

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 -

東北大学、現国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構、慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市）とともに、便秘症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。

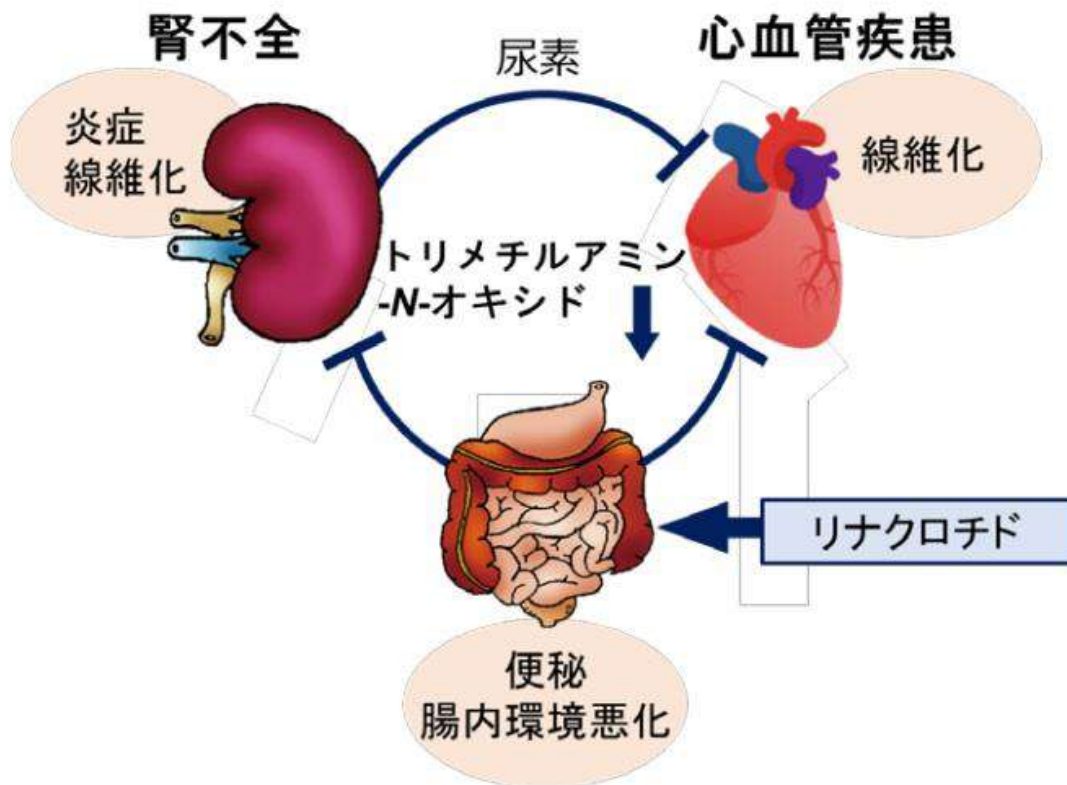


図 1. 腸-心臓-腎臓連関を介したリナクロチドによる心腎関連疾患を改善するしくみ

今回研究グループは、便秘症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）。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 注3 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）。

