

明 細 書

発明の名称：

総合注意力、認知柔軟性及び／又は実行機能を改善するための組成物

技術分野

[0001] 本発明は、総合注意力、認知柔軟性及び／又は実行機能を改善するための組成物に関する。

背景技術

[0002] 認知症とは、老化に伴う病気の一つで、脳の細胞の死滅や機能低下によって、記憶・判断力等の認知機能に障害が起こり、社会生活や対人関係に支障が出ている状態のことを示す。65歳以上の高齢者の約15%が、認知症にかかっているとされており、さらに、認知症の一手手前である軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment; MCI）の人は約400万人いると推定されている。

[0003] 認知症、MCIにも様々なタイプがあり、記憶力に関する機能が低下する場合、反応時間に関する機能が低下する場合等があり、また記憶力についても色々な種類がある。具体的には、Cognitraxが開発され、これらの記憶・認知機能測定ツールとして使用されている。より具体的には、Cognitraxでは、下記の項目を測定し、どの領域の機能が低下しているかの判定がされる：総合記憶力、言語記憶力、視覚記憶力、認知機能速度、反応時間、総合注意力、持続的注意力、単純注意力、認知柔軟性、処理速度、運動速度、実行機能、社会的認知、論理思考、ワーキングメモリー、神経認知インデックス。これらの機能のうち総合注意力、認知柔軟性及び実行機能は、社会生活を送っていく上での様々な判断に影響するもののため、非常に重要である。かかる状況の下、総合注意力、認知柔軟性及び実行機能を改善する新たな手段の開発が熱望されている。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Jpn Pharmacol Ther（薬理と治療）vol. 48 no. 4 2020, 685-

679

非特許文献2 : Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) vol. 47 no. 5 2019, 739-749

非特許文献3 : Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) vol. 48 no. 3 2020, 475-486

非特許文献4 : J Biosci Bioeng. 2012;113:587-91.

非特許文献5 : Biosci Microbiota Food Health. 2016;35(4):163-171.

非特許文献6 : Arch Clin Neuropsychol. 2006, 7, 623-643.

非特許文献7 : Molecules. 2020, 18, 4265.

非特許文献8 : Psychiatry Clin Neurosci. 2007, 1, 112-119.

非特許文献9 : PLoS One. 2014, 4, e95192

非特許文献10 : Microbiome. 2021, 1, 95

非特許文献11 : Nutrients. 2019, 4, 839

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明が解決すべき課題は、総合注意力、認知柔軟性及び／又は実行機能を改善する新たな手段を提供することである。

課題を解決するための手段

[0006] かかる状況の下、本発明者は鋭意研究した結果、ビフィズス菌に水溶性食物繊維を組み合わせることにより総合注意力、認知柔軟性及び／又は実行機能を改善し得ることを見出した。より詳細には、ビフィズス菌に水溶性食物繊維を組み合わせることにより、総合的な認知能力（記憶力、情報処理速度、反応時間、注意力、判断力の平均スコア）を向上させ、特に注意力（注意を維持し正確に対処する力）、判断力（判断の正確さや速さ、指示の変化に反応して処理する力）、及び／又は実行力（規則や概念を理解し意思決定する力）を向上させることを見出した。本発明はかかる新規の知見に基づくものである。特に健全な中高年においても本発明の組成物を摂取すると、総合注意力、認知柔軟性及び／又は実行機能を改善し得ることを見出した。従っ

て、本発明は、以下の項を提供する：

項 1．ビフィズス菌及び水溶性食物繊維を含む、総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種を改善するための組成物。

[0007] 項 2．水溶性食物繊維がイヌリンを含む、項 1 に記載の組成物。

[0008] 項 3．神経認知インデックスを改善するための、項 1 又は 2 に記載の組成物。

[0009] 項 4．前記ビフィズス菌が腸内での増殖能を有する、項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

[0010] 項 5．前記ビフィズス菌が抗メタボリックシンドローム効果を有する、項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

[0011] 項 6．食品である、項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

[0012] 項 7．認知機能の低下抑制、維持又は向上をするための食品である、項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

[0013] 項 8．総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種を改善するための組成物を製造するためのビフィズス菌及び水溶性食物繊維の使用。

[0014] 項 9．水溶性食物繊維がイヌリンを含む、項 8 に記載の使用。

[0015] 項 10．前記組成物が神経認知インデックスを改善するための組成物である、項 8 又は 9 に記載の使用。

[0016] 項 11．前記ビフィズス菌が腸内での増殖能を有する、項 8 ～ 10 のいずれか一項に記載の使用。

[0017] 項 12．前記ビフィズス菌が抗メタボリックシンドローム効果を有する、項 8 ～ 11 のいずれか一項に記載の使用。

[0018] 項 13．前記組成物が食品である、項 8 ～ 12 のいずれか一項に記載の使用。

[0019] 項 14．前記組成物が認知機能の低下抑制、維持又は向上をするための食品である、項 13 に記載の使用。

- [0020] 項 15. ビフィズス菌を含む総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種を改善するための組成物を製造するための水溶性食物繊維の使用。
- [0021] 項 16. 水溶性食物繊維がイヌリンを含む、項 15 に記載の使用。
- [0022] 項 17. 前記組成物が神経認知インデックスを改善するための組成物である、項 15 又は 16 に記載の使用。
- [0023] 項 18. 前記ビフィズス菌が腸内での増殖能を有する、項 15 ～ 17 のいずれか一項に記載の使用。
- [0024] 項 19. 前記ビフィズス菌が抗メタボリックシンドローム効果を有する、項 15 ～ 18 のいずれか一項に記載の使用。
- [0025] 項 20. 前記組成物が食品である、項 15 ～ 19 のいずれか一項に記載の使用。
- [0026] 項 21. 前記組成物が認知機能の低下抑制、維持又は向上をするための食品である、項 20 に記載の使用。
- [0027] 項 22. 水溶性食物繊維を含む総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種を改善するための組成物を製造するためのビフィズス菌の使用。
- [0028] 項 23. 水溶性食物繊維がイヌリンを含む、項 22 に記載の使用。
- [0029] 項 24. 前記組成物が神経認知インデックスを改善するための組成物である、項 22 又は 23 に記載の使用。
- [0030] 項 25. 前記ビフィズス菌が腸内での増殖能を有する、項 22 ～ 24 のいずれか一項に記載の使用。
- [0031] 項 26. 前記ビフィズス菌が抗メタボリックシンドローム効果を有する、項 22 ～ 25 のいずれか一項に記載の使用。
- [0032] 項 27. 前記組成物が食品である、項 22 ～ 26 のいずれか一項に記載の使用。
- [0033] 項 28. 前記組成物が認知機能の低下抑制、維持又は向上をするための食品である、項 27 に記載の使用。

