

# 血管内皮保護作用を有する乳酸菌

岡山理科大学 獣医学部 獣医学科  
講師 向田 昌司

2024年1月18日

# 高血圧

- 高血圧症の重症化は、「**心血管疾患**」や「**脳卒中**」を引き起こす
  - ~ 3 5 %の日本人  
~ 4 8 %の米国成人
  - 成人の全年齢層でリスク因子となる  
(*Nat Rev Dis Primers*. 2018 22:4:18014.)
  - ~ 7 0 %は**肥満**

# 肥満と腸内細菌

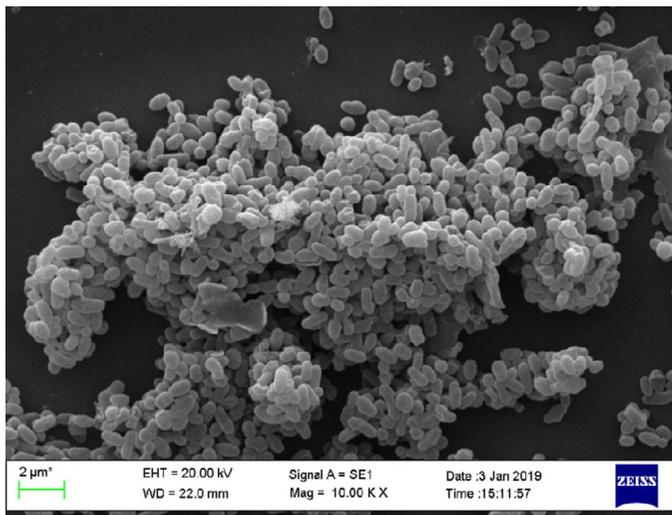
- Gordonらは、肥満において**腸内フローラが変化**することを報告（FirmicutesとBacteroidesの比の増加）（*Nature* 2006, 444(7122):1027-31. 引用回数：**13284**）。
- また、肥満患者を糞便をマウスに移植すると、マウスが肥満を引き起こすことを実証（*Science* 2013, 341(6150):1241214.）。
- これらの報告は、腸内細菌が肥満の発症・進展に寄与する可能性を示唆する。

# 肥満・糖尿病の新規治療標的

- *A. muciniphila*は、肥満や糖尿病などの腸内で減少

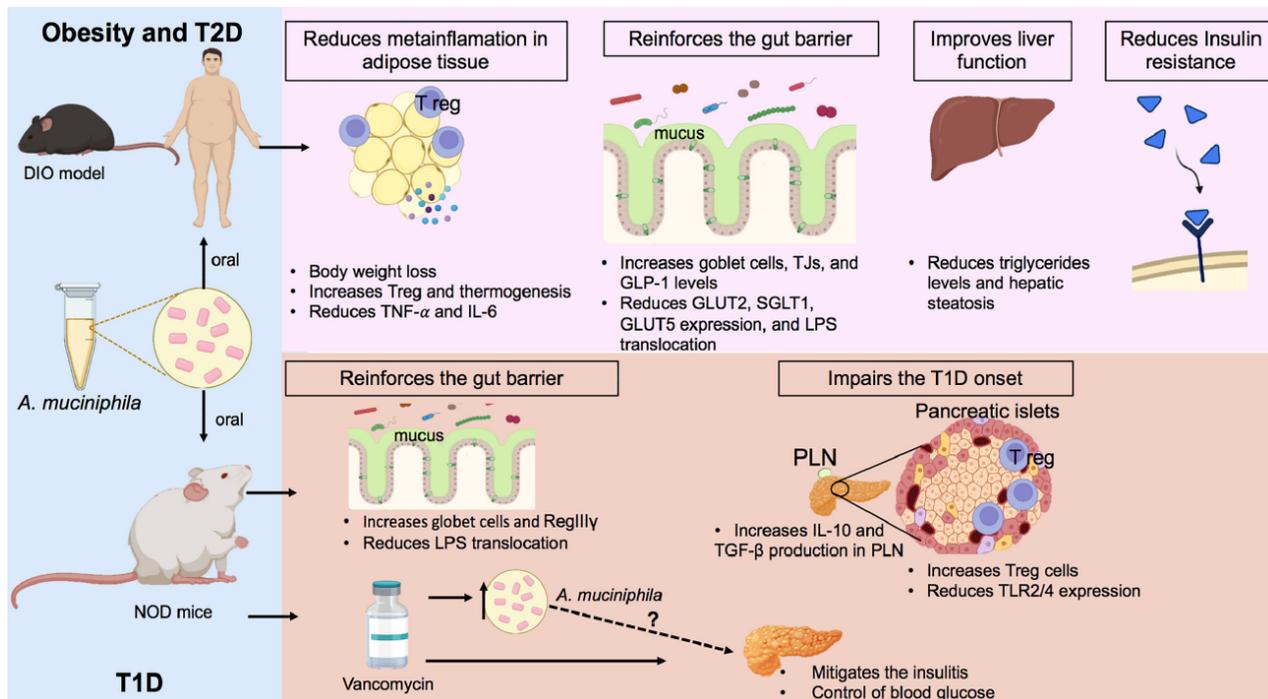
- *A. muciniphila*の経口投与は、マウスおよびヒトにおいて肥満や糖尿病を改善する (*Proc Natl Acad Sci USA*. 2013, *Nat Med* 2019)。

- *A. muciniphila*は、次世代の有益な微生物と考えられている。



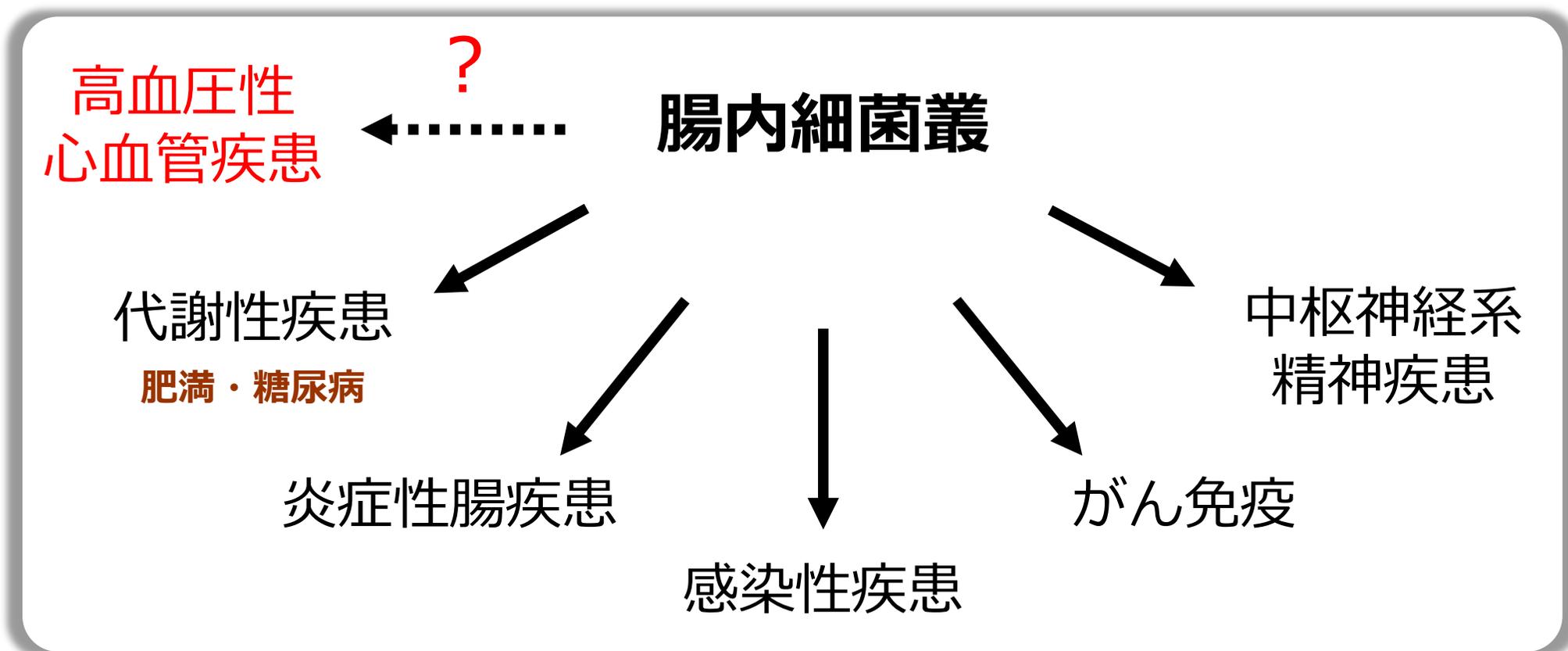
アッカーマンシア・ムシニフィラ  
*Akkermansia muciniphila*

*Microb Biotechnol.* 2019  
12(6):1109-1125.



