

## 乳酸菌 YRC3780 株の摂取が心理的なストレスに対する 生理的ストレス応答を改善する効果があることを発見

～メンタルヘルスの改善，メンタルヘルスの不調に起因する疾患を予防する食品の開発に期待～

### ポイント

- ・乳酸菌 YRC3780 株による生理的なストレス応答の緩和は体内時計の制御を受ける副腎皮質ホルモンの日内変動の変化と関連する可能性を提示。
- ・乳酸菌 YRC3780 株の摂取は主観的な睡眠の質とメンタルヘルスを改善する効果があることを発見。
- ・メンタルヘルスの改善，メンタルヘルスの不調に起因する疾患を予防する食品の開発に期待。

### 概要

北海道大学大学院教育学研究院の山仲勇二郎准教授，松浦倫子学術研究員，よつ葉乳業株式会社中央研究所の元島英雅研究員，内田健治研究員らの研究グループは，乳酸菌 YRC3780 株<sup>\*1</sup>の摂取が心理的なストレスの原因（ストレッサー）を与えた際に，ストレス反応の指標となるコルチゾル<sup>\*2</sup>と呼ばれるホルモンの濃度の上昇（ストレス応答）からの回復を早める抗ストレス作用をもつことを発見しました。また，乳酸菌 YRC3780 株の摂取は，主観的な睡眠の質とメンタルヘルスを改善すること，生体のストレス反応を担う視床下部-脳下垂体-副腎皮質系（HPA axis 系<sup>\*3</sup>）の活動指標となるコルチゾルの日内変動を変化させ，朝方の分泌量の上昇を緩和することを発見しました。

本研究では，健常成人男性を対象に，10 週間実験を行いました。まず，普段通りの生活習慣を 2 週間送った後，乳酸菌 YRC3780 株あるいはプラセボ食を 8 週間摂取させ，日常生活下での唾液中コルチゾルの日内リズム，主観的な睡眠の質，メンタルヘルス，心理的ストレッサーを与えた際のストレス反応の大きさ，糞便中の腸内菌叢の変化を比較しました。

本研究により，日常的な乳酸菌 YRC3780 株の摂取が心理的なストレスに対する生理的なストレス応答の改善，体内時計に制御されるコルチゾルリズムの日内変動を穏やかにすること，主観的な睡眠の質とメンタルヘルスを改善する効果があることがわかりました。今後，メンタルヘルスの改善，メンタルヘルスの不調に起因する疾患を予防する食品の開発への応用が期待されます。

なお，本研究成果は，2021 年 8 月 4 日（水）公開の *European Journal of Clinical Nutrition* 誌に掲載されました。

## 【背景】

ヒトの腸管には約 1,000 種類、100 兆個にも及ぶ腸内細菌が生息しています。それら腸内細菌の集まりを腸内細菌叢（そう）と言います。近年、腸内細菌叢の乱れがメタボリックシンドローム、ガン、うつ病といった疾患のリスクを高めることが知られています。私たちのからだには、心理的・身体的ストレスに適応するための防御システムが備わっています。代表的な例は、視床下部-下垂体-副腎皮質系（HPA axis 系）であり、その活動度は副腎皮質ホルモンであるコルチゾル濃度から測ることができません。腸内細菌叢と HPA axis 系のストレス応答との関係については、腸内細菌叢を持たない無菌マウスでは腸内細菌叢が正常な野生型マウスに比べて、HPA axis 系のストレス応答の指標であるコルチコステロン濃度が増加することが知られています。また、プロバイオティクスなどの微生物を摂取することで、抗ストレス作用が確認されたという報告例もあります。つまり、腸内細菌叢が変化することもしくは微生物を摂取することで、ストレス応答を制御できる可能性があります。また、伝統的発酵乳のケフィアには抗ストレス作用があることが知られています。よつ葉乳業株式会社が保有する乳酸菌 YRC3780 株はケフィア分離株であり、抗ストレス作用を有する可能性が期待されていました。しかし、日常的な YRC3780 株の摂取が、体内時計に制御される HPA axis 系の日内変動、心理的なストレスを与えた際の HPA axis 系のストレス応答、腸内細菌叢に与える影響については検証されていませんでした。

