

## SU5416/hypoxia 肺動脈性肺高血圧症のモデルラットにおいて腸内マイクロバイオーームは 肺高血圧症に影響する

補助事業者 巽 浩一郎

千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学研究部門 特任教授

### 研究要旨

肺動脈性肺高血圧症の病因には異常な炎症が強く関与している。肺動脈性肺高血圧症モデル動物において、腸内マイクロバイオーームの組成および機能が正常とは異なることが報告された。しかし、この腸内マイクロバイオーームの変化が肺動脈性肺高血圧症の原因であるのか結果であるのかは明らかでない。本研究では、腸内マイクロバイオーームを変化させることで、SU5416/hypoxia 肺動脈性肺高血圧症のモデルラットの血行動態に影響するのかどうかを検討した。SU5416/hypoxia モデルラットは、VEGF 受容体 2 の拮抗薬である SU5416（30mg/kg）の単回投与と 3 週間の低酸素暴露（10%低酸素）により作成した。対照群として低酸素暴露群（10%低酸素）と無処置群を設定した。腸内マイクロバイオーームを変化させるために 4 種類の抗菌薬カクテル（ABx）投与 4 週間を施行した。それぞれの群から便を回収、16S rRNA 遺伝子解読により腸内マイクロバイオーームの網羅的解析を行った。抗菌薬カクテルの投与により SU5416/hypoxia モデルラットの肺血管リモデリング・右室肥大・右室収縮期圧の上昇が抑制された。また、16S rRNA 遺伝子解読の結果、腸内マイクロバイオーームの修飾を認めた。SU5416/hypoxia モデルラットの腸内マイクロバイオーーム解析では、Firmicutes-to-Bacteroidetes の比率が他の群よりも有意に高値であった。SU5416/hypoxia モデルラットでは、Bacteroides・Akkermansia を含む 14 種類の細菌叢の増加、Rothia・Prevotellaceae を含む 7 種類の細菌叢の減少を認めた。抗菌薬カクテル投与による腸内マイクロバイオーームの変化は、肺動脈性肺高血圧症の進展を抑制しえた。Dysbiosis（腸内細菌共生バランス失調）は、肺動脈性肺高血圧症の成立および進展に重要な役割を果たしている可能性がある。

共同研究者：

真田（重城）喬行、Koji Hosomi、東海林寛樹、Jonguk Park、内藤亮、井窪祐美子、柳澤麻子、小林隆之、三輪秀樹、須田理香、坂尾誠一郎、Kenji Mizuguchi、Jun Kunisawa、田邊信宏

### A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症の病因には異常な炎症が強く関与している。肺動脈性肺高血圧症モデル動物において、腸内マイクロバイオーームの組成および機能が正常とは異なることが報告された。しかし、この腸内マイクロバイオーームの変化が肺動脈性肺高血圧症の原因であるのか結果であるのかは明らかでない。本研究では、腸内マイクロバイオーームを変化させることで、SU5416/hypoxia 肺動脈性肺高血圧症のモデルラットの血行動態に影響するのかどうかを検討した。

### B. 研究方法

SU5416/hypoxia モデルラットは、VEGF 受容体 2 の拮抗薬である SU5416（30mg/kg）の単回投与と 3 週間の低酸素暴露（10%低酸素）により作成した。対照群として低酸素暴露群（10%低酸素）と無処置群を設定した。腸内マイクロバイオーームを変化させるために 4 種類の抗菌薬カクテル（ABx）投与 4 週間を施行した。それぞれの群から便を回収、16S rRNA 遺伝子解読により腸内マイクロバイオーームの網羅的解析を行

った。

### C. 研究結果

抗菌薬カクテルの投与により SU5416/hypoxia モデルラットの肺血管リモデリング・右室肥大・右室収縮期圧の上昇が抑制された。また、16S rRNA 遺伝子解読の結果、腸内マイクロバイオームの修飾を認めた。SU5416/hypoxia モデルラットの腸内マイクロバイオーム解析では、Firmicutes-to-Bacteroidetes の比率が他の群よりも有意に高値であった。SU5416/hypoxia モデルラットでは、Bacteroides・Akkermansia を含む 14 種類の細菌叢の増加、Rothia・Prevotellaceae を含む 7 種類の細菌叢の減少を認めた。

### D. 考察

抗菌薬カクテル投与による腸内マイクロバイオームの変化は、肺動脈性肺高血圧症の進展を抑制した。Dysbiosis（腸内細菌共生バランス失調）は、肺動脈性肺高血圧症の成立および進展に重要な役割を果たしている可能性がある。

### E. 結論



肺動脈性肺高血圧症のモデル動物である SU5416/hypoxia rat を用いた研究で、世界で初めて、腸内マイクロバイオームを変えることで、遠隔臓器である肺における肺高血圧症の改善を認めた。今後、新規治療戦略となりうる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文

Sanada TJ, Hosomi K, Shoji H, Park J, Naito A, Ikubo Y, Yanagisawa Y, Kobayashi T, Miwa H, Suda R, Sakao S, Mizuguchi K, Kunisawa J, Tanabe N, Tatsumi K. Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in a Su/Hx rat model. *Pulm Circ.* 2020;10:1-10. doi:10.1177/2045894020929147.

# Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in an SU5416/hypoxia rat model

Takayuki J. Sanada<sup>1,2</sup> , Koji Hosomi<sup>3</sup>, Hiroki Shoji<sup>1</sup>, Jonguk Park<sup>4</sup>, Akira Naito<sup>1</sup>, Yumiko Ikubo<sup>1</sup>, Asako Yanagisawa<sup>1</sup>, Takayuki Kobayashi<sup>1</sup>, Hideki Miwa<sup>1</sup>, Rika Suda<sup>1</sup>, Seiichiro Sakao<sup>1</sup> , Kenji Mizuguchi<sup>4,5</sup>, Jun Kunisawa<sup>3</sup>, Nobuhiro Tanabe<sup>1,6</sup> and Koichiro Tatsumi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; <sup>2</sup>Department of Pulmonology, Institute for Cardiovascular Research (ICaR-VU)/VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; <sup>3</sup>Center for Vaccine and Adjuvant Research and Laboratory of Gut Environmental System, National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition, Osaka, Japan; <sup>4</sup>Artificial Intelligence Center for Health and Biomedical Research, National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition, Osaka, Japan; <sup>5</sup>Institute for Protein Research, Osaka University, Osaka, Japan; <sup>6</sup>Department of Respiriology, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital, Narashino, Japan

## Abstract

The pathogenesis of pulmonary arterial hypertension is closely associated with dysregulated inflammation. Recently, abnormal alterations in gut microbiome composition and function were reported in a pulmonary arterial hypertension experimental animal model. However, it remains unclear whether these alterations are a result or the cause of pulmonary arterial hypertension. The purpose of this study was to investigate whether alterations in the gut microbiome affected the hemodynamics in SU5416/hypoxia rats. We used the SU5416/hypoxia rat model in our study. SU5416/hypoxia rats were treated with a single SU5416 injection (30 mg/kg) and a three-week hypoxia exposure (10% O<sub>2</sub>). Three SU5416/hypoxia rats were treated with a combination of four antibiotics (SU5416/hypoxia + ABx group) for four weeks. Another group was exposed to hypoxia (10% O<sub>2</sub>) without the SU5416 treatment, and control rats received no treatment. Fecal samples were collected from each animal, and the gut microbiota composition was analyzed by 16S rRNA sequencing. The antibiotic treatment significantly suppressed the vascular remodeling, right ventricular hypertrophy, and increase in the right ventricular systolic pressure in SU5416/hypoxia rats. 16S rRNA sequencing analysis revealed gut microbiota modification in SU5416/hypoxia + ABx group. The Firmicutes-to-Bacteroidetes ratio in SU5416/hypoxia rats was significantly higher than that in control and hypoxia rats. Compared with the control microbiota, 14 bacterial genera, including *Bacteroides* and *Akkermansia*, increased, whereas seven bacteria, including *Rothia* and *Prevotellaceae*, decreased in abundance in SU5416/hypoxia rats. Antibiotic-induced modification of the gut microbiota suppresses the development of pulmonary arterial hypertension. Dysbiosis may play a causal role in the development and progression of pulmonary arterial hypertension.

## Keywords

vascular remodeling, dysbiosis, pulmonary hypertension experimental, pathogenesis, inflammation

Date received: 7 February 2020; accepted: 1 May 2020

Pulmonary Circulation 2020; 10(3) 1–10

DOI: 10.1177/2045894020929147

## Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive cardiovascular disease characterized by elevated pulmonary arterial pressure, leading to right heart failure.<sup>1</sup> PAH

Corresponding author:

Takayuki J. Sanada, Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-Ku, Chiba City 260-8670, Japan.

Email: [naikamo\\_resp19184@yahoo.co.jp](mailto:naikamo_resp19184@yahoo.co.jp)



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

© The Author(s) 2020.  
Article reuse guidelines:  
[sagepub.com/journals-permissions](http://sagepub.com/journals-permissions)  
[journals.sagepub.com/home/pul](http://journals.sagepub.com/home/pul)



