

3. 腸内細菌と心血管疾患

神戸大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学分野

平田 健一 山下 智也

Key words : 腸内細菌, TMAO, 冠動脈疾患, 心不全

はじめに

近年腸内細菌の網羅的な解析が実現可能となり、腸内細菌叢の研究が飛躍的に進んだ。人の腸管内には多種多様な腸内細菌が存在し、宿主である人と複雑な微生物生態系である超生命体 (Superorganism) を形成し、宿主の代謝や免疫機能を調節することで生体の恒常性維持に重要な役割を担っている。さらに、腸内細菌が肥満・糖尿病などの代謝性疾患や炎症性腸疾患など様々な疾患の病態に関与していることが明らかとなっている。私たちは、腸管における免疫寛容を誘導することで動脈硬化が予防できることを示し、その後、腸内細菌と循環器疾患との関連性についての研究を展開し、冠動脈疾患や心不全、心房細動、大動脈瘤などの循環器疾患に特徴的な腸内細菌叢を明らかにしてきた。さらに、他の研究室からも高安静脈炎や肺高血圧症など難病との関連性について興味深い報告がなされている。本稿では、腸内細菌と心血管疾患についての研究を紹介し、今後の臨床応用への展望について概説する。

1. 腸内細菌と心血管疾患

超高齢社会の日本では、動脈硬化性疾患、弁膜症、心房細動、そして慢性心不全が増加して

略歴は 129 頁に記載

おり、日本人の健康寿命に大きな影響を与えている。動脈硬化症は喫煙や糖尿病、高血圧症、脂質異常症などの古典的な危険因子にその他の危険因子である残余リスクが加わって、急性心筋梗塞や脳卒中などの心血管イベントの発生につながる。この残余リスクの一つとして腸内細菌が考えられる。腸内細菌については特定の疾患を持つ患者と健常者との間の相違について比較検討されてきたが、比較対象となる健康な日本人の腸内細菌叢の解析が重要であり、年齢とBMIで層別化された健康な日本人の平均的な腸内細菌叢の特徴が明らかとなりつつある¹⁾。

2. 腸内細菌と循環器疾患との関連

1) 腸内細菌と生活習慣病

糖尿病患者の腸内細菌叢を調査した研究では、非糖尿病患者と比較してクロストリジウム属菌やアッカーマンシア粘液分解菌が減少するという報告がある。クロストリジウム属菌は短鎖脂肪酸の一つである酪酸を産生し、免疫や代謝を介して宿主に影響を与える。肥満患者の腸内細菌叢ではバクテロイデスが減少し、瘦(やせ)で増加することが知られているが、その理由には十分には解明されていない。褐色脂肪組織は分岐鎖アミノ酸を含む栄養素を利用して熱産生する臓器であり熱産生によるエネルギー消費の増大から肥満に対して抑制的に働く。バクテロイデスは褐色脂肪細胞に作用し、分岐鎖アミノ酸代

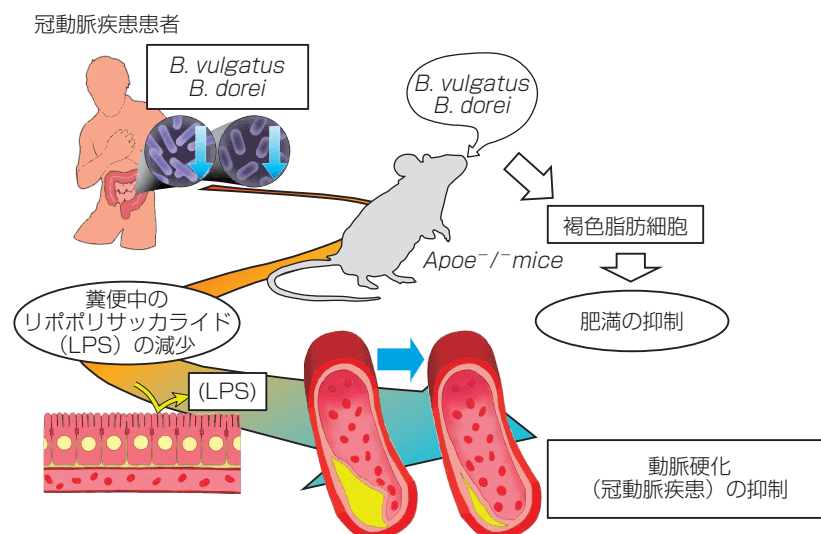


図 1. 腸内細菌の *Bacteroides vulgatus* と *Bacteroides dorei* は冠動脈疾患患者で減少しており、この 2 種の菌をマウスに投与することで動脈硬化を抑制した。また、肥満マウスでは褐色脂肪組織の分岐鎖アミノ酸代謝に影響し、肥満を抑制した。

