

明 細 書

発明の名称： ストレス軽減剤

技術分野

[0001] 本発明は、ラクトバチルス・ガセリ (*Lactobacillus gasseri*) を有効成分とするストレス軽減剤に関する。また、本発明は、 α -ラクトアルブミン (α LA) を有効成分としてさらに含む、ストレス軽減剤に関する。

背景技術

[0002] 近年、長期間にわたる軽度ストレス負荷あるいは短期的ストレスの十分な解消が行われないことによる慢性（蓄積）ストレスが問題となっている。これらの慢性ストレスは、低強度であっても蓄積されることによって高強度で短期的なストレス以上の影響を心身に与え、慢性ストレスが原因と見られる過労死などが社会問題となっている。

[0003] ストレスは、生体の恒常性を障害する刺激に対する生物学的反応、と定義される。ストレスの原因はストレッサーと呼ばれ、その外的刺激の種類から物理的ストレッサー（寒冷、騒音、放射線など）、化学的ストレッサー（酸素、薬物など）、生物的ストレッサー（炎症、感染）、心理的ストレッサー（怒り、不安など）に分類される。

[0004] ストレッサーに対処するために脳から身体に向けて指令を伝達する系は主に2種類存在する。一つは、視床下部-交感神経-副腎髄質系 (sympathetic-adrenal-medullary axis、SAM軸) で、ストレスに対する緊急反応として知られる。もう一つは、視床下部-脳下垂体-副腎皮質系 (Hypothalmo-Pituitary-Adrenal axis、HPA軸) で、外界からのあらゆる要求に対する非特異的なストレス反応として知られる。

[0005] 非特異的なストレス反応であるHPA軸は、まず視床下部からコルチコトロピン放出ホルモン (Corticotropin-releasing hormone、CRH) が分泌される。CRHは脳下垂体から副腎皮質刺激ホルモン (Adrenocortico tropic hormone、ACTH) を分泌させる。ACTHは、副腎皮質からコルチゾールなどの糖質コルチ

コイド（ラットでは主にコルチコステロン）の分泌を促進する。この糖質コルチコイドは、一般にストレスホルモンと呼ばれる。

[0006] 糖質コルチコイドの作用の多くは、ストレスに対する身体反応（エネルギー代謝の活性化、心臓機能の促進）に関与し、恒常性の維持に重要な役割を果たす。しかし、その一方で糖質コルチコイドは、免疫細胞の増殖能や機能を低下させるなど、生体に悪影響を及ぼすことも知られている。例えば、慢性化ストレスによる糖質コルチコイドの持続的な分泌は、感染防御能の低下（免疫機能の低下）、うつや不安などの情動障害、不眠などの睡眠障害などの2次症状の要因となる。

[0007] 近年、「脳腸相関」が注目されている。脳腸相関は、腸内で生じた様々な信号が、神経系や、ホルモンやサイトカインなどの共通の情報伝達物質や受容体を介して、中枢神経系へ伝達され、その情報処理過程に影響を及ぼすことをいう（非特許文献1）。つまり、腸内細菌やプロバイオティクスなどによる腸からの刺激により、ストレス感受性を減弱させ、ストレス応答を軽減することが考えられる。

腸は自律神経によって脳に支配されており、脳がストレスを認識するとその情報が自律神経や内分泌ホルモンやサイトカインなどの情報伝達物質によって腸に伝達され、蠕動運動の異常などが引き起こされる。一方、腸において便秘や下痢などの症状が起こると、それがストレスとして脳に伝えられる。この脳と腸の双方向の情報伝達機構は「脳腸相関」と呼ばれている（非特許文献1）。近年、この脳腸相関において、腸から脳へのシグナル伝達に腸内細菌が影響していることが明らかになりつつある。このことから、乳酸菌などのプロバイオティクスによる腸からの刺激により、ストレス感受性を減弱させ、ストレス応答を軽減することが考えられる。

[0008] 例えば、非特許文献2には、ラクトバチルス・ジョンソニイ La1 をラットへ投与すると、胃や消化管の機能を支配する副交感神経の活動を亢進することが開示されている。また、特許文献1には、ラクトバチルス・パラカセイ・サブスピシズ・パラカセイ乳酸菌FERM-19169が、TNF- α 、IFN- γ 、IL-6等

のサイトカインの過剰な産生を抑制し、病原感染を効果的に防御すると共に、過剰な炎症反応を抑え、疾病等による損耗を最小限に抑えることによってストレスを抑制することが開示されている。さらに、特許文献2には、ラクトバチルス・ヘルベティカス ATCC8205をはじめとするラクトバチルス属の乳酸菌によって、獣乳を発酵させた酸乳が、ストレスにより生じる精神的・身体的症状を予防や軽減する効果を有することが開示されている。

[0009] しかしながら、非特許文献2は胃腸障害や炎症反応などの急性ストレスを対象とした取り組みであり、特許文献1については、精神的・身体的症状を検討しているものの、一時的なストレスに対する効果確認のみが行われているに過ぎず、現代社会で問題となっている慢性的なストレスについては、十分に効果があるのか不明である。

[0010] 発明者らは、これまでに、プロバイオティクス乳酸菌であるラクトバチルス・ガセリ OLL2809が、マウス脾細胞からのIL-12を強く誘導するなど、生体の免疫応答を刺激する作用を有することを見出した。本乳酸菌は、宿主の免疫応答機構に作用して即時型アレルギー疾患（特許文献3）や、遅延型過敏症反応（特許文献4）、子宮内膜症の軽減（特許文献5）にも有効であることを明らかにしている。IL-12はI型のヘルパーT細胞（Th1）を誘導すると共に、NK細胞の細胞傷害活性も増強する作用を有している（特許文献3）。NK細胞はウィルス感染からの防御や腫瘍細胞の排除など自然免疫機構において重要な役割を担っている細胞である。

[0011] また、発明者らはこれまでに α LAにはシクロオキシゲナーゼ-2の活性を阻害してアラキドン酸からプロスタグランジンの生成を抑制し、さらにIL-6の産生も抑制する作用があることを明らかにしている。このような作用から α LAは炎症に起因する月経時の疼痛を軽減し、生殖年齢にある健常女性のQOL向上に寄与することを明らかにしている（特許文献6）。プロスタグランジンは炎症性メディエーターの1つであり、疼痛など様々な炎症の症状を及ぼす。

[0012] しかし、上記のラクトバチルス・ガセリ OLL2809や α LAが、ストレスの慢性化（慢性ストレス）による、糖質コルチコイドの影響下で起こる免疫機能の

低下や、不安・疲労といった心理的ストレス等への効果、慢性ストレスにさらされている状況下での効果については全く記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0013] 特許文献1：特開2010-96751号公報

特許文献2：特開平10-045610号公報

特許文献3：国際公開公報WO2006/093022号パンフレット

特許文献4：国際公開公報WO2012/086150号パンフレット

特許文献5：国際公開公報WO2012/073924号パンフレット

特許文献6：国際公開公報WO2008/140041号パンフレット

非特許文献

[0014] 非特許文献1：Aziz Q, Thompson DG., Gastroenterol, 114: 559-578 (1998)

.

