

明 細 書

発明の名称：

子宮内膜症の予防及び／又は改善剤及びこれを含んでなる飲食品組成物
技術分野

[0001] 本発明は、子宮内膜症の予防及び／又は改善剤に関する。特に特定の乳酸菌を含んでなる子宮内膜症の予防及び／又は改善剤、及び当該乳酸菌を含んでなる飲食品組成物に関する。

背景技術

[0002] 子宮内膜症は月経時に剥離した子宮内膜またはそれに類似した組織が卵管を逆流し、子宮外の腹腔内で増殖する疾患で、生殖期にある女性の6から10%が罹患していると推定される、極めて重大な婦人疾患の1つである。この発症機序については不明な点が多いが、腹腔内の免疫監視システムの異常が原因であることが多くの報告により明らかにされている。通常、マクロファージ、NK細胞などの免疫担当細胞が、腹腔内に流入した子宮内膜組織の排除を行っている。しかし、何らかの原因でこれらの免疫担当細胞の機能が低下すると子宮内膜組織が腹腔に生着し、成長すると考えられている。特に、NK活性の低下はその重症度と有意に相関していることが報告されている（非特許文献1）。このような知見は、腹腔中のNK細胞による異所性子宮内膜細胞の除去機能の低下が子宮内膜症の発症及び成長に関与するという、NK細胞説を示唆するものである。

[0003] 一方、子宮内膜症は疼痛を伴うことが多く、QOL（Quality of Life；生活の質）を著しく損なうものである。一般に月経期において疼痛を和らげるためには、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が用いられている。しかしながらNSAIDsは、シクロオキシゲナーゼを阻害してアラキドン酸から粘膜保護機能を有するプロスタグランジンの産生を阻害するという薬理学的性質から、侵食性病変や潰瘍などの胃腸障害を誘発することが知られている。さらに、ダナゾールやゴナドトロピン放出ホルモン

作用薬などを用いる子宮内膜症療法においては、ホルモン性の副作用も観察されている。

[0004] そのためにNK細胞活性化を促進する物質が様々な分野において探索されている。これまでにある程度効果があるとして知られているものの例としては、多糖（レンチナン、キチン、キトサン、マイタケD-フラクション、ニゲロオリゴ糖等）、菌体等がある。しかし、いずれも子宮内膜症についての検討は不十分であった。

[0005] 一方、IL-12はTh1細胞やNK細胞などを活性化する作用を有するサイトカインで、異所性の子宮内膜細胞の成長抑制効果が報告されている（非特許文献2）。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1: Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Vandeputte M, and Koninckx PR, The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis. Fertil. Steril., 58, 290-295 (1992).

非特許文献2: Somigliana E, Vignani P, Rossi G, Carinelli S, Vignali M, and Panina-Bordignon P. Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis. Hum. Reprod., 14, 2944-2950 (1999)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] しかし、上記NK細胞活性化促進の為の化合物や、さらにはNK細胞活性化のためのIL-12産生誘導を可能とする化合物などについては、未だ子宮内膜症の発症との関連性について十分な検討はなされていなかった。

そこで本発明は、NK活性の亢進に基づく子宮内膜症の予防及び又は改善剤の提供を目的とする。また本発明は、当該乳酸菌を含む子宮内膜症の予防及び又は改善用飲食品組成物の提供を目的とする。さらに本発明は、子宮内膜症を予防及び又は改善する方法の提供を目的とする。特に本発明は、経口摂取が可能で副作用がなく、高い安全性と疼痛効果を得ることが可能な子宮内膜症の予防及び又は改善剤等の提供を目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者等はプロバイオライクス乳酸菌によるIL-12誘導性について検討をこれまでも行ってきた。特に、IL-12の産生を促進しNK細胞の細胞傷害活性の増強作用を有する乳酸菌が、子宮内膜症に対して改善効果を示す可能性について種々検討を行った。

上記従来の問題点に鑑み本発明者らは鋭意研究を進めた。その結果、ある種の乳酸菌、特にLactobacillus属乳酸菌が、優れた子宮内膜症病変部の成長抑制効果を有することが認められ、本発明を完成するに至った。さらに、特にQOLを低下させる主要因である骨盤痛を訴える子宮内膜症罹患者にLactobacillus属乳酸菌を摂取させたところ、当該乳酸菌に子宮内膜症、特に月経痛及び月経困難症に対する改善効果が認められた。このように本発明者らは、乳酸菌が子宮内膜症罹患者におけるQOLの向上に有効であることを見だし、本発明を完成するに至った。

[0009] 即ち、本発明の一態様は、乳酸菌を含んでなる子宮内膜症の予防及び又は改善剤である。

[0010] 当該子宮内膜症の予防及び又は改善剤に含まれる乳酸菌は何ら限定されるものではないが、Lactobacillus属であることが好ましく、

さらには *Lactobacillus gasseri* であることが好ましく、特に *Lactobacillus gasseri* OLL2809 株であることが最も好ましい。

[0011] また本発明の別の一態様は、有効量の乳酸菌を含んでなる子宮内膜症の予防及び／又は改善用飲食品組成物である。

[0012] 当該子宮内膜症の予防及び／又は改善用飲食品組成物においても、乳酸菌は何ら限定されるものではないが、*Lactobacillus* 属であることが好ましく、さらには *Lactobacillus gasseri* であることが好ましく、特に *Lactobacillus gasseri* OLL2809 株であることが最も好ましい。

[0013] なお、前記飲食品組成物は発酵乳飲食品であることが好ましく、またヨーグルト、ヨーグルト飲料等のヨーグルト飲食品であることが好ましいがこれらに限定されない

