

川野 浩志

D.V.M., Ph.D. Koji Kawano

日本獣医皮膚科学会認定医 獣医学博士
藤田医科大学医学部 消化器内科学講座 客員講師

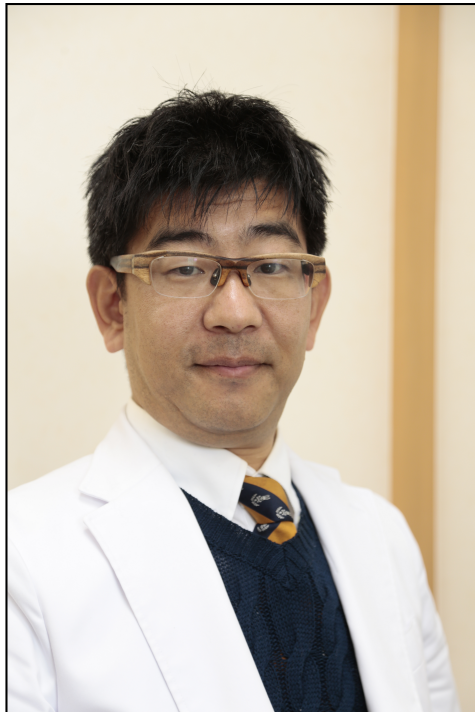
東京動物アレルギーセンター



獣医学博士

川野 浩志

東京動物アレルギーセンター センター長



- 1998年 北里大学 獣医学科 卒業
- 2000年 東京大学附属動物医療センター研修医
- 2007年 オハイオ州動物医療センターMedVet皮膚科短期研修
- 2012年 世界獣医皮膚科会議 (WCVD7) 発表
- 2014年 ニューヨークASC皮膚科短期留学
- 2016年 世界獣医皮膚科会議 (WCVD8) 発表
- 2017年 山口大学連合獣医学研究科 博士号(獣医学) 取得
- 2020年 世界獣医皮膚科会議 (WCVD9) 発表
- 2021年 東京動物アレルギーセンター
- 2021年 藤田医科大学医学部消化器内科 客員講師
- 2023年 比較統合医療学会 学会賞受賞

本日のAgenda

前半戦

What ?

腸内細菌の重要性

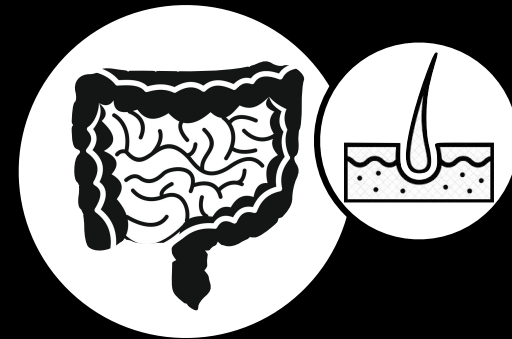


Pro- Pre- Post- biotics
腸内細菌に影響を与える因子
腸内細菌の乱れと疾患

後半戦

How ?

どうしているか？



皮膚バリア機能の改善
腸管バリア機能の改善

腸内細菌を移植したらどうなるのか？

Gordon et al. Science 2013

体型の違う双子の腸内細菌
をマウスに移植したら
体重はどう変化するか？

腸内細菌を持たないマウス
無菌マウス (germ-free mice)

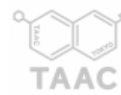


Before
BW3.9kg

After
BW5.1kg

何をしても増えなかった体重が
プロバイオティクス投与後に明らかに体重が増加

アルツハイマーモデルマウスの糞便移植



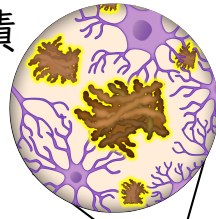
Tokyo Animal Allergy Center

～腸内細菌の出す毒素が脳にダメージを与える～

脳内アミロイドβ蓄積

記憶障害

アルツハイマーモデルマウス

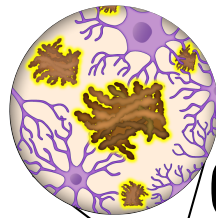


記憶障害

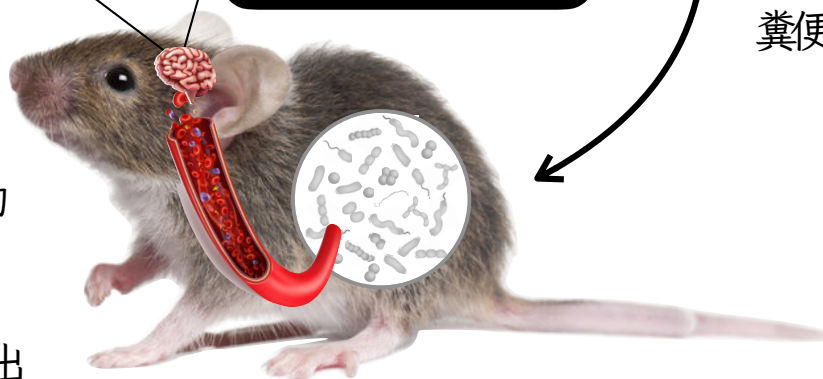
海馬異常

血管から脳へ移動

腸内細菌から毒素放出



若い健康なマウス



糞便移植



抗がん治療に効果があった患者の糞便移植

Davar D, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients.
Science. February 4, 2021.

6/15

進行性メラノーマの患者



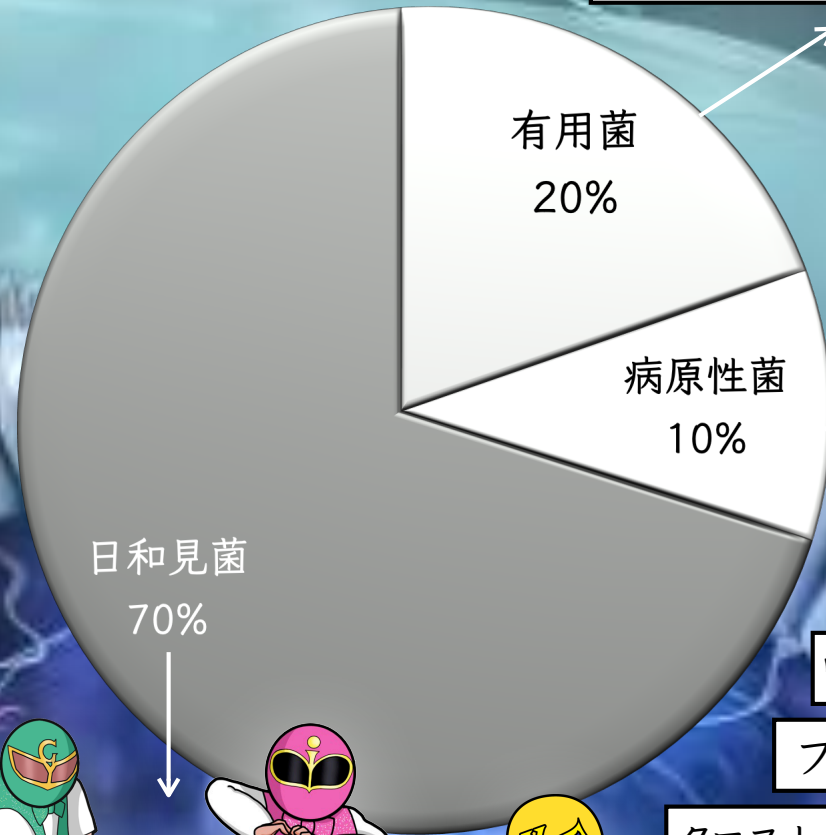
免疫チェックポイント阻害薬「ペムブロリズマブ」販売名キイトルーダ

効果が見られてなかった15人



奏功患者の糞便移植を大腸内視鏡下で投与+「ペムブロリズマブ」

腸内細菌のレジリエンスに必要な 2:1:7の法則



ビフィズス菌



酪酸産生菌



大腸菌

ウェルシュ菌

フソバクテリウム

クロストリジウム・ディフィシル



乳酸菌



ヤセ菌
(バクテロイデス)



デブ菌
(ファーミキューテス)

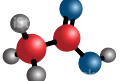
発酵

短鎖脂肪酸
(有用成分)

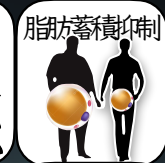
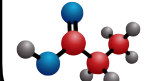
酪酸



酢酸



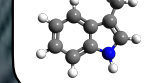
プロピオン酸



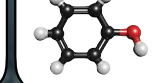
腐敗

窒素酸化物
(有害成分)