- [0034] 項 29. それを必要とする対象にビフィズス菌及び水溶性食物繊維の有効量を投与することを含む、総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種を改善する方法。
- [0035] 項 30. 水溶性食物繊維がイヌリンを含む、項 29 に記載の方法。
- [0036] 項 31. 神経認知インデックスを改善するための、項 29 又は 30 に記載の方法。
- [0037] 項 32. 前記ビフィズス菌が腸内での増殖能を有する、項 29 ～ 31 のいずれか一項に記載の方法。
- [0038] 項 33. 前記ビフィズス菌が抗メタボリックシンドローム効果を有する、項 29 ～ 32 のいずれか一項に記載の方法。
- [0039] 項 34. ビフィズス菌及び水溶性食物繊維が食品として摂取される、項 29 ～ 33 のいずれか一項に記載の方法。
- [0040] 項 35. 認知機能の低下抑制、維持又は向上をするための、項 29 ～ 34 のいずれか一項に記載の方法であって、ビフィズス菌及び水溶性食物繊維が食品として摂取される、方法。
- [0041] 項 36. 総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種の改善における使用のためのビフィズス菌及び水溶性食物繊維の組み合わせ。
- [0042] 項 37. 水溶性食物繊維がイヌリンを含む、項 36 に記載の使用のための組み合わせ。
- [0043] 項 38. 神経認知インデックスの改善における使用のための、項 36 又は 37 に記載の使用のための組み合わせ。
- [0044] 項 39. 前記ビフィズス菌が腸内での増殖能を有する、項 36 ～ 38 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。
- [0045] 項 40. 前記ビフィズス菌が抗メタボリックシンドローム効果を有する、項 36 ～ 39 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。
- [0046] 項 41. 食品である、項 36 ～ 40 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

- [0047] 項 4 2. 認知機能の低下抑制、維持又は向上における使用のための食品である、項 3 6～4 1 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。
- [0048] 項 4 3. 総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種の改善におけるビフィズス菌と組み合わせての使用のための水溶性食物繊維。
- [0049] 項 4 4. イヌリンを含む、項 4 3 に記載の使用のための水溶性食物繊維。
- [0050] 項 4 5. 神経認知インデックスの改善におけるビフィズス菌と組み合わせての使用のための、項 4 3 又は 4 4 に記載の使用のための水溶性食物繊維。
- [0051] 項 4 6. 前記ビフィズス菌が腸内での増殖能を有する、項 4 3～4 5 のいずれか一項に記載の使用のための水溶性食物繊維。
- [0052] 項 4 7. 前記ビフィズス菌が抗メタボリックシンドローム効果を有する、項 4 3～4 6 のいずれか一項に記載の使用のための水溶性食物繊維。
- [0053] 項 4 8. 食品である、項 4 3～4 7 のいずれか一項に記載の使用のための水溶性食物繊維。
- [0054] 項 4 9. 認知機能の低下抑制、維持又は向上におけるビフィズス菌と組み合わせての使用のための食品である、項 4 3～4 8 のいずれか一項に記載の使用のための水溶性食物繊維。
- [0055] 項 5 0. 総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種の改善における水溶性食物繊維と組み合わせての使用のためのビフィズス菌。
- [0056] 項 5 1. 水溶性食物繊維がイヌリンを含む、項 5 0 に記載の使用のためのビフィズス菌。
- [0057] 項 5 2. 神経認知インデックスの改善における水溶性食物繊維と組み合わせての使用のための、項 5 0 又は 5 1 に記載の使用のためのビフィズス菌。
- [0058] 項 5 3. 腸内での増殖能を有する、項 5 0～5 2 のいずれか一項に記載の使用のためのビフィズス菌。
- [0059] 項 5 4. 抗メタボリックシンドローム効果を有する、項 5 0～5 3 のいずれか一項に記載の使用のためのビフィズス菌。

[0060] 項55. 食品である、項50～54のいずれか一項に記載の使用のためのビフィズス菌。

[0061] 項56. 認知機能の低下抑制、維持又は向上における水溶性食物繊維と組み合わせる使用のための食品である、項50～55のいずれか一項に記載の使用のためのビフィズス菌。

発明の効果

[0062] 本発明によれば、総合注意力、認知柔軟性及び／又は実行機能を改善する新たな手段を提供することができる。Cognitraxで測定される前記各項目は一般的にそれぞれ独立しており、ある物質がこれらの項目のうち一部の改善効果を有していてもその他の項目について改善効果を有しているとは限らない。具体的には、エルゴチオネインは、認知機能速度に対し効果があるが、総合注意力、認知柔軟性、実行機能に対しては効果がないことが知られている（非特許文献1、表2、表3、群間比較）。また、プラズマローゲンは、言語記憶力に対してのみ効果があるが、総合注意力、認知柔軟性、実行機能に効果がないことが知られている（非特許文献2、表4、群間比較）、さらに、GABAは、運動速度のみに対し効果があるが、総合注意力、認知柔軟性、実行機能に効果がないことが知られている（非特許文献3、表1、群間比較）。ビフィズス菌に水溶性食物繊維を組み合わせることによる総合注意力、認知柔軟性及び実行機能の改善効果は今まで報告がなく、かかる本発明の効果は先行技術から予想し得ないものである。

図面の簡単な説明

[0063] [図1]実施例における被験者の組入れから解析までの流れを図1のフローチャートに示す。

[図2]実施例における糞便中のビフィズス菌の定量結果を示す。

発明を実施するための形態

[0064] 総合注意力、認知柔軟性及び／又は実行機能を改善するための組成物

本発明は、ビフィズス菌及び水溶性食物繊維を含む、総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種を改善するため

の組成物を提供する。本発明において、ビフィズス菌の種類は特に限定されず、例えば、*Bifidobacterium animalis*、*Bifidobacterium adolescentis*、*Bifidobacterium bifidum*、*Bifidobacterium breve*、*Bifidobacterium catenulatum*、*Bifidobacterium longum*、*Bifidobacterium pseudocatenulatum*等が挙げられ、*Bifidobacterium animalis*が好ましい。*Bifidobacterium animalis*のなかでも*Bifidobacterium animalis subsp. lactis*が好ましい。また、ビフィズス菌としては、腸内で増殖する能力を有しているものが好ましい。より具体的には、ビフィズス菌としては、腸内で総ビフィズス菌数を増加させることができるものが好ましい。腸内で増殖する能力を有しているか否かは、例えば、リアルタイムPCRを用いて糞便試料中のビフィズス菌数を測定することにより求めることができ、より具体的には、非特許文献4に記載の方法に準じて測定、評価することができる。また、本発明においては、上記方法により、腸内での増加が確認できれば本発明の好ましいビフィズス菌として選択され得る。上記方法により測定したときの値が、体内に摂取した菌数と比較して、2倍以上、好ましくは5倍以上、より好ましくは10倍以上に増殖し得る菌が好ましい。また、本発明において、前記ビフィズス菌が抗メタボリックシンドローム効果を有することが好ましい。抗メタボリックシンドローム効果は、例えば、内臓脂肪面積を測定することにより求めることができ、より具体的には、非特許文献5に記載の方法に準じて測定、評価することができる。本発明においては、上記方法により内臓脂肪面積の減少が確認できれば本発明の好ましいビフィズス菌として選択されうる。上記方法により測定した場合の内臓脂肪面積が0.98倍以下となるようなビフィズス菌が好ましく、0.96倍以下となるようなビフィズス菌がより好ましい本発明の好ましい実施形態において、ビフィズス菌としては、*Bifidobac*

