



2011. 4. 14

New Insight from Basic Research

## 食物と心疾患リスクをつなげる腸内細菌叢

### 動脈硬化性疾患患者の食事指導に新たな可能性

古川 哲史=東京医科歯科大学

1 2 次へ»

我々の体の中には何兆もの病原性を持たない細菌が共生しており、これらの共生細菌は我々が生活していく上でさまざまな影響を与えていていることが明らかとなってきた。中でも腸内細菌叢は、我々の栄養源摂取やエネルギー産生に大きな影響を与える。

肥満者と非肥満者の腸内細菌叢プロフィールは異なっており、この違いはインスリン抵抗性や非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis; NASH)の発症とも関係する。動脈硬化性心疾患では、食事中の飽和脂肪酸や高炭水化物がリスク因子と考えられており、腸内細菌叢とのかかわりが予想されるものの、その報告はこれまでなかった。

4月7日にNature誌に発表された論文「Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. (Wang Z, et al. Nature 2011;472:57–63)」で、動脈硬化性心疾患における腸内細菌叢の関与が初めて報告された。

同論文では、米国クリーブランド・クリニックにおいて心臓検査を行った患者から採取した血液サンプルを用いて、メタボローム解析を行った。メタボローム解析とは、網羅的に低分子代謝産物を質量分析計で測定する方法である。

その解析データとその後3年間の心筋梗塞、脳卒中発症との関連を前向き調査により分析した結果、心筋梗塞、脳卒中発症患者で、3種類の代謝物、コリン(choline)、ベタイン(betaine)、トリメチルアミン N オキシド(trimethylamine N-oxide; TMAO)、が有意に高値を示したという。

コリン、ベタイン、TMAOは、いずれもリン脂質であるホスファチジルコリンの代謝物である。食物中のホスファチジルコリンが腸管内で加水分解されコリンとなり、コリンが腸内細菌叢により代謝されトリメチルアミン(TMA)となり、吸収される(図1)。

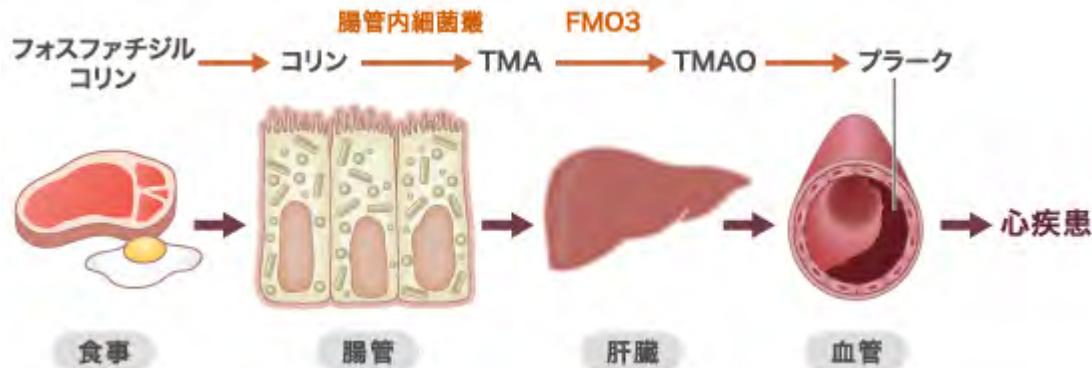


図1 腸内細菌によるフォスファチジルコリン代謝を介した、食事と心疾患との関連 本論文の論説(Ray K, et al. The diet-microbe morbid union. *Nature*. 2011;472:40-1.)中の図を一部改変して掲載

TMAは門脈を介して肝臓に運ばれ、肝酵素フラビン・モノオキシゲナーゼ3(FMO3)により酸化されTMAOとなり血液中を循環する(図1)。血液中を循環するTMAOが動脈硬化進展にかかわるマクロファージの泡沫化を促進することは、以前の研究で報告されている。



2011. 4. 14

New Insight from Basic Research

## 食物と心疾患リスクをつなげる腸内細菌叢

動脈硬化性疾患患者の食事指導に新たな可能性

古川 哲史=東京医科歯科大学

«前へ 1 2

本論文では、引き続き行った動物実験において、以下の結果を得た。

- ・食餌にコリンを添加することにより、血中TMAO濃度が上昇し、動脈硬化性plaquesのサイズが増大する
- ・あらかじめ抗菌薬により腸内細菌叢を除去しておくと、コリン添加食で飼育してもplaquesサイズは増大しない
- ・肝臓のFMO3の1塩基多型(SNP)とplaquesサイズに相関がある

以上から、動脈硬化危険因子であるTMAO産生における、“食物—腸内細菌叢—肝代謝”という極めて興味深い連鎖が明らかになったことになる。この知見の臨床への展望として、

- (1)食事から摂取するホスファチジルコリンを減らすこと
- (2)抗菌薬によりTMA産生にかかわる腸内細菌を抑制すること
- (3)腸内有益菌(probiotics)によりTMA産生を減少させること

の3つが考えられる。

(1)に関しては、コリンは多くの細胞代謝経路に必須であることから、むやみにコリンを減らすことの副作用には十分注意が必要である。(2)に関して、本論文では広域スペクトラムの抗菌薬を使用しているが、コリンのTMAへの変換に関与する腸内細菌を同定することにより特異的な抗菌薬投与が可能となることが期待される。(3)に関しては、TMAO産生を減らすprobioticsの報告が既に存在する。

動脈硬化性心疾患患者に対して臨床医は、「動物性脂肪は控えめに、緑黄色野菜を多く取りましょう」と食事指導を行っていると思う。この指導内容は、基本的にはもう何年も変わっていない。腸

内細菌叢の違いによって、著しい肉食でも動脈硬化の心配が少ない人と、ちょっとの肉食で動脈硬化が驚くほど進展する人に分かれる可能性がある。

本論文は、動脈硬化性心疾患患者に対して、個別化指導を取り入れた次世代型の食事指導の可能性を示すものとして注目される。

«前へ

1

2

日経BP社

© 2006-2011 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.