

睡眠不足が腸内細菌叢を乱すメカニズムを初めて解明

～ α ディフェンシンによる睡眠障害の改善に期待～

ポイント

- ・人の睡眠不足に伴う腸の α ディフェンシン分泌量低下と腸内細菌叢の破綻の関係を初めて解明。
- ・睡眠不足が腸内細菌叢を錯乱し、代謝物である短鎖脂肪酸の低下を招くメカニズムを解明。
- ・世界的な健康問題となっている睡眠障害に対する予防や新規治療としての進展に期待。

概要

北海道大学大学院先端生命科学研究院の中村公則教授、同大学院医学研究院の玉腰暁子教授らの研究グループは、腸管自然免疫の作用因子である抗菌ペプチド α ディフェンシンが睡眠時間の短い人ほど低いことを示し、そのことが睡眠不足における腸内細菌叢の破綻と免疫系の機能に重要な菌代謝産物である酢酸や酪酸など短鎖脂肪酸の低下に関与することを初めて明らかにしました。

北海道に居住する健康な成人を対象にした本研究は、睡眠不足と α ディフェンシンによる腸内細菌叢の制御に焦点を当てることで、睡眠時間と腸内細菌叢さらには菌代謝産物とのこれまで全く知られていなかったメカニズムを明らかにした画期的な成果です。

睡眠は様々な生理機能の調節において極めて重要であり、睡眠不足によって腸内細菌叢の破綻(dysbiosis)が生じ、それが精神的及び身体的不調を起こして様々な疾患リスクの亢進に関与することがこれまでに示唆されてきましたが、睡眠不足がdysbiosisを誘導するメカニズムは分かっていませんでした。この研究は、これまで不明だった短眠に伴って腸内細菌叢が破綻するメカニズムとして α ディフェンシンの関与を初めて示しました。睡眠不足は腸の α ディフェンシン分泌低下と腸内細菌叢の組成及び機能の異常に関与することを明らかにし、脳腸相関から睡眠の新たな重要な視点を拓きました。

今後、この脳腸相関のメカニズムをターゲットとした睡眠障害に対する新規治療法の研究開発を通して、睡眠不足に伴う様々な疾患の克服から国民の健康寿命延伸に貢献することが期待されます。

なお、本研究成果は2023年3月21日(火)公開の国際学術専門誌Gut Microbesにオンライン掲載されました。



α ディフェンシン低下を介した睡眠不足における脳-腸-全身相関メカニズム

【背景】

睡眠は身体的及び精神的疲労の回復、成長、免疫機能の維持や記憶の定着など様々な生理機能の制御を介して個体の生命維持に直結しており、睡眠不足は心血管疾患や脳血管障害、がん、糖尿病、うつ病や認知症など多くの疾患のリスクとなることが分かっています。さらに、日本をはじめとして世界の約半数の人が睡眠不足を感じていることが報告され、睡眠不足は世界的な健康問題となっています。

近年、睡眠不足が様々な疾患との関係が知られている腸内細菌叢の破綻 (dysbiosis) を誘導することが分かってきており、睡眠不足によって生じる dysbiosis は疾患リスクの亢進に関与することが示されていました。しかし、睡眠不足が人の腸内細菌叢の組成に影響を及ぼすメカニズムはこれまで不明でした。

【研究手法】

北海道寿都町に居住する人を対象とし、地域コホート研究（健康に暮らせる町づくりを目的とした生活習慣及び健康状態の調査: DOSANCO 健康調査）に参加した、消化器病の治療を受けていない 35 名の健常者の睡眠記録及び提供を受けた便を用いて、睡眠が α ディフェンシン (HD5) 分泌量、腸内細菌叢及びその代謝物の関連を詳細に解析しました。便中の α ディフェンシン量を HD5 酵素抗体法で解析し、同時に腸内細菌叢の組成解析、さらには腸内細菌代謝物である短鎖脂肪酸を定量することによって、睡眠時間、 α ディフェンシンと腸内細菌叢の関係を初めて評価しました。

【研究成果】

本研究は、睡眠不足と腸における α ディフェンシン分泌量低下の関係を示すとともに、短眠が腸内細菌叢の組成及び機能的な異常に関与することを明らかにして、脳腸相関における「睡眠 - α ディフェンシン - 腸内細菌叢」という新たな視点を提示しました。中高年者を対象とした本研究で、睡眠時間が短いほど α ディフェンシン分泌量が低いことを明らかにすると共に、腸内細菌叢の組成及び代謝物の詳細な解析を行って、睡眠不足が腸内細菌叢の破綻及び短鎖脂肪酸の低下と相関があることを示しました。これらのことから、睡眠不足に伴う腸内細菌叢の破綻メカニズムとして、 α ディフェンシン分泌量の低下が関与していることが強く示唆されます。 α ディフェンシンと人の睡眠障害の関係を初めて解明した画期的な成果です。

