

脂多糖 (LPS) 補充劑的免疫效果 — 細小病毒病與異位性皮膚炎治療 —

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

¹⁾ 香川大學醫學部統合免疫系統學講座

²⁾ 株式會社 Scarecrow

³⁾ D&C 獸醫科診療所

我們認為自然免疫構成了個體維持機構的中心，而個體維持機構可謂自癒力的原動力。反之，自然免疫也可以說是多數不健康的生活習慣病的發病誘因。我們著眼於自然免疫對於維持健康的有效性，開發了本系統在疾病預防與治療方面的利用方法。其中，與植物共生的泛菌屬細菌是一種食物經驗豐富的革蘭氏陰性菌，透過人和小鼠試驗已經明確它的 LPS 能夠獲得預防感染性疾病和抗過敏的效果。

過敏性疾病是免疫平衡出現問題，而對環境中存在的物質產生過度的免疫應答而引起的。另外，病毒感染性疾病多數情況下是由於病毒透過細胞受體被吞入細胞內，導致細胞凋亡引起炎症而發病。這兩種疾病，自然免疫都在初期階段參與重要的調節控制。

在本研討會中，提出自然免疫的新視點，介紹的研究成果有關作為調節控制自然免疫新材料的植物共生泛菌屬細菌的 LPS 對於犬類過敏性疾病的改善效果以及對於尚無切實解決方法的犬細小病毒感染症 (CPVD) 的效果。另外，對於 LPS 對犬類的抗過敏效果進行評價，獲得了 153 例病例，結果顯示有效率達 58.8%。此外，對於 CPVD 的效果方面，從發病前預防性給予 LPS 組的生存率為 85.7%，而未使用 LPS 組的生存率為 55.6%，發病前預防性給予 LPS 組的生存率在統計學意義上顯著地超過了未使用 LPS 組。

綜上可見，LPS 經口給予作為一種自然免疫的調節控制材料對疾病預防有效果。LPS 還幾乎沒有副作用，從預防各種疾病或者增強藥效的觀點來看，如果對其加以利用，則能夠開發出新的使用方法。

關鍵詞：LPS, Canine Parvovirus Infection (CPV), Pantoea agglomerans, atopic dermatitis

【序言】

自然免疫功能的本質就是對異物的識別與排除，這些調節控制主要由巨噬細胞負責。近年，生活習慣病、過敏性疾、癌症等大多數疾病都可以認為是由氧化 LDL、AGEs (advanced glycation end products: 晚期糖基化終末產物)、變性蛋白質等在體內生成的異物誘發慢性炎症而引起的。雖然巨噬細胞透過識別受體會將所有的異物吞噬，並從血管內和組織中除去，但是由於異物的產生超過除去能力、應激反應引起的免疫抑制導致不能吞噬，就會陷入無法將其排除的狀態，則會引發各種疾病。

巨噬細胞適當的活化控制，在提高異物排除能力方面是最有效的。而另一個好處就是會獲得對於應激反應的抗應激能力。活化巨噬細胞最安全的方法就是經口攝取食經驗長的食品 (食經驗是指不僅實際吃過此類食品，並且從中得到相應的知識)。我們對食品進行篩查，發現小麥粉具有活化巨噬細胞的能力，而起活化作用的物質就是來源於與小麥共生的革蘭氏陰性菌成團泛菌 (*Pantoea agglomerans*) 的脂多糖 (LPS)。經口或經鼻給予泛菌屬細菌的 LPS，除了對人和小鼠的高脂血症、糖尿病、異位性皮膚炎的發病有預防與治療效果以外，還對小鼠的假性狂犬病、錦鯉的錦鯉胞疹病、人的胞疹等病毒性疾病也顯示出預防和治療效果。

在本研討會中，泛菌屬細菌 LPS 經口與經皮給予的有效性是明確其對於犬的各種效果的一個部分，對首先進行的 153 例犬類異位性皮膚炎的效果進行分析，同時透過 101 例病例對一直以來尚無治療方法而致死率高的犬細小病毒

(CPV) 感染症的效果進行分析，故在此加以介紹。

【異位性皮膚炎】

以被診斷為異位性皮膚炎或者過敏性皮膚炎 (根據病例、皮膚症狀、國際異位性皮膚炎調查委員會的診斷標準) 患犬為病例進行了登記。使用了含有泛菌屬細菌 LPS 的營養補充劑 “LPS Dr” (LPS Dr、株式會社 Scarecrow 生產)。給予類固醇類藥物、抗組織胺藥物、抗菌劑等藥物的病例有 127 例，並無合併用藥的病例有 26 例。根據體重，按照成團泛菌 10~20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 的標準，拌在食物裡或者單獨給予 1~2 個月。雖然給藥有時有合併用藥的情況，但並未給予其他的營養補充劑。對給予前後的症狀進行了評價。

結果顯示，經口給予該 LPS 營養補充劑的 153 例之中，23 例有顯著效果，67 例有效，共計 90 例 (58.8%) 具有改善效果。另外，無變化的 58 例 (37.9%)、惡化的 5 例 (3.3%)，未發現嚴重的副作用。雄性 (改善率 69.1%) 與雌性 (50.6%) 之間存在統計學意義上的顯著性差異 ($P=0.002$)，雄性對於 LPS 顯示出了有效性 (圖 1)。另外，西施犬、玩具貴賓犬的改善率為低於 40%，而吉娃娃的改善率為 80%，揭示出 LPS 的有效性因犬種而異的可能性。綜上可以認為，作為犬過敏性疾病的治療方法，來源於成團泛菌的 LPS 有可能是一種對於異位性皮膚炎有效的營養補充劑。