*terium animalis subsp. lactis*に属するGCL2505が挙げられる。GCL2505株は、受領番号FERM ABP-21918にて寄託されている。当該菌株は、2010年2月17日に、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（〒292-0818 日本国千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 120号室）に、ブタペスト条約に基づく寄託がされている。

- [0065] 本発明組成物中のビフィズス菌の菌数は限定されないが、例えば、1000万個/g、好ましくは、3000万個/g、より好ましくは5000万個/g、さらに好ましくは8000万個/g以上、特に好ましくは1億個/g以上の範囲で適宜設定できる。上限は特にないが、例えば、10兆個/g以下、1000億個/g以下、100億個/g以下等があげられる。典型的な実施形態において、本発明においてはビフィズス菌は生菌を使用する。
- [0066] 水溶性食物繊維としては、イヌリン、難消化性デキストリン、水溶性大豆多糖類、ポリデキストロース、アルギン酸ナトリウム、サイリウム、フコイダン、ラミナラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、プルラン、カードラン、低分子化ヘミセルロースなどが挙げられ、好ましくはイヌリンが挙げられる。これら水溶性食物繊維は、単独で配合してもよいし、複数種を組み合わせで配合してもよい。
- [0067] 本発明組成物中の水溶性食物繊維の含有量は限定されないが、例えば、組成物全体の質量に対し、0.5～10重量%、好ましくは1～5重量%、より好ましくは1.5～3重量%の範囲で設定できる。
- [0068] 本発明においては、本発明の有効成分であるビフィズス菌と水溶性食物繊維との組み合わせを総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種を改善するための組成物として用いても、当該これらの組合せと、薬学的に許容される、もしくは食品に添加され得る各種担体（例えば、等張化剤、キレート剤、安定化剤、pH調節剤、防腐剤、抗酸化剤、溶解補助剤、粘稠化剤、賦形剤、結合剤等）とを組み合わせた組成物として用いてもよい。各種担体を含む実施形態において、組成物中のビフィズ

ス菌と水溶性食物繊維との合計含有量は限定されないが、例えば、50質量%以上、60質量%以上、70質量%以上、80質量%以上、90質量%以上、95質量%以上、99質量%以上等の範囲で適宜設定できる。

[0069] 等張化剤としては、例えば、グルコース、トレハロース、ラクトース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、ソルビトール等の糖類、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等の多価アルコール類、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム等の無機塩類等が挙げられる。これらの等張化剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせ用いることができる。

[0070] キレート剤としては、例えば、エデト酸二ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、エデト酸カルシウム等のエデト酸塩類、エチレンジアミン四酢酸塩、ニトリロ三酢酸又はその塩、ヘキサメタリン酸ソーダ、クエン酸等が挙げられる。これらのキレート剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせ用いることができる。

[0071] 安定化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム等が挙げられる。

[0072] pH調節剤としては、例えば、塩酸、炭酸、酢酸、クエン酸等の酸が挙げられ、さらに水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩又は炭酸水素塩、酢酸ナトリウム等のアルカリ金属酢酸塩、クエン酸ナトリウム等のアルカリ金属クエン酸塩、トロメタモール等の塩基等が挙げられる。これらのpH調節剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせ用いることができる。

[0073] 防腐剤としては、例えば、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等のパラオキシ安息香酸エステル、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の第4級アンモニウム塩、アルキルポリアミノエチルグリシン、クロロブタノール、ポリクォード、ポリヘキサメチレンピグアニド、

クロルヘキシジン等が挙げられる。これらの防腐剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

[0074] 抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、濃縮混合トコフェロール等が挙げられる。これらの抗酸化剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

[0075] 溶解補助剤としては、例えば、安息香酸ナトリウム、グリセリン、D-ソルビトール、ブドウ糖、プロピレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、D-マンニトール等が挙げられる。これらの溶解補助剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

[0076] 粘稠化剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、エチルセルロース、カルメロースナトリウム、キサンタンガム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、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、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等が挙げられる。これらの粘稠化剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

[0077] 賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、L-システイン、トレハロース、マルチトール、ソルビトール等が挙げられる。これらの賦形剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

[0078] 結合剤としては、例えば、結晶セルロース、デンプン、ショ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム末、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリン、シクロデキストリン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、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、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール等が挙げられる。これらの結合剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

[0079] 本発明の組成物の摂取量は限定されないが、有効成分であるビフィズス菌

の1日摂取量として、例えば、1000万個～10兆個、好ましくは1億～1兆個、より好ましくは10億個～1000億個、さらに好ましくは50億～300億個、特に好ましくは100億～200億個の範囲で適宜設定できる。ビフィズス菌の重量基準での本発明の組成物の摂取量も限定されないが、有効成分であるビフィズス菌の1日摂取量として、例えば、1mg～10g、好ましくは10mg～1000mg、より好ましくは40mg～300mg、さらに好ましくは200mg以上の範囲で適宜設定できる。

[0080] また、本発明の組成物は、上記ビフィズス菌以外のものであって、総合注意力、認知柔軟性及び／又は実行機能の改善機能を有することが知られている物質をさらに含んでもよい。総合注意力、認知柔軟性及び／又は実行機能の改善機能を有することが知られている物質としては、例えば、プロポリス、クロロゲン酸類等が挙げられる。これらの物質は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。また、本発明の組成物は、総合注意力、認知柔軟性及び実行機能以外の機能、具体的には、総合記憶力、言語記憶力、視覚記憶力、認知機能速度、反応時間、持続的注意力、単純注意力、処理速度、運動速度、社会的認知、論理思考、ワーキングメモリー、神経認知インデックス等の改善機能を有することが知られている物質をさらに含んでもよい。これらの機能の改善機能を有することが知られている物質としては、例えば、GABA、パラチノース、プラズマローゲン、エルゴチオネイン等が挙げられる。これらの物質は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

[0081] 本発明の組成物は、経口組成物であることが好ましい。経口組成物としては、飲食品組成物、医薬組成物等が包含される。本発明において飲食品組成物には、保健機能食品（栄養機能食品、特定保健用食品、機能性表示食品）等も包含される。

[0082] 飲食品組成物としては、野菜汁飲料、果汁飲料、野菜汁・果汁混合飲料、発酵乳飲料、アーモンド含有飲料等の飲料；アイスクリーム類、氷菓、飴、グミ、アーモンド含有食品、ビスケット類（クリームサンドビスケット等）

、チョコレート類（準チョコレート等を含む）、発酵乳食品（ヨーグルト、チーズ）等の食品等が挙げられる。アイスクリーム類としては、ラクトアイス（発酵乳入りラクトアイス等）等が好ましい。準チョコレートとしては、コーン含有準チョコレート等が挙げられる。乳製品としては、発酵乳、アイスクリーム類、乳飲料等が挙げられる。本発明における飲食品組成物には、サプリメント等も包含される。

