

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：82111

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K14023

研究課題名（和文）腸内細菌叢から読み解く食習慣と睡眠覚醒パターンの相互作用機序

研究課題名（英文）Interaction mechanisms between dietary habit and sleep/wake patterns deciphering through gut microbiota

研究代表者

小川 雪乃 (Ogawa, Yukino)

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・食品研究部門・主任研究員

研究者番号：10624405

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：多忙な現代社会における食生活の乱れは、睡眠の不調やお腹の不調を招き、腸内細菌叢のバランスを乱してしまう。本研究は、脳機能の一つである睡眠が腸内細菌叢によって影響を受けること、睡眠状態が腸内細菌叢の組成に影響を及ぼすことを明らかにし、腸内細菌叢と睡眠が相互に関係していることを明らかにした。また、腸管内から睡眠への作用に寄与している可能性がある腸管内代謝物質を同定し、腸内細菌叢の組成によって睡眠に生じる影響が変化することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果により、腸内環境の改善によって睡眠改善へとアプローチできる可能性が示された。今後さらなる解析を進めることで、現代人の大きな課題である食と睡眠、これらの相互関係について、有益な知見が蓄積されていくことと期待される。同時に、実際の食品を用いた睡眠研究へと展開することで、日々の食から腸内細菌叢を介して睡眠改善への科学的アプローチが可能である。

研究成果の概要（英文）：Unbalanced eating habits in today's busy society can lead to poor sleep and upset stomach, and disrupt the balance of the gut microbiota. This study revealed that sleep, one of the brain functions, is affected by the gut microbiota, and that sleep status affects the composition of the gut microbiota, demonstrating that the gut microbiota and sleep are mutually related. We also identified metabolites in the intestinal tract that may contribute to the effects on sleep, and showed that the effects on sleep vary with the composition of the gut microbiota.

研究分野：睡眠科学、生理学、生活科学

キーワード：睡眠 覚醒 腸内細菌叢 代謝物質 メタボローム 腸内環境 食習慣

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 本研究の学術的背景

睡眠は生命維持に必要不可欠であり、脳神経機能により恒常的に制御されている普遍的な生理現象である。ところが、国民の少なくとも4分の1以上が睡眠に関する悩みを抱えており、経済的損失は3.5兆円と言われるほどの大きな社会的課題である。実際、睡眠覚醒は概日リズムをはじめ、食事、ストレス、意思などの影響を大きく受けており、睡眠の不調には食習慣が大きく関わっていると言える。ここで、食習慣は消化管内の腸内細菌叢バランスを変化させることが知られているが、腸内細菌叢のバランスが変われば腸内代謝産物も変化するため、腸管を介してもたらされる脳機能への作用も変化すると考えられる。すなわち、脳機能のひとつである睡眠覚醒にも影響が生じると考えられるが、腸内細菌叢と睡眠覚醒がどのように相互作用しているのかは明らかにされていなかった。

2. 研究の目的

日々の食習慣と睡眠は、どのように関係しあっているのだろうか。睡眠はさまざまな要素に影響されるが、その中でも腸内細菌叢はこれまで考えられてきた以上に睡眠の質・量・パターンに影響しており、直接的に作用する代謝物質も存在するのではないだろうか。本研究は、腸内環境と睡眠の関係の全容解明に向けて、腸内環境の主要構成要素である腸内細菌叢と睡眠覚醒パターンが互いに及ぼす影響を定量的に検出することで、腸内細菌叢と睡眠の相互関係を明らかにすることを目的とする。また、睡眠覚醒に関する腸内細菌および腸内細菌由来代謝物質とその機能を明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

(1) 腸内細菌叢が睡眠覚醒パターンに及ぼす影響の解析

抗菌作用の異なる抗生物質4種(アンピシリン、バンコマイシン、ネオマイシン、メトロニダゾール)を単一もしくは組み合わせて継続的に4週間飲水投与することで、食習慣による腸内細菌叢変化を擬似的に作り出したモデルマウスを作製した。腸内細菌叢が睡眠に及ぼす影響を定量的に評価するため、各モデルマウス群と水道水で飼育した通常飼育マウス群について脳波・筋電図記録に基づく睡眠解析を実施し、睡眠の質・量・パターンを比較した。同時に、糞便を採取して嫌気環境下で培養を行い、腸管内生菌数を計測した。また、腸内細菌叢の乱れが睡眠不足時にもたらす作用について明らかにするため、各モデルマウス群と通常飼育マウス群に対して明期開始後6時間の睡眠阻害を起こった上で、続く42時間の睡眠解析を実施した。睡眠計測後に盲腸内容物を採取し、腸内細菌叢解析およびキャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析法(CE-TOFMS)を用いた腸管内メタボローム解析を実施した。

