

令和 2 年 5 月 4 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09497

研究課題名(和文) 腸内細菌へ介入する循環器疾患予防法の開発のための基盤研究

研究課題名(英文) Research for development of gut microbial drugs for preventing cardiovascular diseases.

研究代表者

平田 健一 (Hirata, Ken-ichi)

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：20283880

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)：冠動脈疾患患者での腸内細菌叢調査を行い、バクテロイデス プルガトウスとバクテロイデス ドレイの2種類の菌種が、コントロール患者に比較して減少していることを見出した。この菌を培養して、動脈硬化マウスに経口で投与すると、動脈硬化が抑制されることがわかり、その機序としては抗炎症作用を示した。以上の結果を踏まえて、このバクテロイデス2菌種は、人においても動脈硬化を予防している可能性があり、本菌を腸内細菌微生物製剤としての開発研究を行なっている。心不全患者でも同様の取り組みを実施中であり、将来の腸内細菌を変化させる新規治療法の開発につなげたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

循環器疾患における腸内細菌叢の調査を進め、ある疾患で特異的に変化している腸内細菌を同定した。その結果をもとに、疾患の発症や予防に関連する菌種を特定し、動物疾患モデルを使用して治療効果と作用機序を明らかにすることで腸内細菌微生物製剤候補を選出し、新規の循環器疾患治療法の開発を行っている。すでに、動脈硬化予防菌を見出し、企業との共同研究にて製剤開発を進めており、さらに心不全に対しても有効な製剤開発も達成することで社会貢献したい。

研究成果の概要(英文)： We investigated the gut microbiota of coronary artery disease (CAD) patients and found that specific bacteria, *Bacteroides vulgatus* and *dorei* (2 species), were decreased in CAD patients. Oral administration of the cultured lived *Bacteroides* 2 species ( $5.0 \times 10^9$  cfu x5/week) to apolipoprotein E-deficient mice for 10 weeks significantly inhibited atherosclerotic lesion formation by reducing inflammatory responses, including plasma cytokine and lipopolysaccharide (LPS) levels. Taken these, we hypothesized that these bacteria could inhibit atherosclerosis in human and we would like to develop gut bacterial drugs using these *Bacteroides* 2 species.

研究分野：循環器領域

キーワード：腸内細菌 冠動脈疾患 心不全 微生物製剤

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

**循環器疾患診療の現状と問題点:** 冠動脈疾患と心不全など心臓病による死亡は、癌について日本の死亡原因の第2位である。しかし、現状の治療法では心血管イベントを必ずしも有効に抑制できていないし、高齢化で増加する拡張不全型心不全の有効な治療法や再発予防法はない。

**腸内細菌と疾病:** 臨床研究により、腸内細菌叢のタイプが肥満や糖尿病など代謝性疾患の発症に関連することが示された。また、炎症性腸疾患の治療に糞便移植(腸内細菌移植)が行なわれるなど、「腸内細菌」が治療標的としても注目されている。

**腸からの動脈硬化予防:** 申請者は動脈硬化の抗炎症免疫療法の基礎研究を行っており、その中で抗 CD3 抗体や活性型ビタミン D3 の経口投与により腸管の免疫修飾(経口免疫寛容の誘導)による動脈硬化予防の概念を提唱し、腸管免疫に強く影響する「腸内細菌」が動脈硬化性疾患を含む心臓病の発症に関連し、治療標的にもなりうるとの着想を得た。

**冠動脈疾患患者の腸内細菌叢の特徴:** 申請者は、患者糞便から腸内細菌 DNA を抽出し、PCR を利用した簡易の腸内細菌網羅的解析法にて調査して、正常人や生活習慣病患者コントロールと比較して、冠動脈疾患患者の腸内細菌叢では、*Lactobacillales* 目菌が増加し、*Bacteroidetes* 門菌が減少している特徴を見出した(*J Atheroscler Thromb.* 23:908-21,2016)。

