

研究者：池田 恵莉（所属：大阪大学大学院歯学研究科 微生物学講座）

研究題目：歯周病と腸内バランス異常の関連性の解明

目的：

歯周病が腸内細菌叢に与える影響を検討している中で、研究者はマウスの腸管免疫や腸内細菌叢の特徴に興味を持った。本研究の目的は、マウスの腸内細菌叢の亜系統差を知ること、さらに腸内細菌叢の違いと腸炎の重症度の関連を調べることである。

対象および方法：

BALB/c 野生型マウスを国内大手マウス飼育業社である SLC、日本クレア（CLEA）、チャールズリバー社（CHA）のマウスを購入した。潰瘍性大腸炎のマウスモデルであるデキストラン硫酸ナトリウム（DSS）誘導性腸炎を用いてそれぞれの亜系統マウスの腸炎の重症度を比較した。さらに、16S rRNA 遺伝子解析を用いてそれぞれのマウスの腸炎誘導前後の腸内細菌叢を比較解析した。また、腸炎が軽度なマウスと重度なマウスをコハウス（異なる腸内細菌叢を持つマウスを同ケージで飼育し、マウスの食糞習性を利用して腸内細菌叢を揃える手法）して腸炎の重症度や腸内細菌叢に与える影響を調べた。

結果および考察：

BALB/c 野生型マウスの DSS 誘導性腸炎の重症度を比較したところ、SLC 社のマウスは腸炎抵抗性を示し、腸炎の重症度が他 2 社のマウスより有意に低かった。腸内細菌叢は飼育業社ごとに大きく異なっていた。SLC 社のマウスでは短鎖脂肪酸産生能のある *Roseburia* 属細菌が腸炎誘導後に増加していた。さらに、SLC マウスは腸炎誘導後に炎症抑制性の制御性 T 細胞（Treg）の増加と炎症性 Ly6C^{high} 単球の減少が確認された。次に、腸炎抵抗性を示す SLC マウスと腸炎が重症化する CHA マウスを 4 週間コハウスすると、SLC マウスでも十分に腸炎が誘導されるようになり、SLC マウスの腸炎抵抗性は腸内細菌叢によるものであることが明らかになった（Figure 1, Figure 2）。

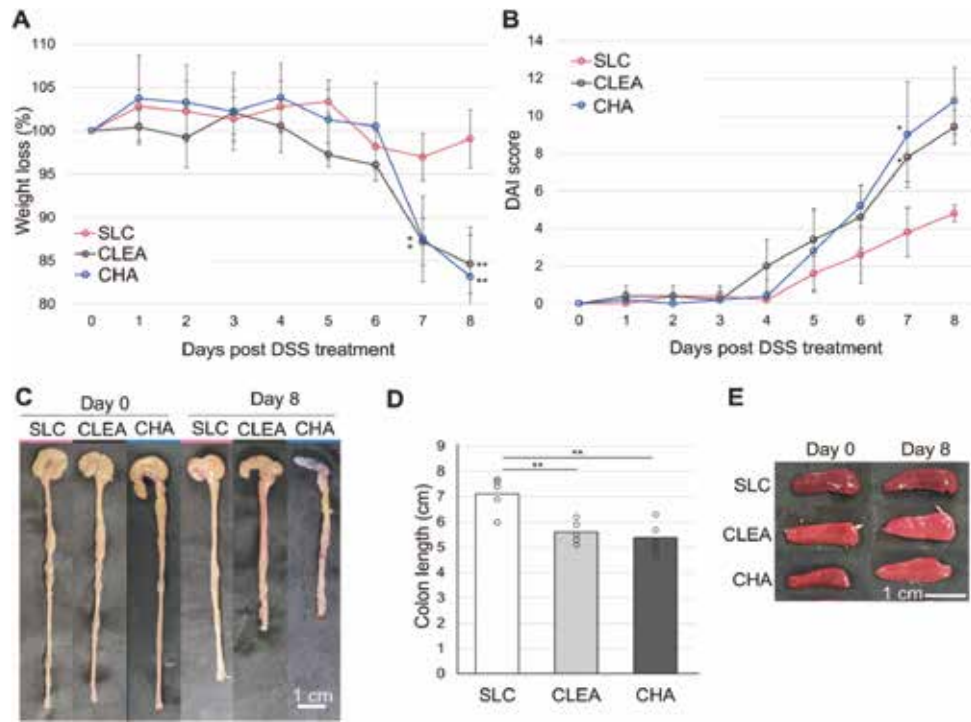


Figure 1 Clinical symptoms of colitis are highly variable among mice from different vendors.