*Front Immunol.* 2022 7:13:934695

# マイクロバイオーム創薬



高血圧病態における腸内細菌叢の役割はあまりよく分かっておらず、  
善玉菌（腸内細菌）に関する知見も少ない

# 従来技術とその問題点

降圧作用を有する腸内細菌群に関する報告はなされているが、

高血圧に起因する**血管機能障害**

高血圧に起因する**腸管機能障害**

等に対する腸内細菌の影響について、あまり詳細に検討されていない。

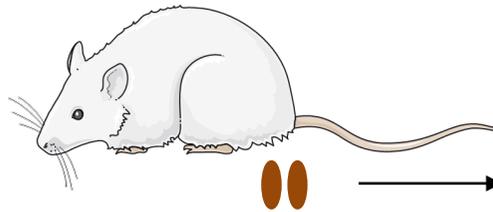
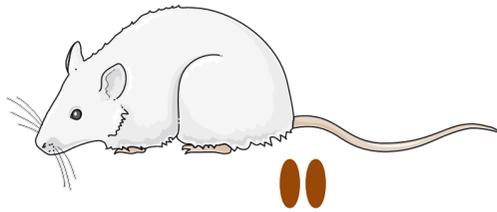
# 本研究の目的

高血圧病態における腸内細菌叢の役割を明らかにするとともに、新たな治療標的の探索

# 腸内細菌叢解析

10~15週齢  
正常ラット (WKY)

10~15週齢  
高血圧ラット (SHR)



