

明 細 書

発明の名称：

脳萎縮抑制剤、脳萎縮の抑制方法、培養物、培養物の使用、飲食品、脳萎縮抑制用食品、脳萎縮抑制用サプリメント、及び脳萎縮抑制用医薬

技術分野

[0001] 本開示は、脳萎縮抑制剤、脳萎縮の抑制方法、培養物、培養物の使用、飲食品、脳萎縮抑制用サプリメント、及び脳萎縮抑制用医薬に関する。

本願は、2021年10月22日に日本に出願された特願2021-173451号について優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] ヒトは歳を重ねるにつれ学習能力や記憶力といった脳機能が徐々に低下していき、物忘れや不安障害、意欲の低下、睡眠の質の低下などを引き起こしやすくなる。この自然の摂理に加えて、認知症に罹患したときには、ヒトの尊厳までも脅かされる深刻な事態を招く場合がある。現在、認知症の予防と治療の研究が精力的に進められている。

[0003] 特許文献1には、ビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) 及び／又はビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を有効成分とする、認知症、うつ病、統合失調症、せん妄、健忘症、認知能力の低下、及び知的障害からなる群から選択される一又は複数の脳機能の低下の予防、治療及び／又は改善のための脳機能改善剤が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特許第6853821号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 認知症とは、種々の原因で脳細胞が死んだり、働きが悪くなったりすることにより起こる様々な障害が原因となり、物事の判断ができなくなったり、記憶力の急速な低下が生じたりすることで継続的に生活に支障が出ている状態を指す。認知症を引き起こす原因のうち、もっとも多いのは、脳の神経細胞がゆっくりと死んでいく神経変性疾患であり、続いて多いのが、脳血管型認知症である。この神経変性疾患としては、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症及びレビー小体型認知症等が挙げられる。また、脳血管型認知症は、脳梗塞、脳出血又は脳動脈硬化などが引き金となって脳の神経細胞が死んだり、神経のネットワークが壊れたりしてしまうことにより起こる。

アルツハイマー病は、認知症の50%～60%を占める神経変性疾患である。このアルツハイマー病の神経病理学的特徴は、大脳皮質や海馬での神経原線維変性、老人斑及び大量の神経細胞脱落である。神経原線維変性は、微小管結合タンパクの1つであるタウタンパクが過剰にリン酸化され線維封入体となったものである。老人斑は、アミロイドβタンパクの細胞外蓄積である。アルツハイマー病では、このアミロイドβタンパクの蓄積が神経原線維変性を加速し、繊維化したタウタンパクは、細胞内輸送を阻害する。さらには、アミロイドβタンパク自体がシナプスの機能障害などの細胞毒性を有する。

今後、超高齢者社会の到来とともに、認知症患者が激増し、社会的な問題となることが懸念される。そこで、現在、特に、食事など生活習慣への介入によって、アルツハイマー病等の認知症の発症予防、改善及び進行抑制についての研究が求められている。

高齢者の4人に1人は、軽度認知障害（MCIともいう，Mild Cognitive Impairment）もしくは認知症であるといわれている。MCIは、認知症の手前の状態である。MCIは、認知症のように普段の生活に支障をきたすほどではないが、記憶などの能力が低下し、健常者と認知症の境界域だと言われている。MCIと診断された者の約半数は、5年以内にアルツハイマー型認知症に移行するといわれている。

[0006] 本開示は、健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象において脳萎縮の進行を抑制しうる脳萎縮抑制剤、脳萎縮の抑制方法、培養物又は培養物の使用の提供を目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本開示の一態様は、健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に投与される、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を有効成分とする脳萎縮抑制剤の提供である。

本開示の別の態様は、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物の脳萎縮抑制有効量を、脳萎縮抑制を必要とする健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に投与することを含む脳萎縮の抑制方法の提供である。

本開示のまた別の態様は、健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象の脳萎縮の抑制における使用のための *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物の提供である。

本開示のさらに別の態様は、健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に投与される脳萎縮抑制剤を製造するための、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物の使用の提供である。

発明の効果

[0008] 本開示によれば、健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と

評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象において脳萎縮の進行を抑制しうる脳萎縮抑制剤、脳萎縮の抑制方法、培養物又は培養物の使用が提供される。

なお、ここに記載された効果は、必ずしも限定されるものではなく、本明細書中に記載されたいずれかの効果であってもよい。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]図1は、各被験者にけるVSRADスコアの変動を示すグラフである（A：ビフィズス菌摂取群、B：プラセボ摂取群）。

[図2]図2は、被験者の代表的なMRI画像である（A：ビフィズス菌摂取群、B：プラセボ摂取群）。

発明を実施するための形態

[0010] 以下では本開示に係る実施形態について詳細に説明するが、本開示は、後述する実施形態に限定されるものではなく、本開示の要旨を逸脱しない限り種々の変形が可能である。

[0011] 本開示による「脳萎縮」とは、特徴的に観察される脳の萎縮や、加齢に伴って観察される生理的な脳萎縮をいう。

本開示における「抑制」とは、より悪い状態への進行を妨げる又は遅らせることを意味し、「脳萎縮の抑制」とは、上記した神経変性疾患により進行する脳の萎縮や、加齢に伴って観察される生理的な脳萎縮を抑制することをいう。

また、本開示における「改善」とは、症状又は疾患の好転、症状又は疾患の悪化の防止若しくは遅延、症状又は疾患の進行の逆転、防止若しくは遅延、又は症状又は疾患の治療等を意味する。本開示における「改善」とは、予防の意味をも包含する。

本開示における「予防」とは、適用対象における症状又は疾患の発症の防止若しくは発症の遅延、又は適用対象における症状又は疾患の発症の危険性を低下させる等を意味する。

本発明の組成物は、上記した神経変性疾患において、神経細胞の脱落によ

り生じる脳萎縮を抑制することができ、かかる脳萎縮に起因する認知機能の低下を改善することができる。また、本発明の組成物は、加齢に伴って出現又は進行する生理的な脳萎縮をも抑制することができ、かかる生理的な脳萎縮に起因する認知機能の低下、たとえば、健常者において加齢に伴って観察される記憶力の低下、集中力の低下及び思考力の低下等を改善することができる。

[0012] 本願発明者らは、MCIと診断された者において、ビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を摂取した場合、これを摂取しなかった場合に比べ、海馬、海馬傍回及び扁桃を含む脳領域の萎縮が抑制されるとともに、見当識等の認知機能の改善が認められることを知見した。

[0013] <脳萎縮抑制剤、培養物、培養物の使用>

本開示の脳萎縮抑制剤は、軽度認知障害と診断された対象に投与される、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を有効成分とする脳萎縮抑制剤である。