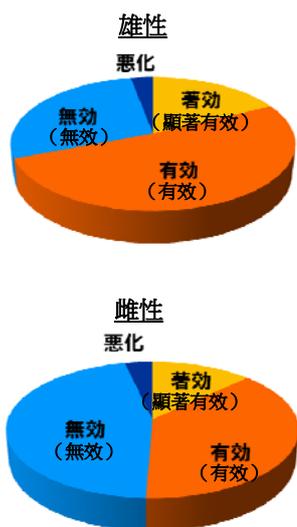


圖 1. 異位性皮膚炎患犬在給予 LPS 2 個月後雄性與雌性的效果判定

【犬細小病毒感染症】

犬細小病毒感染症 (CPVD) 在二十世紀 70 年代後半在包括日本在內的全世界範圍內傳播開來，因其具有高致死率和傳染性，在養殖場和寵物商店等處仍然是個重要的問題。在東南亞各個國家，很多年幼體弱的犬因 CPVD 而喪命，因此強烈希望尋求一種緊急對策——包含有效的預防方法在內的切實有效的治療方法。

2010 年 11 月至 2013 年 4 月被判斷為 CPVD 而申請進入 D&C 獸醫科診療所入院治療犬中，以能夠特定為患畜的 101 例為病例。診斷根據臨床症狀與 CPV 抗原 (ELISA 或者 PCR) 進行了確認。按照病例書進行了治療。具體使用了輸液、複方甘草酸苷注射液、維生素 B 群、神經妥樂平、抗生素 (氨苄青黴素、畜必生、拜有利等)、Intercat、止吐藥、達菲、止瀉藥。泛菌屬細菌 LPS 適當使用了 “LPS Dr”。

結果顯示，整體的治療效果為，Intercat、達菲、LPS 的存活率均低於了 50%。在入院以前就給予 LPS 組，治療後的存活率為 85.7% (7 個病例中有 6 例存活)，而相對於此，入院前未給予 LPS 組，治療後的存活率僅為 55.56% (9 個病例中有 5 例存活) (圖 2)。

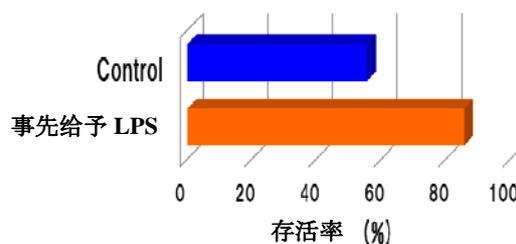


圖 2. 從 CPVD 判定前開始給予 LPS 組與未給予 LPS 組 (Control) 的存活率

【結論】

泛菌屬細菌為一種固氮和將無機磷離子化的細菌，是一種與世界各地的小麥、大米、紅薯、蘋果和梨等許多植物共生的細菌。另外，在歐美作為健康食品被廣泛食用的發酵黑麥麵包就是透過泛菌屬細菌增殖後，乳酸發酵製成。而且，在歐洲，泛菌屬細菌的活菌正在被開發成一種生物製劑，用於防止蘋果、梨等果實黴菌而導致的疾病。綜上可以認為，泛菌屬細菌是一種食經驗長 (食經驗是指不僅實際吃過此類食品，並且從中得到相應的知識)、安全的革蘭氏陰性菌。

LPS 為存在於革蘭氏陰性菌細胞膜上的物質，in vitro 條件下 5pg/ml 以上的濃度能夠活化巨噬細胞。乳酸菌等主要的免疫活性物質肽聚糖的巨噬細胞活化作用為 1 μg/ml 以上，從這一點上也可

知 LPS 極為有效地（其差為 10,000 倍以上）活化巨噬細胞。近年，積累了很多 人透過從環境中攝取 LPS 來維持機體恒 常性和免疫平衡的知識。然而，在現在 的衛生環境下，LPS 的攝取量正在大幅 減少。這可以說是將 LPS 作為一種免疫 維生素攝取。對於 LPS 對異位性皮膚炎 的效果，最終被認為是補充缺乏的免疫 維生素而得到部分的改善。

LPS 對於 CPVD 的治療目的在於提 高自然免疫力。屬於自然免疫功能的異 物排除，主要由巨噬細胞負責。而且， 眾所周知，LPS 不僅誘導巨噬細胞適度 活化，還誘導對於各種應激反應的抗應 激性。此抗應激作用還被認為與斷奶期 的仔豬和雛雞的體重增加有關。幼犬期 由於抗應激能力弱容易感染上感染性疾 病，因此 LPS 的抗應激作用在初期預防 CPV 感染的可能性高。由此推測該細菌 的 LPS 透過自然免疫增強對病毒性疾 病的預防與治療效果。

此次，首次表明了從初期就給予 LPS 對犬細小病毒感染症有效。今後還 需要收集包含安全性在內的各種與機體 反應相關的資訊，但我們認為除了 CPV，將 LPS 嘗試應用於其他的傳染性 疾病也是有價值的。