[0014] また本発明のさらなる別の一態様は、有効量の乳酸菌を含む組成物を所望量投与することを特徴とする子宮内膜症の予防及び／又は改善方法である。

[0015] 当該子宮内膜症の予防及び／又は改善方法においても、乳酸菌は *Lactobacillus* 属であることが好ましく、さらには *Lactobacillus gasseri* であることが好ましく、特に *Lactobacillus gasseri* OLL2809 株であることが最も好ましい。

[0016] また前記子宮内膜症の予防及び／又は改善方法においては、前記投与量が少なくとも 2 mg/kg/day であることが好ましいがこれに限定されない

[0017] あるいは本発明は、次の〔1〕～〔19〕に関する。

〔1〕乳酸菌を含んでなる子宮内膜症の予防及び改善の両方又はいずれか一方のための薬剤。

〔2〕前記乳酸菌が *Lactobacillus* 属である〔1〕記載の薬剤。

〔3〕前記乳酸菌が *Lactobacillus gasseri* である〔

1) 記載の薬剤。

〔4〕前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri* OLL 2809株である〔1〕記載の薬剤。

〔5〕有効量の乳酸菌を含んでなる子宮内膜症の予防及び改善の両方又はいずれか一方のための飲食品組成物。

〔6〕前記乳酸菌が*Lactobacillus*属である〔5〕記載の飲食品組成物。

〔7〕前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri*である〔5〕記載の飲食品組成物。

〔8〕前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri* OLL 2809株である〔5〕記載の飲食品組成物。

〔9〕飲食品組成物が発酵乳飲食品であることを特徴とする〔8〕記載の飲食品組成物。

〔10〕発酵乳飲食品がヨーグルトであることを特徴とする〔9〕記載の飲食品組成物。

〔11〕有効量の乳酸菌を含む組成物を所望量投与することを特徴とする子宮内膜症の予防及び改善の両方又はいずれか一方のための方法。

〔12〕前記乳酸菌が*Lactobacillus*属である〔11〕記載の方法。

〔13〕前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri*である〔11〕記載の方法。

〔14〕前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri* OLL 2809株である〔11〕記載の方法。

〔15〕前記投与量が少なくとも2mg/kg/dayである〔11〕乃至〔14〕のいずれかに記載の方法。

〔16〕子宮内膜症の予防及び改善の両方又はいずれか一方に使用するための乳酸菌。

〔17〕前記乳酸菌が*Lactobacillus*属である〔16〕記載の

乳酸菌。

〔18〕前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri*である

〔16〕記載の乳酸菌。

〔19〕前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri* OLL2809株である〔16〕記載の乳酸菌。

[0018] あるいは本発明は、次の〔101〕～〔112〕に関する。

〔101〕乳酸菌を含んでなる子宮内膜症予防及び治療剤。

〔102〕前記乳酸菌が*Lactobacillus*属である〔101〕記載の子宮内膜症予防及び治療剤。

〔103〕前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri* OLL2809株である〔101〕記載の子宮内膜症予防及び治療剤。

〔104〕有効量の乳酸菌を含んでなる子宮内膜症予防及び治療用飲食品組成物。

〔105〕前記乳酸菌が*Lactobacillus*属である〔104〕記載の子宮内膜症予防治療組成物。

〔106〕前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri* OLL2809株である〔105〕記載の子宮内膜症予防及び治療用飲食品組成物。

〔107〕飲食品組成物が発酵乳飲食品であることを特徴とする〔106〕記載の子宮内膜症予防及び治療用飲食品組成物。

〔108〕発酵乳飲食品がヨーグルト、ヨーグルト飲料等のヨーグルト飲食品であることを特徴とする〔107〕記載の子宮内膜症予防及び治療用飲食品組成物。

〔109〕有効量の乳酸菌を含む組成物を所望量投与することを特徴とする子宮内膜症予防及び治療方法。

〔110〕前記乳酸菌が*Lactobacillus*属である〔109〕記載の子宮内膜症予防及び治療方法。

〔111〕前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri* O

LL2809株である〔109〕記載の子宮内膜症予防及び治療方法。

〔112〕前記投与量が少なくとも $2\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ である〔109〕乃至〔111〕のいずれかに記載の子宮内膜症予防及び治療方法。

発明の効果

[0019] 本発明により、ある種の乳酸菌、特に*Lactobacillus*属乳酸菌を含んでなる子宮内膜症の予防及び／又は改善剤が提供された。本発明の*Lactobacillus*属乳酸菌は、NK活性の亢進を特徴として自己の免疫力を高めることで、子宮内膜症、特に月経痛及び月経困難症に対して、これまでにない高い改善効果を示すことが明らかとなった。従って、*Lactobacillus*属乳酸菌をこれら疾病の予防及び／又は改善のために用いることが可能である。本発明の子宮内膜症の予防及び／又は改善剤は、子宮内膜症罹患者におけるQOLの向上に有効である。

[0020] また本発明の子宮内膜症の予防及び／又は改善剤は、経口摂取により簡便に摂取することが可能である。またホルモン剤等による予防や改善には副作用を伴う場合があるのに対し、本発明の場合はその心配がない。さらに食品として取り扱える程、安全性が高い。このように本発明の予防及び／又は改善剤は患者が摂取する障害も低く、生活に負担をかけずに子宮内膜症の予防及び／又は改善が可能となる。また、このような特性を備えるために、これを飲食品組成物とすることも容易であり、簡便摂取をさらに促進することができる。

[0021] また本発明の子宮内膜症の予防及び／又は改善剤は、他に類を見ない当該疾病特有の疼痛に対する軽減効果があるため、特に子宮内膜症罹患者におけるQOLの向上に有効である。

