



パーキンソン病における脳腸相関と黒色酵母 β -グルカンの理論的有効性

免疫・腸管バリア・ α シヌクレイン病理を統合した ナラティブレビュー

古野 正憲¹⁾、飯沼 一茂²⁾

1) 合同会社オクトリンク

2) 純真学園大学、保健医療学部、検査科学科

要旨

パーキンソン病(PD)では、便秘などの消化管症状が運動症状に先行し、腸内細菌叢異常、腸管バリア破綻、腸管免疫活性化、炎症性サイトカインの全身循環、迷走神経経路、ならびに内因性 α シヌクレイン(α -syn)のミスフォールディングと腸-脳伝播が相互に関与する「脳腸相関」モデルが近年強く支持されている。本総説では、*Aureobasidium pullulans* 由来黒色酵母 β -1,3/1,6-グルカンについて、(1)腸内細菌叢再構成、(2)腸管バリア保護、(3)自然免疫・trained immunityの再調律、(4) α -syn凝集体クリアランス支援、の4軸からPDにおける理論的有効性を整理した。さらに症候別には、炎症・免疫、便秘・腸内環境、睡眠、気分・意欲、運動症状の5領域に分けて位置づけた。現時点で黒色酵母 β -グルカンは病勢修飾薬として確立していないが、腸由来炎症シグナルを低減し、PDの脳腸相関の複数結節点に介入し得る補助的候補である。

キーワード: パーキンソン病、脳腸相関、黒色酵母、*Aureobasidium pullulans*、 β -グルカン、腸管バリア、 α シヌクレイン、免疫調節

1. 緒言

パーキンソン病(Parkinson's disease: PD)は中脳黒質ドパミン神経の変性を主体とする神経変性疾患であるが、近年は中枢神経単独の疾患という捉え方では不十分であり、腸管を含む全身性ネットワーク疾患として理解されつつある[1-3]。とくに、前駆期からみられる便秘、嗅覚低下、レム睡眠行動異常などの存在は、病態が脳外で立ち上がる可能性を示唆する。

なお、PD治療の現在の中心は、黒質線条体系のドパミン欠乏を補うドパミン補充療法であり、多くの患者が運動症状の管理

によって日常生活・社会活動を支障なく営めていることも事実である。本総説は、この確立した脳内病態(黒質ドパミン神経変性)とその治療体系の重要性を否定するものではない。むしろ本稿は、それらと並行して、運動症状に先行する便秘・嗅覚低下・レム睡眠行動異常などの非運動症状の背景にある「腸由来の上流病態」に焦点を当て、脳腸相関の観点から補助的介入の可能性を整理することを目的とする。

脳腸相関に関する最新レビューでは、腸内細菌叢異常、腸管透過性亢進、炎症性代謝物や細菌由来成分の全身循環流入、迷走

神経経路、ならびに腸管神経系での α -syn 凝集が PD の発症・進展に寄与し得ると整理されている[1-4]。とくに、腸内炎症により TNF- α や IL-6 などの炎症性サイトカインが増加し、血液脳関門(BBB)透過性の変化やミクログリア活性化を介して脳内炎症を増幅し、その過程で本来はシナプス機能維持に関与する内因性 α -syn がミスフォールディング・凝集しやすくなる、という連鎖が注目されている。この文脈で、食経験をもつ免疫調節素材としての黒色酵母 β -グルカン、PD の脳腸相関モデルにどのように位置づけるかは、基礎的にも臨床的にも検討に値する。

2. PD における脳腸相関の現在地

近年のレビューでは、PD の一部は「gut-first」サブタイプとして理解できる可能性があり、腸管で始まる α -syn 病理が迷走神経や自律神経回路を介して脳幹へ波及するモデルが支持されている[1,2]。また、早期 PD や前駆期群では、短鎖脂肪酸産生菌の減少、*Enterobacteriaceae* の増加、腸管バリア障害、便秘、ならびに局所炎症の亢進が観察される[2-4]。これによりリポ多糖 LPS や炎症性サイトカインが全身循環へ流入し、BBB 機能変化やミクログリア活性化を介して脳内炎症の「増幅器」として働く可能性がある。

実際、この腸-脳経路は基礎研究と疫学の両面から強く支持されている。すなわち、PD 患者由来の腸内細菌叢を定着させた無菌マウスが運動障害と神経炎症を呈すること[5]、腸管に接種した病的 α -syn が迷走神経を介して脳幹へ伝播し運動・非運動症状を再現すること[6]、ならびに迷走神経切離術を受けた集団でその後の PD 発症リスクが低下するという大規模疫学データ[7]は、いずれも腸が病態の上流的起点となり得ることを示している。これらの知見は、「PD = 脳のみの疾患」という従来の枠組みが見直され、腸環境を含む病態連鎖として理解されつつある現状を反映している。

