

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01086

研究課題名(和文) 脳の発達と腸内細菌

研究課題名(英文) Brain development and gut microbiota

研究代表者

多賀 徹太郎 (Taga, Gentaro)

東京大学・大学院教育学研究科(教育学部)・教授

研究者番号：00272477

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,500,000円

研究成果の概要(和文)：発達期の脳を対象とし、機能的近赤外分光法(fNIRS)及び脳波計測を行い、生後3ヶ月児に生じる静睡眠中の紡錘波が、近傍の脳領域で脳血流の減少を引き起こすことを明らかにした。モデル研究により、脳の自発活動、脳血流、酸素代謝のリズムが、自発的に統合される機構を示した。16SrRNAメタゲノム解析による腸内細菌叢の分析と脳機能計測と分析を同時に行い、それらの間のあり得る関連性を実証するための基盤となるデータを得た。さらに、個人内の腸内細菌叢の生後発達の詳細について、100回以上に及ぶ強縦断データを得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳児期の脳の発達において、睡眠紡錘波の生成が、脳の血流変化を通じて、脳の維持機構を担う可能性を示した。また、腸内細菌叢との共生が脳の発達に及ぼす影響を実証するための基礎的なデータを得た。脳の発達と共生に関する新たな考え方を示した。

研究成果の概要(英文)：FNIRS and EEG measurements of the developing brain revealed that the spindles generated during quiet sleep induce a decrease in cerebral blood flow in the nearby brain region in 3-month-old infants. A modeling study showed a mechanism by which the spontaneous activity of the brain, cerebral blood flow, and oxygen metabolism are spontaneously integrated through the rhythmic interactions. We analyzed the gut microbiota by 16SrRNA metagenome analysis as well as measurement and analysis of the infant brain, and obtained data to demonstrate a possible relationship between them. In addition, we obtained more than 100 strong longitudinal data on the details of postnatal development of the gut microbiota in several individuals.

研究分野：発達脳科学

キーワード：脳 腸内細菌 発達 リズム 脳波 NIRS 共生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトは、出生前後、酸素や栄養などの物理環境、視聴覚や体性感覚をもたらす社会環境の劇的な変化を経験し、脳はそれらに適応するように発達する。また、新生児期には膨大な微生物に遭遇するが、腸内細菌との共生は生存や健康のための必須な条件であること、さらには、脳の発達に腸内細菌が重要な役割を果たしている可能性が指摘されている。しかし、ヒトの乳児の発達過程において、脳と腸内細菌の相互作用の実態について不明な点が多い。

2. 研究の目的

乳児を対象として、(1)脳の自発活動・代謝・脳血流の動態について、機能的近赤外分光法 (fNIRS) 及び脳波計測を行い、それぞれを定量的に捉える指標の分析を行うとともに、神経活動と血流動態の関連を調べる。生後の日齢や睡眠状態に応じた動態の違いを明らかにする。さらに、血管・グリア細胞・神経細胞がユニットとして、機能する機構を理解するために、それらの動力学モデルを構築する。(2)脳・腸・筋肉の自発活動・代謝・血流動態のクロストークを調べ、脳腸相関の機構を明らかにする。(3) 腸内細菌叢の分析と脳機能計測を複数回行う。腸内細菌叢が、脳の自発活動、機能的ネットワーク、組織酸素化指標と関連しているかどうかを調べる。これらより、ヒトの初期発達において、脳が生物的環境と共発達する原理を追究する。

3. 研究の方法

(1) 脳の自発活動

生後2~3ヶ月児(N=32)の睡眠中に、脳波(EEG)(C3とC4)、眼電図(EOG)、fNIRS(98チャンネル)の同時計測を行った。EEGとEOGのデータより、動睡眠・静睡眠・覚醒の状態判定を行った。特に、静睡眠時のEEGに現れる紡錘波(スピンドル)に焦点を当てた。EEGの周波数解析により紡錘波の包絡線を求め、紡錘波の出現のタイミングを特定した。fNIRSのすべてのチャンネルにおいて酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)の紡錘波に対する事象関連応答の加算波形を求めた。また、fNIRS信号より、睡眠状態に応じた機能的ネットワークの変化を調べた。さらに、oxy-Hbと脱酸素化ヘモグロビン(deoxy-Hb)の変動の位相差より hemoglobin phase of oxygenation and deoxygenation (hPod)指標の睡眠状態による違いを調べた。

