

腸内細菌と動脈硬化

溝口 泰司 *Taiji Mizoguchi* (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)

山下 智也 *Tomoya Yamashita* (神戸大学大学院医学研究科内科学講座・循環器内科学分野准教授)

平田 健一 *Ken-ichi Hirata* (神戸大学大学院医学研究科内科学講座・循環器内科学分野教授)

● key words 動脈硬化／腸内細菌／プロバイオティクス

はじめに

近年、食生活を含む生活習慣の欧米化により日本人における冠動脈疾患の発症率は増加している。現在、冠動脈疾患予防の基盤をなすスタチン製剤を用いた脂質低下療法がその一次予防、二次予防ともに有効であるものの、依然として50%以上の残存リスクがあることが知られている。腸内細菌叢は、糖尿病や肥満といった代謝性疾患との関連だけでなく、動脈硬化性疾患にもその代謝産物が直接的に関与することが示され、この残存リスクを低減させる新規治療標的となりうると考えられる。本稿では、腸内細菌と動脈硬化についてこれまでの知見や私たちの研究室からの研究成果を踏まえ、臨床応用に向けた今後の展望について考察してみたい。

I. 動脈硬化と腸内細菌叢の関わり ～腸内細菌代謝物を中心とした研究の発展～

2011年に食餌中コリンの腸内細菌代謝物が、動脈硬化を進展させることが『Nature』に報告された。食餌由来の主要なコリンであるフォスファチジルコリンは卵や牛肉に多く含まれ、腸内細菌に代謝されてトリメチルアミン (trimethylamine : TMA) となる。腸管から吸収されたTMAは、さらに肝臓でフラビンモノオキシゲナーゼ 3 (flavin-containing monooxygenase 3 : FMO3) により

トリメチルアミンN-オキシド (trimethylamine N-oxide : TMAO) へ代謝されることが知られている。Wangらは、動脈硬化モデルマウスであるアポリポ蛋白E遺伝子欠損 (*ApoE-KO*) マウスにコリンを過剰投与すると、血中TMAO濃度を上昇させ、そのマクロファージ泡沫化の促進作用などにより動脈硬化形成を増加させることを報告した。さらに、その効果は抗生剤投与による腸内細菌の除菌によりキャンセルされることも明らかにした¹⁾ (図1)。これは腸内細菌の代謝産物が直接動脈硬化の進展に関与することを初めて示した研究で、ここから腸内細菌叢と動脈硬化に関する全世界的な研究の幕が明けることになった。その後、Wangらは腸内細菌がコリンをTMAへ変換する酵素を阻害するコリン類似体の3,3ジメチルブタノール (dimethyl-butanol : DMB) を投与することで、*ApoE-KO*マウスに形成される動脈硬化病変の進展が抑制されることを報告し、腸内細菌叢が動脈硬化疾患の治療標的となりうることを示した²⁾ (図1)。さらに、待機的に冠動脈造影検査を受ける患者を対象とした大規模な前向き臨床研究でも、血中のTMAO値が高いことは、主要な心血管イベント発症に関与することが示された³⁾。実験動物のみならず、ヒトにおいてもコリンは腸内細菌による代謝を受け、最終的にTMAOとなり動脈硬化性疾患に関連することが明らかにされたわけである。