

4.3 低線量率放射線長期連続照射が腸内細菌叢に与える影響

Effects of Chronic Whole Body Irradiation of Low Dose-rate Gamma-rays on Mouse Microbiota

高井 大策

生物影響研究部

Daisaku TAKAI

Department of Radiobiology

Abstract

To examine the effect of chronic low dose-rate γ -irradiation on mouse microbiota, mice were chronically irradiated at low dose-rates (20 and 0.05 mGy/day) of γ -rays for 100, 200, 300 and 400 days. Fresh fecal samples were analyzed to determine the microbiota population. As a result, significant alterations in the proportions of some bacterial populations, including *Bacteroidales*, were observed in the irradiated mice.

1. 目的

これまでに、マウスに低線量率(20 mGy/日) γ 線を長期連続照射することにより、移植腫瘍生着率の亢進を観察しており、マウス体内の免疫系の乱れがその原因ではないかと示唆されている。免疫系の乱れは体内の慢性的な全身性炎症を生じさせ、これはがんや生活習慣病などの原因となりうる。生物の免疫系をコントロールする要因としては、感染や脳神経系の働きなど様々な因子が見出されているが、近年、腸内細菌叢の変化が体内免疫システムを調節し、がんなどの疾患の原因となりうる可能性が示唆されてきている。そこで、この研究の目的は、低線量率放射線を長期連続照射されたマウス体内における腸内細菌叢の変化を明らかにすることである。

2. 方法

SPF B6C3F1 メスマウスを6週齢で日本クレア株式会社から購入し、2週間の馴致の後、SPF飼育室において8週齢より照射を開始した。先端分子生物学センター連続照射室に設置された¹³⁷Cs- γ 線源を用い、20 mGy/日の γ 線を集積線量が8,000 mGyになるまで連続照射した。照射マウス及び非照射コントロールマウスそれぞれ12匹ずつのマウス新鮮便を100日毎に採取した。また、低線量棟連続照射室

に設置された¹³⁷Cs- γ 線源を用い、0.05 mGy/日の γ 線を300日間連続照射した照射マウス及び非照射コントロールマウスそれぞれ12匹ずつのマウス新鮮便を採取した。腸内細菌叢の解析を公益財団法人実験動物中央研究所のICLAS Monitoring Centerに依頼した。

3. 成果の概要

20 mGy/日連続照射マウスの腸内細菌叢は、非照射コントロール群と比べて照射後100日目(DAY 100)では*Bacteroidales*、*Mucispirillum*、照射後200日目(DAY 200)では*Erysipelotrichaceae*、照射後300日目(DAY 300)では*Mucispirillum*、*Parasutterella*、others、及び照射後400日目(DAY 400)では*Bacteroidales*、*Mucispirillum*、othersのそれぞれ組成に有意な変化が生じていた(Table 1)。

また、0.05 mGy/日連続照射マウスの腸内細菌叢の変化は非照射コントロール群と比べて*Bacteroidales*の組成に有意な変化が観察された(Table 2)。

ヒトやマウス腸内細菌叢の組成の劇的な変化(dysbiosis)により体内の免疫バランスやホルモンバランスが乱れ、炎症性腸疾患、肥満、糖尿病、がん、動脈硬化、自閉症などさまざまな疾患における発症の感受性に影響が出ることが報告されている。今回

観察された放射線照射による腸内細菌叢の組成の変化は、低線量率 γ 線の長期連続照射がマウスの体の中に共存する様々な細菌群にも明確な影響を与えていることを示す。Dysbiosis が様々な疾患と結びつく機構はいまだ明らかとは言えないが、その一つとして腸内細菌から産出される Lipopolysaccharide (LPS) の関与が示唆されている。今回観察された変化は dysbiosis と言うには小さく限定的でありマウスの全身へ大きな影響をもたらしている可能性が高いとはいえないが、極低線量率である 0.05 mGy/日照射群

において有意な変化を見いだせた意義は大きい。ここで有意な減少を示した *Bacteroidales* は炎症を引き起こしにくい LPS を産出することが知られており、この有意な減少がマウス体内の炎症の程度に影響を与えている可能性はある。今後マウス血清中の LPS 濃度や炎症の程度を測定することにより、腸内細菌叢の組成の変化が宿主であるマウスに影響を与えている可能性を明らかにすることができると考えられる。