(2) 慢性的睡眠不足が腸内細菌叢・腸内代謝物質に及ぼす影響の解析

7日間連続で明期開始後6時間睡眠阻害を行った慢性的睡眠不足モデルマウスを作製した。糞便を用いて腸内細菌叢解析、盲腸内容物を用いてCE-TOFMSによる腸管内メタボローム解析を実施し、通常飼育マウスとの比較を行った。

(3) 腸管内代謝物質による睡眠制御機能の解析

睡眠と関連があることが示唆されており、腸管内エクオール産生菌によって腸管内で生産されるエクオールに着目して、腸管内代謝物質量が睡眠覚醒構造に及ぼす影響の解析を行った。明期開始1時間前にエクオールを経口投与し、明期開始後48時間の睡眠、および明期開始後6時間睡眠阻害に続く42時間の脳波・筋電図記録に基づく睡眠解析を実施した。

4. 研究成果

(1) 腸内細菌叢が睡眠覚醒パターンに及ぼす影響の解析

抗菌作用の異なる抗生物質4種(アンピシリン、バンコマイシン、ネオマイシン、メトロニダゾール)を混合して継続的に4週間飲水投与し、腸内細菌叢除去マウスを作製した。脳波・筋電図計測に基づく睡眠解析の結果、腸内細菌叢除去マウス群では、通常飼育マウス群と比較して、明期(睡眠期)のノンレム睡眠時間が減少すると同時に暗期(活動期)のノンレム睡眠・レム睡眠時間が増加すること(図1)、特にレム睡眠の頻度と脳波特性に顕著な影響が表れることを明らかにした。すなわち、腸内細菌叢は睡眠覚醒パターンの制御に影響を及ぼしていることを明らかにした。

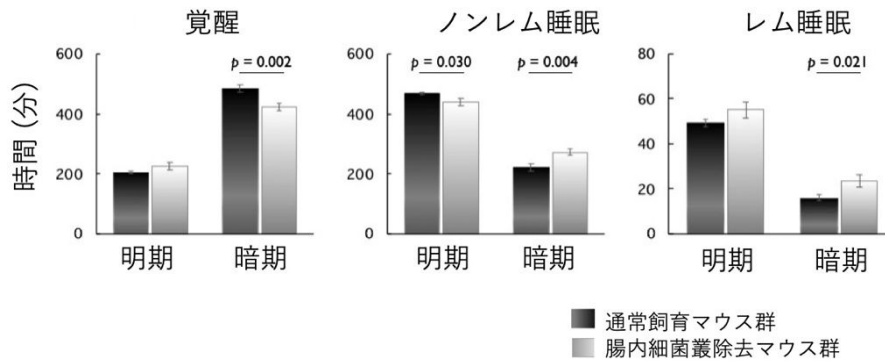


図 1. 24 時間における睡眠覚醒時間の比較

続いて腸内細菌叢除去マウス群の盲腸内容物のメタボローム解析を行い、通常飼育マウス群の盲腸内容物メタボロームとの比較解析を行った。その結果、腸内細菌叢除去マウスにおいて、神経伝達物質の合成に関係するアミノ酸代謝やタウリン代謝に大きな変動が確認された。特に、腸内細菌叢除去マウスの腸内ではセロトニンとビタミン B6 が枯渇している一方で、主たる抑制性神経伝達物質であるガンマ-アミノ酪酸 (GABA) やグリシン有意に増加していることが明らかになった。従って、腸内細菌叢除去は腸管内代謝プロファイル変化を通じて睡眠覚醒パターンに影響を及ぼす可能性が示唆された。

ネオマイシン単一慢性投与マウスにおける睡眠覚醒構造と腸内細菌叢

睡眠覚醒構造に影響を与える腸内細菌叢を明らかにするため、好気性グラム陽性菌およびグラム陰性菌に作用する抗生物質であるネオマイシンを、単体で 4 週間、継続的に飲水投与することで腸内細菌叢を偏らせたモデルマウスを作製し、通常飼育マウス群と比較解析を行った。脳波・筋電図計測に基づく睡眠解析、および睡眠阻害後のリバウンド睡眠解析を行い、ネオマイシン慢性投与による腸内細菌叢組成変化が睡眠覚醒パターンに及ぼす影響を明らかにした。この時の体重、飲水量、摂食量について、ネオマイシン慢性投与による有意な影響は見られず、糞便中生菌数はネオマイシン投与群でやや多い傾向が見られたが有意差はなかった。盲腸内容物の腸内細菌叢解析を行ったところ、ネオマイシン投与マウス群では約 40% が特定の細菌群に置き換わっていることがわかった。

