

令和 5 年 5 月 15 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03653

研究課題名（和文）循環器疾患における腸内細菌叢の役割の解明と新規治療標的の探索

研究課題名（英文）Clarification of the roles of gut microbiome in cardiovascular diseases and search for novel therapeutic targets

研究代表者

山下 智也 (Yamashita, Tomoya)

神戸大学・大学院科学技術イノベーション研究科・教授

研究者番号：90437468

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：心不全、心房細動、大動脈瘤の患者腸内細菌を調査して、疾患特異的な腸内細菌叢を明らかにした。大動脈瘤では、マウスモデルに抗生物質投与で無菌にすることで、腸内細菌叢の役割を解明した。動脈硬化予防菌として同定したBacteroides菌を肥満マウスモデルに投与すると、分岐鎖アミノ酸代謝を改善し、肥満を抑制できることを示した。LPSの動脈硬化の増悪機序を調査し、動脈硬化巣に好中球細胞外トラップ(NETs)を形成し、マクロファージからのケモカインの産生の増加を含む炎症の悪化機序を解明した。腸内細菌と循環器疾患との関連を調査する中で、数多くの菌の宿主生体作用としての代謝と免疫への影響を明らかにできた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸内細菌と各種循環器疾患との関連性を調査した研究であり、その関係性の中から、新規の治療標的や治療法を開発することを目指して研究を進めた。循環器疾患と腸内細菌との関連研究は、日本ではほぼ我々の研究が中心となっており、今回は4年間の継続した研究実施の中で、本当に数多くの臨床的エビデンスから、基礎研究での成果も得られた。今後の研究に活かし、発展させて患者貢献できると考えている。

研究成果の概要（英文）：We investigated gut bacteria in patients with heart failure, atrial fibrillation, and aortic aneurysm, and clarified disease-specific gut flora. In aortic aneurysm, we elucidated the role of gut microbiota by sterilizing them with antibiotics. Bacteroides, identified as anti-atherogenic bacteria, was shown to improve branched-chain amino acid metabolism and suppress obesity in obese mouse models. We investigated the aggravating action of LPS on atherosclerosis and its mechanism, and elucidated the mechanism of exacerbation of inflammation, including the formation of neutrophil extracellular traps (NETs) in atherosclerotic lesions and increased production of chemokines from macrophages. While investigating the relationship between gut microbiota and cardiovascular diseases, we were able to clarify the influence of bacteria on host's metabolism and immunity.

研究分野：循環器内科学

キーワード：循環器疾患 腸内細菌 心不全 心房細動 大動脈瘤 炎症

## 1. 研究開始当初の背景

心臓病による死亡は、癌につぐ日本の死亡原因の第2位である。しかし、高齢化で増加する拡張不全型心不全や心房細動の有効な予防法はないし、現存する治療法では動脈硬化を基盤とする心血管イベントの発症を必ずしも有効に予防できない。結果として、心臓病死亡率上昇、医療費の増加、介護の人的負担増などの大きな社会問題となっており、解決策の提案が急務である。**腸内細菌**が様々な疾患発症に関連することが示され、菌と代謝物の生体作用が治療標的として広い分野で注目されている。研究代表者らは、循環器疾患と腸内細菌叢との関係を調査し、疾患治療標的として有望な菌種や代謝物を同定し、臨床応用を目指した取り組みを行っており、冠動脈疾患での実績がある(*Circulation* 2018)。

研究課題の核心をなす学術的「問い」: 腸内細菌叢が循環器疾患発症の原因のひとつであるのか? 原因であるなら、関連する菌種はどれで、その機序は? 腸内細菌自体(除菌・菌製剤)または菌の生体作用に関連する分子・代謝物は循環器疾患の治療や予防の標的になりうるか?

