



腸内細菌叢が心臓の動脈硬化の進展度と関連 -滋賀動脈硬化疫学研究 SESSA より-

滋賀医科大学 NCD 疫学研究センターの岡見雪子特任助教は、本センターが中心となり実施している疫学研究「滋賀動脈硬化疫学研究(SESSA)」において、**腸内細菌叢が冠動脈の動脈硬化進展度と関連すること**を明らかにし、その研究成果が学術誌「American Heart Journal」に公表されました。



岡見雪子特任助教

一般住民において動脈硬化の進展度と腸内細菌叢との関連を明らかにしたのは、日本で初めてです。

研究の概要とポイント

—研究の概要—

滋賀県草津市の一般住民から無作為抽出された 46-83 歳の男性 663 人を、心臓病(心筋梗塞や狭心症)の既往ありとなしに分け、なしの人は心臓の動脈(冠動脈)の動脈硬化の進展度(冠動脈石灰化スコア)により 3 群(高度、中程度、なし)に分け、**計 4 群間の腸内細菌叢を比較することで、動脈硬化の進展度と腸内細菌叢との関連を明らかにしました。**

—ポイント—

・冠動脈石灰化がなし、中程度、高度、および心臓病既往ありの順に、*Firmicutes* 門と *Bacteroidota* (*Bacteroidetes*) 門の比が高く、**特に *Firmicutes* 門- *Bacilli* 綱- *Lactobacillales* 目は他の因子を考慮しても冠動脈石灰化と強く関連していました。**

・*Lactobacillales* 目は発酵食品等に含まれる乳酸菌を含む「善玉菌」として一般的には知られていますが、**必ずしもすべての *Lactobacillales* 目に属する菌が有益ではない可能性が示唆されました。**

・**冠動脈疾患が発症する前段階から進展する動脈硬化の一つのバイオマーカーとして、腸内細菌叢の可能性が示唆されました。**

・**一般住民において動脈硬化の進展度と腸内細菌叢との関連を明らかにしたのは、日本で初めてです。**

(別紙)内容詳細 3 枚

《 詳細に関するお問い合わせ先 》

滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター
予防医学部門 特任助教 岡見雪子
TEL:077-548-2476

《 プレスリリース発信元 》

滋賀医科大学 総務企画課広報係(岩品)
TEL:077-548-2012
e-mail:hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp

腸内細菌叢が心臓の動脈硬化の進展度と関連

–滋賀動脈硬化疫学研究 SESSA より–

滋賀医科大学 NCD 疫学研究センターが中心となって実施している滋賀動脈硬化疫学研究(SESSA)(共同代表:三浦克之センター長・教授、上島弘嗣特任教授)において、腸内細菌叢が心臓の動脈硬化(冠動脈石灰化)と関連することが明らかとなった。本学の岡見雪子特任助教(NCD 疫学研究センター 予防医学部門)が筆頭著者として執筆した本論文は、心臓病学に関する国際医学雑誌「American Heart Journal」に掲載された。滋賀動脈硬化疫学研究(Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis, SESSA)は滋賀県草津市の住民より無作為に抽出された一般集団を対象に実施している動脈硬化と認知症およびその関連要因に関する疫学研究である。

(背景・目的)

心筋梗塞や狭心症などの冠動脈疾患患者は、健常者と異なる腸内細菌叢を有すると報告されているが、発症前の段階から腸内細菌層が異なるかは明らかではない。また、*Firmicutes* 門と *Bacteroidota*(*Bacteroidetes*) 門の比が、肥満や糖尿病患者で高いことが報告されており、日本人に多い *Blautia* 属が肥満や糖尿病に予防的に働くことが示唆されている。しかし、これらの腸内細菌と冠動脈疾患との関連性は明らかでない。

本研究では、冠動脈の動脈硬化の指標である冠動脈石灰化の程度と関連する腸内細菌叢を明らかにすることを目的とした。

(方法)

滋賀県草津市住民から無作為に抽出された、46–83 歳の男性 663 人を対象とした。

2010–2014 年に冠動脈疾患(心筋梗塞および狭心症)既往歴を含む質問票を実施した。また、CT 検査による心臓の動脈(冠動脈:心筋梗塞・狭心症を起こす血管)の石灰化の定量的評価を行い、石灰化の程度を測る冠動脈石灰化(Coronary Artery Calcification, CAC)スコアを算出した。これに基づき対象者を以下の 4 群に分けた。