腸内細菌のゲノム解析



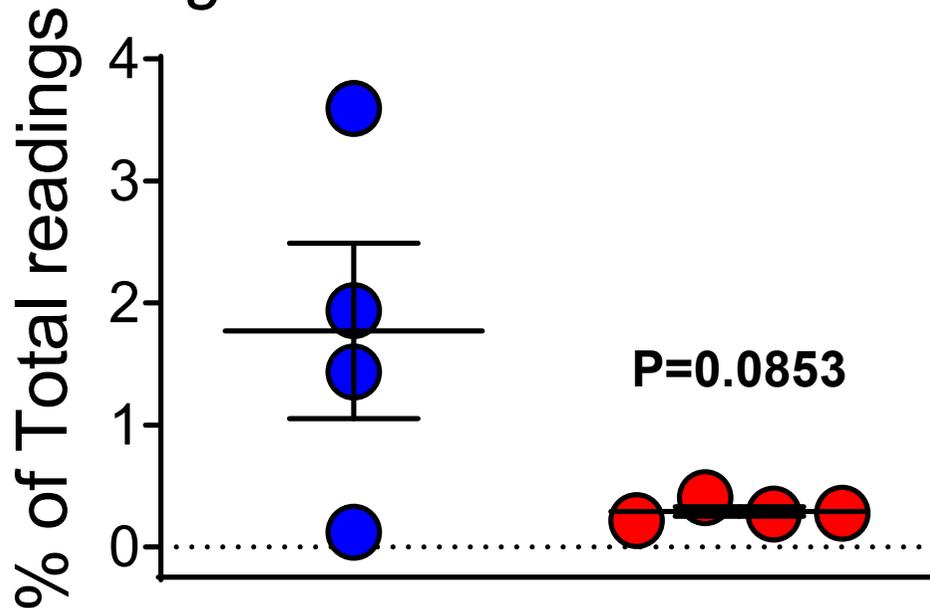
株式会社 生物技研  
Bioengineering Lab

## 16S全長アンプリコン解析

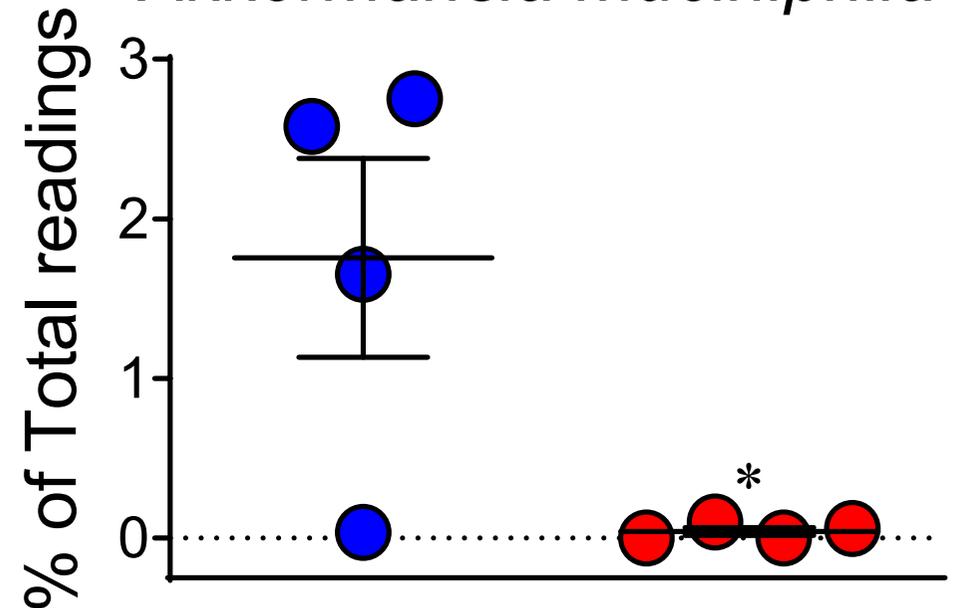
ショートリードのデータを疑似ロングリード化させる

# 高血圧ラットSHR糞便で、 2つの細菌種の減少が認められた

ラクトバシラス ムリナス  
*Ligilactobacillus murinus*



アッカーマンシア ムシニフィラ  
*Akkermansia muciniphila*

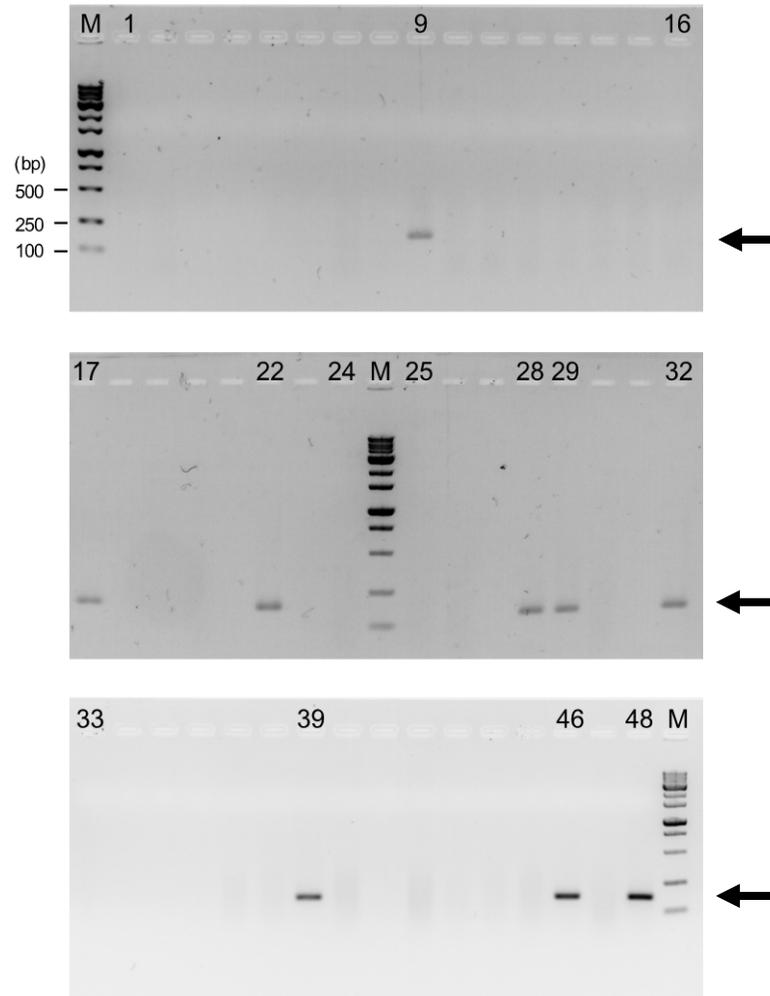
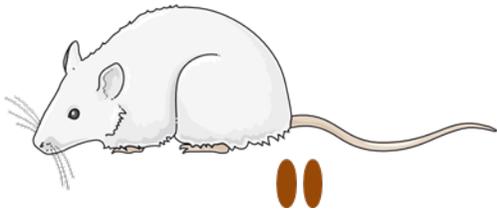


\* P<0.05

# 正常ラットの糞便から乳酸菌を分離した

乳酸菌(ラクトバチルス ムリナス, *L. murinus*)を同定

10~15週齢  
正常ラット (WKY)



# 実験デザイン

高血圧ラットSHR  
(10-15 wks)



いずれかを2週間経口投与

- 生理食塩水 (Saline、コントロール群)
- ラクトバチルス ムリナス  
(*L. murinus*,  $0.5-1.2 \times 10^8$  CFU/ml)

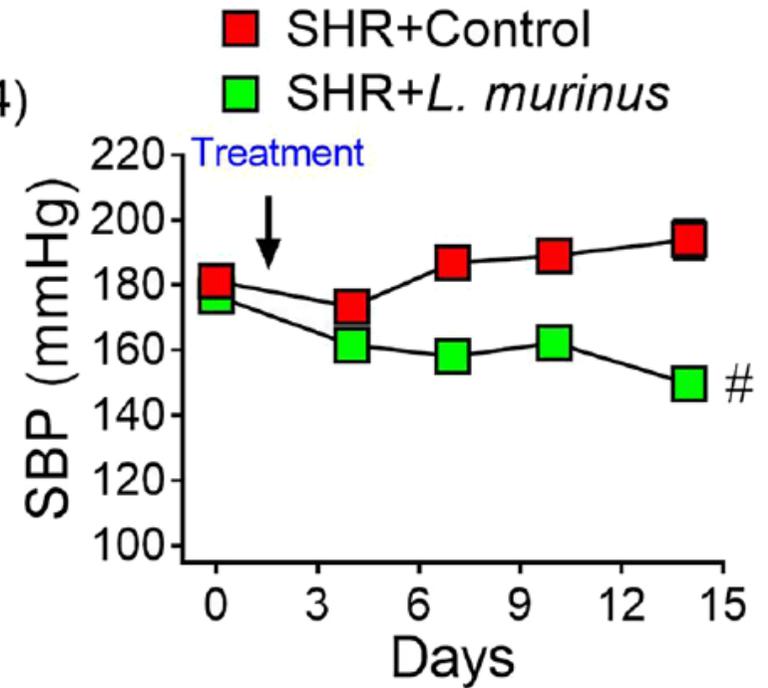
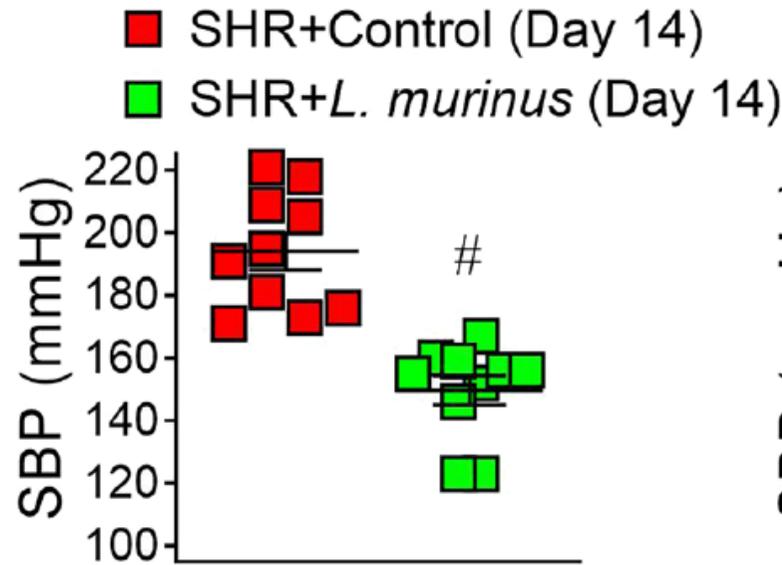
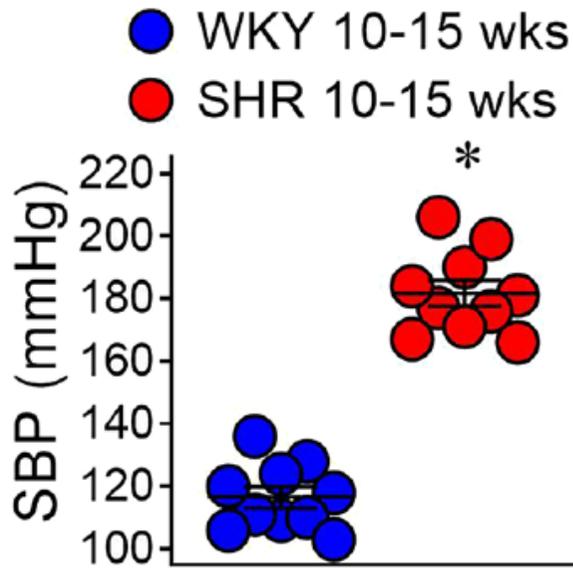
*L. murinus* (経口投与、1日1回)