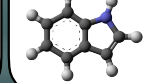
スカトール



フェノール



硫化水素
インドール



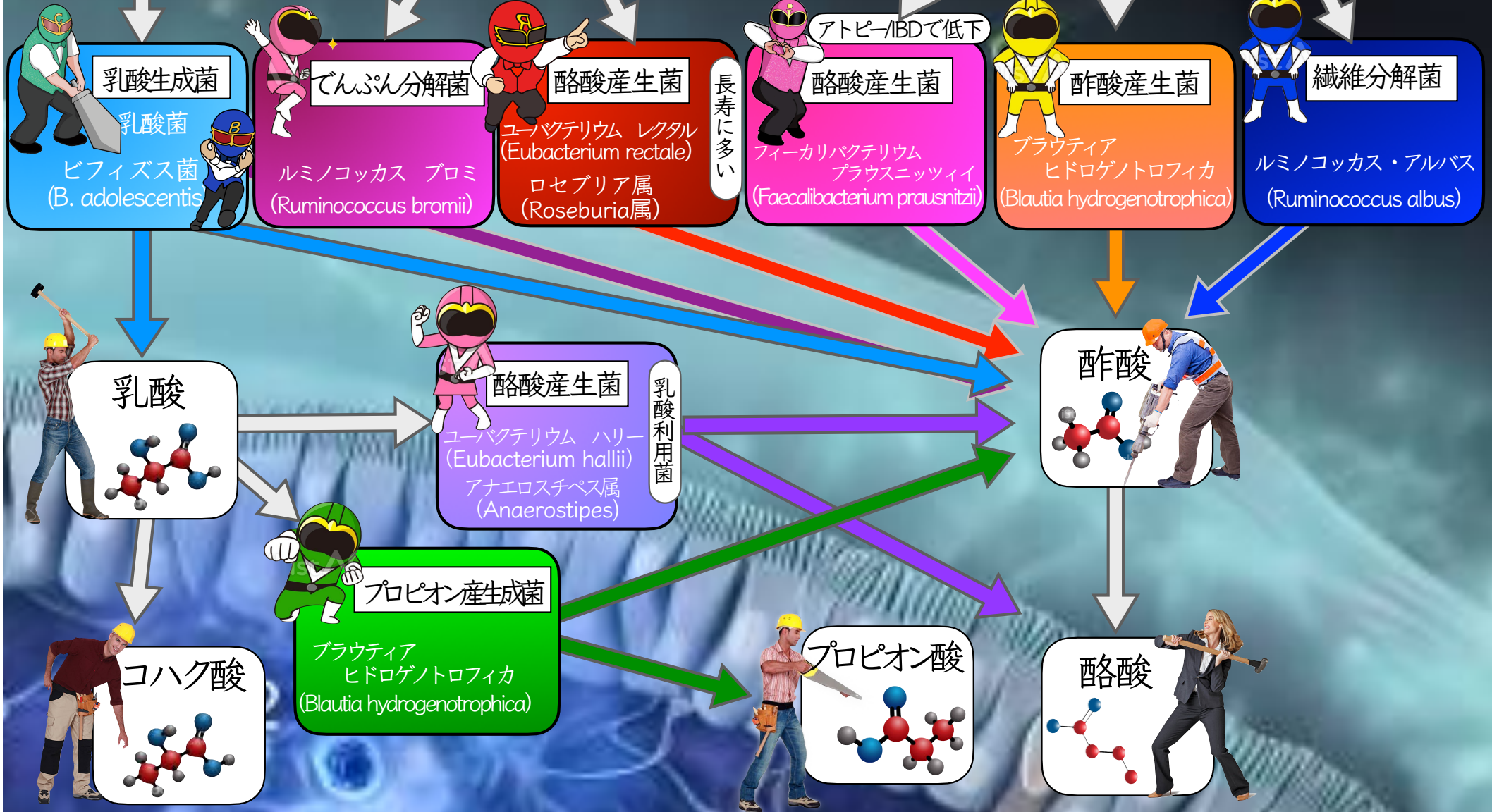
糖・オリゴ糖



でんぷん



食物繊維



Prebiotics

- ①食物繊維
- ②オリゴ糖
- ③レジスタントスターチ

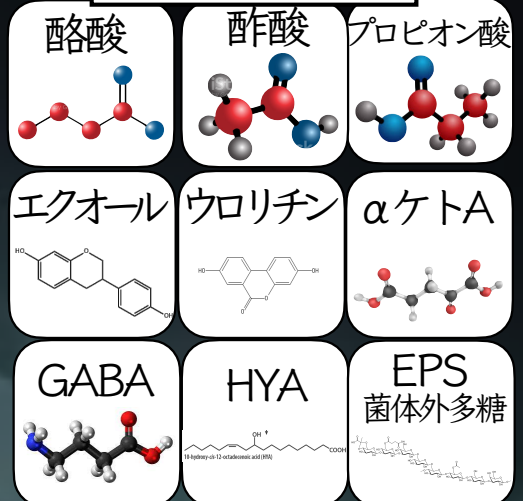


Probiotics



Postbiotics

短鎖脂肪酸



免疫細胞

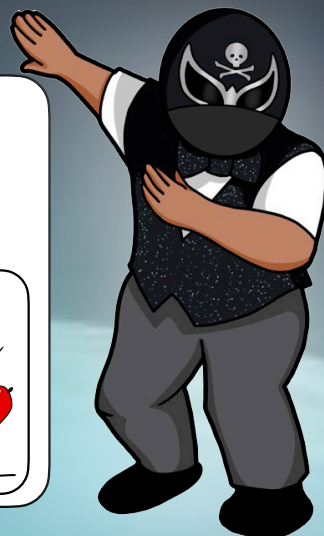
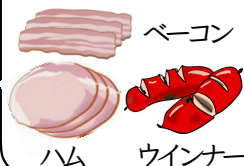
消化されず大腸に届いた

