

令和 5 年 5 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16020

研究課題名（和文）心臓における短鎖脂肪酸を介した炎症制御機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of Inflammation Control Mechanisms via Short-Chain Fatty Acids in the Heart

研究代表者

梅井 正彦（Umei, Masahiko）

東京大学・医学部附属病院・特任臨床医

研究者番号：30897690

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：概ね当初の研究予定通り、心臓における短鎖脂肪酸受容体探索、そして短鎖脂肪酸の中でも酪酸において心臓でのHDAC阻害作用を呈することを明らかとし、心臓肥大に関するメカニズムについて解析を行った。さらに今年度、腸内細菌叢解析と短鎖脂肪酸濃度解析を追加し、心不全と腸内細菌叢との関連、心腸連関についての解析を実施した。

心不全モデルマウスに対する便中短鎖脂肪酸濃度測定において、心不全モデルで有意に酪酸の濃度が低下していることが明らかとなり、*in vitro*の結果とあわせると酪酸低下が心肥大亢進に関与している可能性も検討される。心不全改善の寄与への関与については今後の課題である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸内細菌叢が生活習慣と関連があることが次々と明らかとなっている。その中で、腸内細菌叢の構成異常が生じると、心不全が増悪しうることを今回明らかとした。すなわち心不全患者においては生活習慣などの腸内細菌叢構成異常を伴う疾患を罹患している場合、さらに心不全が増悪する可能性がある。また腸内細菌叢改善により心不全の増悪や助長を抑制しうる可能性も今後検討される。

研究成果の概要（英文）：As planned initially, we explored the short-chain fatty acid receptors in the heart and demonstrated that butyrate, a type of short-chain fatty acid, exhibits HDAC inhibitory effects in the heart and may be involved in mechanisms related to cardiac hypertrophy. In addition, this year we added analysis of the gut microbiome and short-chain fatty acid concentrations to investigate the relationship between heart failure and the gut microbiome and the heart-gut axis. We found a significant decrease in butyrate concentration in the feces of the heart failure model mice, which, in conjunction with our *in vitro* results, suggests that a reduction in butyrate may contribute to the promotion of cardiac hypertrophy. The contribution of these findings to the improvement of heart failure remains a future task.

研究分野：心不全

キーワード：腸内細菌 心不全 短鎖脂肪酸

## 1. 研究開始当初の背景

短鎖脂肪酸は宿主の疾病に対して保護的に作用する可能性がある腸内細菌代謝物の1つである。近年「心不全発症に伴い腸内環境が悪化することによって、さらに心不全が増悪する」という悪循環、心腸関連機構が注目されている。しかし、腸内細菌および代謝物の異常がどのようにして心臓組織に影響を与えるかという報告はなく、心腸関連の病態形成機序は依然として不明である。我々はこれまで心不全患者で短鎖脂肪酸産生菌が減少していること、心不全発症により腸上皮バリアの構造・機能的破綻を認めること、短鎖脂肪酸産生が低下する病態においてエピジェネティックな転写制御機構の破綻により心肥大が助長されることを見いだした。さらに一細胞解析と共発現ネットワーク解析によって心臓内に存在するマクロファージなどの炎症細胞に既知の短鎖脂肪酸受容体が存在することを明らかにした。

ここで我々は今回、短鎖脂肪酸が心臓における炎症抑制作用を示し、心不全に対して保護的な作用を担う可能性に着目し、これまでとは異なる臓器関連の視点から心不全発症病態機構を明らかにする計画を立案した。

## 2. 研究の目的

生活習慣の欧米化による虚血性心疾患の増加や高齢化に伴い、今後心不全患者が急増する「心不全パンデミック」が懸念されている。既に循環器系疾患は本邦における医療費の第1位の約20%に達しており、循環器疾患の中でも心不全は悪性腫瘍と並んで早急に克服すべき疾患である。特に臨床現場においては慢性炎症を背景とする動脈硬化などの病態が心不全の発症・増悪因子であることは知られているが、その機序は不明な点が多い。

近年、心不全患者では腸上皮の構造異常を認め、心不全のさらなる増悪となりうる事が報告され(Sundaram. Circulation. 2016)、以来、腸内細菌叢と心不全の関連性が注目されている。また生活習慣の悪化などによる腸内細菌叢の攪乱 "dysbiosis" によって免疫系の恒常性が破綻することも明らかとなった(Cho. Nat Rev Genet. 2012)。さらに腸内細菌代謝物である短鎖脂肪酸は受容体を介した作用やエピゲノム作用により慢性炎症疾患に保護的に作用することが報告されている(Koh. Cell. 2016)。

