乳酸菌による高血圧予防飲料の開発

最近、「メタボリックシンドローム」という言葉は、定着してきた。すなわち、お腹まわりの内臓脂肪を共通要因として、高脂血症、高血糖、高血圧が引き起こされる状態で、それぞれが重複した場合は、動脈硬化、脳卒中、狭心症、心筋梗塞など、命にかかわる病気の危険性が高くなる。しかし、メタボリックシンドロームを予防するには、食べ過ぎ、偏った食事、運動不足など、日常生活の悪い習慣の積み重ねが原因となって起るため、生活習慣の改善が求められる。

今回、高血圧予防飲料として、乳酸菌から生まれた乳酸菌飲料「プレティオ」は、血圧が高めの人に適した飲料であるので、この開発に至る経緯と商品の特性について解説して頂いた。

水 澤 進

1. 血圧とメタボリックシンドローム

平成20年は「メタボ対策元年」と言われており、国を上げて生活習慣病の予防が掲げられ、4月からは40～74歳の人を対象に特定健診・特定保健指導が始まった。この健診はまさにメタボリックシンドロームに焦点をあてたものであり、現在のメタボリックシンドロームの診断基準より、さらに厳しい内容になっている。不健康な生活習慣を続けるとやがては生活習慣病を発症する。メタボリックシンドロームはその発症の一手手前の健康状態を言う。改めて説明するまでもないが、内臓に脂肪が蓄積した内臓脂肪型肥満に加えて、高血圧、高血糖、脂質異常の3項目のうち、2つ以上をあわせもった状態がメタボリックシンドロームである。3つのうちの1つのみに該当する場合は「メタボ予備群」と言われる。平成16年の国民健康・栄養調査では、この予備群を含めると40歳以上の男性の2人に1人が、また、女性の5人に1人がメタボに該当し、その数は合計2,000万人と推定されている。このように「メタボ大国」日本ではメタボリックシンドロームは新たな国民病と位置づけられ、早急な対策が必要となっている。また、その背景には、国民ならびに国の医療費負担の抑制という大きな課題もかかえているなか、医療費全体に占める循環器系疾患の割合は22%と1番多く、65歳以上では実に30%を占め

54歳 男性 脳梗塞

	34～41	42～43	44～51	52	53	54歳
検査結果	BMI25以上					
	高中性脂肪					
	高血圧、高尿酸、 低HDL、高LDL					
治療	一過性脳虚血治療					左脳梗塞

厚生労働省ホームページより

第1図 脳梗塞に至る経過例

ている。

30歳を過ぎた頃から気になりはじめるメタボリックシンドロームであるが、そのまま放置しておくと、やがて生活習慣病を経て動脈硬化を招き、重篤な脳卒中や心疾患に至る。第1図は、ある男性が54歳で脳梗塞に至ってしまった事例である。この男性は30歳代でBMI（ボディマスインデックス）が高くなり、やがて40歳を過ぎたころから中性脂肪と血圧が高くなって、まさにメタボリックシンドロームとなっていた。動脈硬化のように血管障害を起こしているケースでは、ほとんどがこのような経過を辿っている。厚生労働省の調査データでは、心疾患の発症危険度は、肥満を含めたメタボリックシンドロームの危険因子の数とともに増大する。危険因子が全く無い場合と比べ、

Development of the Fermented Milk Drink to Prevent Hypertension
Susumu MIZUSAWA (Yakult Honsha Co., LTD.)