- ①タンパク質 (アミノ酸)
- ②動物性油脂

肉・脂身

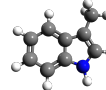


肉加工食品

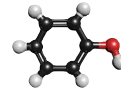


窒素酸化物
硫黄化合物

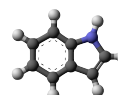
スカトール



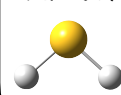
フェノール



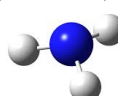
インドール



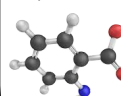
硫化水素



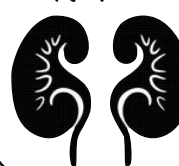
アンモニア



アミン



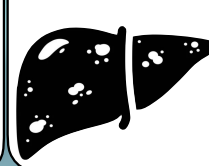
腎不全



血栓



ガン



肌荒れ



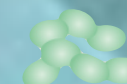
アトピー



下痢/便秘



免疫細胞



何か腸内環境に影響を与えるか？



乱れた
食生活

過剰な
衛生環境

高脂肪食
高単糖食
高塩分食

加 齢

母親から

口腔内細菌

ストレス

不要な
薬物

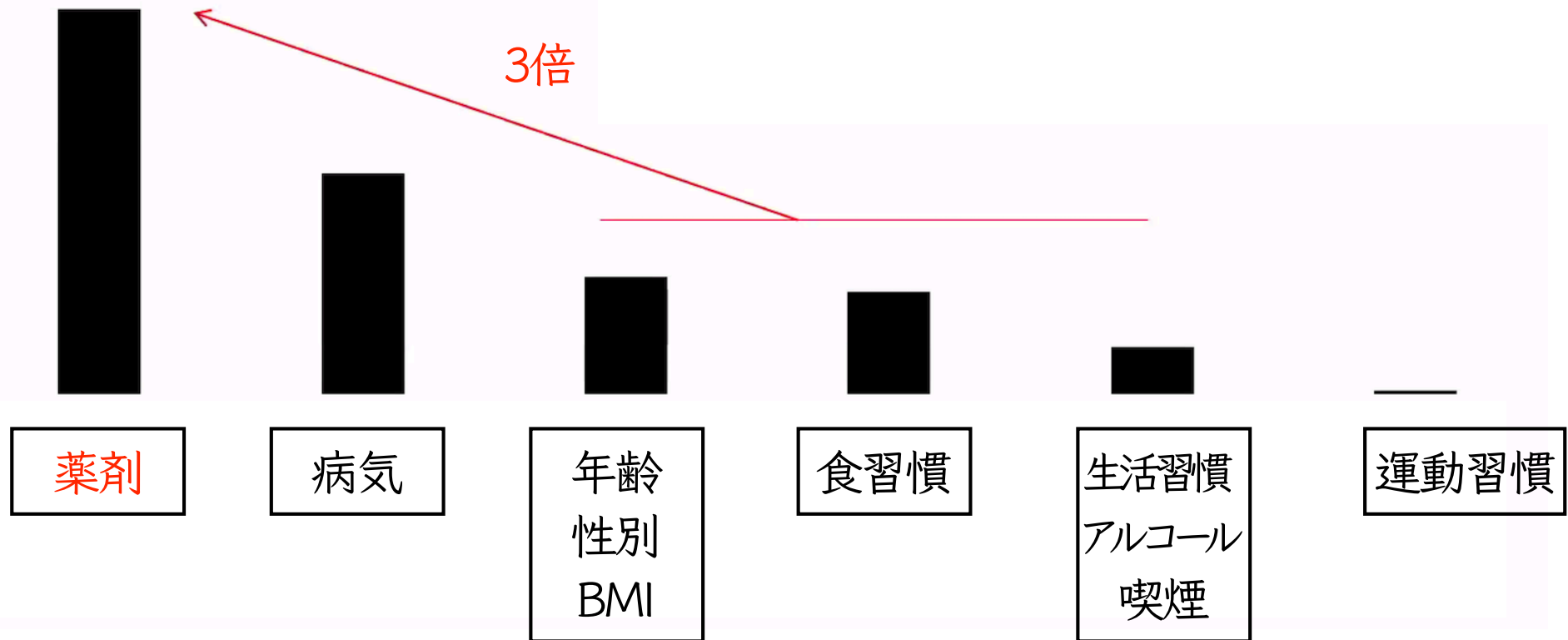
添加物
人工甘味料
防腐剤

腸内細菌に影響を及ぼす影響

Stepwise RDA analysis

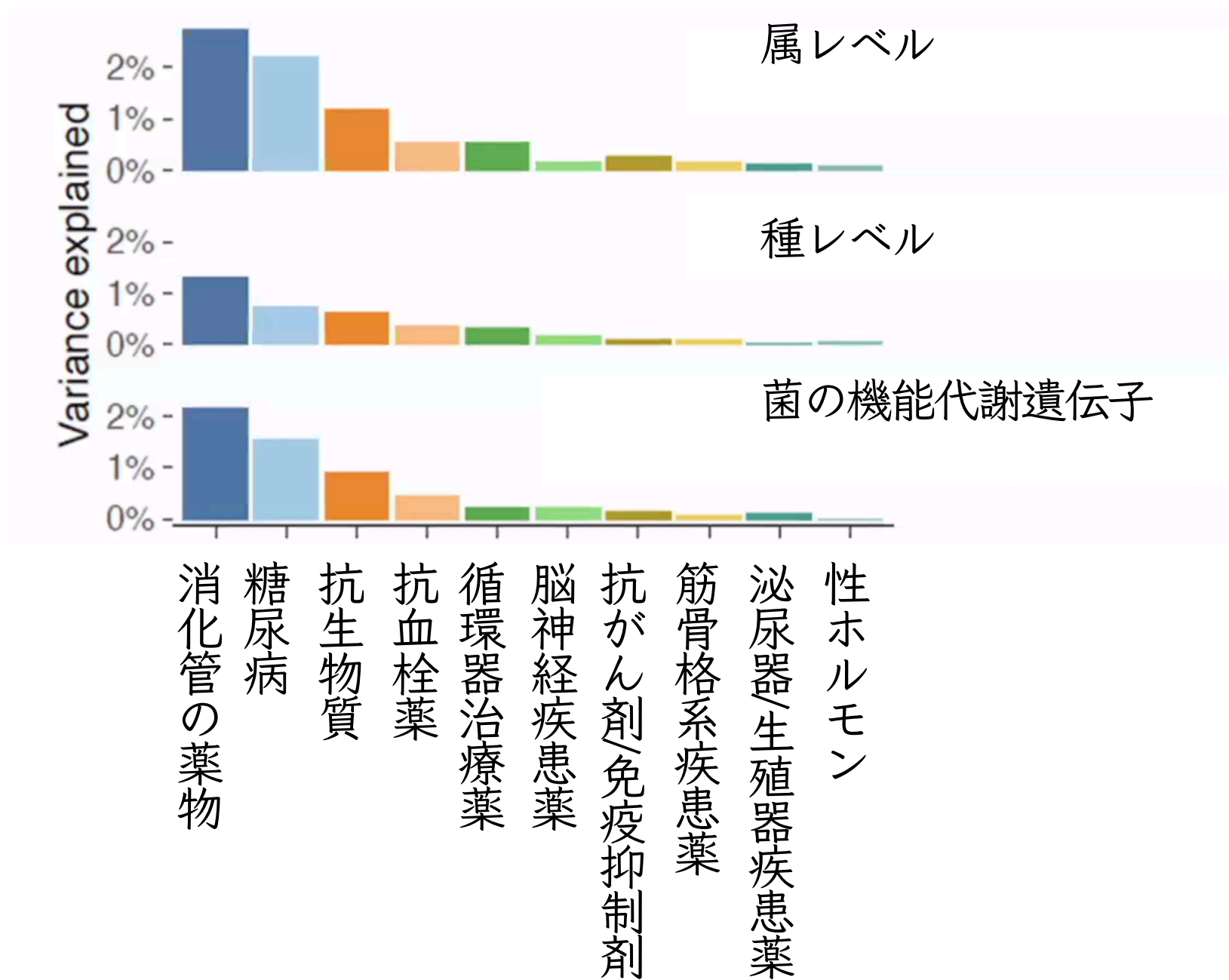
日本人約4,200例を対象に、糞便のショットガンメタゲノムシーケンスを行い

膨大な生活習慣や臨床情報と腸内微生物叢情報を統合した世界初の大規模マイクロバイームデータベース



どんな薬物が腸内細菌に影響を与えるのか？

Nagata N, et al. Gastroenterology. 2022;163:1038-1052.

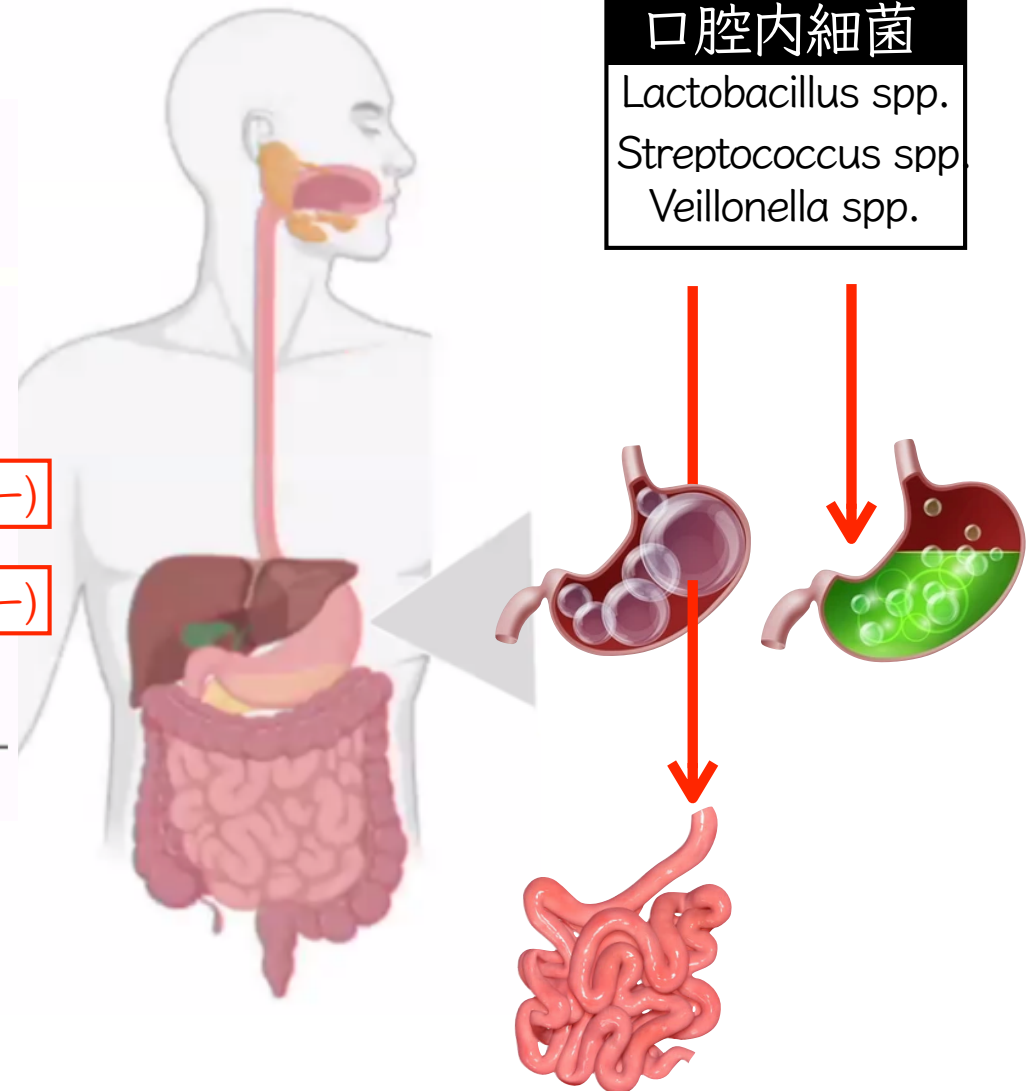
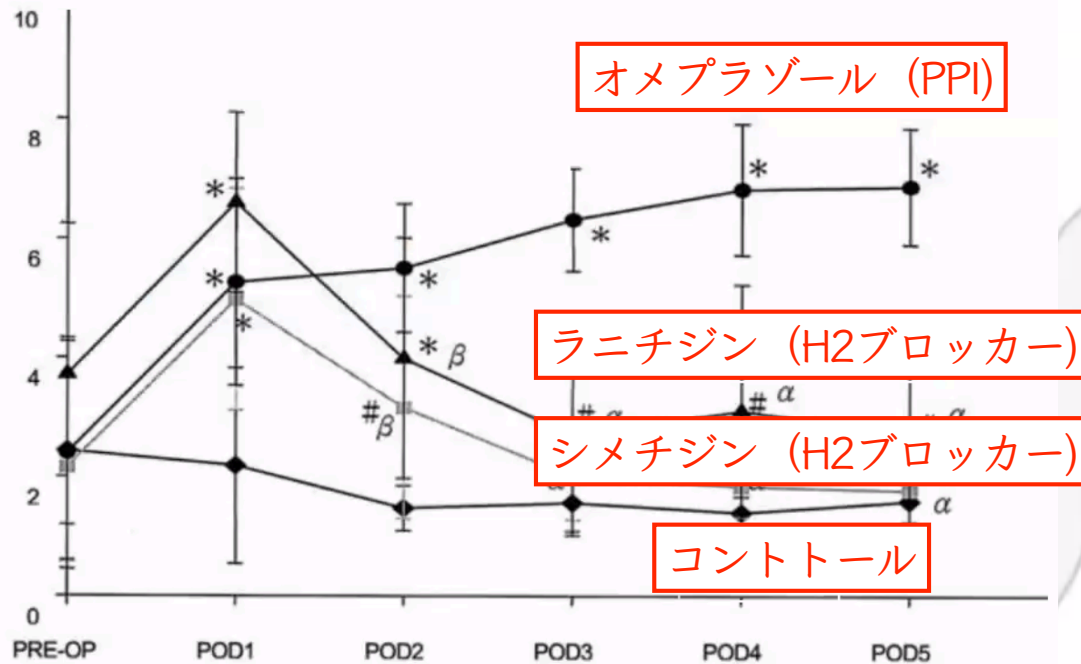


Am J Surg. 2004;187:20-3.

どんな薬物が腸内細菌に影響を与えるのか？

Stepwise RDA analysis

intragastric pH



> PLoS Biol. 2008 Nov 18;6(11):e280. doi: 10.1371/journal.pbio.0060280.

The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing

ある抗生物質を飲むと、腸内細菌の

約 **1/3** が死んで、腸内細菌の多様性と均一性が低下

そのダメージは治療前のレベルに戻るまで4週間も必要
(菌の種類によっては6ヶ月を過ぎても回復しなかったと報告)

> Nature. 2021 Nov;599(7883):120-124. doi: 10.1038/s41586-021-03986-2. Epub 2021 Oct 13.

Unravelling the collateral damage of antibiotics on gut bacteria

ある抗生物質を服用した人は腸内細菌の
(シプロフロキサシン)

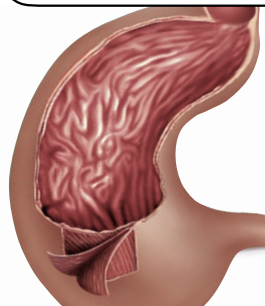
約 **50%** を減らすことがわかった。



消化管部位による粘膜層の違い

Madushani Herath et al. The Role of the Gastrointestinal Mucus System in Intestinal Homeostasis: Implications for Neurological Disorders. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020; 10: 248.

