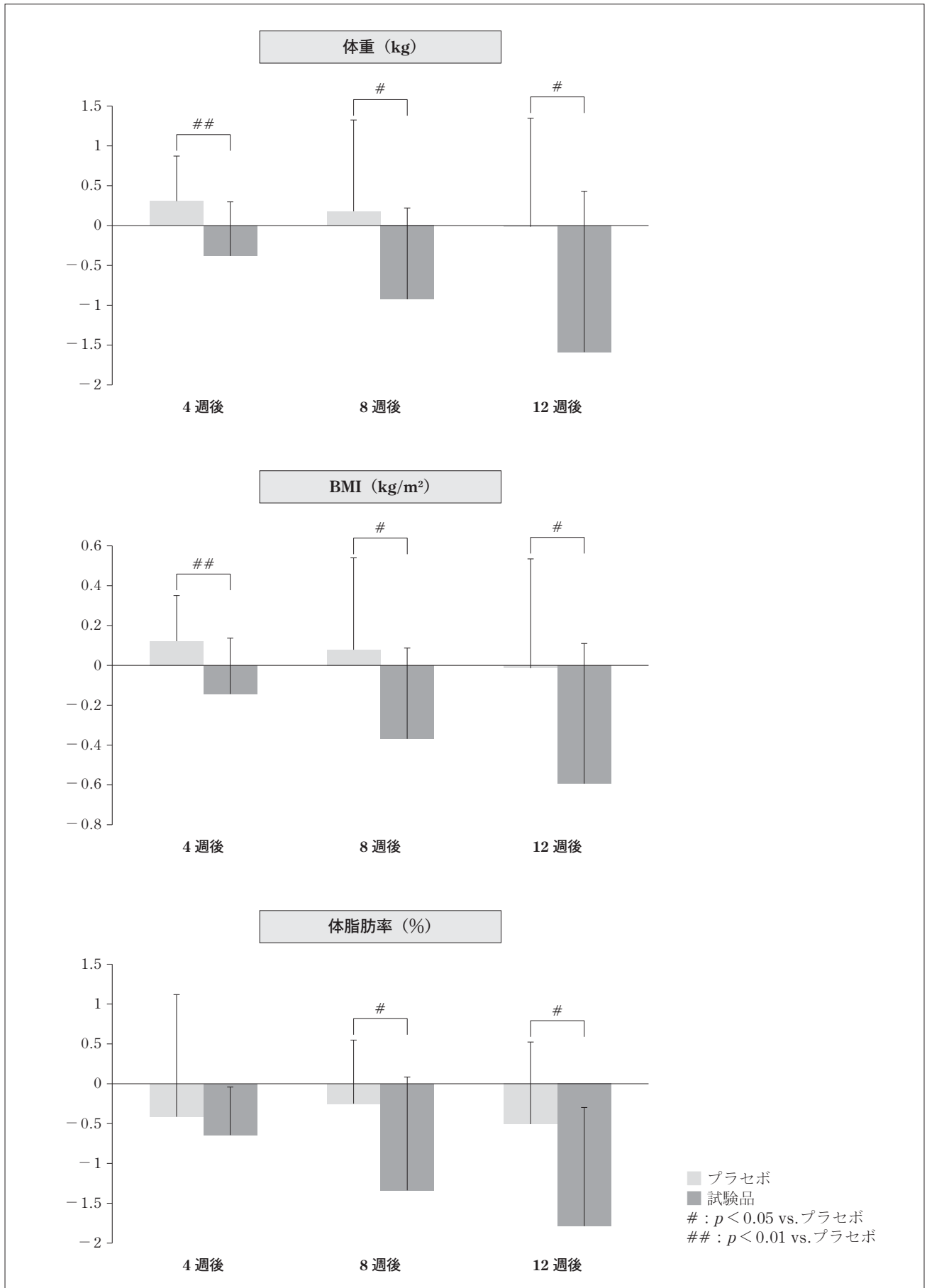


図 3-3 測定値の推移および変化量 (3)

