

2019年9月18日

東北大学大学院医学系研究科  
東北大学大学院医工学研究科  
東北大学大学院薬学研究科  
慶應義塾大学先端生命科学研究所

### 便秘薬で腎臓病の進行抑制と心血管疾患予防の可能性

- 腸内環境改善による腸-心臓-腎臓連関を介した新たな治療戦略へ -

#### 【発表のポイント】

- 慢性腎臓病の動物モデルにおいて、便秘薬リナクロチドは慢性腎臓病の進行を抑えた。
- リナクロチドは腸内細菌由来の心血管疾患のリスク因子(トリメチルアミン-*N*-オキシド)の血中濃度を低下させ、心筋の線維化を抑えた。
- 便秘薬で腸内環境を改善することによって、慢性腎臓病や心筋線維化が抑えられる可能性があり、腸-心臓-腎臓の連関を介した新たな治療戦略となり得る。

#### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科および大学院医工学研究科の阿部 高明（あべ たかあき）教授、原（南都）文香（はら ふみか）研究員（現国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構研究員）らは、同大学薬学研究科の富岡佳久（とみおか よしひさ）教授、慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市）の福田真嗣（ふくだ しんじ）特任教授らとともに、便秘薬の治療薬として使用される薬剤リナクロチドが慢性腎臓病の進行を抑え、心血管疾患のリスクを低下させる効果があることを、慢性腎臓病動物モデルにおいて明らかにしました。

慢性腎臓病は慢性かつ進行性に腎機能が低下する病気で、最終的に透析が必要となる腎不全に至ります。また、慢性腎臓病は心血管疾患の発症率や死亡率を高めることが知られています。近年、腸内環境が腎臓病の病状に影響していることが報告されたことから、腸内細菌の集団（腸内細菌叢）のバランス制御が慢性腎臓病の進行を抑えるために重要であることが明らかとなっています。今回研究グループは、便秘薬治療薬であるリナクロチドが腎不全に伴って悪化する腸内環境を改善することにより、腸内細菌叢由来代謝物質、特にトリメチルアミン-*N*-オキシドの血中濃度を減少させ、その結果腎臓障害を抑え、心血管疾患のリスクを低下させることを明らかにしました（図1）。

本研究は、リナクロチドが慢性腎臓病に伴う心血管疾患の治療の一助となる可能性を示す発見であり、今後臨床での応用が期待されます。

今回の研究成果は、2019年8月14日に欧州腎臓協会学術誌 *Nephrology Dialysis Transplantation* 電子版に掲載されました。

## 【研究内容】

高血圧や糖尿病などによって生じる「慢性腎臓病」は、慢性かつ進行性に腎機能が低下する疾患です。本邦では成人の 8 人に 1 人が発症する国民病であるため、その進行を抑制することは国民の健康維持に重要な課題となっています。慢性腎臓病は最終的に透析が必要な末期腎不全に陥るのみならず、心血管疾患の発症率や死亡率を著しく高めることが知られています。

近年、腸内細菌叢由来の代謝物質であるトリメチルアミン-*N*-オキシド<sup>注1</sup>の血中濃度上昇が心血管疾患の主要なリスク因子であることが臨床研究で示され、加えて、慢性腎臓病患者の死亡率を上昇させることも明らかとなっています。そのため、血中トリメチルアミン-*N*-オキシド濃度を低下させることは心腎症候群<sup>注2</sup>の治療と予防の新しいターゲットであると考えられます。

これまでに阿部教授らの研究グループは、腸内環境および腸内細菌叢由来の代謝物質に注目して腎臓病の新たな治療方法の研究開発を続けてきました。今回研究グループは、腸内環境を変化させる薬剤として便秘症の治療薬であるリナクロチドを用い、腎臓病に対する治療効果を検討しました。

腎不全マウスにリナクロチドを投与すると、腎臓の機能と組織の障害が改善し、腎臓病の進行が抑制されました(図 2)。また CE-TOFMS<sup>注3</sup> という装置を用い腎不全時に血液中に蓄積する代謝物質を測定した結果、リナクロチドを投与したマウスでは心血管疾患のリスク因子であるトリメチルアミン-*N*-オキシドの血中濃度が減少することが明らかになりました(図 3)。そこで、心筋の繊維化とそのバイオマーカー<sup>注4</sup> についてリナクロチドの効果を評価したところ、腎不全マウスで見られた心筋の繊維化の進行および血中というバイオマーカー (Galectin-33 および ST2) 値の上昇が、リナクロチド投与によって抑えられました(図 2)。さらに、次世代シーケンサーを用いた遺伝子レベルでの腸内細菌叢解析<sup>注5</sup> を行ったところ、リナクロチド投与により特定の腸内細菌群(クロストリジウム目)の割合が減少しており、この変化がトリメチルアミン-*N*-オキシドの減少に関連していることが明らかになりました(図 4)。トリメチルアミン-*N*-オキシドの元となるコリンなどの栄養素を多量摂取すると、トリメチルアミン-*N*-オキシド血中濃度が増加し、動脈硬化や腎臓の線維化が起こることが知られています。コリンを多く含む餌で飼育し血中トリメチルアミン-*N*-オキシドを増加させたマウスを用いてリナクロチドの効果を検証したところ、リナクロチドの投与によりトリメチルアミン-*N*-オキシドおよび線維化バイオマーカーの血中濃度の減少が認められました(図 5)。

