

# 感染症への アプローチ

The approach to infectious diseases  
intestinal immunity  
and infectious diseases—  
Thinking about immunity

## 腸管免疫と感染症 —免疫力を考える

特集にあたって [村田佳輝] 腸管免疫系と腸内細菌叢 [大野博司]

マイクロバイオータと乳酸菌製剤 [栗田吾郎]

犬の腸内フローラとバイオジェニックスの免疫効果—最近の研究より [村田佳輝]

腸管免疫と臨床—糞移植の臨床応用 [大森啓太郎]

腸管免疫と臨床—皮膚疾患への応用 [川野浩志]

### 連載

くすりのりすく 第146回

本好茂先生に捧げる追悼文 [竹村直行]

(シリーズ) カルトロフェン・ベットの®注射液を

用いて奏効した猫の症例報告

猫の特発性膀胱炎の治療にカルトロフェン・

ベットの®注射液を応用した3症例 [竹内和義]

腎臓サイクリング—慢性腎臓病での薬のつかい方

ステージ26

ペラプロストナトリウム [宮川優一]

(シリーズ) 犬と猫における5-アミノレブリン酸

(5-ALA) の可能性

臨床徴候がほとんどない慢性腎臓病 (ステージ

1~3) の犬14頭における5-アミノレブリン酸

給与によるBUNとCreに対する影響 [後藤正光]

### Report

犬の慢性うつ血性心不全に併発した気管虚脱に  
よる発咳に対して、ダンブロンを使用し発咳の  
臨床症状が改善した4例 [若永朋子]

MVM×ロイヤルカナン ジャボン特別企画 第1弾

ロイヤルカナンベテリナリーシンボジウム2021

「犬と猫のエイジングに寄り添う」

猫の関節炎 最新所見は日本発?!!

猫の変形性関節症 [木村太郎]

猫にEPAとDHA

—自力では得ることができないものを与えられた  
機会を生かし未来を変えること—

[北中 卓]

“Journal of Modern Veterinary Medicine (MVM)” is one of the most popular veterinary magazines in Japan.

MVM March issue of 2021 is titled as “Approach to Infection – intestinal immunity and infection”, where Dr. Yoshiteru Murata D.V.M. Ph.D, Chairman of Animal Infection Clinical Research Society of Veterinarian disclosed his study of influence to T-reg cells from microbiome and **Biogenics**, by using **SOPHIA Flora Care**.

# 感染症へのアプローチ 腸管免疫と感染—免疫力を考える

## 犬の腸内フローラと バイオジェニックスの効果 —最近の研究より

Immune effects of canine intestinal flora and biogenics  
-from recent studies-

村田 佳輝

Yoshiteru Murata, D.V.M, Ph.D.

獣医臨床感染症研究会  
むらた動物病院  
東京農工大学附属 国際家畜  
感染症防疫研究教育センター  
北里大学 大村記念研究所



北里大学大学院修士課程で獣医外科教室にて血液ガス酸塩基平衡を研究。千葉病院 原西にむらた動物病院開業。勤務の傍ら千葉大学農学部医学部附属畜産学にて医学博士取得。現在、東京農工大学農学部附属国際家畜感染症防疫研究教育センター 産学官連携研究員、北里大学大村記念研究所研究員、獣医臨床感染症研究会会長。専門は臨床医学、臨床感染症学（とくに敗血症とトランスロケーション）、微生物学。写真はECVOリスボンにて。

### はじめに

腸内細菌叢（マイクロバイオーーム）は腸管での栄養代謝を助けるだけでなく、病原菌の腸内感染防御に重要な働きをもつことがわかっていて、また全身疾患における免疫機能の動きにも大きく関与している。とくに腸管感染においては、複雑に絡み合う常在菌—病原菌—宿主免疫という三者の相互関係が感染と排除のバランスに関与しているといわれている<sup>[1]</sup>。今回、犬での腸内細菌叢を解析し、またそこにおける宿主免疫に大きく関与しているといわれている、制御性T細胞（Treg）へのマイクロバイオーームと微生物産物（バイオジェニックス）の関与を考察し、さらに最近小動物臨床で問題視されている敗血症（とくに原発性敗血症）とマイクロバイオーームの関係も考えてみた。また犬の糞便から分離培養したマイクロバイオーーム構成菌のうち乳酸菌類（善玉菌）を使用し、*in vivo*での効果を予想するために、*in vitro*でのバイオジェニックスのマイクロバイオーームへの関与を考察した。