図面の簡単な説明

[0022] [図1]子宮内膜症モデルマウスに対してOLL2809等を投与した後の、子宮内膜症病変部の重量(図1(A))及び大きさ(図1(B))を比較するグラフである。a-c: 異符号間で有意差あり($P<0.05$)。

[図2]腹腔洗浄液中の腹腔細胞内に存在するIL-2(図2(A))及び

N c r 1 遺伝子（図2（B））の亢進を示すグラフである。a、b：異符号間で有意差あり（ $P < 0.05$ ）。

[図3]視覚的アナログスケールによる月経期の疼痛の推移を示すグラフである。
*、**：それぞれ、 $P < 0.05$ 、 0.01 。

[図4]視覚的アナログスケールによる月経期の疼痛について、摂取前後の変化量を示すグラフである。**： $P < 0.01$ 。

[図5]月経期における月経困難症スコアの推移を示すグラフである。*： $P < 0.05$ 。

[図6]月経時における月経困難症スコアについて、摂取前後の変化量を示すグラフである。（*）： $P < 0.1$ 。

発明を実施するための形態

[0023] 以下、本発明を詳細に説明するが、本発明は以下に述べる個々の形態には限定されない。

[0024] 本発明は、乳酸菌を含む子宮内膜症の予防及び／又は改善剤（以下「本発明の予防／改善剤」と称する）を提供する。本発明の予防／改善剤は以下のように表現することもできる。

- ・ 乳酸菌を含む子宮内膜症の予防及び／又は改善用医薬組成物
- ・ 乳酸菌を含む子宮内膜症の病変部の成長抑制剤
- ・ 乳酸菌を含む子宮内膜症の病変部の成長抑制用医薬組成物

[0025] 本明細書において「予防及び／又は改善」は、「予防及び改善の両方またはいずれか一方」と表現することもできる。従って本発明の「予防及び／又は改善」には、

- ・ 予防及び改善
- ・ 予防
- ・ 改善

が含まれる。

また本明細書において「改善」は「治療」と表現することもできる。

[0026] 本発明の予防／改善剤は、その活性成分として乳酸菌を含む。乳酸菌は、

高いIL-12産生誘導能を有する限り、種類を問わない。乳酸菌は現在までに、*Lactococcus*属、*Lactobacillus*属、*Leuconostoc*属、*Pediococcus*属、*Streptococcus*属、*Wissella*属、*Tetragenococcus*属、*Oenococcus*属、*Enterococcus*属、*Vagococcus*属、*Carnobacterium*属など、30を超える属に分類されている。本発明の予防／改善剤には、これらの乳酸菌を用いることができる。好ましくは*Lactobacillus*属乳酸菌、さらに好ましくは*Lactobacillus gasseri*、特に好ましくは*Lactobacillus gasseri* OLL2809株（受託番号：NITE BP-72）を挙げることができるがこれらに限定されない。また、種類の異なる2種以上の乳酸菌を組み合わせ用いてもよい。

[0027] 本発明者らは、*Lactobacillus gasseri* OLL2809株を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に寄託している。以下に、寄託を特定する内容を記載する。

（1）寄託機関名：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

（2）連絡先：〒292-0818 千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8
電話番号0438-20-5580

（3）受託番号：NITE BP-72

（4）識別のための表示：*Lactobacillus gasseri*
OLL2809

（5）原寄託日：平成17年（2005年）2月1日

（6）ブダペスト条約に基づく寄託への移管日：2006年1月18日

[0028] *Lactobacillus gasseri* OLL2809

株（受託番号：NITE BP-72）は、グラム陽性桿菌であり、*Lactobacilli* MRS Agar、Difco上でのコロニー形態は円形、淡黄色、扁平状である。生理学的特徴としては、ホモ乳酸発酵形式、

45℃での発育性、グルコース、マンノース、フルクトース、ガラクトース、シュクロース、セロビオース、ラクトース、トレハロースに対する発酵性を有する。

[0029] *Lactobacillus gasser* OLL2809（受託番号：NITE BP-72）を培養するための培地としては乳酸菌の培養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、フラクトース、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、ホエイ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。

[0030] 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。嫌気培養には炭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、菌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6.0～7.0に維持することが好ましいが、菌が生育する温度であれば他の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、菌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。

[0031] 本発明に使用可能なその他の*Lactobacillus gasser* iも、グラム陽性桿菌である点や、その他の生理学的特徴について、*Lactobacillus gasser* i OLL2809と同様の特徴を示す。このような*Lactobacillus gasser* iは、当業者であればヒト糞便等から生理学的特徴に基づいて分離することができる。培養も、*Lactobacillus gasser* i OLL2809について上述したのと同様の方法によって行うことが可能である。

[0032] 本発明の予防／改善剤は、乳酸菌をそのまま含んでもよく、または、乳酸

菌に何らかの処理を施した乳酸菌処理物として含んでもよい。例えば乳酸菌懸濁液、乳酸菌培養物（菌体、培養上清液（培地成分を含む））、乳酸菌発酵物（乳酸菌飲料、酸乳、ヨーグルト等）、濃縮物、ペースト状に加工したペースト化物、噴霧乾燥物、凍結乾燥物（噴霧乾燥物、凍結乾燥物、真空乾燥物、ドラム乾燥物から選ばれる少なくともひとつ）、真空乾燥物、ドラム乾燥物、媒体に分散させた液状物、希釈剤で希釈した希釈物、乾燥物をミルなどで破碎した破碎物などを処理物として用いることができる。また乳酸菌は生菌体、湿潤菌、乾燥菌等が適宜使用可能である。殺菌すなわち加熱殺菌処理、放射線殺菌処理、または破碎処理等を施した死菌体であってもよい。これらの処理工程は単独であっても複数を併用してもかまわない。