## 2. 研究の目的

**本研究の目的は、循環器疾患における腸内細菌叢の役割を解明し、疾患の発症予測・治療介入に利用するための研究基盤を確立することである。** そのために研究期間内に以下3つの目標を達成する。

(1)冠動脈疾患発症に関連する腸内細菌属種への治療介入法の探索と機序の解明

(2)心不全と腸内細菌叢との関連を調査する臨床研究の推進と動物実験による検証

(3)腸内細菌関連研究成果の循環器疾患診療への臨床応用

以上(1)~(3)の目標達成にて、腸内細菌叢の冠動脈疾患ならびに心不全における役割を解明して、さらに新しい疾患発症予測法・治療法の開発につながる研究基盤を確立し、その後の臨床応用につなげられると考えている。

## 3. 研究の方法

(1)冠動脈疾患発症に関連する腸内細菌属種への治療介入法の探索と機序の解明

16SrRNA 遺伝子ランダムシーケンス法による属種レベルの詳細な腸内細菌解析を行い、冠動脈疾患で特徴のある菌種の増減を明らかにする。本研究内では、動脈硬化マウスに対して抗生物質や特定の食成分投与、微生物製剤候補の菌株投与などの介入法を実施し、ある特定の菌属種を増減させることが動脈硬化形成に与える影響を調査する。予防効果の認められる介入法について、腸内細菌が関係する免疫・代謝を中心に実験を行い、その作用機序を解明する。

(2)心不全と腸内細菌叢との関連を調査する臨床研究の推進と動物実験による検証

病態の悪化にて緊急入院する心不全患者を対象とし、心不全発症の既往のない生活習慣病を有する入院患者をコントロールとして、糞便中の腸内細菌 DNA を用いた腸内細菌叢の網羅的解析と血漿メタボローム解析も同時に行った。これにより、心不全の発症や増悪に関

連する可能性のある腸内細菌属種とその関連代謝産物を同定できる可能性がある。特定できた腸内細菌や代謝産物は、心不全のバイオマーカーや新規治療標的候補としての可能性を検討するために、動物モデルを用いた投与実験を行い、病態への影響ならびに作用機序の解明を行う。

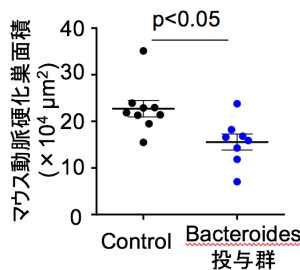
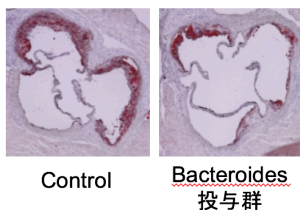
### (3)腸内細菌関連研究成果の循環器疾患診療への臨床応用

腸内細菌検査を用いた循環器疾患の発症予測法やバイオマーカーを臨床検査法として開発し、臨床応用をめざす。さらに、腸内細菌に介入する新規の循環器疾患の予防法を開発することをめざす。

#### 4. 研究成果

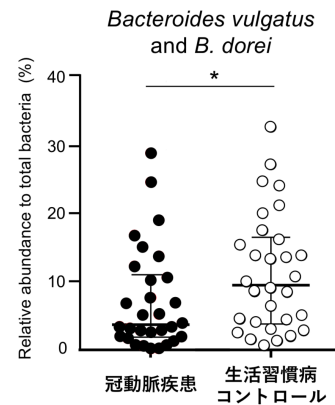
冠動脈疾患・動脈硬化研究；16SrRNA 遺伝子ランダムシーケンス法による属種レベルの詳細な腸内細菌解析を行い、冠動脈疾患患者で抗炎症作用が想定される2種類の *Bacteroides* 菌 (*Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides dorei*)が減少していることを発見した。

この *Bacteroides* 2 菌種を培養し、動脈硬化マウスに生菌を10週間(週5日)経口投与すると動脈硬化が抑制できることがわかった。死菌の投与では、ほとんど抑制効果は認められなかった。

