

脂多糖 (LPS) 补充剂的免疫效果 — 细小病毒病与特应性皮炎治疗 —

稻川 裕之¹⁾ 大川 博²⁾ 加藤 明久³⁾
Hiroyuki INAGAWA Hiroshi OKAWA Akihisa KATO

¹⁾ 香川大学医学部统合免疫系统学讲座

²⁾ 株式会社 Scarecrow

³⁾ D&C 兽医科诊疗所

我们认为自然免疫构成了个体维持机构的中心，而个体维持机构可谓自愈力的原动力。反之，自然免疫也可以说是多数不健康的生活习惯病的发病诱因。我们着眼于自然免疫对于维持健康的有效性，开发了本系统在疾病预防与治疗方面的利用方法。其中，与植物共生的泛菌属细菌是一种食物经验丰富的革兰氏阴性菌，通过人和小鼠试验已经明确它的 LPS 能够获得预防感染性疾病和抗过敏的效果。

过敏性疾病是免疫平衡出现问题，而对环境中存在的物质产生过度的免疫应答而引起的。另外，病毒感染性疾病多数情况下是由于病毒通过细胞受体被吞入细胞内，导致细胞凋亡引起炎症而发病。这两种疾病，自然免疫都在初期阶段参与重要的调节控制。

在本研讨会中，提出自然免疫的新视点，介绍的研究成果有关作为调节控制自然免疫新材料的植物共生泛菌属细菌的 LPS 对于犬类过敏性疾病的改善效果以及对于尚无切实解决方法的犬细小病毒感染症 (CPVD) 的效果。另外，对于 LPS 对犬类的抗过敏效果进行评价，获得了 153 例病例，结果显示有效率达 58.8%。此外，对于 CPVD 的效果方面，从发病前预防性给予 LPS 组的生存率为 85.7%，而未使用 LPS 组的生存率为 55.6%，发病前预防性给予 LPS 组的生存率在统计学意义上显著地超过了未使用 LPS 组。

综上所述，LPS 经口给予作为一种自然免疫的调节控制材料对疾病预防有效果。LPS 还几乎没有副作用，从预防各种疾病或者增强药效的观点来看，如果对其加以利用，则能够开发出新的使用方法。

关键词：LPS, Canine Parvovirus Infection (CPV), Pantoea agglomerans, atopic dermatitis

【绪言】

自然免疫功能的本质就是对异物的识别与排除，这些调节控制主要由巨噬细胞负责。近年，生活习惯病、过敏性疾病、癌症等大多数疾病都可以认为是由氧化 LDL、AGEs (advanced glycation end products: 晚期糖基化终末产物)、变性蛋白质等在体内生成的异物诱发慢性炎症而引起的。虽然巨噬细胞通过识别受体会将所有的异物吞噬，并从血管内和组织中除去，但是由于异物的产生超过除去能力、应激反应引起的免疫抑制导致不能吞噬，就会陷入无法将其排除的状态，则会引发各种疾病。

巨噬细胞适当的活化控制，在提高异物排除能力方面是最有效的。而另一个好处就是会获得对于应激反应的抗应激能力。活化巨噬细胞最安全的方法就是经口摄取食经验长的食品（食经验是指不仅实际吃过此类食品，并且从中得到相应的知识）。我们对食品进行筛查，发现小麦粉具有活化巨噬细胞的能力，而起活化作用的物质就是来源于与小麦共生的革兰氏阴性菌成团泛菌（*Pantoea agglomerans*）的脂多糖（LPS）。经口或经鼻给予泛菌属细菌的 LPS，除了对人和小鼠的高脂血症、糖尿病、特应性皮炎的发病有预防与治疗效果以外，还对小鼠的假性狂犬病、锦鲤的锦鲤疱疹病、人的疱疹等病毒性疾病也显示出预防和治疗效果。

在本研讨会中，泛菌属细菌 LPS 经口与经皮给予的有效性是明确其对于犬的各种效果的一个部分，对首先进行的 153 例犬类特应性皮炎的效果进行了解析，同时通过 101 例病例对一直以来尚无治疗方法而致死率高的犬细小病毒（CPV）感染症的效果进行了解析，故在此加以介绍。

【特应性皮炎】

以被诊断为特应性皮炎或者过敏性皮炎（根据病例、皮肤症状、国际特应性皮炎调查委员会的诊断标准）的犬为病例进行了登记。使用了含有泛菌属细菌 LPS 的营养补充剂“LPS Dr”（LPS Dr、株式会社 Scarecrow 生产）。给予类固醇类药物、抗组胺药物、抗菌剂等药物的病例有 127 例，并无合并用药的病例有 26 例。根据体重，按照成团泛菌 10~20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 的标准，拌在食物里或者单独给予 1~2 个月。虽然给药有时有合并用药的情况，但并未给予其他的营养补充剂。对给予前后的症状进行了评价。

结果显示，经口给予该 LPS 营养补充剂的 153 例之中，23 例有显著效果，67 例有效，共计 90 例（58.8%）具有改善效果。另外，无变化的 58 例（37.9%）、恶化的 5 例（3.3%），未发现严重的副作用。雄性（改善率 69.1%）与雌性（50.6%）之间存在统计学意义上的显著性差异（ $P=0.002$ ），雄性对于 LPS 显示出了有效性（图 1）。另外，西施犬、玩具贵宾犬的改善率为低于 40%，而吉娃娃的改善率为 80%，揭示出 LPS 的有效性因犬种而异的可能性。综上所述可以认为，作为犬过敏性疾病的治疗方法，来源于成团泛菌的 LPS 有可能是一种对于特应性皮炎有效的营养补充剂。