[0083] 別の実施形態において、本発明は、総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種を改善するための組成物を製造するためのビフィズス菌及び水溶性食物繊維の使用；ビフィズス菌を含む総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種を改善するための組成物を製造するための水溶性食物繊維の使用；水溶性食物繊維を含む総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種を改善するための組成物を製造するためのビフィズス菌の使用；それを必要とする対象にビフィズス菌及び水溶性食物繊維の有効量を投与する（摂取させる）ことを含む、総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種を改善する方法；総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種の改善における使用のためのビフィズス菌及び水溶性食物繊維の組み合わせ；総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種の改善におけるビフィズス菌と組み合わせでの使用のための水溶性食物繊維；及び総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種の改善における水溶性食物繊維と組み合わせでの使用のためのビフィズス菌を提供する。これらの実施形態における、ビフィズス菌、水溶性食物繊維、及び任意選択でのその他の成分についての詳細（種類、量等）、使用方法（医薬品、飲食品等）、用途（総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種の改善等）等は前述したものと同様である。本発明においてビフィズス菌及び水溶性食物繊維を投与する（摂取させる）対象としては、例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット等（好

ましくはヒト)の哺乳動物等が挙げられる。ヒトを対象とする場合、当該対象には、例えば、認知症、軽度認知障害等でないヒトが挙げられるが特に限定はされない。また、対象の年齢も特に限定されないが、一般的に加齢に伴い総合注意力、認知柔軟性、実行機能等が低下しうるとされる年齢層が挙げられる。好ましい実施形態において、本発明は、このような総合注意力、認知柔軟性及び／又は実行機能を改善し得る。

本発明によれば、ビフィズス菌及び水溶性食物繊維の組み合わせを用いることにより、総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種(好ましくは二種、より好ましくは三種)を向上することができる。本発明によれば、これらの機能(特に認知柔軟性等)を向上することにより、判断力を向上させることができる。また、総合注意力及び実行機能は、それぞれ、注意力及び実行力と言い換えることもできる。従って、一実施形態において、本発明は、ビフィズス菌及び水溶性食物繊維を含む、注意力、判断力、および実行力からなる群より選択される少なくとも一種を向上するための組成物；注意力、判断力、および実行力からなる群より選択される少なくとも一種を向上するための組成物を製造するためのビフィズス菌及び水溶性食物繊維の使用；ビフィズス菌を含む注意力、判断力、および実行力からなる群より選択される少なくとも一種を向上するための組成物を製造するための水溶性食物繊維の使用；水溶性食物繊維を含む注意力、判断力、および実行力からなる群より選択される少なくとも一種を向上するための組成物を製造するためのビフィズス菌の使用；それを必要とする対象にビフィズス菌及び水溶性食物繊維の有効量を投与する(摂取させる)ことを含む、注意力、判断力、および実行力からなる群より選択される少なくとも一種を向上する方法；注意力、判断力、および実行力からなる群より選択される少なくとも一種の向上における使用のためのビフィズス菌及び水溶性食物繊維の組み合わせ；注意力、判断力、および実行力からなる群より選択される少なくとも一種の向上におけるビフィズス菌と組み合わせた使用のための水溶性食物繊維；及び注意力、判断力、および実行力からなる群より選択

される少なくとも一種の向上における水溶性食物繊維と組み合わせての使用のためのビフィズス菌等を提供する。

[0084] 以下で、実施例を用いて本発明の特定の実施形態をより詳細に説明するが、本発明はかかる実施例に限定されない。

実施例

[0085] GCL2505とイヌリンによる認知機能改善効果の可能性を評価するために、無作為二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験で検討した。

[0086] 試験方法

対象者（解析対象集団）

本研究は、2022年5月12日に医療法人公雄会 こぶな整形外科医院倫理審査委員会で承認された（approval date: March 12, 2022; approval number: M K-2205-01）。ヘルシンキ宣言に基づき、すべての参加者から書面によるインフォームドコンセントを取得した。参加者は同意取得時の年齢が50歳以上80歳未満の日本人男女で、選択基準に合致し、除外基準に該当せず、かつ試験責任医師が適格であると認めた者である。選択基準は、(1)スクリーニング検査で実施するMini Mental State Examination-Japanese (MMSE-J) で24点以上、The Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCa-J) で17点以上、Geriatric Depression Scale-short Version-Japanese (GDS-S-J) で5点以下の者、(2)物忘れの自覚症状を有する者、または物忘れの他覚症状を有すると近親者、知人によって指摘された者、(3)研究の目的・内容について十分な説明を受け、同意能力があり、よく理解した上で自発的に参加を志願し、書面で研究参加に同意した者。除外基準は、(1)精神障害（うつ症状を含む）、脳血管疾患、及び睡眠障害で通院中や既往がある者、(2)重篤な肝臓・腎臓・心臓・呼吸器・内分泌・代謝疾患を有する者、(3)喫煙者、(4)アルコール常用者（純アルコール換算60 g以上を毎日飲酒する者）並びに食生活が極度に不規則な者、(5)腸内環境に影響を及ぼす食品やサプリメントの制限を研究期間中に守れない者、(6)研究開始日から遡って1ヶ月以内に抗生物質を服用した者、(7)消化器の手術を受けたことがある者（虫垂炎を除く）、

(8)研究食品成分に対してアレルギーを経験したことがある者、(9)認知機能に影響する可能性のあると思われる薬（抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗パーキンソン病薬、抗そう薬、抗てんかん薬、抗血液凝固薬など）を服用している者、(10)視力及び聴覚に障害があり、認知機能検査に支障がある者、(11)認知機能に影響する可能性のある食品やサプリメントを日常的に摂取している者、(12)薬物依存やアルコール依存の現病または既往のある者、(13)他の食品の摂取や医薬品を使用する研究、化粧品及び医薬品などを塗布する研究に参加中の者、本研究参加中に他の研究に参加する者、(14)その他、研究責任医師が研究対象者として不適当と判断した者。

[0087] 試験食品

試験食品は、イヌリン（Orafti GR; BENE0 GmbH, Mannheim, Germany）とGCL 2505を含む乳飲料（試験飲料）またはプラセボとした。試験飲料には2.0g/100gのイヌリンと1×10¹⁰コロニー形成単位（cfu）/100gのGCL2505が含有されるよう設計された。プラセボは、試験品と同様に食品用酢酸と乳酸が添加されて風味およびpHが調整され、同じ材料で調製された。基本成分は、脱脂粉乳、果糖ぶどう糖液糖、シュクロース、酵母エキス、酸味料、安定剤、香料である。試験食品及びプラセボの栄養の詳細は表1に示す通りである。

[表1]

Table 1. Nutritional details of the test drinks.			
	Placebo		Active
Energy (kcal)	48.0		52.0
Moisture (g)	86.9		84.9
Protein (g)	2.8		2.8
Fat (g)	0.1		0.1
Carbohydrate (g)	9.1		11.2
Ash (g)	1.1		1.1
The active drink contained 2 g inulin and 1.0×10^{10} colony-forming units GCL2505.			

