

腸内細菌と脳腸相関 ～精神疾患との関連と、ビフィズス菌 *Bifidobacterium breve* MCC1274 による認知機能改善作用の可能性～

大野和也*・清水（肖）金忠

(森永乳業株式会社研究本部基礎研究所, 〒252-8583 神奈川県座間市東原 5-1-83)

Microbiota-Gut-Brain axis -Association with psychological disorders and the possibility of *Bifidobacterium breve* MCC1274 improving cognitive function-

Kazuya Ohno* and Jinzhong Xiao

(Innovative Research Institute, R&D Division, MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD. 1-83, 5-Chome, Higashihara, Zama-City, Kanagawa-Pref. 252-8583 Japan)

要 旨

脳腸相関という言葉が人口に膾炙して久しいが、近年特に、腸内細菌叢も含めた腸と脳の関係が注目されている。本稿ではまず、各種病態モデルや疫学調査から見てきた、腸内細菌が免疫系や代謝、迷走神経を介した作用により、様々な神経疾患の発症に関与することを示唆した最新の基礎研究を概説する。その後、神経疾患に罹患している患者の腸内細菌叢をメタアナリシスにより統合したエビデンスを紹介する。そして後半では、アルツハイマー病をはじめとする「認知機能の低下」という、健康寿命の延伸において避けられない課題に対する解決策の1つとして、ビフィズス菌 MCC1274 の可能性を紹介する。ビフィズス菌 MCC1274 がヒト臨床試験にて認知機能改善作用を示したこと、そして現時点で想定されるビフィズス菌 MCC1274 の作用機序に関して詳述する。

1. はじめに

少子高齢化が深刻な日本などの先進諸国において、運動や食生活など身近な日常習慣による健康寿命延伸の可能性が模索されている。特に、認知症をはじめとする神経変性疾患は加齢が主なリスク因子であり、一度発症すると現代の医学をもってしても対症療法しか手段はなく、根本的に進行を止め、完治できる治療法はほとんど開発されていない。特に

認知症の有病者数は2012年時点で462万人、2025年には700万人前後にも達すると推計され、高齢者の5人に1人が罹患すると予測されている¹⁾。その一方で近年、腸内細菌叢と健康との関連に注目が集まっており、さらには腸内細菌を含めた腸と脳の双方向的な機能連関を意味する“脳腸相関”が注目されている(図1)。プロバイオティクスやプレバイオティクスを利用して腸内環境を整えることにより、精神的ストレスやそれに起因する精神疾患、さらには認知症の発症リスクが低減できる可能性が報告されている。

* Tel: 046-252-3067, Fax: 046-252-3077
E-mail: kazuya-ono443@morinagamilk.co.jp

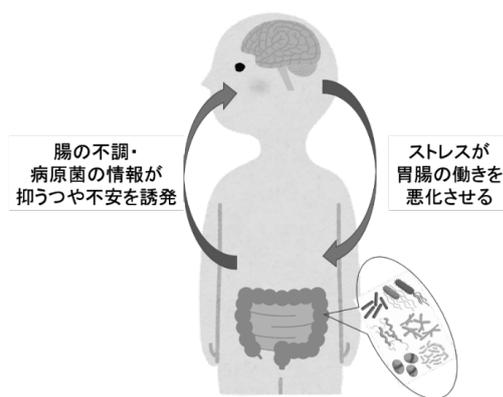


図1 腸内細菌-腸-脳相関のイメージ図

2. 腸内細菌-腸-脳相関

腸脳相関は、精神状態などの脳の状態と腸が関連しているのではないかと200年以上前に提唱された概念である。特に、腸内細菌が定着していない無菌マウスでは、海馬や前頭葉におけるBDNF (Brain derived neurotrophic factor) 量が低下し、ストレスに対して過敏に反応することで、多動などの不安様行動を示すことや²⁾、アルツハイマー病モデルの無菌マウスにおいて海馬でのアミロイドβの蓄積が減少すること³⁾などが報告されていた。さらに近年の腸内細菌叢研究の急速な発展により、さまざまな精神疾患の発症に腸内細菌が関与することが解明されつつある。本章ではまず、病態モデル動物などを用いた基礎研究での知見を紹介し、後半では各種精神疾患と腸内細菌叢との関連を調べた疫学研究を紹介する。

2-1. 腸内細菌の関与が示唆されている精神疾患

① 多発性硬化症

多発性硬化症は、有髄神経線維を構成する髄鞘(ミエリン鞘)に対する自己免疫疾患であり、知覚・感覚・運動障害をはじめとする神経伝達障害が憎悪と寛解を繰り返しながら進行する。多発性硬化症のモデル動物は、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)が知られており、ミエリンオリゴデンドロサイト糖たんぱく質(MOG)などの自己抗原ペプチドをマウスやラットに免疫することで中枢神経炎症を惹起させる(同時にアジュバントとし