非特許文献2：Tanida M, Yamano T, Maeda K, Okumura N, Fukushima Y, Nagai K., Neurosci Lett, 389:109-114 (2005).

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0015] このように、これまでに知られているストレス抑制剤は、免疫系の刺激や、胃腸障害を改善することについては知られているが、ストレスに対して、特に慢性ストレスに伴う種々の症状に対してどのような作用をするかは全く知られていない。そこで、本発明は、慢性的ストレスによるHPA軸の過剰な応答や免疫機能の低下を抑制し、さらに疲労感や不安・緊張に代表される心理的ストレスを軽減することで、心身ともに体調を調整する、医薬として副作用がなく常用でき、また飲食品等としても手軽に摂取できる、ストレス軽減剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0016] 本発明は、ラクトバチルス・ガセリに、従来知られていなかった、慢性的

なストレスに起因するHPA軸の過剰な応答や、免疫機能の低下を抑制するとともに、不安・緊張といった心理的ストレスを軽減する作用を見出し、ストレス軽減剤として有用であることを見出した。また、さらに、ラクトバチルス・ガセリに α LAを併用することで、慢性的なストレスの症状の一つとして感じられる、日々の疲労感を軽減することを見出し、ストレス軽減剤として有用であることを見出した。

[0017] 以下に、本発明の基本的な諸特徴および種々の態様を列挙する。

〔1〕ラクトバチルス・ガセリ (*Lactobacillus gasseri*) を有効成分として含むストレス軽減剤。

〔2〕ストレスが、慢性ストレスである、〔1〕記載の剤。

〔3〕さらに α -ラクトアルブミン (α LA) を有効成分として含む、〔1〕または〔2〕記載の剤。

〔4〕ストレス軽減作用を有するラクトバチルス・ガセリ。

〔5〕血中ストレスホルモンの上昇を抑制する作用を有する、〔4〕記載のラクトバチルス・ガセリ。

〔6〕血中副腎皮質ホルモンおよび／または血中糖質コルチコイドの上昇を抑制する作用を有する、〔4〕または〔5〕記載のラクトバチルス・ガセリ。

〔7〕ラクトバチルス・ガセリを 1×10^7 個以上および α LAを40重量%以上含有する組成物。

〔8〕ラクトバチルス・ガセリが、受託番号NITE BP-72で寄託されているラクトバチルス・ガセリ OLL2809菌株である、〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の剤。

〔9〕受託番号NITE BP-72で寄託されている、〔4〕～〔6〕のいずれかに記載のラクトバチルス・ガセリ (*Lactobacillus gasseri*) 。

〔10〕ラクトバチルス・ガセリが、受託番号NITE BP-72で寄託されているラクトバチルス・ガセリ OLL2809菌株 (*Lactobacillus gasseri* OLL2809) である、〔7〕記載の組成物。

〔１１〕ラクトバチルス・ガセリ (*Lactobacillus gasseri*) を用いる、ストレス軽減方法。

〔１２〕ストレスが、慢性ストレスである、〔１１〕記載の方法。

〔１３〕 α LAをさらに用いる、〔１１〕または〔１２〕記載の方法。

〔１４〕ラクトバチルス・ガセリが、受託番号NITE BP-72で寄託されているラクトバチルス・ガセリOLL2809菌株 (*Lactobacillus gasseri* OLL2809) である、〔１１〕～〔１３〕のいずれかに記載の方法。

発明の効果

[0018] これまで、本発明者らは、ラクトバチルス・ガセリ、もしくは α LAがもたらす効果について検討を重ねてきた。その結果、本発明者らは、ラクトバチルス・ガセリOLL2809を投与したラットで浸水ストレス負荷試験を行ったところ、ラクトバチルス・ガセリOLL2809の投与により、血中コルチコステロンなどのストレスホルモンの増加が緩慢になり、ストレス負荷によるNK活性の低下が抑制することを見出した。また、日常的に激しい運動を行っている運動競技者を被験者とする試験を通じて、ラクトバチルス・ガセリOLL2809が、激しい運動によるNK活性低下を抑制し、不安や緊張といった心理的ストレスを軽減することを見出した。

[0019] さらに、本発明者は、日常的に激しい運動を行っている運動競技者を被験者とする試験を通じて、OLL2809および α LAの併用摂取により日々の疲労感が緩和されることを見出した。この効果は、血清derivatives of reactive oxygen metabolites (dROMs)およびTransforming growth factor (TGF)- β 1レベルの有意な低下によって客観的に立証された。上記の効果は、例えば、運動競技者が優れた運動パフォーマンスを発揮すべく、体調を調整するのに有用であることが明らかとなった。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]ラット浸水ストレス負荷試験後における血中のストレスホルモン (ACTH、コルチコステロン) 濃度を示すグラフである。結果は平均値+標準偏差で表す。白色、灰色、および黒色のバーはそれぞれ、通常群、ストレス群、お

よび、ラクトバチルス・ガセリ0LL2809群を表す。評価は試験14日目に行った。a、bは異符号間で有意差があることを表す（One-way ANOVA、Fisher's PLSD test、 $P<0.05$ ）。

[図2]ラット浸水ストレス負荷試験後における血中の酸化ストレスマーカー（8-OHdG）濃度を示すグラフである。結果は平均値＋標準偏差で表す。白色、灰色、および黒色のバーはそれぞれ、通常群、ストレス群、および、ラクトバチルス・ガセリ0LL2809群を表す。評価は試験14日目に行った。a、bは異符号間で有意差があることを表す（一元配置分散分析（One-way ANOVA）、Fisher's PLSD test、 $P<0.05$ ）。

[図3]ラット浸水ストレス負荷試験後における脾臓NK活性を示すグラフである。結果は平均値＋標準偏差で表す。白色、灰色、および黒色のバーはそれぞれ、通常群、ストレス群、および、ラクトバチルス・ガセリ0LL2809群を表す。評価は試験14日目に行った。a、bは異符号間で有意差があることを表す（One-way ANOVA、Fisher's PLSD test、 $P<0.05$ ）。