[0088] 実験デザイン

本試験は、ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験で行った。参加者はスクリーニング検査時の年齢、性別、Cognitrax（ショート）、MMSE-J

、MoCa-Jの結果を層別因子とする層別置換ブロック法によりランダム化され、被験者として2グループに割り付けられた。なおブロックサイズは4とした。コントローラー（割付責任者）が2グループを被験食品摂取群、対照食品摂取群に割り付けた。アクティブ群とプラセボ群の被験者は、1日1回、100gの乳飲料を12週間摂取した。被験者と観察者の両方が、試験期間中、グループ配分を盲検化された。二重盲検化は、試験食品に識別番号のみを表示することで達成された。主要アウトカムには、試験開始から12週間後のCognitrix（ロング）が設定された。副次的アウトカムには、試験開始から8週間後のCognitrix（ロング）、糞便ビフィズス菌数、SF-36v2（登録商標）が設定された。

[0089] Cognitrix Test (PC-Based Cognitive Function Test)参加者の認知機能は、CNS Vital Signs (CNSVS) の日本語版として開発されたCognitrixを用いて測定された（非特許文献6）。Cognitrix認知機能検査は以下の順序で実施した：言語記憶検査(VBM)、視覚記憶検査(VIM)、フィンガータッピング検査(FTT)、シンボルデジットコーディング検査(SDC)、ストループテスト(ST)、シフトアテンションテスト(SAT)、連続パフォーマンステスト(CPT)、感情知覚検査(POET)、非言語推論検査(NVRT)、4部連続パフォーマンステスト(FPCPT)。検査は過去実績に倣って実施した（非特許文献7）。

[0090] 精神的健康状態

0週目、8週目と12週目にWorld Health Organization (WHO)-Five Well-Being Index (WHO-5-J)（非特許文献8）による調査が実施され、被験者が研究期間中に精神的健康状態に異常をきたしていないことが確認された。

[0091] Biochemical parameters

0週目、8週目と12週目に血圧、脈拍数、体重が測定された。また、0週目と12週目に生化学的パラメータの濃度が測定された。血液は、検査前の4時間は水以外の飲食物を摂取していない（絶食）状態で各被験者から採取された。生化学的パラメータには血液学検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板数、白血球像）、生化学検査（総蛋

白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LD(IFCC)、ALP(IFCC)、 γ -GT、尿素窒素(UN)、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、クロール、カリウム、カルシウム、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、リン脂質、グルコース、HbA1c(NGSP)、インスリン)尿検査(蛋白、糖、ビリルビン、尿中ケトン体、潜血反応、ウロビリノーゲン、pH、比重)が設定された。さらに血清BDNFが定量された。これらの検査はすべて株式会社LSIメディエンス(東京、日本)で行われた。

[0092] 炎症性タンパク質プロファイル

血中炎症マーカーはハイスループットのマルチプレックス プロテオミクス イムノアッセイである近接拡張技術を使用したOlink(登録商標) Target 96 Inflammation Panels (Olink Proteomics AB, Uppsala, Sweden)を用いて、凍結血清中のタンパク質を製造者の指示に従って測定された(非特許文献9参照)。このパネルには、92個の免疫関連タンパク質、主にサイトカインとケモカインが含まれている。このアッセイでは、ペアのオリゴヌクレオチド抗体プローブのセットのエピトープ特異的結合およびハイブリダイゼーションを利用し、続いて定量的PCRを使用して増幅し、対数ベース2で正規化されOlink独自の相対存在量の単位であるNormalized Protein eXpression (NPX)値に変換された。品質管理は、各サンプルプレートについて、サンプル(スパイクされた内部コントロールを使用)および外部コントロールに対して実施された。この検査は株式会社ファーマフーズ(東京、日本)に委託することで実施された。

[0093] 糞便の採取

0、12週目に糞便検体が提出された。糞便は規定された来所日7日前から2日前までの間に自宅で採取された。採便後は冷凍便にて速やかに検査会社に輸送された。

[0094] 糞便DNA抽出

糞便サンプルから、ISOSPIN Fecal DNA Kit(株式会社ニッポンジーン、東京、日本)を用いて、Tour lousseらの報告(非特許文献10)に倣って細菌DNA

が抽出された。具体的には、サンプル（ここでは0.2gの糞便試料）、700 μ LのFE1緩衝液、および10 μ LのRNaseが、付属のビーズ付きチューブに加えられた。FastPrep-24 (MP Biomedicals, Irvine, CA)が用いられて、6 m/sの速度で1分間ビーズビートが行われ、細胞が破碎された。ビーズビートが3回繰り返され、その間はサンプルが5分間室温に保たれた。その後、90 μ LのFE2緩衝液が加えられ、サンプルは12,000 $\times$ gで15分間遠心された。上清（最大500 μ L）が回収され、0.4容量のFB緩衝液およびイソプロパノールと混合された。最終的にサンプルはスピncラムにロードされ、メーカーの指示に従って洗浄された。精製されたDNAは50 μ LのTris-EDTA (pH8.0) 緩衝液で溶出された。

[0095] 糞便ビフィズス菌

リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) は、GCL2505を含むビフィズス菌属を検出できる属特異的プライマーを使用して、Tanakaらの報告に倣って実行された。プライマー配列は次のとおりだった：ビフィズス菌属 センスプライマー、50-GATTCTGGCTCAGGATGAACGC-30；ビフィズス菌属 アンチセンスプライマー、50-CTGATAGGACGCGACCCCAT-30。各PCR反応混合物には、総量 10 μ L中に 20 pmol の各プライマー、5 μ L の SYBR (登録商標) プレミックス Ex taq (タカラバイオ、滋賀県、日本) および 1 μ L の DNA 溶液が含まれていた (非特許文献11)。この検査は株式会社栄養・病理学研究所 (京都) に委託することで実施された。

[0096] Statistical analysis

すべての測定値は、平均値と標準偏差 (SD) で表された。すべての統計解析は、IBM (登録商標) SPSS (登録商標) Statistics 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) を用いて実施された。P値<0.05を有意差判定の閾値として使用された。基本統計量として平均値及びSDは有効桁数より1桁以下、割合 (%) は小数第1位までが表示され、丸めは四捨五入法で行われた。欠損データは欠損値として扱われ、代替値は用いられませんでした。Cognitrax (ロング) は摂取開始日 (0週) と摂取開始後8週、12週の検査結果を比較するために、それぞれ対応のある t 検定によって統計解析が行われた。それ以外の項目は、

摂取開始日（0週）と摂取開始後8週、12週の検査結果の比較のために、Dunnett検定（両側検定）によって統計解析が行われ、定性評価項目についてはWilcoxonの符号付順位検定が用いられた。また、各検査時のアクティブ群とプラセボ群の比較は、対応のないt検定（両側検定）によって統計解析が行われ、定性評価項目についてはWilcoxonの順位和検定が用いられた。

[0097] 結果

対象者（解析対象集団）

試験期間の概要を図1のフローチャートに示す。本研究では、255名の参加者がスクリーニングされた。スクリーニングの結果80名の参加者が対象となった：40名がアクティブ群とプラセボ群にそれぞれ割り付けられた。試験開始時のアクティブ群とプラセボ群の間で、Alkaline phosphataseの値に有意な差が確認されたが、基準値の範囲内のため問題ないと判断された。その他の項目については、被験者のデータのベースライン特性に差はなかった（表2）。

[表2]

Table 2. Baseline characteristics of the subjects (placebo group: $n = 40$; active group: $n = 40$).

