

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09469

研究課題名(和文)心不全進展過程における腸内細菌の関与

研究課題名(英文)The role of gut microbiota on the development of heart failure

研究代表者

長友 祐司(Nagatomo, Yuji)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・医学教育部医学科専門課程・講師)

研究者番号：70348647

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文):入院を要する心不全急性増悪患者を対象として登録を行い、入院時、退院時に血液・便検体採取を行った。得られた便検体から腸内細菌叢について16S rRNA系統解析を行った。解析の結果入院時と退院後とで腸内細菌叢が大きく変化していることが確認され、腸内細菌叢の中でもFirmicutes門とBacteroidetes門の存在比は有意に低下した。腸内細菌由来物質である血中短鎖脂肪酸濃度は有意な変動を示さなかった。入退院時での酪酸濃度の変化は入退院時の体重の変化と逆相関し、酪酸濃度の上昇は浮腫の軽減と関連している可能性が示唆された。プロピオン酸濃度の変化はGemellales目の変化と有意な正相関を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究成果から、心不全治療の過程で生じる血行動態の変化が腸内細菌叢の変化と関連することが示唆された。より詳細な検討を行い、具体的に心不全の臨床的特徴と腸内細菌叢の変化が如何に関連するかを明らかにすることで心不全治療のための腸内細菌に対する介入法を見出すことが可能となる。具体的には、プロバイオティクス等の投与で腸内細菌叢の変化をもたらすことで心不全を改善する、ないしはその進展を抑制する可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文): In this study, the patients requiring hospitalization due to acute decompensated heart failure were registered. Their blood and stool samples were collected at admission and discharge. Gut microbiota was explored by 16S rRNA analysis. The composition of gut microbiota dramatically changed from admission to discharge. Among them Firmicutes to Bacteroidetes ratio, a measure of dysbiosis was significantly decreased at discharge. The plasma level of short chain fatty acid, which is considered to be derived from gut microbiota did not change significantly between admission and discharge. The change of butyrate was negatively correlated with the change of body weight, suggesting the association of butyrate with intestinal edema. The change of propionate was negatively correlated with the change of Gemellales, suggesting their association.

研究分野：心不全

キーワード：心不全 腸内細菌

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心不全は近年の診断、治療の進歩にもかかわらず予後不良の症候群である。そのメカニズムの一つとして、心不全が全身のあらゆる臓器に悪影響を及ぼし、また他臓器の機能不全がまた心臓に悪影響を及ぼしあうことによることが明らかとなってきた(例:心腎連関)。一方で近年腸内細菌が各種内臓疾患に関与している可能性を示唆する知見が国内外より報告されるようになった。

2. 研究の目的

本研究の目的は心不全患者の腸内細菌叢につき網羅的に解析を行うことで心不全進展過程における腸内細菌の関与につき明らかにすることである。将来的にはこの腸内細菌に対する治療意義を確立することで、治療に難渋する心不全の新たな活路を見出すことが期待される。

3. 研究の方法

入院を要する心不全急性増悪患者を対象として登録を行った。急性冠症候群、腸疾患既往例、免疫不全合併例は対象外とした。入院時、および退院時における血行動態の変化が腸内細菌叢に与える変化について調べるため、入院時、ならびに病状が安定した後に血液・便検体採取を行った。心不全に対する検査、治療は通常通り行い、入院中に行った各種検査の結果を登録した。

得られた便検体から腸内細菌叢について次世代シーケンサーを用いた 16S rRNA 系統解析を行った。

腸内細菌由来物質とされる短鎖脂肪酸の血中濃度を測定し、腸内細菌叢との関連、心不全の病態との関連について解析を行った。

表1 患者背景

入院時 (N=11)			
年齢	67 (58-73)	収縮期血圧 [mmHg]	134 (120-157)
性別(男/女)	7/4	心拍数 [bpm]	90 (80-140)
BMI	24.0 (19.7-27.6)	NHHA [III/IV]	9/2
既往歴		LVEF [%]	35 (27-53)
高血圧	7/11 (64%)	HF r/mr/p EF	6/1/4
脂質異常症	6/11 (55%)	eGFR [ml/min]	52.6 (42.1-57.6)
糖尿病	2/11 (18%)	NT-proBNP [pg/ml]	3878 (2438-4124)
喫煙歴	9/11 (82%)	HbA1c [%]	6.2 (5.9-6.5)
脳卒中	1/11 (9%)	入院中治療	
基礎心疾患 [心筋症/虚血性/弁膜症/その他]	5/3/2/1	フロセミド	8/11 (73%)
心不全入院歴(あり)	3/11 (27%)	カルベリナド	6/11 (55%)
心房細動	5/11 (45%)	硝酸薬	2/11 (18%)
		カテコラミン	3/11 (27%)
		入院期間 [days]	21 (14-25)

4. 研究成果

30 例の症例が登録され、入退院時の血液検体、便検体が採取された。11 症例が集積した時点での患者背景を表 1 に示す。既往症、基礎疾患は多岐にわたっており、入院中治療では強心薬投与例も含まれていた。