[図4]気分や感情の状態を評価するProfiles of Mood States (POMS)における、ラクトバチルス・ガセリ0LL2809および α LAの効果を示すグラフである。グラフ内の黒点は各被験者の結果をしめし、グラフ内のバーは平均値を示す。評価は、被験物質摂取前と、4週間の摂取後に実施した。#、*： $P<0.1$ 、 0.05 。被験物質摂取前と、4週間の摂取後で比較した場合に有意差あり（反復測定二元配置分散分析（Two-way rm ANOVA）、Student's paired t検定(Bonferroni補正)）。

[図5]ビジュアルアナログスケール(Visual analogue scale、VAS)法を用いた運動負荷前後の疲労感に対する、ラクトバチルス・ガセリ0LL2809および α LAの効果を示すグラフである。結果は平均値±標準偏差で表す。白色、灰色、および黒色のバーはそれぞれ、プラセボ、0LL2809のみ、および0LL2809+ α LAを表す。評価は、被験物質摂取前の運動の前後、および、4週間の摂取後での運動の前後に行った（Student's paired t検定）。

[図6]1時間の自転車エルゴメーター運動によるNK細胞傷害活性低下に対する

、ラクトバチルス・ガセリ0LL2809および α LAの効果を示すグラフである。結果は平均値 $\pm$ 標準偏差で表す。白色および黒色のバーはそれぞれ、運動の前および後を表す。* : $P < 0.05$ 、運動の前後で比較した場合に有意差あり (Two-way rm ANOVA、Student's paired t検定(Bonferroni補正))。n.s. : 有意差なし。

発明を実施するための形態

- [0021] 本発明においてストレスとは、ストレスラー、例えば物理的ストレスラー（寒冷、騒音、放射線など）、化学的ストレスラー（酸素、薬物など）、生物学的ストレスラー（炎症、感染）、心理的ストレスラー（怒り、不安など）などにより引き起こされる生物学的な緊張状態の現象をいう。
- [0022] 本発明のストレス軽減剤はストレスの緩和に使用することができる。本発明のストレス軽減剤は医薬として副作用がなく常用でき、かつ飲食品等としても手軽に摂取できる。
- [0023] 本発明のストレス軽減剤は、例えばストレスにより免疫機能等が低下するのを抑制することができる。特に本発明のストレス軽減剤は、上述したストレスラーによる、急性ストレスおよび慢性ストレスに対して軽減作用を有するが、ストレスが持続する慢性ストレスの場合に好ましく用いることができる。本発明のストレス軽減剤が慢性ストレスの場合に用いられると、例えば、慢性ストレスに応答して持続的に分泌されるコルチゾール、コルチコステロン、コルチゾン等の糖質コルチコイドなどに起因する、NK活性の低下を抑制することができ、さらには、心理的な疲労感も軽減される。
- [0024] 本発明のストレス軽減剤は、慢性ストレス時の二次症状である、例えば免疫機能の低下や心理的ストレスの増大、創傷治癒の遅延または代謝障害等を改善または予防できる。
- [0025] 本発明のストレス軽減剤は、ストレスによって起こる体調不良を緩和することができる。本発明のストレス軽減剤は、例えば、不安、緊張、疲労感といった精神的ストレス（心理的ストレス）、日常的な疲労感（慢性疲労）、または慢性疲労症候群を軽減することができる。さらに、本発明のストレス

軽減剤は、激しい運動などのストレス刺激によって起こるストレスホルモンの増加を抑制したり、酸化ストレスマーカーの増加を軽減したり、ストレス負荷による免疫機能の低下を抑制して、体調を整えるものである。よって本発明のストレス軽減剤は、生体恒常性の維持（ホメオスタシス）、コンディショニングや体調調整を目的として使用することもできる。一例として、本発明のストレス軽減剤は、運動競技者が優れた運動パフォーマンスを発揮するために、あるいは、オーバートレーニングの予防や軽減のために、免疫応答の増強および身体的疲労の低減をもたらす、スポーツコンディショニング剤として使用することができる。

[0026] 本発明のストレス軽減剤は、ラクトバチルス・ガセリ、またはラクトバチルス・ガセリおよび α LAを有効成分とする。本発明のストレス軽減剤は、乳酸菌としてラクトバチルス・ガセリを含有する。ストレス軽減効果、および、慢性疲労の軽減効果を有する限り、ラクトバチルス・ガセリであればいずれのラクトバチルス・ガセリをも使用することができる。

[0027] 本発明において、特に好適に利用できるラクトバチルス・ガセリは、本発明者らがヒト成人糞便から独自に分離したラクトバチルス・ガセリ OLL2809である。当該菌株は、2005年2月1日付（原寄託日）で、独立行政法人製品評価技術基盤機構 特許微生物寄託センター（日本国 〒292-0818 千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8）にNITE P-72として、さらに2006年1月18日付で、原寄託よりブダペスト条約に基づく寄託に移管され、受託番号がNITE BP-72として寄託された。

[0028] 本発明のストレス軽減剤の有効成分であるラクトバチルス・ガセリを培養するための培地としては乳酸菌の培地に通常用いられる培地が使用される。すなわち主炭素源のほか窒素源、無機物その他の栄養素を程良く含有する培地ならばいずれの培地も使用可能である。炭素源としてはラクトース、グルコース、スクロース、フルクトース、澱粉加水分解物、廃糖蜜などが使用菌の資化性に応じて使用できる。窒素源としてはカゼインの加水分解物、ホエータンパク質加水分解物、大豆タンパク質加水分解物等の有機窒素含有物が

使用できる。ほかに増殖促進剤として肉エキス、魚肉エキス、酵母エキス等が用いられる。

[0029] 本発明のストレス軽減剤の有効成分であるラクトバチルス・ガセリの培養は嫌気条件下で行うことが望ましいが、通常用いられる液体静置培養などによる微好気条件下でもよい。嫌気培養には窒素ガス気層下で培養する方法などの公知の手法を適用することができるが、他の方法でもかまわない。培養温度は一般に30～40℃が好ましいが、ラクトバチルス・ガセリが生育する温度であれば他の温度条件でもよい。培養中の培地のpHは4.0～7.0に維持することが好ましいが、ラクトバチルス・ガセリが生育するpHであれば他のpH条件でもよい。また、バッチ培養条件下で培養することもできる。培養時間は通常10～24時間が好ましいが、ラクトバチルス・ガセリが生育することができる時間であれば、他の培養時間であってもよい。

[0030] 本発明のストレス軽減剤の有効成分であるラクトバチルス・ガセリは、生菌体、であっても死菌体であってもよく、湿潤菌や乾燥菌であってもよい。なお、本明細書における「ラクトバチルス・ガセリ」は、ラクトバチルス・ガセリの菌株と菌体のいずれをも意味する。