て百日咳毒素を投与し、誘導された自己応答性免疫細胞を中枢神経系に作用させやすくすることも多い)。EAEモデルマウスに対して、アンピシリンを投与すると症状が抑制されること、腸内細菌叢依存的にMOG反応性T細胞が増殖することから、アンピシリン感受性の腸内細菌がEAE発症に寄与することが示唆された。さらに、当該研究ではその腸内細菌としてErysipelotrichaceae科の菌を同定し、Erysipelotrichaceae OTU0002がMOG特異的T細胞のTh17細胞への分化と炎症応答を誘導すること、*Lactobacillus reuteri*が産生するUvrAタンパク質がMOG交叉反応性を示すことを報告している⁴⁾。EAEと多発性硬化症では発症に関与する自己抗原が異なる可能性も考えられるが、ヒトにおいても同様に、腸内細菌を介した免疫応答異常が重要であることが示唆された。

② うつ病

うつ病は慢性的なストレスなどにより、憂鬱な精神状態・興味関心の消失・思考や行動範囲の抑制・睡眠障害・摂食障害などが長期間続く気分障害の一種である。発症メカニズムは未だ正確に解明されていないが、視床下部-下垂体-副腎系(HPA axis)が亢進し、ストレスに対するホルモン応答が異常であることが示唆されている。上述のように無菌マウスでは多動などの不安様行動を示すと共に、拘束ストレス負荷時の血中ACTH・コルチコステロン濃度が増加していた。さらに、*Bifidobacterium infantis*ノトバイオートマウスではストレス負荷時のホルモン応答が減少したが、*Bacteroides vulgatus*ノトバイオートマウスでは当該作用は確認できなかった²⁾。また、母子分離ストレスモデルにおいてもHPA axisの亢進ならびに、神経伝達物質の一種であるモノアミンが脳内で減少した一方で、*Bifidobacterium infantis*ノトバイオートラットではうつ病様行動の改善とモノアミンの増加が認められた^{5,6)}。このようにプロバイオティクスの投与によりストレス応答を正常化し、抗うつ作用を示すことが示唆されている。

③ パーキンソン病とアルツハイマー病

パーキンソン病は、中脳黒質のドーパミン作動性

ニューロンに α -シヌクレインが異常凝集したレビー小体が蓄積し、ニューロンが脱落することで、振戦や筋固縮などの運動障害が生じる神経変性疾患である。またレビー小体が脳皮質など脳全体に蓄積すると、レビー小体型認知症を発症し、認知機能の低下や幻視・パーキンソン病様の症状を呈する。パーキンソン病の発症メカニズムとして近年、Braak 仮説が広く知られており、 α -シヌクレインの異常凝集が嗅球や迷走神経背側核から起始し、青斑核を有する脳幹、そして脳皮質へと上行し伝播すると考えられている⁷⁾。さらに、 α -シヌクレインの異常伝播はプリオン様の性質を有すること、*E. coli* が産生する curli というタンパク質が α -シヌクレインの折りたたみ構造の異常を誘発することが報告されている⁸⁾。

一方でアルツハイマー病は、海馬や脳皮質にアミロイド β の異常凝集による老人斑が蓄積し、ニューロンの脱落・脳萎縮が生じ、認知機能の低下などが生じる神経変性疾患である。このアミロイド β の異常凝集も、脳内での蓄積が生じるより前に、腸上皮バリアの機能不全ならびに、付近の血管においてアミロイド β が蓄積することが報告されている⁹⁾。このように異常タンパク質の凝集による神経変性疾患においても腸内細菌が産生するタンパク質のプリオン様性質が関与することが示唆されている。

2-2. 精神疾患に関連する腸内細菌叢の疫学研究

上記に示した精神疾患と腸内細菌との関連は、ヒトでも同様の現象が生じているか、現時点では解明

されていないことが多い。その一方で、精神疾患を有する患者と健常者の腸内細菌叢を比較した疫学研究は世界中で実施されている。しかし菌叢解析の手法の違いや、国ごとの食生活・生活様式の違いなどによる腸内細菌叢のバラツキが研究結果の差異を生じさせる可能性が考えられたため、筆者らはメタアナリシスを実施している論文を調査した（検索データベースは PubMed, 検索日は 2022 年 12 月 26 日）。まず、菌叢の多様性指標である α 多様性は、統合失調症・うつ病・PTSD では有意な差は認められていないが、アルツハイマー病や双極性障害・不安障害・強迫性障害・神経性食欲不振症など多くの疾患で有意に減少していることが確認された（表 1）。一方で具体的な菌叢の変化に関するメタアナリシスは 2022 年末時点では少なく、アルツハイマー病患者で Proteobacteria が増加していること、パーキンソン病では Akkermansia が増加していることなどが報告されていた。さらに発達障害に属する ADHD では Blautia が増加していること、ASD では Bacteroidetes や Firmicutes, Proteobacteria などが増加していた（表 2）。

また、個別の臨床試験結果となってしまうが、多発性硬化症の患者では Akkermansia が増加しているという報告も多い。ある臨床研究では一方のみが多発性硬化症患者である一卵性双生児の腸内細菌叢を解析したところ、健常者と比べて Akkermansia が増加していた¹⁴⁾。またそれぞれ 71 人の健常者と多発性硬化症患者の菌叢比較においても Akkermansia の増加が認められた¹⁵⁾。一方で、アルツハイマー病に