Table 1 Proportion of fecal microbiota in non-irradiated control (C) and irradiated (R, 20 mGy/day) mice. Fresh fecal pellets were collected from each mouse at day 0, 100, 200, 300, and 400. *, $p<0.05$; **, $p<0.01$

	DAY 0		DAY 100		DAY 200		DAY 300		DAY 400	
	C	R	C	R	C	R	C	R	C	R
Bacteroidales	36.3 $\pm$ 7.6	32.6 $\pm$ 4.6	38.0 $\pm$ 7.2	32.4 $\pm$ 5.7 *	37.0 $\pm$ 9.1	38.8 $\pm$ 4.0	41.7 $\pm$ 8.0	36.8 $\pm$ 8.8	29.8 $\pm$ 5.8	38.4 $\pm$ 4.3 **
Lactobacillus	19.7 $\pm$ 6.9	18.9 $\pm$ 7.4	16.4 $\pm$ 5.8	19.3 $\pm$ 6.4	23.5 $\pm$ 8.1	22.5 $\pm$ 5.1	19.3 $\pm$ 8.9	18.1 $\pm$ 2.8	22.6 $\pm$ 10.4	17.9 $\pm$ 4.0
Clostridiales	27.2 $\pm$ 8.1	30.0 $\pm$ 11.3	20.6 $\pm$ 8.2	24.5 $\pm$ 11.3	19.6 $\pm$ 5.3	14.6 $\pm$ 9.4	21.1 $\pm$ 5.5	22.4 $\pm$ 11.3	29.7 $\pm$ 12.3	23.4 $\pm$ 8.6
Erysipelotrichaceae	4.6 $\pm$ 2.0	4.5 $\pm$ 1.9	10.1 $\pm$ 4.2	8.2 $\pm$ 5.3	6.6 $\pm$ 2.1	10.4 $\pm$ 4.2 **	5.4 $\pm$ 2.8	6.7 $\pm$ 4.6	4.7 $\pm$ 2.4	6.6 $\pm$ 3.3
Coriobacteriales	0.9 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.3	0.8 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.2	0.4 $\pm$ 0.3	0.7 $\pm$ 0.2	0.7 $\pm$ 0.4	1.0 $\pm$ 0.4	0.8 $\pm$ 0.3
Mucispirillum	1.4 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.7	0.6 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.6 *	1.5 $\pm$ 0.7	1.5 $\pm$ 0.6	1.5 $\pm$ 0.8	0.9 $\pm$ 0.4 *	1.7 $\pm$ 1.2	1.0 $\pm$ 0.4 *
Parasutterella	2.5 $\pm$ 0.9	2.5 $\pm$ 0.6	3.7 $\pm$ 1.2	3.3 $\pm$ 1.0	3.3 $\pm$ 1.7	3.1 $\pm$ 0.9	1.8 $\pm$ 1.2	3.2 $\pm$ 0.9 **	2.4 $\pm$ 1.0	2.8 $\pm$ 0.7
others	8.3 $\pm$ 1.4	8.4 $\pm$ 1.8	10.1 $\pm$ 1.1	10.5 $\pm$ 2.0	7.8 $\pm$ 2.1	8.7 $\pm$ 1.0	8.4 $\pm$ 1.4	11.1 $\pm$ 2.0 **	8.0 $\pm$ 1.6	9.1 $\pm$ 1.2 *

Table 2 Proportion of fecal microbiota in non-irradiated control (C) and irradiated (R, 0.05 mGy/day) mice. Fresh fecal pellets were collected from each mouse at day 300. *, $p<0.05$

	DAY 300	
	C	R
Bacteroidales	31.2 $\pm$ 3.75	26.5 $\pm$ 7.2 *
Lactobacillus	30.4 $\pm$ 5.56	30.7 $\pm$ 7.59
Clostridiales	16.9 $\pm$ 7.2	20.8 $\pm$ 6.72
Erysipelotrichaceae	1.7 $\pm$ 0.43	1.6 $\pm$ 0.61
Coriobacteriales	0.55 $\pm$ 0.24	0.68 $\pm$ 0.23
Mucispirillum	2.26 $\pm$ 0.55	2.19 $\pm$ 0.91
Parasutterella	3.35 $\pm$ 1.14	3.66 $\pm$ 0.81
others	13.7 $\pm$ 2.05	13.9 $\pm$ 2.38