## 【研究手法】

本研究では、健常成人 33 名を YRC3780 摂取群(16 名)とプラセボ摂取群(17 名)の 2 グループにランダムに分けました。被験者は、試験食(YRC3780 株、プラセボ)を摂取せずに通常どおりの生活習慣を送るベースライン期間で 2 週間過ごした後、試験食を 8 週間摂取しました。また、10 週間にわたる実験期間中、睡眠の質を客観的に評価するための腕時計型活動量計を装着して過ごしました。

さらに、被験者は、ベースライン最終日、試験食摂取 2, 4, 6, 8 週間後に起床から 2 時間おきに 8 回唾液を採取し、唾液中コルチゾル濃度リズムを測定しました。また、質問紙を用いて主観的な睡眠質、気分状態、メンタルヘルスの測定を行いました。腸内菌叢の変化を調べるためにベースライン最終日、試験食摂取 4, 8 週間後の計 3 回、糞便を採取しました。そして、8 週間の試験食摂取期間の終了後、被験者は HPA axis 系のストレス反応の評価に広く用いられている TSST\*<sup>4</sup> 試験を実施しました。TSST 試験前及び TSST 終了直後から 30 分後まで 10 分間隔で唾液を採取し、唾液中コルチゾル濃度を測定しました。

## 【研究成果】

YRC3780 を摂取したグループでは、プラセボを摂取したグループと比較して、摂取開始から 6 週目、8 週目に測定した唾液中コルチゾル濃度の日内変動において、午前中のコルチゾル濃度の低下が観察されました。また、YRC3780 を摂取したグループでは、主観的な睡眠の質およびメンタルヘルスに関する質問紙（AIS：アテネ不眠尺度質問票, GHQ28：GHQ 精神健康調査票）の得点が、有意に低下することが観察されました（図 1）。

そして、HPA axis 系のストレス反応を評価する TSST 試験を試験食の摂取開始から 8 週間後に実施した結果、TSST 試験終了後の唾液中コルチゾル濃度は、両群ともに TSST 試験実施前に比較して有意に上昇し正常なストレス応答がみられましたが、YRC3780 を摂取したグループではプラセボ摂取群と比較して、唾液中コルチゾル濃度が低い値で推移し、TSST 試験開始から 40 分後の唾液中コルチゾル濃度が有意に低い値を観察しました（図 2）。一方、糞便中の腸内菌叢解析の結果においては、YRC3780 摂取群とプラセボ摂取群の間で有意な差は認められませんでした。

これらの結果より、日常生活の中で乳酸菌 YRC3780 を摂取することにより心理的なストレスに対する生理的なストレス応答が改善されることが示唆されました。ストレス応答の改善は、乳酸菌 YRC3780 の摂取が体内時計に制御されるコルチゾルリズムの日内変動を穏やかにし、主観的な睡眠の質とメンタルヘルスを改善する効果と関連する可能性が示唆されました。

### 【今後への期待】

本研究の成果は、メンタルヘルスの改善、メンタルヘルスの不調に起因する疾患を予防する食品の開発への応用が期待されます。

### 論文情報

論文名 Effects of *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* YRC3780 daily intake on the HPA axis response to acute psychological stress in healthy Japanese men (乳酸菌 YRC3780 株の日常的な摂取が、心理的ストレスに対する視床下部-下垂体-副腎皮質系のストレス反応に与える影響)

著者名 松浦倫子<sup>1</sup>、元島英雅<sup>2</sup>、内田健治<sup>2</sup>、山仲勇二郎<sup>1,3</sup> (<sup>1</sup>北海道大学大学院教育学研究院, <sup>2</sup>よつ葉乳業株式会社中央研究所, <sup>3</sup>北海道大学脳科学研究教育センター)

雑誌名 European Journal of Clinical Nutrition (欧州栄養学会が発行する栄養関連医学雑誌)

DOI 10.1038/s41430-021-00978-3

公表日 2021年8月4日(水)(オンライン公開)

### お問い合わせ先

北海道大学大学院教育学研究院 准教授 山仲勇二郎 (やまなかゆうじろう)

