

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：34104

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08242

研究課題名（和文）健全な母体腸内細菌がもたらす子の発達基盤の全容の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the basic physiological condition that the healthy maternal microbiota prepares for the normal brain development of the offspring.

研究代表者

栃谷 史郎（Tochitani, Shiro）

鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・教授

研究者番号：90418591

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：研究代表者は妊娠期マウス腸内細菌の攪乱が、出生後の仔脳発達に影響を与え、仔の行動変化を引き起こすことを明らかにした（Tochitani, 2016：母体腸内細菌叢攪乱モデル）。本研究計画においては、この母体腸内細菌攪乱モデルを利用し、攪乱された母体腸内細菌叢が仔の出生後早期の細菌叢の定着にどのような影響を与えるかを検討した。仔の腸内細菌叢は母親の攪乱された腸内細菌叢のプロファイルを良く継承することが示された。ただし、母体腸内細菌叢攪乱モデルの母親で高い占有率を占める細菌属のうちの一部は、仔においてはその増殖が抑制されており、母子間の腸内細菌叢の継承には細菌分類依存性があることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸内細菌叢を構成する細菌の多くは、子が産道を通る際から母親など周囲の環境から取り込み、育んでいく。多くの場合、母親が子の腸内細菌叢の第一の源である。今回、研究代表者らはマウス仔が攪乱された母体腸内細菌叢を出生後継承する様子を観察し、子の細菌叢形成過程で最初に定着する細菌群が、その後の出生後早期の腸内細菌叢の定着・遷移パターンに影響を与えることを明らかにした。周産期のヒト母体腸内細菌叢は、ストレス、高脂肪食、感染症罹患など様々な環境要因で攪乱される可能性がある。本研究の結果は周産期に母体腸内細菌叢を健全に保つことが、子の健全な腸内細菌叢の定着・形成や子の心身の発達において重要であることを示す。

研究成果の概要（英文）：The principal investigator previously showed that the perturbation of gut bacteria in pregnant mice affects brain development after birth, leading to behavioral changes in the offspring (Tochitani, 2016: Perturbed maternal gut microbiota model). In this research, using this perturbed maternal gut microbiota model, we examined how the perturbed maternal gut microbiota affects the establishment of the offspring's gut microbiota in the early postnatal period. It was shown that the offspring's gut microbiota closely inherits the perturbed profile of the maternal gut microbiota. However, it was also found that some bacterial genera, which exhibit high relative abundances in the perturbed maternal gut microbiota, had their growth suppressed in the offspring. This indicates that the transmission of gut microbiota from mother to offspring depends on bacterial classification.

研究分野：胎児・新生児医学

キーワード：母体腸内細菌 垂直伝搬 攪乱 環境因子 腸内細菌叢定着

1. 研究開始当初の背景

ヒトの腸にはおよそ 1000 種類、100 兆個にも及ぶ腸内細菌が生息する。多様な腸内細菌で構成される微生物群集を腸内細菌叢と呼ぶ。腸内細菌叢はヒトの健康や生理また病理に深く関わることが明らかになっている。腸内細菌叢を構成する細菌の多くは、子が産道を通る際から母親をはじめとする周囲の環境から取り込み、育んでいく。多くの場合、母親の腸内細菌叢が子の腸内細菌叢の第一の源となり、子の細菌叢の定着は進む(栃谷、ストレス科学 38, 2024)。多くの研究が、腸内細菌叢が宿主の生理・病理に関与することを示している。研究代表者は非吸収性抗生剤投与による妊娠期マウス腸内細菌の攪乱が、この出生後の脳発達に影響を与え、この行動変化(低活動と過度に壁沿いを好む空間嗜好性)を引き起こすことを明らかにした(Tochitani, 2016: 母体腸内細菌叢攪乱モデル)。この結果から、研究代表者は子の発達にとって、母体腸内細菌叢は重要な周産期母体環境の1つであると考えている。ただし、子の精神神経発達において母体腸内細菌叢が果たす役割の詳細な全容は明らかではなかった。

2. 研究の目的

我が国においては、1970 年代以降、食の西洋化、乳化剤などを含む加工食品の消費増大、帝王切開の増加など腸内細菌叢に影響を与える可能性がある環境・生活習慣に関する変化が生じている(栃谷、腸内細菌学雑誌 31, 2017)。母親から子へ継承される母体腸内細菌叢が子の精神神経発達にどのように関与し、環境要因による母体腸内細菌叢の攪乱がどのようなメカニズムでどのようなアウトカムにつながるのかを詳細に明らかにし、その予防法や介入法の開発につなげる必要がある。本研究計画においては、母体腸内細菌叢攪乱が子の脳発達に与える影響やその機構を網羅的に検討し、母体腸内細菌叢が子の精神神経発達において果たす役割を様々な点から明らかにすることを目的に研究を開始した。