神経・グリア・血管の動力学モデルを構築した。モデル1では、脳血液循環と酸素・二酸化炭素のガス交換のモデルを構築し、神経活動に応じた動脈の血管抵抗と酸素代謝の増加の影響を調べた。さらにモデル2では、モデル1に加え、グリア細胞における解糖振動モデル、神経系における自発的活動生成のモデル(FitzHugh-Nagumoモデル)、グリア細胞におけるカルシウムダイナミクスモデルを組み込み、システム全体での自発的な変化を調べた。いずれも、微分方程式として記述し、計算機シミュレーションを行った。

(2) 脳腸相関

睡眠中の3ヶ月児の乳児(N=18)の頭部(前頭部及び両側頭部)、腹部、下肢筋肉において、fNIRSの計測を行った。hPodをそれぞれの部位で算出した。また、頭部の信号と腹部の信号との間の時間相関を調べた。

(3) 腸内細菌と脳の発達

19名の乳児において、採取した糞便から得た腸内細菌叢のデータを取得した。このうち12名においては、生後1~2ヶ月と3ヶ月の時点で2回取得した。16SrRNAメタゲノム解析によって得られた菌種の組成のデータを分析した。また、このうち5名においては、EEGとfNIRSの同時計測データを2回、14名においては1回取得した。これらのEEGのデータについては、状態の判定を行い、さらに、紡錘波の詳しい分析やクロス周波数結合の分析を行った。また、fNIRSデータについては、機能的ネットワークやhPodの分析を行った。

腸内細菌叢の検出に必要な糞便を乳児の自宅で採取して、冷蔵庫で冷凍保存した後に送付してもらうことで、実験室に訪問せずに、繰り返し計測が可能となった。4名の乳児において、自宅で糞便を採取し、腸内細菌叢の採取を繰り返し行った(生後6日から583日までの間に、81回から149回採取)。16SrRNAメタゲノム解析によって遺伝子配列を決定する手法により、個人内での腸内細菌叢の動態情報を得た。

4. 研究成果

(1) 睡眠時の乳児における脳の自発活動

静睡眠中の紡錘波は、2ヶ月児ではあまり見られなかった。一方、3ヶ月児では、紡錘波は一定の周期で群発的に生じた。左半球のC3チャンネルで抽出された紡錘波は、その近傍の脳領域で、oxy-Hbの減少とdeoxy-Hbの増加を引き起こすことが明らかになった(図1参照)。また、fNIRS信号の自発的变化に関して、脳領域間の同期性は動睡眠で強く、静睡眠で非同期であった。一方、ヘモグロビンの酸素化動態(hPod)は睡眠状態に影響を受けにくかった。これらの現象より、紡錘波が生じた脳領域では、血流が低下すること、そしてこの変化は、脳全体では非同期的に次々と繰り返されていることが示唆された。さらに、この血流低下は、脳組織への脳

脊髄液の流れを促し、脳の老廃物を効率的に除去する役割と関連している可能性も考えられた。

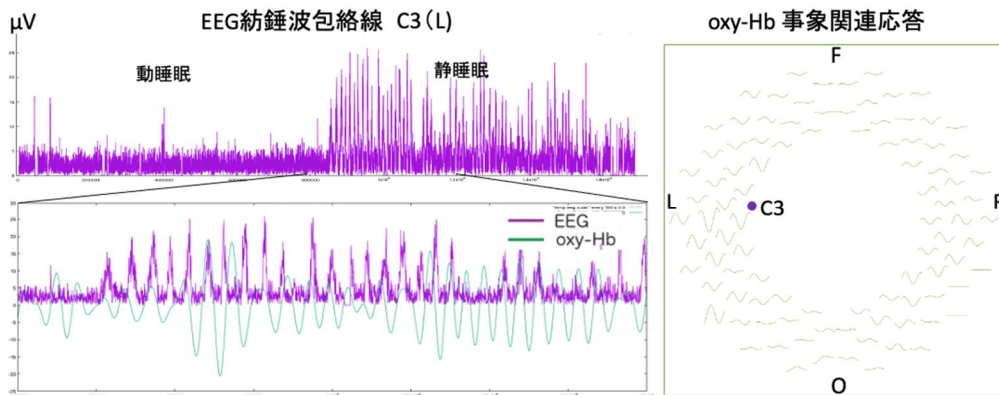
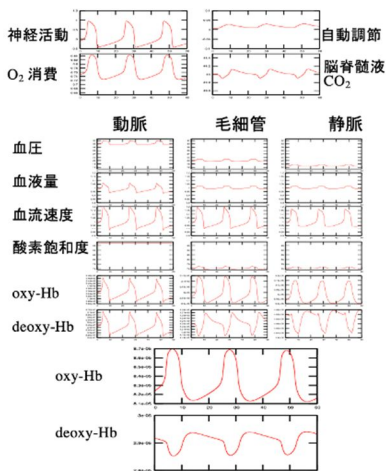