[0031] 本発明のストレス軽減剤の有効成分であるラクトバチルス・ガセリは、「処理物」としても良い。本発明において、ラクトバチルス・ガセリの「処理物」としては、限定するものではないが、例えば、培養終了後のラクトバチルス・ガセリ懸濁物（懸濁液）、培養液をそのままとした培養物（菌体、培養上清および培地成分を含む）、発酵物（生乳、脱脂粉乳または豆乳などを発酵させたもの）、加熱処理物、加熱、放射線等によって殺菌あるいは滅菌した殺菌処理物や滅菌処理物、超音波などによる破碎物、濃縮物、ペースト化物、乾燥物（噴霧乾燥物、凍結乾燥物、真空乾燥物、ドラム乾燥物など）、液状物、希釈物などが挙げられる。本発明のストレス軽減剤の有効成分であるラクトバチルス・ガセリの菌体濃度は特に限定されないが、濃縮液で 1×10^6 個/g以上、乾燥物で 1×10^7 個/g以上とするのが好ましい。

[0032] 本発明のストレス軽減剤は、ラクトバチルス・ガセリに加えて、さらに α L

Aを有効成分とする。本発明の α LAは、特に由来は問わないが、好ましくはヒトおよび／または非ヒト哺乳動物（ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ等）由来であり、より好ましくはヒトまたはウシの α LAである。これらの α LAのアミノ酸配列や塩基配列は既に公知であり、EMBL、DDBJ、NCBI等のデータベースに登録されている。例えばウシ α LAは、DDBJにACCESSION No. J05147として登録されている。

[0033] α LAはヒト、牛、羊、ヤギ等の哺乳類の乳等から、硫酸アンモニウム沈殿法（「最新改稿乳業技術便覧」酪農技術普及学会、122-125ページ、1975）、限外ろ過法（特開平5-268879号公報）、イオン交換法（特許第2916047号公報）等の公知技術により製造することができる。牛乳中の α LAの含有量は産地、飼料などによって多少の差異はあるが、国内産牛乳では通常1.2 g/kgであり、製造原料として牛乳を用いれば、多量の α LAを調製することができる。また、アミノ酸配列および塩基配列を基に、化学的に合成し、または当業者に周知の遺伝子工学的手法によって製造してもよい。より簡便には、市販の α LA（例えば、ダビスコ社製など）を使用することができる。

[0034] 本発明のストレス軽減剤は、ヒト若しくは動物用の医薬品、食品であってもよく、或いは当該医薬品又は食品に配合して使用される素材又は製剤であってもよい。ここで、当該食品には、慢性ストレスの緩和、身体的／心理的な疲労感からの回復や生体恒常性の維持（ホメオスタシス）、コンディショニングや体調調整をコンセプトとし、必要に応じてその旨を表示した、機能性食品、病者用食品、特定保健用食品が包含される。

[0035] 本発明のストレス軽減剤を医薬品とした場合の投与形態としては、その目的や投与経路等に応じて剤型を選択することができ、例えば錠剤、被覆錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、注射剤、坐剤、浸剤、煎剤、チンキ剤等が挙げられるが、経口用剤あるいは経管栄養法による栄養剤といった種類の非経口剤として使用するのが好ましい。

[0036] これらの各種製剤は、常法に従って主薬に対して必要に応じて充填剤、増

量剤、賦形剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤などの医薬の製剤技術分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。また、この医薬製剤中に着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させてもよい。

- [0037] 本発明のストレス軽減剤は、単独、または医薬品や食品に通常使用される他の成分と混合して経口投与する、もしくは他の免疫応答増強効果、および身体的疲労の低減効果を有する化合物や微生物等と併用することにより、ヒトおよび動物における免疫応答増強、および身体的疲労の低減に有効である。例えば抗不安薬（例、クロルジアゼポキシド、オキサゾラムまたはジアゼパム等）や催眠薬（例、ニトラゼパム、エスタゾラムまたはハロキサゾラム等）またはビタミン剤（例、ビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ナイアシンアミド、パントテン酸、ビタミンB12、ビタミンE、ビオチンまたはビタミンC等）などと組み合わせて投与することなどが挙げられる。
- [0038] 本発明に係るストレス軽減剤は副作用がなく、常用しても問題ないことから、医薬としてのみならず、飲食品として用いることもできる。具体的には、飲食品として、牛乳、清涼飲料、乳飲料、発酵乳、ヨーグルト、チーズ、アイスクリーム、パン、ビスケット、クラッカー、菓子、錠薬、ピッツァクラスト、調製粉乳、流動食、サプリメント、美容食品、健康食品、病者用食品、幼児用粉乳等食品、授乳婦用粉乳等食品、栄養食品、スポーツ用食品など、いずれの形態であってもよく、その性状についても、通常用いられる飲食品の状態、例えば、固体状（粉末、顆粒状その他）、ペースト状、ゲル状、ゼリー状、液状ないし懸濁状のいずれでも、本発明に係るストレス軽減剤を提供することも可能である。
- [0039] かかる食品は、本発明のラクトバチルス・ガセリや、 α LAをそのまま使用し、あるいは他の食品ないし食品成分と混合するなど、通常の飲食品組成物における常法に従って製造できる。
- [0040] 他の食品成分としては、特に限定されないが、例えば水、タンパク質、糖

質、脂質、ビタミン類、ミネラル類、有機酸、有機塩基、果汁、フレーバー類等が挙げられる。

[0041] ここで、タンパク質としては、例えば全脂粉乳、脱脂粉乳、部分脱脂粉乳、カゼイン、ホエー粉、ホエータンパク質、ホエータンパク質濃縮物、ホエータンパク質分離物、 α -カゼイン、 β -カゼイン、 κ -カゼイン、 β -ラクトグロブリン、ラクトフェリン、大豆タンパク質、鶏卵タンパク質、肉タンパク質などの動植物性タンパク質やこれら加水分解物などが挙げられる。

[0042] 糖質としては糖類、加工澱粉（デキストリンのほか、可溶性澱粉、ブリティッシュスターチ、酸化澱粉、澱粉エステル、澱粉エーテル等）、食物繊維などが挙げられる。

[0043] 脂質としては、例えば、ラード、魚油等、これらの分別油、水素添加油、エステル交換油等の動物性油脂、パーム油、サフラワー油、コーン油、ナタネ油、ヤシ油、これらの分別油、水素添加油、エステル交換油等の植物性油脂などが挙げられる。

[0044] ビタミン類としては、例えば、ビタミンA、カロチン類、ビタミンB群、ビタミンC、ビタミンD群、ビタミンE、ビタミンK群、ビタミンP、ビタミンQ、ナイアシン、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン、イノシトール、コリン、葉酸などが挙げられる。