[0033] 本発明の予防／改善剤は、単独でヒトおよび動物における子宮内膜症の予防や改善に用いることができる。あるいは医薬品や食品に通常使用されうる他の成分と混合して経口投与することもできる。また、子宮内膜症の予防や改善効果が知られている他の化合物や微生物等と併用することもできる。

子宮内膜症の予防や治療効果は、例えば実施例に示すように、視覚アナログスケール（V A S）や月経困難症スコアによる主観的な評価によっても確認することができる。

[0034] 本発明の予防／改善剤の投与量は、投与経路、ヒトを含む投与対象動物の年齢、体重、症状など、種々の要因を考慮して、適宜設定することができる。本発明はこれに限定されないが、好ましくは、有効成分として少なくとも $2\text{ mg} / \text{kg} / \text{day}$ を投与するのが適当である。しかしながら、長期間に亘って予防及び／又は改善の目的で摂取する場合には、上記範囲よりも少量であってもよい。あるいは、本発明の予防／改善剤の有効成分は、食品としての安全性について問題がないので、上記範囲よりも多量に使用することもできる。

また本発明の予防／改善剤は、経口投与又は非経口投与（筋肉内、皮下、静脈内、坐薬、経皮、経胃管等）のいずれでも投与できる。

[0035] 本発明の予防／改善剤の投与形態としては、予防目的や改善目的、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。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。

[0036] 本発明において乳酸菌は、医薬品または飲食品いずれの形態でも利用することができる。例えば、医薬品として直接投与することにより、または特定保健用食品等の特別用途食品や栄養機能食品として直接摂取することにより、子宮内膜症の予防及び／又は改善をすることが期待される。すなわち本発明は、本発明の予防／改善剤を構成する乳酸菌を有効量含んでなる子宮内膜症の予防及び／又は改善用飲食品組成物を提供する。飲食品組成物の形態としては、調製粉乳や発酵乳飲食品などを挙げることができる。発酵乳飲食品としては、ヨーグルト、チーズなどが挙げられるがこれらに限定されない。

本発明の飲食品組成物は、ヨーグルトの様な発酵乳、飲料等を始めとして保健機能食品や病者用食品にも適用することができる。保健機能食品制度は、内外の動向、従来からの特定保健用食品制度との整合性を踏まえて、通常の食品のみならず錠剤、カプセル等の形状をした食品を対象として設けられたもので、特定保健用食品（個別許可型）と栄養機能食品（規格基準型）の2種類の類型からなる。本発明の予防／改善剤を構成する乳酸菌を含有する特定保健用食品等の特別用途食品や栄養機能食品として直接摂取することにより子宮内膜症に対する予防及び／または改善が可能となる。

[0037] 本発明の飲食品組成物は、具体的には、各種飲食品（牛乳、清涼飲料、発酵乳、ヨーグルト、チーズ、パン、ビスケット、クラッカー、ピッツァクラスト、調製粉乳、流動食、病者用食品、幼児用粉乳等食品、授乳婦用粉乳等食品、栄養食品等）に本発明の予防／改善剤を構成する乳酸菌を添加し、こ

れを摂取してもよい。本有効成分をそのまま使用し、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したがって使用できる。また、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、液状ないし懸濁状のいずれでもよい。

[0038] その他の成分についても特に限定されないが、本発明の予防／改善剤を構成する乳酸菌を含有する飲食品組成物には、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、フレーバー類等を主成分として使用することができる。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、ホエイ粉、ホエイタンパク質、ホエイタンパク質濃縮物、ホエイタンパク質分離物、 α -カゼイン、 β -カゼイン、 κ -カゼイン、 β -ラクトグロブリン、 α -ラクトアルブミン、ラクトフェリン、大豆タンパク質、鶏卵タンパク質、肉タンパク質等の動植物性タンパク質、これら加水分解物；バター、乳清ミネラル、クリーム、ホエイ、非タンパク態窒素、シアル酸、リン脂質、乳糖等の各種乳由来成分などが挙げられる。糖質としては糖類、加工澱粉（テキストリンのほか、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。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。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、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。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。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。

[0039] 本発明の予防／改善剤または飲食品組成物を構成する乳酸菌の量は、その目的、用途（薬剤、飲食品組成物）に応じて任意に定めることができる。本発明はこれに限定されないがその含量としては、全体量に対して通常、0.001～100%（w/w）、特に0.01～100%（w/w）が好ましい。

[0040] 乳酸菌を飲食品組成物や薬剤の製造に使用する場合、製造方法は当業者に周知の方法によって行うことができる。当業者であれば、乳酸菌またはその処理物を他の成分と混合する工程、成形工程、殺菌工程、発酵工程、焼成工程、乾燥工程、冷却工程、造粒工程、包装工程等を適宜組み合わせ、所望の食品や薬剤を作ることが可能である。

[0041] また乳酸菌を各種乳製品の製造に使用する場合も、当業者に周知の方法で所望の乳製品を製造できる。ヨーグルトの場合の一例を示せば、乳酸菌を用いてスターターを調製する工程、該スターターを前処理した牛乳に加えて培養する工程、冷却工程、フレーバーリング工程、充填工程等を経てヨーグルトを製造できる。チーズであれば、例えば、殺菌等の前処理をした牛乳に本発明の乳酸菌をスターターとして添加して乳酸発酵させる工程、レンネットを添加してチーズカードを生成する工程、カード切断工程、ホエイ排出工程、加塩工程、熟成工程などを経て製造可能である。あるいは、前記各種乳製品の製造において、特定の乳酸菌（例えば *Lactobacillus gasseri*）に代えて他の乳酸菌をスターターとして用い、製造工程中に当該特定の乳酸菌（例えば *Lactobacillus gasseri*）またはその処理物を添加してもよい。

