

Fuji FF (イヌリン) 摂取による睡眠の質, ストレス, および粘膜免疫改善効果の検証 —ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験—

Fuji FF (Inulin) Intake Improves Sleep Quality, Stress, and Mucosal Immunity —A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study—

原 健二郎¹⁾ 小枝 貴弘¹⁾
竹尾 浩紀²⁾ 和田 正¹⁾

ABSTRACT

Recently, the “gut-brain axis”, the interaction between the gastrointestinal tract and the nervous system has been clarified. Thus, prebiotics may affect the nervous system via the gastrointestinal tract. Therefore, the aim of this study was to examine the effects of inulin, a type of prebiotic, especially Fuji FF, which is produced from sugar using the enzyme, on sleep, stress, and mucosal immune function, which is related to sleep and stress. The study was conducted in a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial (UMIN-CTR ID: UMIN000045370). Eighty healthy participants who had a poor quality of sleep and a constipation tendency consumed 5 g of Fuji FF or maltodextrin (placebo) each day for 6 weeks. Sleep quality was assessed by the Pittsburgh sleep quality index (PSQI). The intensity of daily stress was assessed by a stress questionnaire. Mucosal immune function was assessed by salivary sIgA secretion rate. Fuji FF significantly improved Sleep quality, Sleep disturbances, Daytime dysfunction, and PSQI total score compared to Placebo. Fuji FF also significantly reduced the number of days of severe stress compared to Placebo. On the other hand, the rate of secretion of sIgA increased in the inulin compared to Placebo but did not change significantly. The present study indicated that inulin intake was shown to improve sleep quality and mitigate stress. (Jpn Pharmacol Ther 2023 ; 51 : 1031-9)

KEY WORDS Inulin, Sleep quality, Stress

はじめに

睡眠は、食事や運動などの生活習慣と同様、人の

健康に深く関係している。睡眠と健康の関係について、睡眠時間が日常的に短い人は死亡のリスクが高まることが国内外の縦断研究により報告されてい

¹⁾フジ日本精糖株式会社品質保証部 研究開発グループ ²⁾医療法人社団 ダイアステップ たけおクリニック
Kenjiro Hara, Takahiro Koeda, and Tadasu Wada: Research and Development, Fuji-Nihon Seito Co., Ltd.; Hiroki Takeo: Takeo Medical Clinic

る^{1,2)}。また、睡眠は心身の疾患とも関係することが報告されており、睡眠の質がうつ病³⁾や生活習慣病^{4~7)}の危険因子であることが明らかにされている。このことから睡眠は人の健康を脅かす重大な疾患と関連があることが示唆される。その一方で、令和元年国民健康・栄養調査報告では、睡眠の質の低下を実感している人は21.8%にのぼることが報告されており⁸⁾、現代人にとって睡眠の質を改善することは健康維持にとって重要である。

睡眠の質の低下は日常生活のさまざまな要因により生じうるが、そのなかでもとくにストレスとの関係が顕著である。持続的なストレス負荷は睡眠の質の低下を引き起こすことが知られており^{9,10)}、睡眠の質の低下もまた、視床下部-下垂体-副腎軸 (HPA 軸) を活性化し、ストレス応答を増強させることから¹¹⁾、睡眠とストレスは相互に影響を及ぼす。実際に睡眠とストレスとの関連については、ヒト試験においても数多くの報告がある¹²⁾。現代社会はストレス社会ともいわれ、かつ夜更かしや残業などを原因とした睡眠不足により、慢性的にストレスを抱えている。現代人において、ストレスは睡眠の質に直結する問題である。

また、ストレスや睡眠は免疫力と関連すると報告されている。睡眠の長さやストレス反応、免疫について調査した報告によると、6~8時間の適切な睡眠をとる被験者に対し、睡眠時間が短い被験者ではストレス反応が高く、だ液中の分泌型免疫グロブリン A (だ液 sIgA) の濃度が低いことが報告されている¹³⁾。また、試験期間中の学生は通常時と比較してストレスが高く、だ液 IgA 分泌速度が低いことが報告されている¹⁴⁾。だ液 sIgA は粘膜免疫に重要な役割を果たし、だ液 sIgA 濃度が低いと風邪の罹患率が増加することが報告されている¹⁵⁾。これらのことから、睡眠の質やストレスを改善することは免疫力の維持にも重要である。