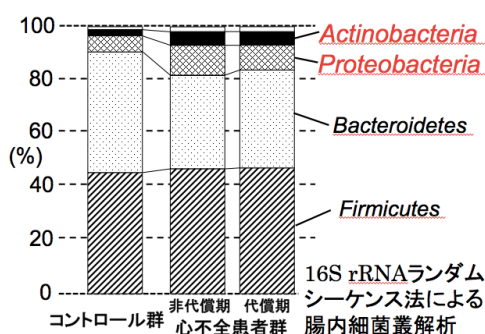


そして、その機序を解明するための様々なアッセイを実施し、*Bacteroides* 2 菌種投与マウスでは、血中のサイトカインの濃度が低下し、さらにグラム陰性桿菌の菌体毒素であるリポ多糖 (リポポリサッカライド;LPS) の血中での活性が低下していることがわかり、何らかの抗炎症作用に関係していることが証明できた。LPS の由来は、ほとんどが腸内細菌であることが想定されるので、糞便中の LPS 活性を測定すると、やはり *Bacteroides* 2 菌種投与マウスにおいて、血中よりもさらに顕著な低下が認められた。そして、腸内細菌叢の解析結果から、腸内細菌全体の保持する LPS 合成酵素の遺伝子の量を予測できる方法で調査すると、

*Bacteroides* 2 菌種投与マウスにおいて、LPS 合成酵素、その中でも lipid A という Toll 様受容体 4(TLR4)に結合するリガンド部分の遺伝子量が有意に低下していることが判明した。すなわち、*Bacteroides* 2 菌種投与によって、腸内細菌叢の変化が起きて、LPS 活性が低下する変化を誘導することがわかった。



心不全研究；コントロールに比較して心不全で Actinobacteria 門菌や Proteobacteria 門菌

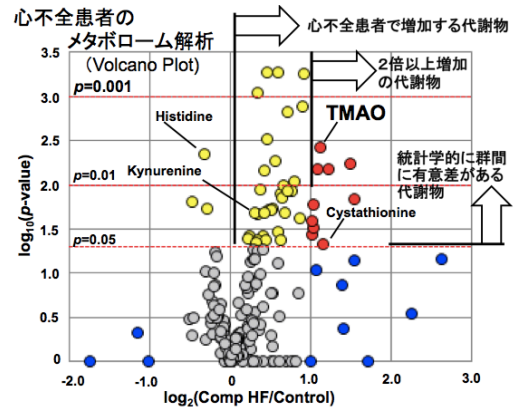


のある属種が多いことが分かった。同一心不全患者の非代償期(心不全の悪化で入院した時)と代償期(心不全治療後の安定期)にて、腸内細菌に顕著な差異は認めなかった。

代謝物は、数多くの差異を認めており、図の Volcano plot のように腸内細菌関連代謝物 TMAO は、心不全患者で有意に高値であった。その他の代謝物についても、腸内細菌機能遺伝子との関係を含めて、さらに

解析実施中である。

心不全マウスモデル(左冠動脈を結紮して作成する心筋梗塞を基盤にした心不全；収縮能低下 HFrEF)における腸内細菌叢ならびに血中代謝物の変化・免疫状態を、心不全モデル作成(発症)前後で調査した。マウスモデルにおいて、ヒトとマウスの菌叢の大きな相違も関連しているかもしれないが、ヒトで観察された心不全に特徴的な腸内細菌叢は再現されなかった。代謝物に関しては、ヒトと同じように血中の TMAO の有意な上昇を認め、この TMAO の上昇は、少なくとも心不全の結果上昇することが示された。



