

メンタルヘルスのための善玉菌 PsychobioticsのパイオニアCerebiome®

ラレマンド・ヘルスソリューションズ おしだ きょういち 押田 恭一

はじめに

脳と腸は互いに情報を交換し合い、双方向で作用する機構が備わっている。ストレスや感情の変化が腸の運動性や腸内フローラに影響を与え、逆に、食事内容、腸内フローラとその代謝物、および腸の状態が脳の機能や精神状態に影響を与える。腸から脳への情報伝達のルートや媒体として、腸管神経、迷走神経、免疫細胞、腸内細菌が関与している。そして、腸内フローラは、腸の疾病だけでなく、うつ病などの精神疾患や、パーキンソン病、アルツハイマー病などの中枢神経系疾患の発症や予防に関係することが理解されてきている¹⁾。

2013年にDinanらは、プレバイオティクスやプロバイオティクスという概念に、中枢神経に作用する生きた善玉菌としてPsychobiotics(サイコバイオティクス)を新たに提唱した²⁾。サイコバイオティクスは、プロバイオティクス的一种として、脳-腸相関に作用するγ-アミノ酪酸(GABA)やセロトニンなどの神経伝達物質を産生し、中枢神経に送達することができる。これまで、サイコバイオティクスは過敏性腸症候群の患者を対象とした医学の分野で広く研究されてきたが³⁾、最近では、うつ病や慢性疲労症候群の症状緩和にも有効であるというエビデンスも出てきている^{4~12)}。このような効果は、ある種のサイコバイオティクスによる抗炎症作用や、スト

レス応答を制御している視床下部、下垂体、副腎軸の活性を低下させる働きに関連していることが示唆されている¹³⁾。本稿では、サイコバイオティクスのパイオニアであるラレマンド・ヘルスソリューションズ社の長年の研究に裏付けられたCerebiome®について述べる。

1. Cerebiome®とは？

ラレマンド・ヘルスソリューションズ社は、サイコバイオティクスの概念を最初に取り入れて研究を開始し、これまでに精神症状を改善する作用機序を解明するための基礎研究や臨床試験の結果を数多く報告し、他の科学雑誌にも多数引用されている。Cerebiome®は、1日の摂取量として*Lactobacillus helveticus* Rosell®-52と*Bifidobacterium longum* Rosell®-175を合計で30億CFU摂取する処方設計のサイコバイオティクスである。

2. 健常者の精神的なストレスが原因の 消化器症状に対する効果

Diopら(2008年)¹²⁾は、18~60歳の不安、神経過敏、睡眠障害、胃腸障害のうち2つ以上の症状を有する健常者に対して3週間のCerebiome®摂取のDouble-blind,