近年、睡眠の質やストレスを改善する方法として、腸に作用する食品が注目されている。乳酸菌の一種である *Lactobacillus casei strain Shirota* 株の摂取はストレスを抱える大学生に対し、睡眠の質を改善しストレスを緩和することが報告されている^{16,17)}。また、乳酸菌の一種である *Pediococcus acidilactici* K15 株の摂取は幼児に対しだ液 sIgA 分泌を増加さ

表 1 各群の被験者特性

| | プラセボ摂取群 (n=40) | イヌリン摂取群 (n=40) |
|--------------------------|-------------------|-------------------|
| 年齢 (歳) | 42.5±13.1 | 43.1±12.1 |
| 性別 (男/女) | 19/21 | 17/23 |
| BMI (kg/m ²) | 20.9±2.1 | 21±2.1 |

平均値±標準偏差

せ、風邪様症状を予防することが報告されている¹⁸⁾。これらの腸に働きかける成分の作用機序の一つとして、大腸の腸内細菌叢への働きかけが考えられる¹⁹⁾。

イヌリンは、タマネギ、ニラ、ニンニクなどに含まれる食品成分で、大腸においてビフィズス菌や乳酸菌などの腸内有用菌 (いわゆる善玉菌) に利用され、これらの細菌の数を増やすとともに、生体にとって有用な代謝産物を産生することから、プレバイオティクスと定義されている²⁰⁾。このことから、イヌリンにおいてもストレス、睡眠の質、免疫機能の改善効果があるのではないかと考えた。そこで、本研究では、便秘、および睡眠不足を自覚する被験者に対し、イヌリンを摂取させたときの睡眠の質、ストレス、免疫機能に及ぼす影響について、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験により検討した。

I 対象と方法

1 試験食品

試験食品は、フジ日本精糖(株)が製造する「Fuji FF」(イヌリン)を用いた。対照となるプラセボには、松谷化学工業社製 TK16AG (マルトデキストリン) をイヌリンに置き換え使用した。なお、プラセボにはイヌリンを含まないことを確認し、試験開始前に被験者にとってイヌリンとプラセボのあいだに外観や官能などの差異が区別がつかない程度であることを、試験担当者および試験責任者が確認した。

2 被験者

本試験は、ヘルシンキ宣言 (1964 年採択、2013 年フォルタレザ修正) に基づく倫理的原則および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号、