表 1 腸内細菌叢の多様性と各種神経疾患との関連¹⁰⁻¹²⁾

疾患名	PMID	参考文献番号	採用論文数	α 多様性		
				Chao1	Shannon	Simpson
アルツハイマー病	35027502	10	11		↓	↓
統合失調症	34524405	11	16	-	-	-
うつ病	34524405	11	29	-	-	-
双極性障害	34524405	11	12	↓	-	-
不安障害	34524405	11	5	↓	-	-
強迫性障害	34524405	11	2	↓	↓	-
神経性食欲不振症	34524405	11	13	↓	-	-
PTSD	34524405	11	1	-	-	-
ADHD	35370947	12	8	-	↑	-

表2 神経疾患に関連する Phylum, Genus レベルでの腸内細菌変化^{7,10,12,13)}

疾患名		アルツハイマー病	パーキンソン病	ADHD	ASD
PMID		35027502	32557853	35370947	32192218
参考文献番号		10	7	12	13
採用論文数		11	5	8	18
Phylum	Actinobacteria	-	-	-	-
	Bacteroidetes	-	-	-	↑
	Cyanobacteria	-	-	-	-
	Firmicutes	-	-	-	↑
	Fusobacteria	-	-	-	-
	Proteobacteria	↑	-	-	↑
	Tenericutes	-	-	-	↑
	Verrucomicrobia	-	-	-	-
Genus	<i>Akkermansia</i>	-	↑	-	-
	<i>Alistipes</i>	-	-	-	-
	<i>Anaerostipes</i>	-	-	-	-
	<i>Anaerotruncus</i>	-	-	-	-
	<i>Bacteroides</i>	-	-	-	↑
	<i>Bifidobacterium</i>	-	-	-	↓
	<i>Blautia</i>	-	-	↑	-
	<i>Catabacter</i>	-	↑	-	-
	<i>Clostridium</i>	-	-	-	↑
	<i>Coprobacillus</i>	-	↑	-	-
	<i>Coprococcus</i>	-	-	-	↓
	<i>Dialister</i>	-	-	-	-
	<i>Dorea</i>	-	-	-	-
	<i>Escherichia Shigella</i>	-	-	-	-
	<i>Feacalibacterium</i>	-	↓	-	↑
	<i>Hungatella</i>	-	↑	-	-
	<i>Lachnospiraceae ND3007</i>	-	↓	-	-
	<i>Lachnospiraceae UCG-004</i>	-	↓	-	-
	<i>Odoribacter</i>	-	-	-	-
	<i>Parabacteroides</i>	-	-	-	↑
	<i>Phascolarctobacterium</i>	↑	-	-	↑
	<i>Prevotella</i>	-	-	-	-
	<i>Roseburia</i>	-	↓	-	-
<i>Ruminococcus</i>	-	-	-	-	
<i>Sutterella</i>	-	-	-	-	
<i>Veillonella</i>	-	-	-	-	

関する国内での疫学研究例として、国立長寿医療研究センターの Saji らが、認知症患者の腸内細菌叢は *Bacteroides* の占有率が低いこと¹⁶⁾ を報告している。さらに、我々が実施した軽度認知障害 (MCI) の方を対象にした臨床研究では、認知機能が低い方の特徴として *Bifidobacterium* の占有率が低いことを報告している¹⁷⁾。以上のように、各種精神疾患と腸内細菌叢との関連が解明されつつあり、今後ヒトにおける精神疾患の発症機序や病状の進行との関係が解明されることが望まれる。

3. ビフィズス菌 *B. breve* MCC1274 の認知機能改善作用

ビフィズス菌 (*Bifidobacterium*) は乳酸菌とともに、プロバイオティクスの代表格の1つとして長

年利用されている。ビフィズス菌は代謝産物として酢酸と乳酸を産生する偏性嫌気性菌であり、一般的に乳酸のみを産生する乳酸菌とは分類学的にも全く異なる菌である。ビフィズス菌の特徴的な代謝産物である酢酸は、腸管組織中の Claudin-1 や Occludin などのタイトジャンクション関連因子の発現を上昇させ、腸管バリア機能を高めることが報告されている¹⁸⁾。さらに、腸管上皮細胞の GPR43 (G-protein-coupled receptor 43) を介したシグナル伝達によって NLRP3 (Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain-containing 3) を活性化させ、IL-18 の産生を促進すること¹⁹⁾ や、GPR43 依存性樹状細胞を活性化させてレチノイン酸の産生を促し、B 細胞の IgA 産生を亢進すること²⁰⁾ で粘膜免疫の維持に貢献し

ている。

我々は脳腸相関に着目し、認知機能を維持・改善する可能性がある菌株の探索を行い、ビフィズス菌 *B. breve* MCC1274 (別名 *B. breve* A1) を見出した。*B. breve* MCC1274 はヒト乳児から分離された菌株で、腸管上皮様細胞の Claudin-4 の発現量を上昇させることで腸管バリア機能を増強させる作用²¹⁾ などが報告されている菌株である。

