

2020年11月16日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
慶應義塾大学先端生命科学研究所

腸内細菌がいなくなると睡眠パターンが乱れる

腸内細菌叢を含む腸内環境は、脳機能と相互に影響を及ぼしあっていることが明らかになっています。本研究では、慢性的な抗生物質投与によって腸内細菌叢を除去したマウスを用いて、腸内細菌叢と、脳機能の一つである睡眠の関係について調べました。

腸内代謝状態を知るため、盲腸内容物のメタボローム解析を行ったところ、腸内細菌叢除去マウスでは、正常なマウスと比較して神経伝達物質合成に関係するアミノ酸の代謝経路に有意な変動が認められました。特に、ビタミン B6 が有意に減少し、神経機能を調節するセロトニンが枯渇していました。一方で、神経細胞の活動を抑えるグリシンとγアミノ酪酸（GABA）には有意な増加が認められました。

脳波と筋電図を指標として睡眠を解析すると、腸内細菌叢除去マウスでは、明期（睡眠期）の睡眠が減り、暗期（活動期）の睡眠が増えており、睡眠・覚醒の昼夜のメリハリが弱まっていました。また、大脳皮質の活動が活発なレム睡眠に特徴的な脳波成分であるシータ波が減少していることが分かりました。以上のことから、腸内細菌叢の除去が睡眠の質を低下させる可能性が示唆されました。

今後、腸内細菌叢から睡眠制御の仕組みへの情報伝達経路の解明や睡眠不足状態の解析を通じて、腸内環境と睡眠との相互作用を明らかにし、食を通じた腸内環境コントロールによる睡眠改善法の開発を目指します。本研究の推進により、腸内環境と脳機能との相互作用（脳腸相関）についての理解をさらに深めることで、食習慣に基づいた健康増進の新たな方法論の確立が期待されます。

研究代表者

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIIS）

柳沢 正史 教授

慶應義塾大学先端生命科学研究所

福田 真嗣 特任教授

研究の背景

私たちは食事と睡眠を毎日とります。食事の選び方やタイミングは腸内に生息する細菌叢のバランスや日内変動を変化させ、腸内環境に大きな影響を与えることが分かっています。また腸内環境と脳機能は相互に作用しあっていることが明らかにされています。この関係は脳腸相関と呼ばれ、心身の健康維持において重要な役割を担っているとして、近年、注目を集めています。睡眠も脳機能の一つであり、腸内環境からの影響を受けている可能性が考えられます。そこで、本研究では、腸内環境の重要な要素である腸内細菌叢が睡眠に及ぼす影響について調査しました。

研究内容と成果

本研究では、まず 4 種類の抗生物質を飲水に混合してマウスに 4 週間経口投与し、腸内細菌叢を除去したマウスを作製しました。この腸内細菌叢除去マウスと正常なマウスの盲腸内容をメタボローム解析^{注1)}し、腸管内の代謝物質プロファイルを調べました。その結果、246 種の代謝物質が検出され、そのうち 114 種が、腸内細菌叢除去マウスでは正常なマウスと比較して有意に減少、95 種が有意に増加していることが分かりました。特に、神経伝達物質の合成に関係するアミノ酸代謝経路に大きな変動が見られ、腸内細菌叢除去マウスではビタミン B6 が有意に減少し、精神を安定させる働きのある神経伝達物質のセロトニンが枯渇していました。一方で、抑制性神経伝達物質であるグリシンと γ アミノ酪酸 (GABA) には有意な増加が認められました。

