

# 腸内細菌叢と循環器疾患

山下智也

神戸大学医学部附属病院 循環器内科

## 略歴：

1968年 兵庫県生まれ。1993年 神戸大学医学部医学科卒業、2000年 神戸大学大学院医学系研究科修了。2003年 カリフォルニア大学サンディエゴ校（UCSD）留学。2006年 神戸大学医学部附属病院循環器内科 助教、2012年 講師、2014年 准教授。総合内科専門医、循環器専門医。

主な研究テーマ：動脈硬化、循環器疾患、腸内細菌。

受賞歴：2011年 Daniel Steinberg New Investigator Award in Atherosclerosis（アメリカ心臓協会）、2016年 五島雄一郎賞（日本動脈硬化学会）。

## 要約：

近年の臨床・基礎研究により腸内常在細菌がヒトの健康維持と疾患の発症に関連することが示された。腸内細菌は生体恒常性維持に関与し、特に代謝機能と免疫機能に大きな影響を与えていることがわかってきた。そして、腸内細菌を様々な疾患の治療標的として利用しようとする研究が世界中で進められている。

循環器領域でも、腸内細菌との関係を調査した研究がなされ、コリンの腸内細菌関連代謝物であるトリメチルアミン N オキシド（TMAO）の血中濃度が高い人は、心血管イベントの発生が多いことが報告された<sup>1,2)</sup>。さらに、心不全でも TMAO が上昇して予後予測マーカーになりうること<sup>3)</sup>が示されており、この TMAO が循環器疾患の治療標的として注目されている。しかし、多様な腸内細菌の生体作用を、その代謝物の一つ TMAO だけで説明することは不可能であり、我々は循環器疾患と腸内細菌叢との関連を調査している。

臨床研究にて、生活習慣病患者や正常者に比較して冠動脈疾患発症患者では、ラクトバシルス目菌の増加ならびにバクテロイデス門菌の減少が認められることが判明した<sup>4)</sup>。その中で、冠動脈疾患患者で有意に減少している *Bacteroides vulgatus* と *Bacteroides dorei* という 2 菌種を見出した。このバクテロイデス 2 菌種を動脈硬化モデルマウスに経口投与すると、血中・糞便中のグラム陰性桿菌の毒素リポポリサッカライド（LPS）の活性が低下し、抗炎症作用を示すとともに動脈硬化が抑制できた<sup>5)</sup>。ヒトでも、この 2 菌種の存在比率が高いヒトは、糞便中 LPS 活性が低いことがわかった。本バクテロイデス 2 菌種に注目した腸内細菌への介入治療法を探索しており、紹介したい<sup>6,7)</sup>。

また、心不全に関しても腸内細菌と代謝物に注目した研究を行い報告した<sup>8)</sup>。既報の通り、心不全で血中 TMAO 濃度は上昇していたが、心不全の病態を表すバイオマーカー BNP とは異なる動態を示した。腸内細菌の持つ TMAO の前駆物質を合成する酵素 trimethylamine (TMA) lyase 遺伝子量との関連を解析したので、紹介する<sup>9)</sup>。

本講演にて、腸内マイクロバイオーーム制御による循環器疾患の新たな治療法の開発について概説し、将来の展望をお話して議論できればと考えている。

## 参考文献

1. Wang Z, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011; 472: 57-63.
2. Tang WH, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1575-1584.
3. Tang WH, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1908-1914.
4. 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*. 2016; 23: 908-21.
5. Yoshida N, et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis. *Circulation*. 2018; 138: 2486-98.
6. Yoshida N, et al. Effect of Resistant Starch on the Gut Microbiota and Its Metabolites in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2019; 26: 705-19.
7. Yoshida N, et al. A possible beneficial effect of *Bacteroides* on faecal lipopolysaccharide activity and cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020; 10: 13009.
8. Hayashi T, et al. Gut microbiome and plasma microbiome-related metabolites in patients with decompensated and compensated heart failure. *Circ J*. 2018; 83: 182-92.
9. Emoto T, et al. Metagenomic analysis of gut microbiota reveals its role in trimethylamine metabolism in heart failure. *Int J Cardiol*. 2021; 338: 138-42.