### マイクロバイオーームの働き

体表・粘膜および消化器粘膜上では、常在細菌は恒常性を保った細菌群をつくっており、これを微生物叢（マイクロバイオータ）とよび、腸管粘膜上も同様であり、腸内微生物叢（細菌・真菌）を形成している。ほ乳類の胎児は母体内では無菌状態で維持されているが、出生後直ちに膨大な数の微生物に曝露され、その一部は常在菌として定着する。これまでの研究でマイクロバイオータは腸管での栄養代謝を助けるだけでなく、病原菌の腸内感染防御に重要な働きをもつことがわかっていて、腸管粘膜とその周辺では、病原菌（細菌・真菌）と常在細菌とのせめぎ合いが常に行われ、宿主の健康性を保つための免疫応答反応が行われている。したがっていったんこの恒常性のバランスが崩れると免疫機構のアンバランスにより炎症などの全身反応がおこり、疾患が惹起されることになる。さらに最近の知見では様々な免疫関与疾患の発生にも関与していることもわかってきた。このようにマイクロバイオーームは宿主の生理機能の恒常性を保つためにも重要な役割をもっている。マイクロバイオーームは、宿主の消化酵素では分解できない食物繊

村田 佳輝

Yoshiteru Murata, D.V.M, Ph.D.

獣医臨床感染症研究会  
むらた動物病院  
東京農工大学附属 国際家畜  
感染症防疫研究教育センター  
北里大学 大村記念研究所



北里大学大学院修士課程で獣医外科教室にて血液ガス酸塩基平衡を研究。千葉病院 原西にむらた動物病院開業。勤務の傍ら千葉大学農学部医学部附属畜産学にて医学博士取得。現在、東京農工大学農学部附属国際家畜感染症防疫研究教育センター 産学官連携研究員、北里大学大村記念研究所研究員、獣医臨床感染症研究会会長。専門は臨床医学、臨床感染症学（とくに敗血症とトランスロケーション）、微生物学。写真はECVOリスボンにて。

Dr. Yoshiteru Murata D.V.M. Ph.D

The Chairman of Animal Infection Clinical  
Research Society of Veterinarian

The official researcher in Prevention of  
Global Infectious Diseases of Animals in  
Tokyo Univ. of Agriculture and Technology

The official researcher in Kitasato Univ.  
Infection Control Center.

### Introduction

The gut microbiome not only assists in nutrient metabolism in the intestinal tract, but also plays an important role in the prevention of intestinal infection by pathogens.

In this study, we analyzed the intestinal microbiota in dogs, and discussed the involvement of the microbiome and microbial products (**Biogenics**) in regulatory T cells (Treg).

We used Lactic acid bacteria (good bacteria) isolated from canine feces to predict the *in vivo* effects of **Biogenics** on the microbiome *in vitro*.



A

*Bifidobacterium* 属、*Enterococcus* 属、*Lactobacillus* 属  
(乳酸菌生産物質で人の正常腸内細菌叢での善玉菌)  
代謝産物の濃縮製剤

**SOPHIA 乳酸菌使用機一覧**

1. B ロンガム *Bifidobacterium longum* (×2 株)
2. アドレセンチス *Bifidobacterium adolescentis* (×2 株)
3. B ビフィダム *Bifidobacterium bifidum* (×1 株)
4. B ブレーベ *Bifidobacterium breve* (×1 株)
5. B イソファンテス *Bifidobacterium infantis* (×1 株)
6. E フェカリス *Enterococcus faecalis* (×5 株)
7. E フェカリス *Enterococcus faecalis* (×1 株)
8. E デュラニス *Enterococcus durans* (×3 株)
9. L パラカゼ *Lactobacillus ss casei* (×2 株)
10. L フルガリクス *Lactobacillus bulgaricus* (×1 株)
11. L ラクトイス *Lactococcus lactis* (×1 株)
12. L カゼ *Lactobacillus casei* (×4 株)
13. L プレビス *Lactobacillus brevis* (×1 株)
14. L アシトフィルス *Lactobacillus acidophilus* (×3 株)
15. L ガッセル *Lactobacillus gasseri* (×2 株)
16. L デルブリッキ *Lactobacillus delbrueckii* (×1 株)

図2 今回使用したバイオジェニックスとサプリメント

A: 本製品の製造過程で使用する乳酸菌

B: 腸内フローラサポートサプリメント

B

SOPHIA FLORA CARE  
(乳酸菌生産物質)



