

心腸相関 ～腸内フローラをターゲットとした心不全の進展機序の解明～

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
特任講師 横田 卓

(共同研究者)

北海道大学 先端生命科学院 教授 中村 公則

はじめに

人口の高齢化に伴い心不全患者数は飛躍的に増加している。心不全は予後不良の病態であり、心不全の進展機序の解明と新たな治療法の開発は喫緊の課題となっている。心不全の進展には全身の慢性炎症が関与していることが示唆されているが、その機序は十分に明らかにされていない。

近年、様々な疾病において食生活の重要性が見直され、腸内環境の役割に注目が集まっている。腸内フローラは免疫制御の一角を担っており、腸内環境の破綻“dysbiosis”は炎症性腸疾患のみならず、生活習慣病や動脈硬化性疾患に対しても悪影響を及ぼすことが報告されている⁽¹⁾。さらに最近、心不全においても腸内フローラの組成に変化が生じていることが報告された^(2, 3)。特に小腸Paneth (パネート) 細胞由来の α -defensin (cryptdin-4) は、抗菌ペプチドとして腸内フローラを制御する働きを有し、dysbiosisの予防に貢献する可能性が示唆されているが^(4, 5)、心不全の発症・進展における α -defensinの役割は全くわかっていない。

本研究の目的は、心不全モデルマウスおよび心不全患者の便サンプルを用いて、小腸由来 α -defensinの産生量および腸内フローラを測定・評価し、『心不全モデルマウスおよび心不全患者では小腸由来 α -defensinの分泌量が低下しており、dysbiosisが全身炎症を惹起し、心不全の進展に寄与する』という仮説を検証することである。

結 果

生後10-12週齢のC57BL/6Jマウス(雄)に対して左冠動脈(左前下行枝近位部)結紮による心筋梗塞(MI)を作成し、28日間フォローアップした。Day 28には心エコー上著明な左室収縮能低下および左室拡張末期径拡大を認め、肺うっ血による肺重量の増加など左心不全を発症していることを確認した。一方、対照群としてShamマウスを用いた。MIマウスでは小腸陰窩長が短縮しており(図1)、Paneth細胞数(小腸陰窩1単位当たり)はDay 2からDay 28にかけてShamマウスと比べて有意に減少していた(図2)。さらに、糞便中の

cryptdin-4量は、(MI作成前の) Naïveマウスと比べて、MIマウスではDay 1より減少し、Shamマウスと比較してMIマウスでDay 1からDay 28にかけて有意に低値であった(図3)。

一方、臨床研究『心不全における腸管上皮細胞由来 α ディフェンシンの役割』については、2023年10月末時点で心不全患者40例・健常者11名が参加した。これまでに血液・便検体の採取、心エコー、アンケート調査(食事内容調査)などを実施しており、今後さらにnを増やすとともに、便中のcryptdin-4量の測定や腸内フローラの菌叢解析などを順次行う予定である。

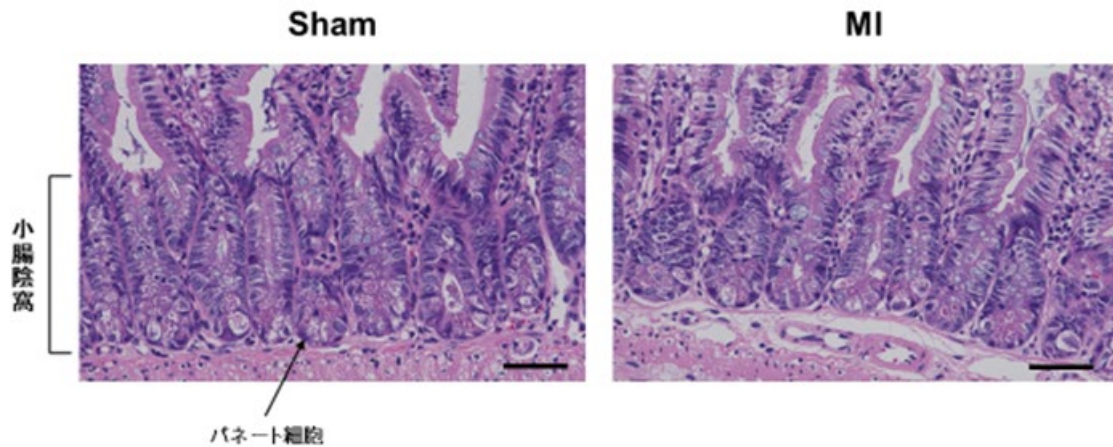


図1 小腸(回腸)陰窩の代表的顕微鏡像(H&E染色, MI後28日目). 黒線(bar) = 100 μ m.