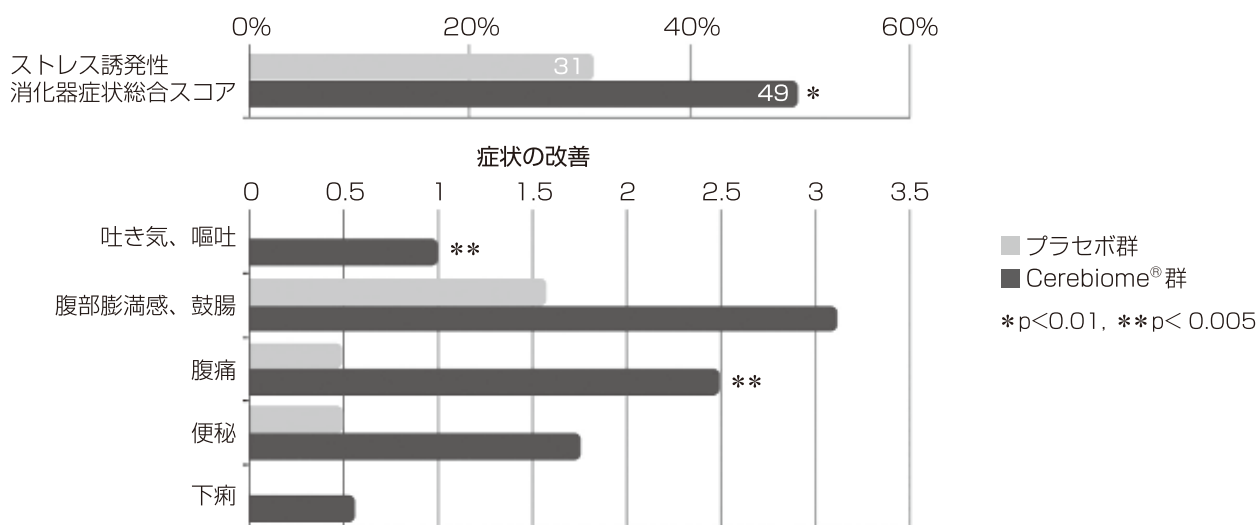


図1 摂取3週間後にVASで評価した消化器症状の改善

placebo-controlled, randomized studyを行った。評価項目として、62項目(消化器疾患、循環器疾患、睡眠障害、運動器疾患、身体的・感情的・心理的症状、知的問題、精神的症状、社会的側面)の質問に対するVisual Analogue Scale(VAS)法が用いられた。摂取期間である3週間の後のストレス誘発性消化器症状の総合スコアは、プラセボ群が31%に対してCerebiome[®]群では49%と有意に改善された(図1)。本研究より、中枢神経の機能における腸内フローラの役割に関する新たな科学的根拠として、プロバイオティクスの経口摂取が、気分や心理的ストレスが引き起こす身体症状に有益な効果をもたらすことが示された。

3. 健常者の心理的なストレス状態改善に対する効果

Messaoudiら(2011年)¹¹⁾は、30~60歳の心理的ストレスのある健常者に対するCerebiome[®]摂取30日間のDouble-blind, placebo-controlled, randomized parallel group studyを実施した。本研究では、心理的ストレスに関連する評価方法として、Hopkins Symptoms Checklist(HSCL-90)を用いた。総合重症度、抑うつ、および怒りと敵意の評価項目についてプラセボ群に比べて有意な改善率を示した(図2)。また、摂取30日後の尿中遊離コルチゾールは、Cerebiome[®]群で、摂取前に比べて有意に13.5%減少した。

本研究より、健常者においてサイコバイオティクスの摂取が、有益な心理的効果を示すことが明らかになった。

4. うつ病患者に対する効果

うつ病患者に対する薬物療法としては、選択的セロト

ニン再取り込み阻害薬(SSRI)、選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)、三環系抗うつ薬などの気分や不安を改善する薬剤が選択肢としてあるが、めまい、体重増加、性機能障害、胃腸障害などの副作用を伴うことが多い。ベンゾジアゼピン系薬剤は不安の治療に用いられるが、認知機能の低下や意識喪失、および依存性を引き起こす可能性がある¹⁴⁾。また、薬物療法の有効性は、患者の半数以下にしか効果がない¹⁵⁾。したがって、代替療法や補完療法の開発が急務であり、また、安全な治療法が必要とされている。海外にはうつ病を栄養療法で治療するガイドラインを公表している学会(International Society for Nutritional Psychiatry Research, 2019年)もあり、抗うつ薬の補完療法として、高純度のエイコサペンタエン酸(EPA)を含有、またはEPA/ドコサヘキサエン酸(DHA)比が2以上のサプリメントの摂取を推奨している¹⁶⁾。

また、腸内フローラのバランスの乱れがうつ病の病態生理に関与していると考えられるようになってきた。前述のように神経伝達物質のうちセロトニンの利用を高めることがうつ病の治療として有効であるが、図3に示したように、セロトニンはトリプトファンから腸内細菌の生合成に依存している割合が大きく、その代謝物質は睡眠に関連するメラトニンである。しかしながら、この正常なプロセスに対して、悪玉菌が産生するサイトカインや、精神的なストレスの暴露が生じると、インドールアミン酸素添加酵素(Indoleamine 2,3-dioxygenase; IDO)が活性化され、トリプトファンがキヌレニンに代謝され、さらにその代謝物として神経毒素が作られる。また、これにより、トリプトファンからのセロトニン合成経路が阻害されてしまう。