[0042] また本発明は、乳酸菌を動物に経口投与する工程を含む、子宮内膜症の予防及び／又は改善方法に関する。乳酸菌が投与される対象としては哺乳動物が挙げられる。哺乳動物としてはヒト及びヒト以外の哺乳動物が挙げられ、好ましくはヒトやサルが挙げられ、より好ましくはヒトが挙げられる。

また本発明は、子宮内膜症の予防及び／又は改善に使用するための乳酸菌

に関する。あるいは本発明は子宮内膜症の予防及び／又は改善剤の製造における乳酸菌の使用に関する。また本発明は、子宮内膜症の予防及び／又は改善のための乳酸菌の使用に関する。また本発明は、乳酸菌と薬学的に許容される担体を配合する工程を含む、子宮内膜症の予防及び／又は改善剤の製造方法に関する。

乳酸菌としては、好ましくは *Lactobacillus* 属の乳酸菌、さらに好ましくは *Lactobacillus gasseri*、特に好ましくは *Lactobacillus gasseri* OLL2809 株が挙げられるがこれらに限定されない。

[0043] あるいは本発明は、乳酸菌を含む、子宮内膜症の病変部の成長抑制剤を提供する。また本発明は、乳酸菌を動物に投与する工程を含む子宮内膜症の病変部の成長を抑制する方法を提供する。さらに本発明は、子宮内膜症の病変部の成長の抑制に使用するための乳酸菌に関する。あるいは本発明は、子宮内膜症の病変部の成長抑制剤の製造における乳酸菌の使用に関する。あるいは本発明は、子宮内膜症の病変部の成長を抑制するための乳酸菌の使用に関する。あるいは本発明は、乳酸菌と薬学的に許容される担体を配合する工程を含む、子宮内膜症の病変部の成長抑制剤の製造方法に関する。

本発明の成長抑制剤は、経口投与に好適な担体を配合することができる。本発明の成長抑制剤は、子宮内膜症の病変部の成長の抑制を目的として、食品を兼ねて投与することができる。

子宮内膜症は主に、腹膜、卵巣や子宮、ダグラス窩、腸や直腸などの臓器の表面、卵巣の内部、子宮の筋肉層などの細胞に発生する。本発明の成長抑制剤により病変部の成長が抑制されたか否かは、例えば、当業者に周知の方法によりこれら病変部の面積や体積、重量を測定することにより判定することができる。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

[0044] 以下、本発明を実施例を挙げて説明するが、本発明はこれにより限定され

るものではない。なお、本明細書において％表示は明示しない場合には重量％を示す。

[0045] [実施例 1]

以下の方法により子宮内膜症モデルマウスを作成し、本発明の予防／改善剤の予防及び改善効果についての検討を行った。

[0046] [実験動物]

5 週齢時に卵巢摘出手術を施した、6 週齢の雌性 BALB/c マウス（日本エスエルシー（株））を使用した。マウスは CRF-1 飼料（オリエンタル酵母（株））を与え、群ごとに分けたケージ中で、室温 $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 15\%$ 、12 時間毎の明暗サイクルで管理した部屋で飼育した。食餌と水は自由摂取とした。

[0047] 子宮内膜症モデルマウスの作製は Somigliana et al.（非特許文献 2）の方法を改変した方法を用いた。

具体的には、下記に記述するドナーマウスの 1 対の子宮角を細かく刻み、0.6 ml のリン酸緩衝生理食塩水（PBS；pH 7.2）に懸濁して、レシピエントマウス 1 匹当たり 0.3 ml の子宮内膜懸濁液を 18 G の注射針で腹腔内に注入した（0 日目とする）。レシピエントマウスは 5 週齢時（移植日の 7 日前）に卵巢摘出手術を受けたものを使用し、7 日前、0、7、14 日目の計 4 回、ヒマシ油に溶解したエストロゲン（和光純薬工業（株）； $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）を大腿部に筋肉投与した。ドナーマウスは、レシピエントマウスと同様に、移植日の 7 日前に卵巢摘出とエストロゲン投与を行った。卵巢摘出とエストロゲンの投与は全マウスの性周期を発情期に合わせる為に実施した。

[0048] マウス IL-12 組換え体（和光純薬工業（株））は PBS に懸濁し、移植日の 2 日前から 2 日後までの計 5 日間連日、 $0.15 \mu\text{g}/0.4 \text{ ml}$ を腹腔に投与した。他の群には溶媒のみを同一条件で投与した。

[0049] *Lactobacillus gasseri* OLL2809 は、*Lactobacilli* MRS broth (Difco) で 2 回、賦活培

養（37℃、18時間）した。同培地に賦活化した菌体を1%接種し、37℃で18時間培養した。集菌後、生理食塩水で2回、滅菌蒸留水で1回洗浄した。75℃で60分間加熱して滅菌し、凍結乾燥した。凍結乾燥菌体は2mg/0.5mlの濃度で水に懸濁し、2mg/0.5ml/bodyの投与量で、移植日から解剖の前日（20日目）までの期間、胃ゾンデを用いて経胃管投与した。他の群には溶媒のみを同一条件で投与した。

[0050] 子宮内膜の移植から21日目にマウスを頸椎脱臼により安楽死させ腹腔洗浄液を回収した後に開腹した。ノギスを用いて子宮内膜病変部の大きさ（長径，短径）を測定した後、摘出して重量を測定した。病変部が嚢胞を形成している場合は、嚢胞液を吸引した後に実施した。

[0051] また、腹腔開腹前に1mlの1%FCS含有PBSを腹腔に注入し、0.5mlの腹腔洗浄液を回収して腹水中のサイトカイン濃度の測定に用いた。サイトカインの測定はBio-plexサイトカインアッセイキット（Bio-rad、Hercules、CA）を使用した。