順化



- ① 血圧
- ② 血管内皮機能
- ③ 腸管機能
- ④ // 形態
- ⑤ // 炎症反応
- ⑥ 免疫応答
- ⑦ 細菌毒素

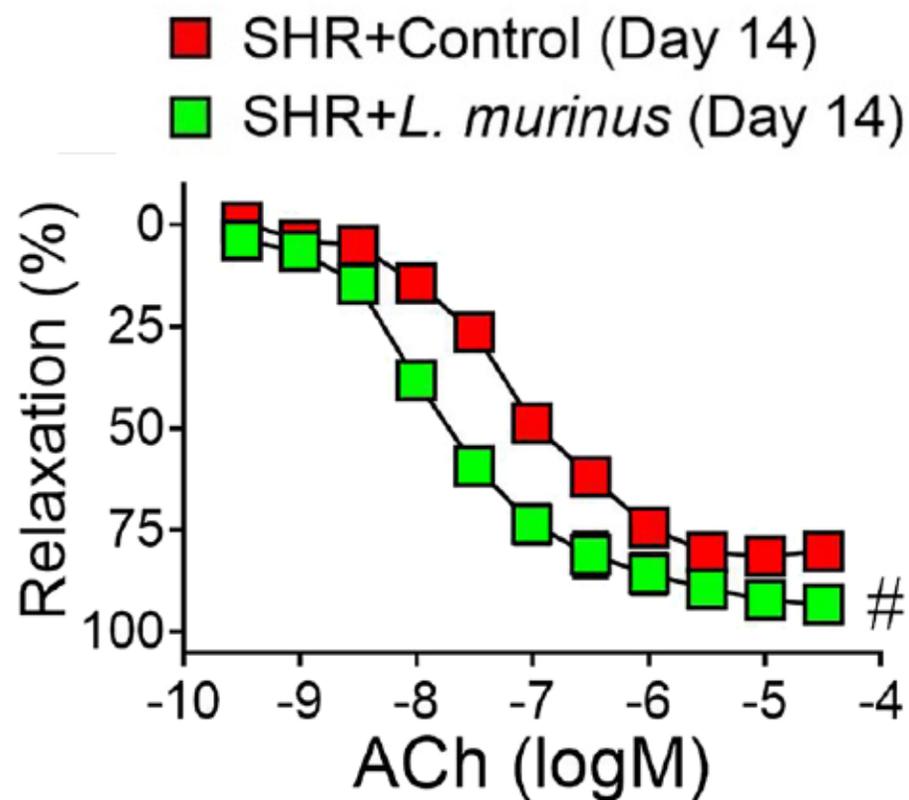
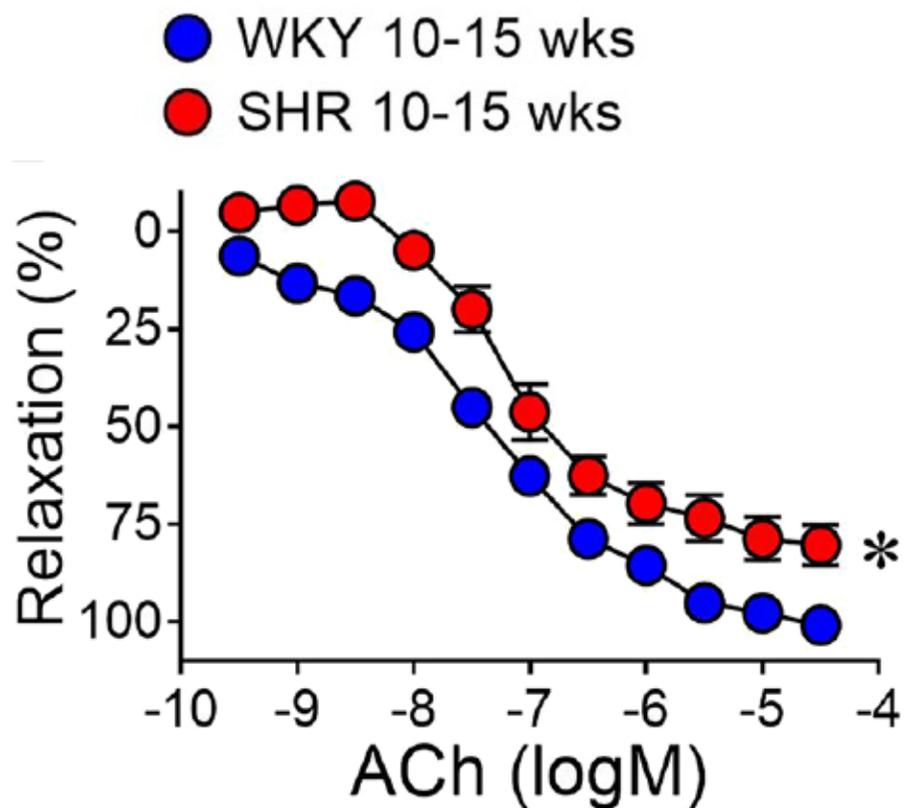
# ① 血圧：乳酸菌*L. murinus*の経口投与(2週間)は血圧上昇を抑制した