[0045] ミネラル類としては、例えば、カルシウム、カリウム、マグネシウム、ナトリウム、銅、鉄、マンガン、亜鉛、セレン、乳清ミネラルなどが挙げられる。

[0046] 有機酸としては、例えば、リンゴ酸、クエン酸、乳酸、酒石酸などが挙げられる。

[0047] これらの成分は、2種以上を組み合わせ使用することができ、合成品及び／又はこれらを多く含む食品を用いてもよい。

[0048] 本発明のストレス軽減剤の摂取量は、摂取する人の性別、年齢、健康状態等によって異なるので一概には言えないが、経口剤の場合、例えば、有効成分であるラクトバチルス・ガセリ0LL2809の菌体として1日あたり、 1×10^7 個

以上、好ましくは 1×10^8 個以上、より好ましくは 1×10^9 個以上、特に好ましくは 1×10^{10} 個以上、さらに好ましくは 1×10^{11} 個以上が挙げられる。また、有効成分である α LAは、1日あたり100mg以上、好ましくは250mg以上、より好ましくは500mg以上、特に好ましくは1000mg以上が挙げられる。これらのストレス軽減剤の摂取量の上限值は、その有効成分であるラクトバチルス・ガセリや α LAが一般的な食素材として存在していることから、特に上限値はないが、あえて挙げるならば、例えば、ラクトバチルス・ガセリ0LL2809の菌体として1日あたり 1×10^{15} 個が挙げられ、 α LAで1日あたり2000mg/kgが挙げられる。また摂取回数は1日1回であっても、または複数回であってもよい。なお、本明細書において「摂取」という用語には「投与」も含まれるものとする。

[0049] 本発明のストレス軽減剤は、一度にまたは分割して、本発明の組成物による処置が必要とされている患者に対し、食前、食事後、食間および／または就寝前に投与することができる。投与量は、個別に、投与される患者の年齢、体重、および投与目的に応じて定めることもできる。

[0050] また、本発明のラクトバチルス・ガセリ、またはラクトバチルス・ガセリおよび α LAの有効量を、哺乳動物に投与又は摂食、あるいは飲食させることを特徴とする、体調を調整する方法、慢性ストレスの軽減又は緩和方法、並びに慢性ストレスによる血中ストレスホルモンの上昇を抑制する方法、慢性ストレスによる心理的ストレスの緩和又は軽減する方法を提供する。

前記ラクトバチルス・ガセリ、またはラクトバチルス・ガセリおよび α LAの有効量とは、上記ストレス軽減剤のラクトバチルス・ガセリ、またはラクトバチルス・ガセリおよび α LAの摂取量と同じ量を意味する。

[0051] 本発明の方法が適用されるストレスとしては、生理学的に動物に有害なストレスラーにより引き起こされる生物学的な緊張状態の現象の一切が包含される。本発明のストレス軽減剤は、特に、HPA軸を介するストレス反応に対して有用である。

[0052] また、ストレスによって起こる症状としては、感染防御能の低下、創傷治

癒の遅延、免疫機能の低下、代謝障害の外、循環器系障害（例、胸苦しさ、動悸、不整脈等）、消化器系障害（例、食欲不振、胃痛、吐き気、胃潰瘍、便秘、下痢）、肩凝り、頭痛、めまい、浮遊感、眼精疲労、全身倦怠感、疲労感、緊張や不安などの心理的ストレス、うつ病等が挙げられる。本発明のストレス軽減剤は、特に、免疫機能の低下、感染防御能の低下、全身倦怠感、疲労感、緊張や不安などの心理的ストレスに対して有用である。

[0053] 本発明の緩和又は軽減方法は、前記のストレスを緩解し、糖質コルチコイドの上昇を抑制し、ストレスに伴う免疫機能の低下を抑制し、不安や緊張といった心理的ストレスや疲労感を緩和するので、生体内の恒常性を維持し、日々の体調を調整できる。

[0054] なお、本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として、本明細書に組み入れられる。

実施例

[0055] 以下、実施例に基づいて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

[0056] 〔実施例 1〕

ラクトバチルス・ガセリ0LL2809のストレス軽減および免疫抑制改善効果の検討

〔実験方法〕

6週齢の雄性Sprague Dawleyラット(SPF)を個別飼育で馴化した後、ストレス負荷を与えない「通常群」、ストレス負荷を与える「ストレス群」、ラクトバチルス・ガセリ0LL2809を投与しつつストレス負荷を与える「0LL2809群」の3群に分けた(Day 1)。全群とも馴化期間中と同様に通常飼育した後、Day 9からストレス群および0LL2809群において、底面から1.5cmの高さまで水を張ったケージで5日間(Day 9~Day 13)飼育した。Day 1からDay 14まで、0LL2809群に40mg/kg体重/dayの0LL2809株を胃ゾンデを用いて強制胃内投与した。通常群およびストレス群には溶媒の水のみを同様に投与した。Day 14にラットを解剖し、脾細胞のNK活性と血中ストレスホルモンの測定を実施した。

脾細胞のNK活性はYAC-1細胞を標的細胞とし、フローサイトメトリーを使用した方法を用いた。 1×10^6 cellsのラット脾臓エフェクター細胞と、 2.5×10^4 cellsのDio (3,3'-ジオクタデシルオキサカルボシアニン過塩素酸塩 (Dio; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)) 標識YAC-1標的細胞を96ウェル丸底プレートに混合し、37℃のCO₂インキュベーターで4時間培養した。培養終了の15分前に0.5mg/mLのヨウ化プロピジウム (Sigma-Aldrich) を20 μ L添加して死細胞を染色した。YAC-1標的細胞の死滅はFACSCaliburフローサイトメトリーおよびCellQuestソフトウェア (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ) を用いて解析し、その死滅率をNK活性とした。

血中のストレスホルモンは、ACTH (副腎皮質刺激ホルモン)、コルチコステロン、8-OHdGの3項目を測定した。これらはキットを用いて測定した。ACTH ; ACTH (Rat) EIA KIT (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA)、Corticosterone ; Corticosterone EIA Kit (Enzo Life Science, Farmingdale, NY) 、8-OHdG ; 高感度8-OHdG Check, (Nikken Seil, 静岡)。

[0057] [実験結果]

HPA軸のストレス応答伝達物質であるACTH、コルチコステロンを測定した結果、通常群と比較してストレス群で有意な増加が認められた (図1)。一方、OLL2809群でもストレス負荷によりこれらの値は通常群と比較して増加したが、有意ではなかった。また、酸化ストレスマーカーである8-OHdGも同様の推移を示した (図2)。