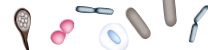
Low pH (bacteria ↓)



胃

High pH (more bacteria)

5.7-7.7



小腸

Highest pH (bacteria rich)

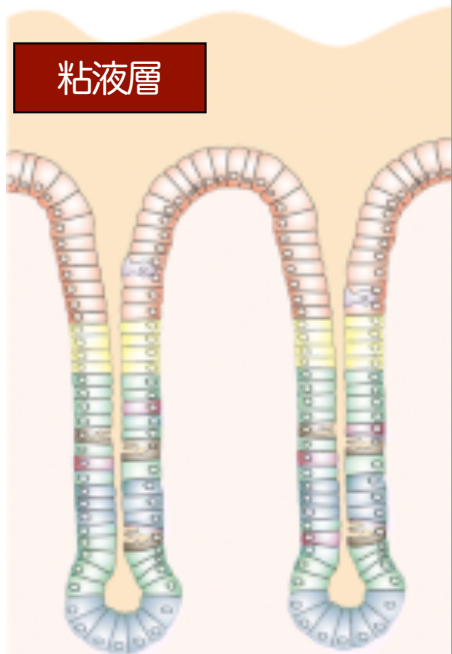
5.7-6.8



大腸

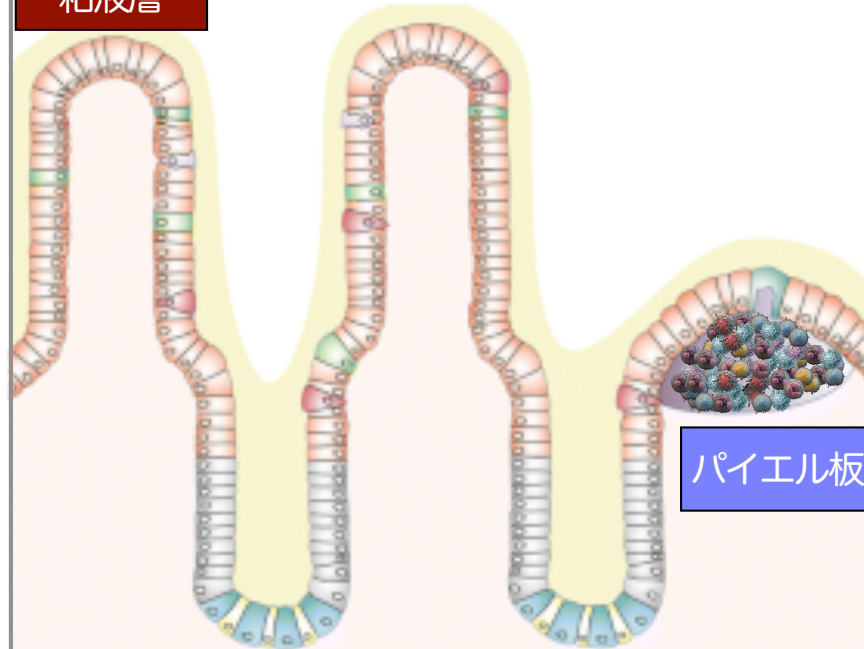
粘液層=単層

粘液層



粘液層=単層

粘液層

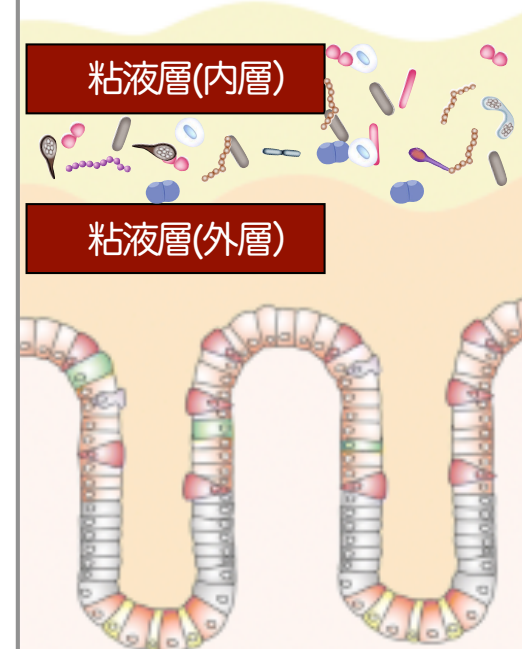


パイエル板

粘液層=2層

粘液層(内層)

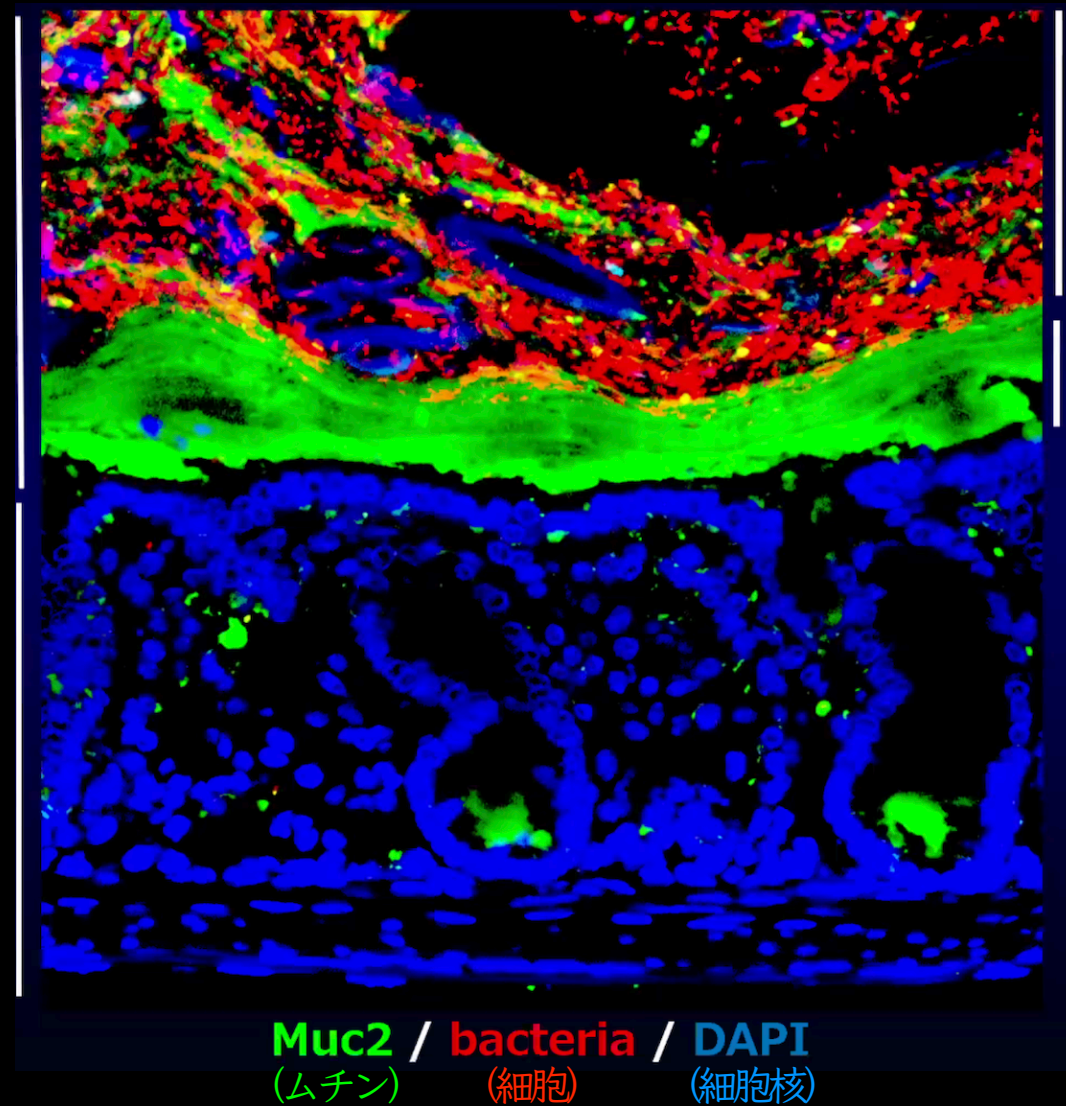
粘液層(外層)



大腸の内粘液層は細菌が存在しない

大腸管腔

上皮



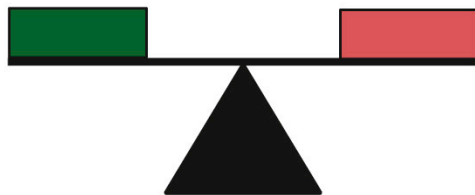
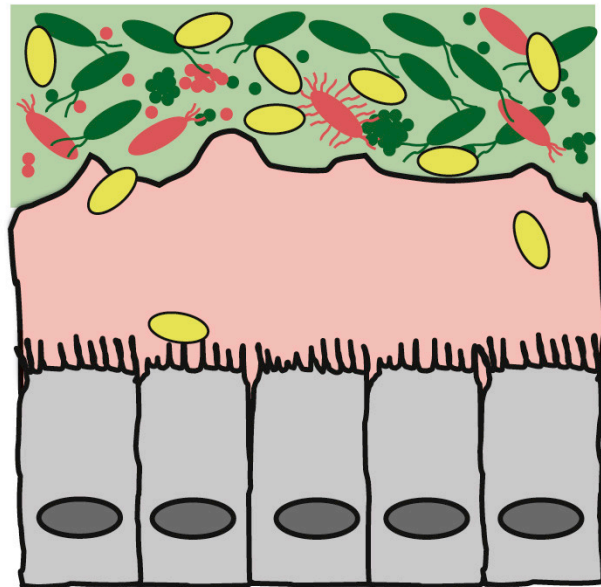
外粘液層

内粘液層
(無菌)