謝を亢進することで肥満を抑制することが明らかとなった²⁾。

2) 腸内細菌と動脈硬化性疾患

冠動脈疾患患者の腸内細菌叢の特徴は、Lactobacillales 目の増加と Bacteroidetes 門の減少によって特徴付けられ、冠動脈疾患の発症予測に利用できる可能性がある³⁾。さらに、冠動脈疾患患者の腸内細菌叢ではバクテロイデスの *Bacteroides vulgatus* と *Bacteroides dorei* の 2 つの菌種が有意に減少しており、この 2 種類のバクテロイデスを動脈硬化モデルマウスに経口投与すると抗炎症作用を介して動脈硬化病変が抑制された⁴⁾ (図 1)。他からの報告でも同様に冠動脈疾患患者でバクテロイデス菌が減少していることが報告され、今後 *Bacteroides vulgatus* と *Bacteroides dorei* の菌株が動脈硬化性疾患に対する微生物製剤として開発されることが期待できる。

3) 腸内細菌と大動脈瘤

大動脈瘤はその拡大により破裂すると命にかかわる重大な疾患であり、腸内細菌叢は宿主の

免疫機能に影響を与え、腹部大動脈瘤のモデル動物において大動脈瘤の拡大進展に関与していた⁵⁾。さらに、腹部大動脈瘤患者の腸内細菌叢では口腔内常在菌が増加しており、これらの変化が大動脈瘤の発症や瘤径拡大に関与している可能性がある。

4) 腸内細菌と心不全

近年、慢性心不全患者の腸内細菌メタゲノム解析の結果で、*Faecalibacterium prausnitzii* の減少と *Ruminococcus gnavus* の増加が示されるなど、心不全と腸内細菌との関係についての報告が見られる。私たちも、心不全における腸内細菌の意義を明らかにする目的で、心不全患者の心不全非代償期（増悪期）と代償期（安定期）における腸内細菌叢のメタゲノム解析とその代謝物を実施した。その結果、心不全患者ではプロテオバクテリア (Proteobacteria) 門菌が増加しており、それはビフィドバクテリウム (*Bifidobacterium*) 属菌の増加を反映していた⁶⁾。さらに、心不全患者ではアミノ酸代謝遺伝子に差異が認

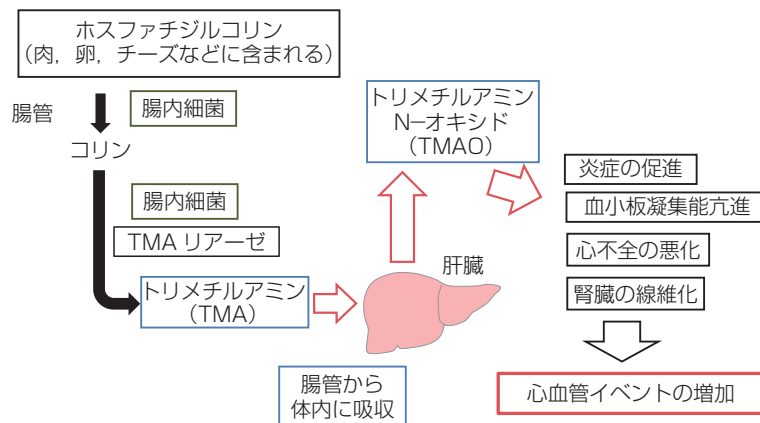


図2. 腸内細菌由来の代謝産物は心血管疾患の病態に関与している

ホスファチジルコリンは腸内細菌によってトリメチルアミン (TMA) に代謝され、体内に吸収されると肝臓で酸化を受け、トリメチルアミンN-オキシド (TMAO) が産生される。TMAOは、血小板凝集の亢進、心不全の悪化、腎機能の悪化などを引き起こし、心血管イベントを増加させると考えられている。

められ、それに関連するような血液メタボローム解析結果も得られた。また、循環器疾患との関連が注目されているトリメチルアミンN-オキシド (trimethylamine N-oxide : TMAO) が心不全患者の予後に影響しているとの報告が見られる。動脈硬化性疾患と比較して、心不全患者における腸内細菌の解析結果は研究によってかなり異なり、さらなる検討が必要であるが、腸内細菌自体やTMAOを含めた腸内細菌代謝物を標的にした心不全の治療法の開発が期待される。