本開示の脳萎縮抑制剤は、その有効成分が、主に乳幼児の大腸内に多く住みついている、ビフィドバクテリウム・ブレーベの培養物である。よって、本開示の脳萎縮抑制剤は、安全性に優れ、長期間、連続的に投与しても副作用を心配する必要性も少なく、非常に有用である。さらに、本開示の脳萎縮抑制剤は、他の薬剤との併用においても安全性が高い。

[0014] 本開示において、脳萎縮抑制剤の投与の対象は、健常者であればいずれでもよいが、望ましくは、軽度認知障害と判断される者であることが望ましい。さらに脳萎縮抑制剤の投与の対象は、認知機能低下による症状や障害を呈する者や、認知機能低下のおそれのある高齢者や中・壮年者等の認知機能の低下の防止の求められる健常者である高齢者や中・壮年者等であることが好適である。

さらにまた、本開示の方法は、アルツハイマー型認知症等の脳萎縮を呈することが知られている神経変性疾患の患者や、前記神経変性疾患に罹患する

おそれのある高齢者や中・壮年者及び脳萎縮を呈するおそれのある高齢者等に、好適に適用される。

[0015] 本開示において健常者とは、特定の慢性疾患を抱えておらず、日常生活行動にも支障のない人のことを意味する。

本開示において、MC Iとは物忘れが主たる症状だが、日常生活への影響はほとんどなく、認知症とは診断できない状態である者を意味する。

軽度認知障害とは、認知症の前段階に当たり、健常者と認知症患者との中間の段階と考えられ、正常な老化過程で予想されるよりも認知機能が低下しているが、認知症とまでは診断されない状態をいう。

軽度認知障害の定義として、下記の3つが挙げられる。

1. 本人または家族が認知機能（記憶力、決定力、理由づけ、実行力）の低下を訴えている

2. 認知機能は正常ではないが、認知症の診断基準を満たさない

3. 複雑な日常動作に最低限の障害はあるが、日常生活は普通に過ごせる

[0016] さらに、MC Iとは、米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第5版（DSM-5）による認知症（major neurocognitive disorder）診断基準においてMC Iと診断された者も一例として含む。

[0017] DSM-5による認知症の診断基準（2013年）は次のとおりである。

A. 1つ以上の認知領域（複雑性注意、遂行機能、学習および記憶、言語、知覚-運動及び社会的認知）において、以前の行為水準から有意な認知の低下があるという証拠が以下に基づいている：

（1）本人、本人をよく知る情報提供者、または臨床家による、有意な認知機能の低下があったという概念、及び

（2）標準化された神経心理学的検査によって、それがなければ他の定量化された臨床的評価によって記録された、実質的な認知行為の障害

B. 毎日の活動において、認知欠損が自立を阻害する（すなわち、最低限、請求書を支払う、及び内服薬を管理するなどの、複雑な手段的日常生活動

作に援助を必要とする)

C. その認知欠損は、せん妄の状況でのみ起こるものではない

D. その認知欠損は、他の精神疾患によってうまく説明されない(例: うつ病及び統合失調症)

[0018] さらに好ましくは下の選択基準を1つ以上、好ましくは全てを満たし、かつ、以下の除外基準のいずれかに該当しないMC Iと判断される者が好ましい。

(選択基準)

(1) 同意取得時年齢が65歳以上90歳未満の男女

(2) DSM-5 (精神障害の診断・統計マニュアル第5版、2013年、アメリカ精神医学会)のMC Iと診断され、以下のa)～c)の客観的証拠を満たす者

a) 本人又は家族から記憶障害の訴えがある

b) ミニメンタルステート検査(MMSE, Mini Mental State Examination)スコアが22点以上26点以下

c) 臨床的認知症尺度(CDR, Clinical Dementia Rating)が0.5 (認知症の疑い)

(3) 本試験への参加について書面によるインフォームド・コンセントが得られている

[0019] (除外基準)

パーキンソン病、ハンチントン病、正常圧水頭症、進行性核上性麻痺、てんかん、多発性硬化症、頭蓋内感染症又は後遺症を残した頭部外傷がある場合。

大うつ病や双極性障害、又はアルコールや他の薬物依存の既往がある場合。多発脳梗塞、脳腫瘍又は硬膜下血腫が認められた場合。

ビタミンB12・葉酸欠乏による認知機能障害の場合。

神経梅毒の場合。

甲状腺機能異常による認知機能障害の場合。

重篤な脳血管疾患、心疾患、肝疾患、腎疾患、消化器疾患、内分泌代謝疾患又は届出が必要な感染症などに罹患している者。

消化器系のがんの既往歴のある者、又はその疾患のために現在治療、投薬を受けている者。

胃切除、胃腸縫合術又は腸管切除など消化器系に大きな手術歴のある者。炎症性腸症候群等の消化器障害を有する者。

便通に影響を与える医薬品（抗生物質、整腸剤、便秘薬及び下痢止め）や健康食品・サプリメント（乳酸菌、ビフィズス菌、オリゴ糖及び食物繊維など）を常用している者。

血圧測定又は血液検査で著しい異常が認められる者。

高度の貧血のある者。

薬物又は食品に対しアレルギー症状を示す恐れのある者。

過度の喫煙及びアルコールの常用者並びに食事、睡眠などの生活習慣が極度に不規則な者。

抗認知症薬、向精神薬（抗うつ剤及び抗精神病薬等）を服用している場合。重度の糖尿病を有し、インスリンを投与している場合。

ペースメーカー、動脈瘤クリップ、人工弁、人工内耳その他磁性体・電気伝導性の金属が入っており、脳MRI撮像時に問題が生じる場合。

新規アルツハイマー型認知症治療薬の治験に参加している又は参加を予定しており、本治験と両方に参加する可能性がある場合。また、他の臨床試験に現在参加しているか、あるいは1ヶ月以内に参加していた者。

その他、治験責任医師が不適格と認定した場合。

[0020] 本開示において、脳萎縮は、MRIの検査データを用いて画像解析を行い、健常者と大脳皮質の体積を比較することによって行われる。

例えば、VSRAD（登録商標、Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease）（エーザイ社製 <https://medical.eisai.jp/products/vsrad/>）や

画像解析ソフト「Pmod 3. 7」（ピーモッドテクノロジーズ社（Pmod Technologies Ltd.））を用いてMRI（Magnetic Resonance Imaging）画像を解析することによって評価が行われる。