Kazemiら(2019年)の研究⁸⁾では、試験開始前から3カ月以上抗うつ薬を服用している経度から中度のう

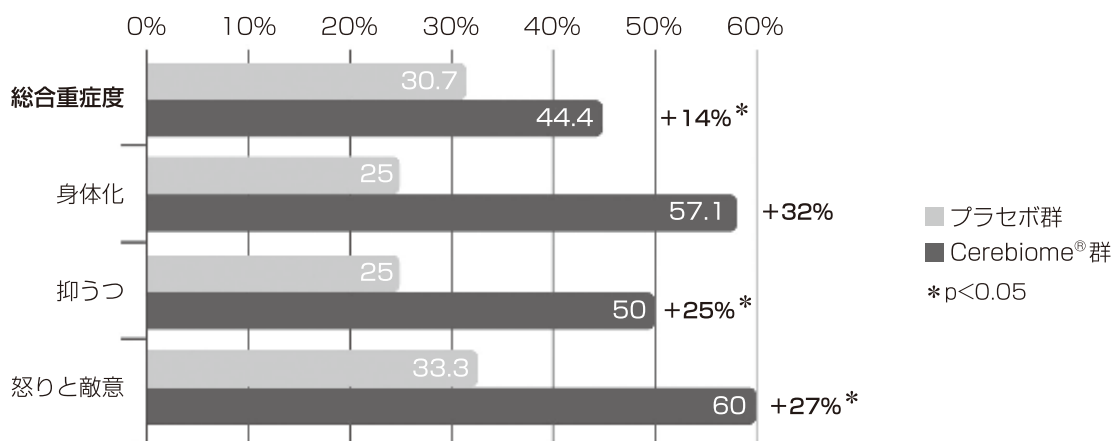


図2 摂取30日後のHSCL-90の心理的項目の改善率(%)

うつ病患者を対象として、8週間のThree-arm parallel design, placebo-controlled, double-blind randomized controlled trial を実施した。試験群は、Cerebiome[®]群、プレバイオティクス(5g/日のガラクトオリゴ糖)群、プラセボ群とした。摂取8週間後のベック抑うつ評価尺度(BDI)では、Cerebiome[®]群において、プラセボ群より有意に抑うつ状態の改善効果が認められた(図4)。また、

その作用機序として、血中のキヌレニン濃度/トリプトファン濃度比がCerebiome[®]群で、他の2群に比べて有意に低下している(図5)ことから、Cerebiome[®]群では、うつ病患者のトリプトファンからのキヌレニンの代謝経路が抑制され、セロトニン合成経路が活性化されることが抑うつ症状を改善した作用機序であることが示唆された。