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、(1)循環器疾患(心不全/心房細動/動脈硬化性疾患[動脈瘤/大動脈解離])発症における腸内細菌叢の役割を調査し、因果関係を解明すること。(2)腸内細菌が疾患発症の一要因ならば、関連メカニズムを解明すること。(3)菌自体や菌体成分、その代謝物を治療標的と考えて探索し、最終的に腸内細菌やその生体機能に介入する新規疾患の治療法・予防法を開発すること。

## 3. 研究の方法

(1)循環器疾患(心不全/心房細動/動脈硬化性疾患[動脈瘤/大動脈解離])発症における腸内細菌叢の役割を調査し、因果関係を解明する研究に関しては、以下の3つのステップで各疾患について研究を進めた。**[ステップ 1]** 当該疾患患者の腸内細菌叢の特徴を解明。**[ステップ 2]** 疾患モデル動物での腸内細菌叢の特徴を解明し、因果関係と生体機能(代謝と免疫)を考えながら治療標的候補を選択。**[ステップ 3]** 疾患モデルに対して腸内細菌ないし代謝物に介入する治療を実施し、有効性の判定と機序解明を実施。

**心不全研究**; ヒト心不全患者において、同一患者で腸内細菌叢のメタゲノム解析(ショットガンシーケンス法)と血液メタボローム解析(CE-MS)を実施して、疾患特異的な菌の変化と、代謝物の変化を説明できる菌の機能遺伝子を同定し、疾患への影響と機序を解明する。疾患に関連する機能に関して、マウス心不全モデルで実験を行い、治療介入を実施することで、治療法としての可能性を検証する。

**心房細動研究**; 心房細動患者の腸内細菌叢のメタゲノム解析(16SrRNA ランダムシーケンス法)を実施した。

**大動脈瘤**; 腹部大動脈瘤患者の腸内細菌叢のメタゲノム解析(ショットガンシーケンス法)を実施した。動脈瘤には、アポリポ蛋白 E 遺伝子欠損動脈硬化マウスにアンジオテンシン II(Ang II) 1500ng/kg/day を浸透圧ポンプにより持続皮下注射するマウスモデルが存在するので、抗生物質を経口で投与して、腸内細菌叢を排除した状態が、疾患病態にどのような影響を与えるのかと、機序に関しての実験を実施した。

(2)腸内細菌が疾患発症の一要因ならば、関連メカニズムを解明する研究

我々が、動脈硬化予防菌として身出した *Bacteroides vulgatus* と *dorei* の2菌種について、マウス肥満モデルに投与すると、肥満が抑制できることがわかり、その機序を解明する実験を行った。また、ヒト肥満と腸内細菌との関連データを収集して、マウス実験の検証をするための臨床

研究を実施した。

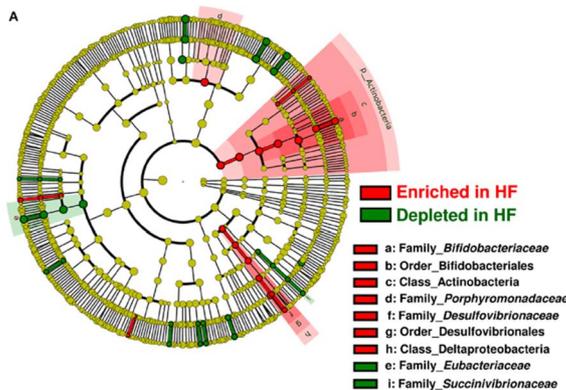
(3) 菌自体や菌体成分、その代謝物を治療標的と考えて探索する研究

グラム陰性桿菌の菌体成分リポポリサッカライド ( lipopolysaccharide; LPS) に関する研究を進めた。我々が、動脈硬化予防菌として研究を進めている *Bacteroides vulgatus* と *dorei* の 2 菌種の LPS を高純度で単離し、それを用いた実験を実施した。大腸菌 LPS と *Bacteroides* LPS を、動脈硬化マウスモデルに投与することで、その影響を比較して、LPS の菌種による差異を検証した。