表4 主観評価の結果

項目	時点	点		p 値 ²⁾
		試験品群 ¹⁾	プラセボ群 ¹⁾	
身体の冷え	摂取前 (a)	5.2 ± 1.8	5.1 ± 1.5	0.754
	4 週後 (b)	5.4 ± 1.9	5.3 ± 1.3	
	△ a - b	0.2 ± 0.4 [†]	0.1 ± 0.4	
	8 週後 (c)	5.7 ± 1.9	5.6 ± 1.2	0.816
	△ a - c	0.5 ± 0.9 [*]	0.4 ± 0.8 [†]	
	12 週後 (d)	6.0 ± 1.8	5.9 ± 1.2	0.795
△ a - d	0.8 ± 1.0 ^{**}	0.7 ± 1.1 [*]		
洋服サイズ	摂取前 (a)	4.9 ± 1.3	4.8 ± 0.6	0.734
	4 週後 (b)	5.0 ± 1.2	4.8 ± 0.6	
	△ a - b	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.7	
	8 週後 (c)	5.3 ± 1.2	5.0 ± 0.4	0.471
	△ a - c	0.4 ± 0.7 [†]	0.2 ± 0.4 [†]	
	12 週後 (d)	5.7 ± 1.5	4.9 ± 0.4	0.074 [‡]
△ a - d	0.8 ± 1.3 [*]	0.1 ± 0.3		
肌	摂取前 (a)	4.9 ± 1.3	4.9 ± 0.4	0.343
	4 週後 (b)	5.3 ± 1.1	4.9 ± 0.8	
	△ a - b	0.4 ± 0.8 [†]	0.1 ± 0.9	
	8 週後 (c)	5.3 ± 1.1	4.8 ± 0.4	0.034 [#]
	△ a - c	0.4 ± 0.6 [*]	- 0.1 ± 0.6	
	12 週後 (d)	5.5 ± 1.1	4.9 ± 0.3	0.021 [#]
△ a - d	0.6 ± 0.7 ^{**}	0.1 ± 0.5		
疲労	摂取前 (a)	4.9 ± 1.3	4.7 ± 1.1	0.757
	4 週後 (b)	4.9 ± 1.3	4.8 ± 0.7	
	△ a - b	0.0 ± 0.6	0.1 ± 0.6	
	8 週後 (c)	4.9 ± 1.5	4.7 ± 0.7	1.000
	△ a - c	0.0 ± 1.1	0.0 ± 0.7	
	12 週後 (d)	5.4 ± 1.3	4.6 ± 0.9	0.068 [‡]
△ a - d	0.5 ± 1.0 [†]	- 0.1 ± 0.6		
行動的に動ける	摂取前 (a)	5.4 ± 1.3	4.9 ± 1.2	0.833
	4 週後 (b)	5.7 ± 1.3	5.1 ± 0.9	
	△ a - b	0.3 ± 0.4 [*]	0.3 ± 0.5 [*]	
	8 週後 (c)	5.7 ± 1.3	5.3 ± 0.8	0.605
	△ a - c	0.3 ± 1.0	0.4 ± 0.9 [†]	
	12 週後 (d)	6.1 ± 1.6	5.1 ± 0.9	0.448
△ a - d	0.6 ± 1.5	0.3 ± 0.6		

平均 ± 標準偏差, n: 試験品群 16, プラセボ群 14

1) [†]: p < 0.1, * : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. 使用前2) [‡]: p < 0.1, [#]: p < 0.05, ^{##}: p < 0.01 vs. プラセボ群

が認められた。

4. 有害事象

血液生化学検査および日誌による生活習慣と有害事象の調査の結果より、また医師の診断からも、本試験において有害事象の発現はみられなかった。

III. 考 察

我々は、酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) および米ぬか発酵物由来の HMPA を配合した食品 (サプリメント) または対照食品を 1 日 1 粒摂取するこ

表4 主観評価の結果 (つづき)