\* # P<0.05

## ② 血管内皮機能: *L. murinus*投与は、高血圧でみられる内皮機能障害を改善した

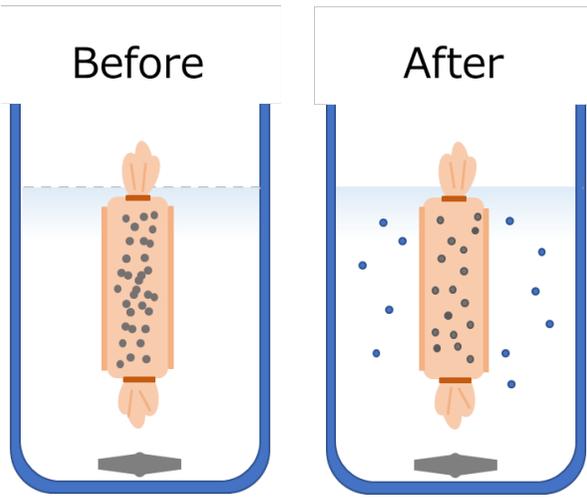
### 腸間膜動脈



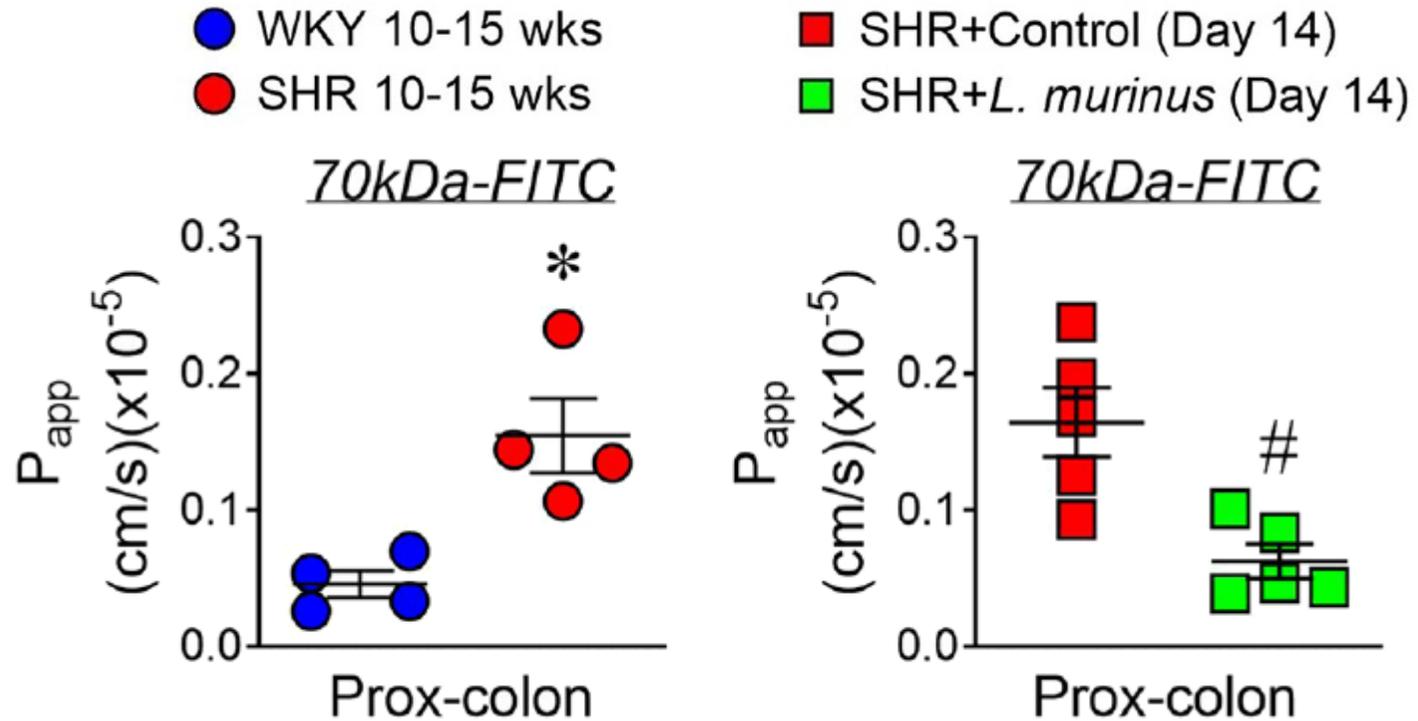
\* # P<0.05

# ③-1 腸管機能: *L. murinus*投与は、高血圧でみられる腸管透過性の亢進を改善した

## Non-everted gut sac exam



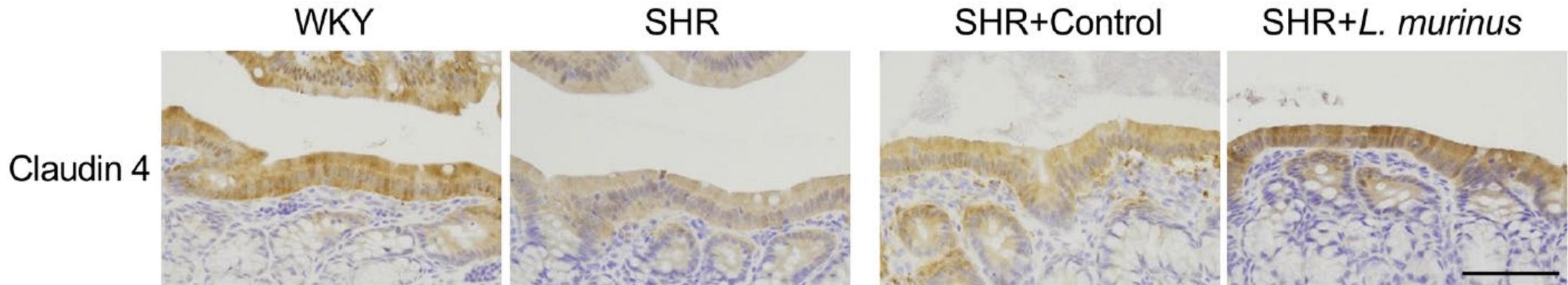
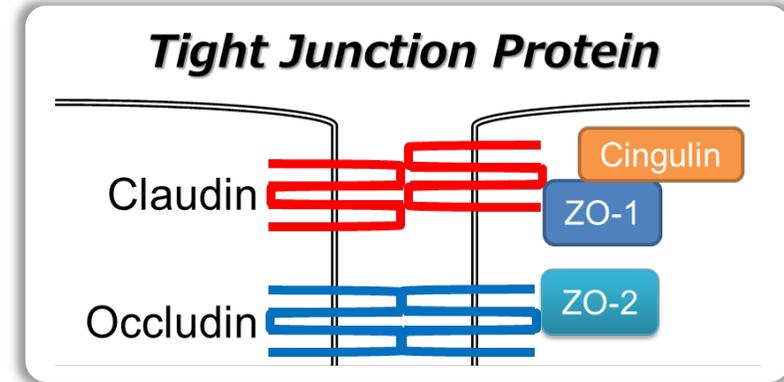
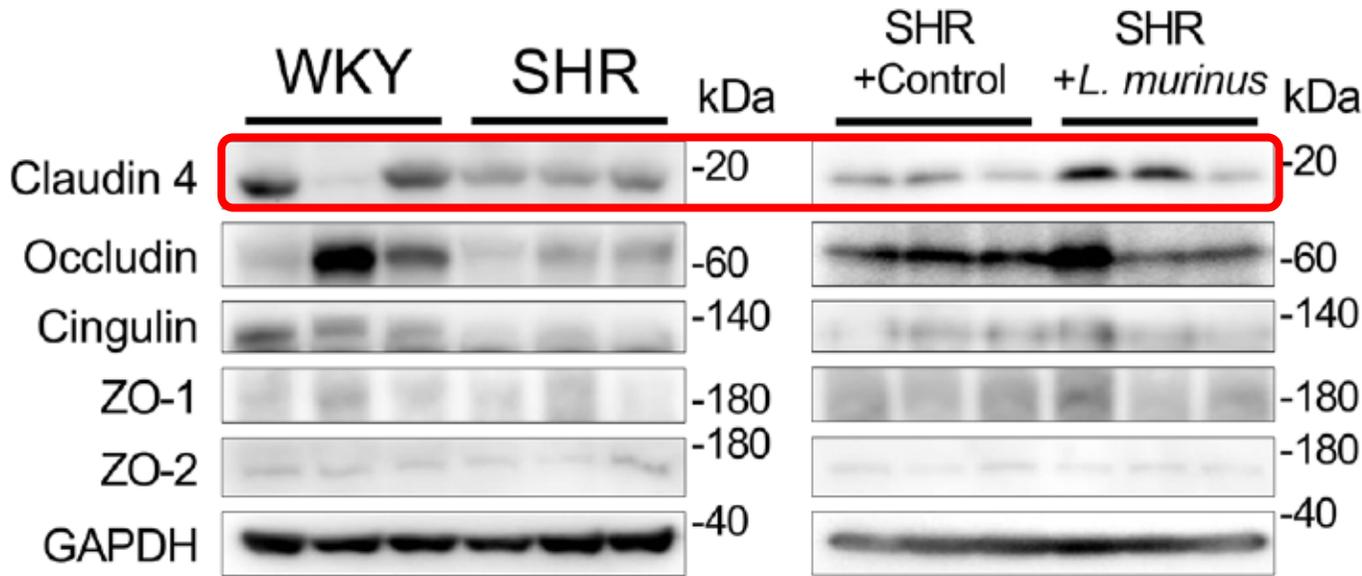
● Nanoparticles: FITC



\* # P<0.05

# ③-2 腸管機能: *L. murinus*投与は、高血圧でみられる Claudin 4発現減少を改善した

大腸(近位結腸)



# ④ 形態: *L. murinus*投与は、高血圧でみられる腸陰窩減少を改善した

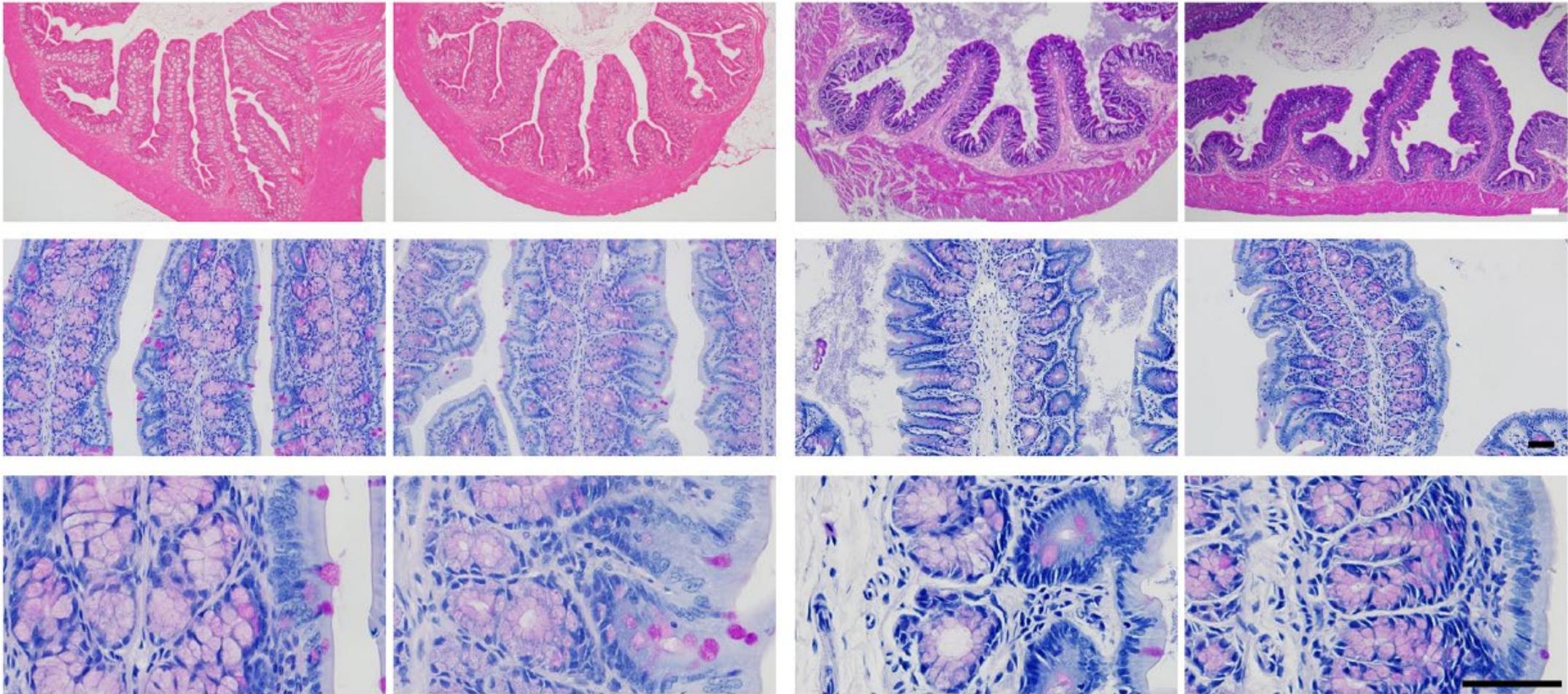
## 大腸(近位結腸)