**腸内細菌関連研究成果の循環器疾患診療への臨床応用**；腸内細菌叢を利用した、冠動脈疾患の発症予測法の開発を目指した解析を行い、発表した。

動脈硬化抑制作用を持つ *Bacteroides* 2 菌種を、腸内細菌微生物製剤として開発する企業との共同研究を進めている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yoshida Naofumi, Sasaki Kengo, Sasaki Daisuke, Yamashita Tomoya, Fukuda Hajime, Hayashi Tomohiro, Tabata Tokiko, Osawa Ro, Hirata Ken-ichi, Kondo Akihiko	4. 巻 26
2. 論文標題 Effect of Resistant Starch on the Gut Microbiota and Its Metabolites in Patients with Coronary Artery Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 705 ~ 719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.47415	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 -
1. 著者名 山下智也, 平田健一	4. 巻 65
2. 論文標題 腸内細菌と動脈硬化性疾患	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 モダンメディア	6. 最初と最後の頁 49-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 田畑論子, 山下智也, 平田健一	4. 巻 37
2. 論文標題 動脈硬化と腸内細菌	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 カレントセラピー	6. 最初と最後の頁 388-394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 山下智也, 吉田尚史, 江本拓央, 林 友鴻, 田畑論子, 平田健一	4. 巻 50
2. 論文標題 循環器疾患と腸内細菌叢	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	6. 最初と最後の頁 504 - 512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Yoshida N, Sasaki K, Sasaki D, Yamashita T, Fukuda H, Hayashi T, Tabata T, Osawa R, Hirata K, Kondo A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Effect of Resistant Starch on the Gut Microbiota and Its Metabolites in Patients with Coronary Artery Disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.47415.	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 -

1. 著者名 Hayashi T, Yamashita T, Watanabe H, Kami K, Yoshida N, Tabata T, Emoto T, Sasaki N, Mizoguchi T, Irino Y, Toh R, Shinohara M, Okada Y, Ogawa W, Yamada T, Hirata K.	4. 巻 83
2. 論文標題 Gut microbiome and plasma microbiome-related metabolites in patients with decompensated and compensated heart failure.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 182-192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0468	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 -

1. 著者名 Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, Watanabe H, Hayashi T, Tabata T, Hoshi N, Hatano N, Sasaki N, Mizoguchi T, Amin HZ, Hirota Y, Ogawa W, Yamada T, Hirata K.	4. 巻 138
2. 論文標題 Bacteroides vulgatus and Bacteroides dorei reduce gut microbial lipopolysachharide production and inhibit atherosclerosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation.	6. 最初と最後の頁 2486-2498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714.	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 -

1. 著者名 山下智也、平田健一	4. 巻 264
2. 論文標題 循環器疾患と腸内細菌	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 88-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 吉田尚史、山下智也、平田健一	4. 巻 69
2. 論文標題 腸内細菌と循環器疾患	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 化学工業	6. 最初と最後の頁 27-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 山下智也、平田健一	4. 巻 34
2. 論文標題 循環器疾患とマイクロバイオーーム	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 化学療法の領域	6. 最初と最後の頁 77-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 山下智也、平田健一	4. 巻 4
2. 論文標題 腸内細菌叢と動脈硬化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 食と医療	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) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Mizoguchi T, Kasahara K, Yamashita T, Sasaki N, Yodoi K, Matsumoto T, Emoto T, Hayashi T, Kitano N, Yoshida N, Amin HZ, Hirata K.	4. 巻 32
2. 論文標題 Oral administration of the lactic acid bacterium <i>Pediococcus acidilactici</i> attenuates atherosclerosis in mice by inducing tolerogenic dendritic cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heart Vessels	6. 最初と最後の頁 768-776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-017-0949-8	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 -

1. 著者名 Yoshida N, Yamamoto H, Shinke T, Otake H, Kuroda M, Terashita D, Takahashi H, Sakaguchi K, Hirota Y, Emoto T, Amin HZ, Mizoguchi T, Hayashi T, Sasaki N, Yamashita T, Ogawa W, Hirata K	4. 巻 16
2. 論文標題 Impact of CD14+CD16+ monocytes on plaque vulnerability in diabetic and non-diabetic patients with asymptomatic coronary artery disease: a cross-sectional study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cardio Diabet.	6. 最初と最後の頁 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-017-0577-8	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 -