脾臓のNK活性を測定したところ、通常群と比較してストレス群で有意な低下が認められた (図3)。一方、ストレス群と比較してOLL2809群ではNK活性が有意に亢進しており、通常群と同じレベルにまで回復していた。この変動はコルチコステロンと逆の変動であった。この結果から、OLL2809株の摂取はストレスによって低下するNK活性を高く維持する作用があることが明らかになった。

従って、本結果から、OLL2809株の投与はHPA軸を介したストレス応答を軽減していることが明らかになった。

[0058] 〔実施例2〕ラクトバチルス・ガセリ OLL2809および α LAの運動選手における
コンディション改善効果の検討

(1) 被験者

以下の基準を満たす健常な大学生を被験者 (n=44) として、臨床試験に登録した：(i) 同意取得時の年齢が30歳以下の健常な日本人男性であること、(ii) 持久力を要する運動を日常的に (週5日以上) 行っていること。

さらに、以下の除外基準に抵触しない者を被験者とした。除外 (中止・脱落) 基準：(i) 自由意志により試験継続を辞退した被験者；(ii) 試験期間中に花粉症などのアレルギー疾患を発症した者；(iii) 何らかの疾患の発症により試験を継続することが困難になった者；(iv) 試験責任医師、実施運営責任者の指示に従わずコンプライアンスを遵守していないことが判明した者；(v) 被験物摂取期間中の未摂取回数が予定回数の10%に達した者。

本件の実施に際し、治験担当医師より試験内容の説明を受けた被験者群全員から、書面による同意を得た。また、被験者が20歳未満の場合は、本人とその保護者の同意を得た。本試験はヘルシンキ宣言を遵守して実施され、被験者の安全性を第一に考慮して実施した。本試験は株式会社明治研究本部の倫理審査委員会での承認を得て実施した。

[0059] (2) 試験方法

無作為化プラセボ対照二重盲検法 (三群間の並行比較試験) を行った。1週間の前観察期間の後、プラセボ群とラクトバチルス・ガセリ OLL2809のみを摂取する群 (以下、OLL2809群)、およびラクトバチルス・ガセリ OLL2809に加えて α LAを摂取する群 (以下、OLL2809+ α LA群) の3群に割り付けた。各被験者にはプラセボまたは被験物を含有する錠剤を4週間摂取させた。被験物の摂取前後で検査を行い、下記のように運動負荷、アンケート調査、血液検査を行った。尚、運動後の血液検査は、1時間の運動終了後、約1時間後に実施した。

[0060] [運動負荷]

電磁ブレーキ式自転車エルゴメーターを用いて、被験者に、運動全体にわ

たって予測最大心拍予備能の70%を維持する強度（70%HRreserve）で、1時間の自転車エルゴメーター運動を行わせた。尚、70%HRreserveは、以下のカルボーネンの式によって算出した：

$$70\%HRreserve = [(220 - \text{年齢}) - \text{安静時心拍数}] \times 0.7 + \text{安静時心拍数}。$$

心拍数は、運動試験全体にわたって5分おきにモニターした。

[0061] [評価項目]

[i] POMS

POMS質問紙の記入は、前観察期間、および摂取4週後の運動前の計2回実施した。各得点を合計し、以下の6つの下位尺度を得点化した：T-A（緊張－不安）、D（抑うつ－落込み）、A-H（怒り－敵意）、V（活気）、F（疲労）、およびC（混乱）。POMSマニュアルに従い、パラメトリック統計解析のためにこれらの合計素得点をTスコアに変換した（Yokoyama K, Araki S. POMS Japanese manual. Kaneko Syobo, Tokyo, 1994 (In Japanese).）。

[ii] 疲労のVAS

被験者の疲労を測定するために、疲労のVASを用いた。評価は摂取開始前の運動負荷の前後、及び摂取4週後の運動負荷の前後の計4回行った。VASは、右側を「疲労感が全くない」、左側を「これまでに経験した最も強い疲労感」として、100mmの直線上でその程度を評価した。被験者に、該直線上で、現在の自分の状態についての自分自身の認識を最もよく表していると感じる位置に印を付けさせた。次に、該直線の左端から印までの距離（mm）を測定することによって、VAS疲労スコアを決定した。

[iii] NK活性

摂取前後の2回の観察期間においてそれぞれ、運動負荷前後の2回、計4回の採血を行い、NK活性をBML社にて測定した。

[iv] 血液・血液生化学検査

血液検査（赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン）および血液生化学検査（血糖値、総タンパク質、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT

）、アスパラギンアミノトランスフェラーゼ（AST）、乳酸脱水素酵素（LDH）、総ビリルビン、γ-トランスペプチダーゼ、アルカリフォスファターゼ（ALP）、血液尿素窒素（BUN）、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、トリグリセリド、高密度リポタンパク質（HDL））を摂取前及び摂取4週後の運動前に行った。これらは主に安全性指標として評価した。

またTGF- β 1、dROMsは摂取前後の2回の観察期間においてそれぞれ、運動負荷前後の2回、計4回採血を行って評価した。

[0062] （3）被験物の製造

被験物は株式会社明治で製造した。

ラクトバチルス・ガセリ 0LL2809凍結乾燥粉末は、ホエイと乳糖を主成分とする培地（ホエイ分解培地）に、ラクトバチルス・ガセリ 0LL2809の前培養液を1%接種し、37℃、下限pH 4.5（6 mol/L NaOHで自動調整）、窒素上面通気下で18時間培養した。その後、培養液を20倍濃縮し、85℃で60分間加熱処理した。冷却後、凍結乾燥し、乾燥物を粉砕してラクトバチルス・ガセリ 0LL2809凍結乾燥粉末とした。

0LL2809群が摂取する0LL2809錠は、ラクトバチルス・ガセリ 0LL2809凍結乾燥粉末を16.7mgと賦形剤等を配合した1錠あたり500mgの錠剤を製造した。0LL2809+ α LA群が摂取する0LL2809+ α LA錠は、ラクトバチルス・ガセリ 0LL2809凍結乾燥粉末を16.7mgと α LAを150mgならびに賦形剤等を配合した1錠あたり500mgの錠剤を製造した。プラセボ群が摂取するプラセボ錠は、ラクトバチルス・ガセリ 0LL2809凍結乾燥粉末および α LAの代わりにデキストリンを配合し、賦形剤を加えて1錠あたり500mgとしたものを製造した。これらは、どの錠剤も見たい目、色、味に見分けがつかないようにした。