図1 紡錘波に対するヘモダイナミクス応答

モデル1では、ヘモダイナミクス応答や自発活動における oxy-および deoxy-Hb の位相差など、fNIRS で測定される多くの典型的な現象の再現に成功した。モデル2では、血管系、グリア細胞、神経細胞が、それぞれ異なる機構でリズムを自発的に生成しつつ、脳血流、酸素化動態、神経活動の相互作用を通じて、系全体の変動がリミットサイクルアトラクターに収束することが明らかになった(図2参照)。

モデル1



モデル2

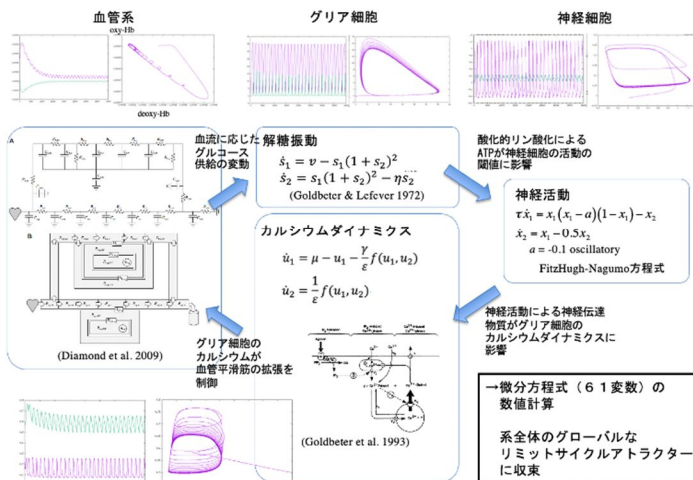


図2 血流、酸素化、神経活動の相互作用によるシステム全体での自発的なリズム生成

(2) 脳腸相関

睡眠中の乳児を対象に行った fNIRS 計測において、hPod を求めたところ、頭部では、逆位相傾向であったが、腹部では同位相傾向であった(図3参照)。また、oxy-Hb の変動について、チャンネル間の時間相関を調べたところ、頭部内・腹部内の相関に比べて、頭部腹部間の相関は弱かった。この結果は、脳及び腸の組織の酸素化動態のゆらぎには、強い結合が存在しないことを示唆している。今後、腸神経による腸運動の制御機構や血流と独立に生じうる代謝のゆらぎなども考慮し、脳と腸の相関を調べる必要がある。

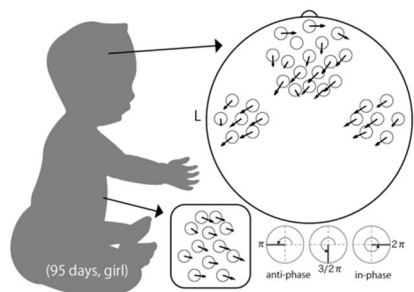


図3 脳と腸における hPod

(3) 腸内細菌と脳の発達

腸内細菌叢のデータに加え、脳の自発活動に関連する EEG 及び fNIRS のデータが、生後1~2ヶ月と3ヶ月の2時点で取得できたのは、2名であった。そのうちの1名のデータを図4に示す。このケースでは、生後71日から115日にかけて、ビフィズス菌の増加と連鎖球菌や大腸菌の減少が見られた。また、いずれの日齢でも静睡眠が生じたが、紡錘波のパワーは増加した。fNIRS の機能的ネットワークについては、前頭や両側頭内、左右の相同部位間で、結合が強くなって

た。また、hPod は日齢に応じて逆位相方向へ進んだ。2回にわたって腸内細菌叢を取得した19名のデータを平均すると、1~2ヶ月と3ヶ月の間には、ビフィズス菌の増加や連鎖球菌の減少に関する差異が認められる。腸内細菌叢と脳の発達との関連については、今後、さらに脳のデータを積み重ねて取る必要がある。

