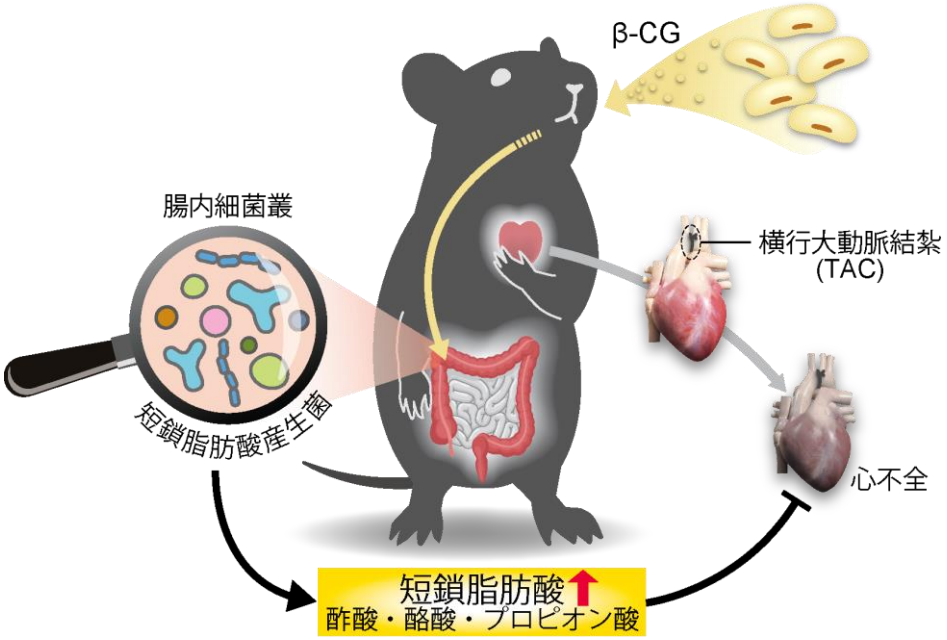
機能性大豆蛋白の摂取による心不全の進行予防効果の発見
～腸内細菌叢へのアプローチ～

【本研究のポイント】

・抗肥満効果を有す機能性大豆蛋白β-コングリシニン(β-CG)*1 を蛋白質源とした餌の摂食により、圧負荷心不全モデルマウスの病態進行が腸内細菌叢への介入によって抑制されることを発見

・β-CG 餌摂食によって腸内細菌叢にて 3 種類の短鎖脂肪酸*2 産生菌と主要短鎖脂肪酸(酢酸・酪酸・プロピオン酸)が増加

・プロピオン酸ナトリウム投与でもβ-CG 餌摂食時と同様に心不全進行が抑制



引用:Clinical Nutrition (掲載論文)より

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科 総合保健学専攻 オミックス医療科学の古川 希助教、医学系研究科 神経遺伝情報学 伊藤 美佳子 講師、医学系研究科 総合保健学専攻 オミックス医療科学 上山 純 准教授の研究グループは、中部大学生命健康科学部・平山 正昭 教授、名古屋学芸大学管理栄養学部・大野 欽司 教授との共同研究で、機能性大豆蛋白であるβ-コングリシニン(β-CG)を蛋白質源とした餌を心不全モデルマウスに投与することで、いくつかの短鎖脂肪酸を産生する菌および主要短鎖脂肪酸(酢酸・酪酸・プロピオン酸)を増加させ、心機能低下・心肥大・心筋の線維化といった心不全の病態進行を抑制することを新たに発見しました。

本研究では、機能性大豆成分が腸内細菌叢に有益な変化をもたらし、近年神経変性疾患や代謝疾患での効果が注目されている短鎖脂肪酸とその産生菌増加により心不全の進行を防ぎ、食事による心不全進行予防への展開が期待されます。

本研究成果は、2024 年 10 月 1 日付電子版の臨床栄養学雑誌『Clinical Nutrition』に掲載されました。

1. 背景

心不全は予後不良の難治性疾患で、高血圧など生活習慣病を基盤とした病的心ストレスが生じると、その負荷を代償しようと心筋の壁が厚くなり心肥大を呈し、さらに病態が進展すると収縮・拡張能が共に破綻した慢性心不全へと至ります。大豆やその成分は抗酸化・抗炎症機能を有し、心血管傷害から保護する作用があります(Hagen MK et al., *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009, Qin W et al., *Br J Pharmacol*. 2015)。大豆蛋白β-CG は抗肥満効果を示す機能性大豆成分であることが知られていますが(Hashidume T et al., *Sci Rep*. 2016)、循環器疾患への効果、特に心肥大-心不全の病態進行に関与するかについては明らかになっていません。