[0063] （4）被験物の摂取量

いずれの群も、それぞれが摂取する錠剤を1回2錠、1日3回（朝、昼、晩）、4週間にわたって連続摂取させた。つまり、0LL2809群の1日の摂取量は、*L. gasseri* 0LL2809凍結乾燥粉末が100mg（ 5×10^{10} cells）であり、0LL2809+ α LA群の摂取量は、ラクトバチルス・ガセリ 0LL2809凍結乾燥粉末が100mg

(5×10^{10} cells) と α LA が 900mg となる。

[0064] (5) 統計解析

盲検結果のレビューはキーオープン前に実施し、脱落症例の取り扱いは盲検データを基に判断した。この評価は試験を終了した全被験者に対して実施した。

結果は平均値±標準偏差で示した。被験者背景因子は一元配置分散分析 (One-way ANOVA) を行った。POMS、VAS法による疲労感調査、NK活性は被験物要因と摂取前後の観察期要因の2要因で二元配置反復測定分散分析 (Two-way repeated-measures (rm) ANOVA) を行った (疲労感調査、NK活性は各観察期における運動前後の差を用いた)。有意と認められた場合にはpost hoc解析を実施し、群内の摂取前後の比較はStudentの対応のあるt検定 (Bonferroni補正) で実施した。P<0.05で有意と判断した。

[0065] (6) 結果

[被験者の背景因子]

試験には44人 (プラセボ群14人、OLL2809群15人、OLL2809+ α LA群15人) が参加し、全員が試験期間を終了した。コンプライアンスの違反や有害事象などによる中止・脱落症例はなかった。最終的に全被験者を解析対象とした。摂取前に記録した被験者の背景因子を表1に示す。全項目において3群間で有意差は認められなかった。

[0066] (表1)

被験者背景因子

	プラセボ	OLL2809	OLL2809 ± α LA	群間差
被験者数	14	15	15	n.s.
年齢 (歳)	20.2 ± 1.1	19.8 ± 0.9	19.9 ± 0.9	n.s.
身長 (cm)	171.1 ± 4.8	171.9 ± 5.0	171.3 ± 4.6	n.s.
体重 (kg)	65.0 ± 5.2	64.4 ± 5.3	64.1 ± 5.9	n.s.

結果は平均値±標準偏差で示した。

n.s.: 有意差なし (one-way ANOVA)。

[0067] [POMS]

POMSの結果を表2および図4に示す。各群内で摂取前と4週後を比較すると、

「緊張 - 不安」ではプラセボ群は摂取前が 44.9 ± 9.9 、4週後が 43.0 ± 6.0 と有意な差は認められなかったが、OLL2809群では摂取前が 43.6 ± 8.2 、4週後では 40.6 ± 6.9 と有意な低下が認められた ($P=0.006$)。さらに、OLL2809 + α LA群では摂取前が 42.6 ± 6.1 、4週後が 39.7 ± 6.3 と低下する傾向が認められた ($P=0.095$)。

「疲労」ではプラセボ群、OLL2809群共に摂取前後で有意差は認められなかったが、OLL2809 + α LA群のみにおいて摂取前が 43.8 ± 6.1 、4週後が 40.3 ± 5.2 と低下する傾向が認められた。

以上の結果から、OLL2809は緊張や不安といった心理的ストレスを軽減し、さらに、OLL2809と α LAでは慢性ストレスで感じられる、日常的な疲労感を軽減する効果が認められた。

[0068] (表2)

気分プロフィール検査 (POMS) スコアに対するOLL2809および α LAの効果
被験物摂取前後のPOMS

	プラセボ		OLL2809		OLL2809 + α LA	
	摂取前	4週後	摂取前	4週後	摂取前	4週後
緊張 - 不安	44.9 ± 9.9	43.0 ± 6.0	43.6 ± 8.2	$40.6 \pm 6.9^*$	42.6 ± 6.1	$39.7 \pm 6.3^{\#}$
抑うつ - 落込み	47.0 ± 7.6	47.1 ± 6.9	44.8 ± 6.4	45.1 ± 5.1	44.9 ± 6.2	43.9 ± 7.2
怒り - 敵意	46.5 ± 7.3	43.9 ± 4.9	45.3 ± 6.4	44.8 ± 7.3	42.6 ± 6.3	40.9 ± 5.2
活気	50.6 ± 10.9	$47.0 \pm 10.6^{\#}$	51.3 ± 8.1	$47.5 \pm 6.7^{\#}$	48.3 ± 6.1	$45.1 \pm 11.5^{\#}$
疲労	45.5 ± 8.3	43.6 ± 5.5	45.4 ± 4.9	42.9 ± 8.2	43.8 ± 6.1	$40.3 \pm 5.2^{\#}$
混乱	46.3 ± 8.7	47.7 ± 6.2	44.8 ± 5.8	45.9 ± 4.7	46.7 ± 6.7	45.7 ± 4.5

結果は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。

$^{\#}$, * : $P < 0.1, 0.05$ (Studentの対応のあるt検定で摂取前との群内比較)。

[0069] [VAS法を用いた運動負荷による疲労感の評価]

VAS法を用いた運動負荷による疲労感の結果を図5に示す。各群内で運動前の疲労感を摂取前後で比較すると、OLL2809 + α LA群において、4週後にVASスコアの有意な低下が認められた ($P=0.026$)。この結果はPOMSの結果とも一致するものであった。そこで、運動前の検査値について相関解析すると、POMSとVAS法での疲労感に有意な正の相関が認められた ($r=0.293$, $n=88$, $P=0.0053$)。これらの結果から、OLL2809 + α LA群では4週間の被験物の摂取により、慢性的な疲労感が軽減していることが示唆された。

[0070] [NK細胞傷害活性]

被験物質の摂取前に実施した運動前後における末梢血NK細胞障害活性と、摂取4週後に実施した運動前後における末梢血NK活性の結果を図6に示す。

摂取前では、1時間の運動後にNK活性はプラセボ群で $-12.4 \pm 11.0\%$ 、OLL2809群で $-12.2 \pm 12.3\%$ 、OLL2809+ α LA群で $-14.5 \pm 11.4\%$ と低下した。一方、4週後における運動前後の差はそれぞれプラセボ群で $-8.8 \pm 12.0\%$ 、OLL2809群で $-2.7 \pm 14.2\%$ 、OLL2809+ α LA群で $-4.3 \pm 10.2\%$ であった。

各群内で運動負荷の前後で比較を行うと、被験物の摂取前では全群において運動負荷により有意なNK活性の低下が認められた。一方、4週後ではプラセボ群 ($P=0.016$) では摂取前と同様に運動負荷による有意な低下が認められたのに対して、OLL2809群 ($P=0.476$) 及びOLL2809+ α LA群 ($P=0.125$) ではNK活性の有意な低下は認められなかった。即ち、OLL2809株の摂取によって、運動負荷という慢性ストレスによるNK活性の低下が軽減されることが明らかになった。

