

令和 5 年 5 月 14 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03676

研究課題名(和文)腸内細菌由来のメッセージ物質の機能解明と循環器疾患との関連解明研究

研究課題名(英文)Clarifying the function of gut microbial message molecules and their association with 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) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：腸内細菌由来のメッセージ物質LPSと外膜小胞(OMVs)に関して、両者の単離に成功し、実験を実施した。両者ともマウスに経口や経腸投与しても、ほとんど腸管から血液中への移行しないことが判明した。動脈硬化予防菌として同定したBacteroides菌のLPS活性を測定すると、大腸菌由来LPSに比較して約10分の1程度の活性であり非常に炎症惹起性が弱いことが示された。LPSの動脈硬化の増悪作用とその機序を、マウスにLPSを腹腔内投与して検証した。数日遅れて動脈硬化巣に好中球細胞外トラップ(NETs)が観察され、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を悪化させる機序が解明できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸内細菌が産生するメッセージ物質の生体への影響を検証することで、注目される腸内細菌叢と動脈硬化との関連性を調査した研究である。腸内細菌の外膜小胞がほとんど腸管から血液中に移行しないことが発見できた。炎症を増悪すると考えられているLPSの生体作用を検証し、弱毒型の証明や、遅延型の炎症増悪機序を示すことができたことは、今後の研究に活かして、腸内細菌を介する炎症に対する制御治療法の提案につながると考えている。

研究成果の概要(英文)：We succeeded in isolating LPS and OMVs, which are message substances derived from gut bacteria. Both of them hardly migrated from the gut tract to the blood when administered orally or enterally to mice. The LPS activity of Bacteroides, which was identified as an atherosclerosis-preventing bacterium, was measured to be about 1/10 of that of Escherichia coli-derived LPS, indicating that it is very weakly inflammatory. We investigated the aggravating effect of intraperitoneal LPS administration on atherosclerosis in mice and clarified its mechanism. Neutrophil extracellular traps (NETs) at several days after the LPS injection and following macrophage chemokine production were observed in mouse atherosclerotic lesions. These are novel mechanisms that LPS activates inflammation and atherosclerosis.

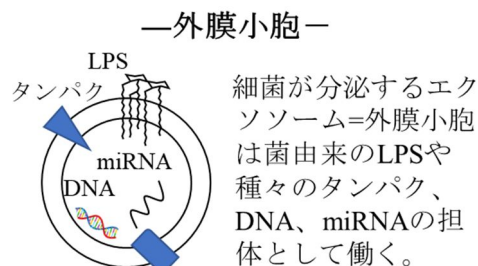
研究分野：循環器内科

キーワード：腸内細菌 メッセージ物質 動脈硬化 炎症 LPS 外膜小胞 好中球細胞外トラップ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

循環器疾患における多臓器連関が解明されつつある中で、研究代表者は多彩な生理機能を持つ『腸内細菌叢』を一つの臓器と捉え、循環器疾患との連関を模索してきた。一連の研究で、腸内細菌叢において *Bacteroides* の減少が、糖尿病や脂質異常症などとは独立した危険因子"残余リスク"となる事を報告した。この残余リスク低減を目指した腸内細菌叢への介入を実現するため、腸内細菌が遠隔臓器である心・血管にもたらす作用の基礎的、臨床的知見の蓄積が求められている。本研究では、腸内細菌が有する『LPS』に加えて、細菌が分泌する約 20 ~ 200nm の大きさの小胞で、細菌由来の種々のタンパクや核酸を表面や内部に含有し、腸内細菌と生体とを繋ぐ"message in a bottle"として機能する『外膜小胞』に着目する。



研究課題の核心をなす学術的「問い」; 腸内細菌由来の『リポポリサッカライド (lipopolysaccharide; LPS)』や菌の分泌分子『外膜小胞 (Outer membrane vehicle; OMV)』が遠隔臓器である心・血管にどのような作用を及ぼすのか?