- ① 冠動脈疾患既往あり
- ② 冠動脈疾患既往なし、かつ、CAC スコア 100 以上
- ③ 冠動脈疾患既往なし、かつ、CAC スコア 0 超え 100 未満
- ④ 冠動脈疾患既往なし、かつ、CAC スコア 0

2015–2016 年に糞便を採取し、糞便中の細菌の DNA 抽出を行った。16SrRNA 遺伝子の増幅および次世代シーケンサーによるシーケンシングを行い、2022 年の細菌データベースに基づき細菌分類の割当てを行った。腸内細菌は、大きいものから界、門、綱、目、科、属までの各階層で分類を行った。

①～④の 4 群間で腸内細菌の門レベルの比較を行った。次に、冠動脈疾患既往歴あり(①)となし(②③④)で特に異なる腸内細菌を抽出し、そのうち②～④で段階的に変化する腸内細菌を検証した。年齢、肥満度、喫煙、飲酒、服薬の影響については、統計モデルで調整して解析を行った。

(結果)

対象者の 4 群の内訳は、それぞれ①51 人(8%)、②193 人(29%)、③200 人(30%)、④219 人(33%)であった。CAC スコアの中央値は、①440、②292、③31、④0 であった。

Firmicutes 門と *Bacteroidota*(*Bacteroidetes*) 門の比は CAC スコアと正関連した(比の中央値:①1.80、②1.67、③1.52、④1.50)(図 1)。他の因子の調整後も、*Firmicutes* 門は CAC スコアと正関連した(*Firmicutes* 門の相対量:①56.8%、②53.7%、③53.0%、④52.3%)。

冠動脈疾患歴のある人(①)がない人(②③④)に比べて、特に多い菌と少ない菌を抽出した(図 2)。うち、他の因子の調整後も関連があったのは、*Firmicutes* 門- *Bacilli* 綱- *Lactobacillales* 目、および *Streptococcaceae* 科- *Streptococcus* 属であった。さらに、*Firmicutes* 門- *Bacilli* 綱- *Lactobacillales* 目は CAC スコアが高い人に多い傾向があった(①11.4%、②6.2%、③5.5%、④5.7%)。

(解説)

腸内細菌叢は、冠動脈疾患患者か否かによって異なるだけでなく、潜在性の動脈硬化進展度に応じて異なっていることが明らかとなった。特に、*Firmicutes* 門- *Bacilli* 綱- *Lactobacillales* 目は、前臨床段階でも動脈硬化の進展度合いに応じて高かった。*Lactobacillales* 目は、*Lactobacillus* 属、*Streptococcus* 属、*Enterococcus* 属等を含む乳酸菌群であり、ヨーグルトや乳酸飲料などの発酵乳製品、漬物、味噌などの発酵植物製品の製造において必須の存在である。また、一部の菌種はヒトに対する生理作用として、腸管感染防御作用、免疫機能の増強作用、腸内腐敗の抑制作用等、いわゆる「善玉菌」としての作用を持つものがある。しかし、本研究より、必ずしもすべての *Lactobacillales* 目に属する菌が「善玉菌」ではない可能性が示唆された。

本研究では、CT 検査の数年後に採便検査を行ったため、因果関係は明らかではない。すなわち、冠動脈石灰化によって腸内細菌叢が変化しているのか、元来そのような腸内細菌叢を保有する人が冠動脈石灰化を起こしやすいのか、本研究からは定かではない。しかし、冠動脈疾患が顕わになる前段階から、動脈硬化の進展の予防戦略として、腸内細菌叢が一つのバイオマーカーとなり得る可能性は示された。現在は、血液検査や尿検査等で疾患の危険因子を見出し服薬開始に至ることが多いが、糞便中にもより重要な疾患マーカーが隠れている可能性がある。今後は、これらの腸内細菌と予後発症の縦断的検証や、動物実験による詳細な菌株特定などを経て、動脈硬化の予防方法がさらに明らかになっていくことが期待される。

Okami Y, Arima H, Kondo K, Hexun Z, Yano Y, Kadota A, Torii S, Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Kadowaki S, Watanabe Y, Andoh A, Nakagawa Y, Ueshima H, Miura K, for the SESSA Research Group.

The gut microbiota and coronary artery calcification in Japanese men.

American Heart Journal. 2023 (in press).