今回の成果から腸内環境の改善によりトリメチルアミン-*N*-オキシドを低減させることは腸-心臓-腎臓連関を介した心腎症候群の予防と治療の一助となり、リナクロチドはその候補薬となる可能性が示されました。

本研究は日本学術振興科学研究費補助金(18H02822, 16H04901, 17H05654)、科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業さきがけ(JPMJPR1537)、日本腎臓財団の助成を受けて行われたものです。

### 【用語説明】

- 注1. トリメチルアミン-*N*-オキシド:腸内細菌の代謝物質に由来する化学物質。肉、卵、チーズなどに多く含まれるコリンやカルニチンといった栄養素が腸内細菌によってトリメチルアミンへ代謝され、その後肝臓でトリメチルアミン-*N*-オキシドへと変換され産生される。心血管疾患(アテローム性動脈硬化)を促進することが報告されており、心血管疾患の主要リスク因子として世界中で注目されている。
- 注2. 心腎症候群:心疾患と腎疾患が相互作用している状態を示す症候群。心臓と腎臓いずれか一方に機能低下などの異常が起こると、他方にも影響して病状の進行や発症のリスクが高まる。
- 注3. CE-TOFMS (capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry):キャピラリー電気泳動装置と飛行時間型質量分析計を組み合わせた測定装置。生体試料に含まれるイオン性代謝物質を高感度に一斉に分析することが可能。
- 注4. バイオマーカー:血液や尿などに含まれている生体内の物質で、病気の変化や治療に対する反応をその濃度に反映し指標となるもの。バイオマーカーを測定することで、病気の存在や進行度、治療の効果の指標の1つとすることができる。
- 注5. 次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢解析:腸内細菌叢のそれぞれの細菌に含まれる遺伝子(16S rRNA 遺伝子)の配列の違いを調べることで菌種の割合を解析する。この解析において次世代シーケンサーと呼ばれる遺伝子解析装置を用いることで、腸内細菌叢の膨大な遺伝子データを詳細に解析することができる。