乳酸菌生産物質の発酵・培養



**バイオジェニックス**

バイオジェニックスとは微生物生産物質のことをい  
い、今回の研究ではバイオジェニックスは乳酸菌生産  
物質で、人の正常腸内細菌叢での善玉菌である、  
*Bifidobacterium* 属、*Enterococcus* 属、*Lactobacillus* 属、  
の生産物質を濃縮したもので、今回の考察では (株)  
SOPHIA の SOPHIA FLORA CARE (動物用サブリメ  
ント) を使用した (図2A、B)。

このなかには酪酸、酢酸、乳酸、プロピオン酸、葉  
酸など数種の短鎖脂肪酸が含まれる。短鎖脂肪酸のな  
かでとくに酪酸は腸管内において、先述したように粘  
膜細胞・マイクロバイオームの栄養源となり、免疫力  
の向上に付与し、とくに IBD、アトピーなどの難治症  
例では長期投与により改善するとされている<sup>[3]</sup> (図3)。

また摂取によりアディポネクチンの産生能を促進す  
る働きがあり、糖尿、肥満に効果があるとされている。  
アディポネクチンは脂肪細胞が特異的に分泌する生理  
活性物質の一種で、動脈硬化や糖尿病を防ぐ善玉物質  
として注目されている。また内臓脂肪を燃焼させ、瘦  
せさせる作用もあるといわれている。さらに内臓脂肪  
が多いとアディポネクチンの分泌量は減ってしまうこ  
ともわかってきている。インスリンの効果を高める作  
用もあり、この効果が糖尿病を緩和させると考えられ  
ている。アディポネクチンは最近では、がん・心筋梗  
塞の予防効果もあるといわれ、人においてはアディポ  
ネクチンが正常に分泌されていれば生活習慣病を防い  
でくれるともいわれている。バイオジェニックスはこ  
れを補う作用もあるとされている<sup>[1]、[3]</sup>。

・プロバイオティクス：オリゴ糖、食物繊維 (悪玉菌排除)  
・プレバイオティクス：生菌製剤、ヨーグルト (善玉菌)

・バイオジェニックス：乳酸菌生産物質 (腸管免疫関与)  
SOPHIA

酪酸、酢酸、乳酸、プロピオン酸、葉酸など数種の  
短鎖脂肪酸が含まれる

図3 乳酸菌関連製剤

**犬の腸内細菌叢 (マイクロバ  
イオーム) の研究**

本研究では犬での腸内細菌叢を解析し、またそこ  
における宿主免疫に大きく関与しているといわれてい  
る、制御性T細胞 (Treg) へのマイクロバイオームと  
微生物生産物質 (バイオジェニックス) の関与を確認  
し、さらに免疫グロブリンA (IgA) の上昇も確認でき  
、最近小動物臨床で問題視されている敗血症 (とくに原  
発性敗血症) でのバクテリアトランスロケーション  
(Bacterial translocation) の抑止も期待できることが  
確認できた。さらに、今回はバイオジェニックスを投  
与することにより、犬より分離増殖したマイクロバ  
イオーム (善玉菌) を使用することにより、*in vitro*、  
*in vivo* でのバイオジェニックスのマイクロバイオーム  
への関与を考察した。

腸内細菌叢は宿主に対し栄養学的、免疫学的、生理  
学的に重要な役割を果たしており、その解析は病態の

**Biogenics**

**Biogenics** refers to substances produced by  
microorganisms.

In this study, **Biogenics** is a lactobacillus-producing  
substance, which is a concentrated product of  
*Bifidobacterium*, *Enterococcus*, and *Lactobacillus*.

In this study, we used **FLORA CARE** (animal supplement)  
from **SOPHIA Co Ltd** (Figure 2A, B).

FLORA CARE includes butyric acid, acetic acid, lactic acid,  
propionic acid, folic acid, and several other short-chain  
fatty acids. Among the short-chain fatty acids, butyric acid  
is particularly important.

In the intestinal tract, butyric acid in particular serves as a  
nutrient source for the mucosal cell microbiome, and  
improves immunity.

It also promotes the production of **adiponectin**, which is  
effective to prevent and improve arteriosclerosis, diabetes,  
cancers and other lifestyle-related diseases for both  
animals and humans.

