

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：82654

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08068

研究課題名（和文）腸内生態系が心筋に及ぼす影響の解明と心不全治療開発への展開

研究課題名（英文）Exploring the Influence of Gut Ecosystem on Myocardial Structure and Its Implications for Advancing Heart Failure Treatment

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、腸内生態系の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、腸内細菌叢が心筋の構造に影響を及ぼしている可能性を検証した。まず、マウスに抗生物質を経口摂取させると、糞便の代謝物質プロファイルおよび心臓の遺伝子発現プロファイルに大きな変化が生じて、心重量が減少することが明らかになった。また、心不全モデルマウスに抗生物質を経口摂取させると心肥大が軽減することを見出した。さらに、異なる食餌条件下で同様の実験を行ったところ、抗生物質の経口投与によって心筋構造に生じる変化が食餌内容によって異なることを発見した。

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生態系と心筋構造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、さらに腸内生態系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）：This research aims to explore the link between the heart and the gut, elucidating the functional role of the gut ecosystem in the pathophysiology of heart failure. The study tested the hypothesis that manipulating the gut microbiota influences myocardial structure. Oral antibiotic administration significantly reduced myocardial mass in mice, accompanied by changes in fecal metabolite profiles and myocardial gene expression profiles. Moreover, oral antibiotic treatment attenuated cardiac hypertrophy in mice with heart failure. Additionally, changes in myocardial structure resulting from oral antibiotic treatment were found to be dependent on dietary content.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心筋 腸内細菌 腸内代謝物質

様式 C - 19、F - 19 - 1 (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、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・脳神経疾患・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、腸内細菌叢の機能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。しかし、腸および腸内生態系における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。

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、世界各国から同様の報告があり、私の研究結果を裏付けるものになっている。ヨーロッパで行われた大規模メタゲノム解析 MetaCardis では、虚血性心疾患の患者を急性冠症候群・慢性虚血性心疾患・心不全を伴う虚血性心疾患の 3 群に分けると、腸内細菌叢の構成がそれぞれの群ごとに異なることが示された。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。

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、腸内生態系の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、腸内細菌叢が心筋の構造に影響を及ぼしている可能性を検証するために、マウスに抗生物質を経口摂取させて、心筋構造、心臓の遺伝子発現プロファイル、および糞便の代謝物質プロファイルがどのように変化するか解析した。

さらに、腸内細菌叢が食事との相互作用を介して心筋の構造に影響を及ぼしている可能性を検証するために、異なる食餌条件下でマウスに抗生物質を経口摂取させて、心筋構造がどのように変化するか解析した。

3. 研究の方法

まず、C57BL/6J マウスに 4 種類の抗生物質を経口摂取させて、心筋構造の評価を行った。さらに、C57BL/6J マウスに 1 種類の抗生物質を経口摂取させて、心筋構造の評価、心臓の遺伝子発現解析、および糞便の代謝物質解析を行った。また、C57BL/6J マウスに抗生物質を経口摂取させた上で、高用量イソプロテノールの皮下投与を行い心不全を誘発して、心筋構造の評価を行った。

さらに、高発酵性食物繊維を多く含む精製飼料を与えた C57BL/6J マウスおよび低発酵性食物繊維を多く含む精製飼料を与えた C57BL/6J マウスに抗生物質を経口摂取させて、心筋構造の評価を行った。

4. 研究成果

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、心筋細胞が縮小して心重量が減少することを発見した。さらに、マウスに 1 種類の抗生物質を経口摂取させるだけで、糞便の代謝物質プロファイルおよび心臓の遺伝子発現プロファイルに大きな変化が生じて、心重量が減少することが明らかになった。また、心不全モデルマウスに抗生物質を経口摂取させると、心肥大が軽減して死亡率が低下することを見出した。

さらに、異なる食餌条件下で同様の実験を行ったところ、抗生物質の経口投与によって心筋構造に生じる変化が食餌内容によって異なることを発見した。高発酵性食物繊維を多く含む精製飼料を与えたマウスでは、低発酵性食物繊維を多く含む精製飼料を与えたマウスと比較して、抗生物質の経口投与によって生じる心重量の減少が大きいことが示された。これらの結果から、腸内細菌叢が食事との相互作用を介して心筋の構造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生態系と心筋構造との関連性が明らかになれば、心不全の病態研究にブレークスルーがもたらされ、さらに腸内生態系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 0件）

1. 発表者名 Takehiro Kamo
2. 発表標題 Dietary Fiber Composition Influences Myocardial Mass through the Interactions with Gut Microbiota in Mice
3. 学会等名 第88回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Takehiro Kamo
2. 発表標題 Gut Microbiota Modulate Myocardial Mass through the Interactions with Diet in Mice
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takehiro Kamo
2. 発表標題 Interactions between gut microbiota and diet modulate myocardial mass in mice
3. 学会等名 第26回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
4. 発表年 2022年

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

〔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
---------	---------