食物繊維欠乏で粘膜層が減少する！

A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility

食物繊維が豊富な食事
(粘膜層は維持される)



成熟した粘膜層

粘膜を減少させる要因

- 1.食物繊維不足（粘膜分解菌↑）
- 2.抗菌薬
- 3.非ステロイド系抗炎症薬
- 4.食品添加物
- 5.人工甘味料
- 6.高脂肪食
- 7.小麦（グルテン）
- 8.牛乳（カゼイン）
- 9.トランス脂肪酸
- 10.ストレス

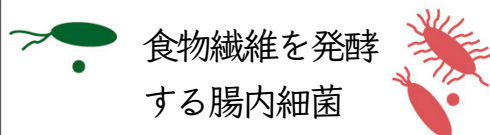
<粘膜分解菌>

アッカーマンシア・ムシニフィラ (A muciniphila)

バクテロイデス・カッカエ(Bacteroides caccae)

(Desai MS et al 2016)

粘液層内の損傷は、Bifidobacterium longumの投与によって元に戻ることができる(Schroeder BO et al.2018)



食物繊維を発酵
する腸内細菌



粘液層を分解
する腸内細菌



腸内病原菌



腸内細菌による
食物繊維の発酵

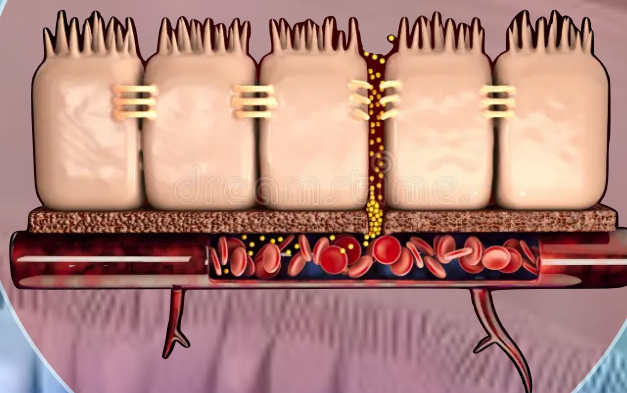


腸内細菌による
粘液層の分解

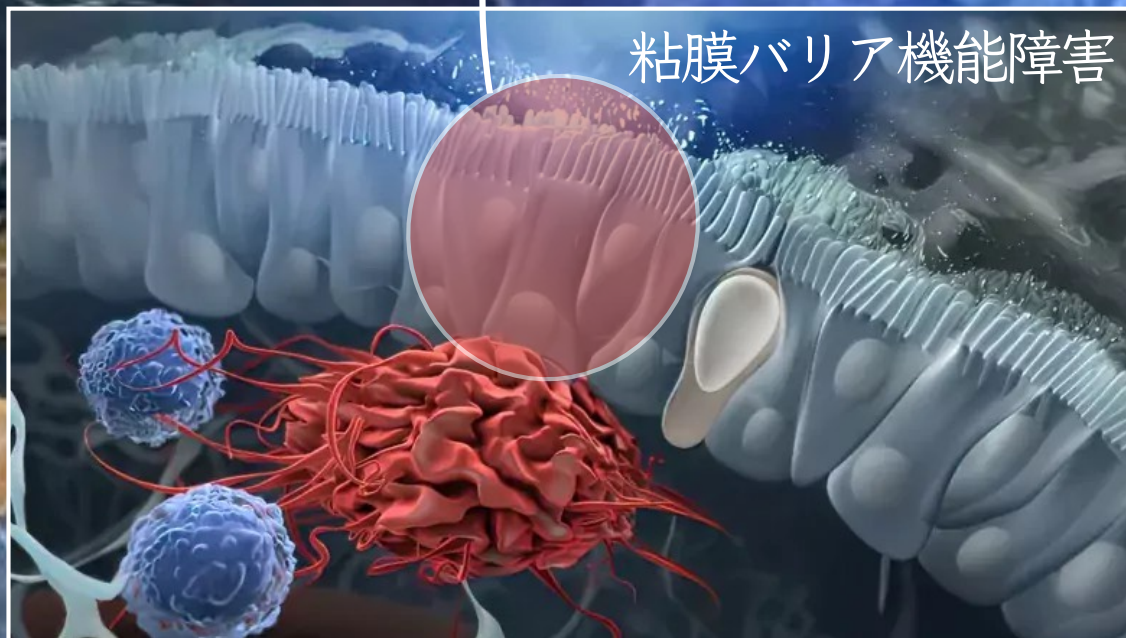
腸管の粘膜バリア

ムチン（内因性の食物繊維）

腸漏れ
Leaky gut



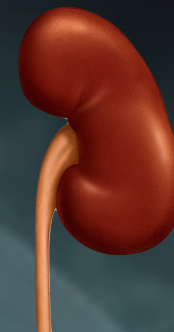
粘膜バリア機能障害



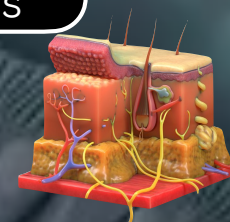
脳腸相関
Brain-gut axis



腎腸相関
Kindey-gut axis



皮膚腸相関
Skin-gut axis

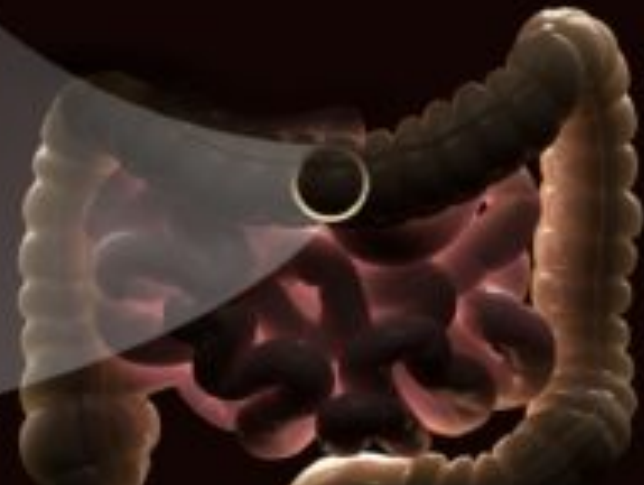
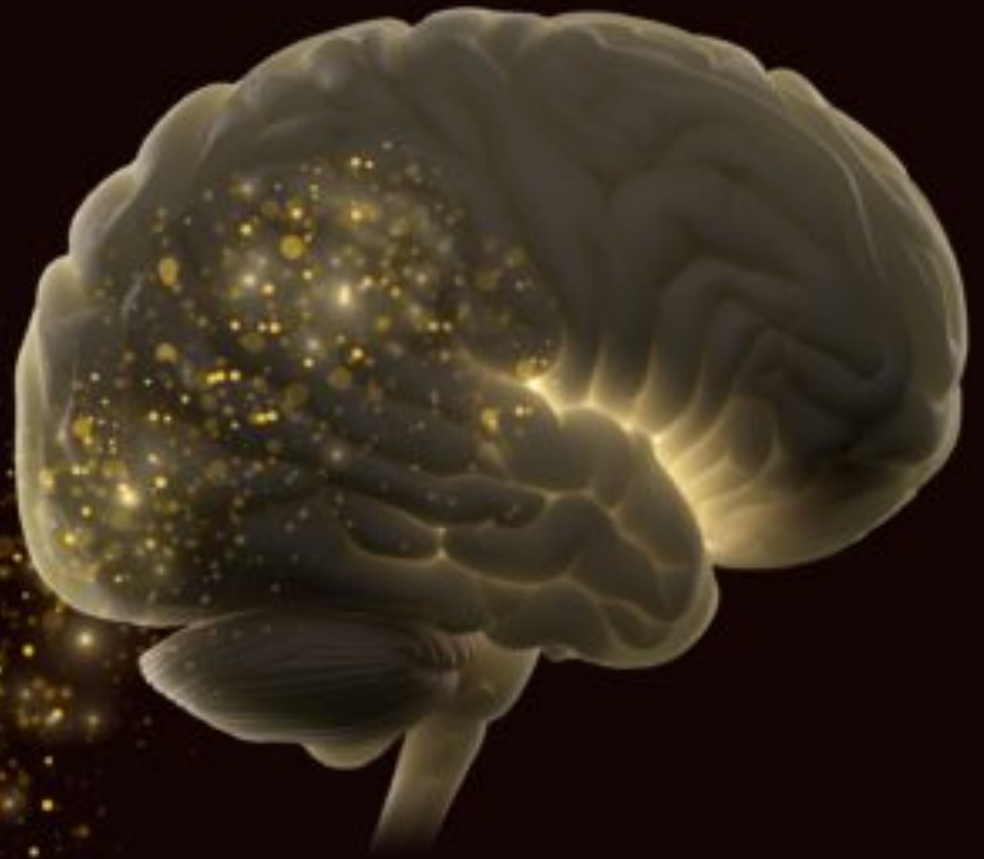


膾腸相関
Vagina-gut axis



脳腸相関

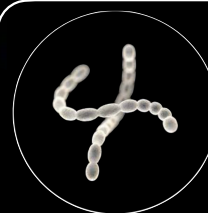
Brain-gut axis



脳漏れ症候群 (リーキーブレイン) (Leaky Brain)



血液脳関門
(Blood-brain barrier:BBB)