	Placebo group	Active group	P -
Age, years	62.7 (6.9)	64.6 (7.1)	0.229
MMSE-J	28.0 (1.6)	28.0 (1.3)	0.878
Corrected MOCA-J	22.9 (1.8)	22.9 (2.1)	0.955
GDS-S-J	2.1 (1.6)	1.8 (1.7)	0.372
Height, cm	161.5 (9.0)	161.8 (8.0)	0.907
Body weight, kg	59.0 (11.3)	59.5 (12.1)	0.842
Body mass index, kg/m ²	22.4 (2.8)	22.6 (3.1)	0.861
Systolic blood pressure, mmHg	129.5 (17.0)	128.3 (16.3)	0.733
Diastolic blood pressure, mmHg	77.8 (12.8)	75.7 (10.7)	0.439
Heartbeat, bpm	70.6 (10.7)	71.1 (12.0)	0.830
White blood cell count, / μ L	5817.5 (1731.7)	5685.0 (1543.8)	0.719
Red blood cell count, $\times 10^4$ / μ L	446 (40.9)	445.5 (41.1)	0.957
Hemoglobin, g/dL	13.7 (1.3)	13.7 (1.1)	0.978
Hematocrit, %	43.3 (3.7)	43.4 (3.3)	0.914
Platelet count, $\times 10^4$ / μ L	24.6 (5.1)	23.5 (5.1)	0.354
Mean corpuscular volume, fL	97.3 (4.3)	97.6 (3.8)	0.764
Mean corpuscular hemoglobin, pg	30.9 (1.8)	30.9 (1.3)	0.966
Mean corpuscular hemoglobin concentration, %	31.7 (1.1)	31.7 (0.9)	0.711
Neutrophil ratio, %	54.9 (7.7)	55.4 (8.8)	0.777
Lymphocyte ratio, %	35.1 (6.7)	34.2 (7.7)	0.573
Monocyte ratio, %	6.3 (1.8)	6.0 (1.5)	0.501
Eosinophil ratio, %	2.9 (2.0)	3.6 (2.5)	0.173
Basophil ratio, %	0.8 (0.3)	0.8 (0.3)	0.461
Total serum protein, g/dL	7.1 (0.4)	7.1 (0.4)	0.358
Albumin, g/dL	4.4 (0.2)	4.4 (0.2)	0.718
Aspartate aminotransferase, U/L	22.0 (6.2)	22.2 (9.6)	0.923
Alanine aminotransferase, U/L	18.1 (9.0)	17.5 (9.1)	0.777
Lactate dehydrogenase, U/L	185.1 (23.8)	187.5 (23.5)	0.655
Total bilirubin, mg/dL	1.0 (0.4)	0.9 (0.3)	0.175
Alkaline phosphatase, U/L	59.8 (14.6)	66.1 (13.0)	0.045
γ -Glutamyl transpeptidase, U/L	26.3 (13.7)	30.4 (32.7)	0.467
Blood urea nitrogen, mg/dL	14.8 (2.5)	14.4 (3.4)	0.594
Creatinine, mg/dL	0.8 (0.2)	0.8 (0.1)	0.788

Uric acid, mg/dL	5.6 (1.6)	5.1 (1.3)	0.181
Sodium (Na), mEq/L	141.5 (1.7)	141.2 (1.9)	0.392
Chlorine (Cl), mEq/L	104.3 (2.0)	104.1 (2.1)	0.664
Potassium (K), mEq/L	4.3 (0.4)	4.3 (0.3)	0.667
Calcium (Ca), mg/dL	9.3 (0.3)	9.3 (0.3)	0.966
Total cholesterol, mg/dL	216.3 (35.0)	212.7 (36.0)	0.649
LDL cholesterol, mg/dL	125.0 (30.8)	118.9 (25.6)	0.338
HDL cholesterol, mg/dL	71.3 (17.0)	73.1 (24.1)	0.705
Triglycerides, mg/dL	98.8 (49.1)	103.0 (52.6)	0.711
Phospholipid, mg/dL	233.9 (31.5)	233.9 (37.9)	0.995
Glucose, mg/dL	88.6 (8.4)	87.5 (9.8)	0.601
HbA1c (NGSP), %	5.5 (0.3)	5.5 (0.3)	0.778
Urine pH	6.2 (0.7)	6.2 (0.8)	0.759
Urine specific gravity	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	0.924

All data are presented as mean (SD).

Comparisons of value between placebo and active groups were tested by ANOVA.

[0098] 試験終了までに、アクティブ群から1名の参加者が個人的な理由で辞退した。全試験終了後、プラセボ群から1名の参加者がコンプライアンスの観点から中止と判断された。また、試験とは関係のない疾患への罹患が確認され、結果への影響が懸念されたため、アクティブ群から1名の参加者が除外された。さらに、今回の試験結果に影響する可能性がある薬剤や食品の試験期間中の摂取が判明した9名の参加者も除外された（アクティブ群からn = 5、プラセボ群からn = 4）。そして主要評価項目データが一部欠損したから、アクティブ群の1名は症例ごと棄却された。よって、アクティブ群の32名とプラセボ群の35名を併せた67名が解析対象集団に設定された。さらに、Cognitraxにおいては、WHO-5-Jの点数低下が認められた4名の参加者も除外された（アクティブ群からn = 1、プラセボ群からn = 3）。これらの参加者は、グローバル版であるWHO-5でうつ病のスクリーニング診断を割り当てるために使用されたカットオフスコア ≤ 50 を満たしたため、除外された。WHO-5-Jの点数低下はコロナ禍に起因するインドア生活を介した高齢うつの可能性を意味するため、これらの方に対してはCognitraxの検査が正常に行われなかった可能性が示唆される。

[0099] Cognitrax Test

アクティブ群における0週から12週目のNeurocognitive index領域のスコア変化量 (5.5 ± 7.1) はプラセボ群のそれ (2.3 ± 4.0) より大きくなり、これら間には統計上有意な差が認められた ($p = 0.027$ by the unpaired t-test)。さらに、アクティブ群における0週から12週目のComplex Attention領域のスコア変化量 (8.3 ± 11.8) はプラセボ群のそれ (3.2 ± 6.9) に比べて ($p = 0.041$ by the unpaired t-test)、Cognitive flexibility領域のアクティブ群のスコア変化量 (9.8 ± 11.5) はプラセボ群のそれ (4.8 ± 6.7) に比べて ($p = 0.038$ by the unpaired t-test)、およびExecutive Function領域のアクティブ群のスコア変化量 (9.5 ± 11.8) はプラセボ群のそれ (4.5 ± 6.9) に比べて有意に高値だった ($p = 0.044$ by the unpaired t-test) (表3)。

[表3]