心不全入院前後での腸内細菌叢の変化について 図 1 に示す。11 例での中間解析では入院時と退院後とで腸内細菌叢は大きく変化していることが確認され、腸内細菌叢の中でも Firmicutes 門と Bacteroidetes 門の存在比は有意に低下した。さらに詳細な綱、目レベルでは Bacilli 綱、さらにその下位に属する Lactobacillales 目の存在比が心不全治療後に有意な低下を示した(図 1)。

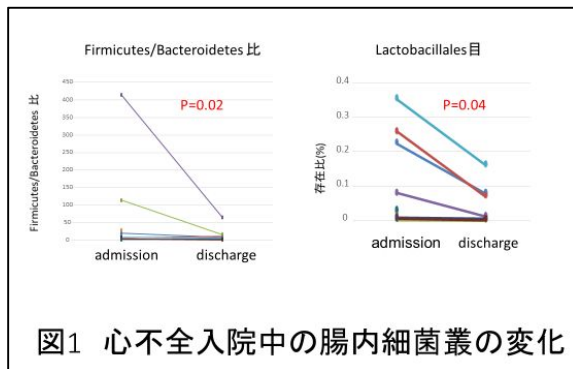


図1 心不全入院中の腸内細菌叢の変化

腸内細菌に由来するとされる血中短鎖脂肪酸濃度(酢酸、プロピオン酸、酪酸)を入院時、退院時と比較した。全体としては血中短鎖脂肪酸濃度はいずれも有意な変動を示さなかった。入退院時での酪酸濃度の変化は同じく入退院時の体重の変化と逆相関し(図 2)、酪酸濃度の上昇は浮腫の軽減、ひいては消化管うっ血の改善と関連している可能性が示唆された。また、プロピオン酸濃度の変化は Firmicutes 門に属する Gemellales 目の変化と有意な正相関を示し何らかの関連が示唆された。

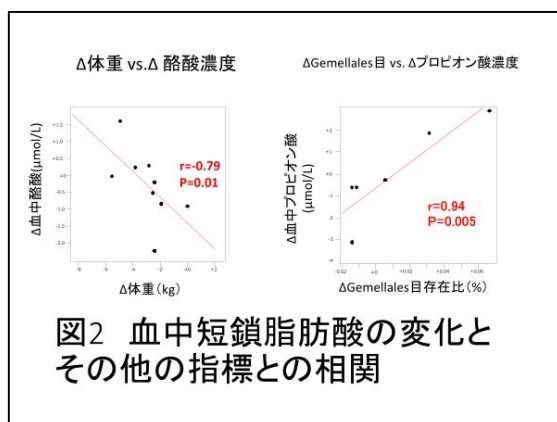
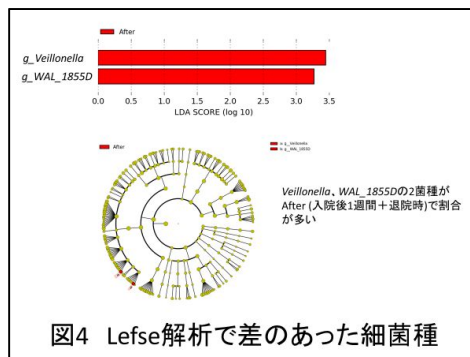
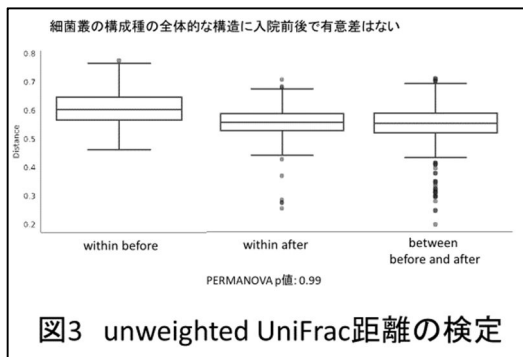


図2 血中短鎖脂肪酸の変化とその他の指標との相関

最終的には 30 症例が登録され、入退院時の血液検体、便検体を収集した。心不全入院患者の入院前後比較での腸内細菌叢解析で、UniFrac 解析の検定では細菌叢の全体的な構造に入院前後で有意差は認められなかった(図 3)。

しかし、各々の菌種につき詳細な解析を行うと、Veillonella、WAL_1855D の 2 菌種が退院時に有意にその割合の増加が認められた(図 4)。また全体に、通常よりも Streptococcus の割合

が非常に多い症例が多く見受けられ、心不全に対する薬剤や治療が影響している可能性が示唆された。



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 0件）

1. 著者名 Hiroataka Ieki, Yuji Nagatomo, Mayuko Tsugu, Keitaro Mahara, Nobuo Iguchi, Mitsuaki Isobe, Tsutomu Yoshikawa	4. 巻 25
2. 論文標題 Impact of Pulmonary Artery-to-Aorta Ratio by CT on the Clinical Outcome in Heart Failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac Failure	6. 最初と最後の頁 886-893
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cardfail.2019.05.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	吉川 勉 (Yoshikawa Tsutomu) (20174906)	公益財団法人日本心臓血圧研究振興会（臨床研究施設・研究部門）・内科医局・副院長・部長 (82684)	