

平成 28～29 年度

学会報告

## 潰瘍性大腸炎モデルマウス病態増悪因子としての *Clostridium* sp.

久綱 僚, 富田 純子, 森田 雄二, 河村 好章

愛知学院大学大学院 薬学研究科 微生物学研究室

### 【概要】

2016年10月28日(金)～29日(土)日本歯科大学新潟生命歯学部 講堂にて開催された「第53回日本細菌学会中部支部」に参加し、以下の研究内容を口頭発表した。

### 【目的】

潰瘍性大腸炎(UC)は緩解と再燃を繰り返す難治性の慢性腸炎である。マウスへのデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)の投与はUC様の病態を示すことから、UC病態解明を目的とした研究において常用されている。我々は以前、メタゲノム解析を用いたDSS誘発性大腸炎マウスの糞便精査により、病態マウスにおける特定の *Clostridium* sp. (PAGU1678)の有意な増加を確認し、本菌種のマウス病態への関与が示唆された。本研究ではDSS誘発性大腸炎マウスに対するPAGU1678生菌液投与によるマウス病態への影響を検討することを目的とし、合わせて *Lactobacillus plantarum* (PAGU1415)生菌液投与により大腸炎の病態が軽減されたという報告をもとに比較実験を実施した。

### 【方法】

5週齢のC57BL/6J雌マウスを1週間予備飼育し、DSS非投与群(Normal control)、DSS単独投与群(DSS control)、DSS存在下PAGU1678投与群(DSS+1678)、DSS存在下PAGU1415投与群(DSS+1415)に分けた。1%DSS溶液の自由飲水により大腸炎モデルマウスを作製しつつ、DSS+1415群およびDSS+1678群に対して各種菌液(Normal control群、DSS control群は滅菌PBS)を1日1回経口投与した。体重変化および1週間毎の屠殺・解剖による大腸長さから病態を評価、糞便抽出DNAのDGGE解析による腸内細菌構造

の比較、HE染色による大腸組織構造の比較、Real Time qPCRを用いた炎症に関わるとされる各種サイトカイン mRNA 発現比により、各群における炎症程度の評価を行った。

### 【結果】

DSS+1678群において、DSS control群に比して有意な体重減少、大腸萎縮、腸内構成菌種の減少、炎症性サイトカイン mRNA 発現量の増加が観察され、DSS誘発性大腸炎モデルマウスに対するPAGU1678生菌液の経口投与は病態を増悪に傾けていることが明らかとなった。これに対して、PAGU1415生菌液の経口投与は各種解析においてNormal control群に類似した結果を示したことから、大腸炎病態の緩和が示唆され、以前の報告ともおおよそ一致した。

### 【考察】

以前の研究において、DSS非存在下のマウスに対してPAGU1678生菌液を単独経口投与したところ、明確な病態進行は見られなかった。本菌種菌株によるマウス病態増悪機構については解明できていないものの、今回の結果も踏まえ、DSS処理によるマウス腸管粘膜層への損傷と、そこから組織中に侵入したPAGU1678による炎症反応の惹起が複合的に働くことで病態悪化に関与していることが予想される。

### 【結論】

Class *Clostridia* に関して、患者腸管内において健常者よりも有意に減少していること、*Clostridium* 属菌種の単独/複数菌種カクテルのモデルマウスへの投与により病態改善が認められたという報告などから、一般に健康維持に資する菌群として知られている。今回、*Clostridium* 属の中

にも病態増悪に働く菌種の存在を確認することができた。これまでに単独菌種によるマウス病態悪化を実験的に証明した報告はなく、今回使用したPAGU1678の特徴をより詳細にみていくことで、ヒトUCとの関連、さらにはUC病態解明の糸口となるかもしれない。