続いて、脳波・筋電図を計測して睡眠・覚醒状態を解析したところ、腸内細菌叢除去マウスでは、正常なマウスと比較して日中（マウスの睡眠期）のノンレム睡眠^{注2)}が減少し、逆に夜間（マウスの活動期）にはノンレム睡眠とレム睡眠^{注3)}の増加が認められました。これは、24 時間の活動リズムは維持されているものの、本来、睡眠を取る時間帯に活動が増え、逆に活動が盛んな時間帯に睡眠をとっており、昼夜のメリハリが弱まっていることを示しています。また、レム睡眠は、一回の持続時間は変わりませんが、出現頻度が増加し、ノンレム睡眠とレム睡眠の切り替わりがより多く生じていました。脳波波形を詳しく分析してみると、覚醒中とノンレム睡眠中の脳波スペクトルには、正常なマウスと腸内細菌叢除去マウスで有意な違いはありませんでしたが、レム睡眠に特徴的な脳波成分であるシータ波スペクトルパワー密度が、腸内細菌叢除去マウスにおいて弱まっていました。以上のことから、腸内細菌叢を除去すると腸管内での代謝が大きく変化するとともに、睡眠覚醒パターンや睡眠の質にも変化が起こることが分かりました（参考図）。

今後の展開

本研究チームは、腸内細菌叢がどのような代謝物質・情報伝達経路を経て、睡眠覚醒パターンや睡眠脳波に影響を及ぼすのか、また、睡眠不足に陥ったときに腸内環境にどのような作用をもたらすのかなど、さらに研究を進めています。

睡眠を含めた脳機能と腸内環境との関係が明らかになるに従い、生活習慣を通じた腸内環境の調整が、心身の健康維持のためにいかに重要であるかも分かってきました。本研究の進展により、現代社会において多くの人が悩みを抱える睡眠の問題を、日々の食習慣を整えるセルフケアによって解決できるようになるかもしれません。

