

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：82654

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15870

研究課題名(和文) 心不全の病態生理における腸上皮バリアおよび腸内細菌叢の機能異常の役割の解明

研究課題名(英文) Insight into the Functional Roles of Gut Epithelial Barrier and Gut Microbiota in the Pathophysiology of Heart Failure

研究代表者

八尾 貴子 (Yao, Takako)

公益財団法人朝日生命成人病研究所・循環器科・研究助手

研究者番号：60771475

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、心不全における心と腸の関連を探究し、腸上皮バリアおよび腸内細菌叢の機能異常が心不全の病態生理において果たす役割を解明することである。本研究では、以下の2つのテーマに焦点を当てて研究を実施した。

- 1) 心不全における腸上皮バリア機能障害の分子機序の解明：心不全マウスの腸上皮を解析し、腸上皮での抗菌物質の発現量が心不全マウスにおいて減少していることを見出した。
- 2) 心不全における腸内細菌の代謝物質の役割の解明：心不全マウスの腸内細菌叢への介入を行い、心不全マウスの腸内細菌叢を喪失させると心肥大が軽減することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって腸上皮機能や腸内細菌叢と心不全との関連性が明らかになれば、心不全の病態研究にブレイクスルーがもたらされ、さらに腸上皮バリアや腸内細菌叢への介入による新たな心不全治療開発の基盤構築につながることを期待される。すなわち、食事や薬剤などにより腸上皮バリアや腸内細菌叢を制御することができれば、これまでの薬物治療とは全く異なるアプローチによる心不全治療が確立されることになる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this research is to explore the link between the heart and the gut and to clarify the functional roles of gut epithelial barrier and gut microbiota in the pathophysiology of heart failure. This research focuses on the following subjects.

- 1) Insight into the molecular mechanism of gut epithelial barrier dysfunction in heart failure. We have found that expression levels of antimicrobial peptides were decreased in the gut epithelia of mice with heart failure.
- 2) Insight into the role of gut microbe-derived metabolites in heart failure. We have discovered that depletion of gut microbiota attenuates cardiac hypertrophy in mice with heart failure.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心不全 腸上皮バリア 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

わが国では生活習慣の欧米化や高齢化に伴い、心不全患者は今後ますます増加すると考えられる。しかし心不全患者の予後は薬物療法によって改善しつつあるものの依然として不良であり、治療に要する医療費は高額であることから、心不全の生命予後を改善する新たな治療法の開発は社会全体の急務となっている。

心不全では様々な分子機能の異常が細胞レベル・組織レベルで関与しており、従来は心血管系の細胞レベル・組織レベルでの分子機能に焦点を当てた研究によって心不全の病態解明が進められてきた。しかし、生体内では心血管系を含めた多臓器が関連しながら疾患が進展していくことが明らかになりつつあり、心不全の複雑な病態の理解のためには「臓器連関」の観点から他臓器との連関を統合的に理解する必要がある。

腸は複雑なシグナル伝達ネットワークを有することが知られている。腸粘膜の表面積は皮膚の表面積の20倍(30m²)と推定されており、腸はヒトの臓器で最大の免疫組織、最大の内分泌組織であり、最大の末梢神経系、最大の微小血管系を有する。また、複雑で多様性に富む腸内細菌叢は、極めて多様な代謝物質を産生し、宿主の恒常性維持に重要な役割を果たしている。しかし、これらのシグナル伝達ネットワークが心不全の病態に及ぼす影響は全く明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心不全における心と腸の関連を探究し、腸上皮バリアおよび腸内細菌叢の機能異常が心不全の病態生理において果たす役割を解明することである。本研究では、以下の2つのテーマに焦点を当てて研究を実施した。

(1) 心不全における腸上皮バリア機能障害の分子機序の解明

心不全患者では、腸の微小循環障害によって腸上皮機能障害が生じることが知られている。腸上皮バリアの破綻が生じることにより腸内細菌や細菌由来エンドトキシンが循環血中に移行し、全身の炎症反応が活性化されると考えられている。