また、うつ病の治療研究分野では、血中の脳由来神経

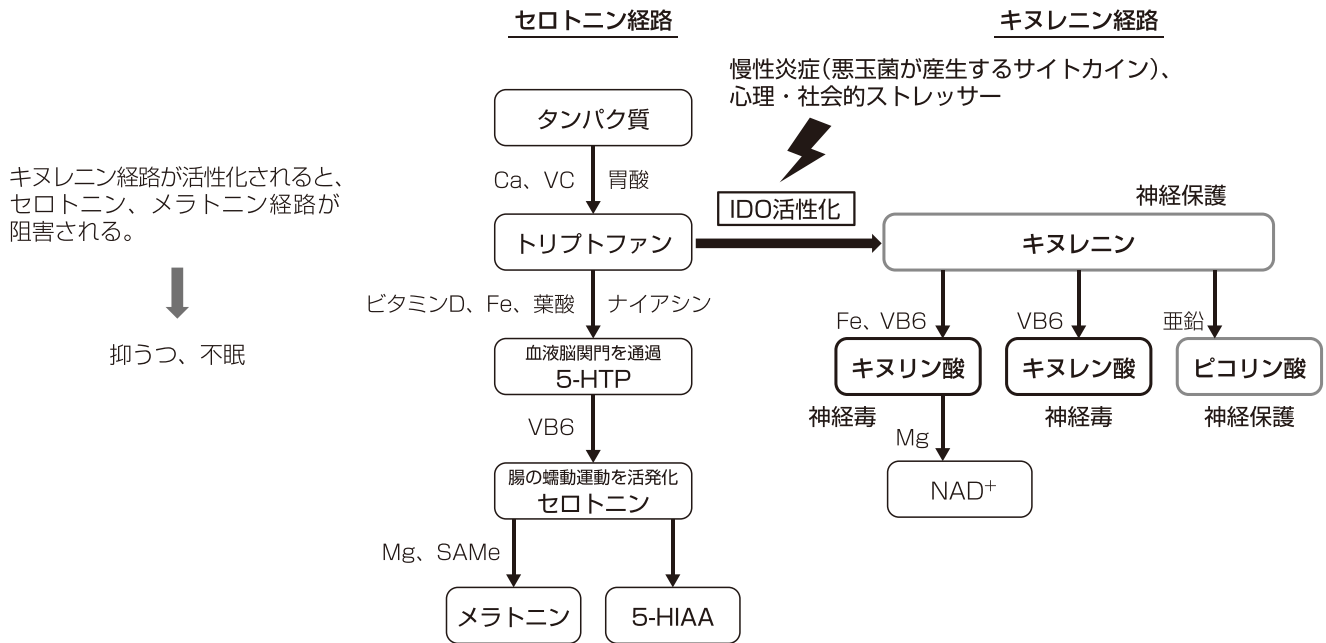


図3 うつ病発症のキヌレニン仮説

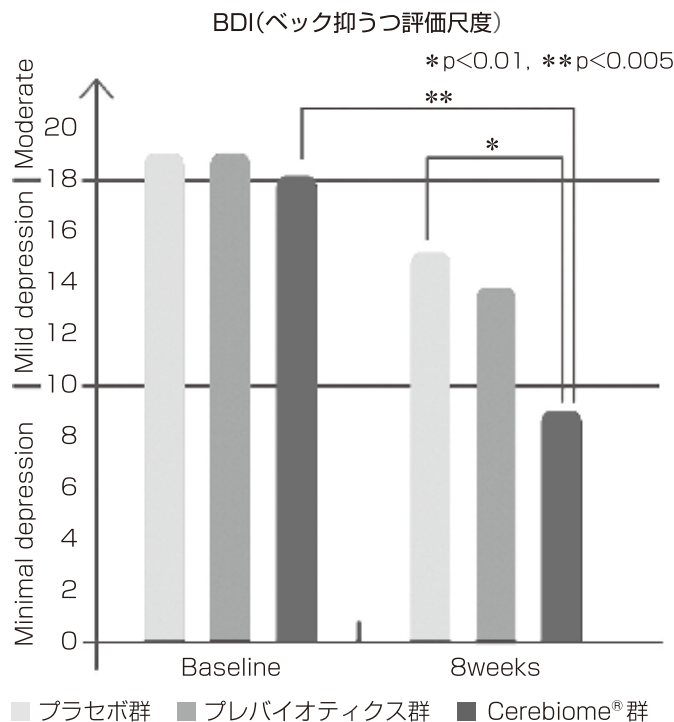


図4 摂取前と摂取8週後の抑うつ評価尺度の変化

栄養因子(BDNF)濃度の上昇が臨床症状の改善と関係することから、BDNFをバイオマーカーとしたさまざまな動物実験や臨床研究が行われている。

Kazemiら(2020年)⁷⁾は、試験開始前から3カ月以上抗うつ薬を服用している経度から中度のうつ病患者を対象として、8週間のDouble-blind, randomized controlled trialを実施した。試験群は、Cerebiome[®]群、プレバイオティクス(4g/日のガラクトオリゴ糖)群、プラセボ群とした。摂取8週間後のBDNFの増加量は、Cerebiome[®]群が他の2群より有意に多かった(図6)。

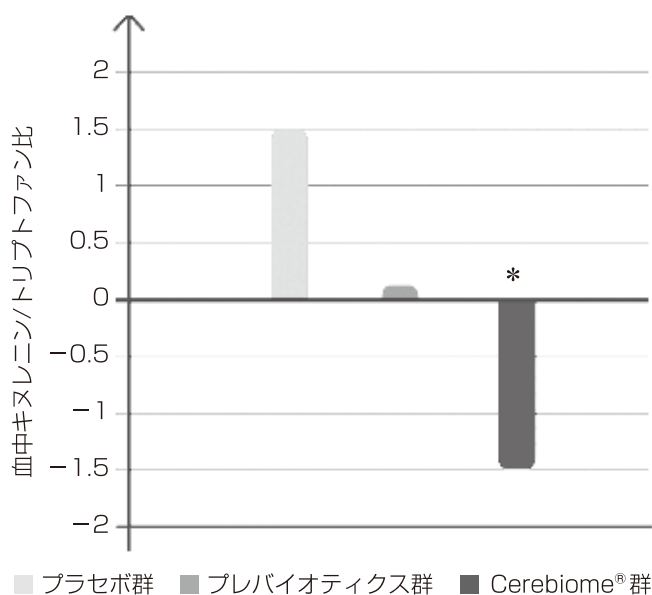


図5 摂取前に対する摂取8週後のキヌレニン/トリプトファン比の変化

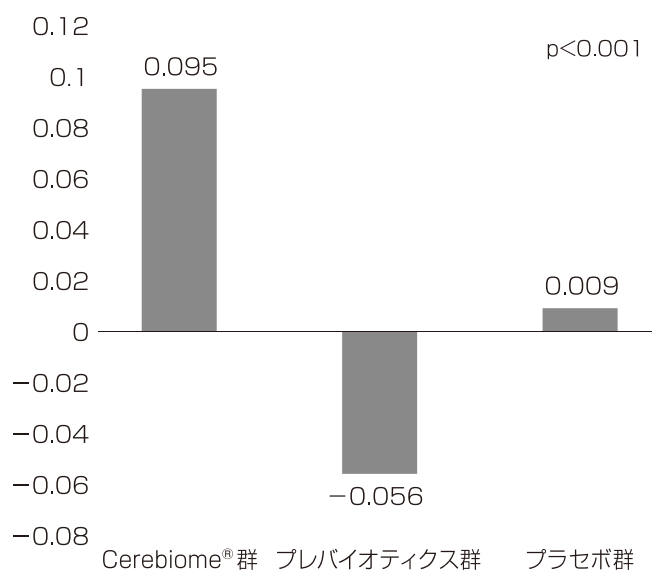


図6 摂取8週後の血清中の脳由来神経栄養因子(BDNF)の増加量(ng/mL)