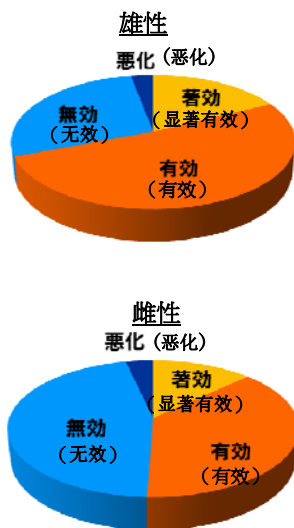


图 1. 特应性皮炎的犬在给予 LPS 2 个月后
雄性与雌性的效果判定

【犬细小病毒感染症】

犬细小病毒感染症 (CPVD) 在二十世纪 70 年代后半在包括日本在内的全世界范围内传播开来, 因其具有高致死率和传染性, 在养殖场和宠物商店等处仍然是个重要的问题。在东南亚各个国家, 很多年幼体弱的犬因 CPVD 而丧命, 因此强烈希望寻求一种紧急对策——包含有效的预防方法在内的切实有效的治疗方法。

2010 年 11 月至 2013 年 4 月被判断为 CPVD 而申请进入 D&C 兽医科诊疗所入院治疗的犬中, 以能够特定为患畜的 101 例为病例。诊断根据临床症状与 CPV 抗原 (ELISA 或者 PCR) 进行了确认。按照病例书进行了治疗。具体使用了输液、复方甘草酸苷注射液、维生素 B 族、神经妥乐平、抗生素 (氨苄青霉素、畜必生、拜有利等)、Intercat、止吐药、达菲、止泻药。泛菌属细菌 LPS 适当使用了“LPS Dr”。

结果显示, 整体的治疗效果为, Intercat、达菲、LPS 的存活率均低于了 50%。在入院以前就给予 LPS 组, 治疗后

的存活率为 85.7% (7 个病例中有 6 例存活), 而相对于此, 入院前未给予 LPS 组, 治疗后的存活率仅为 55.56% (9 个病例中有 5 例存活) (图 2)。

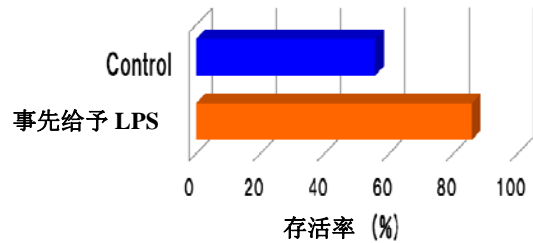


图 2. 从 CPVD 判定前开始给予 LPS 组与
未给予 LPS 组 (Control) 的存活率

【结语】

泛菌属细菌为一种固氮和将无机磷离子化的细菌, 是一种与世界各地的小麦、大米、红薯、苹果和梨等许多植物共生的细菌。另外, 在欧美作为健康食品被广泛食用的发酵黑麦面包就是通过泛菌属细菌增殖后, 乳酸发酵制成。而且, 在欧洲, 泛菌属细菌的活菌正在被开发成一种生物制剂, 用于防止苹果、梨等果实霉菌而导致的疾病。综上可以认为, 泛菌属细菌是一种食经验长 (食经验是指不仅实际吃过此类食品, 并且从中得到相应的知识)、安全的革兰氏阴性菌。

LPS 为存在于革兰氏阴性菌细胞膜上的物质, in vitro 条件下 5pg/ml 以上的浓度能够活化巨噬细胞。乳酸菌等主要的免疫活性物质肽聚糖的巨噬细胞活化作用为 1 μg/ml 以上, 从这一点上也可知 LPS 极为有效地 (其差为 10,000 倍以上) 活化巨噬细胞。近年, 积累了很多人通过从环境中摄取 LPS 来维持机体恒常性和免疫平衡的知识。然而, 在现在的卫生环境下, LPS 的摄取量正在大幅减少。这可以说是将 LPS 作为一种免疫维生素摄取。对于 LPS

对特应性皮炎的效果，最终被认为是补充缺乏的免疫维生素而得到部分的改善。

LPS 对于 CPVD 的治疗目的在于提高自然免疫力。属于自然免疫功能的异物排除，主要由巨噬细胞负责。而且，众所周知，LPS 不仅诱导巨噬细胞适度活化，还诱导对于各种应激反应的抗应激性。此抗应激作用还被认为与断奶期的仔猪和雏鸡的体重增加有关。幼犬期由于抗应激能力弱容易感染上感染性疾病，因此 LPS 的抗应激作用在初期预防 CPV 感染的可能性高。由此推测该细菌的 LPS 通过自然免疫增强对病毒性疾病的预防与治疗效果。

此次，首次表明了从初期就给予 LPS 对犬细小病毒感染症有效。今后还需要收集包含安全性在内的各种与机体反应相关的信息，但我们认为除了 CPV，将 LPS 尝试应用于其他的传染性疾病也是有价值的。