SOPHIA FLORA CARE

(乳酸菌生産物質)



乳酸菌生産物質の発酵・培養



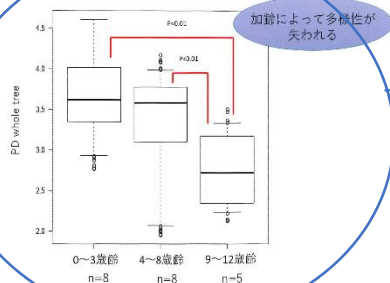


図4 多様性と年齢 [4]

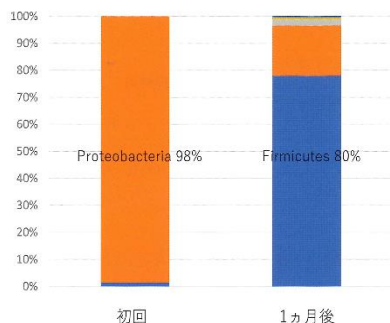
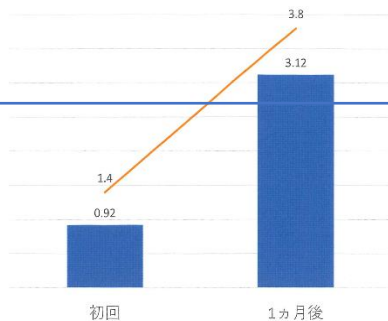


図6 蛋白漏出性腸症のケース-OTUの変化 [4]  
OTU: operational taxonomic unit

理解および治療につながる可能性があるが、犬ではまだ十分に調べられていない。IBDのような免疫介在性難治性疾患の発症に腸内細菌叢のアンバランスが関与しているとされており [5-25]、この方向から糞便移植などの治療法も試験的に行われているが、確立されていない [5-25]。本研究では主要な家庭飼育犬の一種であるトイ・プードルを対象に腸内細菌叢の特徴を明らかにすることを目的とした。消化器症状を呈していないトイ・プードル21頭（雄12頭、雌9頭、年齢0～12歳）の糞便21サンプルについて、次世代シーケンサーによる16S rRNA遺伝子のV3-V4領域をターゲットとしたメタゲノム解析を行った。全サンプルの総計で門レベルでの検出されたものは、*Firmicutes*、*Proteobacteria*、



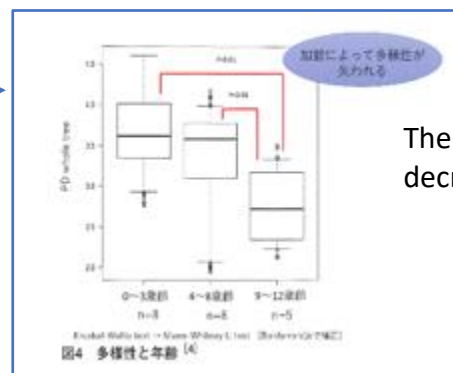
■ PD whole tree    血中アルブミン (g/dL)  
図5 蛋白漏出性腸症のケース-多様性の変化 [4]  
PD whole tree: 系統的多様性

*Bacteroidetes*の3門が全体の9割を占め、以下のような考察が得られた [4]。

- ・トイ・プードルの腸内細菌叢には、非常に大きな個体差がある。
  - ・腸内細菌叢の多様性は、加齢によって有意に減少する (図4)。
  - ・疾患による影響や、同一個体内での経時的変化が存在する可能性がある。
  - ・特筆すべき事例として、蛋白漏出性腸症において、発症中血中アルブミン値が1.4g/dLと低値のときは *Proteobacteria* 98%で、良性化した (図5)。
  - ・1ヵ月後、血中アルブミン値が3.8g/dLでは *Firmicutes* 80%と腸内細菌叢の変化がみられた (図6)。
- このことから腸疾患には、腸内細菌叢は密接に関与していることが示唆された [4]。

## バイオジェニックスの腸内免疫への関与 (研究のまとめ)

バイオジェニックス中の短鎖脂肪酸 (とくに酪酸) は腸管内において、粘膜細胞・マイクロバイオームの栄養源となり、免疫力の向上に付与し、とくにIBD、アトピーなどの難治症例では長期投与により改善するとされている。宿主での腸内細菌叢と病原細菌の関係は排除と寛容が免疫応答により行われている。腸管における免疫応答を制御する細胞の代表として、Foxp3陽性の制御性T (Treg) 細胞が挙げられる。腸内細菌



The diversity of the gut microbiota decreases significantly with age.