3-1. ビフィズス菌 MCC1274 の予備臨床試験

まず我々は、ヒトにおいて *B. breve* MCC1274 の摂取が認知機能の維持・改善作用を示すか検討するため、予備臨床試験を実施した。認知機能状態を簡便に評価できるミニメンタルステートテスト (MMSE) が 22~26 点の MCI の方を対象に、*B. breve* MCC1274 を 100 億個含有するカプセルを 1 日 2 個 (200 億個/日) 摂取させる前後比較試験を実施した。摂取開始前と開始後 8 週間、16 週間、24 週間の段階で MMSE を実施し認知機能を評価したところ、摂取開始 16 週間後から認知機能の有意な改善が認められた (図 2)²²⁾。

3-2. ビフィズス菌 MCC1274 の RCT 試験

そこで次に 50~80 歳のもの忘れが気になる方 120 名 (一部の方は循環器系疾患を有する) を対象に *B. breve* MCC1274 を 100 億個含有するカプセルまたはプラセボカプセルを 1 日 2 個、12 週間摂取させる RCT 試験を実施した。認知機能の評

価項目として、MMSE とアーバンス神経心理検査 (RBANS) を採用した。介入前後にこれら 2 つの神経心理検査を実施し、*B. breve* MCC1274 が認知機能に与える影響を評価した。治療企図解析 (ITT 解析) では *B. breve* MCC1274 摂取による認知機能改善作用が認められなかったが、元々認知機能が低下している RBANS スコアが 41 点未満の方を抽出したサブグループ解析では、*B. breve* MCC1274 摂取によって MMSE スコアの有意な改善ならびに、RBANS の即時記憶領域の改善が認められた (図 3)²³⁾。本試験より、*B. breve* MCC1274 摂取は認知機能が低下している方に対して有効であることが示唆された。

上記臨床試験を参考に、さらなるエビデンスを取得するため、MCI が疑われる方を対象とした RCT 試験を実施した。50~80 歳の方から、まず MMSE のスコアが 22 点以上の方をターゲットとして、認知症の疑いがある方を除外した。その上で RBANS の総合評価点が低めの方を抽出し、MCI が疑われる 80 名に対して、上記と同様の *B. breve* MCC1274 カプセルまたはプラセボカプセルを 1 日 2 個、16 週間摂取させた。認知機能の評価項目としてアーバンス神経心理検査 (RBANS) とあたまの健康チェック (JMCIS) を採用した。介入前後にこれら 2 つの神経心理検査を実施したところ、RBANS において即時記憶、視空間・構成、遅延記憶の 3 領域ならびに評価点合計が、あたまの健康チェックにおいても評価点合計が、*B. breve* MCC1274 摂取によって実測

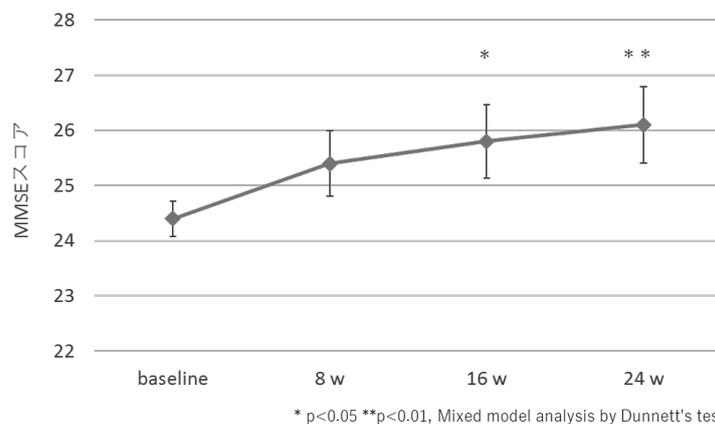
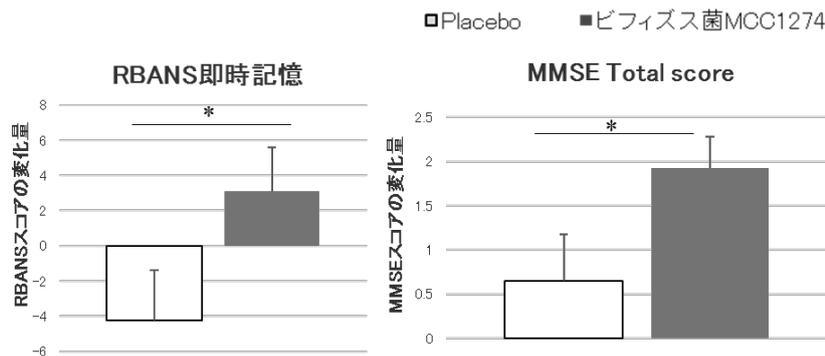
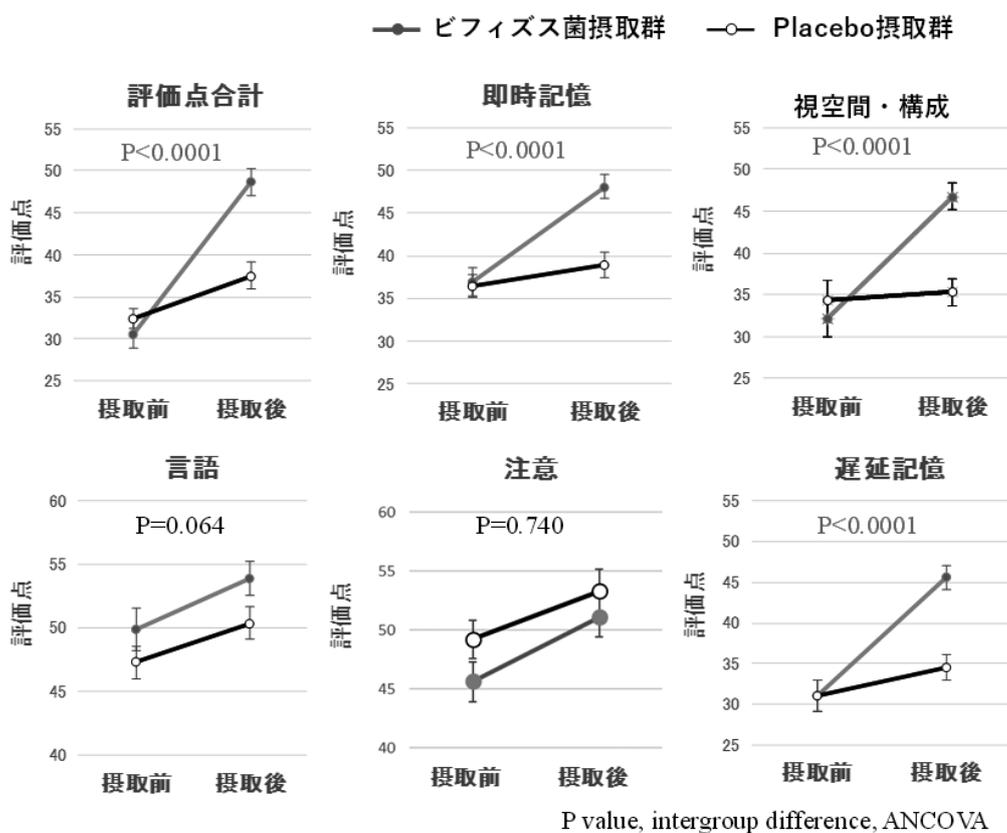