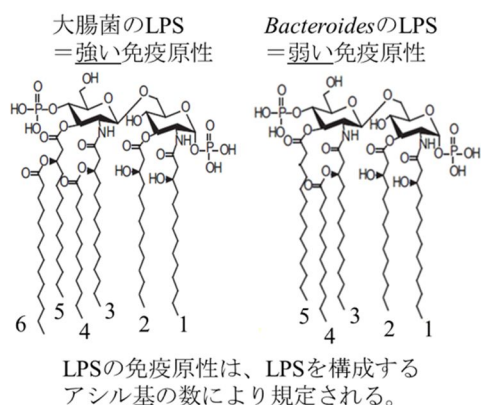
2. 研究の目的

本研究の目的は、腸内細菌由来の LPS や、LPS を含む種々のタンパクや microRNA(miRNA) などを含有する外膜小胞の機能と体内動態を明らかにし、循環器疾患との関連を解明する事である。これにより、腸内細菌が持つ生体作用を深く理解し、*Bacteroides* の減少に特徴づけられる腸内細菌叢の乱れと循環器疾患発症との因果関係を解明できる。

3. 研究の方法

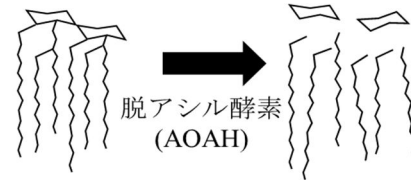
腸内細菌由来『LPS』の機能と体内動態を明らかにする

血中 LPS が高いほど将来の心血管イベント発症が増加する。この事は、LPS への介入により慢性炎症を抑制できれば、イベント発生を減少させられる事を示唆している。現在までに、LPS の構造は腸内細菌種によって異なり、その構造の差異が LPS の生理活性を決める事が分かっている。具体的には、循環器疾患患者で減少している *Bacteroides* の LPS (その構造の中でも、受容体に結合する Lipid A という部分) は 4 本ないし 5 本のアシル基から成り、大腸菌のようにアシル基が 6 本の LPS に比し、TLR4 の刺激能が著しく低いことが論文で報告されている。そこで、まずは市販されていない *Bacteroides* の LPS を単離して、細胞実験や動物実験に使用できる量を確保し、市販されている大腸菌 LPS との比較を行う。蛍光物質 Cy7 でラベルした LPS をマウス腸管内に投与し、生体イメージングシステムや組織染色により、腸管内 LPS の血管・組織への移行を検証する。これにより、腸内細菌由来 LPS の体内動態を解明する。



さらに、これまで詳細が不明であった LPS の生体での分解・不活化機序を解明し、LPS による炎症の抑制、治療に応用する。前述のように LPS の免疫原性にアシル基の数が重要で

あり、脱アシル化により免疫原性が減弱する事から、LPS 刺激により誘導されると報告されている LPS のアシル基を『脱アシル』する酵素 acyloxyacyl hydrolase (AOAH)が、LPS を不活化していると考えられ、この酵素の生体内での反応や役割を検証する。AOAH が LPS 刺激により発現が増加した事から、LPS の受容体である TLR4 の遺伝子欠損マウスを用いて AOAH 発現制御機構を解明する事で、LPS の分解・不活化における AOAH の寄与度も検証する。

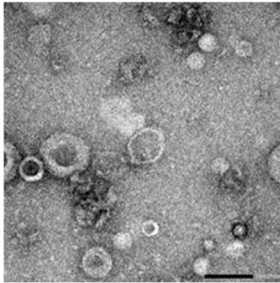


AOAHは、LPSのアシル基を『脱アシル』する酵素である。これによりLPSは分解・不活性化される。

腸内細菌由来『外膜小胞』の機能と体内動態を解明する

外膜小胞(Outer membrane vehicle)は、がん細胞を含む多くの細胞が分泌するエクソソームのように、腸内細菌が分泌し、菌由来の種々のタンパクや核酸を含んでおり、宿主の細胞にエンドサイトーシスにより取り込まれ、宿主であるヒトへ生体作用を発揮する”message in a bottle”として機能する。従って、腸内細菌が宿主に与える影響の機能の一部を担っている可能性がある。本研究では特に外膜小胞に含まれるタンパクと miRNA の全容と体内動態の解明を目指す。