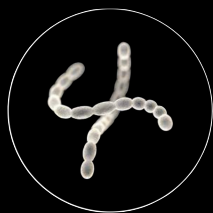
脳卒中

虫歯菌
S.mutans



脳アルツハイマー型
認知症

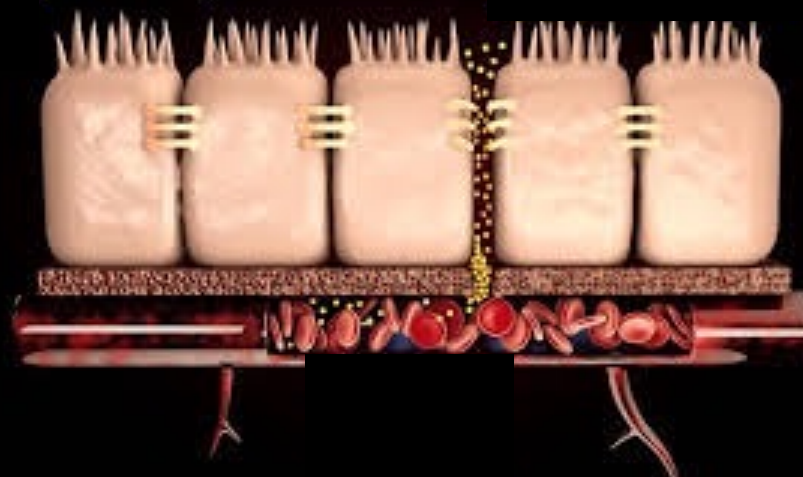
歯周病菌
P.gingivalis



虫歯菌
S.mutans



歯周病菌
P.gingivalis

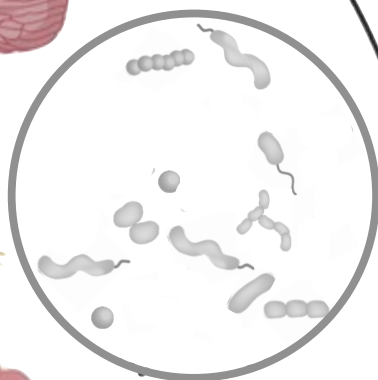


脳腸相関

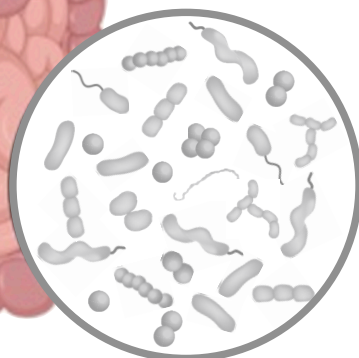
脳



Dysbiosis



腸内細菌



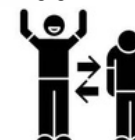
うつ病
Depression



不安
Anxiety



双極性障害
Bipolarity



自閉症
Autism



アルツハイマー病
Alzheimer's disease



パーキンソン病
Parkinson's disease



統合失調症
Schizophrenia



認知症
Dementia



多発性硬化症
Multiple sclerosis



てんかん
Epilepsy



自閉症スペクトラム(ASD)の子供18名

糞便移植した2年後に

45%

行動や振る舞いが改善
(腸内細菌の多様性↑)

「腸」が「脳」へ影響

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota

Received: 3 December 2018
Accepted: 5 March 2019
Published online: 09 April 2019

Dae-Wook Kang^{1,2,3,4}, James B. Adams⁵, Devon M. Coleman¹, Elena L. Pollard¹, Juan Maldonado^{1,2}, Sharon McDonough-Means¹, J. Gregory Caporaso^{6,4} & Rosa Krajmalnik-Brown^{1,2,3,7}

Many studies have reported abnormal gut microbiota in individuals with Autism Spectrum Disorders (ASD), suggesting a link between gut microbiome and autism-like behaviors. Modifying the gut microbiome is a potential route to improve gastrointestinal (GI) and behavioral symptoms in children with ASD, and fecal microbiota transplant could transform the dysbiotic gut microbiome toward a healthy one by delivering a large number of commensal microbes from a healthy donor. We previously performed an open-label trial of Microbiota Transfer Therapy (MTT) that combined antibiotics, a bowel cleanse, a stomach-acid suppressant, and fecal microbiota transplant, and observed significant improvements in GI symptoms, autism-related symptoms, and gut microbiota. Here, we report on a follow-up with the same 18 participants two years after treatment was completed. Notably, most improvements in GI symptoms were maintained, and autism-related symptoms improved even more after the end of treatment. Important changes in gut microbiota at the end of treatment remained at follow-up, including significant increases in bacterial diversity and relative abundances of *Bifidobacterium* and *Prevotella*. Our observations demonstrate the long-term safety and efficacy of MTT as a potential therapy to treat children with ASD who have GI problems, and warrant a double-blind, placebo-controlled trial in the future.

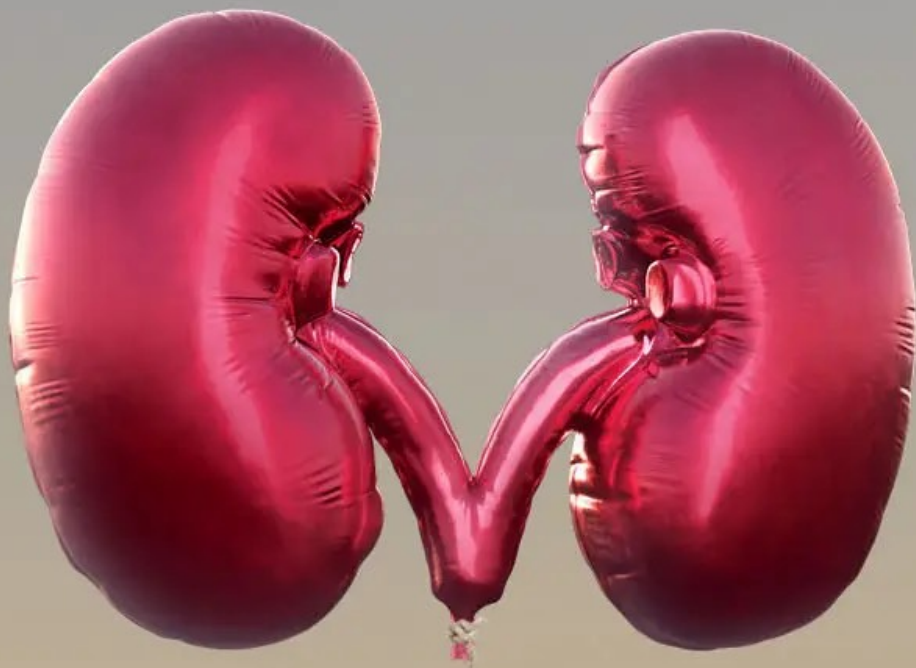
The human gut and brain interact in complex ways, and abnormal conditions in the gut may predispose individuals to neurodevelopmental disorders^{1,2}. Individuals with Autism Spectrum Disorders (ASD)³, Parkinson's disease⁴, and Alzheimer's disease⁵, for example, have been known to experience chronic gastrointestinal (GI) symptoms as a common co-occurring medical condition, suggesting the presence of a gut-brain axis. Hallmayer *et al.*⁶ investigated 192 twin pairs and found that both genetic and environmental factors contribute to the etiology of ASD. The gut microbiome represents an important environmental factor that may exert an influence on symptoms, and a growing number of research groups have observed that children with ASD have distinctive gut microbiomes compared to neurotypical children^{7–11}. Moreover, multiple mouse studies have reported that gut microbes and their metabolites can impact behavior through the gut-brain axis, including for ASD^{12–15}.

Effective treatments for ASD include behavioral therapy, speech and social therapy, and dietary/nutritional/medical treatments, but no medical treatment has been approved to treat core symptoms of ASD¹⁶, such as social communication difficulties and repetitive behaviors. Considering the link between the gut and brain, modulating the gut microbiome by antibiotics, probiotics, prebiotics, and/or fecal microbiota transplant (FMT) could be a viable therapeutic option. In FMT, a large diversity and number of commensal microbes from a healthy donor are used to transform a dysbiotic gut microbiome into a healthy microbiome. In fact, FMT is the most effective therapy to treat recurrent *Clostridium difficile* infection¹⁷ and has shown varying levels of success for treating other

¹Biodesign Swett Center for Environmental Biotechnology, Arizona State University, Tempe, AZ, 85287, USA. ²Biodesign Center for Fundamental and Applied Microbiomics, Arizona State University, Tempe, AZ, 85287, USA. ³School for Engineering of Matter, Transport and Energy, Arizona State University, Tempe, AZ, 85287, USA. ⁴Integrative Developmental Pediatrics, Tucson, AZ, 85724, USA. ⁵Center for Applied Microbiome Science, Pathogen and Microbiome Institute, Northern Arizona University, Flagstaff, AZ, 86001, USA. ⁶Department of Biological Sciences, Northern Arizona University, Flagstaff, AZ, 86001, USA. ⁷School of Sustainable Engineering and the Built Environment, Arizona State University, Tempe, AZ, 85287, USA. *Present address: Department of Civil and Environmental Engineering, The University of Toledo, Toledo, OH, 43606, USA. Correspondence and requests for materials should be addressed to R.K.-B. (email: dr.roy@asu.edu)

SCIENTIFIC REPORTS | (2019) 9:5821 | https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0