[0052] 腹腔細胞は0.5mlの腹腔洗浄液回収後、さらに4mlの1%FCS含有PBSを腹腔に注入し、その3mlの洗浄液を回収した。サイトカイン測定用に採取した0.5mlの腹腔洗浄液中の細胞を遠心分離により回収し、併せて腹腔細胞とした。

[0053] 腹腔細胞からの全RNAはTrizol試薬（Invitrogen、Carlsbad、CA）を用いた。抽出した1μgの全RNAを鋳型に、PrimeScript RT reagent Kit（タカラバイオ（株））を用いてcDNAへの逆転写を行った。リアルタイムPCRはFastStart Universal SYBR Green Master試薬（Roche、Indianapolis、IN）を用いて、ABIプリズム7300（Applied Biosystems、Foster City、CA）で測定した。IL-2遺伝子のオリゴヌクレオチドプライマーはOverberg et al. を参考にした（Overberg L, Giulietti A, Valckx D, Decallion

ne B, Bouillon R, and Matbieu C. The use of real-time reverse transcriptase PCR for the quantification of cytokine gene expression. J. Biomol. Tech., 14, 33-43 (2003)). NCR1遺伝子はTaqManプローブ (Applied Biosystems) を用いて測定した。各遺伝子の発現量はグリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素の発現量で補正した。

[0054] 結果は平均値±標準誤差で示した。統計解析のパラメトリックデータは一元配置分散分析で多重検定を行い、有意な差が認められた場合にはFisherのPLSDテストで群間の有意差を解析した。ノンパラメトリックデータはSteel-Dwassの方法により多重比較を行った。P<0.05で有意と判断した。

[0055] Lactobacillus gasseri OLL2809の投与が子宮内膜症病変部に及ぼす影響

通常（無処置）群では子宮内膜症病変部は認められなかったが、対照群で1個体当たり2から7個の病変部が検出され、その重量と面積どちらにおいても通常群と比較して有意な高値を示した（図1）。Lactobacillus gasseri OLL2809の投与により対照群と比較してその重量と面積どちらも有意な低値を示し、病変部の成長抑制効果が認められた。また、その程度は陽性対照として設定したIL-12投与群と同程度であった。したがって、本発明の予防／改善剤を投与することで子宮内膜症に対する予防及び改善効果が証明できた。

[0056] 腹腔細胞の遺伝子発現解析

腹腔洗浄液中の測定した殆どのサイトカイン濃度は検出限界以下であり、腹腔細胞の細胞種の割合からもLactobacillus gasseri OLL2809の有意な投与効果は確認できなかった。そのため、腹腔細胞の遺伝子発現量を測定した。その結果、IL-2は通常群と比較して対

照群では有意な低値が認められた（図2（A））。これに対して、OLL2809群とIL-12投与群ではその発現量が回復しており、通常群と同程度の値を示した（図2（B））。IL-2遺伝子は主にTh1細胞が産生するサイトカインでB細胞やT細胞、NK細胞などの分化・増殖を促進し、ラットにおいては子宮内膜症を抑制することが明らかになっている（Velasco I, Quereda F, Bermejo R, Campos A, and Acien P. Intraperitoneal recombinant interleukin-2 activates leukocytes in rat endometriosis. J. Reprod. Immunol., 74, 124-132 (2006)、他）。IL-2遺伝子発現量はLactobacillus gasseri OLL2809の投与によって亢進しており、本発明の予防／改善剤の有効性が検証できた。

[0057] さらに、NK細胞の活性化マーカーの1つであるNCR1（Natural cytotoxicity triggering receptor 1）について、遺伝子発現量の有意な亢進が認められた。NCR1はヒトではLy94またはNKp46としても知られ、活性化したNK細胞表面に発現することが明らかになっている。遺伝子発現量の測定に際しては、各個体から採取した腹腔細胞の同数を用い、同濃度の全RNAから調製したcDNAを用いた。さらに、FACSによる腹腔細胞のポピュレーション解析ではNK細胞数に群間差は認められなかった。従って、NK活性自体としてはLactobacillus gasseri OLL2809投与による有意な亢進は認められなかったが、遺伝子レベルでの解析では個々の細胞の活性が亢進されていることが示唆された。

したがって、Lactobacillus gasseri OLL2809を含む本発明の予防／改善剤は子宮内膜病変の成長抑制効果を有することが明らかになった。

[0058] [実施例2]

以下の実施例2においては、本発明の予防／改善剤による子宮内膜症罹患患者における月経痛及び月経困難症に対する改善効果について検討を行った。

[0059] 子宮内膜症と診断され、以下の選択基準を満たし、且つ除外基準に抵触しない患者を被験者とした。子宮内膜症の診断基準は「6th Obstetrics and Gynecology, 2003 (published by People's Medical Publishing House)」に従った。即ち、下記の(1)から(5)までのうち1症状、且つ(6)または(7)のうちどちらかの身体的兆候が認められた場合に罹患していると判断した。

[0060] 症状：

- (1) 徐々に進行している続発性の月経困難症、
- (2) 非月経時の下腹部または骨盤痛、
- (3) 性交による不快感または疼痛、
- (4) 断続的な下痢、便秘、肛門のしづり、
- (5) 不妊。

身体的兆候：

- (6) 直腸子宮窩、子宮後壁下部の子宮仙骨靱帯の結節、
- (7) 子宮付属器周辺の嚢胞性で、固着した腫瘤。

選択基準：

- (1) 年齢が18歳から45歳までの患者、
- (2) 毎月月経があり、周期が 28 ± 3 日の患者。

除外基準：

- (1) 過去3ヶ月以内にホルモン療法を受けた患者、
- (2) 重篤な肝障害、腎障害、心筋梗塞または血液疾患の既往歴のある患者、
- (3) 悪性腫瘍のある患者またはその疑いのある患者、
- (4) CA-125が100IU/ml以上の患者、