		Week 0		Week 8		Week 12	
		Mean (SD)		Mean (SD)	P-value	Mean (SD)	P-value
Neurocognitive index	Placebo	103.5 (5.7)		104.8 (4.9)	0.090	105.7 (5.9)	0.003
	Active	101.6 (6.8)		104.5 (8.2)	0.045	107.2 (5.1)	<0.001
ΔNeurocognitive index	Placebo			1.4 (4.4)	0.345	2.3 (4.0)	0.027
	Active			2.9 (7.6)		5.5 (7.1)	
Composite memory	Placebo	105.3 (13.6)		102.7 (15.9)	0.264	102.6 (12.3)	0.231
	Active	104.4 (14.8)		107.6 (13.6)	0.147	107.2 (13.3)	0.297
ΔComposite memory	Placebo			-2.7 (13.2)	0.070	-2.8 (12.7)	0.114
	Active			3.2 (12.1)		2.8 (14.7)	
Verbal memory	Placebo	105.3 (13.6)		106.1 (15.0)	0.746	105.1 (13.2)	0.926
	Active	104.6 (14.3)		107.9 (13.6)	0.129	108.5 (14.6)	0.142
ΔVerbal memory	Placebo			0.8 (14.1)	0.452	-0.2 (13.3)	0.241
	Active			3.3 (11.7)		3.9 (14.5)	
Visual memory	Placebo	103.7 (14.8)		98.3 (15.7)	0.035	99.2 (14.8)	0.124
	Active	103.3 (12.8)		105.1 (11.8)	0.495	103.7 (11.0)	0.861
ΔVisual memory	Placebo			-5.4 (14.0)	0.047	-4.5 (16.1)	0.202
	Active			1.8 (14.3)		3.9 (14.5)	
Psychomotor speed	Placebo	106.3 (8.8)		108.5 (9.3)	0.045	108.3 (10.1)	0.073
	Active	106.2 (8.3)		108.9 (8.4)	0.016	108.6 (7.6)	0.054
ΔPsychomotor speed	Placebo			2.1 (5.7)	0.664	1.9 (5.8)	0.720
	Active			2.8 (6.1)		2.5 (6.9)	
Reaction time	Placebo	94.7 (11.3)		94.8 (11.8)	0.906	98.8 (11.1)	<0.001
	Active	96.6 (9.1)		98.8 (10.6)	0.112	100.8 (9.5)	0.003
ΔReaction time	Placebo			0.1 (6.0)	0.230	4.2 (4.8)	0.981
	Active			2.2 (7.3)		4.2 (7.1)	
Complex Attention	Placebo	108.3 (8.9)		111.9 (6.2)	0.028	111.5 (6.4)	0.015
	Active	104.0 (11.2)		105.2 (23.4)	0.762	112.3 (4.7)	<0.001
ΔComplex Attention	Placebo			3.6 (8.8)	0.580	3.2 (6.9)	0.041
	Active			1.2 (22.4)		8.3 (11.8)	
Cognitive flexibility	Placebo	102.8 (9.3)		106.1 (7.3)	0.004	107.5 (8.4)	<0.001

	Active	96.7 (10.9)	102.2 (9.8)	0.014	106.5 (6.4)	<0.001
ΔCognitive flexibility	Placebo		3.3 (6.0)	0.359	4.8 (6.7)	0.038
	Active		5.5 (11.6)		9.8 (11.5)	
Processing speed	Placebo	114.4 (9.3)	115.9 (9.9)	0.312	116.8 (10.2)	0.100
	Active	114.0 (9.3)	117.2 (11.1)	0.058	118.4 (9.3)	0.004
ΔProcessing speed	Placebo		1.4 (7.9)	0.403	2.3 (7.7)	0.291
	Active		3.3 (9.2)		4.4 (7.8)	
Executive Function	Placebo	102.8 (9.3)	105.3 (7.5)	0.016	107.2 (9.0)	0.001
	Active	96.8 (11.1)	102.0 (9.9)	0.022	106.3 (6.4)	<0.001
ΔExecutive Function	Placebo		2.5 (5.5)	0.265	4.5 (6.9)	0.044
	Active		5.2 (11.9)		9.5 (11.8)	
Social Acuity	Placebo	86.2 (14.7)	92.0 (14.5)	0.052	94.0 (18.0)	0.013
	Active	90.0 (17.6)	94.5 (17.2)	0.213	98.1 (14.9)	0.018
ΔSocial Acuity	Placebo		5.8 (16.3)	0.790	7.8 (16.8)	0.937
	Active		4.6 (20.1)		8.2 (18.1)	
Reasoning	Placebo	94.7 (16.5)	91.3 (18.3)	0.264	95.0 (17.5)	0.929
	Active	92.8 (15.9)	96.6 (14.5)	0.166	93.9 (14.2)	0.706
ΔReasoning	Placebo		-3.4 (16.9)	0.078	0.3 (15.8)	0.837
	Active		3.8 (14.9)		1.1 (15.6)	
Working Memory	Placebo	105.7 (12.1)	105.0 (14.1)	0.779	105.6 (11.0)	0.952
	Active	103.5 (13.7)	109.2 (9.3)	0.010	107.7 (10.6)	0.095
ΔWorking Memory	Placebo		-0.7 (14.3)	0.056	-0.1 (11.6)	0.180
	Active		5.7 (11.6)		4.2 (13.5)	
Sustained Attention	Placebo	108.3 (10.0)	108.8 (9.0)	0.767	109.0 (10.3)	0.737
	Active	106.7 (9.9)	110.6 (9.1)	0.020	111.7 (7.2)	0.013
ΔSustained Attention	Placebo		0.6 (10.6)	0.184	0.7 (11.5)	0.126
	Active		3.9 (8.8)		5.0 (10.6)	
Simple Attention	Placebo	102.5 (11.6)	103.0 (14.1)	0.892	103.8 (9.8)	0.528
	Active	105.6 (7.3)	81.4 (136.6)	0.337	105.7 (6.8)	0.948
ΔSimple Attention	Placebo		0.5 (19.3)	0.320	1.3 (11.3)	0.683
	Active		-24.2 (137.7)		0.1 (10.9)	
Motor Speed	Placebo	99.7 (10.7)	101.4 (10.0)	0.101	100.5 (11.4)	0.523
	Active	99.2 (11.7)	100.8 (10.4)	0.129	99.8 (10.2)	0.673
ΔMotor Speed	Placebo		1.8 (5.9)	0.926	0.8 (7.1)	0.901
	Active		1.6 (5.8)		0.6 (7.6)	

All data are presented as mean (SD) of Cognitrix scores.

Data at week 8 and week 12 were compared with that at week 0, using the paired *t*-test. Comparisons of change value between placebo and active groups were tested by the unpaired *t*-test.