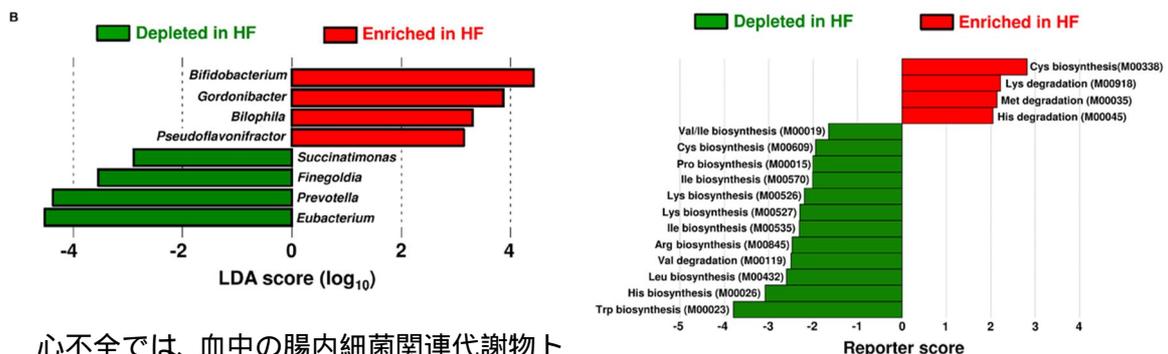
4. 研究成果

(1) 循環器疾患発症における腸内細菌叢の役割を調査し、因果関係を解明する研究

心不全研究；ヒト心不全患者における腸内細菌叢のメタゲノム解析(ショットガンシーケンス)と血液メタボローム解析(CE-MS)を実施した。

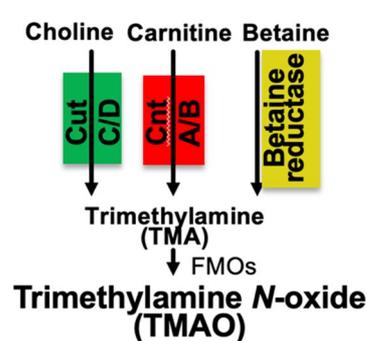


心不全患者で増減する腸内細菌叢を同定した。この変化の生体機能への影響を検証するために、代謝物の変化を説明する腸内細菌の機能遺伝子を特定すると、心不全では、アミノ酸代謝に大きく影響していることが判明し、病態との関連を調査予定である。(Hayashi T et al. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 789325.)



心不全では、血中の腸内細菌関連代謝物トリメチルアミン N オキド(trimethylamine

-N-oxide; TMAO)が上昇しており、それが高値であれば、予後不良に関係することが報告されている。そこで、この TMAO の上昇に関連する、その前駆体となるトリメチルアミン TMA を産生する酵素 TMA lyase について調査を実施した。この産生酵素は 3 種類存在し、choline



から TMA を産生する choline TMA lyase (遺伝子名は Cut C/D)、carnitine から産生する carnitine TMA lyase (遺伝子名は Cnt A/B)、betaine から産生する betaine reductase である。冠動脈疾患では、choline TMA lyase の阻害が治療的な意味があると考えて研究や治療法の開発が実施されているが、心不全では、血中 TMAO 濃度に最も相関する腸内細菌遺伝子が、Cnt A/B であることがわかり、疾患によって、その関連遺伝子や菌も異なる可能性もあると考えている。(Emoto T at al.

*Int J Cardiol.* 2021; 338: 138-42.)

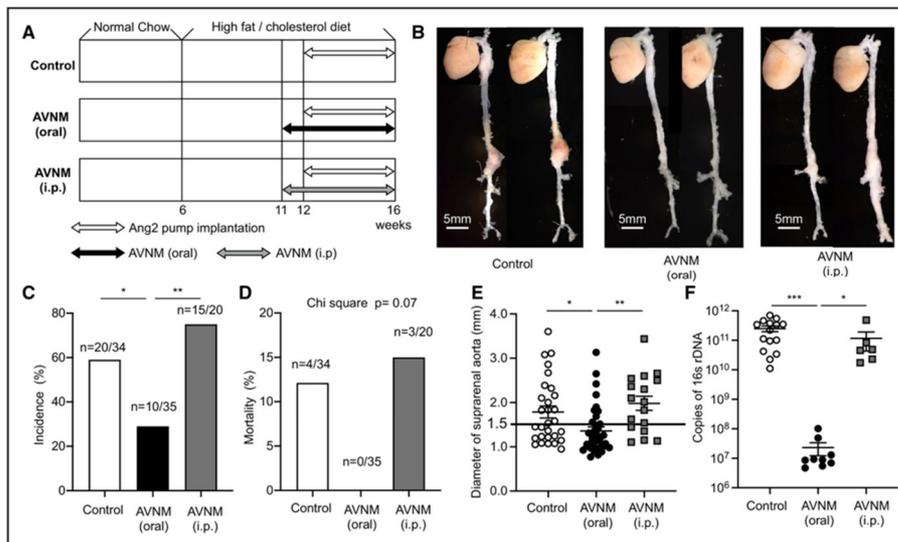
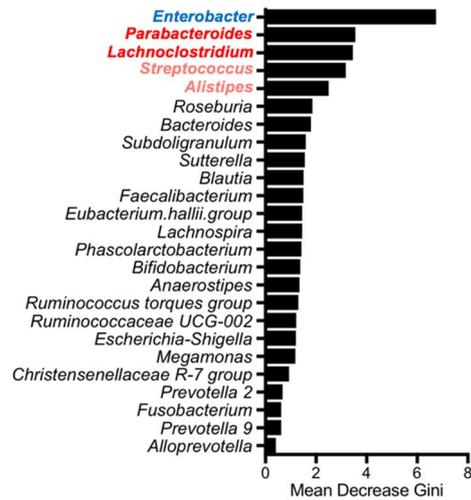
心不全マウスモデルの作成を試みたが、特に臨床で問題となっている収縮機能の維持された拡張不全型心不全 HFpEF)モデルの作成がうまくいかずに、それ以上の研究には発展していない。