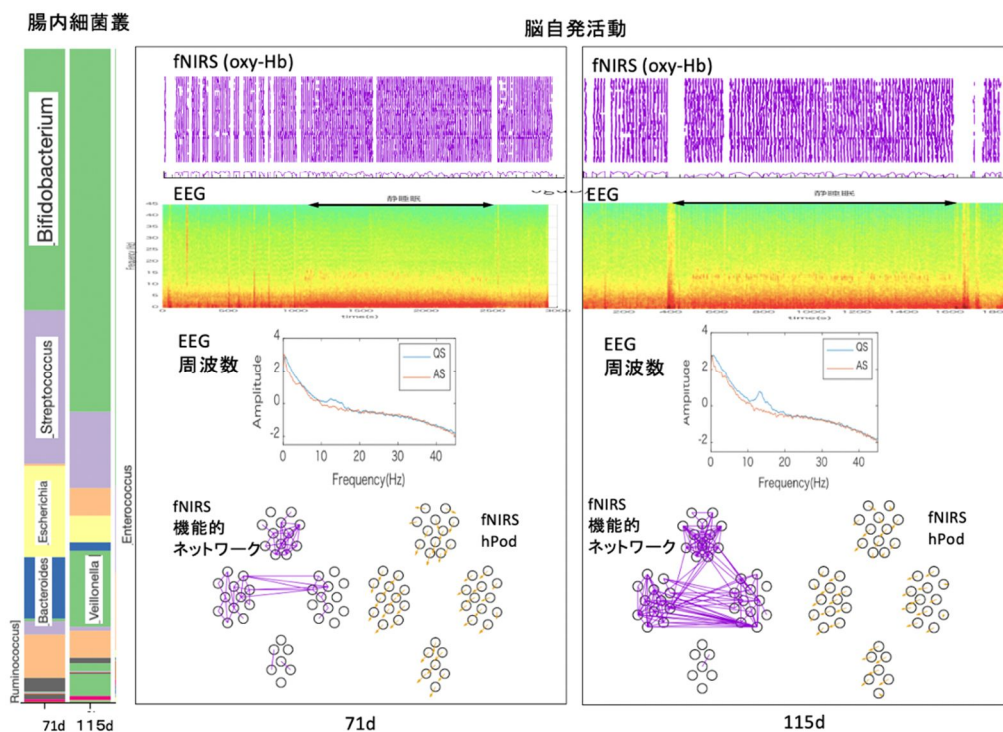


図4 腸内細菌叢発達と脳自発活動の発達（個人データの一例）

生後3ヶ月未満でのデータを多数含む2名において、新生児期に優勢であったブドウ球菌は3ヶ月ごろまでに激減した。また、ビフィズス菌が出生後増加し、3ヶ月前後にピークがあった後に減少した。このことは、脳の機能的ネットワークの発達が急激に起きる時期と一致していることを示している。図5に、生後6日から367日の間に合計149回のデータを取得した例を示す。さらに、4名すべてにおいて、6ヶ月以降に細菌叢の多様性が劇的に増えた。これらのデータには、週・月の時間スケールでの動的な変化の情報が含まれており、今後、細菌種間の相互作用などの推定や脳の発達の特定の事象に関するタイミングとの関連を調べるのに有用であると考えられた。