[0100] 糞便ビフィズス菌数

糞便中のビフィズス菌数が定量された（図2）。12週目のアクティブ群のビフィズス菌数（ 7.71 ± 0.56 log cells/g feces）は0週目のそれ（ 7.39 ± 0.74 log cells/g feces）と比べて有意に増加した（ $p = 0.005$ by the Dunnett multiple comparison test）が、プラセボ群では変化が確認されなかった。加えて12週目にはビフィズス菌の総数はプラセボ群（ 7.31 ± 0.90 log cells/g feces）と比較してアクティブ群で有意に増加した（ $p = 0.031$ by the unpaired t-test）。

[0101] 血中炎症マーカー

Olink（登録商標） Target 96 Inflammation Panelsによって、計92種類の炎症マーカーの発現レベルが0週目と12週目に調べられた。定量可能と判断された75種類の炎症マーカーが解析された（Supplementary Materials Table S1）。その結果、Leukemia inhibitory factor receptor (LIF-R)、Sulfotransferase 1A1 (ST1A1)、C-C motif chemokine 23 (CCL23)、Tumor necrosis factor (Ligand) superfamily, member 12 (TWEAK)の0週から12週目のスコア変化量についてはアクティブ群とプラセボ群の間に統計上有意な差が認められた。さらにAdenosine Deaminase (ADA)、Osteoprotegerin (OPG)、Eotaxin (CCL11)、Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)、Fractalkine (CX3CL1)、Interleukin-8 (IL-8)、C-C motif chemokine 28 (CCL28)、Interleukin-18 (IL-18)、Interleukin-10 (IL-10)、C-C motif chemokine 19 (CCL19)、T-cell surface glycoprotein CD5 (CD5)の0週から12週目のスコア変化量についてはアクティブ群とプラセボ群の間に統計上有意な差が認められなかったが、 P 値 <0.1 のため、有意傾向があると判断された（表4）。

[表4]

Table 5. Changes in each inflammatory marker owing to the intervention (selection of those with *P*-value of inter-group difference < 0.1).

		Week 0		Week 12		Change	
		Mean (SD)		Mean (SD)	<i>P</i> -value	Mean (SD)	<i>P</i> -value
LIF-R	Placebo	3.36 (0.27)		3.39 (0.23)	0.459	0.02 (0.19)	0.012
	Active	3.49 (0.30)		3.40 (0.20)	0.008	-0.10 (0.19)	
ST1A1	Placebo	2.19 (1.16)		1.75 (0.83)	0.111	-0.36 (1.10)	0.020
	Active	1.82 (0.82)		2.10 (1.00)	0.079	0.33 (0.86)	
CCL23	Placebo	10.86 (0.35)		10.88 (0.25)	0.718	0.02 (0.25)	0.021
	Active	11.09 (0.46)		10.90 (0.40)	0.012	-0.15 (0.32)	
TWEAK	Placebo	9.10 (0.34)		9.08 (0.33)	0.658	-0.01 (0.18)	0.033
	Active	9.22 (0.26)		9.10 (0.20)	0.002	-0.12 (0.19)	
ADA	Placebo	5.39 (0.41)		5.46 (0.39)	0.068	0.08 (0.23)	0.052
	Active	5.53 (0.37)		5.50 (0.30)	0.345	-0.04 (0.24)	
OPG	Placebo	10.49 (0.40)		10.58 (0.41)	0.134	0.09 (0.34)	0.052
	Active	10.60 (0.30)		10.60 (0.20)	0.188	-0.04 (0.17)	
CCL11	Placebo	8.66 (0.43)		8.76 (0.36)	0.029	0.09 (0.24)	0.054
	Active	8.72 (0.29)		8.70 (0.20)	0.649	-0.02 (0.21)	
GDNF	Placebo	1.98 (0.47)		2.19 (0.44)	0.003	0.20 (0.33)	0.055
	Active	2.15 (0.33)		2.10 (0.30)	0.447	0.04 (0.28)	
CX3CL1	Placebo	3.66 (0.48)		3.82 (0.51)	0.059	0.17 (0.48)	0.058
	Active	3.86 (0.41)		3.80 (0.40)	0.520	-0.04 (0.34)	
IL8	Placebo	5.97 (0.41)		6.22 (0.49)	0.012	0.24 (0.53)	0.063
	Active	6.15 (0.75)		6.20 (0.70)	0.733	0.02 (0.37)	
CCL28	Placebo	2.62 (0.50)		2.64 (0.49)	0.711	0.02 (0.27)	0.063
	Active	2.73 (0.46)		2.60 (0.50)	0.009	-0.09 (0.18)	
IL18	Placebo	9.10 (0.67)		9.28 (0.68)	0.002	0.18 (0.30)	0.064
	Active	9.14 (0.63)		9.20 (0.50)	0.912	0.01 (0.41)	
IL10	Placebo	3.22 (0.52)		3.44 (0.78)	0.035	0.22 (0.56)	0.064
	Active	3.47 (0.44)		3.50 (0.40)	0.975	0.00 (0.28)	
CCL19	Placebo	8.73 (0.77)		8.88 (0.90)	0.163	0.15 (0.60)	0.081
	Active	8.72 (0.49)		8.70 (0.60)	0.278	-0.06 (0.31)	
CD5	Placebo	5.92 (0.40)		5.91 (0.37)	0.864	-0.01 (0.19)	0.092
	Active	6.02 (0.39)		5.90 (0.30)	0.017	-0.09 (0.20)	

All data were obtained with the Olink® Target 96 Inflammation Panels and are presented as the mean (SD) of log base 2 normalized protein expression (NPX) values. Data at week 12 were compared with that at week 0, using the paired *t*-test. Comparisons of change value between placebo and active groups were tested by the unpaired *t*-test.

[0102] 以上のことから、G C L 2 5 0 5 とイヌリンを含むシンバイオティクス飲料を摂取すると、総合注意力、認知柔軟性及び実行機能の改善が見られ、か

つ神経認知インデックス領域のスコアの改善も見られた。これらの認知機能は、生活の質の向上に寄与する可能性があり、今回得られた結果は臨床的に意義があるものだと考えられる。

請求の範囲

- [請求項1] ビフィズス菌及び水溶性食物繊維を含む、総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種を改善するための組成物。
- [請求項2] 水溶性食物繊維がイヌリンを含む、請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] 神経認知インデックスを改善するための、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項4] 前記ビフィズス菌が腸内での増殖能を有する、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項5] 前記ビフィズス菌が抗メタボリックシンドローム効果を有する、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項6] 食品である、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項7] 認知機能の低下抑制、維持又は向上をするための食品である、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項8] 総合注意力、認知柔軟性及び実行機能からなる群より選択される少なくとも一種を改善するための組成物を製造するためのビフィズス菌及び水溶性食物繊維の使用。
- [請求項9] 水溶性食物繊維がイヌリンを含む、請求項8に記載の使用。
- [請求項10] 前記組成物が神経認知インデックスを改善するための組成物である、請求項8又は9に記載の使用。
- [請求項11] 前記ビフィズス菌が腸内での増殖能を有する、請求項8又は9に記載の使用。
- [請求項12] 前記ビフィズス菌が抗メタボリックシンドローム効果を有する、請求項8又は9に記載の使用。
- [請求項13] 前記組成物が食品である、請求項8又は9に記載の使用。
- [請求項14] 前記組成物が、認知機能の低下抑制、維持又は向上をするための食品である、請求項8又は9に記載の使用。