**心房細動研究**；心房細動患者の腸内細菌叢の解析を進めて、その特徴を捉えることができた。これまで、心房細動や他の心疾患では増加するとする報告が多かった Enterobacter 属菌については、逆に減少しているという結果であった。(Tabata T et al. *Heart Vessels*. 2021; 36: 105-14.)

さらに関連する代謝遺伝子の調査も行っており、追加報告できる可能性がある。

心房細動に関しては、良いマウスモデルが存在せず、動物実験は実施できていない。

**動脈瘤研究**；大動脈瘤患者における腸内細菌叢のメタゲノム解析(ショットガンシーケンス)を実施した。2023年3月現在、解析実施中であり、いくつかの特徴的な菌との関係がわかってきており、代謝関連遺伝子の関与も想定できている。動脈瘤マウスモデルでの実験を実施し、経口の抗生物質投与のみ(注射投与では効果なし)



動脈瘤形成の抑制と死亡率の低下を証明できて、腸内細菌は、全体として動脈瘤形成にとっては増悪方向に作用していることが示された。また、脾臓におけるマクロファージの疾患への影響も証明できて、新しい腸内細菌か

らの免疫機能への影響を証明できた。(Shinohara R et al. *Hypertension*. 2022; 79: 2821-2829.)

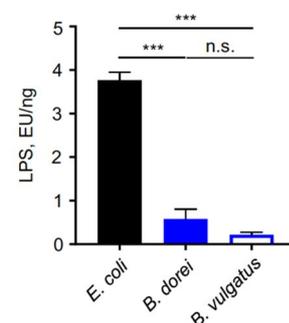
(2)腸内細菌が疾患発症の一要因ならば、関連メカニズムを解明する研究

高脂肪食肥満マウスモデルに、*Bacteroides vulgatus* と *dorei* の2菌種を経口摂取させると肥満が抑制できることを証明した。この機序には、アミノ酸の中でも分岐鎖アミノ酸代謝の関与が想定され、さらにヒト臨床研究でも同じ機序の関与が示唆される結果を得ており、さらに治療法に応用するための研究を進めている。(Yoshida N et al. *iScience*. 2021; 24: 103342.)