項目	時点	点		p 値 ²⁾
		試験品群 ¹⁾	プラセボ群 ¹⁾	
夜間の睡眠	摂取前 (a)	5.6 ± 1.4	5.0 ± 1.6	0.154
	4 週後 (b)	5.9 ± 1.5	4.9 ± 1.6	
	△ a - b	0.3 ± 0.7 [†]	-0.1 ± 0.7	
	8 週後 (c)	5.6 ± 1.8	5.0 ± 1.3	0.876
	△ a - c	0.1 ± 1.2	0.0 ± 0.9	
	12 週後 (d)	6.2 ± 1.7	5.0 ± 1.4	
△ a - d	0.6 ± 1.2 [†]	0.0 ± 0.8	0.109	
身体の軽さ	摂取前 (a)	4.4 ± 1.6	4.4 ± 1.3	0.112
	4 週後 (b)	5.0 ± 1.5	4.5 ± 1.2	
	△ a - b	0.6 ± 0.8 [*]	0.1 ± 0.5	
	8 週後 (c)	5.4 ± 1.4	4.4 ± 1.0	0.005 ^{##}
	△ a - c	1.0 ± 1.1 ^{**}	0.0 ± 0.6	
	12 週後 (d)	5.9 ± 1.6	4.4 ± 1.2	
△ a - d	1.5 ± 1.9 ^{**}	0.1 ± 0.7	0.013 [#]	
脚のむくみ	摂取前 (a)	4.6 ± 1.5	4.7 ± 1.3	0.206
	4 週後 (b)	4.9 ± 1.6	4.6 ± 0.9	
	△ a - b	0.3 ± 0.7 [†]	-0.1 ± 0.9	
	8 週後 (c)	5.4 ± 1.5	4.9 ± 0.8	0.128
	△ a - c	0.8 ± 1.5 [*]	0.1 ± 0.7	
	12 週後 (d)	5.6 ± 1.5	4.6 ± 1.2	
△ a - d	1.0 ± 1.6 [*]	-0.1 ± 0.6	0.025 [#]	
化粧ノリ	摂取前 (a)	4.8 ± 1.3	4.9 ± 0.4	0.330
	4 週後 (b)	5.2 ± 1.3	5.0 ± 0.7	
	△ a - b	0.4 ± 0.7 [†]	0.1 ± 0.5	
	8 週後 (c)	5.3 ± 1.2	4.9 ± 0.3	0.047 [#]
	△ a - c	0.5 ± 0.7 [*]	0.1 ± 0.3	
	12 週後 (d)	5.4 ± 1.2	4.9 ± 0.3	
△ a - d	0.6 ± 0.9 [*]	0.1 ± 0.3	0.033 [#]	
起床時の目覚め	摂取前 (a)	5.0 ± 1.3	4.7 ± 1.3	0.469
	4 週後 (b)	5.3 ± 1.3	4.9 ± 1.4	
	△ a - b	0.3 ± 0.6 [†]	0.1 ± 0.7	
	8 週後 (c)	5.4 ± 1.3	4.7 ± 1.3	0.225
	△ a - c	0.4 ± 1.2	0.0 ± 0.7	
	12 週後 (d)	5.8 ± 1.4	4.9 ± 1.4	
△ a - d	0.8 ± 1.2 [*]	0.2 ± 0.7	0.164	

平均 ± 標準偏差, n: 試験品群 16, プラセボ群 14

1) [†]: p < 0.1, * : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. 使用前2) ^{*}: p < 0.1, [#]: p < 0.05, ^{##}: p < 0.01 vs. プラセボ群

とで健常人の体脂肪および体重など肥満に対する影響を検証するため, ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を行った。その結果, 12 週摂取後に試験品群はプラセボ群と比較して, 体重・BMI・腹部脂肪面積 (全体脂肪面積・内臓脂肪面

積・皮下脂肪面積)・ウエスト周囲径・体脂肪率について有意な改善が認められた。

主観評価でも試験品群では 12 週摂取後に肌・身体の軽さ・化粧ノリで有意な改善を示した。

また, 血液生化学検査と医師の診察により, 12

週間の摂取期間中に有害事象は発見されず、試験品を摂取することによる安全性が確認された。

本試験での肥満に対する影響については腸内環境の改善および腸内における短鎖脂肪酸の関与が考えられる。本試験で採用された試験品には酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) と HMPA [3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸] が含まれている。

酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) はヒトの腸内細菌叢に存在する腸内細菌の一種であり、大腸粘膜上皮のエネルギー源として活用される酪酸を産生する⁵⁾。酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) は芽胞を持つため、経口摂取された際でも胃酸の影響を受けず、生きたまま大腸まで届く。結果として、試験品を摂取することにより腸内の酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) の占有率と短鎖脂肪酸量の増加につながると考えられる。

酪酸などの短鎖脂肪酸は大腸の粘膜細胞のエネルギー源となり、蠕動運動を促進する機能が知られている。特に大腸の粘膜では血管から供給されるエネルギーよりも大腸内で供給される短鎖脂肪酸のエネルギーに依存していることが分かっている¹⁸⁾。しかし酪酸などの短鎖脂肪酸は小腸で吸収されてしまい、大腸へはほとんど到達しない。そのため、酪酸などの短鎖脂肪酸を食事などから摂取するよりも、芽胞を持つ酪酸菌を摂取することで生きたまま大腸まで届き、大腸内で酪酸などの短鎖脂肪酸を産生することで、大腸内で酪酸などの短鎖脂肪酸を有効活用することは理にかなっていると考えられる。