すなわち PD の脳腸相関は、単純な「腸内細菌の変化」ではなく、(i)微生物生態系、(ii)粘膜免疫、(iii)バリア機能、(iv)炎症性

サイトカインと神経炎症、(v)異常タンパク折りたたみとプリオン様伝播、の 5 層が絡み合う多層病態である。内因性 α -syn は本来シナプスで神経伝達物質放出を支える生理的タンパク質であるが、炎症・酸化ストレス環境では不溶化と凝集を起こしやすく、腸と脳の双方で病理を進めうる。この多層性ゆえに、介入は単一標的よりも、上流の腸内環境・バリア・免疫ネットワークを同時に調律する方策に理論的優位がある。

3. 黒色酵母 β -グルカンの構造と免疫学的特徴

Aureobasidium pullulans 由来 β -グルカンは、 β -1,3 主鎖に β -1,6 側鎖を有する水溶性多糖であり、分枝の多い高次構造と三重らせん性が免疫活性に関与するとされる[8,9]。黒色酵母 β -グルカンは食素材として利用される一方、腸管免疫やマクロファージ機能に作用する生物応答修飾因子として研究されてきた[8-10]。

免疫学的には、 β -グルカンは Dectin-1 などのパターン認識受容体を介して自然免疫系に働き、マクロファージや樹状細胞の機能変化、サイトカイン産生、代謝再編成、いわゆる trained immunity を誘導し得る[10,11]。ただし、その効果は単純な炎症増幅ではなく、バリア保護や抗酸化応答、状況依存的な免疫調律を含む点に特徴がある[8,10,11]。

なお、 β -グルカンを産生する菌は黒色酵母に限らず、出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* や麹菌 *Aspergillus oryzae* なども知られる。しかしこれらの β -グルカンは主に細胞壁に存在し、利用には細胞壁の破碎や抽出操作を要し、結合様式も β -1,4/1,6 や β -1,3/1,6 など多様である。自然免疫を最も効率よく活性化するのは β -1,3/1,6 結合とされるが、*A. pullulans* は発酵培養によりこの β -1,3/1,6-グルカンを細胞外へ分泌するため、破碎・抽出操作を一切要せずに回収でき、さらに水溶性でゼリー状の性状をもつ。すなわち、構造(β -1,3/1,6 結合)・製法(細胞外分泌)・物性(水溶性)の三点における利用上の優位

が、本稿で *A. pullulans* 由来 β -グルカンを対象とする理由である。なお、メラニン色素を含む β -グルカンが有効であるとする直接的な報告は現時点で確認されておらず、上記の活性は色素ではなく β -1,3/1,6 構造とその可溶性に帰せられると考えられる。

4. PD に対する理論的有効性

以下の 4 軸は、脳腸相関の病態カスケードに沿って、上流の腸内細菌叢から下流の α -syn 処理へと因果的順序で配列したものであり、引用文献数の多寡や研究の活発さの順ではない。この順序に従い、黒色酵母 β -グルカンの PD への理論的有効性を整理する。

第一に、腸内細菌叢再構成である。*A. pullulans* 由来 β -グルカンでは、別疾患領域ながら腸内細菌叢の再構成、*Enterobacteriaceae* の減少、睡眠・行動指標の改善が報告されている[12]。PD では腸内アミロイド様刺激や炎症性菌群が α -syn ミスフォールディングを促進する可能性が論じられており、腸内生態系への入力として理にかなう。

第二に、腸管バリア保護である。 β -グルカンは前述のとおり、単純な炎症増幅ではなく、バリア保護や抗炎症的応答を伴う状況依存的な免疫調律作用をもつことが報告されている[8]。実際、*A. pullulans* 由来 β -1,3/1,6-グルカンは、ヒト腸管上皮 Caco-2 細胞単層を用いた検討において、*Salmonella* 誘導性のバリア障害を軽減し、経上皮電気抵抗(TEER)の改善、透過性の低下、タイトジャンクション構成因子 Claudin-4 の増加、ならびに IL-1 β ・IL-8・TNF- α の低下と IL-10 の上昇を示した[13]。PD では「leaky gut」(腸管透過性亢進)が全身炎症と脳炎症の中継点となるため、腸上皮の緊密結合(タイトジャンクション)を維持して腸管バリアを保護することは、上流における重要な介入点となり得る。

第三に、自然免疫の再調律である。Dectin-1 は β -グルカン誘導性 trained immunity の開始に重要であり、下流で

は AKT/mTOR/HIF-1 α 軸、解糖系シフト、ROS 制御、エピジェネティック変化が関与する[10,11]。PD では慢性炎症が病勢を押し進めるが、免疫応答の質を整えることにより、炎症性ノイズの抑制と異常タンパク処理能の底上げが期待される。