参考図

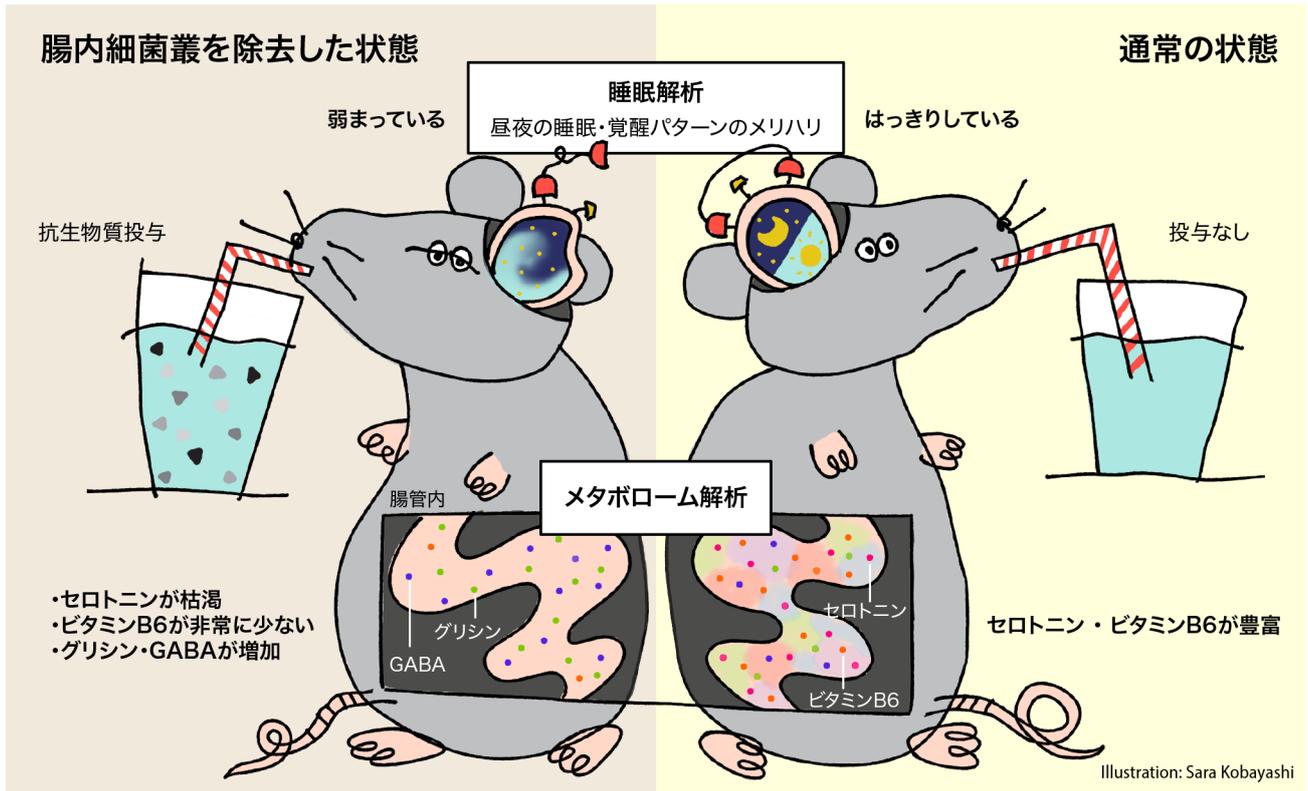


図 本研究に用いた実験手法と結果

4週間にわたる抗生物質投与により腸内細菌叢を除去したマウスでは、神経伝達物質合成に関連するアミノ酸代謝が腸管内で大きく変動していることが分かりました。また、本来は夜行性であるマウスの睡眠・覚醒パターンの昼夜のメリハリが弱まり、レム睡眠がより多く生じていることを明らかにしました。

用語解説

注1) メタボローム解析

代謝物質の網羅的解析。有機酸やアミノ酸、短鎖脂肪酸などのイオン性水溶性低分子化合物を網羅的に調べるため、本研究では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。

注2) レム睡眠

速い眼球の動きを伴う睡眠。身体の筋肉の活動は抑制されているが、脳は睡眠中にも関わらず活発に活動している。夢を見ていることが多い。

注3) ノンレム睡眠

レム睡眠以外の睡眠。身体と脳の活動が抑制されている。

研究資金

本研究は、世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)(代表:柳沢正史)、JST戦略的創造研究推進事業(ERATO JPMJER1902:深津共生進化機構(副研究総括:福田真嗣))、他の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Gut microbiota depletion by chronic antibiotic treatment alters the sleep/wake architecture and sleep EEG power spectra in mice.

(慢性的抗生物質投与による腸内細菌叢枯渇はマウスの睡眠覚醒構造と睡眠脳波パワースペクトルを変化させる)

【著者名】 Yukino Ogawa, Chika Miyoshi, Nozomu Obana, Kaho Yajima, Noriko Hotta-Hirashima, Aya Ikkyu, Satomi Kanno, Tomoyoshi Soga, Shinji Fukuda, Masashi Yanagisawa

小川雪乃※(筑波大学/慶應義塾大学)、三好千香(筑波大学)、尾花 望(筑波大学)、矢島佳歩(慶應義塾大学)、堀田範子(筑波大学)、一久 綾(筑波大学)、菅野里美(筑波大学)、曾我朋義(慶應義塾大学)、福田真嗣(慶應義塾大学/筑波大学/神奈川県立産業技術総合研究所/株式会社メタジェン)、柳沢正史(筑波大学/テキサス大学サウスウェスタン医学センター) ※現所属: 農業・食品産業技術総合研究機構(農研機構)

【掲載誌】 Scientific Reports

【掲載日】 2020年11月11日

【DOI】 10.1038/s41598-020-76562-9

問い合わせ先

【研究に関すること】

柳沢 正史 (やなぎさわ まさし)

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) 教授

URL: <http://sleepymouse.jp/>

福田 真嗣 (ふくだ しんじ)

慶應義塾大学先端生命科学研究所 特任教授

【取材・報道に関すること】

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 広報担当

TEL: 029-853-5857

E-mail: wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp

慶應義塾大学先端生命科学研究所 渉外担当

TEL: 0235-29-0802 FAX: 0235-29-0809

Email: office@ttck.keio.ac.jp