しかし、腸内細菌および代謝物の異常がどのようにして心臓組織に影響を与えるかという報告はなく、心腸関連・心不全の病態形成のメカニズムは依然として不明である。

我々は過去に、心不全患者で短鎖脂肪酸産生菌が健常者に比べ有意に減少していることを明らかにした(Kamo. PLOS ONE, 2017)。酪酸にはヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害作用があり、ヒストンアセチル化を促進して Foxp3 遺伝子の発現を促すことで Treg 細胞の分化を誘導することが報告されており(Furusawa. Nature. 2013)、腸上皮の炎症抑制に寄与していることが注目されている。短鎖脂肪酸は腸内細菌により産生され、血中移行を介した各組織での作用が報告されている。

短鎖脂肪酸が心不全の病態形成においてエピジェネティック機構を介した慢性炎症に対する保護的作用を示すという心腸関連の存在が示唆され、心臓組織における短鎖脂肪酸のさらなる分子制御機構の解明が重要であると考えた。

## 3. 研究の方法

下記項目に沿って計画を実行することを目的とする。

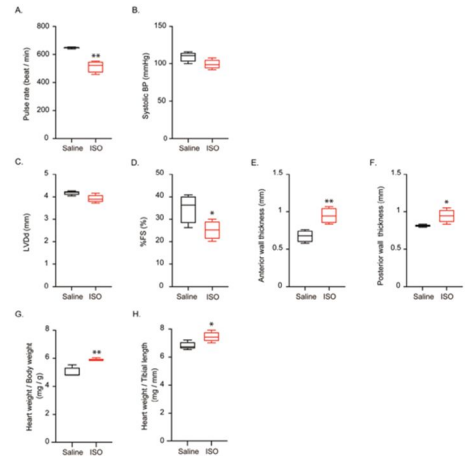
- 1 心不全モデルマウスの作成
- 2 心筋細胞における短鎖脂肪酸による遺伝子変化の検証
- 3 心筋細胞/非心筋細胞における短鎖脂肪酸の新規受容体の探索
- 4 高食物繊維投与による心不全モデルマウスへの検証

## 4. 研究成果

### 1 心不全モデル作成

過去報告されているとおり、ISO を皮下投与することで心不全モデルの作成を行った。

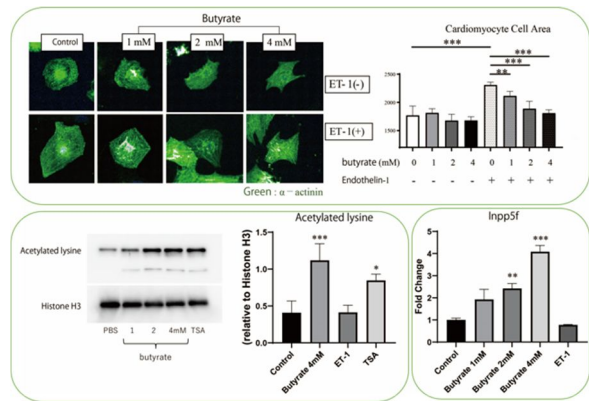
心不全モデルマウスでは右のとおり、心肥大を認めるとともに、心収縮率の低下を認めていた。



### 2 心筋細胞における短鎖脂肪酸による遺伝子変化の検証

in vitro において、ISO あるいは ET による心肥大を認めたラット心筋細胞に対して酪酸を投与することによる変化を検証した。酪酸は心筋細胞においても HDAC 阻害作用を呈することが明らかとなり、さらに Inpp5f を活性化する作用を示した。

これらから、HDAC 阻害によって Inpp5f の転写が亢進することにより PI3K 経路の抑制、p-akt の抑制を介した心肥大抑制機序を呈する可能性が示された。

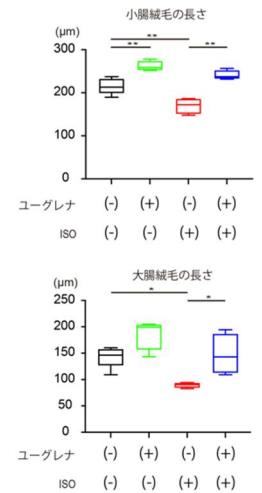
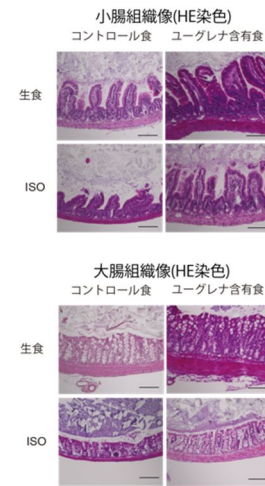
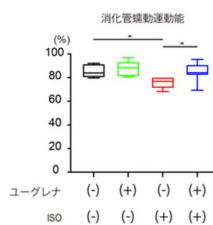