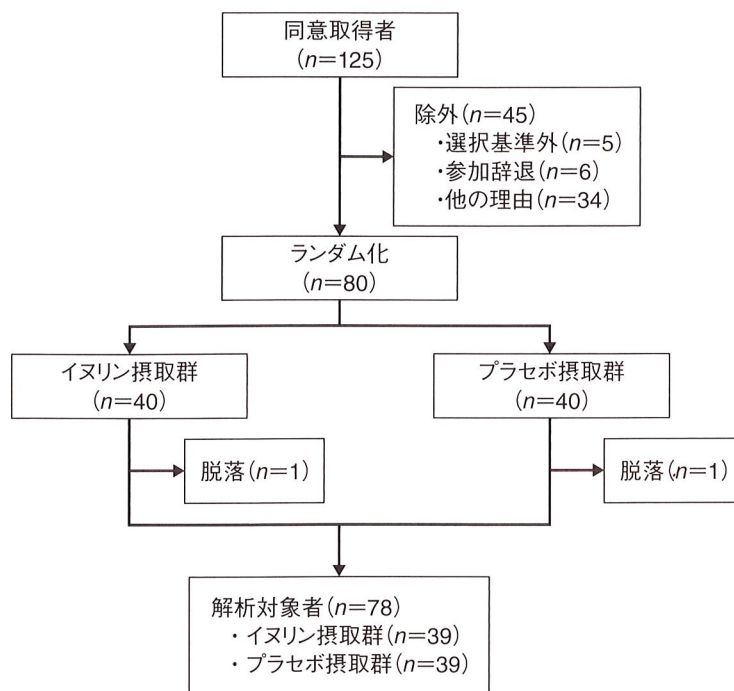


図 1 被験者フローチャート

平成 29 年一部改正)」ならびに「個人情報保護に関する法律 (平成 15 年 5 月 30 日・法律第 57 号)」を遵守し、用賀アレルギークリニック臨床研究倫理審査委員会の承認を受け (承認日: 令和 3 年 8 月 13 日)、臨床試験登録システムである UMIN-CTR に登録した後に実施した (UMIN 試験 ID: UMIN000045370)。症例数の決定に際し、健常成人を対象にし、イヌリン、および作用が類似する食物繊維等で睡眠の質を検討した報告はなかったことから、大腸に作用する食品として、プロバイオティクス摂取による睡眠の質改善効果を PSQI にて検討した報告を参考にした²¹⁾。この報告の結果を元にパワーアナリシスを行ったところ、介入間の平均差を検出するためには、72 名の被験者が必要であった (有意水準 5%, 検出力 90%)。試験期間中の脱落を想定して、本試験の目標症例数は 80 名とした。研究対象者の募集は、試験受託機関である (株) ヒューマ R & D が行い、試験に先立ち被験者に対して本試験の内容を十分に説明し、被験者の自由意思に基づいた同意を得た。試験責任医師は、初回来院時に被験者本人に対して本試験内容を十分説明し、試験の参加について被験者本人の自由意思に基づいた同意を文書により取得した。被験者の選択基準は、20 歳以上 65 歳未

満の健常な男女で、試験募集時のアンケート調査において睡眠の質の悪さ、および便秘傾向であることを自覚している者を条件とした。本試験の募集に応じ、同意を得た 125 名に対し、ピッツバーグ睡眠調査票 (以下、PSQI)、およびだ液分泌型 IgA 分泌速度 (以下、だ液 sIgA 分泌速度) を指標にスクリーニング検査を実施し、PSQI、だ液 sIgA 分泌速度がともに非高値の被験者 80 名とした (男性 36 名、女性 44 名、平均 42.8 ± 12.5 歳、BMI 20.6 ± 3.2) (表 1)。

3 試験デザイン

本試験はランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験により実施した。割付けは試験に関係のない割付け責任者が、事前測定時の年齢、性別、PSQI、だ液 sIgA 分泌速度を割付け因子とし、プラセボ摂取群、イヌリン摂取群の 2 群に割り付けた (図 1)。盲検化は、被験者を含む本試験に関するすべての者を対象とし、割付け責任者はその内容をデータ固定後まで封印した。プラセボ摂取群、およびイヌリン摂取群に対し、プラセボ、またはイヌリンを 1 日 1 包 (5g)、6 週間摂取させた。

4 評価項目

各被験食の摂取前、および摂取後に、以下の評価項目について検討した。

表 2 PSQI による睡眠の質の評価

| | プラセボ摂取群 | | | イヌリン摂取群 | | |
|--------|---------------|-----------------|----------------|---------------|-----------------|------------------|
| | 事前 | 事後 | 前後差 | 事前 | 事後 | 前後差 |
| 睡眠の質 | 2.18 ±0.06 | 1.64** ±0.09 | -0.54 ±0.08 | 2.13 ±0.05 | 1.26** ±0.08 | -0.87## ±0.08 |
| 入眠時間 | 2.26 ±0.11 | 1.38** ±0.15 | -0.87 ±0.13 | 2.41 ±0.10 | 1.36** ±0.16 | -1.05 ±0.14 |
| 睡眠時間 | 1.85 ±0.11 | 1.36** ±0.14 | -0.49 ±0.15 | 1.72 ±0.12 | 1.33* ±0.12 | -0.38 ±0.13 |
| 睡眠効率 | 0.56 ±0.13 | 0.15** ±0.07 | -0.41 ±0.14 | 0.67 ±0.11 | 0.31* ±0.11 | -0.36 ±0.10 |
| 睡眠困難 | 1.23 ±0.07 | 1.10* ±0.07 | -0.13 ±0.07 | 1.23 ±0.07 | 0.90** ±0.05 | -0.33## ±0.08 |
| 眠剤の使用 | 0.00 ±0.00 | 0.00 ±0.00 | 0.00 ±0.00 | 0.03 ±0.03 | 0.00 ±0.00 | -0.03 ±0.03 |
| 日中覚醒困難 | 1.49 ±0.10 | 1.28** ±0.11 | -0.21 ±0.09 | 1.54 ±0.14 | 0.67** ±0.11 | -0.87## ±0.11 |
| 合計スコア | 9.56 ±0.32 | 6.92** ±0.35 | -2.64 ±0.35 | 9.72 ±0.32 | 5.82** ±0.4 | -3.90# ±0.35 |

平均値±標準誤差

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (群内比較)

$P < 0.05$, ## $P < 0.01$ (群間比較※)

