腸内細菌は動脈硬化症に関連するか？

要旨

腸内細菌の遺伝的構成（メタゲノム）がわかるようになり、腸内細菌と各種疾患・病態との関連に関する研究が急速に進歩した。経口摂取されたものが腸内細菌により代謝され、最終的に動脈硬化惹起物質が産生されることもわかってきた。腸内細菌叢には型（エンテロタイプ）があり、エンテロタイプは食習慣の影響を受け、エンテロタイプによって動脈硬化惹起物質の産生量が異なることもわかっている。また、アテローム性動脈硬化症のある患者の腸内細菌では、抗酸化物質を産生する遺伝子が少なく、血中抗酸化物質濃度が低いことも判明している。腸内細菌を介した抗動脈硬化治療も始まっており、腸内細菌と動脈硬化の関連はホットトピックスとなっている。

〔日内会誌 104：66～70, 2015〕

Key words 腸内細菌, エンテロタイプ, メタゲノム解析, 動脈硬化, トリメチルアミン-N-オキシド (TMAO)

山科 章

はじめに

摂取された食物の消化吸収を行うのが腸管の役割とされてきたが、最近では免疫臓器としての機能など腸管の多面性が注目されている。腸管内に常在する腸内細菌にも注目が集まっており、腸内細菌と腸管免疫調節、腸内細菌と肥満や代謝性疾患との関連性などに関する報告が続いている。動脈硬化の領域では、腸内細菌をターゲットとした動脈硬化の進展予防を目的とした治療的介入も始まろうとしているなどホットトピックスとなっている。

1. 腸内細菌叢の同定

報告によりまちまちであるが、人の腸管内にはヒト1人分の細胞数（60兆個）の10倍にも匹敵する600兆個にも及ぶ様々な細菌が生存し、腸内フローラ（腸内細菌叢）を構成しているとされている。腸内細菌の検索には培養法による菌種の同定が必要であるが、培養法で確立できている菌種は腸内細菌のわずか20%程度であり、腸内細菌と疾患の関連の研究における限界となっていた。ところが、分子生物学的手法の進歩、例えば、16S rRNA遺伝子によるメタゲノム解析など簡便で再現性の高い検査が可能

東京医科大学循環器内科

Gut Microbiota and Internal Diseases : Update Information. Topics : V. Gut Microbiota : Topics in Various Medical Fields ; 1. Does intestinal flora promote atherosclerosis?

Akira Yamashina : Department of Cardiology, Tokyo Medical University, Japan.

となったことにより、この領域の研究が飛躍的に進歩した¹⁾。これによって、腸内細菌叢の解析が可能となり、食事と腸内細菌叢、腸内細菌叢と生活習慣病や動脈硬化、あるいは心血管疾患との関連についての研究が進んだ。

メモ：メタゲノム解析

培養を行わず、サンプルの微生物のゲノムDNA (deoxyribonucleic acid) を全て抽出・収集し、これらの塩基配列を網羅的に読み、遺伝子配列からどのような微生物が生息しているかを検索する分子生物学的手法。従来の方法では困難であった難培養菌のゲノム情報の取得、菌叢の遺伝子組成や機能の解明を行うことができる。このような手法をメタゲノム解析と呼び、その研究分野はメタゲノミクス (metagenomics) と呼ばれている。

2. 腸内細菌と動脈硬化との関連づけるトリメチルアミン-N-オキシド (TMAO)

腸内細菌と動脈硬化の関連の研究のきっかけになったのは、2011年にNature Medicineに発表された腸内細菌が産生に関与する化学物質トリメチルアミン-N-オキシド (trimethylamine N-oxide: TMAO) が動脈硬化や心臓病を引き起こす作用があることを提唱した論文である²⁾。食品に含まれるホスファチジルコリン (phosphatidylcholine) は腸内細菌によりトリメチルアミンN (trimethylamine N: TMA) に代謝され、TMAはさらに肝臓においてフラビン・モノオキシゲナーゼ3 (flavin-containing monooxygenase 3: FMA3) 酵素によりTMAOへと代謝される (図1)。このTMAOはマクロファージを泡沫化させることなどによってアテローム性動脈硬化を進展させ、心血管疾患を惹起するといわれている。この論文では、さらに動物実験の結果を紹介しており、食事にコリンを添加することにより血中TMAO濃度が上昇し、動脈硬化粥腫のサ