1



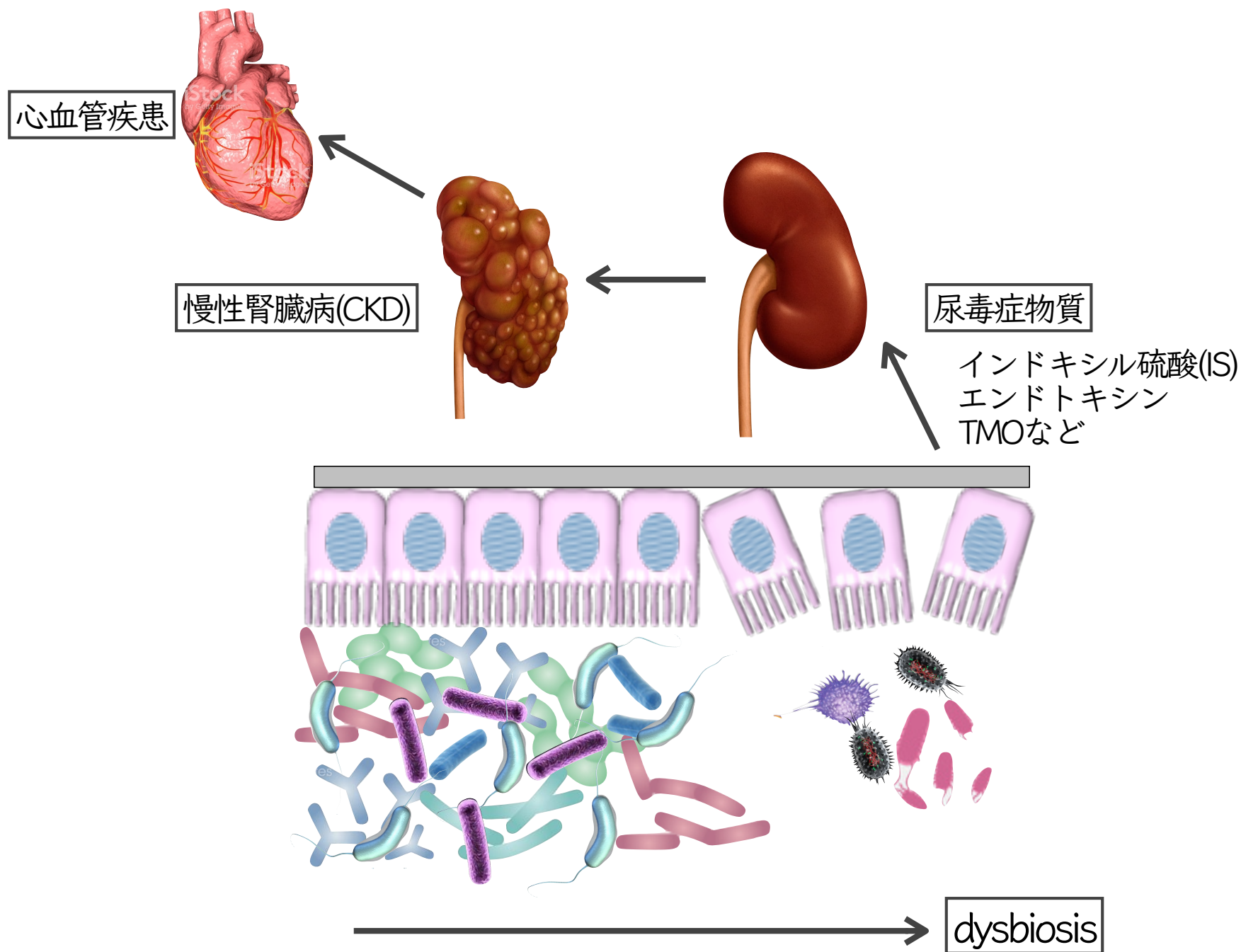
腎腸相関

Kidney-gut axis

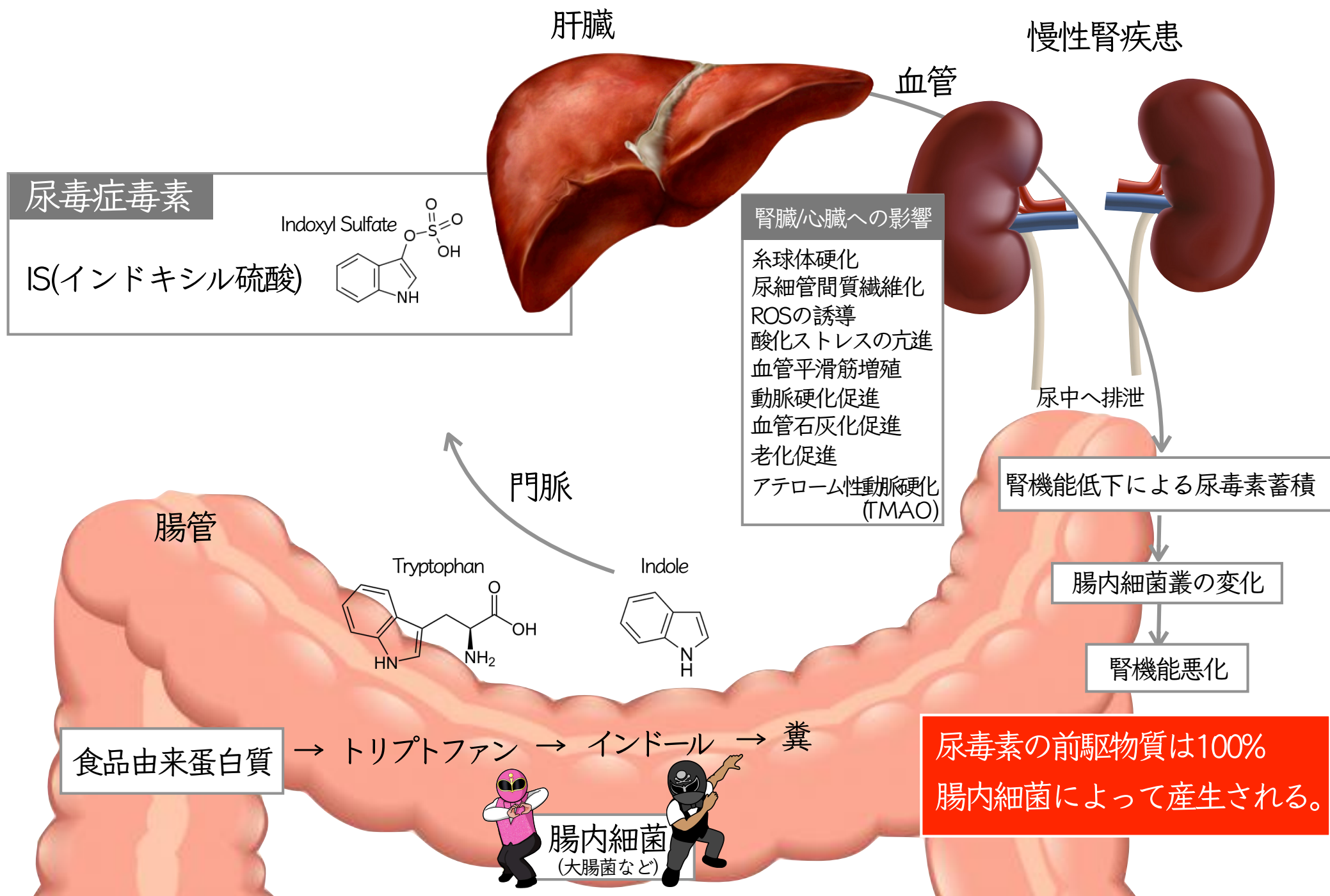
慢性腎臓症(CKD)と腸内細菌

- ・慢性腎臓病の病態進行の原因として、**腸内細菌叢の関与**が明らかになってきた。
- ・中でも尿毒素である**インドキシル硫酸(IS)**、**P-クレシル硫酸(PCS)**、**トリメチルアミンN-オキシド(TMAO)**は**100%腸内細菌によって産生**され、CKD患者の腎予後、生命予後に密接に関連する。
- ・腸管上皮**バリア構造の破綻**によるBacterial translocationも生命予後および腎予後に影響を与える。

慢性腎臓症と腸内細菌のdysbiosis

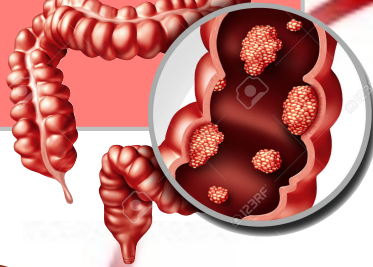


腸内細菌による尿毒素の産生と体内蓄積



腸内細菌のDysbiosis

- 抗菌剤の頻回使用
- 食物繊維の摂取不足
- タンパク摂取
- 腸管内への尿素など分泌亢進
- 便秘



糖分解細菌の減少

↓ タンパク質消化
↓ タンパク質吸収

結腸への
未消化のタンパク質
の流入の増加

タンパク質分解細菌の増殖

↑ 毒素産生

- アンモニア
- チオール
- フェノール
- アミン
- インドール
- p-クレゾール

タンパク質発酵の増加

粘膜分解細菌の増殖

- 粘膜障害
- トランスロケーション
(細菌、毒素)
- 炎症
- 免疫抑制

腎不全の進行

中枢神経障害

心血管系疾患

尿毒症 (内毒素血症)