5) 腸内細菌と心房細動

心房細動は超高齢社会となった日本で増加している。心房細動患者において腸内細菌叢解析研究が行われ、*Enterobacteria*や*Enterococcus*などの菌が増加しているとの報告が散見され慢性炎症との関連性も示唆されている。一方、我々の日本人の解析では、*Enterococcus*が心房細動患者で少ないとの結果であり、既存の報告と乖離した結果となり、さらなる解析が必要である⁷⁾。

6) 腸内細菌と高安動脈炎、肺高血圧症

難治性血管病である高安動脈炎患者において健常者と比較して口内常在菌の*Campylobacter*

*gracilis*が有意に増加していることが報告された⁸⁾。この理由として高安動脈炎患者において、抗血小板剤の副作用予防で使用されるプロトンポンプ阻害薬 (PPI) を内服していることが可能性として考えられ、陽性者は陰性者に比べて動脈瘤形成や増悪関連イベントの発生率が有意に高い。この結果はある種の薬剤が腸内細菌叢の構成に影響し、病態に関与していることを示したものである。

また、肺高血圧症の病態形成で転写因子アリルヒドロカーボン受容体 (AHR) が重要であり、肺高血圧症患者でも口内常在菌の腸内移行による腸内細菌層の変容とAHRの活性化との関連性が示唆されている⁹⁾。

3. TMAOと心血管疾患

臨床研究で、腸内細菌関連代謝物であるTMAOの血中濃度が高いほど、心血管イベントが多いことが報告された (図2)。心不全でもTMAOが予後予測に有用だとの報告がある。経口摂取する卵、牛肉、チーズ由来のPCやカルニチンは、消化管内でコリンに代謝され、さらに腸内細菌

の酵素TMAリアーゼによりトリメチルアミン (trimethylamine : TMA) に代謝される。TMAは腸管から吸収され、宿主の肝臓の酵素によって代謝されてTMAOとなる。TMAOは、血小板凝集能や慢性炎症を亢進させ、他にも心不全の病態や腎機能を悪化させることなどにより、心血管イベントの増加につながると考えられる¹⁰⁾ (図2)。

心不全とTMAOと心不全との関連性についても研究されている。慢性心不全患者では健常者と比較して血中TMAO濃度が有意に高値であり、TMAO濃度が高値であるほど全死亡原因による死亡率が高かった。さらに、血中TMAO濃度高値は、既知の心不全バイオマーカーである脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) とは独立した予後不良因子であった。これらの結果からTMAの産生に関わる腸内細菌酵素TMAリアーゼを抑制する薬物の開発研究が進められている。

おわりに

腸内細菌叢と心血管疾患の関連を調査する研究が進められており、各種病態における腸内細菌叢の重要性が明らかとなりつつある。将来は、腸内細菌叢に介入することで循環器疾患の発症予防、重症化予防が可能となり、健康寿命の延伸につながるものと期待される。

文 献

- 1) Yoshida N, et al : Average gut flora in healthy Japanese subjects stratified by age and body mass index. *Biosco Microbiota Food Health* 41 : 45-53, 2022.
- 2) Yoshida N, et al : *Bacteroides* supp. promotes branched-chain amino acid catabolism in brown fat and inhibits obesity. *iScience* 24 : 103342, 2021 doi : 10.1016/j.isci.
- 3) Emoto T, et al : Analysis of gut microbiota in coronary artery disease patients : A possible link between gut microbiota and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 23 : 908-921, 2016.
- 4) Yoshida N, et al : *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis. *Circulation* 138 : 2486-2498, 2018.
- 5) Shinohara R, et al : Gut microbiota influence the development of aortic aneurysm by suppressing macrophage accumulation in mice. *Hypertension* 79 : 2821-2829, 2022.
- 6) Hayashi T. et al : Gut microbiome and plasma microbiome-related metabolites in patients with decompensated and compensated heart failure. *Circ J* 83 : 182-192, 2018.
- 7) Tabata T, et al : Gut microbial composition in patients with atrial fibrillation : Effects of diet and drugs. *Heart Vessels* 36 : 105-114, 2021.
- 8) Manabe Y, et al : Gut dysbiosis is associated with aortic aneurysm formation and progression in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther* 25:46, 2023 doi: 10.1186/s13075-023-03031-9.
- 9) Masaki T, et al : Aryl hydrocarbon receptor is essential for the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A.* e2023899118, 2021 doi: 10.1073/pnas.2023899118.
- 10) Wang Z, et al : Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell* 163 : 1585-1595, 2015.