図 2 ビフィズス菌 MCC1274 摂取による MMSE スコアの前後比較²²⁾



* P<0.05, intergroup difference, Wilcoxon rank sum test

図3 ビフィズス菌 MCC1274 摂取による RBANS スコア 41 点未満の方における認知機能改善作用²³⁾



P value, intergroup difference, ANCOVA

図4 ビフィズス菌 MCC1274 摂取による MCI が疑われる方における認知機能改善作用 (RBANS 実測値の変動)²⁴⁾

値・変動値ともに有意に改善した (図4)²⁴⁾。

これらの研究により *B. breve* MCC1274 の摂取は、中高年の方の加齢に伴い低下する総合的な認知機能 (特に記憶力に関連する即時記憶や遅延記憶, 空間認識力に関連する視空間・構成) を維持・改善する可能性が示された。また、いずれの臨床試験においても *B. breve* MCC1274 の摂取による有害事象は認められなかったこと²²⁻²⁴⁾、ビフィズス菌は発酵乳を

含む乳製品に使用されてきた歴史があることから、安全上の懸念は少ないと考えられる。

4. ビフィズス菌 *B. breve* MCC1274 の認知機能改善作用のメカニズム考察

上述のように、様々な精神疾患と腸内細菌叢との関連や、プロバイオティクス・プレバイオティクスなどの介入の有効性が世界的に研究されているが、

どのようなメカニズムで中枢神経系に影響を及ぼすかを解明することが重要である。

まず我々は、ヒトにおける *B. breve* MCC1274 の作用機序を調べるため、順天堂大学消化器内科などに来院された MCI が認められる 65 歳以上の外来患者 115 名を対象としたプラセボ対照 RCT 試験を実施し、脳萎縮度ならびに腸内細菌叢を解析した。介入前後に脳の MRI 画像を取得し、VSRAD[®] により脳萎縮度を解析したところ、プラセボ群では全脳萎縮領域の割合（全体的な脳の萎縮割合を意味する）が 24 週間後に有意に増加していた一方で、*B. breve* MCC1274 摂取群では増加が認められなかった。また、介入前後の変動値に関しても 2 群間で有意な差が認められ、*B. breve* MCC1274 摂取による脳萎縮の進行抑制が認められた（図 5）。一方で、16S rRNA 解析による腸内細菌叢解析では、介入後の 2 群間の比較ならびに *B. breve* MCC1274 摂取群の前後比較いずれにおいても、菌叢の大きな変化は認められなかった。このことから、*B. breve* MCC1274 が有する認知機能改善作用は腸内細菌叢の変化を介したのではなく、菌自体が直接作用することが示唆された¹⁷⁾。

4-1. ビフィズス菌 *B. breve* MCC1274 が腸を介して脳へ作用する経路

脳と腸は物理的に離れているが、様々な経路を介して影響を与えあうことが解明されている。一般的に、①免疫系を介した作用、②循環系を介した作

用、③迷走神経などの求心性神経を介した作用の 3 つの経路が示唆されており²⁵⁾、*B. breve* MCC1274 の作用機序を解明する基礎研究も、この考え方に準じて取り組んでいる。

