

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2023

課題番号：17K09136

研究課題名(和文) 腸内フローラと心機能および動脈硬化、さらに動脈硬化進行との関連

研究課題名(英文) Associations between plasma trimethylamine-n-oxide levels and cardiac function or atherosclerosis

研究代表者

長澤 晋哉 (NAGASAWA, Shin-ya)

金沢医科大学・医学部・講師

研究者番号：30510341

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：対象は大学附属病院の人間ドック入院者166人(男性102人、女性64人)。TMAO濃度の中央値(三分位分割点)と標準偏差(SD)は0.335(0.239、0.515)と1.323 µg/mlで、CAVIの平均値±SDは8.60±1.12で高CAVI(10.0以上)は23人だった。女性では4人だけが高CAVIだったが、それ以外は低三分位群にいなかった。全調整モデルでTMAOの1SD上昇はCAVIを上げ(OR 2.62、95%CI 1.18-3.35、p=0.010)、高CAVIはTMAO低三分位群と比較して高三分位群で多かった(OR 2.99、95%CI 0.68-13.19、p=0.148)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当研究は高血漿TMAO濃度が動脈硬化症の独立した予測因子である可能性を示し、海外含め学会発表ができた。特に欧米人と食事内容が違い腸内フローラの特徴も違うと予想される日本人含めアジア人を対象としたものでは、TMAO値とCAVIとの関連についておそらく世界で初めて報告できた。現在も未解決と言える腸内フローラと動脈硬化および循環器疾患との関連について、一筋の光を差し込めたと考える。

研究成果の概要(英文)：In total, 166 subjects (102 men, 64 women; mean age, 63 years) were enrolled. The median value (tertile cut-off points) and standard-deviation (SD) of plasma trimethylamine-n-oxide (TMAO) levels were 0.335 (0.239, 0.515) and 1.323 µg/ml, and the means ± SD of cardio-ankle vascular index (CAVI) were 8.60 ± 1.12 including 23 high CAVI (>or=10.0). In women, only 4 subjects were cases of high CAVI and the others were not identified in lowest tertile of plasma TMAO levels. In unadjusted model, 1 higher SD of TMAO resulted in increasing high CAVI (OR 2.18, 95 % CI 1.22-2.23, p = 0.001) and high CAVI was identified in the highest tertile of TMAO compared to the lowest tertile (OR 3.90, 95 % CI 1.31-11.63, p = 0.015). In fully adjusted models, 1 higher SD of TMAO resulted in increasing high CAVI (OR 2.62, 95 % CI 1.18-3.35, p = 0.010) and high CAVI was identified in the highest tertile of TMAO compared to the lowest tertile (OR 2.99, 95 % CI 0.68-13.19, p = 0.148).

研究分野：循環器疫学

キーワード：trimethylamine-N-oxide BNP CAVI

1. 研究開始当初の背景

ヒトをはじめ哺乳動物は、目には見えない無数の細菌の中で埋もれて生活している。それらの細菌は外界との接触面である皮膚、鼻腔から始まる気道、そして口腔から始まり肛門に至る消化管などに定着している。特にヒトの長さ約 10m の腸内には、100 種から 3000 種類、100 兆個から 1000 兆個の腸内細菌が生息しており、それは約 1.5-2kg に相当する。細菌の大きさはヒトの細胞に比べてはるかに小さいため、その重量は宿主の数十分の一であるが、その数は 60-70 兆個であるヒトの細胞数よりも多い¹。また腸の内面を広げるとテニスコート 1 面分にも相当し、そこに細菌がお花畑のように生息していることから、その腸内細菌叢は「腸内フローラ」とも呼ばれる。消化管は生命の最優先課題であるエネルギー源の確保を司る一方、外敵の侵入を防ぐための高度な免疫機能も発達するためか、腸内フローラと炎症性腸疾患や肥満、糖尿病などの代謝性疾患との関連が報告されている。

さらに近年、腸内フローラは宿主であるヒトの動脈硬化および心不全などの循環器疾患の発症に関連があると報告され、循環器分野においても注目され始めている。2011 年、Hazen らのグループによって、腸内細菌によって産生される trimethylamine-N-oxide (TMAO) が心血管イベントを引き起こす原因となることが報告された。TMAO がマクロファージの泡沫化を促進し、動脈硬化を発症、進展させると考えられている²。さらに、血漿 TMAO 高値のヒトを前向きに追跡すると、心血管イベントが多いことが明らかとなった³。また TMAO は血小板凝集を亢進し、心血管イベントを引き起こす可能性が報告され、慢性腎臓病を進行させることも報告されている⁴。さらに腸内細菌自体が腸管免疫を修飾した結果、心不全を増悪させると考えられ、心不全患者において血漿 TMAO 値が高いとその後の死亡リスクが高いことも報告された⁵。しかし動脈硬化や心機能および循環器疾患と腸内フローラとの関連についての研究は未解決な問題が多く、端緒についたばかりとも言える。特に欧米人と食事内容が違い腸内フローラの特徴も違っていると予想される日本人含めアジア人を対象とした TMAO 値についての報告はほとんどなく、動脈硬化や心機能および循環器疾患との関連についての報告は未だない。

一方、動脈硬化症の診断に用いられる血管機能検査で、脈波伝播速度 (Pulse Wave Velocity, PWV)、心臓足首血管指数 (Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI) などが測定され、特に CAVI は、大動脈を含む心臓から足首までの動脈硬化度を反映する指標であり、PWV と違い測定時血圧に影響されにくい⁶。また TMAO 値と CAVI との関連についての報告は世界的にも未だない。