T E L 011-706-3077 F A X 011-706-3077 メール y-yu2ro@edu.hokudai.ac.jp

U R L <http://yamanaka-lab.wixsite.com/chronobiology>

### 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

よつ葉乳業株式会社総務広報グループ (〒060-0004 札幌市中央区北4条西1丁目1番地)

T E L 011-222-1311 F A X 011-221-0812 メール koho@yotsuba.co.jp

## 【参考図】

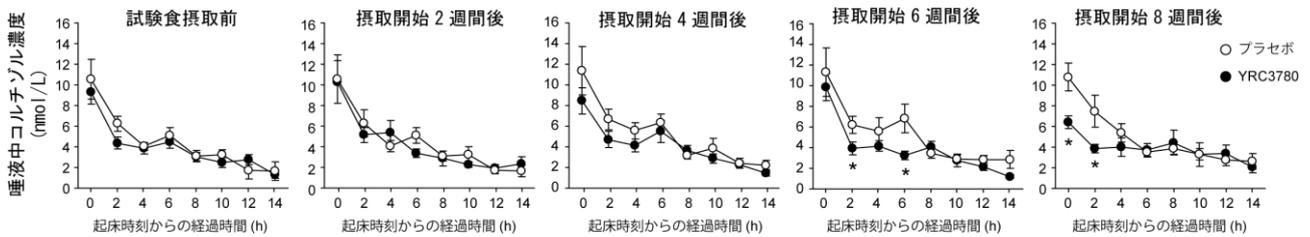


図 1. 唾液中コルチゾルリズムの日内変動の変化

唾液中コルチゾル濃度は、朝方起床後に最高値となり夜間に最低値となる明瞭な日内リズムを示す。日常的な乳酸菌 YRC3780 株の摂取群では、プラセボ摂取群に比べて、摂取開始から 6 週目、8 週目において朝方のコルチゾル濃度を低下させることが観察された。

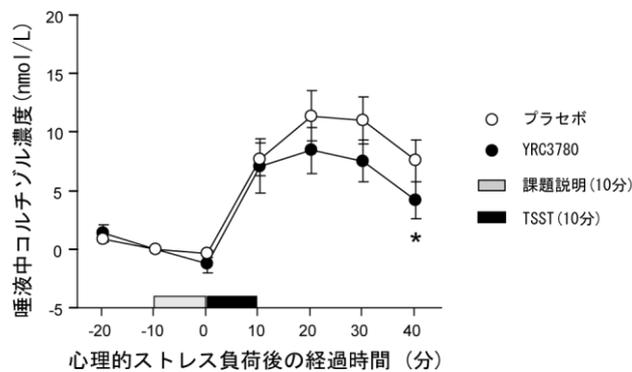


図 2. TSST 試験による唾液中コルチゾルの変化

心理的ストレス負荷後の唾液中コルチゾル濃度は、乳酸菌 YRC3780 株およびプラセボ摂取群ではストレス負荷前に比べて唾液中コルチゾル濃度の上昇が認められた。乳酸菌 YRC3780 株を摂取した群では、プラセボ群に比較して唾液中コルチゾル濃度が低い値で推移し、心理的ストレス試験開始 40 分後の唾液中コルチゾル濃度が有意に低い値が認められた。

## 【用語解説】

- \*1 乳酸菌 YRC3780 株 … 伝統的発酵乳のケフィアから分離された乳酸菌で、よつ葉乳業(株)の保有株。これまでの研究で、動物試験では免疫賦活作用と抗アレルギー作用が確認されている。ヒトを対象とした試験ではシラカバ花粉症状軽減作用が確認された。
- \*2 コルチゾル … 副腎皮質から分泌されるステロイドホルモンのこと。体内時計に制御される代表的なホルモンであり、生理的なストレス応答の指標としても用いられる。
- \*3 HPA axis 系 … Hypothalamic (視床下部) – Pituitary (下垂体) – Adrenocortical (副腎皮質) からのシステムのこと。
- \*4 TSST … The Trier Social Stress Test。ヒトを対象とした心理的ストレス課題のこと。