Mice from three commercial vendors, SLC, CLEA, and Charles River (CHA), were treated with 4% DSS for 8 days. Mice were evaluated daily, and weight loss and disease activity index scores were recorded. (A) Body weight changes, (n = 5). (B) DAI score, a score from 0 to 12. A higher number indicates more severe colitis (n = 5). (C) Gross images of the colon on days 0 (pre-DSS) and 8 (post-DSS). (D) Colon length was measured on day 8. (E) Gross images of the spleen on days 0 and 8. *P<0.05, **P<0.01.

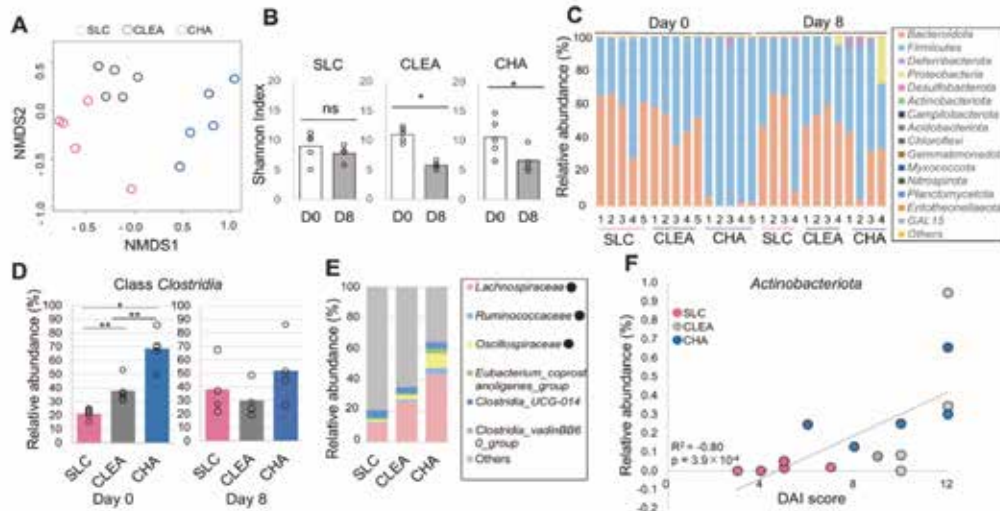


Figure 2 The gut microbiota in mice from three vendors assessed using 16S rRNA sequencing.

The colorectal microbial composition in SLC, CLEA, and Charles River (CHA) mice treated with 4% DSS for 8 days was assessed using 16S rRNA amplicon sequencing, n = 4-5. (A) A nonmetric multidimensional scaling analysis identified a clear difference among mice vendor SLC (pink), CLEA (grey), and CHA (blue) before DSS treatment. (B) Dot plots show species-level microbial diversity measured by the Shannon diversity index. (C) Relative abundance of bacterial phyla presents in faeces on days 0 (pre-DSS) and 8 (post-DSS). (D) Relative abundance of class Clostridia comprising the phylum Firmicutes in faeces on days 0 (pre-DSS) and 8 (post-DSS). (E) Relative abundance of the bacterial family comprising the class Clostridia that was $\geq 1\%$ abundant in at least one group of mice before DSS treatment. ● significantly different among vendors indicates. (F) Relationship between DAI score and relative abundance of phylum Actinobacteriota in mice from vendor SLC (pink) CLEA (grey), and CHA (blue) before DSS treatment ($R^2 = 0.83$). *P<0.05, **P<0.01.

成果発表：(予定を含めて口頭発表、学術雑誌など)

・原著論文

Gut microbiota-mediated alleviation of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice.

Gastro Hep Advances, 2024. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.gastha.2024.01.016>

・学会発表

「腸内細菌叢が潰瘍性大腸炎モデルマウスの疾患重症度に与える影響の検討」

第76回日本細菌学会関西支部総会 2023年11月大阪

・学会発表 (予定)

「Gut microbiota controls the severity of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice.」

第97回日本細菌学会総会 2024年8月札幌

その他のデータについては、上記成果発表に掲載されている原著論文をご確認ください。