2つが重なると危険度はおよそ6倍に、また、3つ以上が重なる（メタボリックシンドローム）とおおよそ36倍に増大する。

危険因子の一つである血圧が高くなる要因は、塩分の摂りすぎ、ストレス、喫煙等の悪い生活習慣と言われている。しかし、このような要因が特にない場合でも、年齢とともに血圧は高くなる傾向にある。これは、加齢に伴って血管の壁が少しずつ硬くなり、そこを血液が流れるので、壁にかかる圧力が増し高血圧になる。さらに、内臓脂肪が増えてくると、「インスリン」の働きを鈍らせ、血管を収縮させる悪玉物質を分泌することから、ますます血圧は上昇する。こうして血圧は自覚症状がないまま徐々に上がっていくことから、日常的に血圧をコントロールしていくことが重要である。そのためには塩分を控えた食事、適度な運動の実施、禁煙、適正体重の維持等が有効である。しかし、塩分を控え、内臓脂肪の蓄積や体重を抑えるために、糖分や脂肪分等を控えるといった食生活では、場合によっては必要な栄養素が不足することにつながりかねない。そして、何よりもおいしいものを食べたいという欲求が満たされないため、結局は長続きしないものである。したがって、日常的に血圧をコントロールするためには、これまでのように健康を損ねる要因となる食品は控えるという考え方から、今後は、摂取しても安心な、健康に良い食品を積極的に摂取するという考え方へと転換することも大事である。ここに紹介する高血圧予防飲料「プレティオ」（第2図）は、2つの乳酸菌から生まれた乳製品乳酸菌飲料である。「プレティオ」には血圧を適正化する機能があり、「血圧が高めの方」の毎日の食生活に、積極的に取り入れていただくのに相応しい食品と言える。特に血圧以外の危険因子でメタボ予備群となっている状態から、高血圧が加わりメタボリックシンドロームにならないための食品として、安心して積極的に摂取していただけるものと考ええる。

2. 「プレティオ」の商品概要

成人における血圧は第3図のように分類され、約3,600万人の高血圧者のうち、1,000万人は薬による治療が必要な重症と中等症高血圧者である。残りの2,600万人は薬を使用せずに生活習慣によって改善できる可能性がある軽症高血圧者である。また、正常な範囲ではあるが高血圧との境界域の正常高値者が約

第2図 「プレティオ」

第3図 成人における血圧の分類

1,000万人である。「プレティオ」は、これらの軽症高血圧と正常高値を合わせた、約3,600万人の「血圧が高めの方」に適した高血圧予防乳酸菌飲料である。平成16年にその高血圧予防効果が厚生労働省に認められ、特定保健用食品の表示が許可された。「プレティオ」の高血圧予防効果はγ-アミノ酪酸（以下、GABAと略す）によるもので、商品1本100mlにGABAが10mg以上含まれている。GABAが高血圧予防の有効成分として認められた特定保健用食品は、「プレティオ」が初めてとなる。

3. GABA とその血圧降下のしくみ

GABAは天然に存在する非たんぱく性アミノ酸の一つで、動物、植物に至るまで広く自然界に存在する。食品としては穀類、野菜類、果実類等に含まれていて、なかでも発芽玄米、茶葉、発酵大豆、キムチ、チーズ、メロン等に多く含まれている。もともとGABAは、1950年にRobertsらにより哺乳動物の脳抽出液中から発見され、神経伝達物質としての働きが明らかとなっているため医薬品として承認されている。生体内で

は、トリカルボン酸サイクルの側路である GABA シェントと呼ばれる代謝系で L-グルタミン酸からグルタミン酸デカルボキシラーゼの作用で生成する。脳以外では小腸、卵管、ランゲルハンス島に痕跡程度に存在することが知られているが、その生理機能はあまり分かっていない。GABA は、経口投与では顕著な薬理作用を示さないものの、穏やかな血圧を下げる作用がある。我々が古くから摂取してきた玄米、茶、漬け物等に含まれているので、食経験がある天然の血圧降下物質として最近注目されている。よく食後のデザートとしてメロンを食べるのは、単なる口直しのためだけではなく、塩分やカロリーの多いご馳走を食べた後に、メロンに含まれる GABA が、血圧の上昇を防ぐ役割を果たしていると考えられ、まさに理にかなっていると言える。血圧降下以外の生理作用としては、脳の血流改善（不眠の予防・改善）、精神安定（抗鬱）、腎機能活性化、肝機能改善等が知られている。