3. 研究の方法

本研究においては研究代表者が先行研究で開発した母体腸内細菌攪乱モデルにおいて、母体腸内細菌叢の攪乱から仔の行動の変容に至るまでの過程を以下の3点から解析を進め、仔の健全な精神神経発達の基盤形成における母体腸内細菌の役割を多面的に明らかにすることを試みた。

(1) 母体腸内細菌叢攪乱による仔の腸内細菌叢の定着への影響

攪乱された母体腸内細菌が仔にどのように継承されていくかを時系列的に検討し、腸内細菌叢の攪乱を継承することが仔の行動変容の原因かどうかを検討する。

(2) 母体腸内細菌叢攪乱による母乳の質と量の変化の解析

母体腸内細菌叢攪乱による母乳の質の変化についてメタボローム解析などで網羅的に解析する。

(3) 母体腸内細菌攪乱による母親の行動の変化の解析

これまでの研究の結果、腸内細菌叢の攪乱を受けた母親に、血漿中ストレスホルモンの濃度増加や行動の変化が観察されている。母体腸内細菌叢の攪乱が母体の生理にどのような影響を与えるのかを網羅的に明らかにし、生理変化が行動変化の原因であるかを考察する。

4. 研究成果

(1) 母体腸内細菌叢攪乱による仔の腸内細菌叢の定着への影響

何らかの環境要因により母体腸内細菌叢の攪乱が生じたりや母子間の細菌の伝搬が阻害されると、子の腸内細菌叢の定着に影響を及ぼし、子の発育に影響を与える場合がある。ただし、攪乱された周産期母体腸内細菌叢を子が継承するとき、子の腸内細菌叢の定着・形成にどのような影響を与えるかは分かっていなかった。研究代表者は母体腸内細菌攪乱モデルと対照群の母仔間の腸内細菌叢の比較を経時的に行い、マウス仔が攪乱された母体腸内細菌叢を出生後継承する様子を分子生物学的手法により観察した。その結果、攪乱された母体腸内細菌叢の性質を仔の腸内細菌叢はよく継承するが、一部母体腸内細菌叢において高い占有率を占める細菌が仔に殆ど伝搬しないことも観察され、母から仔への腸内細菌の垂直伝搬には細菌分類(種)選択性があることが示された(Tochitani, 2024)。更地(さらち)に最初に飛んでくる種(たね)がどのようなものか、その後のその土地の植生の遷移は変化する。同様に、子の細菌叢形成過程で最初に定着する細菌群(主に母体由来)がどのようなものか、その後の出生後早期の腸内細菌叢の定着・遷移パターンが変化することを本研究結果は明らかにすることができた。周産期のヒト母体腸内細菌叢は、ストレス、高脂肪食、感染症罹患、薬剤への曝露など様々な環境要因で攪乱さ

れる可能性がある (Tochitani, 2021)。また多くの研究が示すように、腸内細菌叢は宿主の生理・病理に様々な形で関与する。本研究の結果は周産期に母体腸内細菌叢を健全に保つことが、子の健全な腸内細菌叢の定着・形成や子の心身の発達において重要であることを改めて示すものである。

(2) 母体腸内細菌叢攪乱による母乳の質と量の変化の解析

母体腸内細菌叢攪乱による母乳の質の変化についてメタボローム解析などで網羅的に解析した。また、母乳中生理活性物質の1つであるオリゴ糖による母体腸内細菌攪乱モデルの仔への介入を行い、腸内細菌叢の変化や糞便中の腸内細菌叢の代謝物の変化、仔の行動変化を検討した。腸内細菌叢と母乳の質の関連という興味深い現象が示唆された。メカニズムの探求を行う研究に発展させ、研究を継続している。

