

腸内細菌叢と循環器疾患 —動脈硬化性疾患を予防する腸内常在細菌—

山下 智也

神戸大学大学院医学研究科 内科学講座：神戸市中央区楠町7-5-1（〒650-0017）

循環器疾患の現状と問題点

「心臓病」は、日本人の死亡原因の第2位です（第1位は「がん」です）¹⁾。日本は超高齢社会となり、心臓病としては加齢・老化が大きく関係する動脈硬化性疾患・弁膜症・心房細動、そしてそれらが原因となって起こる慢性心不全が増加しています。

動脈硬化は、喫煙と糖尿病・高血圧症・脂質異常症などの生活習慣病が危険因子となって形成され、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ります。しかし再発予防のために、これらの危険因子をコントロールしても、心血管イベントを期待するほど効率的には予防できないことがわかっています。まだ解明されていない危険因子は『残余リスク』と呼ばれ、その治療によって心血管イベントを予防できるのではないかと考えのもとに研究されています。腸内細菌は、動脈硬化や心血管イベントの発生に関係する残余リスクの一つ、または反対に予防因子ではないかと考えられるような研究成果が発表されています。

生活習慣病と腸内細菌との関係

糖尿病患者の腸内細菌叢を調査した研究では、非糖尿病患者に比較してクロストリジウム (*Clostridium*) 属菌やアッカーマンシア粘液分解菌 (*Akkermansia muciniphila*) が減少するという報告が複数あります。クロストリジウム属菌は、短鎖脂肪酸の一つである酪酸の産生に関わり、免疫や代謝を介して宿主に影響を及ぼすことが知られています²⁾。アッカーマン

シア菌は、その経口投与で糖尿病マウスの糖代謝異常が改善したり、動脈硬化も抑制することが報告されており、生活習慣病予防菌として注目されています³⁾。アッカーマンシア菌を肥満／糖代謝異常の患者に経口で投与する臨床試験の結果がベルギーから報告され、病態の改善効果が報告されました⁴⁾。

心血管イベントを増加させる腸内細菌代謝物

卵・乳製品・エビなどに含まれるコリンや、赤身の肉に多く含まれるカルニチンは、消化管内で腸内細菌の酵素によりトリメチルアミン (TMA: Trimethylamine) に代謝されます。トリメチルアミンは腸管から吸収され、ヒトの肝臓の酵素によって代謝されてトリメチルアミン N オキシド (TMAO: Trimethylamine N-oxide) となります。このトリメチルアミン N オキシドの血中濃度が高いと、心血管イベントの発生が多いことが示されています⁵⁾。即ち腸内細菌が代謝物の産生を介して動脈硬化悪化につながり、心血管イベントの発症に関与していることが示されました。そして、トリメチルアミン産生に関わる腸内細菌酵素を阻害する動脈硬化予防薬が開発されようとしています⁶⁾。

炎症を増悪させる細菌成分

グラム陰性菌の菌体毒素であるリポ多糖 (LPS: Lipopolysaccharide) は、Toll 様受容体 (TLR: Toll-like receptor) を介して免疫細胞を活性化することにより生体内で非常に強い炎症を起こし、敗血症など

の感染症の増悪に関わると考えられています。グラム陰性菌は、感染症の原因になることが多く、悪いイメージが先行しますが、その毒素リポ多糖にも菌によって炎症惹起性の強弱があるようです。さらに、リポ多糖は腸管から血中への移行などの生体内動態が完全には明らかにされておらず、まだ謎が多いのが現状です。

バクテロイデス (*Bacteroides*) 属菌

バクテロイデス属菌は肥満の人で減少する菌と報告されましたが、日本や中国からの報告でも、冠動脈疾患患者で減少していることがわかりました^{7,8)}。最近、日本人のデータで認知症患者でも減少していると報告されており、注目されています。冠動脈疾患を発症していない人でバクテロイデス菌が多いという事実に加え動脈硬化を予防する菌であるという動物実験の結果⁹⁾も出ており、動脈硬化を予防する腸内細菌製剤としての可能性を検証しています。

今後の展望

腸内細菌叢と様々な疾患発症との関係が報告されており、疾患の新しい治療標的になる可能性があります。ヒトは各人で異なる腸内細菌叢を持っているため、遺伝子と同じく個人の「体質」を決める一要素である可能性があります。したがって治療を行う際にも「個別化医療」となる可能性が高いと考えられます。個人で、健康診断の一項目として腸内細菌叢を検査して、その結果に応じて追加検査が必要になったり、疾患予防に対するアドバイスが変わってくるような時代がやってくるかもしれません。

参考文献

- 1) 厚生労働省サイト「平成30年(2018)人口動態統計月報年計(概数)の概況「主な死因の死亡数・死亡率(人口10万対)、都道府県(特別区-指定都市再掲)別」」(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai18/dL/h10.pdf>)
- 2) Atarashi K, et al. Induction of Colonic Regulatory T cells by Indigenous Clostridium species. *Science*. 2011; **331**(6015): 337-341.
- 3) Plovier H, et al. A Purified Membrane Protein from Akkermansia Muciniphila or the Pasteurized Bacterium Improves Metabolism in Obese and Diabetic Mice. *Nat Med*. 2017; **23**(1): 107-113.
- 4) Depommier C, et al. Supplementation with Akkermansia Muciniphila in Overweight and Obese Human Volunteers: A Proof-of-concept Exploratory Study. *Nat Med*. 2019; **25**(7): 1096-1103.
- 5) Wang Z, et al. Gut Flora Metabolism of Phosphatidylcholine Promotes Cardiovascular Disease. *Nature*. 2011; **472**(7341): 57-63.
- 6) Wang Z, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell*. 2015; **163**(7): 1585-1595.
- 7) Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The Gut Microbiome in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Nat Commun*. 2017; **8**(1): 845.
- 8) 山下智也. 腸から動脈硬化を予防する一腸内細菌叢と動脈硬化性疾患との関わり一. *日本医科大学医学会雑誌*. 2017; **13**(4): 205-209.
- 9) Yoshida N, et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation*. 2018; **138**(22): 2486-2498.