本研究では、心不全における腸上皮バリア機能障害の分子機序を解明するために、心不全モデルマウスの腸上皮を分子レベルで解析した。

(2) 心不全における腸内細菌の代謝物質の役割の解明

腸内細菌叢は極めて多様な代謝物質を産生するとともに、宿主のエネルギー代謝や免疫機能にも大きく関与し、宿主の恒常性維持に重要な役割を果たしている。腸内細菌叢の構成異常が、消化管疾患だけでなく、炎症性疾患・代謝性疾患・腫瘍性疾患・神経疾患・心血管疾患など多くの疾患で見られることが、メタゲノム解析によって明らかになっている。無菌動物に腸内細菌叢を移植する研究から、腸内細菌叢の構成異常が幅広い疾患の病態に密接に関与していると考えられている。

本研究では、心不全における腸内細菌の代謝物質の役割を解明するために、心不全モデルマウスの腸内細菌叢への介入を行った。

3. 研究の方法

(1) 心不全における腸上皮バリア機能障害の分子機序の解明

C57BL/6J マウスに高用量イソプロテレノールの皮下投与を行い心不全を誘発した。マウス腸上皮からRNAを抽出し、RT-qPCRによって腸上皮での抗菌物質の発現量を解析した。

(2) 心不全における腸内細菌の代謝物質の役割の解明

C57BL/6J マウスに4種類の抗生物質を経口摂取させて腸内細菌叢を喪失させた上で、高用量イソプロテレノールの皮下投与を行い、マウス心臓の形態の評価、マウス心臓の遺伝子発現解析、およびマウス糞便の代謝物質解析を行った。

4. 研究成果

(1) 心不全における腸上皮バリア機能障害の分子機序の解明

心不全モデルマウスの腸上皮を分子レベルで解析し、代表的な抗菌物質である *Reg3b*、*Reg3g* の腸上皮での発現量が心不全モデルマウスにおいて減少していることを見出した。腸上皮から分泌された抗菌物質は、細菌の腸上皮への付着を防ぎ、腸上皮バリア機能の維持に働いている。したがって、腸上皮での抗菌物質の発現が、腸上皮バリア機能の制御を介して心不全の病態に関与している可能性が考えられた。

(2) 心不全における腸内細菌の代謝物質の役割の解明

心不全モデルマウスに 4 種類の抗生物質を経口摂取させて腸内細菌叢を喪失させると、心肥大が軽減して死亡率が低下することを発見した。マウス心臓の遺伝子発現解析を行ったところ、抗生物質の経口投与によって心臓の遺伝子発現プロファイルに大きな変化が見られることが明らかになった。さらに、マウス糞便の代謝物質解析を行い、心不全モデルマウスでは腸内代謝物質プロファイルが変化することを見出した。これらの結果から、腸内細菌叢が代謝物質を介して心臓の遺伝子発現を制御して心不全の病態に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

本研究によって腸上皮機能や腸内細菌叢と心不全との関連性が明らかになれば、心不全の病態研究にブレイクスルーがもたらされ、さらに腸上皮バリアや腸内細菌叢への介入による新たな心不全治療開発の基盤構築につながることを期待される。すなわち、食事や薬剤などにより腸上皮バリアや腸内細菌叢を制御することができれば、これまでの薬物治療とは全く異なるアプローチによる心不全治療が確立されることになる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takehiro Kamo, Takako Yao
2. 発表標題 Gut Microbiota Depletion Suppresses Isoproterenol-Induced Cardiac Hypertrophy in Mice
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takako Yao, Takehiro Kamo
2. 発表標題 Depletion of Gut Microbiota Attenuates Cardiac Hypertrophy Induced by Isoproterenol in Mice
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takehiro Kamo, Takako Yao
2. 発表標題 Gut Microbiota Depletion Alters Cardiac Hypertrophy in Mice
3. 学会等名 第2回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2018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
研究協力者	加茂 雄大 (Kamo Takehiro) (10722556)	公益財団法人朝日生命成人病研究所・循環器科・部長 (82654)	

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
---------	---------