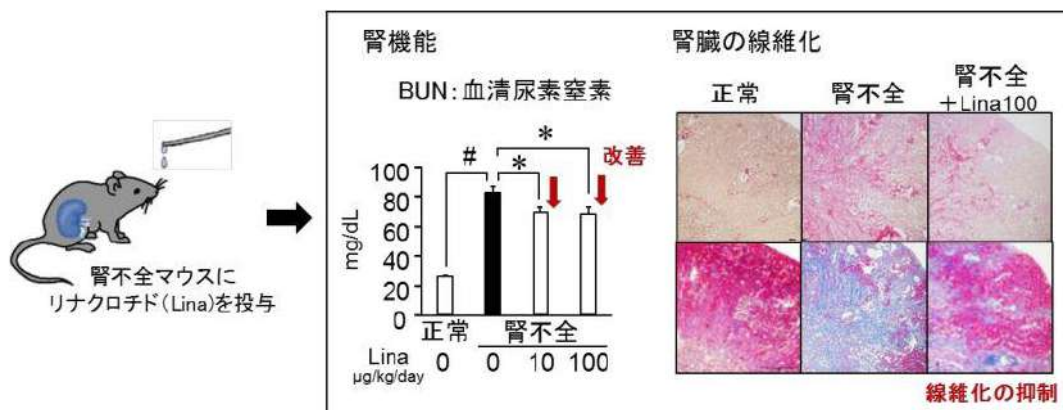


図 2. 腎不全マウスへのリナクロチド投与は腎臓の機能低下を改善し、腎臓の線維化を抑制した

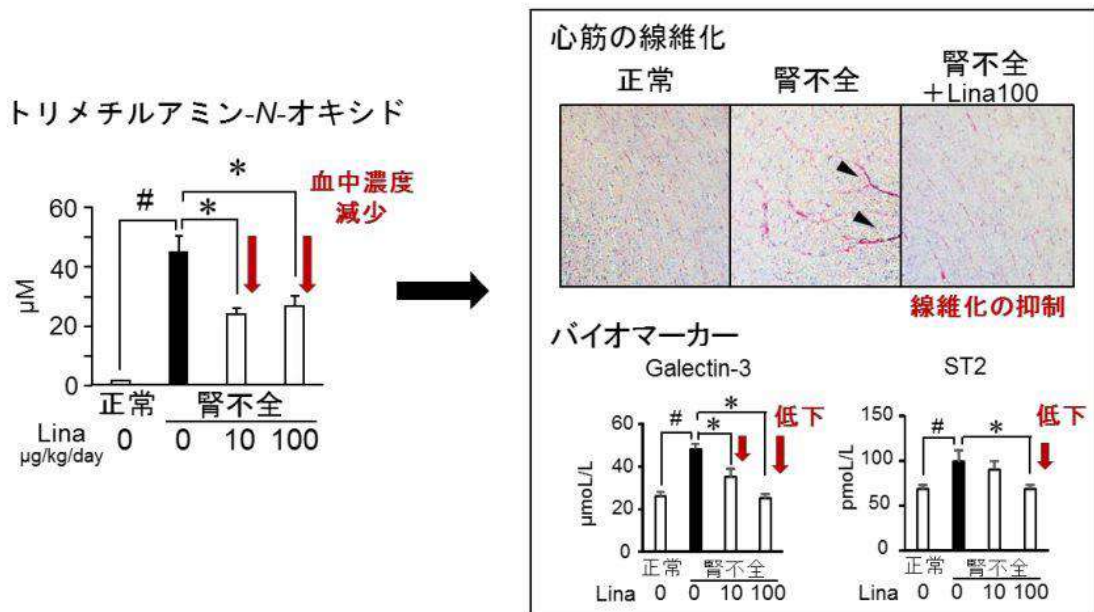


図 3. 腎不全マウスへのリナクロチド投与は血中トリメチルアミン-N-オキシドの濃度を減少させ、この減少に伴い心臓の線維化面積（黒矢頭）とそのバイオマーカー（Galectin-3 および ST2）濃度が低下した

そこで、心筋の繊維化とそのバイオマーカー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）。

Orderレベル

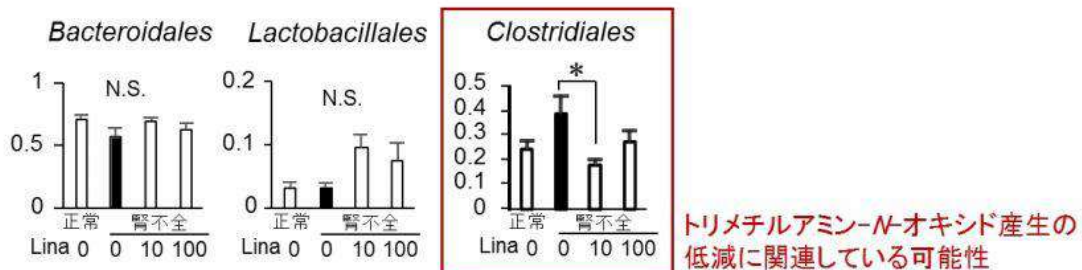
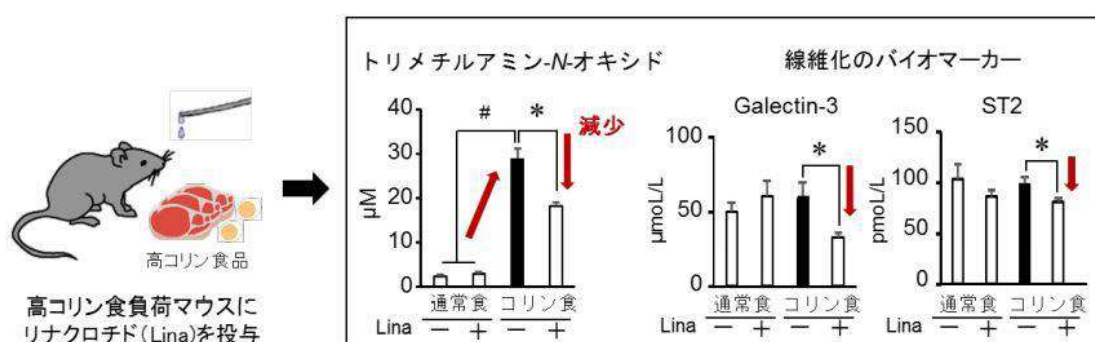


図 4. 腸内細菌叢解析により腎不全マウスへのリナクロチド投与はクロストリジウム目細菌の割合を低下させ、この変化がトリメチルアミン-N-オキシドの減少に関連している可能

性が示唆された

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)。



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

日文新聞发布全文 https://www.tohoku.ac.jp/japanese/newimg/pressimg/tohokuuniv-press20190918_02web_benpiyaku.pdf

文: JST 客观日本编辑部翻译整理