腸内細菌がつくる酪酸が制御性 T 細胞への分化誘導のカギ  
- 炎症性腸疾患の病態解明や新たな治療法の開発に期待 -

本研究成果のポイント

- 食物繊維が多い食事を摂ると酪酸が増加
- 酪酸が制御性 T 細胞への分化誘導に重要な Foxp3 遺伝子の発現を高める
- 酪酸により分化誘導された制御性 T 細胞が大腸炎を抑制



図7 理科学研究所の大野らのグループでの研究

の定着は腸管関連リンパ組織を成熟させ、IgA産生を促進しTH17細胞の分化を誘導するなど、宿主免疫システムの成熟に必須である。いっぽうで、腸内細菌に対する過剰な免疫応答を抑制するために、大腸において抑制性T (Treg) 細胞が誘導される。生体ではこの機構により感染症、免疫介在性疾患の一部などで全身性炎症反応を回避させている<sup>[26]</sup>。この機構に着目し、犬においてバイオジェニックス投与での腸管免疫応答で免疫反応の促進が行われていることを、IgA、IgE、Tregの動向により証明する試験を行った。使用したバイオジェニックスは乳酸菌生産物質 (SOPHIA FLORA CARE) で、人の正常腸内細菌叢での善玉菌である、*Bifidobacterium*属、*Enterococcus*属、*Lactobacillus*属の生産物質を濃縮したものである。6頭の犬において8週間の投与を行ったところ、投与4週目でTregの上昇がみられ、IgAも上昇傾向が確認された<sup>[3]</sup>。理科学研究所の大野らのグループでの研究によるとマウスに繊維質食を与えたところ*Clostridium*属菌種が増加し、短鎖脂肪酸である酪酸も増加し、その結果、Treg、IgAの増加、IgEの減少がみられた。このことより酪酸がTreg産生に大きくかかわっていることがわかった<sup>[26]</sup> (図7)。東京農工大学での研究でもバイオジェニックスの投与により、犬においても短期でTregの上昇がみられ (ただし、アディポネクチン、IgEでは大きな変化はみられなかった)、IgAの上昇もみられた。バイオジェニックスには酪酸以上の効果があると期待できる<sup>[3]</sup>。

## 腸内免疫と敗血症 (バイオジェニックスの臨床応用)

敗血症の多くは*Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium perfringens*, *Candida albicans*, *C. glabrata*などの腸管内常在菌によるものが多く、直接感染の他に免疫低下による腸管バリア機能の低下がおこり腸内常在菌の感染が成立する (図8)、バクテリアトランスロケーションによるもの (原発性敗血症) が半数以上でみられる。このなかで大腸菌や肺炎桿菌などのグラム陰性菌が多数を占め、これらの症例ではエンドトキシンショックを引き起こす危険が高い傾向にある<sup>[27]</sup>。また犬の腸管内常在菌である嫌気性菌の*C. perfringens*も多く分離され、同様にエンドトキシンの関与も示唆される症例もみられている<sup>[28]</sup>。人では腸内細菌の変化が敗血症と関連するという報告もあり、プロバイオティクスやプレバイオティクス、さらにバイオジェニックスによる敗血症治療の妥当性も示唆されている。最近のバクテリアトランスロケーションにおける敗血症の発生機序と腸内細菌叢の関係の見解では、生体になんらかの原因により免疫不均衡がおこると、腸管内では粘膜免疫に異常がおこりsymbiosis (腸内細菌の均衡) からdysbiosis (腸内細菌の不均衡) となり腸炎が惹起され腸内細菌叢の乱れがおこる。そのような状態下では腸粘膜細胞・善玉菌への栄養供給が低下しTreg、IgAなどの減少から腸管内常在病原菌への増殖抑制機能も低下し、粘膜バリアの破綻から、炎症粘膜の細胞間隙から感染がおこり、血管・リンパ管への侵入により敗血症が成立す

## Involvement of Biogenics in Intestinal Immunity

In the intestinal tract, short-chain fatty acids (especially butyrate) serve as a nutrient source for mucosal cells - microbiome and improve immunity.

In particular, it is believed that long-term administration of **Biogenics** can improve intractable diseases such as IBD and atopic dermatitis. In the host, elimination and tolerance are carried out through the immune response between intestinal microbiota and pathogenic bacteria. The most important representative cells that regulate the immune response in the intestinal tract are regulatory T (Treg) cells.