図1 腸内細菌によるホスファチジルコリン代謝を介した、食事と心血管疾患との関連 (文献5より引用)
TMA: trimethylamine N (トリメチルアミンN), FMA3: flavin-containing monooxygenase 3 (フラビン・モノオキシゲナーゼ3), TMAO: trimethylamine N-oxide (トリメチルアミン-N-オキシド)

イズが増大すること、抗生物質により腸内細菌叢を除去しておくことコリン添加食でも粥腫のサイズが増大しないこと、肝臓のFMA3の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) と粥腫サイズに相関があることなども報告している。

これらの知見から、臨床における動脈硬化の進展阻止としてTMAOの量を調整する治療が検討された。例えば、1) 食事からのホスファチジルコリンを減らす、2) 抗生物質などによりTMAを産生する腸内細菌を減らす、3) TMA産生を減らす腸内細菌叢に変えるなどの治療があり、実際に研究が開始されているが、コリンは細胞代謝に必須な物質であり、過剰な調節は副作用

となる可能性があり、十分な検討が必要である。

3. 食事中的コリンと動脈硬化

コリンは赤身肉に多く含まれ、腸内細菌の働きでTMAとなり、さらにTMAOへと代謝されるため、赤身肉を多く食べると動脈硬化進展が促進されるといわれている。赤身肉を食べないベジタリアンでは、非ベジタリアンと比較して心血管疾患の発症頻度が低く、死亡率が約10%も低い事実を説明するものとしてTMAOの関連が注目された。しかし、赤身肉をたくさん摂ってもTMAOが上昇しないものも少なくなく、TMAに代謝する腸内細菌叢の関与が考えられている。事実、ベジタリアンと非ベジタリアンの腸内細菌叢には違いがあり³⁾、日頃の食事内容が腸内細菌叢を変化させ、TMAあるいはそれに続くTMAO産生量の違いとなり、予後の差になるとも考えられている。

赤身肉などに含まれるカルニチンも腸内細菌-肝臓代謝を経てTMAOとなり、これがアテローム性動脈硬化のリスクを高めるという報告がある⁴⁾。しかし、カルニチンは心血管疾患予防や心機能の改善に有用という報告もあり、米国では多くの循環器科医により推奨されているサプリメントであり、精肉業界も巻き込んだ議論になっている。

その後、Tangら⁵⁾は2013年にヒトにおける食事中的ホスフォジルコリンの腸内細菌叢による代謝を解明し、さらに血中のTMAO値と心血管イベントの関係を実証したことから、腸内細菌叢と動脈硬化の関連が確固たるものとなった。この論文は2つの研究からなっており、研究①では、健常者に広域抗生物質を投与して腸内細菌叢を抑制する前後で、ホスフォジルコリン(ゆで卵2つとdeuterium [d9] をラベルしたレシチンを摂取)負荷を行い、血漿および尿中のTMAO値、血漿choline, betaine (choline代謝産物) 値を定量している。抗生物質投与前のホスフォジ

ルコリン負荷では、時間依存的にTMAO値とラベルされたTMAO値、およびその他のコリン代謝産物の増加が認められるが、抗生物質投与後の負荷では、血漿TMAO値は著明に抑制される。また、抗生物質を中止すると血漿TMAO値が再度上昇することから、腸内細菌がTMAO産生に関与することが裏付けられた。研究②では、定期的に冠動脈造影を受けた4,007人の患者を3年間追跡し、ベースラインの空腹時血漿TMAO値と心血管イベント(死亡、心筋梗塞、脳梗塞)の発症率との関連を検討している。空腹時血漿TMAO高値は冠動脈イベント発症のリスク増加と関連があり(図2)、既知の危険因子で補正しても、TMAO高値は心血管イベントのリスク増加に有意に関わることが実証された。

4. 腸内細菌の型(エンテロタイプ)