① 免疫系を介した作用

腸内細菌の菌体成分である LPS (Lipopolysaccharide) や EPS (Exopolysaccharide)、ペプチドグリカンが腸管免疫系を制御することは数多くの研究によって明らかにされている。特に EPS は腸管に存在する樹状細胞を活性化し、T 細胞非依存的に B 細胞を活性化することで IgA 産生を誘導すること²⁶⁾ や、マクロファージの活性化を抑制することで過剰なサイトカイン産生を低減させること²⁷⁾ などが知られている。ビフィズス菌は抗炎症作用を有しており²⁸⁾、アルツハイマー病モデルでの研究において、*B. breve* MCC1274 投与により、脳内の過剰な炎症が抑制されることが示唆されている^{29,30)}。そのため、腸管免疫系を介して全身の免疫応答が変化し、中枢神経系に作用した可能性が考えられる。

② 循環系を介した作用

腸内細菌は短鎖脂肪酸やアミノ酸代謝産物、ビタミンなど様々な生理活性物質を産生する。特にセロトニンやヒスタミン、ドーパミン、GABA (γ -aminobutyric acid) などの神経伝達物質も腸内細菌が産生することが知られており、セロトニンの 90% 以上は腸内細菌由来であると言われている。我々の研究では *B. breve* MCC1274 を含む一部のビフィズス菌がトリプトファンの代謝産物イン

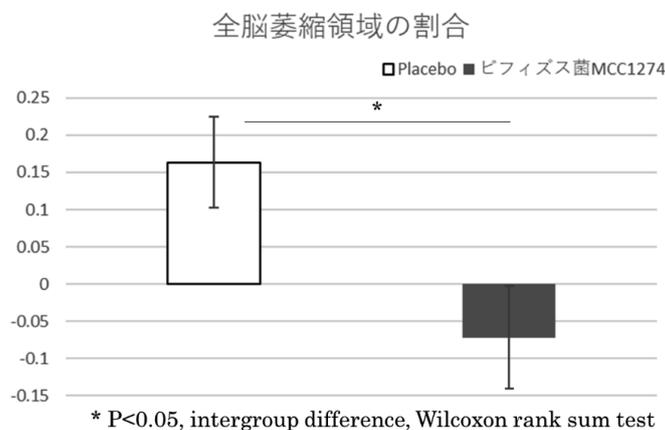


図 5 ビフィズス菌 MCC1274 摂取による脳萎縮抑制作用

ドール-3-乳酸 (ILA) を産生することを明らかにした³¹⁾。ILA は生体免疫ホメオスタシスの調整が示唆され³²⁾、さらに神経細胞 PC12 を用いた研究では ILA が AhR (Aryl hydrocarbon receptor) リガンド様働きを介して神経細胞の伸長を促進する作用が確認された³³⁾。さらに、*B. breve* MCC1274 の特徴の 1 つとして高い β -glucosidase 活性を有することが報告されている³⁴⁾。 β -glucosidase は食事成分中の配糖体を切断する酵素として知られ、大豆イソフラボンであるダイジンやゲニステインを、アグリコンであるダイゼインやゲニステインへと変換し、体内への吸収効率を高める作用を持つ。アグリコン型イソフラボンは、エストロゲンと構造上類似しており、エストロゲン様作用や高い抗酸化作用を有する。このような多様な代謝産物が血中を介して全身へ拡散し、血液脳関門 (BBB) を通過して脳に作用する可能性が考えられる。

③ 迷走神経などの求心性神経を介した作用

腸管神経系は「第二の脳」と称されるほど多様な神経細胞を有しており、その中でも求心性迷走神経は、腸管の状態をセンシングして中枢神経系へと情報を伝達する。近年、腸管の内分泌細胞と求心性迷走神経がシナプスを形成する Neuropod cell が発見され、腸内分泌細胞が産生するペプチドホルモンやグルタミン酸などの神経伝達物質が迷走神経を発火させ、脳機能を変化させることが報告されている³⁵⁾。また、ASD モデルマウスに対する社会性行動の改善作用が確認されている *L. reuteri* は、迷走神経を切除した場合、有効性が失われること³⁶⁾も報告されている。さらに、*L. rhamnosus* JB-1 はストレス誘導時の不安様行動の低下や、海馬における GABAA 受容体の発現を調節するが、迷走神経を切除することで有効性が失われる³⁷⁾。このように腸内細菌が腸管の求心性神経を刺激することで脳内の遺伝子発現や脳機能に影響を与えることが近年報告されており、*B. breve* MCC1274 も同様の作用を持つ可能性が考えられる。

4-3. ビフィズス菌 *B. breve* MCC1274 が脳へ与える影響

上述のような経路を介して *B. breve* MCC1274 が腸から脳へ作用することが示唆されている一方で、本プロバイオティクスを摂取した際の脳内への作用も様々な病態モデルを用いた基礎研究により明らかになっている。今回は特に①アミロイド β 産生抑制作用、②抗炎症作用、③シナプス関連タンパク質の発現亢進作用に関して解説する。