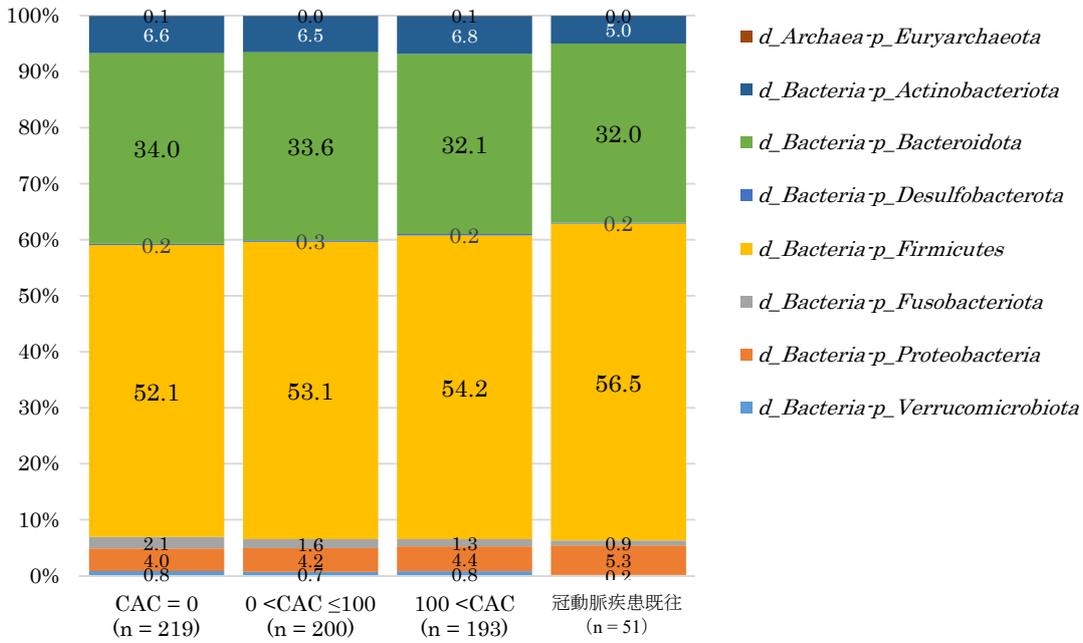


図 1. 冠動脈石灰化の程度と腸内細菌叢(門レベル)との関連
(滋賀動脈硬化疫学研究, 46-83 歳男性 663 人)

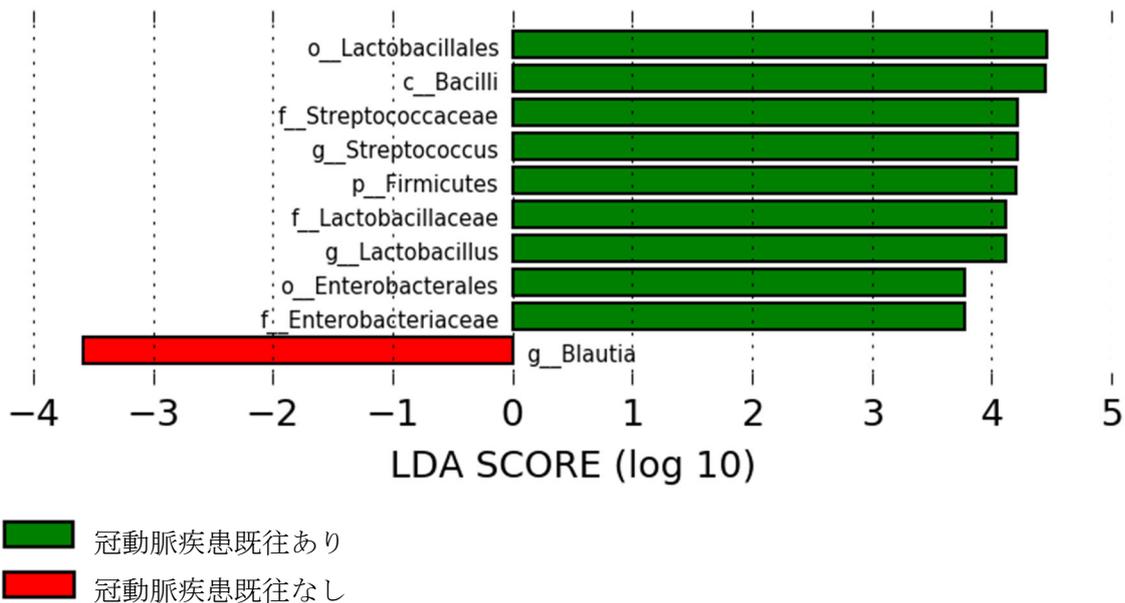


図 2. 冠動脈疾患既往歴の有無で最も異なる腸内細菌
(滋賀動脈硬化疫学研究, 46-83 歳男性 663 人)