

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙 第	号
------	---	-----	---

氏 名 神 太郎

論 文 題 目

キイロシヨウジョウバエを用いた睡眠促進作用を有する乳酸菌および
ビフィズス菌の探索とその作用機序に関する研究

論文審査担当者

主 査	名古屋大学大学院理学研究科	教授	博士 (薬学)	上川内あづさ
委 員	名古屋大学大学院理学研究科	教授	博士 (医学)	日比正彦
委 員	名古屋市立大学大学院薬学研究科	教授	博士 (医学)	糸和彦
委 員	名古屋大学大学院理学研究科	准教授	博士(理学)	野間健太郎

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

睡眠は多くの動物に保存された生理現象であり、肉体的・精神的な疲労回復や、記憶の定着や保持等の脳機能の適切な実行に関与している。そのため睡眠不足は疾病や事故の原因となり、睡眠に係る経済的損失は年間数兆円以上と試算される。乳酸菌等の微生物は古くから発酵食品等に活用されて人々の食生活を潤してきたが、近年ではその健康機能への影響が着目され、様々な健康への用途でヒトに摂食されている。それら微生物は、腸内細菌として宿主の健康に寄与する場合もあれば(プロバイオティクス)、微生物が有する物質が腸内菌叢を介さずに健康に寄与する場合もある(バイオジェニクス)。申請者は、将来的に人々の睡眠を改善する一つ的手段として乳酸菌などの微生物由来の機能性素材を開発することを視野に入れた上で、それら微生物が睡眠に及ぼす影響とその作用メカニズムを、ヒトと類似する睡眠機構とヒトよりも単純な腸内細菌叢を有するキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*、以降ハエと記載) を用いて明らかにすることを目指した。

申請者はまず、ハエの代表的な腸内細菌である *Lactiplantibacillus plantarum* に着目した。*L. plantarum* の菌体濃縮物をハエに投与したところ、夜間において睡眠が促進することを見出した。また、加熱処理や破碎分画した *L. plantarum* を用いた検討から、同菌は腸内細菌として作用しているのではないこと、同菌の有効成分は熱安定性の高い細胞膜あるいは細胞質成分である可能性を得た。さらにトランスクリプトーム解析からペプチドホルモンに着目し、ニューロペプチド F が *L. plantarum* の睡眠促進作用の発現に必要であることを見出した。

L. plantarum の睡眠促進作用発現の要件として生菌の腸への定着は必要でないことを示す上記結果は、*L. plantarum* の有効成分と同様の成分を有する微生物であればハエの睡眠を促進する可能性を示している。そこで、*L. plantarum* を含む計 39 種の乳酸菌又はビフィズス菌について評価し、6 種において睡眠促進作用を有することを見出した。そのうち最も効果の大きかった *Bifidobacterium adolescentis* を用いて検討を進めたところ、39 種類の評価で使用した同菌種の BA2786 株の他に、ハエの睡眠行動にほとんど影響を与えない BA003 株を見出した。両菌株を投与したハエのトランスクリプトームの比較解析から BA2786 の投与によりインスリン受容体 (Insulin like receptor, InR) の発現量の亢進を、さらに InR のヘテロ接合変異体のハエでは BA2786 の睡眠促進作用の一部(夜間睡眠量の増加)が消失する事を明らかにした。一方、BA2786 投与による睡眠潜時の短縮は InR ヘテロ接合変異体においても認められた。つまり、BA2786 に睡眠促進作用を示す有効成分が複数存在、もしくは一つまたは複数の有効成分が複数経路に対して作用しており、その経路の一つに InR が関与していることが示唆された。

以上の研究により申請者はハエの睡眠を促進する微生物を複数見出し、そのうち少なくとも 2 種類 (*L. plantarum* と BA2786) は NPF または InR を介して作用している可能性を得た。NPF と InR はどちらもヒトで保存されていることから、申請者の発見は、種で保存された機構解明につながる可能性がある。

以上の理由により、申請者は博士(理学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。