① アミロイド β 産生抑制作用

アミロイド β はアルツハイマー病の病態の特徴である老人斑の形成に関与することが知られており、前駆体の Amyloid Precursor Protein (APP) が β -secretase と γ -secretase の 2 種類のプロテアーゼによって切断されることで産生される。*B. breve* MCC1274 は切断酵素の発現量を変化させることで、アミロイド β (特に毒性の高いアミロイド β_{42}) の産生・蓄積を抑制することが報告されている³⁰⁾。

② 抗炎症作用

中枢神経系は BBB が存在するため、末梢の免疫系とは隔離されていると考えられており、ミクログリアが脳内の免疫系担当細胞である。アルツハイマー病などの神経変性疾患では、ミクログリアが異常タンパク質を感知することで、活性化し貪食する。しかし症状が進行し、慢性的な炎症状態に陥ると、ミクログリアが産生する炎症性サイトカインが神経細胞に対して毒性を発揮する。そこで、*B. breve* MCC1274 を投与し、活性化ミクログリアを Iba1 による免疫染色法で定量したところ、対照群と比較して有意に活性化ミクログリアが減少しており、ビフィズス菌摂取による抗炎症作用が確認された³⁰⁾。

③ シナプス関連タンパク質の発現亢進作用

神経細胞はシナプスを介して情報をやり取りしており、シナプス前終末の膜小胞に含まれる神経伝達物質の量や、シナプス後膜に存在する受容体の増減が、記憶学習過程において重要であると考えられている。*B. breve* MCC1274 を投与すると、シナプス前終末からの神経伝達物質の放出に関わるシ

ナプトタグミンなどの発現量が増加することが確認されている³⁰⁾。一方でMPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 投与により作製したパーキンソン病モデルでは、シナプス後膜の受容体の足場タンパク質である PostSynaptic Density protein 95 (PSD-95) の存在量が増加すること、シナプス密度が増加することが報告されている³⁸⁾。

上記のように様々な作用機序が示唆されているが(図6)、*B. breve* MCC1274 の関与成分など未解明な点は多く残っている。これまでの基礎研究から、*B. breve* MCC1274 の生菌体の投与が最も高い活性を示すが、本菌株の代謝産物である酢酸や菌体破砕成分を投与しても部分的な活性が認められており、*B. breve* MCC1274 の代謝産物や菌体成分が総合的に関与していると考えられる。今後、遺伝子レベルでの変化や代謝産物への影響を含めて今後さらなる研究が必要である。

5. おわりに

2023年初め、アルツハイマー病の治療薬としてレカネマブが米国FDAにて承認され、ますます認知症の根本的な治療薬・予防法に対する関心が高まっている。認知症で認められる認知機能障害は疾

患によって異なるが、機能低下はゆっくりと進行するため、症状に応じて軽度・中度・重度認知症と診断される。レカネマブはMCIまたは軽度認知症の方に対して有効とされているが、症状の進行を完全に止めるものではなく、中度・重度認知症に対する効果は未確認である。MCIから認知症への進行は、何の対策も行われないと年間10%程度が認知症に移行するとされている(コンバート率)。一方で、14~44%がMCIから健常へと回復する(リバート率)³⁹⁾とされているため、MCIから認知症への移行を遅らせる二次予防、三次予防策が非常に重要であり、運動療法や薬剤の開発などが精力的に取り組まれている。本稿で紹介したビフィズス菌*B. breve* MCC1274 は、副作用も少なく、サプリメントや乳製品など容易に継続可能なアプリケーションに応用できる。さらに、DHAやEPA、イチョウ葉エキス、MCT(中鎖脂肪酸)など認知機能改善作用が報告されている他の機能性素材と組合せた食品にも応用できるとも考えられる。今後、ビフィズス菌*B. breve* MCC1274 のさらなるエビデンスの蓄積が必要であるが、その摂取によって一人でも多くの人の認知機能の維持と改善に貢献出来ればと考えている。