*Bacteroides*由来
外膜小胞



まず *Bacteroides* と、対照として大腸菌から超遠心法により外膜小胞を得た後、透過電子顕微鏡を用いて観察し、外膜小胞の大きさの分布や内部構造の差異を明らかとする。外膜小胞には LPS も多量に含有される事から、外膜小胞同一質量に含まれる LPS 量も比較する。さらに、外膜小胞を電気泳動後、銀染色する事で、外膜小胞に含有されるタンパクの分子量を観察、比較する。さらに、外膜小胞により遠隔臓器に届けられる miRNA が、細胞の遺伝子発現に影響を及ぼし細胞機能の修飾に関わっている可能性もあり、外膜小胞に含まれる miRNA をシーケンスにより同定する。

次に、外膜小胞の生体での時空間挙動を解明するため、抽出した外膜小胞を Cy7 でラベル後に、マウス腸管内に 100μg 投与し、生体イメージングシステムや組織染色により腸管内の外膜小胞がどの臓器(肝臓、脾臓、腎臓、動脈硬化巣、心臓など)にどの程度移行するのかを明らかとする。

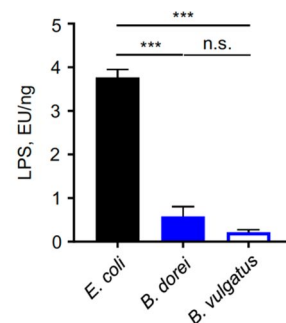
LPS や外膜小胞が心・血管に与える影響を明らかにする

最後に、動脈硬化モデルマウス(*Apoe*^{-/-}マウス)を用いて、腸管に存在する腸内細菌由来 LPS や外膜小胞が、心臓や血管というかなり離れた臓器に起こる疾患の病態に与える影響を検証する。また *Bacteroides* と大腸菌の LPS や外膜小胞が、動脈硬化に与える影響に差があれば、得た知見を基に key message molecule の同定や作用機序に関する詳細な検証を行う。

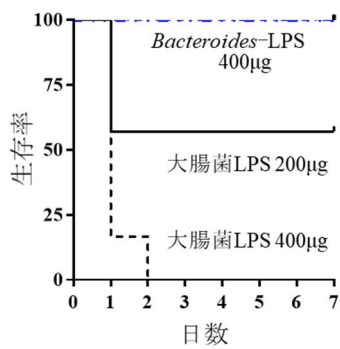
4. 研究成果

腸内細菌由来『LPS』の機能と体内動態

Bacteroides の LPS を高純度での単離に成功した(京都大学大学院農学研究科との共同研究)。右図の様に、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。



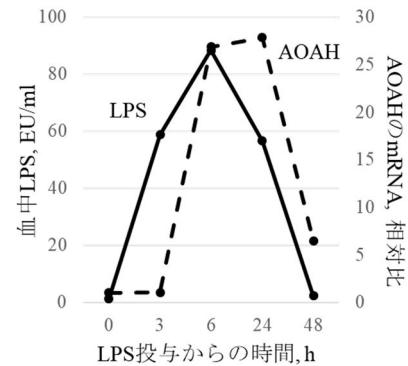
マウスマクロファージのセルライン RAW264.7 を、LPS で刺激した際に産生される TNF- α 、IL-6 を定量すると、優位に *Bacteroides*-LPS 刺激の方が、産生が少ない結果であった。



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(左図)。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。