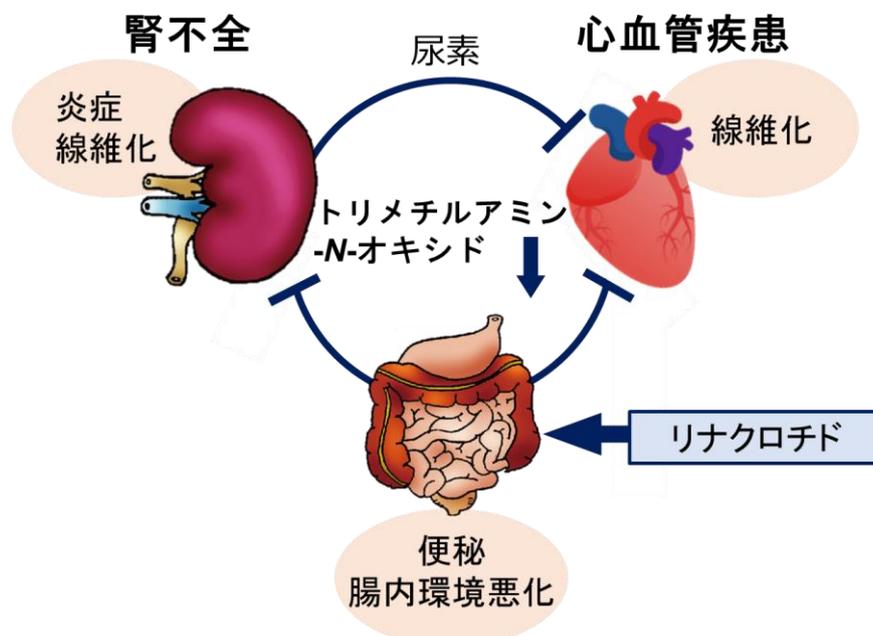


図 1. 腸-心臓-腎臓連関を介したリナクロチドによる心腎関連疾患を改善するしくみ

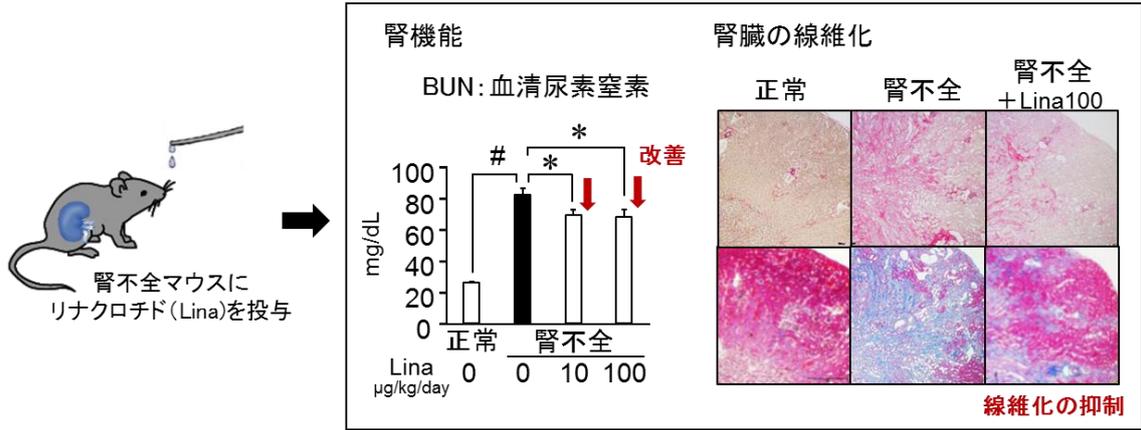


図 2. 腎不全マウスへのリナクロチド投与は腎臓の機能低下を改善し、腎臓の線維化を抑制した

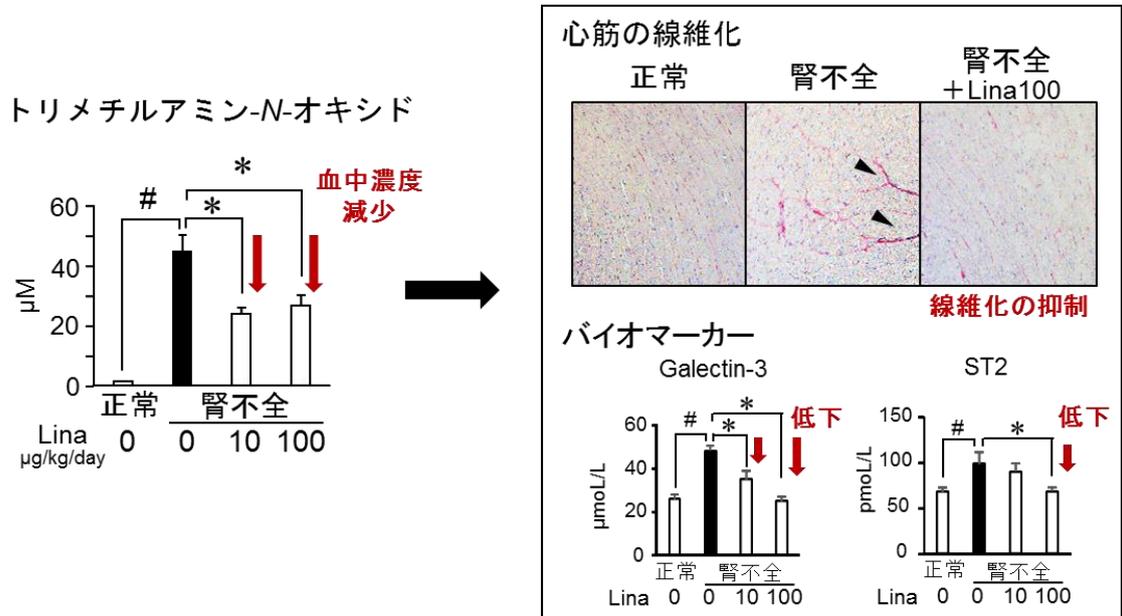


図 3. 腎不全マウスへのリナクロチド投与は血中トリメチルアミン-N-オキシドの濃度を減少させ、この減少に伴い心臓の線維化面積(黒矢頭)とそのバイオマーカー(Galectin-3 および ST2)濃度が低下した