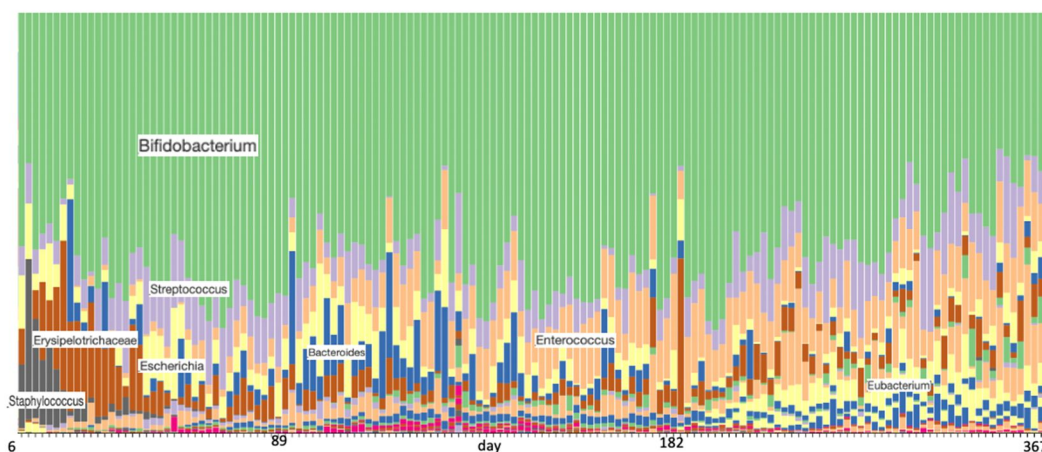


図5 腸内細菌叢の生後1年間の発達に関する縦断データ

本研究は、乳児期の脳の発達について、EEGとfNIRSの同時計測によって得られたデータの解析やシミュレーションによって、理解を深めるとともに、発達の複数の鋭敏な指標についての検討を行った。その上で、腸内細菌と脳の発達との関連を直接検証を試みた。しかし、結論に至るには、今後さらに多数のデータを得ることが必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 G. Taga	4. 巻 115
2. 論文標題 Global entrainment in the brain-body-environment: retrospective and prospective views	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological Cybernetics	6. 最初と最後の頁 431-438
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00422-021-00898-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 T Matsuda, F Homae, H Watanabe, G Taga, F Komaki	4. 巻 18
2. 論文標題 Oscillator decomposition of infant NIRS data.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS computational biology	6. 最初と最後の頁 e1009985
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pcbi.1009985	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 多賀巖太郎	4. 巻 40
2. 論文標題 脳の発達	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CLINICAL NEUROSCIENCE	6. 最初と最後の頁 300-303
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 多賀巖太郎	4. 巻 49
2. 論文標題 発達脳科学からみる新生児のコミュニケーション	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 1573-1576
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 多賀 徹太郎	4. 巻 36
2. 論文標題 脳と腸内細菌の発達研究での気になる進歩	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 102-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 多賀 徹太郎・渡辺はま
2. 発表標題 乳児における睡眠紡錘波とヘモダイナミクスの連関
3. 学会等名 日本赤ちゃん学会第21回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺はま
2. 発表標題 胎児期・新生児期・乳児期の生体情報 から紐解くヒトの初期発達
3. 学会等名 第39回日本生理心理学会シンポジウムI「胎児期・新生児期・乳児期の生体情報から紐解くヒトの初期発達」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐治量哉
2. 発表標題 乳児の睡眠を測る2つの視点～「動きながら眠る」ことが示唆すること～
3. 学会等名 第39回日本生理心理学会シンポジウムI「胎児期・新生児期・乳児期の生体情報から紐解くヒトの初期発達」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐治量哉・田村典子
2. 発表標題 乳児前期における昼間の睡眠確率と出生順位の関係
3. 学会等名 日本赤ちゃん学会第21回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐治量哉
2. 発表標題 睡眠紡錘波の左右大脳半球の非同期性分析・その発達変化
3. 学会等名 統計数理研究所共同研究発表集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多賀敏太郎
2. 発表標題 胎児・乳児期における脳機能と運動の発達
3. 学会等名 生理学研究所研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田村典子・佐治量哉
2. 発表標題 生後6・7か月児の睡眠リズムと午睡時の授乳の関係
3. 学会等名 日本赤ちゃん学会第20回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐治量哉
2. 発表標題 6・7か月児の入眠時の自律神経活動
3. 学会等名 統計数理研究所共同研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Gentaro Taga
2. 発表標題 fNIRS-EEG measurement of the cortex in sleeping infants
3. 学会等名 International Symposium on Neonatal Seizures: Deepening Insights into Developmental Brain Injury (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Gentaro Taga
2. 発表標題 Beyond spontaneity in early development of human behavior and brain
3. 学会等名 20th TMIMS International Symposium "Principles of Neocortical Development and Evolution" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gentaro Taga
2. 発表標題 Illuminating early development of brain and behavior
3. 学会等名 NTNU-Haskins Laboratories Joint Workshop on Language Acquisition, Statistical Learning, and fNIRS Applications (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多賀蔵太郎・渡辺はま
2. 発表標題 fNIRSを用いた脳腸関連の検討
3. 学会等名 日本赤ちゃん学会第19回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多賀蔵太郎
2. 発表標題 神経血管グリア系の動力学モデルにおける自発活動の生成
3. 学会等名 日本光脳機能イメージング学会第22回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川大晃・佐治量哉
2. 発表標題 乳幼児期の自己効力感
3. 学会等名 日本赤ちゃん学会第19回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐治量哉・田村典子
2. 発表標題 寝かしつけ行動における母子の自律神経活動の分析
3. 学会等名 統計数理研究所共同研究集会「生体信号・イメージングデータ解析に基づく医療・健康データ科学の展開2」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田村典子・佐治量哉
2. 発表標題 生後6・7か月児の睡眠リズムと午睡時の授乳の関係
3. 学会等名 第31回日本発達心理学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 遠藤利彦・渡辺はま・多賀徹太郎（編著）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 232
3. 書名 乳幼児の発達と保育：食べる・眠る・遊ぶ・繋がる。	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学大学院教育学研究科発達脳科学研究室 http://dbsl.p.u-tokyo.ac.jp</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐治 量哉 (Saji Ryoya) (90453670)	玉川大学・農学部・准教授 (32639)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------