Intestinal bacteria colonization matures the intestinal barrier tissue, promotes IgA production and TH17 cell differentiation. It is essential for the maturation of the host immune system. In addition, it suppresses excessive immune responses to intestinal bacteria. In vivo, this mechanism avoids systemic inflammatory reactions in some infectious and immune-mediated diseases. This mechanism has been investigated in dogs.

The **Biogenics** used were **SOPHIA FLORA CARE**. An upward trend in Treg and IgA was observed from the 4th week. As a result, there was an increase in Treg and IgA and a decrease in IgE.

We expect **Biogenics** to be more effective than butyrate. **Biogenics** is expected to have a greater effect than butyrate.



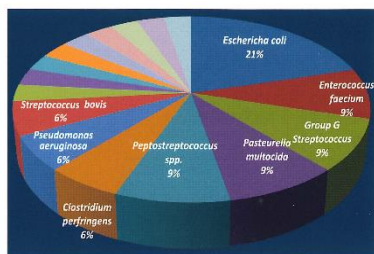


図8 敗血症での血液培養分離菌 (2003~2014年 むらた動物病院)

るといわれている<sup>[3]</sup> (図9)。いわゆる菌交代症でも同様のことがみられ、広域抗菌薬の長期連用による腸内細菌叢の乱れから腸炎がおこり、大腸菌・カンジダなどの感染による敗血症がおこるとされている<sup>[28]</sup>。

バイオジェニックスはこのような状態下での腸管粘膜細胞・善玉菌の栄養源である短鎖脂肪酸 (酢酸、プロピオン酸、酪酸)、VB群を多く含み、抑制状態を改善し、Treg、IgAの増加から免疫不均衡を是正するとされている<sup>[3]</sup>。したがって糖尿病、副腎皮質機能亢進症、免疫介在性疾患での免疫抑制治療、抗がん剤治療のようなimmune hypoinnity (免疫低下状態)、immunocompromised (免疫不全) をつくりやすい治療においては、敗血症に陥りやすいため、バイオジェニックス使用は予防策として推奨したい。

## マイクロバイオームとバイオジェニックス (研究のまとめ)

犬にバイオジェニックス (SOPHIA FLORA CARE) を給与したところ、糞便より15菌種の善玉菌 (*Pediococcus*属、*Enterococcus*属、*Weissella*属、*Lactobacillus*属、*Streptococcus*属) が分離された。分離培養したマイクロバイオーム構成菌のうち乳酸菌類 (善玉菌) を使用し、*in vivo*での効果を予想するために、*in vitro*でのバイオジェニックスのマイクロバイオームへの関与を考察した。分離された菌種と善玉菌である*Bifidobacterium*属に、バイオジェニックスをそれぞれ0.08%、0.40%、2.0%、10.0%添加したところ、濃度依存性に増殖率の増加がみられた。これはバイオジェニックスには乳酸菌類の増殖を促す成分が含まれ、生体内においても同様のことが期待でき、このこ

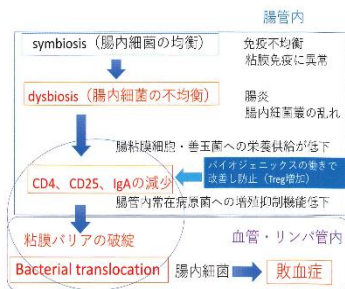
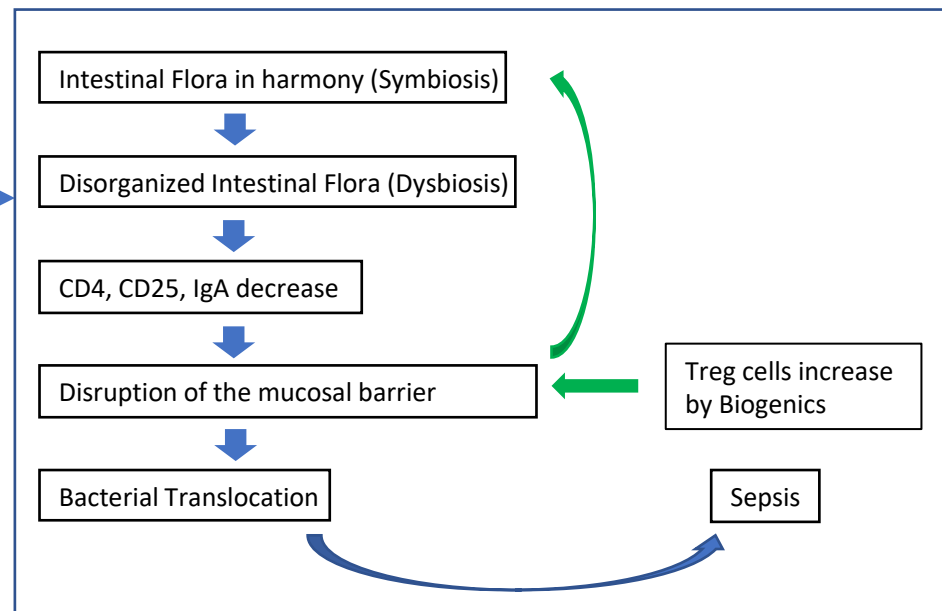