[0021] VSRADは、MRIの検査データを使ってアルツハイマー型認知症の進行度合いを評価する診断支援ソフトウェアであり、海馬傍回、海馬及び扁桃の萎縮度を評価できる。海馬傍回、海馬及び扁桃をVOI（Volume Of Interest）という場合がある。

VOI領域の萎縮は、「VOI萎縮度」という数値で表される。（松田博史，“III 画像統計ソフトを知る－入手方法，特徴，有用性，課題 1. VSRAD-DARTELを含む”，月刊インナービジョン，株式会社インナービジョン，2010年12月25日，第26巻，第1号，p. 29-32を参照）

1）萎縮度0～1：アルツハイマー型認知症の可能性は低い。

2）萎縮度1～2：若干の萎縮が確認できる場合、今後の経過観察と引き続きMRI検査が必要となる。

3）萎縮度2～3：強い萎縮がみられる場合、アルツハイマー型認知症を発症している可能性が高まる。

4）萎縮度3以上の場合：ほぼ確実に認知症を発症しているとみられ、認知症の治療が必要となる。

ただし、VSRADのみによって認知症の確定診断はできない。

[0022] 本開示において、脳萎縮抑制は、以下の基準で判断する。プラセボ群と脳萎縮抑制剤等を摂取した群において、頭部MRI画像をVSRADにより解析した際の各VSRADスコア（VOI内のZスコア、全脳萎縮領域の割合、VOI内萎縮領域の割合及び萎縮比（VOI内／全脳））の少なくとも1つの調査開始時（0週時点ともいう）の実測値と調査開始から24週経過時点での実測値を比較すると、プラセボ群と比較して脳萎縮抑制剤等を摂取した群が統計的に有意である場合、脳萎縮が抑制されていると判断する。例えば、プラセボ群ではVSRADスコアの少なくとも1つの調査開始時の実測

値に対し調査開始から24週経過時点での実測値が有意に減少しているのに対し、脳萎縮抑制剤等を摂取した群では当該スコアの調査開始時の実測値に対し調査開始から24週経過時点での実測値において有意な減少が見られない場合に、脳萎縮が抑制されていると判断する。なお本開示において、脳萎縮抑制剤等を摂取した群とは、脳萎縮抑制剤飲食品、脳萎縮抑制用食品、脳萎縮抑制用サプリメント、及び脳萎縮抑制用医薬の少なくとも一つを摂取した群を意味する。

[0023] 本開示において、認知機能は、ADAS-Jcog. (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version) によりその変化を評価する。

ADAS-Jcog. は、単語再生、口頭言語能力、言語の聴覚的理解、自発話における喚語困難、口頭命令に従う、手指及び物品呼称、構成行為、観念運動、見当識、単語再認、及びテスト教示の再生能力の11項目によって認知機能の評価し、得点の範囲は0～70点である。すべて正解すると0点、すべて不正解であると70点となるため、得点が高いほど認知機能は不良なことを意味する。アルツハイマー病の治験では標準的な検査法として用いられることが多い。

[0024] 本開示において、認知機能低下とは、MMSEスコアが22点以上26点以下、且つCDRが0.5となった状態をいう。

[0025] 本開示において、認知機能の改善は、以下の基準で判断する。プラセボ群と脳萎縮抑制剤等を摂取した群において、単語再生、口頭言語能力、言語の聴覚的理解、自発話における喚語困難、口頭命令に従う、手指及び物品呼称、構成行為、観念運動、見当識、単語再認、及びテスト教示の再生能力少なくとも1つの項目において、調査開始時（0週時点ともいう）のスコアと調査開始から24週経過時点でのスコアを比較すると、プラセボ群と比較して脳萎縮抑制剤等を摂取した群が統計的に有意である場合、認知機能が改善されていると判断する。例えば、プラセボ群では上記スコアの少なくとも1つ

の調査開始時の実測値に対し調査開始から24週経過時点での実測値が有意に上昇しているのに対し、脳萎縮抑制剤等を摂取した群では当該スコアの調査開始時の実測値に対し調査開始から24週経過時点での実測値がわずかに上昇あるいは低下している場合に、認知機能が改善されていると判断する。特に、本開示において、プラセボ群と脳萎縮抑制剤等を摂取した群を比較した場合、見当識のスコアにおいて脳萎縮抑制剤等を摂取した群が統計的に有意である場合、認知機能が改善されていると判断することができる。なお、前記の統計的に有意とは、 p 値 <0.05 であることを意味する。

[0026] ビフィドバクテリウム・ブレーベ (*Bifidobacterium breve*) とは、ビフィドバクテリウム属に属する菌種の一つである。ビフィドバクテリウム・ブレーベは、主に乳幼児の大腸内に多く住みついている。ビフィドバクテリウム・ブレーベは、ビフィドバクテリウム属に属する菌種の中でもビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファントリス (*Bifidobacterium longum subsp. infantis*) 等とともに、乳幼児型のビフィドバクテリウム属細菌として知られている。

本開示におけるビフィドバクテリウム・ブレーベは、特に、MCC1274 (FERM BP-11175) という番号が付された特定の菌株を指す。MCC1274は、独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センター（日本国〒305-8566茨城県つくば市東1-1-1中央第6（現IPOD独立行政法人製品評価技術基盤機構特許生物寄託センター（NITE-IPOD）：日本国〒292-0818千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8120号室））に、2009年8月25日より、IPOD FERM BP-11175の受託番号で寄託されている。

[0027] ビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物は、例えば、ビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を培養することにより容易に取得できる。培養する方法は、これらの細菌が増殖できる限り特に限定され

ず、適当な条件下で培養を行うことができる。具体的には、例えば、培養温度は、通常25～50℃であり、35～42℃であることが好ましい。また、培養は、嫌気条件下で行うことが好ましく、例えば、炭酸ガス等の嫌気ガスを通気しながら培養することができる。また、液体静置培養等の微好気条件下で培養してもよい。

[0028] 本開示で用いられるビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を培養する培地としては、特に限定されず、ビフィドバクテリウム属に属する細菌の培養に、通常用いられる培地を用いることができる。

[0029] すなわち、炭素源としては、例えば、グルコース、ガラクトース、ラクトース、アラビノース、マンノース、スクロース、デンプン、デンプン加水分解物及び廃糖蜜等の糖類を資化性に応じて使用できる。窒素源としては、例えば、アンモニア、硫酸アンモニウム、塩化アンモニウム及び硝酸アンモニウムなどのアンモニウム塩類や硝酸塩類を使用できる。また、無機塩類としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム、硫酸マグネシウム、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、塩化マンガン及び硫酸第一鉄等を用いることができる。また、ペプトン、大豆粉、脱脂大豆粕、肉エキス及び酵母エキス等の有機成分を用いてもよい。