腸内環境は、消化・代謝・免疫をつかさどり、ヒトの健康に密接に関係している。肥満の発症には腸内微生物叢が関係し、腸内細菌叢の改変は肥満の解消につながる可能性があるという報告が多数ある¹⁹⁾²⁰⁾。Gordon らは網羅的遺伝子解析を用いて肥満マウスでは正常マウスに比して *Bacteroidetes* 門に属する菌が少なく、*Firmicutes* 門に属する菌が多いことを報告した。ヒトの肥満者でも同様に検討を行い、マウスと同様の腸内細菌叢の偏りがみられ、種を超えて体脂肪の過剰な蓄積が腸内細菌叢の組成と関連することを示した。その腸内細菌叢の偏りは肥満者が低脂質食、または低糖質食のいずれの食事療法で減量することでも解消がみられ、偏りの変化は体重減少率と相関を認めた²¹⁾。したがって、腸内

環境を改善することは肥満解消のキーポイントであるといえる。

また、腸内細菌により産生される短鎖脂肪酸は腸管のエネルギーとして使用されるほかに、Gタンパク共役型受容体である GPR41 (G-protein-coupled receptor41) および GPR43 (G-protein-coupled receptor43) を介して代謝機能に影響を及ぼすとの報告がある²²⁾²³⁾。GPR41 は特に交感神経節に多く発現していることが報告されている²³⁾²⁴⁾。

GPR41 は生体内のエネルギー状態を認識し、交感神経を直接的に制御することによって、エネルギーバランスを調整することが知られている。過度な食事により過剰エネルギーが得られたときには、GPR41 が活性化し、交感神経が刺激されることによってエネルギー消費の増大が起こること²²⁾や、GPR41 を介して肝臓での代謝機能を改善し、脂質合成を抑制すること²⁵⁾などが報告されている。

一方、GPR43 は脂肪細胞、免疫細胞、骨髄、脾臓に高発現しており、全身の代謝へ作用しながら脂肪の蓄積を抑制する働きが報告されている²²⁾²³⁾。GPR43 が活性化されることで、脂肪の蓄積に関するインスリンの作用を抑制し、脂肪酸や糖などのエネルギー源の消費を高め、過剰なエネルギー源を細胞へ取り込まず、脂肪の蓄積を抑えることが報告されている²²⁾²⁴⁾²⁶⁾。

また、酪酸などの短鎖脂肪酸は PYY (摂食抑制ホルモン、ペプチド YY) や GLP-1 (グルカゴン様ペプチド-1) などの腸管ホルモン分泌を促し、ヒトにおいて体重や脂肪重量増加の有意な抑制が報告されている²⁷⁾。

さらに酪酸菌は酢酸も産生することが知られている。酪酸菌から産生された酢酸による、脂質の合成や分解に係る遺伝子を制御している酵素 (AMPK) の活性化²⁸⁾²⁹⁾、脂肪酸合成阻害^{29)~33)}、脂肪分解促進といった作用³⁴⁾により、結果として脂肪が減少すると考えられる。

HMPA を高脂肪食 (HFD) 誘発性肥満モデルマウスに 12 週間継続摂取させた実験において、対照群と比較して HMPA 群では HFD 誘発性の体重増加の抑制および脂肪肝の緩和が報告されている¹¹⁾。また、エネルギー代謝に関連する肝臓内遺伝子の発現については、対照群と比較して、エネルギー消費、解糖、 β 酸化に関する遺伝子の発現が増加した

一方で、脂肪酸合成と輸送に関する遺伝子の発現は減少した。つまり、HMPAの経口摂取は、糖および脂質からのエネルギー産生を促すことで、肝臓における脂肪消費を促進し、体重増加の抑制に寄与していると考えられる。