図9 腸管免疫と敗血症

とがTreg、IgAの増加につながる要因の1つであると考えられた。また歯周病菌である*Porphyromonas gingivalis*、*Streptococcus mutans*では増殖抑制傾向もみられた<sup>[3]</sup>。また*Prevotella copri*はリウマチ患者、インスリン抵抗性を示す患者 (糖尿病患者) で増加がみられ、抗がん剤投与後の消化器毒性にも関連性があるという報告もある。今回バイオジェニックスをこの菌の培地に給与したところ、コロニーが縮小、減少していく傾向がみられたことから、糖尿病患者の症状も緩和するであろうことが予想された。偏性嫌気性の細菌さらに悪玉菌の増殖抑制についても、今後取りまとめていく予定である。

## 小動物での腸内免疫研究の今後

小動物における腸内細菌への取り組みは、最近ではまったばかりである。小動物臨床現場で尿路感染症、子宮蓄膿症などに多くみられる敗血症での分離細菌・真菌の割合は人に類似するものであった。敗血症では半数以上が腸内常在菌のバクテリアトランスロケーションによるものであることから、腸内細菌叢も人のそれに近いこともわかってきた。犬の腸内細菌の研究は増加しており、最近ではそれを利用してIBDなどの難治性疾患の糞便移植治療に利用しようとの試みもなされている。プロバイオティクス、プレバイオティクスについては動物においても数多く製品化されているが、バイオジェニックスの動物への利用は少ない。今回の試験により犬においてTreg、IgAの上昇がみられたことは、小動物臨床においては朗報であり、今後この製品の利用が普及し、今まで難治とされていた疾患の治療の一助となることを期待したい<sup>[3]</sup>。さらに特



## Intestinal Immunity and Sepsis (Clinical Application of Biogenics)

**Biogenics** is rich in short-chain fatty acids (acetic acid, propionic acid, butyric acid) and VB group, which are nutritional sources for intestinal mucosa cells and beneficial bacteria.

It improves the suppressive state and correct the immune imbalance by increasing Treg and IgA. Therefore, **Biogenics** is effective in the treatment of diabetes and adrenocortical insufficiency. The immunosuppressive therapy and anticancer drug therapy induce the immunocompromised state and decreased immunity, which easily leads to sepsis. To avoid it the use of Biogenics is recommendable as a preventive measure.

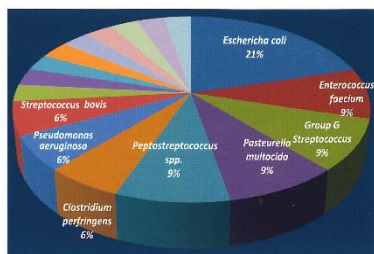


図8 敗血症での血液培養分離菌 (2003~2014年 むらた動物病院)

るといわれている<sup>[3]</sup> (図9)。いわゆる菌交代症でも同様のことがみられ、広域抗菌薬の長期適用による腸内細菌叢の乱れから腸炎がおり、大腸菌・カンジダなどの感染による敗血症がおこるとされている<sup>[28]</sup>。

バイオジェニックスはこのような状態下での腸管粘膜細胞・善玉菌の栄養源である短鎖脂肪酸 (酢酸、プロピオン酸、酪酸)、VB群を多く含み、抑制状態を改善し、Treg、IgAの増加から免疫不均衡を是正するといわれている<sup>[3]</sup>。したがって糖尿病、副腎皮質機能亢進症、免疫介在性疾患での免疫抑制治療、抗がん剤治療のようなimmune hypoinnity (免疫低下状態)、immunocompromised (免疫不全) をつくりやすい治療においては、敗血症に陥りやすいため、バイオジェニックス使用は予防策として推奨したい。