2. 研究成果

大豆蛋白β-CG を蛋白質源とした餌を圧負荷心不全(TAC)モデルの作成前後 5 週間摂食させたところ、圧負荷によって起こる左室リモデリング(心機能低下・心肥大・心筋線維化)がコントロール餌摂食群と比較して著明に抑制されました。餌摂食によるリモデリング抑制効果を示したため、腸内細菌叢に焦点を当て 16S rRNA-seq[*3]・GC-MS による腸内細菌叢・代謝産物の解析を行なった結果、β-CG 餌摂食により腸内細菌叢における幾つかの短鎖脂肪酸産生菌 (genera *Butyricimonas*, *Marvinbryantia*, and *Anaerotruncus*)及び主要短鎖脂肪酸が増加すること、β-CG 餌で増加した一部短鎖脂肪酸産生菌の存在量は心筋線維化(%)と逆相関を示すことが分かり、短鎖脂肪酸が本病態に直接介入する可能性を見出しました。また、プロピオン酸ナトリウム投与でもβ-CG 餌摂食時と同様に左室リモデリングを抑制すること、腸内細菌叢の効果を消失するための抗菌薬投与実験では、β-CG 餌摂食によって増加した上記短鎖脂肪酸産生菌及び短鎖脂肪酸は消失し、心保護効果もキャンセルされることから腸内細菌叢を介した心保護効果であることを解明しました。

3. 今後の展開

本研究で重要なことは、β-CG が腸内細菌叢の変化に介入し心保護効果を示している点です。β-CG は①難消化性であること（Elisabetta D.A. et al., *Food Funct.* 2017）、そして②オリゴマンノース型[*4] の糖鎖を多く含む糖蛋白であることが知られています（Cheng L et al., *Food Science and Human Wellness*. 2023）。本研究はβ-CG が、近年注目されている有益な腸内細菌叢代謝産物である短鎖脂肪酸およびその産生菌を増加させ、短鎖脂肪酸の投与自体も左室リモデリング抑制効果を示すことを解明しました。しかし大豆は高アレルゲンであり、すべての人に同様の効果を示すわけではありません。今後の研究展開として、β-CG の難消化性・β-CG 内糖鎖に注目し、糖鎖を消化・分解されずに腸管まで到達させることで腸内細菌叢にて短鎖脂肪酸およびその産生菌増加につながるか、より詳細な分子メカニズムを究明し腸と心臓との臓器連関による新規心不全予防・治療法の開発を目指します。

4. 支援・謝辞

本研究は、科学研究費（JP21K17639, JP23K16816, JP23H02794, JP23K18273, JP23K06412）、不二たん白質研究振興財団、名古屋大学医学系研究科内 食と健康の未来創造センターの『令和 5 年度 食と健康の未来創造研究』などの支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

＊1）β-コングリシニン（β-CG）：大豆蛋白の構成成分の一つで、中性脂肪の減少・血中インスリン濃度低下など抗肥満効果を示す。

＊2）短鎖脂肪酸：腸内細菌が食物繊維を消化する際に、ヒトの場合、酢酸、プロピオン酸、酪酸が産生され、これらを短鎖脂肪酸と呼ぶ。短鎖脂肪酸はエネルギー源として利用されるとともに、異常な免疫応答を抑制するなどの生体調節機能を有している。

＊3）16S rRNA シークエンシング：細菌の同定と分類に広く使用される分子生物学的手法。細菌ゲノムに存在する16Sリボソーム RNA（rRNA）遺伝子をターゲットにする。16S rRNA 遺伝子は約 1,500 塩基対の長さで、進化的に保存された領域と可変領域から構成されており、これを利用して異なる微生物種を識別することができる。

＊4）オリゴマンノース型：タンパク質のアスパラギンについた N 型糖鎖のうち、全ての末端がマンノース（糖の一つ）になっているもの。一般的に、マンノースが 5～9 個、枝分かれしながら連なった形をしている。

【論文情報】

雑誌名：Clinical Nutrition

論文タイトル：Soy protein β-conglycinin ameliorates pressure overload-induced heart failure by increasing short-chain fatty acid (SCFA)-producing gut microbiota and intestinal SCFAs

著者：Nozomi Furukawa[1,2]*, Miku Kobayashi[1,2], Mikako Ito[2],
Hiroki Matsui[3], Koji Ohashi[4], Toyoaki Murohara[5], Jun-ichi Takeda[6],
Jun Ueyama[1], Masaaki Hirayama[7], Kinji Ohno[8]

[1] Department of Pathophysiological Laboratory Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
[2] Division of Neurogenetics, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya. University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
[3] Department of Laboratory Sciences, Gunma University Graduate School of Health. Sciences, Maebashi, Japan
[4] Department of Molecular Medicine and Cardiology, Nagoya University Graduate. School of Medicine, Nagoya, Japan
[5] Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.
[6] Center for One Medicine Innovative Translational Research (COMIT), Institute for. Advanced Study, Gifu University, Gifu, Japan
[7] Department of Occupational Therapy, Chubu University College of Life and Health. Sciences, Kasugai, Japan
[8] Graduate School of Nutritional Sciences, Nagoya University of Arts and Sciences, Nisshin, Japan

DOI: 10.1016/j.clnu.2024.09.045

※本技術に関して、特許出願中です。

English ver.
https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Cli_241016en.pdf

【関連情報】
インタビュー記事「勇住邁進！大豆が心臓を守る研究とは？」（名大研究フロントライン）