WKY

SHR

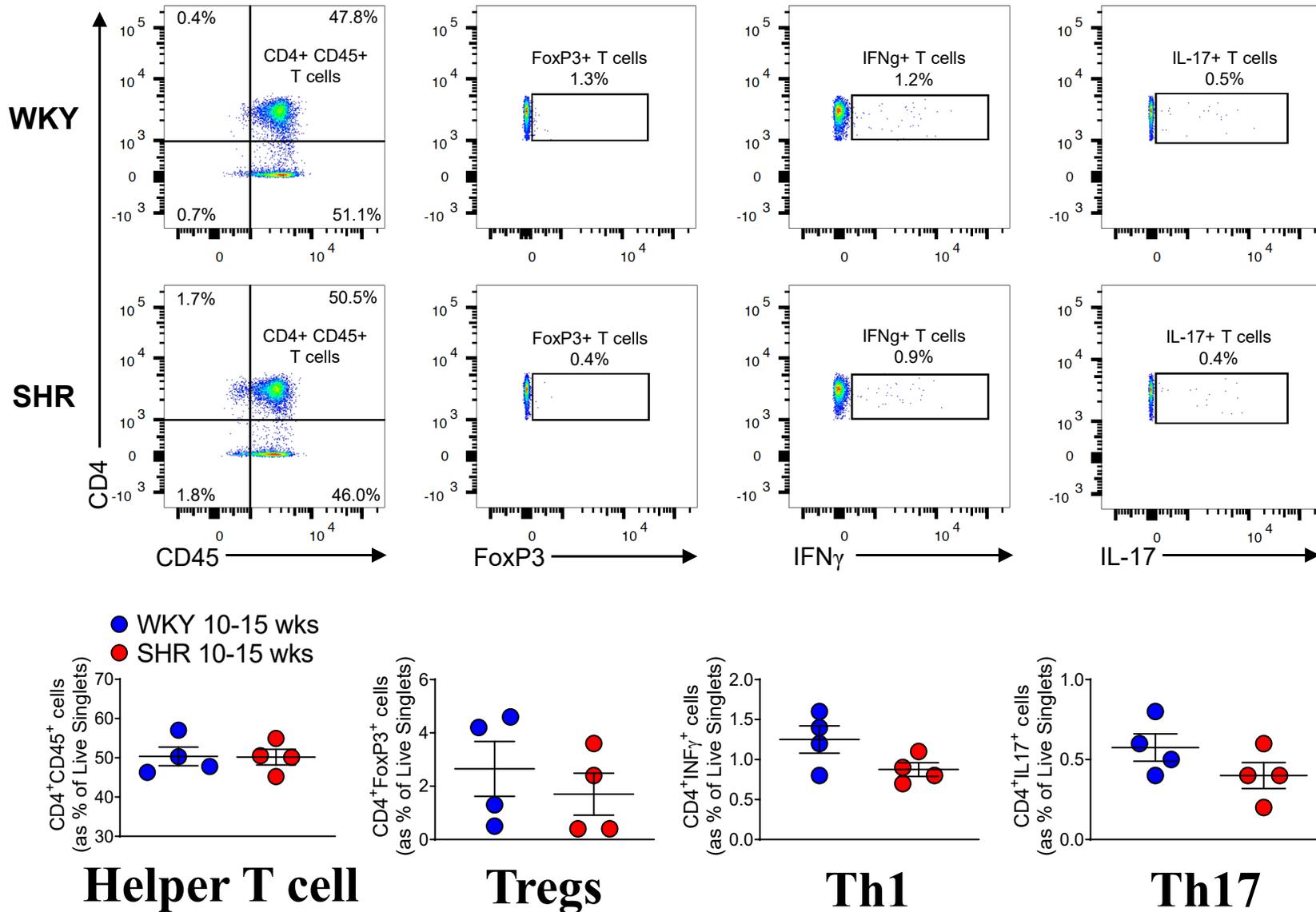
SHR+Control

SHR+*L. murinus*

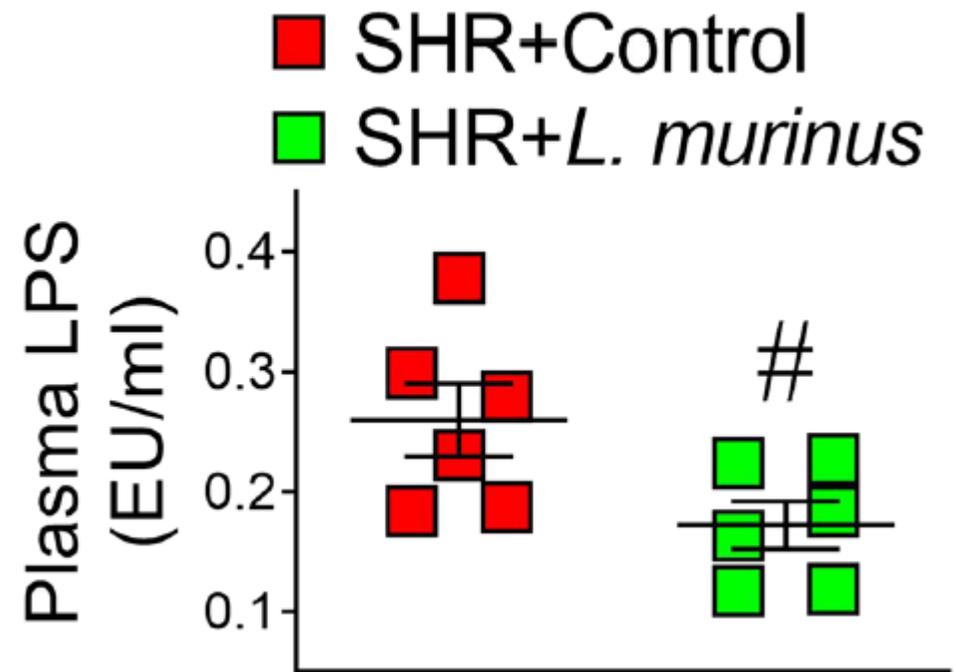
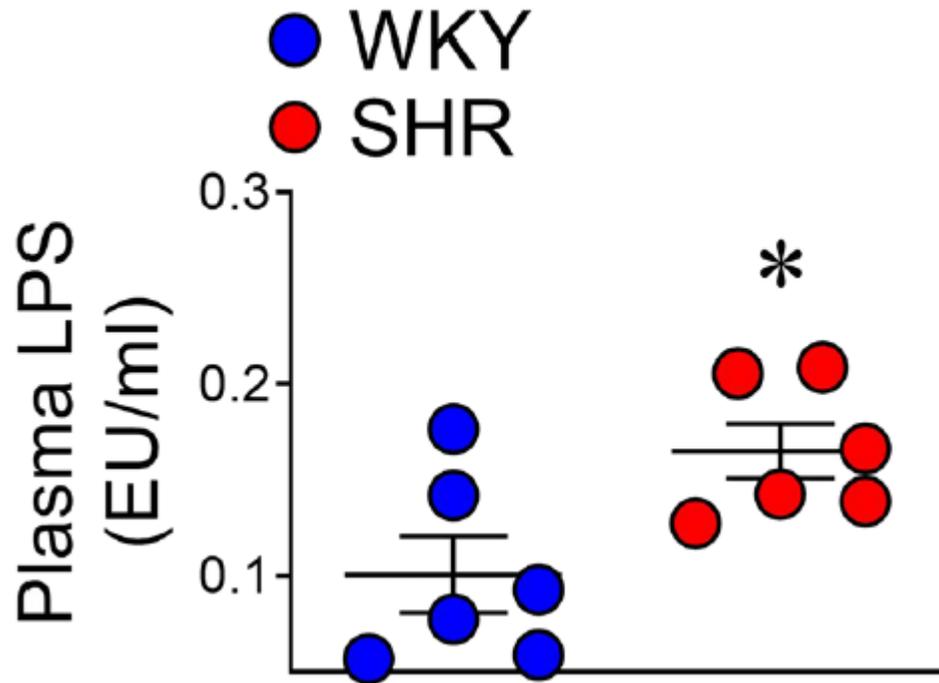




