



認知機能改善作用を有するビフィズス菌MCC1274の開発と事業化

森永乳業株式会社

1. はじめに

少子高齢化が深刻な日本をはじめとする先進諸国において、加齢に伴う認知機能の低下は大きな社会問題である。有効な治療法の開発が望まれる一方で、食事や生活習慣の改善による予防や進行抑制に期待が寄せられている。さらに近年、腸内細菌叢と健康との関連性に注目が集まっており、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。そこで我々は、保有する菌株ライブラリーの中から認知機能改善作用を有するビフィズス菌 (*Bifidobacterium breve*) MCC1274 を見出し、臨床試験の結果に基づいて機能性表示食品「メモリービフィズス 記憶対策ヨーグルト・サプリ」などを展開した。

2. ビフィズス菌MCC1274による認知機能改善作用の発見

ビフィズス菌 (*Bifidobacterium*) は乳酸菌とともに、ヒトに有益な生理作用をもたらす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の発現を誘導することで腸管バリア機能を増強させる作用などが報告されている¹⁾。まずアルツハイマー病モデルを用いて、ビフィズス菌MCC1274 (別名*B. breve* A1) を経口摂取させたところ、空間認識力及び学習・記憶能力に対して強い改善作用を有することを見出した²⁾。次に予備臨床試験として、軽度認知障害の方を対象にビフィズス菌MCC1274を摂取していただき、摂取開始前と開始後8週間、16週間、24週間の時点で、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) を実施した。その結果、摂取開始後16週間、24週間の時点でMMSEスコアの有意な改善が認められ、本菌株の有用性が示唆された³⁾。

また我々は、50~79歳の軽度認知障害が疑われる方80名を対象としたRCT試験を実施した。ビフィズス菌MCC1274カプセル (MCC1274を100億個含有) またはプラセボカプセルを1日2個、16週間摂取させ、認知機能の評価項目としてアバンス神経心理検査 (RBANS) を介入前後に実施した。その結果、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、ビフィズス菌MCC1274摂取によって実測値・変動値ともに有意に改善した (図1)⁴⁾。

3. ビフィズス菌MCC1274を含有した商品開発および事業化

上記の生理機能が確認されたことから、我々はビフィズス菌MCC1274の社会実装に向けた商品開発に取り組んだ。サプリメントだけでなく、幅広い世代に喫食されるヨーグルトでの商品化に取り組んだが、ヒトのビフィズス菌は酸や酸素に弱く、生きた状態のままヨーグルトに配合することは非常に困難である。当社では、既にヒトのビフィズス菌を含むヨーグルトを発売しており、様々なビフィズス菌生残性向上技術を有してい

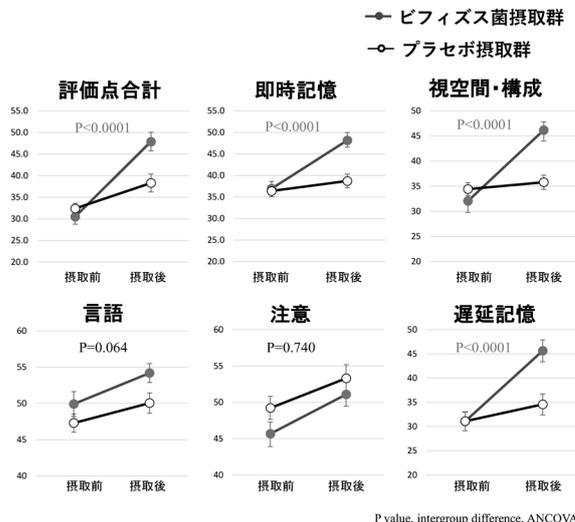


図1. ビフィズス菌MCC1274摂取による軽度認知障害が疑われる方における認知機能改善作用 (RBANS実測値の変動)



図2. ビフィズス菌MCC1274を活用した機能性表示食品

る^{5,6)}。しかし、認知機能改善作用が確認された試験と同量以上のビフィズス菌MCC1274をヨーグルトとして提供するためには、従来のヨーグルトよりもビフィズス菌の生残性を向上させる必要があった。そのため、更なる技術開発を行い、ビフィズス菌の生残性を向上させる要素 (原料・組成・製造方法など) を新たに見出すことで、1食当たり200億個のビフィズス菌をヨーグルトに含有させる独自技術を開発し、ヨーグルトでも商品化に至った (図2)。

4. ビフィズス菌MCC1274の作用機序解明

本技術の信頼度確立や、将来性を見極めるため、作用機序の解明にも注力している。これまで、ビフィズス菌MCC1274を摂取した際の脳内での作用と、どのように消化管から中枢神経系へとシグナルを伝えるのかという2つの観点から研究を進めている。