「プレティオ」の特徴は、この GABA を高血圧予防の有効成分としていることである。GABA による血圧の降下あるいは血圧の上昇抑制作用には、短期と長期の 2 種類がある。第 4 図は GABA を摂取した際の短期の血圧降下作用を示したものである。血圧は血管壁の平滑筋が収縮すると上昇する。そして、この平滑筋の収縮は交感神経から伝達されるホルモンのノルアドレナリンの分泌によって起こる。GABA は摂取されたあと、やがて血液中に吸収され、血管内壁の内皮細胞の間隙から血管壁中に入り込み、交感神経抹消のレセプターに受容される。そして、交感神経の亢進が抑えられ、すなわちノルアドレナリンの分泌が抑制され、平滑筋の収縮が起こらず、血圧の降下あるいは血圧の上昇が抑制される。また、長期の作用のメカニズムについては、腎臓での交換神経の亢進が同じく抑制され、腎細動脈が拡張し血流量が増加して、あるいはレニンの分泌が抑制されて、ナトリウムの排泄が亢進し、血圧降下が持続していると考えられている。一方、他の多くの高血圧予防食品の有効成分はペプチドである。その場合の血圧降下作用は、アンジオテンシン変換酵素の阻害によるものであり、降下作用の点から GABA の場合とは大きく異なる。ちなみに、アンジオテンシン変換酵素の阻害による降圧剤を服用した場合、あるいはペプチドを血圧降下の有効成分とする食品を摂取した場合、体質によりまれに「から咳」が

第 4 図 血圧降下メカニズム

出ることがある。これはアンジオテンシン変換酵素の活性が阻害されると、アンジオテンシン II の生成が抑制されるだけでなく、ブラジキニンの分解も抑制されるため、血中のブラジキニン濃度が上昇する。ブラジキニンは気管支平滑筋を収縮させるので、まれに「から咳」が出ることになる。それに対し、「プレティオ」の飲用では、血圧降下作用のメカニズムが異なるため、そのような副作用は全く認められない。

4. 2つの乳酸菌による GABA の生成

高血圧を乳酸菌で予防できないか、そんな構想の具現化に向けた弊社での研究は、すでに平成元年ごろから始まった。動物試験を経て、ある乳酸菌の菌体抽出物に血圧を下げる効果が認められたので、その抽出物を利用して食品の開発を試みたが、抽出物の製造コストが高すぎる問題が生じた。すなわち、大量の菌体を得るためには特別な培養工程が必要となり、また、その後の自己消化、抽出、分離、精製といった複雑な工程も必要となったからである。そのため、コストダウンの検討を再三繰り返したものの、フィージビリティスタディから事業化は困難との結論に至った。こうして、乳酸菌体抽出物を利用した高血圧予防食品の開発に行き詰っていた丁度その頃、ある学会に出席した研究員の報告から、一つのアイデアが生まれた。その報告は、味噌や醤油等の醸造工程に乳酸菌が混入すると、旨味の主成分であるグルタミン酸が減少し、風味が落ちてしまうという内容であった。そこでは、麹菌の働きで大豆たんぱくから分解遊離したグルタミン酸が、混入した乳酸菌によって GABA に変化していたのである。前述したように、この GABA には血圧を下げ

る効果のあることが、50年以上も前に発見され、その後、薬として使用されてきた。これらの知見に着目して、たんぱく質と乳酸菌からGABAを生成し、高血圧予防食品を開発することが、理論的には可能と考えられた。しかしながら、大豆たんぱくを原料として、毎日、積極的に摂取できるおいしい高血圧予防食品を開発することは、決して容易ではない。一方、乳酸菌との相性が良い一つとして、乳たんぱくからGABAを生成できれば、毎日摂取するのに相応しい、風味の良い高血圧予防食品を開発できる可能性が考えられた。そこで、乳たんぱくの構成アミノ酸を調べてみると、グルタミン酸が一番多く、その占める割合は約20%と大豆たんぱくに匹敵することが分かった。このことから、乳を原料として乳酸菌によりGABAを生成できる可能性があり、そこでの課題は、乳酸菌によって乳から効率良くグルタミン酸を遊離させ、安定的にGABAに変換させることであった。