(※) 事前値を共変量とする。

1) 睡眠の質

睡眠の質の評価はPSQIを用いた²²⁾。PSQIはBuysseらにより開発された睡眠の質に関する18項目から構成される質問票である²²⁾。質問項目は過去1ヵ月間における睡眠習慣や睡眠の質に関するもので、回答者は、就寝時刻、入眠時間、起床時刻、睡眠時間に関する質問項目について該当する数字を記入する。それ以外の項目については、4段階(0~3)のLikert尺度のなかから該当する選択肢を選択する。PSQIでは、全18項目から七つのコンポーネント(睡眠の質、睡眠時間、睡眠効率、睡眠困難、眠剤の使用、日中覚醒困難)得点と睡眠障害の程度を表すPSQI合計スコアを算出することが可能である。PSQIは世界中で標準化されている睡眠に関する質問票であり、日本語版も十分な妥当性と信頼性が示されている²³⁾。

2) ストレス

ストレスの調査はアンケートにより実施した。アンケートは生活調査票に記載し、日々のストレスの程度を「1. まったく感じない」「2. やや感じた」「3. 感じた」「4. かなり感じた」「5. 非常に感じた」から選択させた。「4. かなり感じた」「5. 非常に感

じた」を「強いストレスを感じた日」とし、その累計日数について算出した。

3) だ液 sIgA 分泌速度

粘膜免疫系の評価には、風邪症状との関連が報告されているだ液中のsIgAを用いた¹⁵⁾。だ液中のsIgAは、一般的に濃度($\mu\text{g/mL}$)とだ液量(mL/min)で補正した1分間あたりの分泌量(sIgA分泌速度($\mu\text{g/min}$))で評価されることから、本研究ではsIgA分泌速度を評価指標として用いた。

だ液採取は以下のとおりの方法で被験者自身が実施した。だ液採取前に食渣を除去するため、水で口をゆすぎ、10分間以上の時間をあけた後、サリベット(Salivette, Sarstedt社)を使用してだ液の採取を行った。口のなかに入れた綿を1分間咀嚼させ、だ液を綿へ十分に浸み込ませた。綿はチューブに移し、検査終了まで -20°C 以下の環境で保管した。採取にあたっては、だ液sIgAの日内変動考慮し、各検査、15時に実施した。また、被験者には、検査の2日前からの歯科治療、検査前日からの飲酒、検査当日の喫煙、採取7時間前からの食事、検査2時間前からの歯磨きを禁止した。だ液sIgA濃度の測定はHuman s-IgA (Saliva) ELISA (YK280, 株) 矢内原研