(3) 母体腸内細菌攪乱による母親の行動の変化

腸内細菌叢は宿主の神経系に影響を与えることは多くの研究結果が示唆し、その機構を脳腸相関と呼ぶ。母体腸内細菌攪乱モデルの母体の行動観察を行うと、周産期に行動変容を観察した。また、血漿メタボローム解析、糞便中短鎖脂肪酸解析、糞便中胆汁酸解析などを行い、周産期の母体腸内細菌叢の攪乱が母体に様々な生理変化を引き起こすことを明らかにした。母体腸内細菌叢の子の神経発達における役割として、子の腸内細菌叢の源となり、細菌叢定着を導くということばかりではなく、母体の健全な生理やメンタルヘルスの維持への関与も挙げられることが示唆された。現在も攪乱された腸内細菌叢に起因する脳腸相関により引き起こされる母体内分泌的变化が、観察された母体生理変化・行動変化の基盤となるという仮説のもと、一連のメカニズムを明らかにする研究を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 TOCHITANI Shiro, TSUKAHARA Takamitsu, INOUE Ryo	4. 巻 100 (6)
2. 論文標題 Perturbed maternal microbiota shapes offspring microbiota during early colonization period in mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Proceedings of the Japan Academy, Series B	6. 最初と最後の頁 335-352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.100.020	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 栃谷 史郎	4. 巻 38 (2)
2. 論文標題 子の健全な脳発達の基盤となる母体腸内細菌叢 腸内細菌垂直伝搬と周産期メンタルヘルス	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 ストレス科学	6. 最初と最後の頁 413-425
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 栃谷 史郎	4. 巻 10(2)
2. 論文標題 腸内細菌叢の観点から周産期母体ストレス制御を考える	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Microbiome Science	6. 最初と最後の頁 194-199
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 栃谷 史郎	4. 巻 24
2. 論文標題 子どもの脳発達の基盤となる周産期母体腸内細菌	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 食と医療	6. 最初と最後の頁 14-20
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 Tochitani Shiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Taurine: A Maternally Derived Nutrient Linking Mother and Offspring	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 228 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo12030228	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 Tochitani Shiro, Maehara Yoshiteru, Kawase Takahiro, Tsukahara Takamitsu, Shimizu Ryoichi, Watanabe Taizo, Maehara Kazuo, Asaoka Kenji, Matsuzaki Hideo	4. 巻 70
2. 論文標題 Fermented rice bran supplementation ameliorates obesity via gut microbiota and metabolism modification in female mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 160 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.21-96	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 Tochitani Shiro	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Vertical transmission of gut microbiota: Points of action of environmental factors influencing brain development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.11.006	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 栃谷 史郎	4. 巻 61
2. 論文標題 母と子を結びつける周産期母体腸内細菌叢と児の脳発達—動物モデルを用いた研究成果からの示唆—	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 児童青年精神医学とその近接領域	6. 最初と最後の頁 99-104
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 栃谷 史郎
2. 発表標題 母体腸内細菌叢と子の神経発達
3. 学会等名 日本発達神経科学学会第12回学術集会 シンポジウム3「腸内細菌と脳発達」（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 栃谷 史郎, 塚原 隆充, 井上 亮
2. 発表標題 攪乱された母体腸内細菌叢のプロファイルを仔は継承する
3. 学会等名 第11回日本DOHaD学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 栃谷 史郎
2. 発表標題 子の健全な脳発達の基盤となる母体腸内細菌叢
3. 学会等名 第39回日本ストレス学会・学術総会 シンポジウム「腸内細菌叢による精神活動への影響」（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shiro Tochitani, Satoshi Koizumi, Takamitsu Tsukahara, Ryo Inoue, Takane Katayama
2. 発表標題 Administration of human milk oligosaccharides during the early postnatal period ameliorates the behavioral alteration of offspring in a mouse model of perturbed maternal gut microbiota.
3. 学会等名 22nd International Congress of Nutrition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栃谷史郎, 川瀬貴博, 塚原隆充, 山本康子, 永岡謙太郎, 斉藤邦明
2. 発表標題 周産期母体腸内細菌叢攪乱は母体生理・代謝に様々な変容をもたらす
3. 学会等名 第10回日本DOHaD学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 栃谷 史郎 編著：鬼塚 俊明、橋本 亮太	4. 発行年 2022年
2. 出版社 新興医学出版社	5. 総ページ数 280
3. 書名 精神医学領域の論文を読みこなすキーワード100！	

1. 著者名 栃谷 史郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 (株)エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 10
3. 書名 ヒトマイクロバイオーーム Vol.2 ~解析技術の進展とデータ駆動型・ターゲット機能型研究最前線~ 服部 正平監修	

1. 著者名 栃谷 史郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 5
3. 書名 腸内微生物叢最前線 内藤 裕二編集	

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap
<https://researchmap.jp/tochitani>
鈴鹿医療科学大学シーズ集
<https://www.suzuka-u.ac.jp/seeds/detail/290>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------