### 3 心筋細胞/非心筋細胞における短鎖脂肪酸の新規受容体の探索

マウス心筋細胞に対して一細胞解析を行ったところ、既存の短鎖脂肪酸受容体は心筋細胞には発現していないことが明らかとなった。一方、血管平滑筋細胞には Olfr78 などの短鎖脂肪酸受容体が存在することも明らかとなり、これらを介して心筋炎症へ関与している可能性が示唆された。

### 4 高食物繊維投与による心不全モデルマウスへの検証

高食物繊維食として Euglena Gracilis Z をマウスに投与して検証した。



Euglena 投与により消化管蠕動運動の改善を認めたのみならず、心筋収縮能の改善を認めた。今後さらに腸内細菌叢の解析や短鎖脂肪酸濃度解析も含め報告予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Umei Masahiko, Saito Akihito, Soma Katsura, Inaba Toshiro, Uehara Masae, Komuro Issei, Yao Atsushi	4. 巻 61
2. 論文標題 Clinical Outcome of Closure of a Small Atrial Septal Defect in a Patient with Pulmonary Arterial Hypertension	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 851 ~ 855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.7888-21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Umei Masahiko, Akazawa Hiroshi, Saga-Kamo Akiko, Yagi Hiroki, Liu Qing, Matsuoka Ryo, Kadowaki Hiroshi, Shindo Akito, Nakashima Ayaka, Yasuda Kosuke, Suzuki Kengo, Komuro Issei	4. 巻 4
2. 論文標題 Oral Administration of Euglena Gracilis Z Alleviates Constipation and Cardiac Dysfunction in a Mouse Model of Isoproterenol-Induced Heart Failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 83 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-21-0094	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 梅井 正彦, 相馬 桂, 齊藤 暁人, 小島 敏弥, 常盤 洋之, 後藤 耕策, 小室 一成, 八尾 厚史	4. 巻 11
2. 論文標題 フォンタン循環における洞調律維持を基本とする不整脈管理の重要性	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本成人先天性心疾患学会雑誌	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34376/jsachd.C-2021-0004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 八木 宏樹, 赤澤 宏, 柳 青, 嵯峨 亜希子, 梅井 正彦, 門脇 裕, 松岡 良, 武田 憲文, 小室 一成
2. 発表標題 血管内皮、マクロファージキサンチンオキシダーゼを標的とした遺伝性大動脈瘤の新たな治療戦略
3. 学会等名 日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梅井 正彦, 赤澤 宏, 嵯峨 亜希子, 八木 宏樹, 柳 青, 門脇 裕, 松岡 良, 野村 征太郎, 小室 一成
2. 発表標題 腸内細菌代謝物「酪酸」によるエピジェネティクスを介した心肥大抑制作用
3. 学会等名 日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiko Umei, Hiroshi Akazawa, Akiko Saga-Kamo, Hiroki Yagi, Qing Liu, Hiroshi Kadowaki, Ryo Matsuoka, Akito Shindo, Seitaro Nomura, Issei Komuro
2. 発表標題 The gut microbial metabolite butyrate suppresses cardiac hypertrophy via an epigenetic mechanism
3. 学会等名 Basic Cardiovascular Sciences (BCVS) Scientific Sessions 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梅井 正彦, 赤澤 宏, 嵯峨 亜希子, 八木 宏樹, 柳 青, 門脇 裕, 松岡 良, 野村 征太郎, 小室 一成
2. 発表標題 腸内細菌代謝物「酪酸」のHDACを介した心肥大抑制作用機構
3. 学会等名 第25回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiko Umei, Hiroshi Akazawa, Akiko Saga-Kamo, Hiroki Yagi, Qing Liu, Hiroshi Kadowaki, Ryo Matsuoka, Akito Shindo, Masato Ishizuka, Satoshi Bujo, Seitaro Nomura, Issei Komuro
2. 発表標題 The gut microbial metabolite butyrate suppresses cardiac hypertrophy via HDAC2-Akt-GSK3 axis.
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2022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
--	---------------------------	-----------------------	----

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