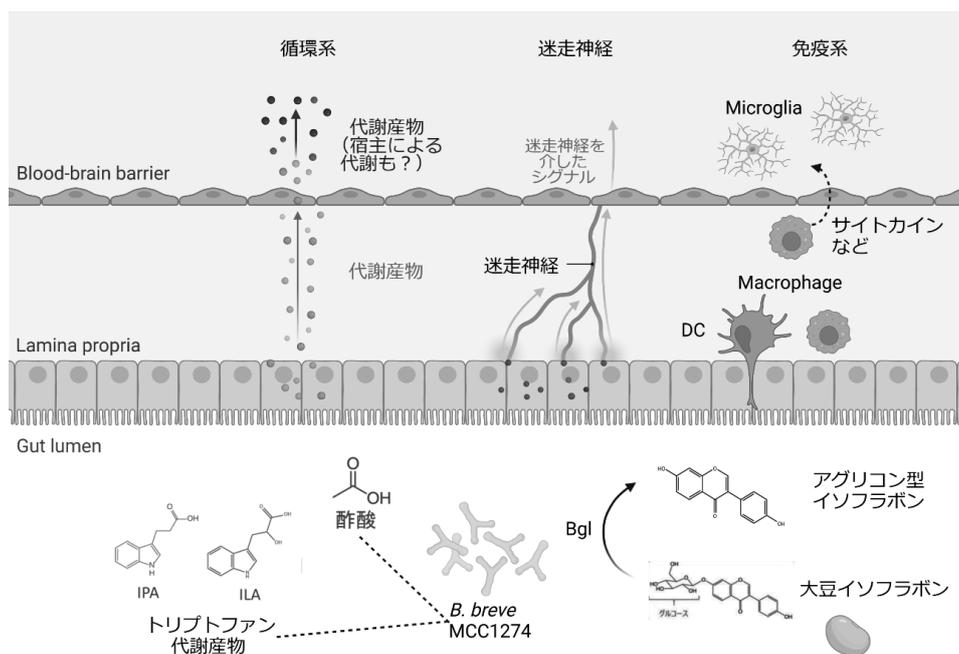


図6 ビフィズス菌 MCC1274 の想定される作用機序

参 考 文 献

- 1) 厚生労働省, 認知症施策推進総合戦略 (新オレンジプラン), (2015)
- 2) 須藤信行, 脳の機能に關与する腸内フローラと「脳腸相関」, 2-7 (2017)
- 3) Vogt, N. M., et al., *Sci. Rep*, **7**, 1-11 (2017)
- 4) Miyauchi, E. et al., *Nature*, **585**, 102-106 (2020)
- 5) Desbonnet, L., et al., *J. Psychiatr. Res.*, **43**, 164-174 (2008)
- 6) Desbonnet, L. et al., *Neuroscience*, **170**, 1179-1188 (2010)
- 7) Nishiwaki, H. et al., *Mov. Disord.*, **35**, 1626-1635 (2020)
- 8) Cassandra, W. *Nat. springer*, **590**, 5 (2021)
- 9) Honarpisheh, P. et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, (2020)
- 10) Hung, C. C. et al., *Aging (Albany. NY)*, **14**, 477-496 (2022)
- 11) Nikolova, V. L. et al., *JAMA Psychiatry*, **78**, 1343-1354 (2021)
- 12) Wang, N., Gao, X., Zhang, Z. & Yang, L. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **13**, (2022)
- 13) Ho, L. K. H. et al., *Gut Pathog*, **12**, 1-21 (2020)
- 14) Berer, K. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **114**, 10719-10724 (2017)
- 15) Cekanaviciute, E. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **114**, 10713-10718 (2017)
- 16) Saji, N. et al., *Nutrition*, **94**, (2022)
- 17) Asaoka, D. et al., *J. Alzheimer's Dis.*, **88**, 75-95 (2022)
- 18) Wang, H. et al., *Br. J. Nutr.*, **109**, 1990-1998 (2013)
- 19) Macia, L. et al., *Nat. Commun.*, **6**, (2015)
- 20) Wu, W. et al., *Mucosal Immunol.*, **10**, 946-956 (2017)
- 21) Kurose, Y. et al., *Benef. Microbes*, **10**, 89-100 (2019)
- 22) Kobayashi, Y. et al., *J. Prev. Alzheimer's Dis.*, **3**, (2018)
- 23) Kobayashi, Y., Kuhara, T., Oki, M. & Xiao, J. Z. *Benef. Microbes*, **10**, 511-520 (2019)
- 24) Xiao, J. et al., *J. Alzheimer's Dis.*, **77**, 139-147 (2020)
- 25) Sampson, T. R. & Mazmanian, S. K. *Cell Host Microbe*, **17**, 565-76 (2015)
- 26) Medrano, M., Racedo, S. M., Rolny, I. S., Abraham, A. G. & Pérez, P. F. *J. Agric. Food Chem.*, **59**, 5299-5304 (2011)
- 27) Yasuda, E., Serata, M. & Sako, T. *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 4746-4755 (2008)
- 28) Tomosada, Y. et al., *PLoS One*, **8**, (2013)
- 29) Kobayashi, Y. et al., *Sci. Rep*, **7**, 13510 (2017)
- 30) Abdelhamid, M., Zhou, C., Jung, C.-G. & Michikawa, M. *Nutrients*, **14**, 2543 (2022)
- 31) Sakurai, T., Odamaki, T. & Xiao, J. Z., *Microorganisms*, **7**, (2019)
- 32) Roager, H. M. & Licht, T. R. *Nat. Commun.*, **9**, 1-10 (2018)
- 33) Wong, C. B., Tanaka, A., Kuhara, T. & Xiao, J. Z. *Microorganisms*, **8**, (2020)
- 34) Yao, R. et al. *Benef. Microbes*, **10**, 521-531 (2019)
- 35) Reinshagen, M. Z. *Gastroenterol*, **57**, 335 (2019)
- 36) Sgritta, M. et al., *Neuron*, **101**, 246-259.e6 (2019)
- 37) Bravo, J. A. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **108**, 16050-5 (2011)
- 38) Ishii, T., Furuoka, H., Kaya, M. & Kuhara, T. **167**, 9(2) (2021)
- 39) Manly, J. J. et al. *Ann. Neurol.*, **63**, 494-506 (2008)