- (5) 腹膜の切開部に子宮内膜病変を生じた患者、
- (6) 乳製品摂取後に下痢症状を起こす患者、
- (7) アレルギー疾患の改善を受けている患者、
- (8) 試験結果に影響を及ぼすと考えられる薬物（便秘改善薬や胃腸薬など）を摂取している患者、
- (9) 試験結果に影響を及ぼすと考えられる食品（乳酸菌を含む発酵乳や飲料など）を週に4日以上摂取している患者。

中止・脱落基準：

- (1) 自由意志により試験継続を辞退した被験者、
- (2) 途中で経過を追えなくなった被験者、
- (3) コンプライアンスを遵守しない被験者、
- (4) 重篤な合併症、または副作用を生じた被験者、
- (5) 治験錠剤の摂取量が指定した量の80%以下または120%以上の被験者。

[0061] 以上から、66人を子宮内膜症に罹患していると診断し被験者とした。このうち、62人が試験を終了し、最終的にプラセボ群は33人、アクティブ群は29人を解析対象とした。

[0062] 上記選択・除外基準を満たした被験者について、試験に直接関与しないコントローラーが無作為にプラセボ群とアクティブ群に割り付けた。

各被験者には順次、アクティブ群は本発明の *Lactobacillus gasseri* OLL2809 を含有する予防／改善剤のアクティブ錠を1日に2錠ずつ、プラセボ群はプラセボ錠を、12週間（3性周期）摂取させた。各被験者には1ヶ月毎に、試験開始前、摂取開始から1、2及び3ヶ月後において問診などによる経過観察と共に下記評価項目の記録を行った。

[0063] 以下の評価項目について各スコアを設定し評価することとした。

第一評価項目：月経期間中における視覚的アナログスケール（VAS）と月経困難症スコアによる主観的な疼痛の程度とした。

第二評価項目：月経時以外のV A Sと骨盤痛スコア合計とした。

それぞれのスコアを表1に示す。

[0064] [表1]

月経困難症スコア合計（月経困難症の程度スコアと鎮痛薬の使用スコアの合計）

	程度	内容	スコア
月経困難症の程度	なし	なし	0
	軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり。	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす。	2
	重度	1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない。	3
鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽度	直前（あるいは現在の）月経期間中に、鎮痛薬を1日使用した。	1
	中等度	直前（あるいは現在の）月経期間中に、鎮痛薬を2日使用した。	2
	重度	直前（あるいは現在の）月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した。	3

月経時以外の骨盤痛スコア合計（骨盤痛の程度スコアと鎮痛薬の使用スコアの合計）

	程度	内容	スコア
月経困難症の程度	なし	なし	0
	軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり。	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす。	2
	重度	1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない。	3
鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽度	1ヶ月前の月経以後、骨盤痛のため、月経時以外に鎮痛薬を1日使用した。	1
	中等度	1ヶ月前の月経以後、骨盤痛のため、月経時以外に鎮痛薬を2～6日使用した。	2
	重度	1ヶ月前の月経以後、骨盤痛のため、月経時以外に鎮痛薬を7日以上使用した。	3

[0065] 月経期間中及び月経時以外のV A Sは、左側を無痛、右側を過去に経験した最も酷い痛みとして、10cmの直線上で子宮内膜症による痛みの程度を評価した。

子宮内膜症の客観的評価項目として血清中のC A - 1 2 5を、摂取前及び摂取開始から3ヵ月後に測定した。

安全性評価項目として血液検査（赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン）及び血液生化学検査（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（A L T）、アスパラギンアミノトランスフェラーゼ（A S T）、乳酸脱水素酵素（L D H）、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（A L P）、血液尿素窒素（B U N）、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（H D L））を摂取前及び摂取開始から3ヵ月後に行った。

[0066] 被験物はL a c t o b a c i l l u s g a s s e r i O L L 2 8 0 9を含有する本発明の予防／改善剤としてのアクティブ錠（アクティブ錠剤、

明治乳業（株）製）とプラセボ錠剤とした。アクティブ錠剤は1錠250mgの錠剤に*Lactobacillus gasseri* OLL2809の培養濃縮液を75℃で60分間加熱処理し、凍結乾燥した粉末を50mg配合した。プラセボ錠剤には菌凍結乾燥粉末の代わりにデキストリンを配合した。

[0067] 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±標準誤差（SE）で示した。2群間の統計解析はStudentのt検定、またはMann-WhitneyのU検定で実施した。P<0.05で有意と判断した。

[0068] 摂取前に記録した被験者の背景因子を表2に示す。全項目において2群間で有意差は認められなかった。

[0069] [表2]

各群の摂取前背景因子

	プラセボ群	アクティブ群	有意差
被験者数	33	29	NS
年齢（歳）	32.5 ± 5.6	31.6 ± 4.9	NS
既婚 / 未婚	31 / 2	29 / 0	NS
初潮年齢（歳）	12.9 ± 1.2	12.9 ± 1.3	NS
平均月経日数（日）	5.3 ± 0.9	5.2 ± 0.7	NS
月経周期（日）	29.0 ± 1.3	28.9 ± 1.7	NS
月経痛（あり／なし）	33 / 0	29 / 0	NS
慢性骨盤痛（あり／なり）	30 / 3	27 / 2	NS
性交痛（あり／なり）	27 / 6	25 / 4	NS