これまで睡眠不足は腸内細菌叢の破綻を介して、精神的及び身体的不調をを起こして様々な疾患リスクの上昇に関与することは示唆されてきましたが、睡眠不足が実際にどのようなメカニズムで腸内細菌叢の異常を誘導するのかはよく分かっていませんでした。本研究によって、睡眠不足に伴う α ディフェンシン低下が、疾患リスク亢進との関係が知られている腸内細菌叢の組成変化に関与する可能性が示され、睡眠障害における自然免疫と腸内細菌叢を介した脳腸相関の影響が初めて明らかになりました。

【今後への期待】

本研究は睡眠不足に伴う疾患リスク上昇に全く新しい洞察を与えます。睡眠時間が短いほど小腸のパネト細胞からの α ディフェンシン分泌量が低い傾向のあることが示されました。これまで不明だった睡眠不足に伴う腸内細菌叢の破綻メカニズムとして α ディフェンシンの重要性を明らかにしたことから、今後、 α ディフェンシンの分泌誘導をターゲットとした睡眠障害に対する予防法や新規治療法の開発が期待されます。

【謝辞】

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）Center of Innovation 北海道大学『食と健康の達人』拠点 JPMJCE1301（中村公則、綾部時芳、玉腰暁子）、共創の場形成支援プログラム『こころとカラダのライフデザイン』共創拠点 JPMJPE2103（中村公則、玉腰暁子）、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金 基盤研究 B（20H04098：中村公則）、挑戦的萌芽研究（26670322：玉腰暁子）、長寿科学振興財団研究助成（2015-58-2：鶴川重和）等の支援を受けて行われました。

論文情報

論文名	Shorter sleep time relates to lower human defensin 5 secretion and compositional disturbance of the intestinal microbiota accompanied by decreased short-chain fatty acid production（睡眠不足は α ディフェンシン HD5 量の低さ及び短鎖脂肪酸の産生量減少を伴う腸内細菌叢の破綻に関与する）
著者名	Shimizu Yu ¹ 、Yamamura Ryodai ² 、Yuki Yokoi ¹ 、Ayabe Tokiyoshi ¹ 、Ukawa Shigekazu ³ 、Nakamura Koshi ⁴ 、Okada Emiko ⁵ 、Imae Akihiro ⁶ 、Nakagawa Takafumi ⁷ 、Tamakoshi Akiko ⁸ 、Nakamura Kiminori ¹ （ ¹ 北海道大学大学院先端生命科学研究院、 ² 北海道大学遺伝子病制御研究所、 ³ 大阪公立大学生活科学研究科、 ⁴ 琉球大学医学部、 ⁵ 国立医薬基盤・健康・栄養研究所、 ⁶ 寿都町診療所、 ⁷ 栄町クリニック、 ⁸ 北海道大学大学院医学研究院）
雑誌名	Gut Microbes（腸内細菌学の国際学術専門誌）
DOI	10.1080/19490976.2023.2190306
公表日	2023年3月21日（火）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授 中村公則（なかむらきみのり）

T E L 011-706-9051 F A X 011-706-9053 メール kiminori@sci.hokudai.ac.jp

U R L <http://altair.sci.hokudai.ac.jp/infsig/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【用語解説】

- *1 睡眠不足 … 睡眠は、心身の疲労を回復する働きがあり、夜更かしや不眠などで睡眠が量的に不足し、質的に悪化すると生活習慣病をはじめとする様々な健康上の問題が生じる。個人間で適切な睡眠時間には差があるものの、世界では7~8時間程度が多い中で、日本人の平均睡眠時間は6~7時間台前半と短く、特に中高年者は6時間台で短眠傾向が強いことが報告されている。睡眠不足はうつ病のようなところの病や糖尿病をはじめとする生活習慣病などカラダの不調に大きく関わっている。若者や中高年者だけでなく全世代に対して、適切な睡眠時間の確保などによる睡眠障害への早期からの対応が、こころとカラダの健康づくりにとても大切。

- *2 α ディフェンシン … 自然免疫の主要な作用因子である抗菌ペプチドで、消化管では小腸上皮細胞であるパネト細胞の細胞内顆粒に存在しており、細菌及び神経などの様々な刺激によってすみやかに腸管内腔に分泌される。分泌された α ディフェンシンは、病原体を排除すると共に腸内細菌叢の組成を適切に制御することによって腸内環境の恒常性を保っている。 α ディフェンシンの分泌量が低下したり、質に異常が生じたりすると、腸内細菌叢が破綻して様々な疾患の発症や病態に関与することが報告されている。

- *3 腸内細菌叢と代謝物 … ヒトの小腸や大腸の内腔には1000種類、100兆個にもおよぶ細菌が常在している。健常な腸内細菌叢を形成する共生菌は、その組成及び酢酸や酢酸などの短鎖脂肪酸をはじめとする代謝物の産生によってヒトの免疫や神経系などの恒常性を保っている。組成異常や多様性変動による腸内細菌叢の破綻 (dysbiosis) 及びそれに伴う代謝物の産生異常は、肥満症、糖尿病、脂肪肝、高血圧症などの生活習慣病や免疫疾患、アレルギー、さらにはうつ病、自閉症、認知症などの精神神経疾患や大腸がんなど様々な疾患に関係することが知られている。