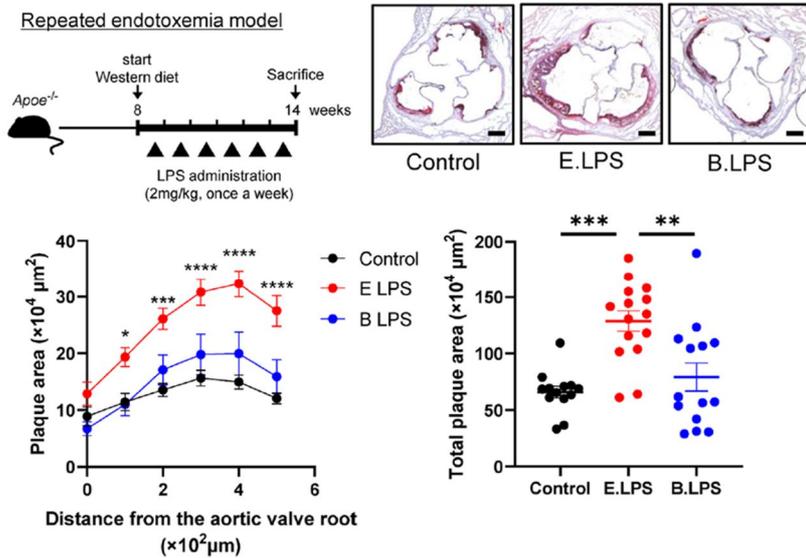
(3)菌自体や菌体成分、その代謝物を治療標的と考えて探索する研究

*Bacteroides* の LPS を高純度での単離に成功した。大腸菌(*E.coli*)LPS の活性に比較して、

*Bacteroides (dorei, vulgatus)* LPS の活性は、約7~10分の1の活性しかなく、炎症活性が低いという報告に合致することが確認できた。LPS をマウスの腹腔内に投与する敗血症モデルで実験を行うと、大腸菌-LPS を投与したマウスは濃度依存的に敗血症により死亡するのに比し、*Bacteroides*-LPS 投与マウスでは、同量を投与しても全て生存した。よって、in vitro での LPS 活性と同様に、in vivo でも *Bacteroides*-LPS は、炎症惹起性が弱いことが示された。(Yoshida N et al. *Sci Rep*. 2020; 10: 13009.)



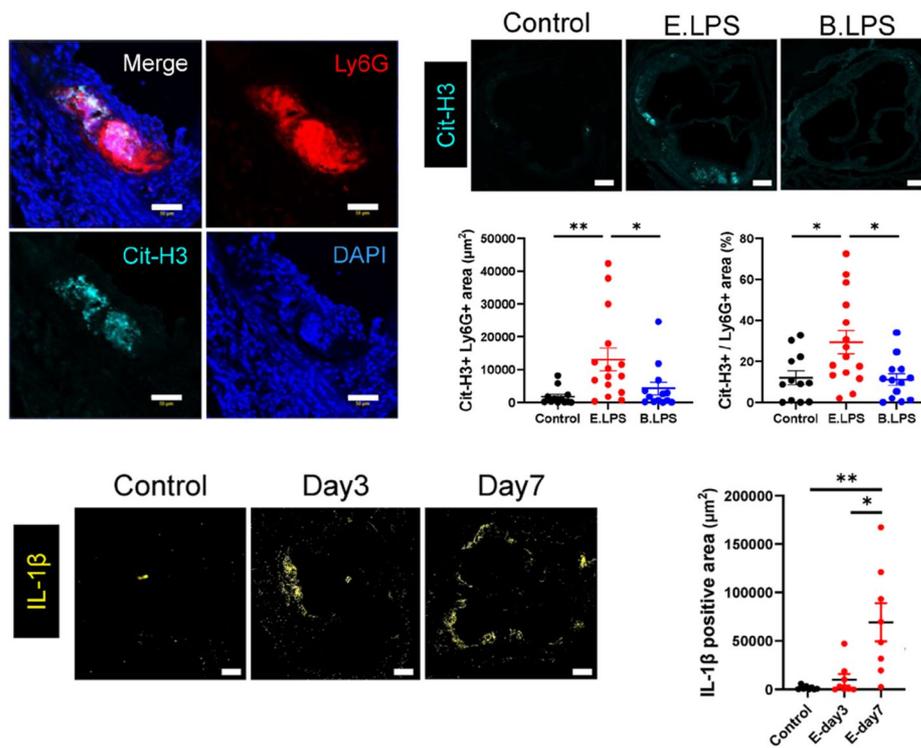
生体移行して炎症を増悪させる LPS について、菌株による差異が、動脈硬化に異なる影響を与えるかを検証するために、大腸菌-LPS と *Bacteroides*-LPS を動脈硬化モデルマウスのアポリポ蛋白 E 遺伝子欠損マウスに腹腔内投与して、動脈硬化形成に与える影響と、作用機序を探索した。



大腸菌-LPS(E LPS)を週 1 回投与することで、コントロールに比較して、動脈硬化形成を増悪させた。しかし、*Bacteroides*-LPS(B LPS)では、同質量の投与では、ほとんど動脈硬化を増悪させなかった。

動脈硬化増悪作用を持つ E LPS の作用機序を検証すると、LPS 投与 3 日後を最大に、病変部に浸潤する Ly6G 陽性の

好中球が観察され、その後投与後 7 日後を最大に、その中にヒストンのシトルリン化(Cit-H3)が多く認められることがわかった。これにより、LPS の作用機序として、好中球の動脈硬化病変部への遊走と、neutrophil extracellular traps (NETs)形成が起きていることが示された。LPS の



作用としては、非常に短い時間の中で、強い炎症を TLR4 を通じて惹起させるイメージがあるが、数日遅れでこのような反応も起こすことがわかってきた。マクロファージの活性化としての IL-1 の発現も観察したが、これも LPS 投与後 7 日後の方が強くで

ており、LPS によって惹起され炎症は、生体内では日～週単位で影響をあたえ、慢性炎症の増悪に関連することが示唆される結果であった。(Saito Y et al. *Atherosclerosis*. 2022; 358: 1-11.)