第四に、 α -syn 凝集体クリアランス支援である。 α -syn は外来毒素ではなく本来自身の体内で産生されるシナプスタンパク質であり、問題は炎症・酸化ストレス環境下でのミスフォールディング、凝集、ならびにプリオン様伝播である。NK 細胞は α -syn 凝集体を取り込み分解し、マウスモデルで NK 細胞枯渇は運動障害とリン酸化 α -syn 沈着を増悪させる[14]。一方、*A. pullulans* 由来 β -グルカンは IL-12 系や NK 関連応答を支える可能性が報告されており[8,9]、腸由来炎症シグナルの低減と異常 α -syn 処理支援の両面から、PD 病理の上流に作用し得る。

5. 症候別にみた作用仮説

PD 患者において、黒色酵母 β -グルカンが理論上もっとも効きやすい領域は、炎症・免疫、便秘・腸内環境、睡眠、気分・意欲、運動症状の順に考えられる。すなわち、最上流では腸内細菌叢異常と粘膜免疫の揺らぎを整え、中流では睡眠や気分に影響する全身炎症を軽減し、下流では運動症状の進行圧を間接的に弱める構図である。

ただし運動症状に対しては、黒色酵母 β -グルカンがドパミン神経を直接増やす証拠はなく、期待すべきは症候そのものの即効的改善ではなく、病態を押し進める腸由来ノイズの低減である。したがって、臨床的には便通、腹部症状、睡眠の質、日中倦怠感、炎症関連指標の縦断観察が、最初の評価軸として妥当である。

6. 限界と今後の課題

第一に、黒色酵母 β -グルカン研究には、疾患横断的な応用報告や小規模試験が多く、PD 患者を対象とした大規模・二重盲検・長期介入試験が不足している。

第二に、AFO-202、N-163 など、株・精製度・分子量・製法の異なる製品群が混

表 1. 症候別にみた黒色酵母 β -グルカンの理論的位置づけ

領域	PD での主な病態背景	黒色酵母 β -グルカンの理論的作用	現時点の位置づけ
便秘・腸内環境	腸内細菌叢異常、便通遅延、腸管内容停滞	腸内細菌叢再構成、炎症性菌群低減の可能性	理論的妥当性は高いが PD 直接証拠は限定的
睡眠	腸内環境悪化、全身炎症、概日リズム攪乱	腸-免疫経路で睡眠の質を下支えする可能性	周辺領域の示唆あり、PD 直接証拠は乏しい
気分・意欲	炎症性サイトカイン、トリプトファン代謝偏位	全身炎症圧の低下を介する間接効果	仮説段階
運動症状	α -syn 病理、神経炎症、ドパミン神経変性	病勢を押す腸由来ノイズの低減	直接改善より進行圧低減の仮説
炎症・免疫	粘膜免疫異常、ミクログリア活性化、異常タンパク処理不全	Dectin-1 系免疫調律、NK/貪食系支援	本稿で最も有力な理論軸

略語: PD, Parkinson disease; α -syn, α -synuclein.

在しており、同一クラスとして一括評価することには限界がある[8,12]。

第三に、腸内細菌叢再構成、腸管バリア保護、trained immunity、 α -syn 凝集体クリアランス支援という四つの作用軸は魅力的である一方、ヒト PD でどの軸が主要かは不明である。今後は、便秘優位群、レム睡眠行動異常群、炎症高値群などのサブタイプ別試験設計、糞便メタゲノム・血中サイトカイン・便中カルプロテクチン・リン酸化 α -syn 関連指標の統合評価が必要である。

7. 結論

黒色酵母 *A. pullulans* 由来 β -1,3/1,6-グルカンは、PD における脳腸相関の複数の結節点、すなわち腸内細菌叢、腸管バリア、自然免疫、 α -syn 病理に同時に関与し得る補助的介入候補である。現時点で病勢修飾薬として確立したとは言えないが、腸とい

う上流で炎症と異常タンパク形成環境を整える「免疫-腸管インターフェース調律因子」としての理論的妥当性は高い。PD 治療の将来像は、脳内神経伝達補充と並行して、腸由来病態入力を減衰させる多層的戦略へ向かう可能性がある。

著者による注記: 本稿は、既報レビュー、基礎研究、ならびに予備的臨床報告をもとに、パーキンソン病(PD)の脳腸相関における「腸内炎症→炎症性サイトカインの全身循環→血液脳関門/ミクログリア活性化→内因性 α シヌクレインのミスフォールディング・凝集促進」という病態連鎖と、黒色酵母 *Aureobasidium pullulans* 由来 β -1,3/1,6-グルカンの理論的位置づけを整理した総説である。臨床的有效性の断定を目的としない。