[0030] 本開示で用いられるビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) は、培養後、得られた培養物をそのまま用いてもよく、希釈又は濃縮して用いてもよく、培養物から回収した菌体を用いてもよい。また、本開示における「培養物」には、培養上清をも含む概念である。

[0031] 本開示の脳萎縮抑制剤が有効成分として含有するビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物は、1種であってもよく、2種以上であってもよい。また、本開示の脳萎縮抑制剤は、前記有効成分のみからなるものであってもよく、前記有効成分と有効成分以外の任意成分とを配合した組成物であってもよい。前記任意成分と

しては、特に限定されず、従来、医薬品に配合されている添加剤（例えば、後述する製剤担体など）を配合できる。

[0032] ビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物は、健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象の脳萎縮の抑制における使用に供することができる。

本開示の脳萎縮の抑制における使用のためのビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物は、健常者、軽度認知障害と診断された者及び認知機能低下と神経変性疾患に罹患する恐れがある対象に1日あたりビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) が $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFU となるよう経口投与されることが好ましく、 $1.0 \times 10^8 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFU となるよう経口投与されることがより好ましく、 $1.0 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{11}$ CFU となるよう経口投与されることがさらに好ましい。

なお、CFUは、コロニー形成単位: Colony Forming Unit を表す。

[0033] ビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物は、健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象に投与するための脳萎縮抑制剤を製造するための使用に供することができる。

[0034] 本開示のビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を有効成分とする脳萎縮抑制剤は、健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患の少なくとも一方に罹患する恐れがある対象に1日あたりビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) が $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFU となるよう経口投与されることが好ましく、 $1.0 \times 10^8 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFU となるよう経口投与されることがより好ましく、 $1.0 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{11}$ CFU となるよう経口投

与されることがさらに好ましい。

[0035] <脳萎縮の抑制方法>

本開示の脳萎縮の抑制方法は、ビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC 1274 (FERM BP-11175) を含む培養物の脳萎縮抑制有効量を、脳萎縮抑制を必要とする健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象に1日あたり $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFU を経口投与することを含む。脳萎縮抑制有効量は、1日あたり $1.0 \times 10^8 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFU であることが好ましく、 $1.0 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{11}$ CFU であることがより好ましい。ここで、脳萎縮抑制有効量とは、ビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC 1274 (FERM BP-11175) の含有量である。

なお、脳萎縮の抑制により、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、レビー小体病、脳梗塞及び脳出血等の脳血管障害を予防することが可能である。さらに、本発明の脳萎縮抑制用組成物は、健常な対象者に対しても、特に、未病対策、又は、予防的な観点から有効である。

[0036] <医薬>

本開示では、健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患の少なくとも一方に罹患する恐れがある対象に投与するための、ビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC 1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を有効成分とする脳萎縮抑制用医薬の提供も行う。

[0037] 本開示の医薬は、経口投与に適した適宜所望の剤形に製剤化することができる。その剤形は特に限定されないが、例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、トローチ剤及びカプセル剤等の固形製剤；溶液剤、シロップ剤、懸濁剤及び乳剤等の液剤等に製剤化することができる。なお、製剤化は剤形に応じて、適宜、公知の方法により実施できる。

[0038] 本開示の医薬の製剤化に際しては、適宜製剤担体を配合する等して製剤化してもよい。また、ビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC 1274 (F

ERM BP-11175)を含む培養物のほか、通常製剤化に用いられている賦形剤、pH調整剤、着色剤及び矯味剤等の成分を用いることができる。さらに、公知の又は将来的に見出される疾患や症状の予防、治療及び／又は改善の効果を有する成分を、適宜目的に応じて併用することも可能である。

[0039] 前記製剤担体としては、剤形に応じて、各種有機又は無機の担体を用いることができる。固形製剤の場合の担体としては、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤及び矯味矯臭剤等が挙げられる。

[0040] 前記賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニット及びソルビット等の糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α -デンプン、デキストリン及びカルボキシメチルデンプン等のデンプン誘導体；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースカルシウム等のセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム等の珪酸塩誘導体；リン酸カルシウム等のリン酸塩誘導体；炭酸カルシウム等の炭酸塩誘導体；及び硫酸カルシウム等の硫酸塩誘導体等が挙げられる。

[0041] 前記結合剤としては、例えば、上記賦形剤の他、ゼラチン；ポリビニルピロリドン；及びマクロゴール等が挙げられる。

[0042] 前記崩壊剤としては、例えば、上記賦形剤の他、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム及び架橋ポリビニルピロリドン等の化学修飾されたデンプン又はセルロース誘導体等が挙げられる。

[0043] 前記滑沢剤としては、例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸マグネシウム等のステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイロウ等のワックス類；硼酸；グリコール；フマル酸、アジピン酸等のカルボン酸類；安息香酸ナトリウム等のカルボン酸ナトリウム塩；硫酸ナトリウム等の硫酸塩類；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム等のラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物等の

珪酸類；デンプン誘導体等が挙げられる。

[0044] 前記安定剤としては、例えば、メチルパラベン及びプロピルパラベン等のパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール及びフェニルエチルアルコール等のアルコール類；塩化ベンザルコニウム；無水酢酸；ソルビン酸等が挙げられる。

[0045] 前記矯味矯臭剤としては、例えば、甘味料、酸味料及び香料等が挙げられる。

なお、経口投与用の液剤の場合に使用する担体としては、水等の溶剤及び矯味矯臭剤等が挙げられる。

[0046] 本開示の医薬におけるビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物の含有量は、特に制限されないが、効果的な脳萎縮抑制効果のための1日当たりの投与量を無理なく摂取できる程度のビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を含有することが好ましく、ビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) が $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFU/g 含有されることがより好ましく、 $1.0 \times 10^8 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFU/g 含有されることがさらに好ましく、 $1.0 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{11}$ CFU/g 含有されることが特に好ましい。また、本開示の医薬におけるビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物の1日当たりの投与量は、少なくともビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) が 1.0×10^6 CFU/g、又はそれ以上であることが好ましく、 $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFU/g であることがより好ましく、 $1.0 \times 10^8 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFU/g であることがさらに好ましく、 $1.0 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{11}$ CFU/g であることが特に好ましい。