以上、腸内細菌と循環器疾患との関連を調査し、その機序についても検証ができた。菌の宿主生体作用としての代謝と免疫への影響を明らかにして、複数の論文報告ができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 12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 Tabata Tokiko, Yamashita Tomoya, Hosomi Koji, Park Jonguk, Hayashi Tomohiro, Yoshida Naofumi, Saito Yoshihiro, Fukuzawa Koji, Konishi Kana, Murakami Haruka, Kawashima Hitoshi, Mizuguchi Kenji, Miyachi Motohiko, Kunisawa Jun, Hirata Ken-ichi	4. 巻 36
2. 論文標題 Gut microbial composition in patients with atrial fibrillation: effects of diet and drugs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 105 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01669-y	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 Naofumi, Yamashita Tomoya, Osone Tatsunori, Shinohara Masakazu, Kitahama Seiichi, Sasaki Kengo, Sasaki Daisuke, Emoto Takuo, Saito Yoshihiro, Kitaura Yasuyuki, Shimomura Yoshiharu, Kondo Akihiko, Kajimura Shingo, Inagaki Takeshi, Yamada Takuji, Hirata Ken-ichi	4. 巻 24
2. 論文標題 Bacteroides spp. promotes branched-chain amino acid catabolism in brown fat and inhibits obesity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103342 ~ 103342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103342	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 Emoto Takuo, Hayashi Tomohiro, Tabata Tokiko, Yamashita Tomoya, Watanabe Hikaru, Takahashi Tomoya, Gotoh Yasuhiro, Kami Kenjiro, Yoshida Naofumi, Saito Yoshihiro, Tanaka Hidekazu, Matsumoto Kensuke, Hayashi Tetsuya, Yamada Takuji, Hirata Ken-ichi	4. 巻 338
2. 論文標題 Metagenomic analysis of gut microbiota reveals its role in trimethylamine metabolism in heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 138 ~ 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2021.06.003	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 Yamashita Tomoya, Yoshida Naofumi, Emoto Takuo, Saito Yoshihiro, Hirata Ken-ichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Two Gut Microbiota-Derived Toxins Are Closely Associated with Cardiovascular Diseases: A Review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 297 ~ 297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins13050297	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 Tomohiro, Yamashita Tomoya, Takahashi Tomoya, Tabata Tokiko, Watanabe Hikaru, Gotoh Yasuhiro, Shinohara Masakazu, Kami Kenjiro, Tanaka Hidekazu, Matsumoto Kensuke, Hayashi Tetsuya, Yamada Takuji, Hirata Ken-ichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Uncovering the Role of Gut Microbiota in Amino Acid Metabolic Disturbances in Heart Failure Through Metagenomic Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 789325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2021.789325	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 Naofumi, Yamashita Tomoya, Kishino Shigenobu, Watanabe Hikaru, Sasaki Kengo, Sasaki Daisuke, Tabata Tokiko, Sugiyama Yuta, Kitamura Nahoko, Saito Yoshihiro, Emoto Takuo, Hayashi Tomohiro, Takahashi Tomoya, Shinohara Masakazu, Osawa Ro, Kondo Akihiko, Yamada Takuji, Ogawa Jun, Hirata Ken-ichi	4. 巻 10
2. 論文標題 A possible beneficial effect of Bacteroides on faecal lipopolysaccharide activity and cardiovascular diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-69983-z	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 Naofumi, Saito Yoshihiro, Tsujimoto Yasushi, Taito Shunsuke, Banno Masahiro, Kataoka Yuki, Yamashita Tomoya, Hirata Ken-ichi	4. 巻 8
2. 論文標題 The impact of antibiotics on the metabolic status of obese adults without bacterial infection: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 1059 ~ 1059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/atm-20-1007a	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 Tabata Tokiko, Yamashita Tomoya, Hosomi Koji, Park Jonguk, Hayashi Tomohiro, Yoshida Naofumi, Saito Yoshihiro, Fukuzawa Koji, Konishi Kana, Murakami Haruka, Kawashima Hitoshi, Mizuguchi Kenji, Miyachi Motohiko, Kunisawa Jun, Hirata Ken-ichi	4. 巻 36
2. 論文標題 Gut microbial composition in patients with atrial fibrillation: effects of diet and drugs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 105 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01669-y	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 Yamashita Tomoya, Yoshida Naofumi, Emoto Takuo, Saito Yoshihiro, Hirata Ken-ichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Two Gut Microbiota-Derived Toxins Are Closely Associated with Cardiovascular Diseases: A Review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 297 ~ 297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins13050297	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, 吉田 尚史, 斎藤 克寛, 田畑 論子, 江本 拓央, 平田 健一	4. 巻 87
2. 論文標題 注目されている腸内細菌の話題	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 734-740
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 87
2. 論文標題 腸内細菌と動脈硬化との関連	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 550-556
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	4. 巻 63
2. 論文標題 腸内細菌叢ならびにその機能制御による動脈硬化予防	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病	6. 最初と最後の頁 382-385
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	4. 巻 126
2. 論文標題 腸内細菌叢と循環器疾患の関連	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 434-437
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 38
2. 論文標題 腸内細菌と心血管疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharma Medica	6. 最初と最後の頁 57-60
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 4
2. 論文標題 腸内細菌由来LPSと循環器疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 151-155
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 149
2. 論文標題 腸内細菌と循環器疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 1583-1587
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 KI, Kondo A.	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 J Atheroscler Thromb.	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 腸内細菌が全身を制御する? 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 林 友鴻, 山下智也, 平田健一	4. 巻 68
2. 論文標題 臓器連関 臨床編 腸管が心不全に及びず影響と病態はどのようなものですか?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 循環器ジャーナル	6. 最初と最後の頁 156-160
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 68
2. 論文標題 臓器連関 基礎編 腸管が心不全に及びず影響と病態はどのようなものですか?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 循環器ジャーナル	6. 最初と最後の頁 161-164
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	4. 巻 17
2. 論文標題 糖尿病と腸内細菌 動脈硬化 循環器疾患と腸内細菌の関係,	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病ケア	6. 最初と最後の頁 31-33
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 40
2. 論文標題 循環器疾患と腸内細菌叢	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PROGRESS IN MEDICINE	6. 最初と最後の頁 223-229
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 Kasahara Kazuyuki, Sasaki Naoto, Amin Hilman Zulkifli, Tanaka Toru, Horibe Sayo, Yamashita Tomoya, Hirata Ken-ichi, Rikitake Yoshiyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Depletion of Foxp3+ regulatory T cells augments CD4+ T cell immune responses in atherosclerosis-prone hypercholesterolemic mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e09981 ~ e09981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2022.e09981	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 Shinohara Ryohei, Nakashima Hitomi, Emoto Takuo, Yamashita Tomoya, Saito Yoshihiro, Yoshida Naofumi, Inoue Taishi, Yamanaka Katsuhiko, Okada Kenji, Hirata Ken-ichi	4. 巻 79
2. 論文標題 Gut Microbiota Influence the Development of Abdominal Aortic Aneurysm by Suppressing Macrophage Accumulation in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 2821 ~ 2829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19422	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 Saito Yoshihiro, Yamashita Tomoya, Yoshida Naofumi, Emoto Takuo, Takeda Shintaro, Tabata Tokiko, Shinohara Masakazu, Kishino Shigenobu, Sugiyama Yuta, Kitamura Nahoko, Yamamoto Hiroyuki, Takaya Tomofumi, Ogawa Jun, Hirata Ken-ichi	4. 巻 358
2. 論文標題 Structural differences in bacterial lipopolysaccharides determine atherosclerotic plaque progression by regulating the accumulation of neutrophils	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2022.08.009	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、平田 健一	4. 巻 66
2. 論文標題 今月の特集 マイクロバイオーム Microbiomeと心血管系疾患	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床検査	6. 最初と最後の頁 1346 ~ 1351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1542203170	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 31
2. 論文標題 腸内細菌と循環器疾患	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of JCS Cardiologists	6. 最初と最後の頁 63～70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/jjcsc.31.0_63	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29件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件)