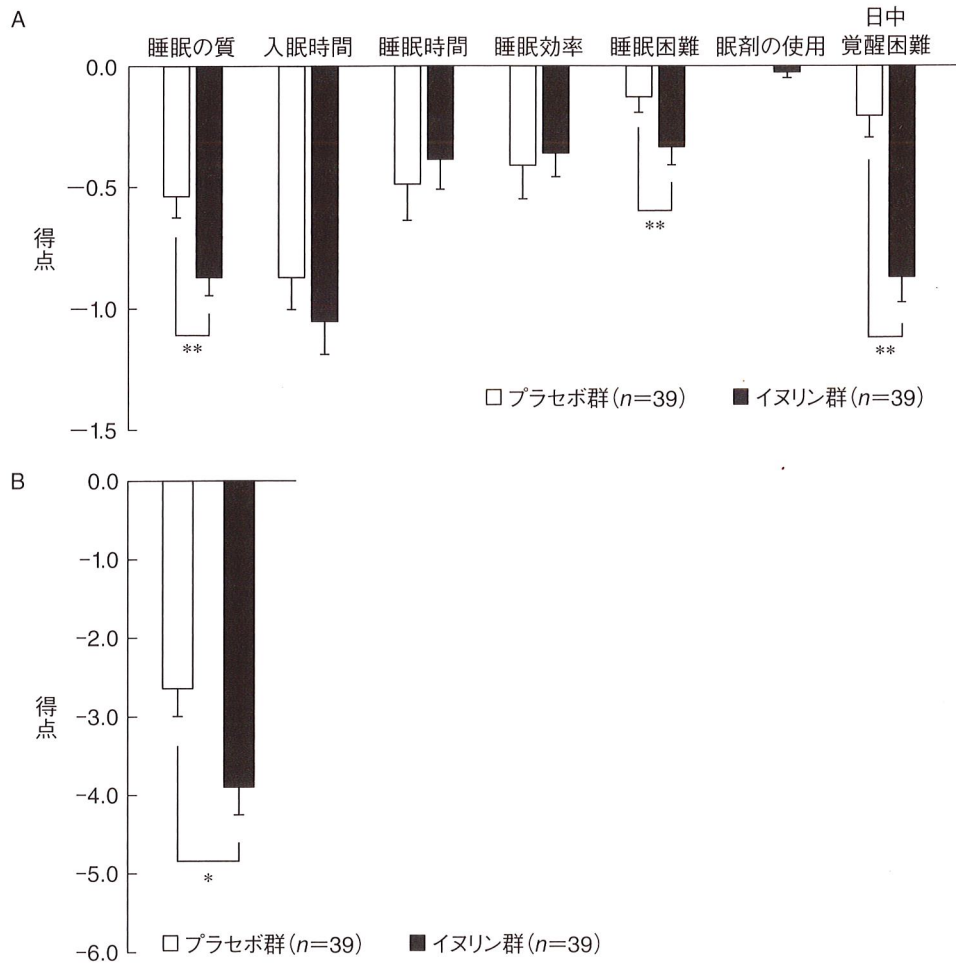


図 2 PSQI による睡眠の質の評価 (変化量)
 A. 各項目の変化量, B. 合計スコアの変化量
 平均値 ± 標準誤差
 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (群間比較※)
 (※) 事前値を共変量とする。

研究所製) を用い, (株) 矢内原研究所にて実施した。s-IgA 分泌速度に関しては以下の式により算出し, 小数点第 2 位を四捨五入した。

$$s\text{-IgA 分泌速度} (\mu\text{g}/\text{min}) = s\text{-IgA 濃度} (\mu\text{g}/\text{mL}) \times (\text{だ液分泌量} (\text{mL}) \div \text{だ液採取時間} (\text{min}))$$

5 統計解析

PSQI, だ液 sIgA 分泌速度については, 平均値および標準誤差を算出し, 前後比較には, Paired t -test, 群間比較には, 摂取前後の差を変化量として求め, 群間比較はそれぞれの摂取前の平均値で調整した共分散分析 (ANCOVA) を用いた。ストレスアンケートは χ^2 検定を用いた。危険率 5% 未満を統計学的有意差とした。

II 結果

1) 解析対象者

本試験に組み入れた 80 名のうち, プラセボ摂取群 1 名は試験に関連しない重大事象 (交通事故) により脱落, イヌリン摂取群 1 名は自己都合により脱落し, 78 名が試験を完遂した。試験中の遵守事項に違反した被験者はおらず, 試験を完遂した 78 名 (男性 35 名, 女性 43 名, 平均 43.2 ± 12.4 歳, BMI 21.0 ± 2.1) すべてを解析対象者とした (図 1)。被験食摂取率は全期間を通じて 99.9% であった。試験期間中, 被験食摂取に起因する有害事象はみられなかった。

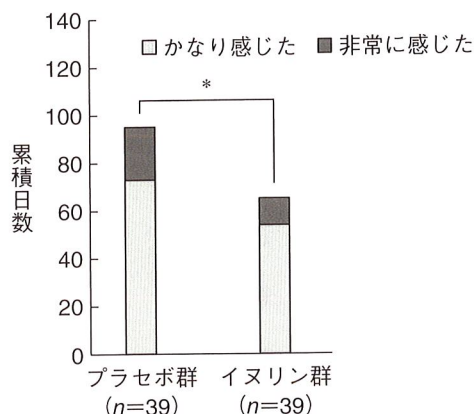


図 3 摂取期間中に強いストレスを感じた累積日数

* $P < 0.05$

表 3 各群のだ液 sIgA 分泌速度

| | だ液 sIgA 分泌速度 ($\mu\text{g}/\text{min}$) | | |
|----------------|---|---------------------|---------------------|
| | 事前 | 事後 | 前後差 |
| プラセボ摂取群 (n=39) | 175.9 ± 10.1 | 157.2 ± 12.8 | -18.8 ± 11.0 |
| イヌリン摂取群 (n=39) | 173.7 ± 13.2 | 178.4 ± 16.6 | 4.7 ± 15.1 |