[0047] 本開示の医薬において、1日の投与量を1日1回から3回に分けて経口投与してもよい。投与対象は、通常ヒトであるが、本開示では、ヒト以外の哺

乳動物、例えばイヌ及びネコ等のペット動物、ウシ、ヒツジ及びブタ等の家畜も含む。

[0048] <飲食品・食品・サプリメント>

本開示では、健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象における脳萎縮抑制効果を表示した、*Bifidobacterium breve* FERM BP-11175を含む培養物を含む飲食品、及び、軽度認知障害と診断された対象に摂取される、*Bifidobacterium breve* FERM BP-11175を含む培養物を有効成分とするサプリメントの提供も行われる。

[0049] 飲食品及び食品としては、液状、ペースト状、固体及び粉末等の形態を問わず、錠菓、流動食及び飼料（ペット用を含む）等のほか、例えば、小麦粉製品、即席食品、農産加工品、水産加工品、畜産加工品、乳・乳製品、油脂類、基礎調味料、複合調味料・食品類、冷凍食品、菓子類、飲料及びこれら以外の市販食品等が挙げられる。

[0050] 乳製品としては、例えば、発酵乳、乳飲料、乳酸菌飲料、加糖れん乳、脱脂粉乳、加糖粉乳、調整粉乳、クリーム、チーズ、バター及びアイスクリーム類等が挙げられる。

小麦粉製品としては、例えば、パン、マカロニ、スパゲッティ、めん類、ケーキミックス、から揚げ粉及びパン粉等が挙げられる。

即席食品類としては、例えば、即席めん、カップめん、レトルト・調理食品、調理缶詰め、電子レンジ食品、即席スープ・シチュー、即席みそ汁・吸い物、スープ缶詰め、フリーズ・ドライ食品及びその他の即席食品等が挙げられる。

農産加工品としては、例えば、農産缶詰め、果実缶詰め、ジャム・マーマレード類、漬物、煮豆類、農産乾物類及びシリアル（穀物加工品）等が挙げられる。

水産加工品としては、例えば、水産缶詰め、魚肉ハム・ソーセージ、水産

練り製品、水産珍味類及びつくだ煮類等が挙げられる。

畜産加工品としては、例えば、畜産缶詰め・ペースト類及び畜肉ハム・ソーセージ等が挙げられる。

油脂類としては、例えば、バター、マーガリン類及び植物油等が挙げられる。

基礎調味料としては、例えば、しょうゆ、みそ、ソース類、トマト加工調味料、みりん類及び食酢類等が挙げられ、前記複合調味料・食品類として、調理ミックス、カレーの素類、たれ類、ドレッシング類、めんつゆ類、スパイス類及びその他の複合調味料等が挙げられる。

冷凍食品としては、例えば、素材冷凍食品、半調理冷凍食品及び調理済冷凍食品等が挙げられる。

菓子類としては、例えば、キャラメル、キャンディー、チューインガム、チョコレート、クッキー、ビスケット、ケーキ、パイ、スナック、クラッカー、和菓子、米菓子、豆菓子、デザート菓子及びその他の菓子等が挙げられる。

飲料類としては、例えば、炭酸飲料、天然果汁、果汁飲料、果汁入り清涼飲料、果肉飲料、果粒入り果実飲料、野菜系飲料、豆乳、豆乳飲料、コーヒー飲料、お茶飲料、粉末飲料、濃縮飲料、スポーツ飲料、栄養飲料、アルコール飲料及びその他の嗜好飲料等が挙げられる。

前記以外の市販食品としては、例えば、ベビーフード、ふりかけ及びお茶漬けのり等が挙げられる。

[0051] また、本開示の飲食品、食品としては、これらの中でも特に、乳製品とすることが好ましく、発酵乳とすることが特に好ましい。これにより、脳萎縮抑制効果に加え、乳製品の有する高い栄養価をも享受できる。

[0052] また、本開示のサプリメントとしては、特に限定されない。

[0053] 本発明が提供する飲食品、食品及びサプリメントは、上記<医薬>で記載した、医薬の使用方法と同様に使用できることに加えて、脳萎縮抑制を目的としない範囲においても使用することができる。すなわち、本発明に係る飲

食品、食品及びサプリメントに含まれるビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を基準としたとき、飲食品、食品及びサプリメント中のビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) の使用量が、前記医薬に含まれるビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) と同量になるように、前記医薬の適用対象に適用することができる。

[0054] また、一つの実施態様において、本発明に係る飲食品、食品及びサプリメントは、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を有しない対象（例えば、ヒト又はその他の哺乳動物）、すなわち、「健常な」又は「正常な」状態にある対象（例えば、ヒト又はその他の哺乳動物）に対して、「健常な」又は「正常な」状態を維持するため、又は増進するために適用することができる。更には、「脳萎縮が気になる健常者」又は「認知機能低下が気になる健常者」に対して、「健常な」又は「正常な」状態を維持するため、又は増進するために適用することができる。この場合、前記ビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物が医薬組成物の成分であっても、又は食品組成物の成分であっても、前記ビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物それ自体の薬理効果は、基本的に同じであるので、前記食品組成物の適用量及び適用方法は、期待する効果に応じて、前記ビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を基準として、適宜、調整することができる。

「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を有しない対象（例えば、ヒト又はその他の哺乳動物）、すなわち、「健常な」又は「正常な」状態にある対象（例えば、ヒト又はその他の哺乳動物）に対して、「健常な」又は「正常な」状態を維持するため、又は増進するために適用する飲食品、食品及びサプリメントを、特に「機能性食品」と称する場合がある。

[0055] 本開示において、「表示」行為には、需要者に対して脳萎縮抑制の用途を知らしめるための全ての行為が含まれ、前記用途を想起・類推させようよう

な表現であれば、表示の目的、表示の内容、表示する対象物・媒体等の如何に拘わらず、全て本開示の「表示」行為に該当する。

[0056] また、「表示」は、需要者が上記用途を直接的に認識できるような表現により行われることが好ましい。具体的には、飲食品及び食品に係る商品又は商品の包装に前記用途を記載したものを譲渡し、引き渡し、譲渡若しくは引き渡しのために展示し、輸入する行為、商品に関する広告、価格表若しくは取引書類に上記用途を記載して展示し、若しくは頒布し、又はこれらを内容とする情報に上記用途を記載して電磁氣的（インターネット等）方法により提供する行為等が挙げられる。

[0057] 一方、表示内容としては、行政等によって認可された表示（例えば、行政が定める各種制度に基づいて認可を受け、そのような認可に基づいた態様で行う表示等）であることが好ましい。また、そのような表示内容を、包装、容器、カタログ、パンフレット及びPOP（Point of purchase advertising）等の販売現場における宣伝材、その他の書類等へ付することが好ましい。