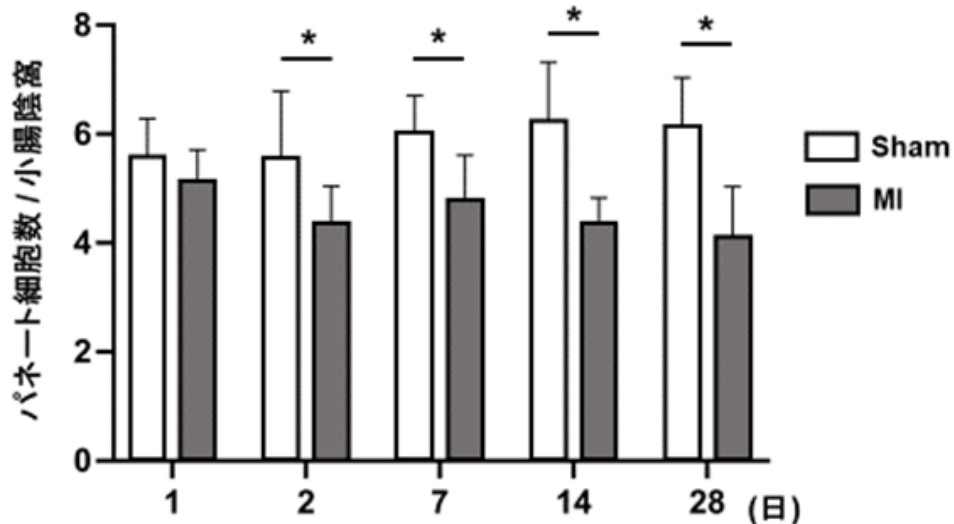


図2 小腸(回腸)Paneth細胞の数. データは平均値 \pm 標準誤差. 各群n=3. *P<0.05 vs. Sham.

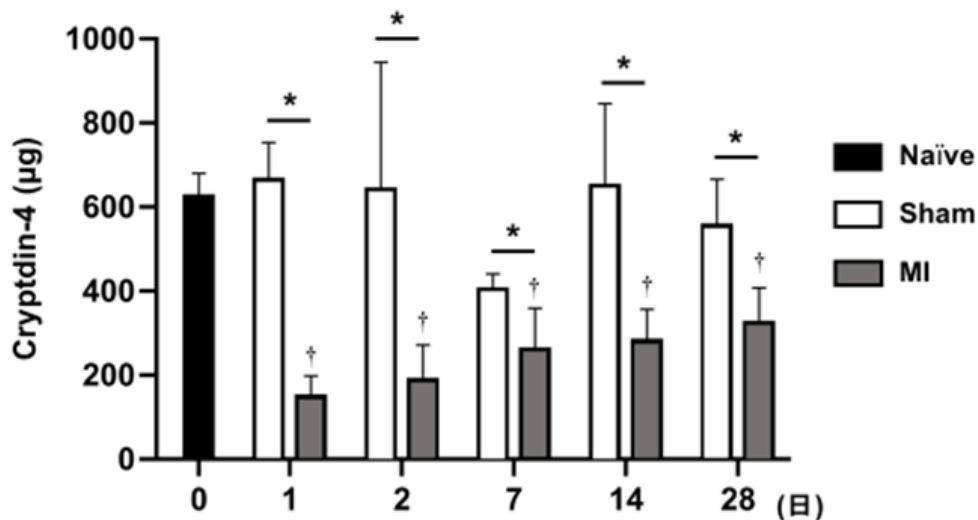


図3 糞便中のcryptdin-4量. データは平均値±標準誤差. 各群n=3-5. *P<0.05 vs. Sham, †P<0.05 vs. Naïve.

考 察

これまでの実験結果により、心不全モデルマウスではMI発症早期より小腸陰窩に存在するPaneth細胞数が減少し、cryptdin-4産生量が低下することが明らかになった。さらに、cryptdin-4産生量の低下は心不全を発症する28日目まで持続していた。今後腸内フローラに関する詳細な解析を行い、MI後の心不全においてdysbiosisが誘発されるのか検証する予定である。

同様に、臨床研究においても、心不全患者における便中cryptdin-4量の測定や腸内フローラの菌叢解析を行い、健常コントロール群との比較の他、疾患重症度や炎症マーカー、さらには食事内容などとの関連を調査する予定である。

要 約

本研究により、心不全モデルマウスでは小腸 α -defensinの産生量が低下していることが明らかとなった。今後基礎研究・臨床研究の両面から評価・解析を進め、小腸 α -defensinや腸内フローラによる免疫制御に着目した心不全の進展機序解明のための研究を進展させていく。

文 献

1. Ahmad AF, Dwivedi G, O'Gara F, Caparros-Martin J, Ward NC. The gut microbiome and cardiovascular disease: current knowledge and clinical potential. Am J Physiol Heart Circ Physiol 317: H923-H938, 2019

2. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, Liu Q, Nomura S, Naito AT, Takeda N, Harada M, Toko H, Kumagai H, Ikeda Y, Takimoto E, Suzuki JI, Honda K, Morita H, Hattori M, Komuro I. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One* 12: e0174099, 2017
3. Luedde M, Winkler T, Heinsen FA, Rühlemann MC, Spehlmann ME, Bajrovic A, Lieb W, Franke A, Ott SJ, Frey N. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Fail* 4: 282-290, 2017
4. Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, Parks WC, Selsted ME, Ouellette AJ. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat Immunol* 1:113-8, 2000
5. Nakamura K, Sakuragi N, Takakuwa A, Ayabe T. Paneth cell alpha-defensins and enteric microbiota in health and disease. *Biosci Microbiota Food Health* 35: 57-67, 2016