NS: 有意差なし。

[0070] 以下に各具体的な評価項目について図面を参照して説明する。なお、図3及び図5のグラフにおいて●はプラセボ群（n=33）を、■はアクティブ群（n=29）を示す。

[0071] VASの推移の結果を図3に示す。摂取開始前にはプラセボ群で7.73±0.26、アクティブ群で7.51±0.22と2群間で有意な差は認め

られなかったが、被験物摂取後、プラセボ群とアクティブ群とで摂取開始から2ヵ月後、及び3ヵ月後に月経期中の疼痛に有意な差が認められた（それぞれ、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ ）。即ち、摂取開始から摂取3ヶ月後までのVASの変化量は、プラセボ群の -2.00 ± 0.29 と比較してアクティブ群では -3.28 ± 0.36 と有意な改善が認められた（ $P < 0.01$ 、図4）。以上の結果から、本発明の予防／改善剤（本実施例におけるアクティブ錠剤）は月経期の疼痛軽減に有効であることが明らかになった。

[0072] 月経時の月経困難症スコアの推移を図5に示す。摂取開始前にはプラセボ群で 3.45 ± 0.20 、アクティブ群で 3.14 ± 0.17 と、2群間で有意な差は認められなかったが、3ヵ月後にはプラセボと比較してアクティブ群で有意な低値を示した（ $P < 0.05$ ）。また、摂取開始から摂取3ヶ月後までの月経困難症スコアの変化量は、プラセボ群は -1.03 ± 0.16 であったのに対して、アクティブ群では -1.44 ± 0.17 と改善傾向を示した（ $P < 0.1$ 、図6）。すなわち、本発明の予防／改善剤（本実施例におけるアクティブ錠剤）は月経時の月経困難症スコアの改善に有効であることが明らかになった。

[0073] 摂取後において、血中の赤血球数、白血球数、血小板、ヘモグロビンについて有意な群間差は認められなかった。血糖値、総タンパク質、ALT、AST、LDH、総ビリルビン、γ-トランスペプチダーゼ、ALP、BUN、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、トリグリセリド、HDLについても各群において摂取前後で有意な差は認められなかった。したがって、本発明の予防／改善剤は副作用などの無い安全なものであることが判った。

[0074] 以上のように、*Lactobacillus gasseri* OLL2809は月経期における疼痛と子宮内膜症に由来する月経困難症を改善し、罹患者のQOLの改善に有効であることが明らかになった。また副作用が認められないことから子宮内膜症罹患者におけるQOLの改善に有用であり、安全性の高い予防／改善剤であると考えられる。

産業上の利用可能性

[0075] 以上のように、本発明のある種の乳酸菌、特に *Lactobacillus* 属乳酸菌を含んでなる子宮内膜症の予防及び／又は改善剤は、NK活性の亢進を特徴として自己の免疫力を高めることで、子宮内膜症、特に月経痛及び月経困難症に対して、これまでに知られていない高い改善効果を示す。従って本発明の予防／改善剤はこれらの疾患の予防や改善に有用である。また子宮内膜症罹患者におけるQOLの向上に有効である。

また本発明の予防／改善剤は経口摂取が可能であるため、簡便に摂取し、子宮内膜症を予防あるいは改善することができる。また副作用がないこと、安全性が高いこと、などから患者が摂取する障害も低く、生活に負担をかけずに子宮内膜症の予防や改善が可能となる。また、このような特性を備えるために、本発明の予防／改善剤を飲食品組成物とすることも容易である、飲食品組成物とすることにより、より簡便な摂取を促進することができる。また本発明の予防／改善剤は、子宮内膜症に特有の疼痛に対し、他に類を見ない軽減効果を有する。従って、特に子宮内膜症罹患者におけるQOLの向上に有効である。

請求の範囲

- [請求項1] 乳酸菌を含んでなる子宮内膜症の予防及び改善の両方又はいずれか一方のための薬剤。
- [請求項2] 前記乳酸菌が*Lactobacillus*属である請求項1記載の薬剤。
- [請求項3] 前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri*である請求項1記載の薬剤。
- [請求項4] 前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri* OLL 2809株である請求項1記載の薬剤。
- [請求項5] 有効量の乳酸菌を含んでなる子宮内膜症の予防及び改善の両方又はいずれか一方のための飲食品組成物。
- [請求項6] 前記乳酸菌が*Lactobacillus*属である請求項4記載の飲食品組成物。
- [請求項7] 前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri*である請求項4記載の飲食品組成物。
- [請求項8] 前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri* OLL 2809株である請求項4記載の飲食品組成物。
- [請求項9] 飲食品組成物が発酵乳飲食品であることを特徴とする請求項8記載の飲食品組成物。
- [請求項10] 発酵乳飲食品がヨーグルトであることを特徴とする請求項9記載の飲食品組成物。
- [請求項11] 有効量の乳酸菌を含む組成物を所望量投与することを特徴とする子宮内膜症の予防及び改善の両方又はいずれか一方のための方法。
- [請求項12] 前記乳酸菌が*Lactobacillus*属である請求項11記載の方法。
- [請求項13] 前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri*である請求項11記載の方法。
- [請求項14] 前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri* OLL

2809株である請求項11記載の方法。

- [請求項15] 前記投与量が少なくとも2mg/kg/dayである請求項11乃至14のいずれかに記載の方法。
- [請求項16] 子宮内膜症の予防及び改善の両方又はいずれか一方に使用するための乳酸菌。
- [請求項17] 前記乳酸菌が*Lactobacillus*属である請求項16記載の乳酸菌。
- [請求項18] 前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri*である請求項16記載の乳酸菌。
- [請求項19] 前記乳酸菌が*Lactobacillus gasseri* OLL 2809株である請求項16記載の乳酸菌。