[0058] また、「表示」には、健康食品、機能性食品、病者用食品、経腸栄養食品、特別用途食品、保健機能食品、特定保健用食品、機能性表示食品、栄養機能食品及び医薬用部外品等としての表示も挙げられる。これら中でも特に、消費者庁によって認可される表示、例えば、特定保健用食品制度、機能性表示食品制度及びこれらに類似する制度にて認可される表示等が挙げられる。より具体的には、特定保健用食品としての表示、条件付き特定保健用食品としての表示、機能性表示食品としての表示、身体の構造や機能に影響を与える旨の表示及び疾病リスク低減表示等を挙げることができる。この中でも典型的な例としては、健康増進法施行規則（平成15年4月30日日本国厚生労働省令第86号）に定められた特定保健用食品としての表示（特に、保健の用途の表示）、食品表示法（平成25年法律第70号）に定められた機能性表示食品としての表示及びこれらに類する表示等が挙げられる。

[0059] なお、上述したような表示を行うために使用する文言は、「脳萎縮抑制用

、脳萎縮予防用」等の文言のみに限られるわけではなく、それ以外の文言であっても、脳萎縮の抑制に関連する各種疾患や症状の予防、改善及び／又は治療の効果を表す文言であれば、本開示の範囲に包含されることは言うまでもない。そのような文言としては、例えば、需要者に対して、脳萎縮の改善、脳萎縮の予防、脳萎縮の防止、認知機能の改善、認知機能、見当識の向上や改善及びサポートの効果を認識させるような種々の用途に基づく表示も可能である。

実施例

[0060] 以下では実施例によって本開示をより具体的に説明する。後述する実施例は、本開示の一例に過ぎず、本開示はこれらの実施例によって限定されることはない。

[0061] [臨床試験例]

MC I と診断された者を対象とした *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) (以下、単に「ビフィズス菌」とも称する。) 摂取による脳萎縮の抑制及び認知機能の改善に関する試験。

[0062] プラセボ対照ランダム化比較試験 (RCT, Randomized Controlled Trial)

<対象>

順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センターなどを受診した外来診療受診者のうち、以下の選択基準をすべて満たし、かつ、以下の除外基準のいずれにも該当しない者130名を対象とした。

[0063] (選択基準)

(1) 同意取得時年齢が65歳以上90歳未満の男女

(2) DSM-5 (精神障害の診断・統計マニュアル第5版、2013年、アメリカ精神医学会) の MC I と診断され、以下の a) ~ c) の客観的証拠を満たす者

a) 本人又は家族から記憶障害の訴えがある

b) ミニメンタルステート検査 (MMSE, Mini Mental State Examination) スコアが22点以上26点以下

c) 臨床的認知症尺度 (CDR, Clinical Dementia Rating) が0.5 (認知症の疑い)

(3) 本試験への参加について書面によるインフォームド・コンセントが得られている

[0064] (除外基準)

パーキンソン病、ハンチントン病、正常圧水頭症、進行性核上性麻痺、てんかん、多発性硬化症、頭蓋内感染症又は後遺症を残した頭部外傷がある場合。

大うつ病や双極性障害又はアルコールや他の薬物依存の既往がある場合。
多発脳梗塞、脳腫瘍又は硬膜下血腫が認められた場合。

ビタミンB12・葉酸欠乏による認知機能障害の場合。

神経梅毒の場合。

甲状腺機能異常による認知機能障害の場合。

重篤な脳血管疾患、心疾患、肝疾患、腎疾患、消化器疾患、内分泌代謝疾患又は届出が必要な感染症などに罹患している者。

消化器系のがんの既往歴のある者、又はその疾患のために現在治療、投薬を受けている者。

胃切除、胃腸縫合術又は腸管切除など消化器系に大きな手術歴のある者。
炎症性腸症候群等の消化器障害を有する者。

便通に影響を与える医薬品（抗生物質、整腸剤、便秘薬及び下痢止め）や健康食品・サプリメント（乳酸菌、ビフィズス菌、オリゴ糖及び食物繊維など）を常用している者。

血圧測定又は血液検査で著しい異常が認められる者。

高度の貧血のある者。

薬物又は食品に対しアレルギー症状を示す恐れのある者。

過度の喫煙及びアルコールの常用者並びに食事、睡眠などの生活習慣が極

度に不規則な者。

抗認知症薬、向精神薬（抗うつ剤及び抗精神病薬等）を服用している場合。
重度の糖尿病を有し、インスリンを投与している場合。

ペースメーカー、動脈瘤クリップ、人工弁、人工内耳その他磁性体・電気伝導性の金属が入っており、脳MRI撮像時に問題が生じる場合。

新規アルツハイマー型認知症治療薬の治験に参加している又は参加を予定しており、本治験と両方に参加する可能性がある場合。また、他の臨床試験に現在参加しているか、あるいは1ヶ月以内に参加していた者。

その他、治験責任医師が不適格と認定した場合。

[0065] <介入>

表1に、介入に使用した試験食品の含有成分を示す。

ビフィズス菌摂取群：

粉末（スティック）・ビフィズス菌 200億／スティック（2.0g／日）

プラセボ摂取群：

粉末（スティック）・ビフィズス菌 0億／スティック（2.0g／日）

介入期間：24週間

[0066] [表1]

表1

組成	含有量	
	ビフィズス菌摂取群	プラセボ摂取群
容量	2.0g	2.0g
関与成分	ビフィズス菌 MCC1274 株を生菌として200億個以上	-
添加物	澱粉	澱粉

[0067] <評価項目>

（主要評価項目）

ADAS-Jcog. (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component

－ J a p a n e s e v e r s i o n)

[0068] (副次評価項目)

頭部MRI (VSRAD: voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's Disease)

[0069] (ADAS-Jcog.)