## Orderレベル

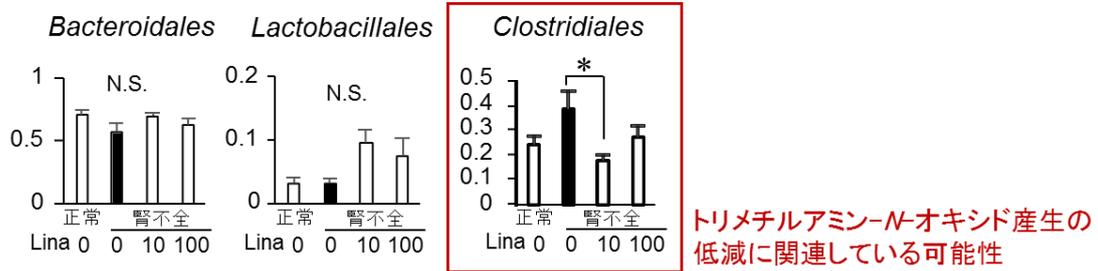


図 4. 腸内細菌叢解析により腎不全マウスへのリナクロチド投与はクロストリジウム目細菌の割合を低下させ、この変化がトリメチルアミン-N-オキシドの減少に関連している可能性が示唆された

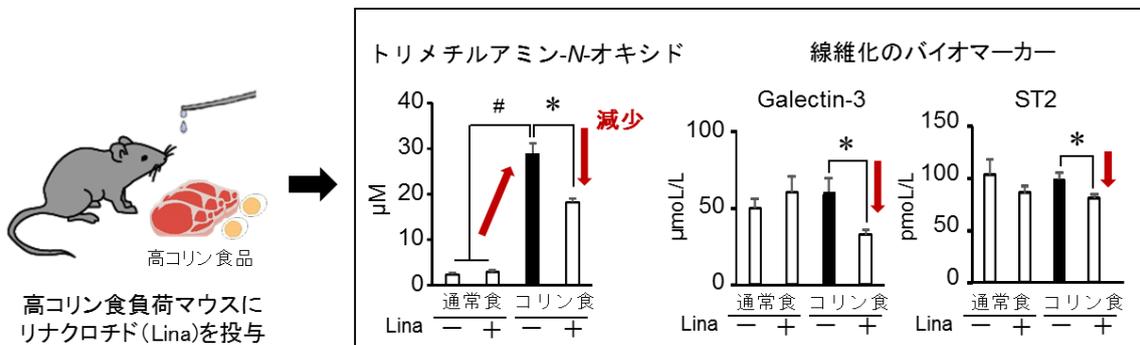


図 5. 高コリン食飼育により増加した血中トリメチルアミン-N-オキシド濃度はリナクロチド投与により減少し、同時に心臓と腎臓の線維化バイオマーカーの低下も認められた

## 【論文題目】

Title: The guanylate cyclase C agonist linacotide ameliorates the gut-cardio-renal axis in an adenine-induced mouse model of chronic kidney disease.

Authors: Fumika Nanto-Hara, Yoshitomi Kanemitsu, Shinji Fukuda, Koichi Kikuchi, Kei Asaji, Daisuke Saigusa, Tomoyuki Iwasaki, Hsin-Jung Ho, Eikan Mishima, Takehiro Suzuki, Chitose Suzuki, Tomoya Tsukimi, Tetsuro Matsushashi, Yoshitsugu Oikawa, Yukako Akiyama, Shigeo Kure, Yuji Owada, Yoshihisa Tomioka, Tomoyoshi Soga, Sadayoshi Ito, Takaaki Abe

タイトル:「グアニル酸シクラーゼ C 受容体作動薬リナクロチドはアデニン誘発性慢性腎不全マウスモデルにおける腸-心-腎連関を緩和する」

著者名:原(南都)文香、金光祥臣、福田真嗣、菊地晃一、浅地圭、三枝大輔、岩崎智行、何欣蓉、三島英換、鈴木健弘、鈴木千登世、月見友哉、松橋徹郎、及川義嗣、秋山由香子、呉繁夫、大和田祐二、富岡佳久、曾我友義、伊藤貞義、阿部高明

掲載誌名:Nephrology Dialysis Transplantation

DOI: 10.1093/ndt/gfz126.

### 【お問い合わせ先】

#### (研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科病態液性制御学分野

教授 阿部 高明(あべ たかあき)

電話番号:022-717-7163 Eメール:takaabe@med.tohoku.ac.jp

慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科/先端生命科学研究所

特任教授 福田真嗣(ふくだ しんじ)

Eメール:sfukuda@sfc.keio.ac.jp

#### (取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891 FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp

慶應義塾大学先端生命科学研究所 渉外担当

電話番号: 0235-29-0802 FAX 番号: 0235-29-0809

Eメール: office@ttck.keio.ac.jp