謝辞

本稿の改訂にあたり、ご多忙のなか丁寧に査読の労をおとりいただき、建設的かつ的確なご指摘を賜りました査読者の先生方に、心より御礼申し上げます。また、掲載の機会と編集の労を賜りました編集委員ならびに編集部の皆様に深く感謝いたします。いただいたご助言により、本総説の論旨の明確さと記述の正確さは大きく改善されました。

参考文献

1. Oliver PJ, et al. The gut-brain axis in early Parkinson's disease: from prodrome to prevention. *J Neurochem*. 2025. PMC12092510.
2. Menozzi E, et al. The Gut-Brain Axis in Parkinson disease: Emerging Concepts and Therapeutic Implications. *Mov Disord*. 2025. PMC12275011.
3. Salinas-Velarde ID, et al. Narrative Review: Gut Microbiota and Its Impact on α -syn Function in Parkinson's Disease. 2025. PMC12678862.
4. Gushi S, et al. Role of the gut microbiota in Parkinson's disease and prospects for therapeutic interventions. *World Acad Sci J*. 2025;7:e374.
5. Sampson TR, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167(6):1469-1480.
6. Kim S, et al. Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron*. 2019;103(4):627-641.
7. Svensson E, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2015;78(4):522-529.
8. Suzuki T, et al. Biological Activity of High-Purity β -1,3-1,6-Glucan Derived from the Black Yeast *Aureobasidium pullulans*: A Literature Review. *Nutrients*. 2021;13:242.
9. Kawata K, et al. Stimulation of Macrophages with the β -Glucan Produced by *Aureobasidium pullulans* Promotes the Secretion of Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL). *PLoS One*. 2015;10(4):e0124809.
10. Mata-Martínez P, et al. Dectin-1 Signaling Update: New Perspectives for Trained Immunity. *Front Immunol*. 2022;13:812148.
11. Guo C, et al. The Role of Dectin-1-Akt-RNF146 Pathway in β -Glucan-Induced Trained Immunity. *Cell Death Discov*. 2025. PMC11775823.
12. Raghavan K, et al. Benefits of Gut Microbiota Reconstitution by Beta 1,3-1,6 Glucan in Subjects with Autism Spectrum Disorder and the Possible Implications in Parkinson's Disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 2023;7(1):919-927.
13. Guo F, et al. Sophy β -Glucan from the Black Yeast *Aureobasidium pullulans* Attenuates Salmonella-Induced Intestinal Epithelial Barrier Injury in Caco-2 Cell Monolayers via Exerting Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Properties. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(1):48.
14. Earls RH, et al. NK cells clear α -synuclein and the depletion of NK cells exacerbates synuclein pathology in a mouse model of α -synucleinopathy. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20191153.

Theoretical Relevance of the Gut–Brain Axis and Black Yeast β -Glucan in Parkinson’s Disease: A Narrative Review Integrating Immunity, the Intestinal Barrier, and α -Synuclein Pathology

Masanori Furuno¹⁾, Kazushige Iinuma²⁾

1) Octlink LLC

2) Department of Medical Laboratory Science, Faculty of Health Sciences, Junshin Gakuen University

Summary

In Parkinson’s disease (PD), gastrointestinal symptoms such as constipation often precede motor symptoms by years. A “gut–brain axis” model—in which gut dysbiosis, intestinal barrier disruption, mucosal immune activation, systemic circulation of inflammatory cytokines, vagal pathways, and the misfolding and gut-to-brain propagation of endogenous α -synuclein (α -syn) interact—has gained strong support. This narrative review positions β -1,3/1,6-glucan derived from the black yeast *Aureobasidium pullulans* within this framework, without asserting clinical efficacy. We organize its theoretical relevance along four axes arranged in upstream-to-downstream causal order: (1) gut microbiota reconstitution, (2) intestinal barrier protection, (3) recalibration of innate “trained” immunity via Dectin-1 signaling, and (4) support for the clearance of α -syn aggregates. We further map potential effects across five symptom domains—inflammation/immunity, constipation/gut environment, sleep, mood/motivation, and motor symptoms. *A. pullulans*-derived β -glucan is emphasized because it is secreted extracellularly through fermentation as a water-soluble β -1,3/1,6-glucan, requiring no cell-wall disruption or extraction, unlike β -glucans from *Saccharomyces cerevisiae* or *Aspergillus oryzae*. We stress that this review does not negate the established intracerebral pathology (nigral dopaminergic degeneration) or dopamine-replacement therapy; rather, it addresses the upstream, gut-derived contribution acting in parallel. Although not established as a disease-modifying agent, black yeast β -glucan may reduce gut-derived inflammatory signaling and intervene at multiple nodes of the PD gut–brain axis as an adjunctive candidate.

Keywords: Parkinson’s disease; gut–brain axis; black yeast; *Aureobasidium pullulans*; β -glucan; intestinal barrier; α -synuclein; immunomodulation