

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：2019～2020

課題番号：19K17542

研究課題名（和文）腸内細菌叢が心臓の形態を制御する機構の解明と心不全治療への応用

研究課題名（英文）Insight into the Mechanism Regulating Myocardial Structure by Gut Microbiota and Therapeutic Application for Heart Failure

研究代表者

加茂 雄大（Kamo, Takehiro）

公益財団法人朝日生命成人病研究所・循環器科・部長

研究者番号：10722556

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、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、心不全マウスの腸内細菌叢への介入を行った。心不全マウスに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することを見出した。さらに、心不全でない正常対照マウスに4種類の抗生物質を経口摂取させると心重量が減少すること、およびマウスに1種類の抗生物質を経口摂取させるだけで心重量が減少することも発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって腸内細菌叢や腸内代謝物質と心臓形態との関連性が明らかになれば、心不全の病態研究にプレイクスルーがもたらされ、さらに腸内細菌叢や腸内代謝物質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内細菌叢や腸内代謝物質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 role of gut microbiota in the pathophysiology of heart failure. This research tests the hypothesis that manipulation of gut microbiota influences the structure of the heart. I have found that oral administration of antibiotic cocktail attenuated cardiac hypertrophy in mice with heart failure. Furthermore, I have discovered that oral treatment with either antibiotic cocktail or a single antibiotic agent caused a significant decrease in myocardial mass in control mice without heart failure.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心不全 腸内細菌 腸内代謝物質

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。ヒトの腸内には 40 兆個の細菌が共存し、腸内細菌叢の遺伝子総数はヒトの遺伝子数の少なくとも 100 倍以上であると推定されている。このように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。

私は、心不全患者の糞便から分離した細菌叢 DNA の 16S リボソーム RNA 遺伝子シーケンシングによって腸内細菌叢の構成を解析し、心不全患者では腸内細菌叢の構成異常があることを 2017 年に世界で初めて報告した。その後も、ドイツ・中国・ノルウェーからも同様の報告があり、私の研究結果を裏付けるものになっている。これらの知見から、腸内細菌叢の構成異常が心不全の病態に影響を及ぼしている可能性が高いと考えられる。

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

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。まず、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。さらに、マウスに 4 種類の抗生物質を経口摂取させた後に正常対照マウスから糞便移植を行った上で、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を行った。また、マウスに 1 種類の抗生物質を経口摂取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

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、および抗生物質を経口摂取させた後に正常対照マウスから糞便移植を行うと心肥大が軽減しないことを見出した。さらに、心不全でない正常対照マウスに 4 種類の抗生物質を経口摂取させると心筋細胞が縮小して心重量が減少すること、およびマウスに 1 種類の抗生物質を経口摂取させるだけで心重量が減少することも発見した。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。また、マウス糞便の代謝物質解析を行い、抗生物質を経口摂取させたマウスだけでなく心不全モデルマウスでも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臓の形態に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

本研究によって腸内細菌叢や腸内代謝物質と心臓形態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、さらに腸内細菌叢や腸内代謝物質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内細菌叢や腸内代謝物質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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takehiro Kamo
2. 発表標題 Gut Microbiota Manipulation Triggers Structural Changes in the Murine Heart
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takehiro Kamo
2. 発表標題 Manipulation of Gut Microbiota Influences Myocardial Mass in Mice
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takehiro Kamo
2. 発表標題 Gut Microbiota Modulate Myocardial Mass through the Remote Regulation of Gene Expression in the Murine Heart
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 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

〔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
---------	---------