本試験では試験品摂取群で12週摂取後に腹部脂肪面積（全体脂肪面積・内臓脂肪面積・皮下脂肪面積）および体重が有意に減少し、付随してウエスト周囲径、BMIが減少した。これは上記の機序により試験品に含まれる酪酸菌（*Clostridium butyricum*）が生きたまま小腸、大腸へ到達し腸内細菌叢（腸内フローラ）を改善し、酪酸菌（*Clostridium butyricum*）が産生した酪酸および酢酸などの短鎖脂肪酸が大腸から体内に吸収され、GPR41、GPR43などの短鎖脂肪酸受容体を介して代謝機能に作用し、体脂肪生成抑制に働き、結果として体脂肪が減少したと考えることができる。

また、上述のように体重が減少したことから、主観評価の「身体の軽さ」「疲労」などにも影響し、さらに体内の代謝機能が活性化することで、皮膚組織や細胞への酸素や栄養の供給と老廃物除去機能の促進³⁵⁾が起こり、角質水分量や表皮新陳代謝が高まって主観評価の「肌」や「化粧ノリ」に影響したと考えられる。

本試験により、酪酸菌（*Clostridium butyricum*）とHMPAを摂取することで腸内環境を改善に導き、体脂肪減少に効果的であることが示唆された。酪酸菌（*Clostridium butyricum*）はヒトの腸内常在菌であるが、酪酸菌（*Clostridium butyricum*）を含む食事は臭豆腐など一部の食品にしか含まれていないことから、酪酸菌（*Clostridium butyricum*）そのものを経口摂取で摂取する意義は高いと考えられる。またHMPAは、米ぬかに含まれるHMCA（4-ヒドロキシ-3-メトキシケイ皮酸）が *Bacteroidetes* 属の腸内細菌により代謝され、HMPAが産生されることが明らかになっている¹⁰⁾。代謝改善において直接的な機能を果たすHMPAをそのまま経口摂取することで腸内における代謝プロセスを一段省略することにつながり、代謝改善の効率アップにつながると考えられるが、本試験ではHMCAを摂取した場合とHMPAを摂取した場合での比較を行っていないため、断定はできない。またHMPAと酪酸菌（*Clostridium butyricum*）の体内相互機序も明らか

になっていないため、今後の課題としたい。

ま と め

酪酸菌（*Clostridium butyricum*）およびHMPA配合食品には体重・BMI・体脂肪（全体脂肪・内臓脂肪・皮下脂肪）・ウエスト周囲径・体脂肪率の低減効果があることが分かった。また主観評価でも「肌」などで改善効果が認められた。一方で試験期間中に有害事象は発見されず、安全性が示唆された。

利 益 相 反

本試験の試験食品および研究資金はオルト株式会社が負担し、本試験の実施は、オルト株式会社が第三者機関である日本臨床試験協会（JACTA）に委託し、実施された。その他の開示すべき利益相反事項はない。

参 考 文 献

- 1) 江夏幾多郎, 神吉直人, 高尾義明ら. 新型コロナウイルス流行下での就労者の生活・業務環境と心理・行動—4月調査と7月調査の比較を中心に—. リクルートワークス研究所 Works Discussion Paper No. 33, 2020, https://www.works-i.com/research/paper/discussionpaper/item/DP_0033.pdf (2021.07.07 閲覧)
- 2) 都築 毅. 日本食の健康機能の科学的評価. 日本栄養士会雑誌. 2017; **60**: 625-32.
- 3) 厚生労働省 HP. スマートライフプロジェクト, <https://www.smartlife.mhlw.go.jp/> (2021.07.07 閲覧)
- 4) 原 博. プレバイオティクスから大腸で産生される短鎖脂肪酸の生理効果. 腸内細菌学雑誌. 2002; **16**: 35-42.
- 5) Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. Gut. 1994; **35** (1 Suppl): S35-S38.
- 6) Rasoamanana R, Darcel N, Fromentin G, et al. Nutrient sensing and signalling by the gut. Proc Nutr Soc. 2012; **71**: 446-55.
- 7) 三好真琴, 宇佐美眞, 藤原麻有ら. 腸内細菌と脂質代謝. 静脈経腸栄養. 2013; **28**: 915-21.
- 8) Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. Am J Clin Nutr. 2004; **79**: 727-47.
- 9) Jenner AM, Rafter J, Halliwell B. Human fecal water content of phenolics: the extent of colonic exposure to aromatic compounds. Free Radic Biol Med. 2005; **38**: 763-72.
- 10) Williamson G, Clifford MN. Colonic metabolites of berry polyphenols: the missing link to biological activity? Br J Nutr. 2010; **104** (Suppl 3): S48-S66.