腸内細菌叢にもエンテロタイプ(enterotype)と呼ばれる型がある。腸内に常在する3種類の細菌属の比率によって、バクテロイデス *Bacteroides* 属の多い1型、歯周病菌の1属であるプレボテラ (*Prevotella*) 属の多い2型、ルミノコッカス (*Ruminococcus*) 属の多い3型に分類されている⁶⁾。エンテロタイプの意義についてはさらなる研究を必要とするが、性別や人種には関係なく、摂取する炭水化物・たんぱく質・脂肪のバランスといった食生活の傾向に影響されると考えられている。Wuらは、バクテロイデス属は肉食中心の人々により多く現れ、プレボテラ属は菜食中心の人々に多く現れるが、どのエンテロタイプも10日間の食事制限には影響されず、長期間の食生活によって形成されると考えられると報告している⁷⁾。また、Koethら⁴⁾は、非ベジタリアン(雑食主義者)51名とベジタリアン(完全菜食主義者を含む)26名の比較では、血漿TMAO値は非ベジタリアンで有意に高く、カルニチン負荷でも完全菜食主義者では血漿TMAOがほとんど上昇しないのに対し、非ベ

No. at Risk				
Quartile 1	1,001	933	869	827
Quartile 2	998	940	884	843
Quartile 3	1,003	938	888	835
Quartile 4	1,005	913	849	791

図2 定期的な冠動脈造影を受けた患者のベースラインの空腹時血漿TMAO値と心血管イベント（死亡，心筋梗塞，脳梗塞）の発症率（文献5より引用）
TMAO：trimethylamine N-oxide（トリメチルアミン-N-オキシド）

図3 カルニチン負荷後の完全菜食主義者 (vegan) と雑食主義者 (omnivore) の血漿TMAO値の変動（文献4より引用）

図4 エンテロタイプと血漿TMAOの関連（文献4より引用）

ジタリアンで有意に上昇することが示された（図3）。さらにエンテロタイプと血漿TMAOの関連では，日本人に多い1型（49名）では低く，米国人などに多いエンテロタイプ2型（4名）で

は有意に血漿TMAO値が高かった（図4）。これらのことから，食生活の違いによるエンテロタイプの違いが血漿TMAO値に影響すると考えられている。

5. 症候性アテローム性動脈硬化患者の腸内細菌のメタゲノム

症候性アテローム性動脈硬化症患者と健常者の腸内細菌のメタゲノムを比較した研究がある。患者と健常者では、腸内微生物の種類とメタゲノムにコードされた特異的な代謝機能に差があることが判明し、アテローム性動脈硬化症患者的腸内細菌の方が抗酸化物質を産生する遺伝子が少なく、患者の血中抗酸化物質の濃度も健常者より低かった。同様に、アテローム性動脈硬化症の発生を促進するとされる炎症を惹起させる細菌成分の遺伝子は、アテローム性動脈硬化症患者的のメタゲノムにおいて高頻度に見つかっている⁸⁾。

おわりに

腸内細菌叢と動脈硬化との関連については急速な勢いで研究がなされ、次々と一流雑誌にその成果が報告されている。腸内細菌叢への介入あるいは腸内細菌が関与する腸管免疫を修飾することによって動脈硬化を予防しようとする研究⁹⁾も本邦でも開発されつつあり、動脈硬化領域においても腸内細菌は目の離せないトピックスとなっている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 松木隆広：ヒト腸内フローラ構成菌の定量的PCR検出法の確立および菌属・菌種分布の解析. 日本細菌学雑誌 62 : 255-261, 2007.
- 2) Wang Z, et al : Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature 472 : 57-63, 2011.
- 3) Zimmer J, et al : A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. Eur J Clin Nutr 66 : 53-60, 2012.
- 4) Koeth RA, et al : Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med 19 : 576-585, 2013.
- 5) Tang WH, et al : Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. N Engl J Med 368 : 1575-1584, 2013.
- 6) Arumugam M, et al : Enterotypes of the human gut microbiome. Nature 473 : 174-180, 2011.
- 7) Wu GD, et al : Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science 334 : 105-108, 2011.
- 8) Karlsson FH, et al : Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. Nat Commun 3 : 1245, 2012.
- 9) Takeda M, et al : Dendritic cells in atherogenesis : Possible novel targets for prevention of atherosclerosis. J Atheroscler Thromb 19 : 953-961, 2012.