## マイクロバイオームとバイオジェニックス (研究のまとめ)

犬にバイオジェニックス (SOPHIA FLORA CARE) を給与したところ、糞便より15菌種の善玉菌 (*Pedococcus*属、*Enterococcus*属、*Weissella*属、*Lactobacillus*属、*Streptococcus*属) が分離された。分離培養したマイクロバイオーム構成菌のうち乳酸菌類 (善玉菌) を使用し、*in vivo*での効果を予想するために、*in vitro*でのバイオジェニックスのマイクロバイオームへの関与を考察した。分離された菌種と善玉菌である*Bifidobacterium*属に、バイオジェニックスをそれぞれ0.08%、0.40%、2.0%、10.0%添加したところ、濃度依存性に増殖率の増加がみられた。これはバイオジェニックスには乳酸菌類の増殖を促す成分が含まれ、生体内においても同様のことが期待でき、このこ

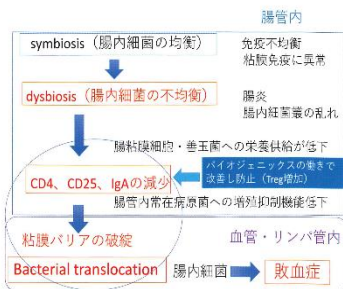


図9 腸管免疫と敗血症

とがTreg、IgAの増加につながる要因の1つであると考えられた。また歯周病菌である*Porphyromonas gingivalis*、*Streptococcus mutans*では増殖抑制傾向もみられた<sup>[3]</sup>。また*Prevotella copri*はリウマチ患者、インスリン抵抗性を示す患者 (糖尿病) で増加がみられ、抗がん剤投与後の消化器毒性にも関連性があるという報告もある。今回バイオジェニックスをこの菌の培地に給与したところ、コロニーが縮小、減少していく傾向がみられたことから、糖尿病患者の症状も緩和するであろうことが予想された。偏性嫌気性の細菌さらに悪玉菌の増殖抑制についても、今後取りまとめていく予定である。

## 小動物での腸内免疫研究の今後

小動物における腸内細菌への取り組みは、最近ではまったばかりである。小動物臨床現場で尿路感染症、子宮蓄膿症などに多くみられる敗血症での分離細菌・真菌の割合は人に類似するものであった。敗血症では半数以上が腸内常在菌のバクテリア・アトランスロケーションによるものであることから、腸内細菌叢も人のそれに近いこともわかってきた。犬の腸内細菌の研究は増加しており、最近ではそれを利用しIBDなどの難治性疾患の糞便移植治療に利用しようとの試みもなされている。プロバイオティクス、プレバイオティクスについては動物においても数多く製品化されているが、バイオジェニックスの動物への利用は少ない。今回の試験により犬においてTreg、IgAの上昇がみられたことは、小動物臨床においては朗報であり、今後この製品の利用が普及し、今まで難治とされていた疾患の治療の一助となることを期待したい<sup>[3]</sup>。さらに特

## Microbiome and Biogenics (Summary of Research)

When dogs were fed with **Biogenics (SOPHIA FLORA CARE)**, from their feces 15 strains of beneficial bacteria (*Pedococcus*, *Enterococcus*, *Weissella*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*) were isolated. We used *Lactobacilli* (beneficial bacteria) and *Bifidobacterium* for the examination.

When 0.08%, 0.40%, 2.0%, and 10.0% of **Biogenics** were added to the *Lactobacilli* and *Bifidobacterium*, respectively, the concentration-dependent increase in the growth rate was observed.

This is because **Biogenics** contains components that promote the growth of Lactic Acid Bacteria, which is thought to be one of the factors to increase Treg and IgA.

On the other hand, the periodontal pathogens such as *Porphyromonas Gingivalis* and *Streptococcus Mutans* also showed a tendency to inhibit growth by giving **Biogenics**.

*Prevotella copri* is related to rheumatoid arthritis, insulin resistance and gastrointestinal toxicity after anticancer drug administration. We fed **Biogenics** to the culture medium of *Prevotella copri* and found that the colonies tended to shrink and decrease.

We plan to study more about the relationship between inhibition of growth of bad bacteria, ectopic anaerobic bacteria and **Biogenics** in the future.