# ⑥免疫応答：SHR腸管リンパ節において、ヘルパーT, 制御性T, Th1, Th17細胞数の変化は認められなかった

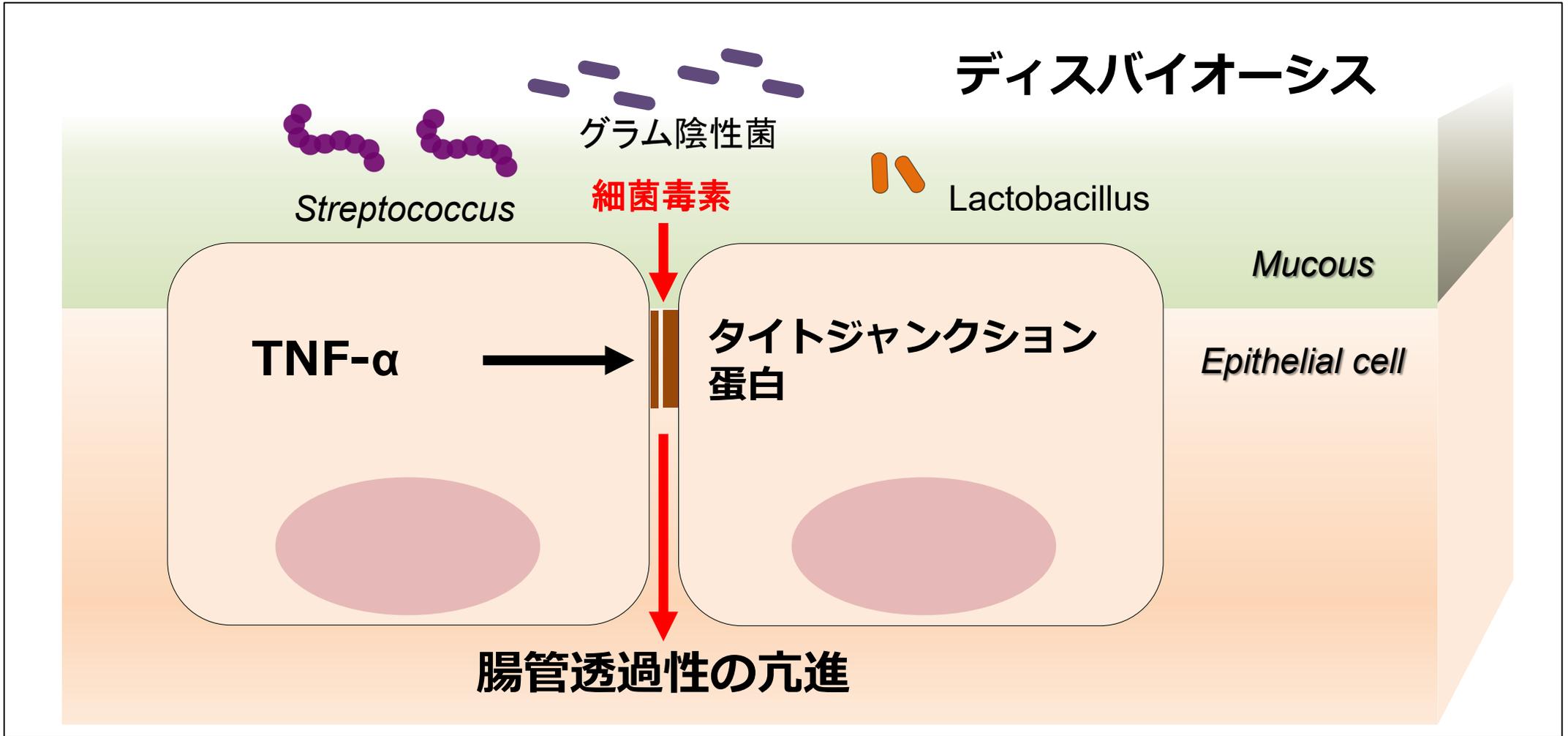


# ⑦ 細菌毒素: *L. murinus*投与は、高血圧でみられる 血中LPS濃度の増加を改善した



\* # P<0.05

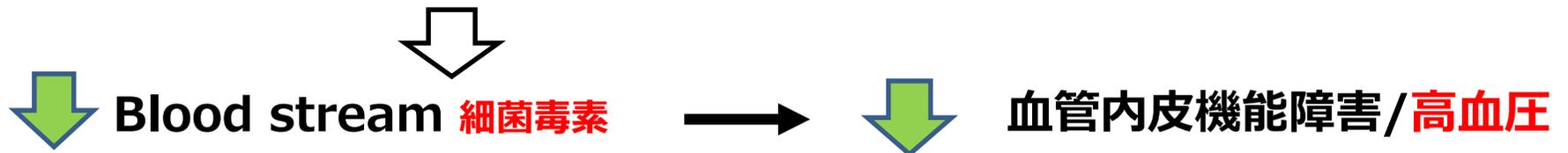
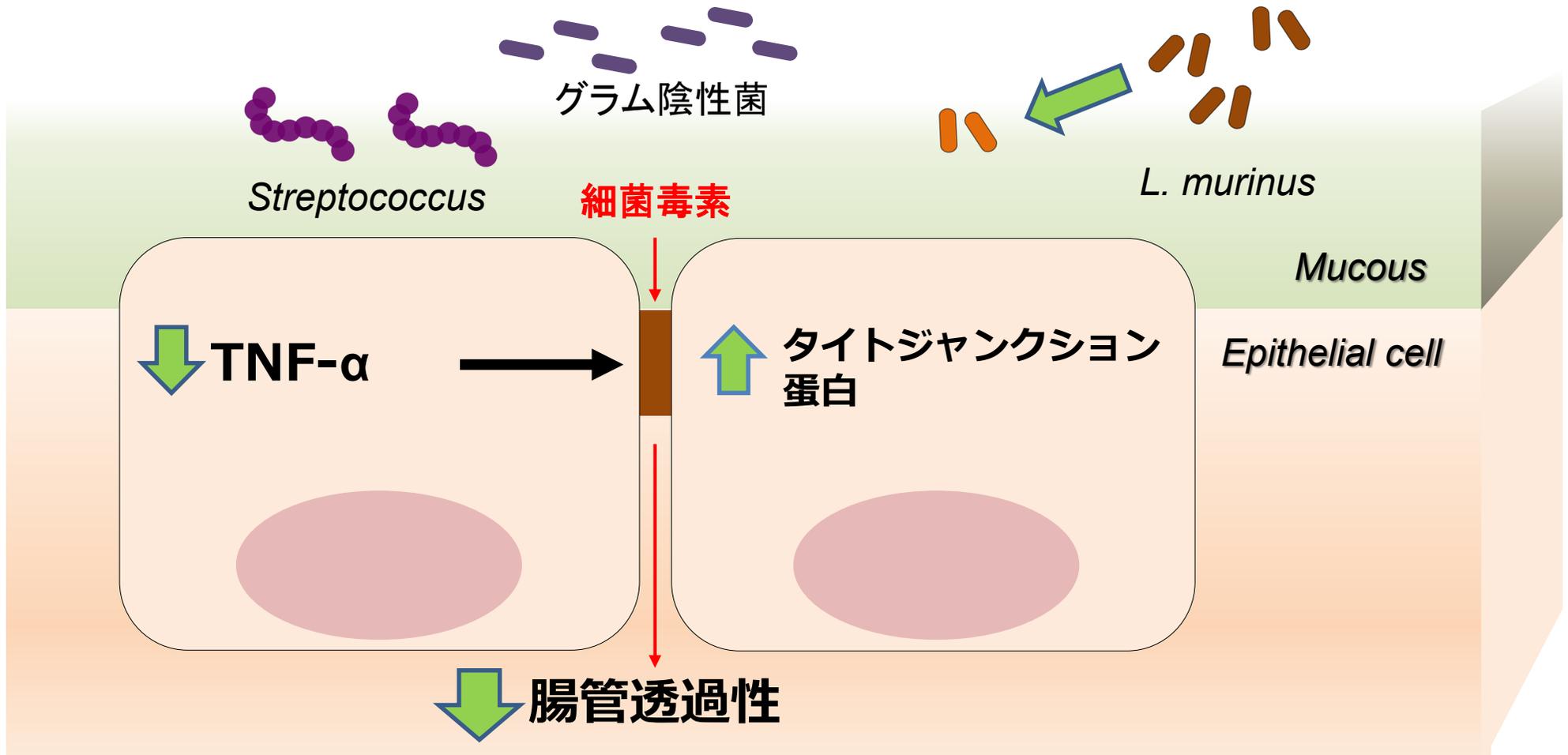
# 高血圧と腸内フローラ Working Model



↓  
**Blood stream 細菌毒素** → **血管内皮機能障害/高血圧**

# 高血圧と腸内フローラ Working Model

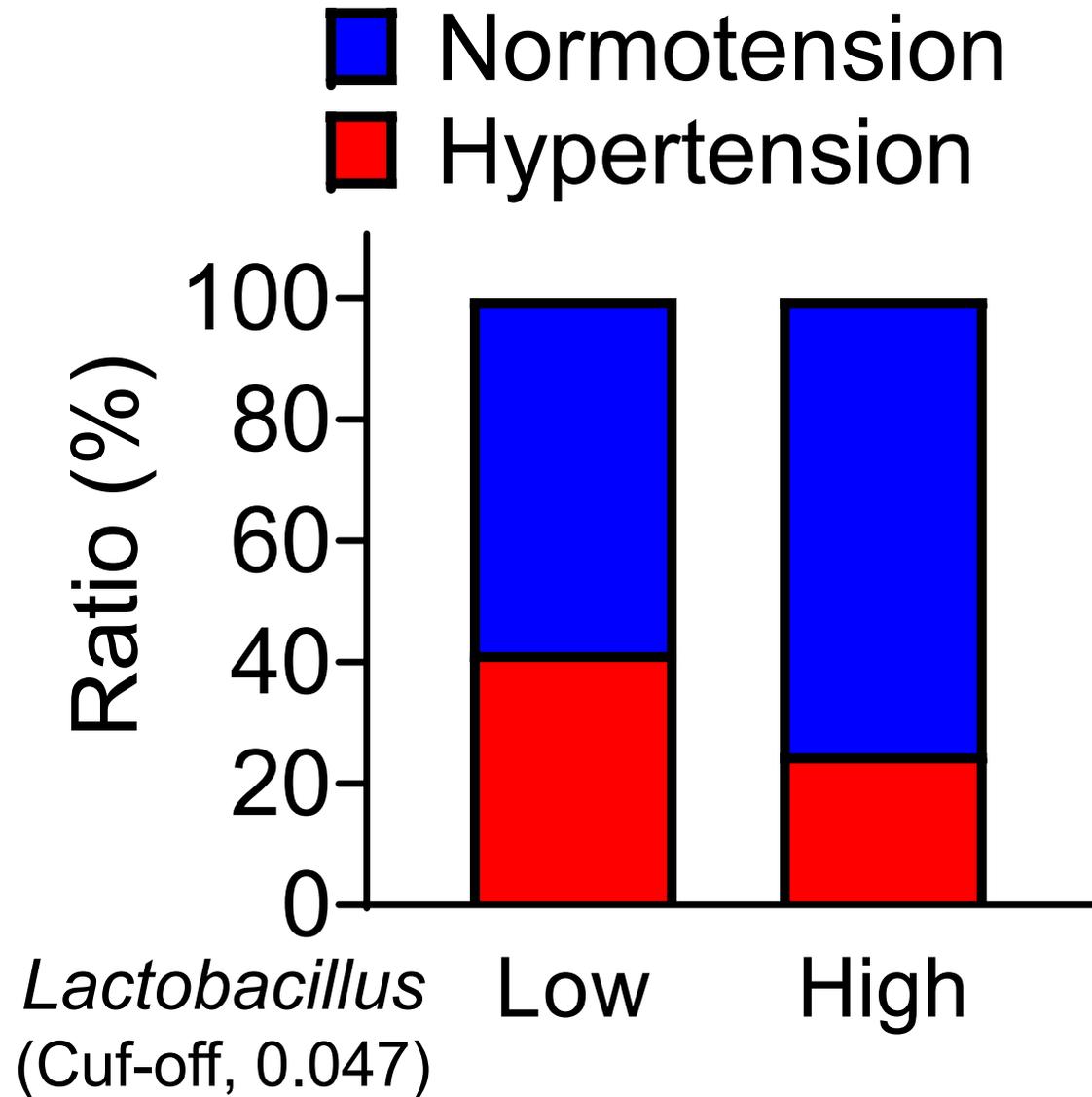
プロバイオティクス treatment



## ⑧ 高血圧患者における腸内*Lactobacillus*の変化

正常血圧: 13名

高血圧: 7名



# 想定される用途

- 「高血圧」または「血圧高め」な人に適用することで降圧および血管保護作用が認められる可能性が考えられる。
- 上記以外に、腸管保護の効果が得られることも期待される。
- また、獣医学領域に着目すると、**犬や猫（特に老齢）**といったペットの分野や用途に展開することも可能と思われる。

# 実用化に向けた課題

- 現在、ラット（実験動物）において本菌が血管・腸管保護作用を有することを明らかにした。しかし、人や犬・猫への影響（副作用を含めて）については不明である。
- 今後、実用化に向けて、本菌の代謝産物についての実験データを取得し、安全性の確認とともに、有効性を示す物質を明らかにしていきたい。

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 乳酸菌及びその用途
- 出願番号 : 特願2022-184177
- 出願人 : 加計学園
- 発明者 : 向田昌司、矢野嵩典 他

# お問い合わせ先

岡山理科大学大学

研究・社会連携部 桑本 誠

T E L 086 - 256 - 9730

F A X 086 - 256 - 9732

e-mail [renkei@ous.ac.jp](mailto:renkei@ous.ac.jp)