1. 著者名 Hayashi T, Sasaki N, Yamashita T, Mizoguchi T, Emoto T, Amin HZ, Yodoi K, Matsumoto T, Kasahara K, Yoshida N, Tabata T, Kitano N, Fukunaga A, Nishigori C, Rikitake Y, Hirata K	4. 巻 6
2. 論文標題 UVB exposure inhibits angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in mice by expanding CD4+Foxp3+ regulatory T cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e007024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.117.007024	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 -

1. 著者名 江本拓央、山下智也、平田健一	4. 巻 16
2. 論文標題 腸内細菌叢	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 動脈硬化予防	6. 最初と最後の頁 90-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 溝口泰司、山下智也、平田健一	4. 巻 28
2. 論文標題 腸内細菌と動脈硬化	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetes Frontier	6. 最初と最後の頁 158-162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -



1. 著者名 江本拓央、山下智也、平田健一	4. 巻 25
2. 論文標題 腸内細菌と動脈硬化	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 THE LUNG perspectives	6. 最初と最後の頁 68-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 山下智也、平田健一	4. 巻 15
2. 論文標題 動脈硬化と腸内細菌	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 糖尿病診療マスター	6. 最初と最後の頁 504-509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 笠原和之、山下智也、平田健一	4. 巻 45
2. 論文標題 腸内細菌は動脈硬化モデルマウスにおいて脂質代謝と慢性炎症を制御する	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 内分泌・糖尿病・代謝内科	6. 最初と最後の頁 68-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 山下智也、平田健一	4. 巻 75
2. 論文標題 腸内細菌叢と心血管病	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 1101-1106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 山下智也、平田健一	4. 巻 40
2. 論文標題 動脈硬化性疾患の新規バイオマーカーとしての腸内細菌叢	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医療と検査機器・試薬	6. 最初と最後の頁 277-282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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24件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Tomoya Yamashita , Naoto Sasaki, Ken-ichi Hirata,
2. 発表標題 Anti-atherogenic therapies via modulating skin or intestinal immunity -Ultraviolet B exposure or gut microbial drugs as novel strategies for preventing atherosclerosis -
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 山下智也, 平田健一,
2. 発表標題 腸内細菌と循環器疾患・動脈硬化
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 吉田尚史, 山下智也, 江本拓央, 渡邊日佳流, 林友鴻, 田畑論子, 山田拓司, 平田健一
2. 発表標題 Bacteroides vulgatusとBacteroides doreiは腸内細菌のLPS産生を減少させ動脈硬化を抑制する
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Naofumi Yoshida, Tomoya Yamashita, Shigenobu Kishino, Masakazu Shinohara, Tokiko Tabata, Yoshihiro Saito, Jun Ogawa, Ken-ichi Hirata
2. 発表標題 Impact of microbial LPS immunogenicity on cardiovascular diseases,
3. 学会等名 The 3rd JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research,
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 山下智也, 平田健一,
2. 発表標題 6. 腸内細菌と循環器疾患
3. 学会等名 第67回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Tokiko Tabata, Tomohiro Hayashi, Tomoya Yamashita, Naofumi Yoshida, Yoshihiro Saito, Yasuhiro Irino, Ryuji Toh, Ken-ichi Hirata
2. 発表標題 Interaction between gut microbial function and host metabolism in heart failure
3. 学会等名 第23回日本心不全学会学術集会,
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Naofumi Yoshida, Tomoya Yamashita, Takuo Emoto, Tokiko Tabata, Yoshihiro Saito, Hikaru Watanabe, Takuji Yamada, Ken-ichi Hirata
2. 発表標題 Bacteroides Protects Against Atherosclerosis by Regulating Gut Microbial Lipopolysaccharide Production
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 吉田 尚史、山下 智也、江本 拓央、渡邊 日佳流、林 友鴻、田畑 論子、小澤 元希、山田 拓司、平田 健一
2. 発表標題 Bacteroides vulgatus と Bacteroides doreiは腸内細菌のLPS産生を制御し動脈硬化を抑制する
3. 学会等名 第22回腸内細菌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田 尚史、山下 智也、江本 拓央、渡邊 日佳流、林 友鴻、田畑 論子、小澤 元希、山田 拓司、平田 健一
2. 発表標題 腸内細菌優勢菌であるBacteroidesは糞便LPS値を低下させる事で動脈硬化を抑制する
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田 尚史、山下 智也、江本 拓央、渡邊 日佳流、林 友鴻、田畑 論子、佐々木直人、山田 拓司、平田 健一
2. 発表標題 Bacteroides vulgatus と Bacteroides doreiは腸内細菌のLPS産生を制御し動脈硬化を抑制する
3. 学会等名 第66回日本心臓病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 友鴻、山下 智也、吉田 尚史、田畑 論子、入野 康宏、杜 隆嗣、平田 健一
2. 発表標題 Gut microbiome composition and plasma microbial metabolites in patients with heart failure
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