消化管から脳へとシグナルを伝達させる機序としては、①「循環系を介した代謝産物による作用」、②「免疫系を介した作用」、

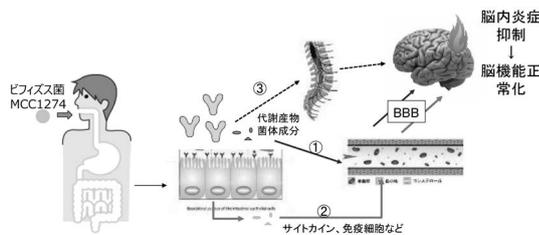


図3. ビフィズス菌 MCC1274 の作用機序

③「迷走神経などの求心性神経を介した作用」の3つのメカニズムを想定している(図3)。特に酢酸などの短鎖脂肪酸、インドール乳酸などのトリプトファン代謝産物、大豆イソフラボン類が腸管から吸収され、循環系をめぐり、血液脳関門を通過して脳内で作用を発揮することが示唆されている。大豆イソフラボンは食事成分中には配糖体型として存在しているが、腸内細菌がもつβグルコシダーゼによってアグリコン型へと代謝されると体内に吸収されやすくなるという特徴がある。ビフィズス菌 MCC1274 の特徴の1つとして高いβグルコシダーゼ活性を示すことが報告されているため、大豆イソフラボンによる抗酸化作用やエストロゲン様作用の関与が示唆されている⁷⁾。また、これまでに本菌株の菌体破砕成分でも部分的活性が認められており、ビフィズス菌 MCC1274 の代謝産物や菌体成分が総合的にその作用に関与していると考えられる(図3)。

5. 終わりに

加齢に伴う認知機能の低下は、健康寿命の延伸という観点において大きな脅威となりうるが、20年以上かけてゆっくりと進行するため、適切な時期から対策を行うことが重要だと考えられている。ビフィズス菌 MCC1274 は様々な作用機序により、脳内の慢性的な炎症を減弱させることで記憶力や空間認識力を改善する。本技術はサプリメントや乳製品など容易に継続可能な食品に応用されており、既に上市している。今後は国内だけでなく海外展開も視野に入れて、より多くの方の健康寿命延伸に貢献していきたい。

(引用文献)

- 1) Kurose Y, Minami J, Sen A, Iwabuchi N, Abe F, Xiao J, et al. Bioactive factors secreted by *Bifidobacterium breve* B-3 enhance barrier function in human intestinal Caco-2 cells. *Benef Microbes* [Internet]. 2019 Feb 8; 10(1): 89–100.
- 2) Kobayashi Y, Sugahara H, Shimada K, Mitsuyama E, Kuhara T, Yasuoka A, et al. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease Supplemental Information. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 13510.
- 3) Kobayashi Y, Kinoshita T, Matsumoto A, Yoshino K, Saito I, Xiao JZ. *Bifidobacterium breve* A1 Supplementation Improved Cognitive Decline in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: An Open-Label, Single-Arm Study. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2019; 6(1): 70–75.
- 4) Xiao J, Katsumata N, Bernier F, Ohno K, Yamauchi Y, Odamaki T, et al. Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Functions of Older Adults with Suspected Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Alzheimer's Dis*. 2020; 77(1): 139–147.
- 5) Yonezawa S, Xiao JZ, Odamaki T, Ishida T, Miyaji K, Yamada A, et al. Improved growth of bifidobacteria by cocultivation with *Lactococcus lactis* subspecies lactis. *J Dairy Sci*. 2010; 93(5): 1815–1823.
- 6) Odamaki T, Xiao JZ, Yonezawa S, Yaeshima T, Iwatsuki K. Improved viability of bifidobacteria in fermented milk by cocultivation with *Lactococcus lactis* subspecies lactis. *J Dairy Sci*. 2011; 94(3): 1112–121.
- 7) Yao R, Wong CB, Nakamura K, Mitsuyama E, Tanaka A, Kuhara T, et al. *Bifidobacterium breve* MCC1274 with glycosidic activity enhances in vivo isoflavone bioavailability. *Benef Microbes*. 2019; 10(5): 521–531.

謝辞 本賞にご推薦いただきました東京大学名誉教授清水誠先生に深く感謝申し上げます。また、ヒト臨床試験や作用機序解明にご協力いただきました共同研究者の皆様にも深く感謝いたします。本研究成果は森永乳業株式会社の多くの関係者の尽力により得られたものです。関係者の皆様に感謝いたします。