

乳酸菌 SBT2227 株が睡眠を促進する効果を発見 ～睡眠に対する社会課題の解決への貢献が期待～

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院理学研究科附属ニューロサイエンス研究センターの石元 広志 特任准教授、神 太郎 研究員、村上 弘樹 研究員、大学院理学研究科の上川内 あづさ 教授らは、雪印メグミルク株式会社との共同研究により、雪印メグミルク (株) 保有の乳酸菌ラクトバチルス プランタラム^{注1)} SBT2227 株(以下、SBT2227 株)を食べることで睡眠が促進されることを、ショウジョウバエを用いた研究で発見しました。

睡眠不足とその蓄積である「睡眠負債^{注2)}」は、心身の健康・パフォーマンスに悪影響を及ぼす社会課題の一つです。本研究チームは、この社会課題を解決する一つの手段として乳酸菌の持つ健康機能に着目し、研究を進めました。

そこで、単純な脳にヒトと共通する多くの行動・分子機構を備えているショウジョウバエを用いて SBT2227 株を食べることで夜間開始時の睡眠量が増えること、寝入るまでの時間が短くなること、またこの効果は菌を加熱や破碎しても消失しないことを見出しました。さらにこの効果には、哺乳類のニューロペプチド Y (NPY) と相同性を有する分子、ニューロペプチド F (NPF) の存在が必要であることを明らかにしました。

今後は、本研究成果を土台として、乳酸菌が睡眠を促進する仕組みの解明、さらには消費者の睡眠に対するニーズに合致する商品の実用化による社会課題の解決への貢献が期待されます。

本研究成果は、2022 年 7 月 15 日付アメリカの出版社 Cell Press の科学雑誌「iScience」に掲載されました。

【ポイント】

- ・ ヒトと共通の行動・分子機構等を多く持つショウジョウバエに、SBT2227 株を食べさせて睡眠行動を詳細に評価した。
- ・ SBT2227 株は夜間開始時の睡眠を促進することが判明した。
- ・ 既存の腸内細菌叢は SBT2227 株の睡眠促進作用に影響を及ぼさないことが判明した。
- ・ 有効成分は熱安定性を有する細胞内/細胞内膜成分だと推定される。
- ・ ニューロペプチド F (NPF) が SBT2227 株の睡眠促進作用に必要である。

【研究背景と内容】

睡眠不足およびその蓄積である「睡眠負債」は、生活や仕事のパフォーマンスの低下、脳の働きの低下、糖尿病などの生活習慣病のリスクの増加など、心身に様々な悪影響を及ぼすことが知られています。また、日本人の睡眠時間は短い傾向にあるとされており、睡眠は我が国において社会的な関心の高い健康課題の一つです。名古屋大学と雪印メグミルク株式会社は、2017 年度に名古屋大学大学院理学研究科附属ニューロサイエンス研究センターに産学協同研究講座「栄養神経科学講座」を開設し、このような睡眠をはじめとする“脳や神経”に関する健康課題を解決するための研究を推進してきました。

近年、乳酸菌等の経口摂取や乳酸菌を含む腸内細菌の存在が、ヒトをはじめとする動物の健康に様々な影響を及ぼすことが報告されています。そこで、本研究チームはこの睡眠の課題を解決する手段として乳酸菌に着目しました。また、本研究チームは、①睡眠においてヒトと多くの点で共通する行動・分子機構を備えている、②ヒトと同様に腸内に微生物が共生している、③よりシンプルなシステムで行動が制御されている、④行動とその機序を遺伝学的・分子生物学的に解析しやすいという利点がある、ショウジョウバエを研究材料に用いました（図 1）。