[0071] [血中dROMs、 TGF- β 1]

末梢血中のdROMs、 TGF- β 1の結果を表3に示す。

dROMsは活性酸素・フリーラジカルによる酸化伤的傷害の度合い、即ち酸化ストレス度を示す指標である。dROMsは運動前の値のみを比較すると、プラセボ群では摂取前では 303 ± 56 U.CARR、4週後では 298 ± 80 U.CARRと有意な差は認められなかったが、OLL2809群では摂取前が 298 ± 50 U.CARR、4週後が 283 ± 27 U.CARRと低下する傾向を示した ($P=0.089$)。さらに、OLL2809+ α LA群では摂取前が 317 ± 58 U.CARR、4週後では 284 ± 53 U.CARRと有意に低下した ($P=0.033$)。これらの値に運動負荷による影響は認められなかった。

TGF- β 1は中枢性疲労の原因物質であることが示唆されるサイトカインである。TGF- β 1は運動前のみを比較すると摂取前はプラセボ群、OLL2809群、OLL2809 + α LA群でそれぞれ 1.29 ± 0.35 、 1.33 ± 0.27 、 1.35 ± 0.32 ng/ml、摂取4週後はそれぞれ 1.23 ± 0.18 、 1.20 ± 0.15 、 1.19 ± 0.19 ng/mlと共に有意な群間差は認められなかった。各群内で摂取前との比較を行うと、プラセボ群で

は有意な変化が認められなかったのに対して、OLL2809群で低下する傾向が認められた ($P=0.075$)。さらに、OLL2809+ α LA群では有意な低下が認められた ($P=0.035$)。

[0072] (表3)

被験物摂取が末梢血TGF- β 1、dROMsに及ぼす影響

	運動	プラセボ		OLL2809		OLL2809 + α LA	
		摂取前	4週後	摂取前	4週後	摂取前	4週後
dROMs	前	303 $\pm$ 56	298 $\pm$ 80	298 $\pm$ 50	283 $\pm$ 27 [#]	317 $\pm$ 58	284 $\pm$ 53 *
(U.CARR)	後	308 $\pm$ 54	297 $\pm$ 52	308 $\pm$ 40	288 $\pm$ 46	326 $\pm$ 53	302 $\pm$ 56
TGF- β 1	前	1.29 $\pm$ 0.35	1.23 $\pm$ 0.18	1.33 $\pm$ 0.27	1.20 $\pm$ 0.15 [#]	1.35 $\pm$ 0.32	1.19 $\pm$ 0.19*
(ng/mL)	後	1.27 $\pm$ 0.28	1.30 $\pm$ 0.26 ^{\$}	1.49 $\pm$ 0.44 ^{\$}	1.43 $\pm$ 0.32 ^{\$}	1.37 $\pm$ 0.31 ^{\$}	1.29 $\pm$ 0.20 ^{&}

結果は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。

[#], *: $P < 0.1, 0.05$ (Studentの対応のあるt検定で摂取前との群内比較)。

^{\$}, &: $P < 0.1, 0.05$ (Studentの対応のあるt検定で運動前との比較)。

[0073] ラクトバチルス・ガセリOLL2809および α LAの運動選手におけるコンディショニング改善効果の検討より、ラクトバチルス・ガセリOLL2809の摂取は精神的ストレスの軽減、および激しい運動後に低下する免疫力の維持に有効であることが認められた。また、ラクトバチルス・ガセリOLL2809に加えて α LAを摂取することで、日々の疲労感を緩和する効果が認められた。以上の結果から、ラクトバチルス・ガセリOLL2809のみ、または、ラクトバチルス・ガセリOLL2809に加えて α LAを摂取することは、運動選手の日々のトレーニングという慢性的なストレスに対し、免疫機能の低下を軽減するとともに、疲労感といった心理面（心理的ストレス）を緩和する効果を発揮することで、運動選手の体調を調整する（コンディショニングを改善する）のに有用であることが明らかになった。

産業上の利用可能性

[0074] 本発明に基づき提供された、ラクトバチルス・ガセリ、またはラクトバチルス・ガセリおよび α LAを有効成分とするストレス軽減剤は、経口摂取することで、慢性的なストレスによって起こる体調不良を緩和する。

請求の範囲

- [請求項1] ラクトバチルス・ガセリ (*Lactobacillus gasseri*) を有効成分として含むストレス軽減剤。
- [請求項2] ストレスが、慢性ストレスである、請求項1記載の剤。
- [請求項3] さらに α -ラクトアルブミン (α LA) を有効成分として含む、請求項1または2記載の剤。
- [請求項4] ストレス軽減作用を有するラクトバチルス・ガセリ (*Lactobacillus gasseri*) 。
- [請求項5] 血中ストレスホルモンの上昇を抑制する作用を有する、請求項4記載のラクトバチルス・ガセリ (*Lactobacillus gasseri*) 。
- [請求項6] 血中副腎皮質ホルモンおよび／または血中糖質コルチコイドの上昇を抑制する作用を有する、請求項4または5記載のラクトバチルス・ガセリ (*Lactobacillus gasseri*) 。
- [請求項7] ラクトバチルス・ガセリ (*Lactobacillus gasseri*) を 1×10^7 個以上および α LAを40重量%以上含有する組成物。
- [請求項8] ラクトバチルス・ガセリが、受託番号NITE BP-72で寄託されているラクトバチルス・ガセリOLL2809菌株 (*Lactobacillus gasseri* OLL2809) である、請求項1～3のいずれか一項記載の剤。
- [請求項9] 受託番号NITE BP-72で寄託されている、請求項4～6のいずれか一項記載のラクトバチルス・ガセリ (*Lactobacillus gasseri*) 。
- [請求項10] ラクトバチルス・ガセリが、受託番号NITE BP-72で寄託されているラクトバチルス・ガセリOLL2809菌株 (*Lactobacillus gasseri* OLL2809) である、請求項7記載の組成物。
- [請求項11] ラクトバチルス・ガセリ (*Lactobacillus gasseri*) を用いる、ストレス軽減方法。
- [請求項12] ストレスが、慢性ストレスである、請求項11記載の方法。
- [請求項13] α LAをさらに用いる、請求項11または12記載の方法。
- [請求項14] ラクトバチルス・ガセリが、受託番号NITE BP-72で寄託されている

ラクトバチルス・ガセリ0LL2809菌株 (Lactobacillus gasseri 0LL2809) である、請求項 1 1 ～ 1 3 のいずれか一項記載の方法。