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27回日本心臓リハビリテーション学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下智也
2. 発表標題 腸内細菌と動脈硬化性疾患
3. 学会等名 第11回日本脳血管・認知症学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下智也
2. 発表標題 循環器疾患と腸内細菌
3. 学会等名 第58回日本臨床生理学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下智也
2. 発表標題 腸内細菌叢と循環器疾患・代謝疾患との関連について
3. 学会等名 第42回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下智也, 平田健一
2. 発表標題 循環器疾患と腸内細菌
3. 学会等名 第118回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naofumi Yoshida, Yoshihiro Saito, Takuo Emoto, Tomoya Yamashita, Ken-ichi Hirata
2. 発表標題 Impact of gut microbial LPS on cardiovascular diseases
3. 学会等名 第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuo Emoto, Tomoya Yamashita, Shintaro Takeda, Yoshihiro Saito, Naofumi Yoshida, Ken-ichi Hirata
2. 発表標題 Metagenomic analysis of gut microbiota reveals its role in trimethylamine metabolism in heart failure
3. 学会等名 第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshihiro Saito, Tomoya Yamashita, Naofumi Yoshida, Takuo Emoto, Masakazu Shinohara, Ken-ichi Hirata
2. 発表標題 Structural differences in bacterial LPS lead to different immune responses and progression of atherosclerotic plaque lesions in mice
3. 学会等名 第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoya Yamashita, Ken-ichi Hirata
2. 発表標題 Microbiome and Coronary Artery Disease
3. 学会等名 第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下智也, 平田健一
2. 発表標題 腸内細菌に介入する動脈硬化予防
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下智也, 平田健一
2. 発表標題 心不全における腸内細菌の役割と新規治療標的としての重要性
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoya Yamashita, Tokiko Tabata, Takuo Emoto, Tomohiro Hayashi, Hikaru Watanabe, Tomoya Takahashi, Naofumi Yoshida, Yoshihiro Saito, Takuji Yamada, Ken-ichi Hirata.
2. 発表標題 Intestinal microbiota in heart failure
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naofumi Yoshida, Tomoya Yamashita, Tokiko Tabata, Yoshihiro Saito, Takuo Emoto, Tomohiro Hayashi, Masakazu Shinohara, Ken-ichi Hirata
2. 発表標題 Bacteroides Decrease Human Fecal Lipopolysaccharide Levels.
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tokiko Tabata, Tomoya Yamashita, Ken-ichi Hirata.
2. 発表標題 Gut microbiota and their related metabolites in heart failure as novel therapeutic targets.
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 斉藤 克寛、山下 智也、吉田 尚史、田畑 論子、江本 拓央、篠原 正和、平田 健一
2. 発表標題 動脈硬化を予防するBacteroides 2菌種のリポ多糖(LPS)に着目した抗炎症作用機序の解明
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