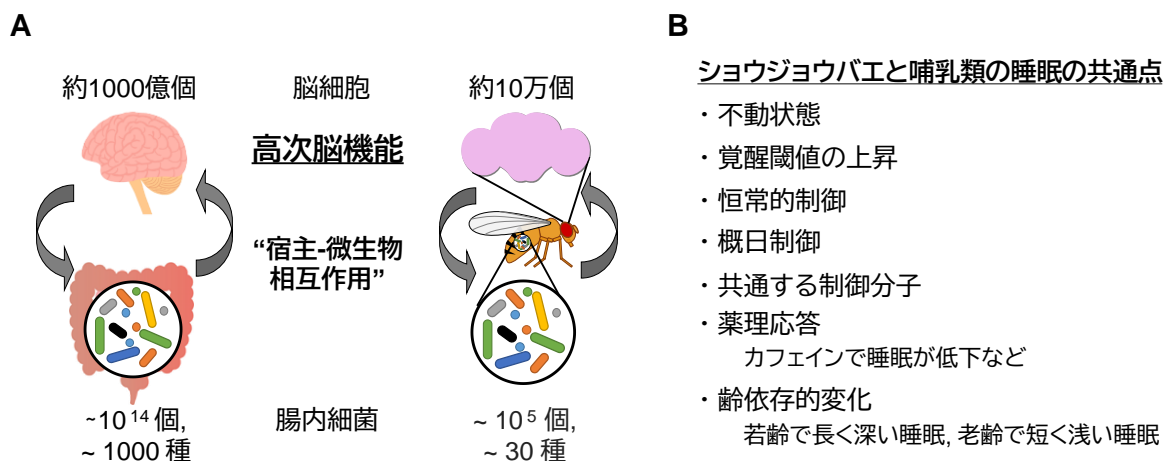
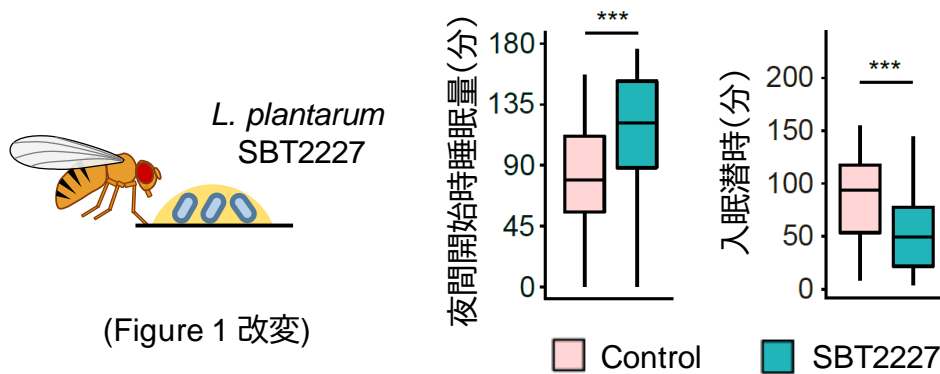


図 1 ショウジョウバエと哺乳類では、(A) ショウジョウバエでは人よりもコンパクトな脳-腸-腸内細菌の構成となっているが、(B) 睡眠行動は多くの点で共通する。

ラクトバチルス プランタラム (*Lactobacillus plantarum*) は発酵食品等に多く含まれている乳酸菌であり、またショウジョウバエの主要な腸内細菌^{注3)}でもあります。そこで、SBT2227 株をショウジョウバエに食べさせて睡眠行動を詳細に評価しました。その結果、夜間開始時の睡眠量が増えることと、寝入るまでの時間が短くなることを発見しました（図 2）。



(Figure 1 改変)

図 2 *L. plantarum* SBT2227 を摂食したハエで、夜間開始時 (ZT12-15) の睡眠量の増加と、入眠潜時の短縮が認められた。

乳酸菌等がヒトの健康機能に有益な作用をする場合、「十分量を摂取したときに宿主に有益な効果を与える生きた微生物」、いわゆるプロバイオティクスとして作用している可能性があります。そこで、加熱または破砕した SBT2227 株を食べさせたところ、SBT2227 株は死菌の状態であってもショウジョウバエの睡眠を促進することが分かりました。さらに、破砕した菌体を遠心分離して細胞内容物や細胞内膜成分が多く含まれる上清画分と、細胞壁成分が多く含まれる沈殿画分に分けたところ、細胞内容物や細胞内膜成分が多く含まれる画分に睡眠を促進する作用があることを見出しました(図 3)。これらの結果は、**SBT2227 株の細胞内容物や細胞内膜成分が有効成分であり、その有効成分は熱安定性が高い**ことを示しています。

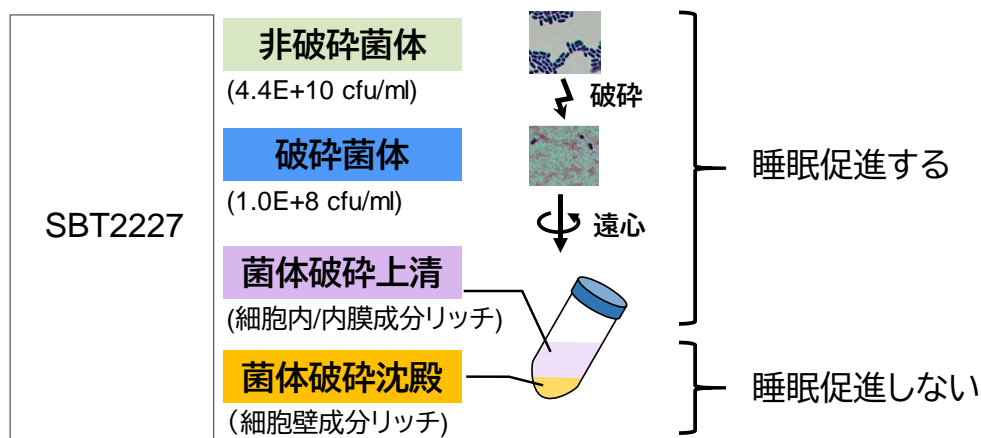


図 3 *L. plantarum* SBT2227 を破砕して回収した、細胞内/内膜成分が豊富な上清画分には睡眠促進作用があるが、細胞壁成分が豊富な沈殿画分に睡眠促進作用はない。