- 11) Ohue-Kitano R., Taira S., Watanabe K., et al. 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl) propionic Acid Produced from 4-Hydroxy-3-methoxycinnamic Acid by Gut Microbiota Improves Host Metabolic Condition in Diet-Induced Obese Mice. *Nutrients*. 2019; **11**: 1036.
 - 12) Vitaglione P, Mennella I, Ferracane R, et al. Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber. *Am J Clin Nutr*. 2015; **101**: 251-61.
 - 13) Tan S, Calani L, Bresciani L, et al. The degradation of curcuminoids in a human faecal fermentation model. *Int J Food Sci Nutr*. 2015; **66**: 790-96.
 - 14) Fujiwara S, Sakurai S, Sugimoto I, Awata N. Absorption and metabolism of gamma-oryzanol in rats. *Chem Pharm Bull*. 1983; **31**: 645-52.
 - 15) Roowi S, Mullen W, Edwards CA, Crozier A. Yoghurt impacts on the excretion of phenolic acids derived from colonic breakdown of orange juice flavanones in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2009; **53** (Suppl 1): S68-S75.
 - 16) Shimoji Y, Tamura Y, Nakamura Y, et al. Isolation and identification of DPPH radical scavenging compounds in Kurosu (Japanese unpolished rice vinegar). *J Agric Food Chem*. 2002; **50**: 6501-3.
 - 17) 高尾佳史, 山田 翼, 古川恵司, 溝口晴彦. 樽酒中の成分とその火落菌増殖抑制効果. *日本醸造協会誌* 2012; **107**: 868-74.
 - 18) Livesey G, et al. In: "Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids" Cummings JH, Rombeau JL, Sakata T, eds., Cambridge University Press, Cambridge; 1995, pp. 427-81.
 - 19) Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des*. 2009; **15**: 1546-58.
 - 20) Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; **102**: 11070-5.
 - 21) Ley RE, Turnbaugh PJ, et al. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; **444**: 1022-3.
 - 22) Angelakis E, Armougom F, Million M, et al. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol*. 2012; **7**: 91-109.
 - 23) Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). 2011; **108**: 8030-5.
 - 24) Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*. 2013; **4**: 1829.
 - 25) Shimizu H, Masujima Y, Ushiroda C, et al. Dietary short-chain fatty acid intake improves the hepatic metabolic condition via FFAR3. *Scientific Reports*. 2019; **9**: 16574.
 - 26) 木村郁夫. 腸内細菌叢を介した食事性栄養認識受容体による宿主エネルギー恒常性維持機構. *YAKUGAKU ZASSHI*. 2014; **134**: 1021-7.
 - 27) Chambers ES, Viardot A, Psichas A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. 2015; **64**: 1744-54.
 - 28) Yamashita H, Fujisawa K, Ito E, et al. Improvement of Obesity and Glucose Tolerance by Acetate in Type 2 Diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007; **71**: 1236-43.
 - 29) Sakakibara S, Yamauch T, Oshima Y, et al. Acetic acid activates hepatic AMPK and reduces hyperglycemia in diabetic KK-A(y) mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; **44**: 597-604.
 - 30) Fushimi T, Suruga K, Oshima Y, et al. Dietary acetic acid reduces serum cholesterol and triacylglycerols in rats fed a cholesterol-rich diet. *Br J Nutr*. 2006; **95**: 916-24.
 - 31) Yamashita H, Takenoshita M, Sakurai M, et al. A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; **98**: 9116-21.
 - 32) Kawaguchi T, Osatomi K, Yamashita H, et al. Mechanism for fatty acid "sparing" effect on glucose-induced transcription: regulation of carbohydrate-responsive element-binding protein by AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*. 2002; **277**: 3829-35.
 - 33) Li Y, Xu S, Mihaylova MM, et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell Metab*. 2011; **13**: 376-88.
 - 34) Kondo T, Koshi M, Fushimi T, et al. Acetic Acid Upregulates the Expression of Genes for Fatty Acid Oxidation Enzymes in Liver To Suppress Body Fat Accumulation. *J. Agric. Food Chem*. 2009; **57**: 5982-6.
 - 35) 永井成美, 菱川美由紀, 三谷 信ら. 若年女性の肌状態と栄養素等摂取, 代謝, 自律神経活動の関連. *日本栄養・食糧学会誌*. 2010; **63**: 263-70.
-