

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17141

研究課題名（和文）腸上皮バリア機能の制御による心不全の新たな治療開発

研究課題名（英文）Aiming for new treatment of heart failure through control of intestinal epithelial barrier function

研究代表者

加茂 亜希子（嵯峨亜希子）（Saga-Kamo, Akiko）

東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究者番号：70867770

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、腸上皮バリア機能の制御が心不全に及ぼす影響を解明し、腸を介した新たな心不全治療の可能性を明らかとすることである。本研究では、心不全モデルマウスの腸上皮を分子レベルで解析し、腸上皮バリア機能を改善させることが心不全へ与える影響について検証した。通常食の心不全マウス群では、腸上皮の抗菌ペプチドの発現量が減少し、腸上皮バリア機能が破綻していた。一方、腸内細菌叢によって抗炎症作用をもつ短鎖脂肪酸（主に酪酸、プロピオン酸、酢酸）に代謝される食物繊維を摂食させた心不全マウス群においては、腸上皮の抗菌ペプチドの発現量の減少が抑制され、腸上皮バリア機能が改善し、心機能の改善傾向を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

様々な心疾患の最終的な病態である心不全の患者数は世界的にみても近年急速に増加傾向にあり、さらなる病態解明および新たな治療、つまり心筋のみを標的とした研究だけではなく心臓と他臓器との臓器連関ネットワークを基にした新たな治療戦略が求められてきている。本研究によって腸上皮バリア機能の制御が心不全に及ぼす影響が明らかとなれば、腸を介した新たな心不全治療の可能性が見いだせる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to elucidate the effects of regulation of intestinal epithelial barrier function on heart failure and to identify potential new gut-mediated therapies for heart failure.

In this study, I analyzed the intestinal epithelium and mucus layer of mice model of heart failure at the molecular and tissue levels, and examined how improving the intestinal epithelial barrier function affected heart failure. In the heart failure model mice fed dietary fiber, which is metabolized by the gut microbiota into short-chain fatty acids (mainly butyrate, propionate, and acetate) with anti-inflammatory effects, the decreases in the expression of antimicrobial peptides were suppressed, confirming the improvement of the gut epithelial barrier function. Furthermore, compared to the heart failure model group fed a normal diet, a trend toward improvement in cardiac function was observed.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心不全 腸上皮バリア

1. 研究開始当初の背景

様々な心疾患の最終的な病態である心不全の患者数は世界的にみても近年急速に増加傾向にあり、さらなる病態解明および新たな治療の発見が望まれ続けている。心不全への治療として1980年代からはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系や交感神経系などの神経体液性因子の過剰な活性化を遮断することで心不全患者の予後を改善させることに成功し、以後、心筋を標的とした様々な研究がなされ、心筋細胞の肥大化、機能不全に関する分子機序が解明されてきた。しかし心不全の予防や治療にまでつながったものはごく僅かであった。つまり心筋のみを標的とした研究だけではなく、心臓と他臓器との臓器連関ネットワークを基にした新たな治療戦略が必要とされてきている。

心不全では、心拍出量低下およびうっ血、交感神経活性化による血管収縮が起こり、腸では灌流障害が生じ、腸上皮が虚血に陥ると腸上皮障害として吸収低下とバリア破綻が起こる。腸上皮バリアが破綻すると、腸内細菌や細菌由来因子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おり、心不全患者では急性増悪期、安定期ともに炎症性サイトカインであるTNF- α やIL-6などの血中濃度の上昇が以前から知られており、これらの血中濃度が高いほど心不全患者の死亡リスクが高くなることも示されている。心不全の急性増悪期にはエンドトキシンの血中濃度は上昇し、心不全の状態が安定すると低下する。一方、急性心不全患者の肝静脈のエンドトキシン濃度が左心室内のものよりも高値だったことから、急性心不全患者の血中エンドトキシンは腸内細菌由来のエンドトキシンが腸粘膜バリア破綻によって循環血中に移行したためと考えられている。つまり、心拍出量低下およびうっ血がおこる心不全において腸上皮のバリア破綻が生じ循環血中に腸内細菌由来のエンドトキシンが増えることで炎症反応が活性化され、心不全がさらに増悪すると考えられてきた。しかし心不全の病態悪化の一因として重要であるはずの腸上皮バリア機能の破綻の詳細な分子メカニズムについてはこれまでほとんど明らかとされてきてはいなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心不全における腸上皮のバリア破綻の詳細な分子メカニズムを明らかにし、それを制御することで腸を介した心不全治療の新たな可能性を明らかにすることである。

腸は消化管という役割だけでなく、免疫組織や内分泌組織をもち、さらには幅広い疾患と密接な関与がある多彩な腸内細菌叢を有している複雑なシグナル伝達ネットワークをもつ特徴的な臓器であることがわかっている。

腸上皮細胞の主な役割は、栄養や水分の吸収を行うことに加え、外来から摂取される病原細菌を含む多くの腸内細菌から腸組織を守りつつ、腸内細菌に対する過剰な免疫反応を回避する粘膜バリアを構成することである。腸上皮細胞が形成する粘膜バリアは、物理的バリアと化学的バリアに大別される。物理的バリアとしては腸上皮細胞の表面の糖衣や、腸の粘膜を覆う粘液層、腸上皮細胞同士の密着結合があげられる。化学的バリアとしては、主にPaneth細胞から分泌されるディフェンシンファミリータンパク質やReg3ファミリータンパク質やラクトフェリン、リゾチームなどがある。

私は心不全モデルマウスの腸上皮・粘液層を分子レベル・組織レベルで解析し、腸上皮バリアの一部である抗菌ペプチドの発現量が減少していることを明らかにしてきた。よって、抗菌ペプチドの発現量を変化させることが腸上皮バリア機能および心不全へどのような影響を与えるかについて検証した。

3. 研究の方法

C57/BL6J マウスに高用量のイソプロテレノールの皮下投与を行い、心不全モデルマウスを作成した。通常食を摂取させた正常対照群と心不全モデル群、および、腸上皮の抗菌ペプチドの発現量を増加させる可能性があるとして、腸内細菌叢によって抗炎症作用をもつ短鎖脂肪酸（主に酪酸、プロピオン酸、酢酸）に代謝される食物繊維を摂取させた正常対照群と心不全モデル群の4群のマウスを準備し、腸上皮バリアの分子的構造の変化や腸上皮バリア機能の評価に加え、心臓の形態や心機能の評価および心不全に与える影響の検証を行った。

4. 研究成果

心不全モデル群のマウスの腸上皮において、絨毛や陰窩の萎縮や杯細胞数の減少といった組織学的変化に加え、腸上皮の抗菌ペプチドの発現量が減少し、腸上皮に付着する細菌量の増加や血中エンドトキシン濃度の上昇といった心不全における腸上皮バリア機能の破綻を確認できた。

一方、食物繊維を摂取させた正常対照群のマウスにおいては、心不全モデル群のマウスで発現量が減少していた腸上皮の抗菌ペプチドの発現量の増加を確認するとともに、心不全を発症させた場合においても抗菌ペプチドの発現量の減少は抑えられ、腸上皮に付着する細菌量が減少するなど腸上皮バリア機能の改善を確認することができた。さらに、食物繊維を摂取させた心不全モデル群のマウスは、通常食の心不全モデル群と比較し、心機能が改善傾向にあることを確認

することができた。

本研究によって心不全における腸上皮バリアの重要性がより明らかとなれば、新たな心不全治療へと繋がりうると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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