115人を対象としたFAS (Full Analysis Set) 解析 (ビフィズス菌摂取群55名、プラセボ摂取群60名) における主要評価項目であるADAS-Jcog. の実測値及び変動値 (24週時点－0週時点) を表2に示す。

[0070]

[表2]

表2

ADAS-Jcog. 項目	群	ベースライン	Week 8	Week 16	Week 24	P値	△ Week 24		P値
							Week 24	Week 24	
見当識	ビフィズス菌 摂取群	0.35 (0.58)	0.42 (0.74)	0.35 (0.68)	0.22 (0.54)	0.1169	−0.14 (0.53)	0.16 (0.75)	0.0205*
	プラセボ 摂取群	0.37 (0.99)	0.4 (0.81)	0.41 (0.88)	0.47 (0.97)				

[0071] 表2中、データは、平均（標準偏差）として示される（*P<0.05、ベ

ースラインからの変化量の群間比較（ウィルコクソンの順位和検定））。

表2より、プラセボ摂取群と比較してビフィズス菌摂取群では認知機能の一部である見当識が有意に改善したことがわかる。

[0072] (VSRAD)

副次評価項目である頭部MRI (VSRAD) のFAS解析は、89名（ビフィズス菌摂取群42名、プラセボ摂取群47名）が対象となった。

表3に、各VSRADスコア（VOI内のZスコア、全脳萎縮領域の割合、VOI内萎縮領域の割合及び萎縮比（VOI内/全脳））の実測値及び変動値（24週時点－0週時点）を示す。

[0073] [表3]

表3

	群	ベースライン	Week 24	P値	ΔWeek 24	P値
VOI内のZスコア	ビフィズス菌摂取群	1.21 (0.69)	1.22 (0.75)	0.788	0.01 (0.17)	0.357
	プラセボ摂取群	1.02 (0.6)	1.04 (0.62)	0.1488	0.02 (0.11)	
全脳萎縮領域の割合	ビフィズス菌摂取群	3.64 (1.82)	3.56 (1.63)	0.398	-0.07 (0.45)	0.013
	プラセボ摂取群	3.56 (1.91)	3.73 (2.06)*	0.011	0.16 (0.42)	
VOI内萎縮領域の割合	ビフィズス菌摂取群	15.98 (20.76)	16.41 (21.78)	0.694	0.43 (4.99)	0.527
	プラセボ摂取群	9.75 (19.04)	10.74 (19.97)†	0.081	0.98 (2.45)	
萎縮比 (VOI内/全脳)	ビフィズス菌摂取群	3.97 (4.39)	3.98 (4.4)	0.743	0.01 (1.33)	0.97
	プラセボ摂取群	2.5 (4.25)	2.74 (4.41)	0.499	0.24 (0.95)	

[0074] 表3中、データは平均（標準偏差）として示される（† $P < 0.1$ ，* $P < 0.05$ ，ベースラインからの変化量（ウィルコクソンの符号順位検定））。

VOI, Volume Of Interest

[0075] 表4には、0週時点でのVOI内のZスコアに基づいてサブグループ解析を行った結果を示す。

[0076] [表4]

表 4

	群	ベースライン	Week 24	Δ Week 24	P値
サブグループ: VOI内のZスコア≥1.0					
VOI内のZスコア	ビフィズス菌 摂取群 n=22	1.69 (0.62)	1.72 (0.71)	0.02 (0.22)	0.0862
	プラセボ 摂取群 n=16	1.61 (0.69)	1.7 (0.67)*	0.09 (0.12)	
全脳 萎縮領域の 割合	ビフィズス菌 摂取群 n=22	4.3 (2.14)	4.15 (1.8)	-0.15 (0.51)	0.0565
	プラセボ 摂取群 n=16	4 (2.15)	4.16 (2.34)	0.16 (0.44)	
VOI内 萎縮領域の 割合	ビフィズス菌 摂取群 n=22	29.32 (21.12)	29.86 (22.84)	0.54 (6.86)	0.0546
	プラセボ 摂取群 n=16	26.57 (25.54)	29.58 (25.41)**	3 (3.26)	
萎縮比 (VOI内/全脳)	ビフィズス菌 摂取群 n=22	7.11 (3.92)	7.09 (3.98)	-0.02 (1.83)	0.2871
	プラセボ 摂取群 n=16	6.6 (5.28)	7.41 (4.9)*	0.81 (1.44)	
サブグループ: VOI内のZスコア<1.0					
VOI内のZスコア	ビフィズス菌 摂取群 n=20	0.68 (0.21)	0.67 (0.26)	-0.01 (0.1)	0.9230
	プラセボ 摂取群 n=31	0.71 (0.14)	0.7 (0.16)	-0.01 (0.1)	
全脳 萎縮領域の 割合	ビフィズス菌 摂取群 n=20	2.91 (1.02)	2.93 (1.14)	0.02 (0.42)	0.1180
	プラセボ 摂取群 n=31	3.34 (1.76)	3.5 (1.89) †	0.16 (0.42)	
VOI内 萎縮領域の 割合	ビフィズス菌 摂取群 n=20	1.31 (2)	1.62 (2.73)	0.31 (0.76)	0.3834
	プラセボ 摂取群 n=31	1.07 (1)	1.01 (1.28)	-0.06 (0.76)	
萎縮比 (VOI内/全脳)	ビフィズス菌 摂取群 n=20	0.52 (0.83)	0.56 (0.89)	0.05 (0.26)	0.4043
	プラセボ 摂取群 n=31	0.39 (0.38)	0.32 (0.41)	-0.06 (0.26)	

[0077] 表4中、データは、平均（標準偏差）で示される（† $P < 0.1$ ，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，ベースラインからの変化量（ウィルコクソンの符号順位検定））。

[0078] 図1は、各被験者におけるVSRADスコアの変動を示す結果を、図2は、代表的なMRI画像を、それぞれ示す。

[0079] VSRADでは、アルツハイマー病などの認知症で特異的な萎縮が認められる脳領域をVOIとして設定し、54～86歳までの健常成人80名の標準化された脳容量データと比較して、被験者の脳萎縮度合いを評価することができる。そのため本データよりビフィズス菌を摂取することで、FAS解析では全脳萎縮領域の割合が改善し、元々VOIの萎縮が進行していた者（VOI内Zスコアが1以上）を対象としたサブグループ解析では、VOI内Zスコア、全脳萎縮領域の割合及びVOI内萎縮領域の割合がいずれも改善したことが明らかとなった。

[0080] 以上の試験結果をまとめると、以下のとおりである。

Bifidobacterium breve MCC1274 (FERM BP-11175) を1日あたり2.0g (200億個) ずつ24週間摂取したことで、全脳萎縮領域の割合が改善するだけでなく、特に認知症で萎縮が認められる海馬、海馬傍回及び扁桃を含むVOI領域の脳萎縮が改善していた。

また、神経心理学的検査では見当識の改善が認められた。見当識とは、日時、場所及び周りの人物など自分の置かれた状況を判断する能力であり、海馬を始めとする複数の脳領域が機能を担うことが知られている。また、見当識は、MC I から認知症への移行を評価する上で感度が非常に高い認知領域であることが知られている。そのため、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) は、脳萎縮を抑制することで、見当識などの認知機能の低下を抑制することが示唆された。

産業上の利用可能性

[0081] 本開示によれば、軽度認知障害と診断された者及び認知機能低下と神経変性疾患の少なくとも一方に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象において脳萎縮の進行を抑制しうる脳萎縮抑制剤の提供を行うことが