乳(乳たんぱく)からグルタミン酸を優先的に生成するプロテアーゼ活性が高く、グルタミン酸をGABAへ変換する脱炭酸酵素活性も高い乳酸菌を、約200種類からスクリーニングした。このスクリーニングでの対象菌は、当社保有の乳酸菌株のうち、乳製品乳酸菌飲料の製造に適しているものであるが、両方の活性が高い乳酸菌を見出すことはできなかった。スクリーニングの結果から、チーズ製造などに用いられる菌株が比較的高いグルタミン酸遊離能を示し、*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactococcus cremoris* 等が特に優れていた。その中でも *Lactobacillus casei* strain Shirota (ヤクルト菌) は安全性が確認されており、食経験も長いことから、グルタミン酸遊離活性の高い乳酸菌として選定した。一方、GABAを産生する乳酸菌は全体の約5%存在し、特に *Lactococcus lactis* と *Streptococcus thermophilus* にGABA産生能の高い株が見られた。その中からグルタミン酸を100%の効率でGABAに変換する *Lactococcus lactis* YIT 2027を選定した(第5図)。2つの乳酸菌によりGABAを生成させる培養方法として、殺菌した乳にまず *Lactobacillus casei* strain Shirota を接種し、その後に *Lactococcus lactis* YIT 2027 を接種する2段階培養を試みた。ところが培養の結果、グルタミン酸は遊離されたもののGABAの産生はほんの僅かであった。これは *Lactococcus lactis* YIT

2027を接種した時には、既に乳酸は酵が進み *Lactococcus lactis* の酵素活性の至適pHを越えていたためである。その後、GABAを生成させるための様々な培養方法を試みた結果、両者の接種比と培養温度とを工夫し、同時に接種し混合培養することで、遊離したグルタミン酸を非常に効率良くGABAに変換できることが確認され、こうして乳から乳酸菌によりGABAを生成する技術を確立した。この混合培養過程における各乳酸菌数とGABA生成量の変化を第6図に示した。なお、GABAの生成量は各々の乳酸菌から代謝される酵素量に左右されるため、それぞれの乳酸菌の活性を常に安定な状態に維持することが重要である。

乳酸菌の酵素の働きはpHに依存することから、商品の製造工程だけでなく、乳酸菌が生きている商品の流通過程においても、pHの制御が重要である。もし、商品を流通する際に、あるいは保存する間に、*Lactococcus lactis* の酵素が働くと、グルタミン酸からGABAへの変換が進み、炭酸ガスを発生し風味の

第5図 乳たんぱくからのGABA生成

第6図 培養中の乳酸菌数とGABA量の変化

第7図 ラクトコッカス ラクチスの酵素活性

劣化をきたすことになる。そして、乳製品に一般的に使われているプラスチック容器や紙容器の製品の場合には、容器が膨れるということにもなる。第7図に示すように *Lactococcus lactis* の脱炭酸酵素は、乳製品の一般的な保存温度である 10℃以下においても、その活性は認められる。そのため、「プレティオ」では製品の pH を脱炭酸酵素が働かない 3.9 に設定することにより、炭酸ガスの発生を防止した。こうして、一般的なヨーグルトの製造工程において、2つの乳酸菌を用いて乳から GABA を生成し、そして、保存安定性に優れた GABA 含有乳製品乳酸菌飲料を製造する技術を確立した。

5. 「プレティオ」の有効性

「プレティオ」は、軽症高血圧と正常高値を合わせた、約 3,600 万人の「血圧が高めの方」に適した高血圧予防乳酸菌飲料である。この有効性を確認するに至った飲用試験の結果を紹介する。「プレティオ」の安全性を動物実験により十分確認した後に、正常高値血圧者と軽症高血圧者の計 86 名に対して、12 週間にわたる飲用試験を実施した。この飲用試験の結果を、平均血圧の降圧度審査基準により解析すると、12 週間の飲用により 83 % の方に有効であることが示された (第8図)。そして、飲用 4 週目から擬似飲料に対して約 10 mmHg の有意な血圧降下が認められた (第9図)。日本人の平均血圧が 2 mmHg 下がれば、年間 2 万人の命が救えることが厚生労働省から示されているので、10 mmHg の持つ意義は非常に大きいことが理解できる。また、飲用中断後は、穏やかに飲用前の血圧に戻り、急激に血圧が上昇する危険なリバウンド現象は認められなかった。さらに、興味深いことに、血