平均値 \pm 標準誤差

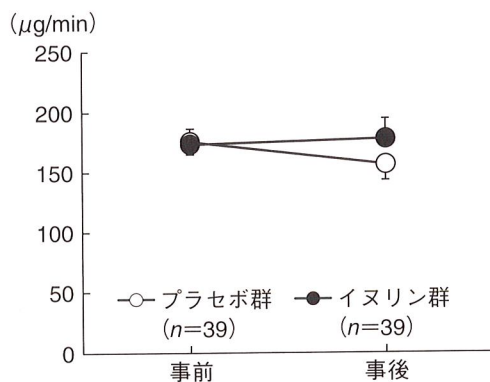


図 4 各群のだ液 IgA 分泌速度

平均値 \pm 標準誤差

2) 睡眠の質

PSQI を用いた睡眠の状態を評価した結果を表 2, 図 2 に示した。各群の前後比較では, イヌリン摂取群において, 睡眠の質, 入眠時間, 睡眠時間, 睡眠効率, 睡眠困難, 日中覚醒困難, 合計スコアが摂取前と比較して有意に改善した。プラセボ摂取群にお

いては, 睡眠の質, 入眠時間, 睡眠時間, 睡眠効率, 睡眠困難, 日中覚醒困難, 合計スコアが摂取前と比較して有意に改善した。イヌリン摂取群とプラセボ摂取群の群間比較では, 睡眠の質, 睡眠困難, 日中覚醒困難, 合計スコアについて, 事前値で調整した共分散分析, および前後差による群間比較においてプラセボ摂取群に対しイヌリン摂取群で有意に改善した。

3) ストレス

生活調査票によるストレスアンケートから, 「4. かなり感じた」および「5. 非常に感じた」を“強いストレスを感じた日”とし, その合計累積日数を各群で比較した。イヌリン摂取群において強いストレスを感じた累積日数は 65 日であったのに対し, プラセボ摂取群では 95 日であり, イヌリン摂取群において有意に低値であった ($P < 0.05$, 図 3)。

4) だ液 sIgA 分泌速度

試験期間中のだ液 sIgA 分泌速度の変化について, 実測値および変化量について表 3, 図 4 に示した。各群の群内比較, イヌリン摂取群, プラセボ摂取群の群間比較ともに有意な差はみられなかったものの, プラセボ摂取と比較し, イヌリン摂取でわずかに増加した。

III 考 察

本試験はイヌリンを高含有する Fuji FF を 6 週間摂取することによる健常成人の睡眠の質, ストレス, 粘膜免疫に及ぼす効果を検証することを目的に実施した。その結果, イヌリンの摂取は PSQI による調査により, 睡眠の質, 睡眠困難, 日中覚醒困難, および PSQI 合計スコアについて有意に改善効果を示した。また, ストレスに関するアンケートでは, イヌリン摂取群において強いストレスを感じた日数を有意に減少させた。一方で, 粘膜免疫の指標一つであるだ液 sIgA 分泌速度については, イヌリン摂取群でプラセボ摂取群と比較して増加したものの, 有意な変動はみられなかった。以上のことから, 本試験においてイヌリンの摂取は, ストレスを緩和し, 睡眠の質を改善することが明らかとなった。

本試験で得られたイヌリンのストレス緩和効果, 睡眠の質改善効果については, イヌリンの大腸に対

する働きが関係していると考えられる。イヌリンは、小腸までの上部消化管では消化、吸収を受けず、ほぼすべて大腸に達することが明らかとなっている²⁴⁾。一方、大腸においてはビフィズス菌や乳酸菌などのいわゆる善玉菌に利用され、その数を増やすとともに、短鎖脂肪酸などのさまざまな代謝産物を産生することが明らかとなっている^{25~27)}。近年、これらの大腸の状態の変化が脳機能に影響を及ぼす“腸脳相関”についてさまざまな報告がなされている。たとえば、腸内細菌を除去したマウスでは大腸内の代謝産物が大きく変化し、睡眠の質が低下することが報告され²⁸⁾、無菌マウスでは通常の大腸内細菌を有するマウスと比較して過剰なストレス応答が起こることが報告されている²⁹⁾。これらのマウスにある種の乳酸菌やビフィズス菌を摂取させると過剰なストレス応答が抑制されるが、この抑制効果は迷走神経の切断やセロトニン type 3 レセプターの拮抗薬の前処理などによって消失することが報告されている^{30,31)}。腸内細菌代謝産物である短鎖脂肪酸は、腸管のクロム親和性細胞からのセロトニンの分泌を誘導することから³²⁾、腸内細菌やその代謝産物は、直接、または腸管からのセロトニン分泌を介した間接的な作用により迷走神経を経由し脳に作用することでストレス応答が抑制されたと考えられる。これらのことから、イヌリンはそれ自身が直接ストレスや睡眠に対し効果を発揮するのではなく、腸内細菌に利用されることでこれらを増殖させるとともに、代謝産物として短鎖脂肪酸などの産生を誘導し迷走神経に作用することで、ストレスの緩和や睡眠の質の改善につながっていることを示唆している。