次に、腸管内 LPS がどのように、どの程度血中移行するかを検証した。蛍光物質 Cy7 でラベルした LPS をマウス腸管内に投与し、生体イメージングで確認したが、臓器では蛍光が検知できなかった。次に、経口投与で大量(腹腔内投与のマウス致死量の 2 倍量)の LPS を投与した後に、経時的に血液中、糞便中の LPS 活性を測定した。血液中の LPS は、全く上昇せず、糞便中 LPS は 3 時間程度で全て排出されることもわかった。しかし、投与した LPS 活性と糞便中に排出される LPS の総量を比較すると、活性が激減していることがわかり、何らかの不活化機構の存在が示唆された。マウスの餌を高脂肪食に変更した際にだけ、経口投与した LPS が血中に移行し、血中濃度が 2 倍以下程度まで上昇することがわかった。これまでの報告も加味すると、脂肪成分がカイロミクロン経路で腸管から吸収される際に、LPS も同時に吸収されていると考えられた。

次に、LPS の不活化機構について調査した。マウスに LPS を腹腔内投与後、血中 LPS 値の上昇と同時に、LPS のアシル基を『脱アシル』する酵素 acyloxyacyl hydrolase (AOAH) の発現が血球細胞で増加することがわかった。しかし、in vitro にて、AOAH の酵素を LPS に作用させても、LPS 活性は変化せず、このシステムの生体内での LPS 不活化に与える影響は、不明であった。

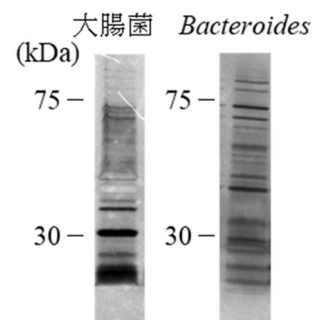


マウスにLPSを投与すると、血中LPS値の上昇と共に、血球細胞におけるAOAHの発現が増加した。

腸内細菌由来『外膜小胞(OMV)』の機能と体内動態

まず *Bacteroides* と、対照として大腸菌から超遠心法により OMV を得た後、透過電子顕微鏡を用いて観察し、OMV が単離できることを示した。OMV の大きさの分布や内部構造の差異では、両者の判別は不可能であった。

Bacteroides 由来と大腸菌由来の OMV には ~75kDa のタンパクを多く含む事や両者が含有するタンパクが異なる事が分かっているが、菌種間の OMV の含有物質の差異を解析して確認した。右図のように、菌によって種々の異なるタンパクを含んでいることがわかった。次に、OMV に含有する LPS の活性の定量を行ったが、大腸菌と *Bacteroides* 由来の元々の LPS 活性の差異と同様の差が認められた。

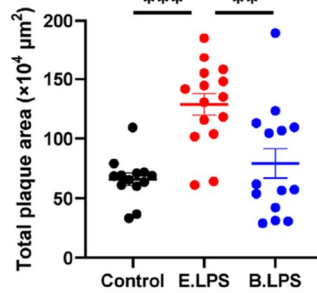
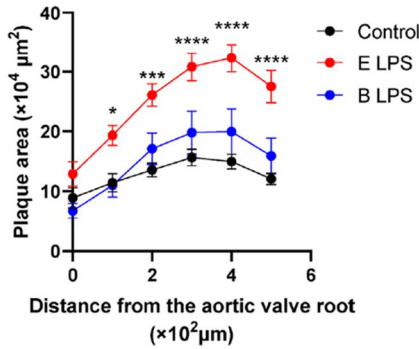
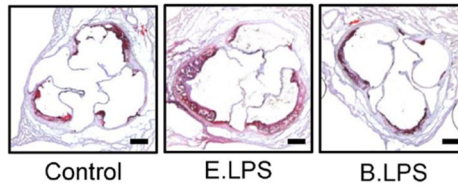
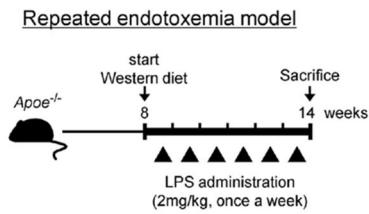


外膜小胞から抽出したタンパクの銀染色の結果

次に、腸管内 OMV がどのように、どの程度、腸管から血中移行するかを検証した。蛍光物質 Cy7 でラベルした OMV をマウス経口もしくは腸管内に投与し、生体イメージングで確認したが、臓器では蛍光が検知できなかった。以上より、腸管内で腸内細菌から産生される OMV は、宿主の血液に移行して作用する可能性は低いと判断した。