⇒ 飲用12週間で、83%の方に有効

第8図 「プレティオ」の有効性

第9図 「プレティオ」の飲用試験結果

プレティオ

プラセボ

第10図 被験者の飲用前血圧と降下量との関係

圧が高い被験者ほど降圧量が大きくなることが明らかとなった (第10図)。また、別途実施した正常血圧者を対象とした飲用試験では、血圧への影響は認められなかった。これらの結果は、特定保健用食品として非常に重要なことであり、「プレティオ」は血圧が高めの方の血圧を降下させる安全な食品であることが確認された。

6. 乳酸菌の可能性

ある種の乳酸菌がグルタミン酸から GABA を産生

することは以前より知られていたが、GABA の収率やその乳酸はっ酵液の風味面などに課題があり、GABA を目的とするはっ酵乳製品の商品化は困難であった。「プレティオ」はミルクを原料として2種類の乳酸菌を混合培養する技術によって、マスケールで安定的にGABAを生成させることが可能となった結果、開発できた風味の良好なはっ酵乳製品である。

生活習慣が「繰り返し行って、身に付け、そして、慣れた生活上の行動」を意味するように、毎日の生活にすんなり入り込めるような特性が生活習慣病予防食品には要求される。「プレティオ」は、酸味感を抑えた飽きのこない風味で、脂肪を含まず低カロリーであるため、血圧を上げないための生活指針にかなった品質特性であり、生活習慣病予防食品のニーズを満たしていると言える。

プロバイオティクス（腸内フローラのバランスを改善することにより、宿主（ヒトなど）に有益な作用をもたらす生きた微生物）として、乳酸菌やビフィズス菌は脚光を浴びているが、その潜在能力にはまだまだ計り知れないものがある。昨今、乳酸菌やビフィズス菌が生体調節機能に関わりの深いことが確認されている。例えば、最近では若い人たちの間にも増加している、自律神経系の異常によると考えられる「過敏性腸症候群」や、免疫調節機能の異常による「アレルギー性疾患」等に対して、乳酸菌やビフィズス菌がバランス良く機能を調節して、発症を抑制する効果があることが判ってきている。また、乳酸菌飲料の摂取によって「表在性膀胱がんの再発抑制」や「NK（ナチ

ュラルキラー）細胞の活性化」等の効果を示す臨床データも得られていて、乳酸菌が免疫機構を増強することが判っている。このように無限の可能性を秘めている乳酸菌と、さらにGABAのように、生理効果を有する乳酸菌からの新たな代謝産物とを含むはっ酵乳製品は、その機能が拡大され、より多くの疾病を予防できる可能性を持つことが期待される。

7. おわりに

「プレティオ」は平成16年に特定保健用食品としての表示許可を取得したが、実際に申請から取得するまでには4年間という年月を費やし、それは非常に長く険しい道のりであった。しかし、解決すべき課題に対し、技術者が切迫感を持ち最大限の力を最後まで発揮し、粘り強く取り組んだことにより、この商品は完成するに至ったのである。

味噌や醤油の醸造工業の分野では悪者の乳酸菌であるが、長年にわたる乳酸菌の研究をベースに、その特性を上手く利用したことが、「プレティオ」の開発の成功につながったものと考ええる。今後も、生活習慣病を予防し健康寿命を少しでも延ばすことができる食品の開発に、乳酸菌やビフィズス菌の力を活かしていければと考えている。

最後に、「プレティオ」が日本国内だけでなく、将来、海外においても高血圧にならないための食品として、より多くの人々の健康維持に貢献できれば、それは我々技術者にとっての大きな喜びである。

< (株)ヤクルト本社 >