1. 発表者名 林 友鴻、山下 智也、平田 健一
2. 発表標題 Gut microbiome composition and plasma microbiome-related metabolites in patients with decompensated and compensated heart failure
3. 学会等名 第22回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下 智也、林 友鴻、平田健一
2. 発表標題 冠動脈疾患と心不全における心臓腸管連関
3. 学会等名 第22回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下 智也、平田健一
2. 発表標題 腸内細菌叢と循環器疾患～性差からの考察を加えて～
3. 学会等名 第12回日本性差医学・医療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 山下 智也、吉田 尚史、平田 健一
2. 発表標題 Gut microbiome, novel therapeutic targets for preventing atherosclerotic cardiovascular diseases
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 山下智也、 平田健一
2. 発表標題 腸内細菌と循環器疾患
3. 学会等名 第17回日本NO学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下智也、 平田健一
2. 発表標題 腸内細菌と動脈硬化・アテローム血栓症
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下智也、 平田健一
2. 発表標題 腸内細菌と冠動脈疾患
3. 学会等名 第27回日本サイトメトリー学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下智也、 平田健一
2. 発表標題 腸内細菌と循環器疾患
3. 学会等名 第21回腸内細菌学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下智也、 平田健一
2. 発表標題 腸内細菌と動脈硬化性疾患
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomoya Yamshita
2. 発表標題 Prevention of atherosclerosis vis modulating the inflammatory process; Intestinal immunity and gut microbiota in atherogenesis
3. 学会等名 The 6th International Congress on Lipid & Atherosclerosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林友鴻、 山下智也、 平田健一
2. 発表標題 冠動脈疾患と心不全における腸内細菌の役割
3. 学会等名 第25回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林友鴻、 山下智也、 平田健一
2. 発表標題 Gut microbiota and their relevant metabolites could be novel biomarkers and innovative therapeutic targets of chronic heart failure
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林友鴻、山下智也、吉田尚史、田畑論子、江本拓央、佐々木直人、溝口泰司、Hilman Zulkifli Amin、入野康宏、杜隆嗣、篠原正和、平田健一
2. 発表標題 Alterations of gut microbiota composition and microbiota-associated metabolites in chronic heart failure
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山下智也, 平田健一(日本医師会)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 374
3. 書名 動脈硬化診療のすべて	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 リポ多糖制御性腸内細菌及びその用途	発明者 山下智也	権利者 日東薬品工業株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/ 004763	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 リポ多糖制御性腸内細菌及びその用途	発明者 山下智也、江本拓央、吉田尚史	権利者 日東薬品工業株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、2018-022578	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	山下 智也  (Yamashita Tomoya)  (90437468)	神戸大学・医学部附属病院・准教授    (14501)	