バンコマイシン単一慢性投与マウス群における睡眠覚醒構造

グラム陽性菌に作用する抗生物質であるバンコマイシンを単体で 4 週間、継続的に飲水投与することで腸内細菌叢を偏らせたモデルマウスを作製し、通常飼育マウス群と比較解析を行った。脳波・筋電図計測に基づく睡眠解析、および明期開始後 6 時間睡眠阻害後のリバウンド睡眠解析を行ったところ、バンコマイシン慢性投与による腸内細菌叢組成変化によって、睡眠覚醒パターンにネオマイシン投与とは逆方向の変動が生じることが示唆された。なお、バンコマイシン慢性投与群において、体重への顕著な影響は見られなかったが、糞便中生菌数の増加が確認された。

(2) 慢性的睡眠不足が腸内細菌叢・腸管内代謝物質に及ぼす影響の解析

慢性的睡眠不足モデルマウス群および通常飼育マウス群の糞便を用いた腸内細菌叢解析の結果、慢性的睡眠不足により組成が大きく変動したと考えられる細菌属 3 種を同定した。また、両群の盲腸内容物を用いてメタボローム解析を行った結果、慢性的睡眠不足により腸管内のアミノ酸代謝や脂肪酸代謝に変動が生じることが明らかになった。従って、腸内細菌叢変動が睡眠覚醒構造に影響を与えると同時に、睡眠状態が腸内細菌叢組成に影響を与えている、相互作用の可能性が示された。

(3) 腸管内代謝物質による睡眠制御機能の解析

腸内細菌によって産生される腸管内代謝物質のひとつであるエクオールに着目し、睡眠解析を行った。まず、明期開始 1 時間前にエクオールを経口投与すると、投与 90 分後後の血中濃度が非投与群と比較して有意に上昇していることを確認した。改めて、明期の開始 1 時間前にエクオールを経口投与し、明期開始から 48 時間の脳波・筋電図を計測して睡眠解析構造を解析した。次に、睡眠阻害におけるエクオールの作用を明らかにするために、明期開始 1 時間前にエクオールを経口投与し、明期開始から 6 時間の睡眠阻害を行った後 42 時間の脳波・筋電図を計測して睡眠解析構造を解析し、睡眠期直前のエクオール経口投与が睡眠に及ぼす影響を明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Yukino Ogawa, Chika Miyoshi, Nozomu Obana, Kaho Yajima, Noriko Hotta-Hirashima, Aya Ikkyu, Satomi Kanno, Tomoyoshi Soga, Shinji Fukuda & Masashi Yanagisawa	4. 巻 10
2. 論文標題 Gut microbiota depletion by chronic antibiotic treatment alters the sleep/wake architecture and sleep EEG power spectra in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19554
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-76562-9	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 小川雪乃
2. 発表標題 良い睡眠は良いお腹環境から
3. 学会等名 第50回日本集中治療医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小川 雪乃, 三好 千香, 尾花 望, 矢島 佳歩, 堀田 範子, 一久 綾, 菅野 里美, 曾我 朋義, 福田 真嗣, 柳沢 正史
2. 発表標題 The effects of gut microbiota depletion by chronic antibiotic treatment on the sleep/wake architecture and sleep electroencephalogram in mice (慢性的抗生物質投与によるマウス腸内細菌叢除去が睡眠覚醒構造と睡眠脳波に与える影響)
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kaho Yajima, Yukino Ogawa, Masaru Tomita, Shinji Fukuda
2. 発表標題 Investigation of the relationship between sleep deprivation and gut microbiota
3. 学会等名 Miami Winter Symposium 2020 "Molecular Mechanisms Linking the Microbiome and Human Health" (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢島 佳歩、小川 雪乃、富田 勝、福田 真嗣
2. 発表標題 睡眠不足がもたらす腸内細菌叢変動の網羅的解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

腸内細菌がいなくなると睡眠パターンが乱れる
<https://wpi-iiis.tsukuba.ac.jp/japanese/news/1626/>

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