本試験では、イヌリン摂取によりストレス緩和効果、睡眠の質改善効果の双方で有効性が確認された。睡眠とストレスは互いに関連し、睡眠不足を自覚する人はストレス応答が高いこと、また過剰なストレスは睡眠の質を下げることで知られている¹³⁾。本試験におけるストレスと睡眠との関連性を検討したところ、イヌリン摂取群において、各被験者のストレス緩和効果（ストレスアンケートの1週目と6週目の累計日数の変化量）と睡眠の質改善効果（PSQIの変化量）のあいだに有意な相関関係が確認された（data not shown）。このことは、イヌリン摂取による睡眠の質改善作用がストレス緩和効果と関

連していることを示している。

今回の試験では、イヌリンの摂取がストレスを緩和することで、免疫力を向上させると考え、だ液 sIgA 分泌効果について検討を行ったが、イヌリンによるだ液 sIgA 分泌促進効果はわずかな増加にとどまり、有効性は確認できなかった。これは、イヌリンの摂取期間の影響が考えられる。イヌリンが粘膜免疫を向上させる作用機序として、腸内細菌叢への働きかけが考えられる。イヌリンやその他プレバイオティクスの整腸作用に関する臨床試験は2~4週程度で実施されることが一般的である。つまり、プレバイオティクスを摂取してから腸内細菌叢が変化し排便習慣を改善する効果を発揮するにはある一定期間継続的に摂取する必要がある、その間に腸内細菌叢が変化し、代謝産物が産生される場が整う必要があると考えられる。粘膜免疫への働きかけは、腸内細菌叢が改善した後に二次的に生じるものであることから³³⁾、本試験の摂取期間である6週間では摂取期間が短かった可能性がある。粘膜免疫応答を主要評価項目として検討するためにはより長期の摂取が必要と考えられる。

本研究では、イヌリンの新たな生理機能を探る目的で、睡眠、ストレス、粘膜免疫についてヒト臨床試験を実施し、ストレス緩和効果、および睡眠の質改善効果について有効性を確認することができた。また、これらのイヌリンの効果は相互に関係することが考えられ、イヌリンはストレスを緩和することにより睡眠の質を改善することが考えられた。これらの結果は、イヌリンの新たな付加価値向上につながるものであり、今後、機能性表示食品などのエビデンスとして活用されることが望まれる。

結 論

本試験の結果から、イヌリンの摂取は睡眠の質を改善し、ストレスを緩和することが明らかとなった。

【利益相反】 本研究の費用の一部は令和3年度 機能性表示食品等研究開発推進事業助成金（静産財第186号）の交付を受け実施された。共著者の竹尾浩紀は、たけおクリニックに所属する本試験の試験責任医師として、フジ日本精糖(株)からの委託業務を遂行した。