2. 研究の目的

TMAO 値と CAVI との関連について、他の交絡因子を調整した多変量解析によって明らかにする。

3. 研究の方法

対象集団は大学附属病院の人間ドック受診入院者で、年齢が 40 から 70 歳代の男女約 200 名である。当大学倫理審査委員会の承認を得た上、平成 30 年 4 月から令和 2 年 3 月まで問診 (健康状況や内服治療の有無、喫煙や飲酒状況、身体活動量など)、身体計測 (身長、体重、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧など)、血液検査データ (総コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセライド、血糖、ヘモグロビン A1c、TMAO、BNP など)、CAVI と Ankle Brachial pressure Index (血圧脈波検査装置 VS-1500AN、フクダ電子株式会社製) を実施または測定し、TMAO 値と CAVI との関連について、他の交絡因子を調整した多変量解析によって分析する。

4 . 研究成果

166 人 (男性 102 人、女性 64 人;平均年齢、63 歳) を登録した。

TMAO 濃度の中央値 (三分位分割点) と標準偏差 (SD) は 0.335 (0.239、0.515) と 1.323 μ g/ml で、CAVI の平均値 \pm SD は 8.60 \pm 1.12 で高 CAVI (10.0 以上) は 23 人だった。女性では 4 人だけが高 CAVI だったが、いずれも TMAO 濃度低三分位群ではなかった。

Table3.に示すように、未調整モデルで TMAO の 1SD 上昇は CAVI を上げ (OR 2.18、95%の CI 1.22-2.23、p = 0.001)、高 CAVI は TMAO 低三分位群と比較して高三分位群で多かった (OR 3.90、95%の CI 1.31-11.63、p = 0.015)。全調整モデルで TMAO の 1SD 上昇は CAVI を上げ (OR 2.62、95%CI 1.18-3.35、p=0.010)、高 CAVI は TMAO 低三分位群と比較して高三分位群で多かった (OR 2.99、95%CI 0.68-13.19、p=0.148)。

Table4.は男女別の解析結果だが、上述したように女性では高 CAVI の 4 人がいずれも TMAO 低三分位群でなかったため、TMAO 三分位群間の Relative ratio (Cox 比例ハザードモデルによる) は求められなかった。しかし男女ともに TMAO と CAVI との正の関連を示した。

1. 須藤信行. ストレスと腸内フローラ. 腸内細菌学雑誌 2005;19:25-9.
2. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature 2011;472:57-63.
3. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. N Engl J Med 2013;368:1575-84.
4. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. Cell 2016;165:111-24.
5. Tang WH, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. J Am Coll Cardiol 2014;64:1908-14.
6. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, et al. Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness. Hypertens Res 2008;31:1347-55.

Table3. Relative ratio for high CAVI accoring to TMAO concentraion

TMAO	T1	T2			T3			per 1SD increase		
	RR	RR	(95%CI)		RR	(95%CI)		RR	(95%CI)	
Model 1*	1	0.61	0.14	- 2.69	3.90	1.31	- 11.63	2.18	1.22	- 2.23
Model 2†	1	0.71	0.14	- 3.45	2.92	0.86	- 9.92	2.13	1.20	- 2.17
Model 3‡	1	0.89	0.16	- 5.16	2.72	0.67	- 11.04	2.08	1.07	- 2.33
Model 4§	1	1.08	0.17	- 6.84	2.99	0.68	- 13.19	2.62	1.18	- 3.35

* Model 1 was crude.
 † Model 2 was adjusted for sex and age.
 ‡ Model 3 was adjusted for sex, age, body mass index, systolic blood pressure, LDL cholesterol, HbA1c, hypertension medications, hyperlipidemia medications, diabetes medications.
 § Model 4 was adjusted for variables in model 3 plus exercise habit, smoking and drinking status.
 CI, confidence interval.

Table4. Relative ratio for high CAVI accoring to TMAO concentraion

TMAO	T1	T2			T3			per 1SD increase		
	RR	RR	(95%CI)		RR	(95%CI)		RR	(95%CI)	
Men										
Model 1*	1	0.24	0.03	- 2.17	3.10	0.98	- 9.85	2.01	1.13	- 2.05
Model 2†	1	0.23	0.02	- 2.28	2.40	0.67	- 8.61	2.09	1.17	- 2.13
Model 3‡	1	0.37	0.03	- 4.64	2.17	0.44	- 10.61	2.15	1.02	- 2.59
Model 4§	1	0.39	0.03	- 6.08	2.20	0.40	- 12.04	2.93	1.14	- 4.30
Women										
Model 1*								4.82	0.58	- 23.02
Model 2†								2.55	0.24	- 15.69
Model 3‡								6.94	0.19	- 142.49
Model 4§								8.65	0.16	- 263.93

* Model 1 was crude.
 † Model 2 was adjusted for age.
 ‡ Model 3 was adjusted for age, body mass index, systolic blood pressure, LDL cholesterol, HbA1c, hypertension medications, hyperlipidemia medications, diabetes medications.
 § Model 4 was adjusted for variables in model 3 plus exercise habit, smoking and drinking status.
 CI, confidence interval.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 長澤 晋哉
2. 発表標題 Associations between Plasma Trimethylamine-N-oxide Levels and Atherosclerosis in Japanese
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長澤 晋哉
2. 発表標題 Associations between Plasma Trimethylamine-N-oxide Levels and Atherosclerosis in Japanese
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

〔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	浅地 孝能 (ASAJI Takayoshi) (00183137)	金沢医科大学・医学部・教授 (33303)	
研究分担者	西野 善一 (NISHINO Yoshikazu) (70302099)	金沢医科大学・医学部・教授 (33303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------