できる。本開示の脳萎縮抑制剤は、その有効成分が *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物であることから、安全性に優れ、長期間、連続的に投与しても副作用を心配する必要性も少ないため、非常に有用である。

[0082] 本開示には、以下の内容が非限定的に含まれる。

[1] 健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に投与される、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を有効成分とする脳萎縮抑制剤。

[2] 前記脳萎縮抑制剤が、前記対象に1日あたりビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) が $1.0 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{11}$ CFU となるよう経口投与される量の前記培養物を含む、[1] に記載の脳萎縮抑制剤。

[3] 前記対象が軽度認知障害と診断されたものである、[1] 又は [2] に記載の脳萎縮抑制剤。

[4] *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物の脳萎縮抑制有効量を、脳萎縮抑制を必要とする健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に投与することを含む脳萎縮の抑制方法。

[5] *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物の脳萎縮抑制有効量を、脳萎縮抑制を必要とする健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下、神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に投与することを含む非治療的脳萎縮の抑制方法。

[6] 前記脳萎縮抑制有効量が、前記対象に1日あたりビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) $1.0 \times$

$1.0 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{11}$ CFU が経口投与される量である、[4] 又は [5] に記載の脳萎縮の抑制方法。

[7] 前記対象が軽度認知障害と診断されたものである、[4] ～ [6] の何れか 1 項に記載の脳萎縮の抑制方法。

[8] 健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象の脳萎縮の抑制における使用のための *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物。

[9] 前記培養物が、前記対象に 1 日あたりビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) $1.0 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{11}$ CFU が経口投与される量のビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む、[8] に記載の培養物。

[10] 前記対象が軽度認知障害と診断されたものである、[8] 又は [9] に記載の培養物。

[11] 健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に投与される脳萎縮抑制剤を製造するための、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物の使用。

[11] 前記脳萎縮抑制剤が、前記対象に 1 日あたりビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) $1.0 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{11}$ CFU が経口投与される量のビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) を含む、[10] に記載の *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物の使用。

[12] 前記対象が軽度認知障害と診断されたものである、[10] 又は

[11]に記載の*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175)を含む培養物の使用。

[13] *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175)を含む培養物を有効成分とする脳萎縮抑制剤であって、健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に1日あたりビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175)が $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFUを経口投与される量の*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175)を含む脳萎縮抑制剤。

[14] 前記対象が軽度認知障害と診断されたものである、[13]に記載の脳萎縮抑制剤。

[15] *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175)を含む培養物の脳萎縮抑制有効量として、脳萎縮抑制を必要とする健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に1日あたりビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFUを経口投与することを含む脳萎縮の抑制方法。

[16] *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175)を含む培養物の脳萎縮抑制有効量として、脳萎縮抑制を必要とする健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に1日あたりビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFUを経口投与することを含む非治療的脳萎縮の抑制方法。

[17] 前記対象が軽度認知障害と診断されたものである、[15]又は[16]に記載の脳萎縮の抑制方法。

[18] 脳萎縮の抑制における使用のための *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物であって、健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に1日あたり *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFU を経口投与される量の *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物。

[19] 前記対象が軽度認知障害と診断されたものである、[18] に記載の培養物。

[20] 健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象における脳萎縮抑制効果を表示した、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を含む飲食品。

[21] 前記飲食品が、前記対象に1日あたりビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) が $1.0 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{11}$ CFU となるよう摂取される量の前記培養物を含む、[20] に記載の飲食品。

[22] 前記対象が軽度認知障害と診断されたものである、[20] 又は [21] に記載の飲食品。

[23] 健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に摂取される、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を有効成分とする脳萎縮抑制用食品。

[24] 前記脳萎縮抑制用食品が、前記対象に1日あたりビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175) が1.

$0 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{11}$ CFUとなるよう摂取される量の前記培養物を含む、[23]に記載の脳萎縮抑制用食品。

[25] 前記対象が軽度認知障害と診断されたものである、[23]又は[24]に記載の脳萎縮抑制用食品。

[26] 健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象が摂取するための、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175)を含む培養物を有効成分とする脳萎縮抑制用サプリメント。

[27] 前記脳萎縮抑制用サプリメントが、前記対象に1日あたりビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175)が $1.0 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{11}$ CFUとなるよう摂取される量の前記培養物を含む、[26]に記載の脳萎縮抑制用サプリメント。

[28] 前記対象が軽度認知障害と診断されたものである、[24]又は[25]に記載の脳萎縮抑制用サプリメント。

[29] 健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に投与するための、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175)を含む培養物を有効成分とする脳萎縮抑制用医薬。

[30] 前記脳萎縮抑制用医薬が、前記対象に1日あたりビフィドバクテリウム・ブレーベ MCC1274 (FERM BP-11175)が $1.0 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{11}$ CFUとなるよう経口投与される量の前記培養物を含む、[29]に記載の脳萎縮抑制用医薬。

[31] 前記対象が軽度認知障害と診断されたものである、[29]又は[30]に記載の脳萎縮抑制用医薬。

請求の範囲

- [請求項1] 健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に投与される、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を有効成分とする脳萎縮抑制剤。
- [請求項2] *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物の脳萎縮抑制有効量を、脳萎縮抑制を必要とする健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に投与することを含む脳萎縮の抑制方法。
- [請求項3] 健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象の脳萎縮の抑制における使用のための *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物。
- [請求項4] 健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に投与される脳萎縮抑制剤を製造するための、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物の使用。
- [請求項5] *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を有効成分とする脳萎縮抑制剤であって、健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に1日あたり前記 *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175)

) が $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFU を経口投与される量の *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む脳萎縮抑制剤。

[請求項6] *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物の脳萎縮抑制有効量を、脳萎縮抑制を必要とする健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に1日あたり前記 *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFU を経口投与することを含む脳萎縮の抑制方法。

[請求項7] 脳萎縮の抑制における使用のための *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物であって、健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に1日あたり *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^{12}$ CFU を経口投与される量の *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物。

[請求項8] 健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象における脳萎縮抑制効果を表示した、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を含む飲食品。

[請求項9] 健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に摂取される、*Bifidobacterium brev*

e MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を有効成分とする脳萎縮抑制用食品。

[請求項10] 健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に摂取される、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を有効成分とする脳萎縮抑制用サプリメント。

[請求項11] 健常者、軽度認知障害と診断された者、認知機能低下と評価された者及び神経変性疾患に罹患する恐れがある対象から選択されるいずれかの対象に投与される、*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) を含む培養物を有効成分とする脳萎縮抑制用医薬。