1. 発表者名 山下 智也
2. 発表標題 腸から動脈硬化を予防する
3. 学会等名 第21回動脈硬化教育フォーラム
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Tomoya Yamashita
2. 発表標題 Gut microbiome and atherosclerosis
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

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 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 山下智也, 平田健一
2. 発表標題 循環器疾患と腸内細菌
3. 学会等名 第9回日本認知症予防学会学術集会, (招待講演)
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 山下智也, 平田健一
2. 発表標題 腸内細菌叢と循環器疾患・代謝疾患との関連
3. 学会等名 第54回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤克寛, 山下智也, 吉田尚史, 江本拓央, 篠原正和, 平田健一
2. 発表標題 Structural Differences in Bacterial LPS Determine Atherosclerotic Plaque Progression in Mice
3. 学会等名 第51回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下 智也、平田 健一
2. 発表標題 動脈硬化における腸内細菌叢の役割
3. 学会等名 第63回日本脈管学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 篠原涼平、中島瞳、江本拓央、山下智也、平田健一
2. 発表標題 腸内細菌が大動脈瘤形成を制御する
3. 学会等名 第6回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 山下智也，平田健一（編集 内藤裕二）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 152
3. 書名 腸内微生物叢最前線	

1. 著者名 山下 智也，平田 健一（伊藤 浩，坂田泰史）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 858
3. 書名 臨床循環器学	

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	

1. 著者名 山下智也 (福田真嗣)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 147
3. 書名 もっとよくわかる! 腸内細菌叢	

1. 著者名 山下智也 (福田真嗣)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 194
3. 書名 もっとよくわかる! 腸内細菌叢	

1. 著者名 山下 智也, 江本 拓央, 斉藤 克寛, 吉田 尚史, 平田 健一	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 62
3. 書名 ICUとCCU	

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究紹介

<https://www.med.kobe-u.ac.jp/im1/doctor/activity/acti02.html>

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