おわりに

腸内フローラは、神経伝達物質の代謝に直接関与していることが近年理解されてきた。中枢神経系における炎症が抑うつ症状や認知機能の低下の原因の一つであることから、脳-腸相関において腸に棲む悪玉菌が産生する炎症性物質を減少させ、セロトニンやメラトニンなどの精神状態を安定させ睡眠調節に作用する神経伝達物質の代謝をサイコバイオティクスを利用して調節する安全な予防・治療が今後発展していくと考えられる。

《《《《 参考文献 》》》》

- 1) 三宅幸子：【腸内細菌と免疫, その最新情報】腸内細菌と神経炎症, 腸内細菌学雑誌, 2023, **37**(4), p. 179-185(2023)
- 2) Dinan T G, C Stanton, and J F Cryan : Psychobiotics, a novel class of psychotropic, *Biol Psychiatry*, 2013, **74**(10), p. 720-726(2013)
- 3) 佐藤 研：過敏性腸症候群における脳腸相関と腸内細菌叢, 心身医学, 2022, **62**(1), p. 45-49(2022)
- 4) Gawlik-Kotelnicka O, *et al.* : PRO-DEMET Randomized Controlled Trial on Probiotics in Depression-Pilot Study Results, *Nutrients*, 2023, **15**(6) (2023)
- 5) De Oliveira F L, *et al.* : Exploring the Potential of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 as Promising Psychobiotics Using SHIME, *Nutrients*, 2023, **15**(6) (2023)
- 6) Wallace C J K, and R V Milev : The Efficacy, Safety, and Tolerability of Probiotics on Depression : Clinical Results From an Open-Label Pilot Study, *Front Psychiatry*, 2021, **12**, p. 618279(2021)
- 7) Kazemi A, A A Noorbala, and K Djafarian : Effect of probiotic and prebiotic versus placebo on appetite in patients with major depressive disorder, post hoc analysis of a randomised clinical trial, *J Hum Nutr Diet*, 2020, **33**(1), p. 56-65(2020)
- 8) Kazemi A, *et al.* : Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder, A randomized clinical trial, *Clin Nutr*, 2019, **38**(2) p. 522-528(2019)
- 9) Romijn A R, *et al.* : A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression, *Aust N Z J Psychiatry*, 2017, **51**(8), p. 810-821(2017)
- 10) Messaoudi M, *et al.* : Beneficial psychological effects

- of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers, *Gut Microbes*, 2011, **2**(4) p. 256-261 (2011)
- 11) Messaoudi M, *et al.* : Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects, *Br J Nutr*, 2011, **105**(5) p. 755-764(2011)
- 12) Diop L S Guillou, and H Durand : Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers, a double-blind, placebo-controlled, randomized trial, *Nutr Res*, 2008, **28**(1) p. 1-5(2008)
- 13) Mohammadi G, *et al.* : The Effects of Probiotic Formulation Pretreatment (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) on a Lipopolysaccharide Rat Model, *J Am Coll Nutr*, 2019, **38**(3) p. 209-217(2019)
- 14) 川田 敬, *et al.* : ベンゾジアゼピン系・非ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬を慢性的に服用している急性期脳卒中発症患者における安全な睡眠薬選択の検討, 医療薬学, 2019, **45**(4) p. 175-181(2019)
- 15) 中村 暖, 山田浩樹, 岩波 明 : 【精神疾患の診断と治療 — 最近の進歩—】 うつ病の薬物療法, 昭和学会雑誌, 2014, **74**(6) p. 621-627(2014)
- 16) Guu T-W, *et al.* : International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder, *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2019, **88**(5), p. 263-273(2019)

おしだ・きょういち / Kyoichi Oshida
 ラレマンド・ヘルスソリューションズ
 ビューティ&ウェルネス専門職大学 教授
 順天堂大学大学院 小児科・思春期科 協力研究員
 慶應義塾大学SFC研究所 上席所員
 日本脂質栄養学会 評議員
 2003年 順天堂大学 博士(医学)

LALPROBIOME
 FROM LALLEMAND ANIMAL NUTRITION