# Gut Microbiota and Cardiovascular Diseases

Tomoya Yamashita

Kobe University Hospital, Cardiovascular Medicine, Japan

## Curriculum vitae:

Born in Hyogo in 1968. Graduated from Kobe University School of Medicine in 1993. Completed PhD Course at Kobe University Graduate School of Medicine in 2000. Study abroad in University of California San Diego from 2003 to 2006. Assistant Professor in Kobe University Hospital in 2006. Associate Professor in 2014.

Main Research Theme; atherosclerosis, cardiovascular diseases, gut microbiota. Award; 2011 Daniel Steinberg New Investigator Award in Atherosclerosis (American Heart Association), 2016 Yuichiro Goto Award (Japan Atherosclerosis Society).

## Abstract :

Basic and clinical evidence has revealed the critical roles of microbiota in human health and diseases. Gut microbiota interact with the host through many pathways including immune response and metabolism. Further, gut microbiota has been thought to be therapeutic targets for some diseases including cardiovascular diseases (CVDs).

High plasma concentration of trimethylamine N-oxide (TMAO), one of gut microbiota-associated metabolites, was shown to be related with the incidence of cardiovascular events<sup>1, 2)</sup> and the prognosis of heart failure<sup>3)</sup>. However, it is difficult to explain the effect of gut microbiota on CVDs using only one gut microbiota-associated metabolite. Therefore, we tried to investigate the relationship between the gut microbiota and CVDs.

Our clinical studies demonstrated that patients with coronary artery disease (CAD) had an increase in Family Lactobacillus and a decrease in Phylum Bacteroidetes compared to control patients<sup>4)</sup>. Finally we found a significantly lower abundance of *Bacteroides (B.) vulgatus* and *B. dorei* in CAD patients<sup>5)</sup>. Gavage with *B. vulgatus* and *B. dorei* decreased fecal and plasma lipopolysaccharide activity, effectively suppressed pro-inflammatory immune responses, and resulted in attenuating atherosclerotic lesion formation in atherosclerosis-prone mice. Our translational research findings identify that *Bacteroides* two species could be gut microbial drugs for preventing CAD. Now we tried to develop novel therapies of CVDs to control the gut microbiota itself<sup>6, 7)</sup>.

We also investigated heart failure by focusing on gut microbiota and their metabolites<sup>8)</sup>. Plasma TMAO concentration was elevated in heart failure patients compared with controls, but the dynamic was different from that of brain natriuretic

peptide (BNP), an established biomarker of heart failure. We have analyzed the relationship between plasma TMAO level and gut bacterial genes of trimethylamine (TMA) lyase, an enzyme that synthesizes TMAO precursors, and found some specific changes in heart failure<sup>9</sup>.

In this lecture, I would like to outline the development of novel therapies for CVDs by controlling the intestinal microbiome, talk about future prospects, and discuss them.

## References

1. Wang Z, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011; 472: 57-63.
2. Tang WH, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1575-1584.
3. Tang WH, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1908-1914.
4. 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*. 2016; 23: 908-21.
5. Yoshida N, et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* reduce gut microbial lipopolysachharide production and inhibit atherosclerosis. *Circulation*. 2018; 138: 2486-98.
6. Yoshida N, et al. Effect of Resistant Starch on the Gut Microbiota and Its Metabolites in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2019; 26: 705-19.
7. Yoshida N, et al. A possible beneficial effect of *Bacteroides* on faecal lipopolysaccharide activity and cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020; 10: 13009.
8. Hayashi T, et al. Gut microbiome and plasma microbiome-related metabolites in patients with decompensated and compensated heart failure. *Circ J*. 2018; 83: 182-92.
9. Emoto T, et al. Metagenomic analysis of gut microbiota reveals its role in trimethylamine metabolism in heart failure. *Int J Cardiol*. 2021; 338: 138-42.