文 献

- 1) Akiko T, Yoshiyuki O, JACC Study Group. Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan Sleep 2004 1; 27 (1): 51-4.
- 2) Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. Arch Gen Psychiatry 2002; 59 (2): 131-6.
- 3) Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA. Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. Sleep 2007; 30 (7): 873-80.
- 4) Mayumi W, Hiroshi K, Katsutoshi T, Takahashi M. Association of short sleep duration with weight gain and obesity at 1-year follow-up: a large-scale prospective study. Sleep 2010; 33 (2): 161-7.
- 5) Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. Hypertension 2006; 47 (5): 833-9.
- 6) Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U. S. sample. Sleep 2007; 30 (12): 1667-73.
- 7) Yoko A, Shizukiyo I, Tadao G, et al. Sleep duration and incidence of cardiovascular events in a Japanese population: the Jichi Medical School cohort study. J Epidemiol 2010; 20 (2): 106-10.
- 8) 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告. 2019. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/eiyou/r1-houkoku_00002.html
- 9) Masaaki T, Fusao N, Shigekazu M, Matsumura A, Nozaki S, Watanabe Y. Establishment and assessment of a rat model of fatigue. Neurosci Lett 2003; 352 (3): 159-62.
- 10) 木山博資. 慢性ストレスが脳を変える: 慢性ストレスによる中枢神経を起点とした恒常性維持機構の破綻. 日薬理誌 2013; 142: 210-4.
- 11) van Dalsen JH, Markus CR. The influence of sleep on human hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity: a systematic review. Sleep Med Rev 2018; 39: 187-194.
- 12) Kuem SH, Lin K, Insop S. Stress and sleep disorder. Exp Neurobiol 2012; 21 (4): 141-50.
- 13) 岡村尚昌, 津田彰, 矢島潤平, 堀内聡, 松石豊次郎. 睡眠時間は主観的健康観及び精神神経免疫学的反応と関連する. 行動医研 2010; 15 (1): 33-40.
- 14) Jemmott JB 3rd, Borysenko JZ, Borysenko M, McClelland DC, Chapman R, Meyer D, et al. Academic stress, power motivation, and decrease in secretion rate of salivary secretory immunoglobulin A. Lancet 1983; 1 (8339): 1400-2.
- 15) Neville V, Gleeson M, Folland JP. Salivary IgA as a risk factor for upper respiratory infections in elite professional athletes. Med Sci Sports Exerc 2008; 40 (7): 1228-36.
- 16) Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Kawai M, Kikuchi-Hayakawa H, Suda K, et al. Fermented milk containing *Lactobacillus casei strain Shirota* preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. Appl Environ Microbiol 2016 31; 82(12): 3649-58.
- 17) Takada M, Nishida K, Gondo Y, Kikuchi-Hayakawa H, Ishikawa H, Suda K, et al. Beneficial effects of *Lactobacillus casei strain Shirota* on academic stress-induced sleep disturbance in healthy adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Benef Microbes 2017; 8 (2): 153-62.
- 18) Hishiki H, Kawashima T, Tsuji NM, Ikari N, Takemura R, Kido H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of heat-killed pediococcus acidilactici K15 for prevention of respiratory tract infections among preschool children. Nutrients 2020; 12 (7): 1989.
- 19) 中村吉孝. プレバイオティクス及びプロバイオティクスの消化管 IgA 分泌促進作用に関する研究. 腸内細菌誌 2012; 26 (1): 3-9.
- 20) Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. Br J Nutr 2010; 104 (Suppl 2): S1-63.
- 21) Nishida K, Sawada D, Kuwano Y, Tanaka H, Sugarawa T, Aoki Y, et al. Daily administration of paraprobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates chronic stress-associated symptoms in Japanese medical students. J Funct Foods 2017; 36: 112-21.
- 22) Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 1989; 28 (2): 193-213.
- 23) Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M, Kim K, Shibui K, et al. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. Psychiatry Res 2000; 97 (2-3): 165-72.
- 24) Wada T, Sugatani J, Terada E, Ohguchi M, Miwa M. Physicochemical characterization and biological effects of inulin enzymatically synthesized from sucrose. J Agric Food Chem 2005; 53: 1246-53.
- 25) McKellar RC, Modler HW. Metabolism of fructo- oligosaccharides by *Bifidobacterium* spp. Appl Microbiol Biotechnol 1989; 31: 537-41.
- 26) Warchol M, Perrin S, Grill JP, Schneider F. Characterization of a purified beta-fructofuranosidase from *Bifidobacterium infantis* ATCC 15697. Lett Appl Microbiol 2002; 35 (6): 462-7.

- 27) Rossi M, Corradini C, Amaretti A, Nicolini M, Pompei A, Zanoni S, et al. Fermentation of fructooligosaccharides and inulin by Bifidobacteria: a comparative study of pure and fecal cultures. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71 (10): 6150-8.
- 28) Ogawa Y, Miyoshi C, Obana N, Yajima K, Hotta-Hirashima N, Ikkyu A, et al. Gut microbiota depletion by chronic antibiotic treatment alters the sleep/wake architecture and sleep EEG power spectra in mice. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 19554.
- 29) Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004; 558 (Pt 1): 263-75.
- 30) Javier AB, Paul F, Marianne VC, Emily E, Helene MS, Timothy GD, et al, H el ene M Savignac, Timothy G Dinan, John Bienenstock, John F Cryan. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 (38): 16050-5.
- 31) Nobuyuki S. Chapter 13 - the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and gut microbiota: a target for dietary intervention? *The gut-brain axis*; 2016. p.293-304.
- 32) Jessica MY, Kristie Y, Gregory PD, Gauri GS, Phoebe A, Liang M, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161 (2): 264-76.
- 33) Yakabe K, Uchiyama J, Akiyama M, Kim YG. Understanding host immunity and the gut microbiota inspires the new development of vaccines and adjuvants. *Pharmaceutics* 2021; 13 (2): 163.
- 受理日 (2023-5-17), 採択日 (2023-6-28)

* * *