また、既存の腸内細菌を除去したショウジョウバエに SBT2227 株を食べさせてもハエの睡眠が促進することから、**既存の腸内細菌は SBT2227 株の作用に影響を及ぼさないことも分かりました。**

ここまでで、SBT2227 株が睡眠を促進することや、その有効成分の特徴をある程度明らかにできましたが、どのように睡眠を促進しているかは分かっていません。食べた乳酸菌は、まず「腸」に接します。そこで「腸」の遺伝子発現の変化を網羅的に調べました。すると、「神経ペプチド」と呼ばれる、細胞間での情報の伝達を担う分子群の発現が、SBT2227 株を食べることで変化していることが分かりました。これを糸口にして SBT2227 株の効果を介在している神経ペプチドを探したところ、ニューロペプチド

F (NPF) という神経ペプチドが SBT2227 株の効果に必須であることを突き止めました (図 4)。興味深いことに、哺乳類にも NPF に類似した神経ペプチド (ニューロペプチド Y (NPY)) が存在します。複数の研究者により、これら NPF・NPY がそれぞれショウジョウバエと哺乳類で睡眠に作用することが報告されていますが、一貫した結果は得られておりません。今回研究チームが発見した SBT2227 株が、「夜間開始時」という限定されたタイミングの睡眠を促進すること、そこに NPF が必要なことは、これまで明らかにされていない NPF (NPY) の睡眠への作用を解明する手掛かりにもなると考えられます。

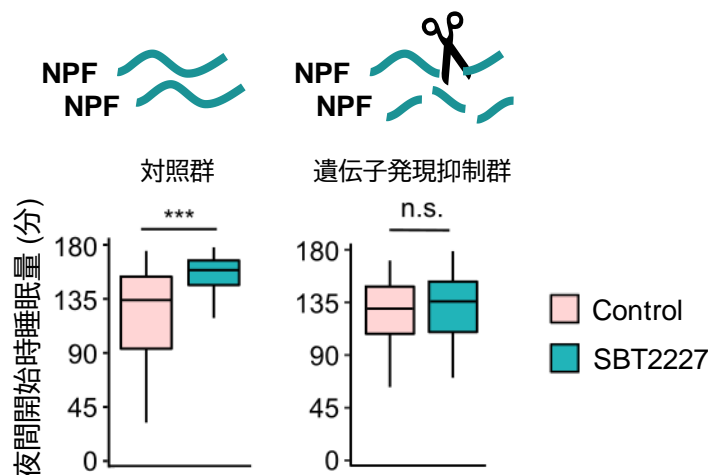


図 4 NPF の遺伝子を発現抑制したショウジョウバエは、*L. plantarum* SBT2227 を摂食しても睡眠が促進しない。

【成果の意義】

今回の研究では、SBT2227 株という一つの乳酸菌が睡眠に及ぼす作用と、その機序の一端を明らかにすることができました。また、この機序の一端を哺乳類にも存在する神経ペプチドが担っていること明らかにしました。このことを踏まえると、SBT2227 株はヒトにおいても睡眠を促進するかもしれません。今後は、本研究成果を土台として、ショウジョウバエからヒトまで共通する睡眠の仕組みの解明、そこに対する乳酸菌の作用の解明が期待されます。さらには、研究活動による新たな知の創造に強みを持つ“学”と、得られた成果を社会に還元する“産”とが連携することで、消費者の睡眠に対するニーズに合致する商品の実用化による社会課題の解決への貢献が期待されます。

【用語説明】

注 1) ラクトバチルス プランタラム

研究開始当初は *Lactobacillus* 属に分類されていたが、2020 年に分類が見直され、現在は *Lactiplantibacillus* 属に分類されています。そのため、正しくはラクチプランチバチルス プランタラム (*Lactiplantibacillus plantarum*) ですが、本研究では旧分類名で記載しています。

注2) 睡眠負債

睡眠不足が蓄積し、心身に悪影響が及ぶ可能性のある状態。日本の睡眠不足による経済損失は880~1380億ドルでGDPの1.86~2.92%に相当するとの試算結果もあります。

注3) 腸内細菌

動物の腸の内部に生息する細菌であり、これら全体を腸内細菌叢（腸内フローラ）と総称します。個々の腸内細菌は各細菌同士および細菌と宿主（ヒトなど）と代謝物のやり取りなどを通し、相互に影響を及ぼしています。

【論文情報】

雑誌名：iScience

論文タイトル：Biogenic action of *Lactobacillus plantarum* SBT2227 promotes sleep in *Drosophila melanogaster*

著者：Taro Ko^{1,2,3}, Hiroki Murakami^{1,2,3}, Azusa Kamikouchi¹, and Hiroshi Ishimoto^{1,4}

所属：1 Graduate School of Science, Nagoya University, Nagoya, Aichi 464-8602, Japan

2 Milk Science Research Institute, Megmilk Snow Brand Co. Ltd., 1-1-2 Minamidai, Kawagoe, Saitama, 350-1165, Japan

3 These authors contributed equally

4 Lead contact

下線：本学教員

DOI: 10.1016/j.isci.2022.104626

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004222008987?via%3Dihub>