LPS が心・血管に与える影響

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

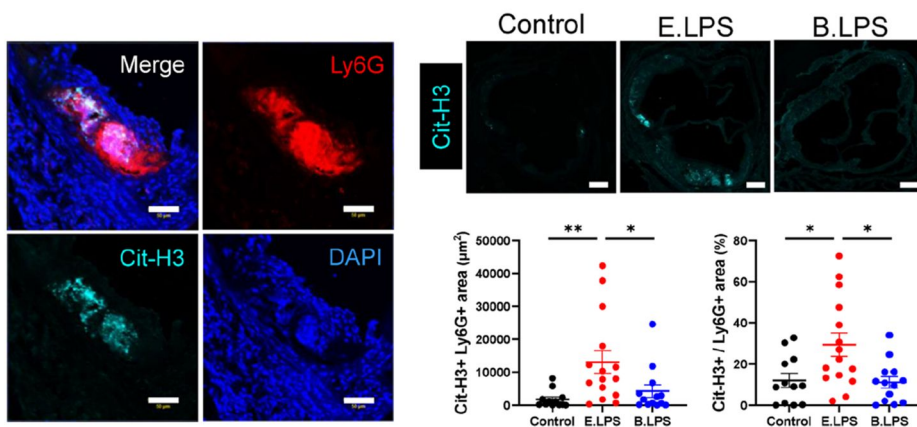


機序を探索した。大腸菌-LPS(E LPS)を週1回投与することで、コントロールと比較して、動脈硬化形成を増悪させた。

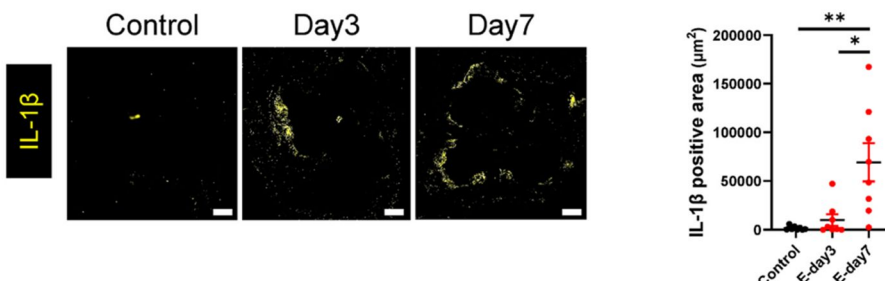
しかし、*Bacteroides*-LPS(B LPS)では、同質量の投与では、ほとんど動脈硬化を増悪させなかった。

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 日後の方が強くであり、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。

以上、腸内細菌由来のメッセージ物質である LPS と OMV に関しての基礎的な実験を実施し、生体内移行や炎症への関与などの生体作用を明らかにできた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 4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, Yamashita Tomoya, Osone Tatsunori, Hosooka Tetsuya, Shinohara Masakazu, Kitahama Seiichi, Sasaki Kengo, Sasaki Daisuke, Emoto Takuo, Saito Yoshihiro, Ozawa Genki, Hirota Yushi, Kitaura Yasuyuki, Shimomura Yoshiharu, Kajimura Shingo, Inagaki Takeshi, Ogawa Wataru, 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamashita T, Yoshida N, Emoto T, Saito Y, Hirata K	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 Toxin	6. 最初と最後の頁 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 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 吉田 尚史, 山下 智也, 平田 健一	4. 巻 4
2. 論文標題 9. 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, 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 今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 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 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 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 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 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 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12件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0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, 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 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 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 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 4. 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 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 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

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

〔図書〕 計4件

1. 著者名 心疾患と腸内微生物叢	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 848
3. 書名 臨床循環器学	

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	

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	

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究活動 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
研究分担者	吉田 尚史 (Yoshida Naofumi) (00846321)	神戸大学・医学研究科・医学研究員 (14501)	

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