↑ サイトカイン
↑ 尿毒症毒素

腎不全時に蓄積する尿毒素が腸内細菌の影響に依存している割合

日腎会誌 2017 ; 59 (4) : 557-561

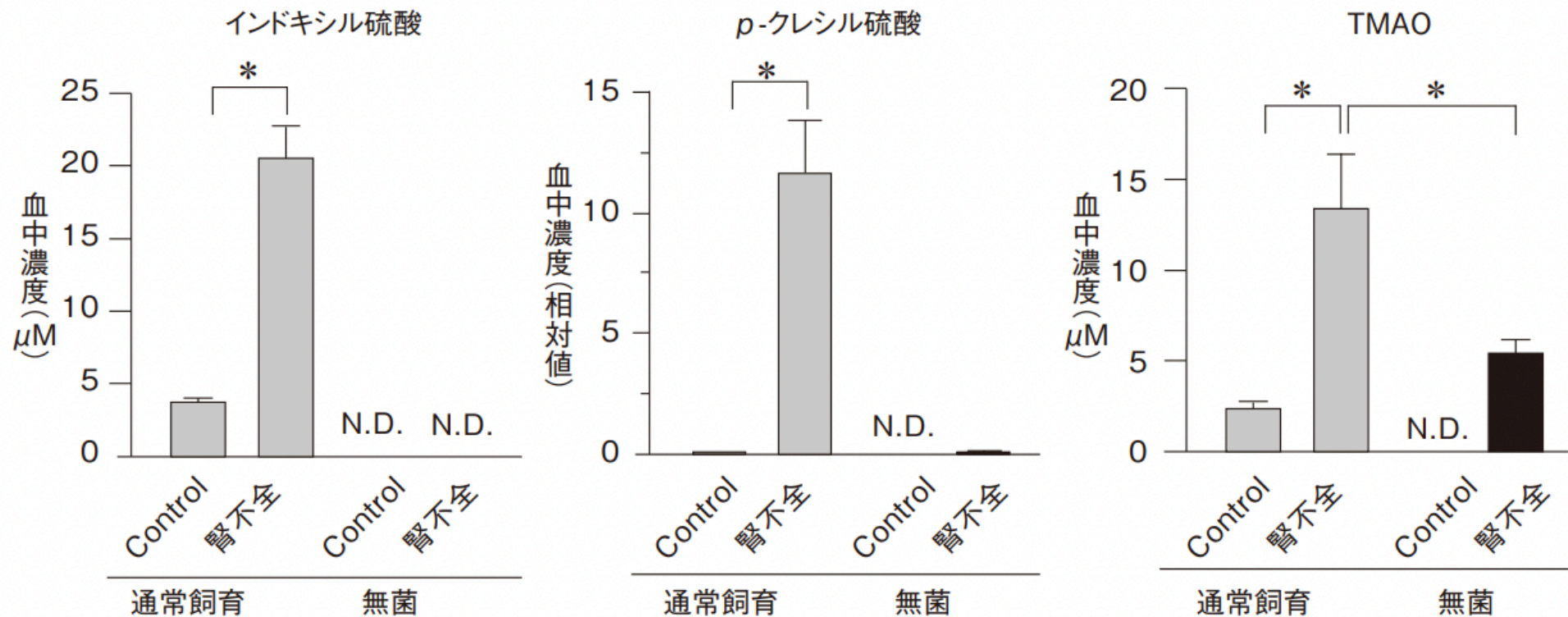


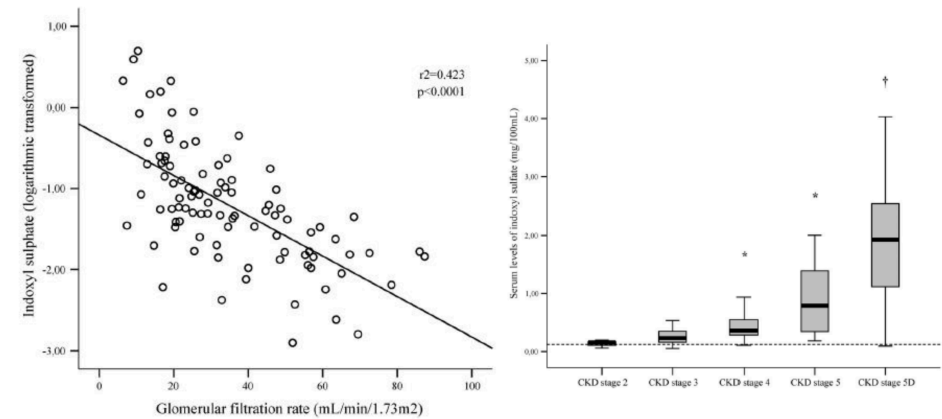
図2 無菌腎不全マウスにおける腸内細菌由来尿毒素の消失
TMAO：トリメチルアミン-N-オキシド

血清インドキシル硫酸 (Indoxyl Sulfate ; IS)

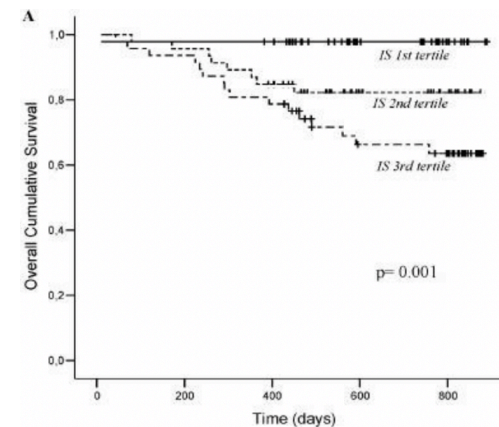
Barreto et al. :Clin J Am Soc Nephrol 4: 1551–1558, 2009



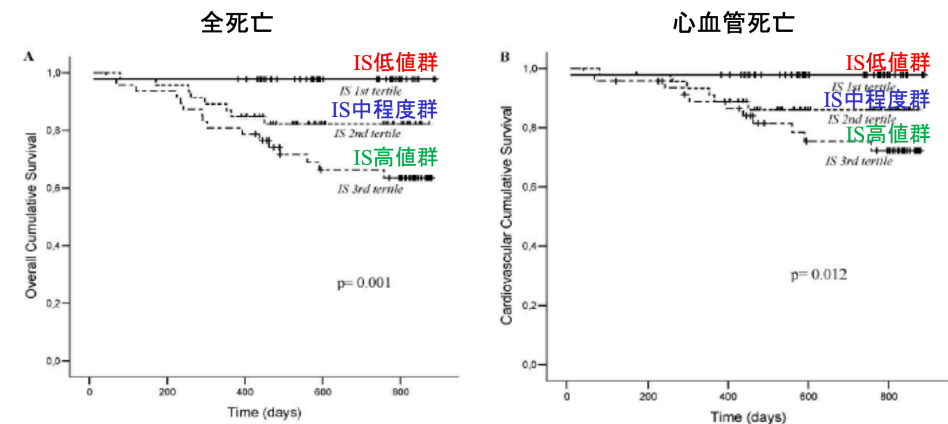
インドキシル硫酸 (IS)は
腎機能の低下と共に蓄積し上昇する



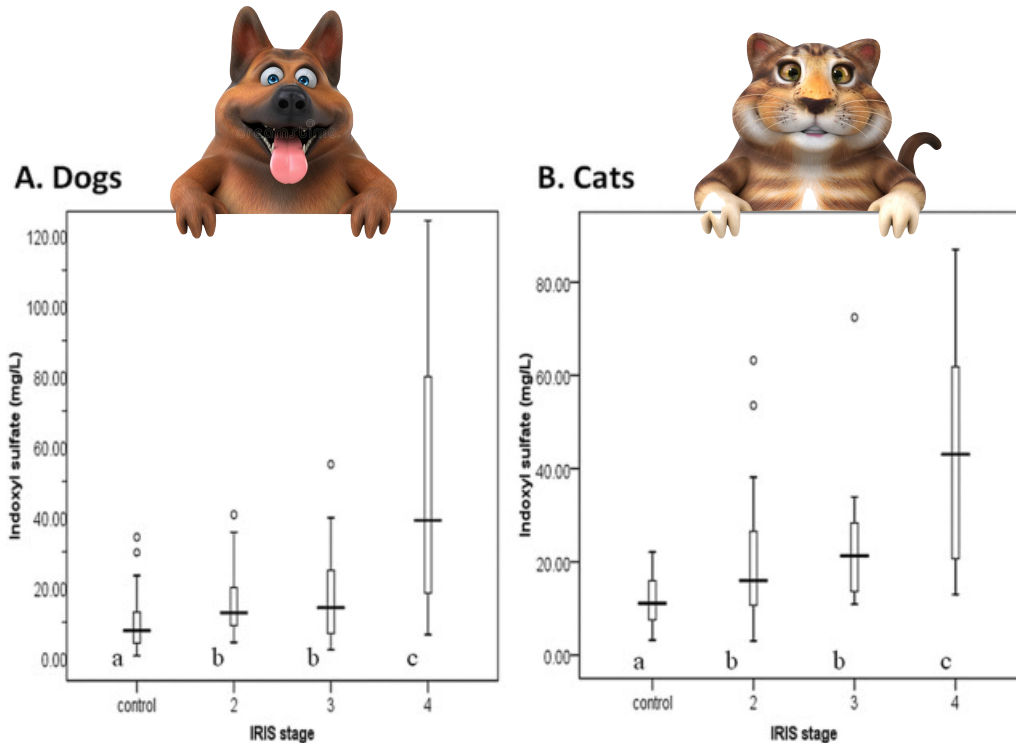
血清インドキシル硫酸 (IS)濃度が高いほど
生存率が低下



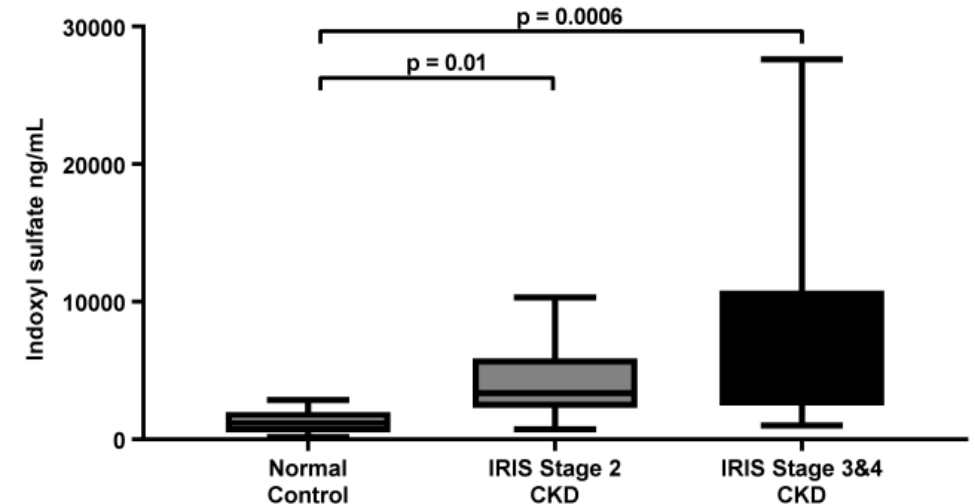
インドキシル硫酸 (IS)は、
全死亡と心血管死亡の予測因子
となる。



犬と猫の血清インドキシル硫酸 (Indoxyl Sulfate ; IS)



F.P.Cheng et al. of indoxyl sulfate levels in dogs and cats suffering from naturally occurring kidney diseases. Vet J. 2015 Sep;205(3):399-403



Stacie C. Summers et. al fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease. J Vet Intern Med. 2019;33:662-669.

インドキシル硫酸 (IS)は、健常に比べて高窒素血症の犬と猫で高い。

インドキシル硫酸 (IS)は、犬や猫でBUN、Cre、iP濃度と関連する

インドキシル硫酸 (IS)は、犬や猫でも慢性腎臓病 (CKD)の重症度と関連
(特にIRIS stage4)



腸-膈相関

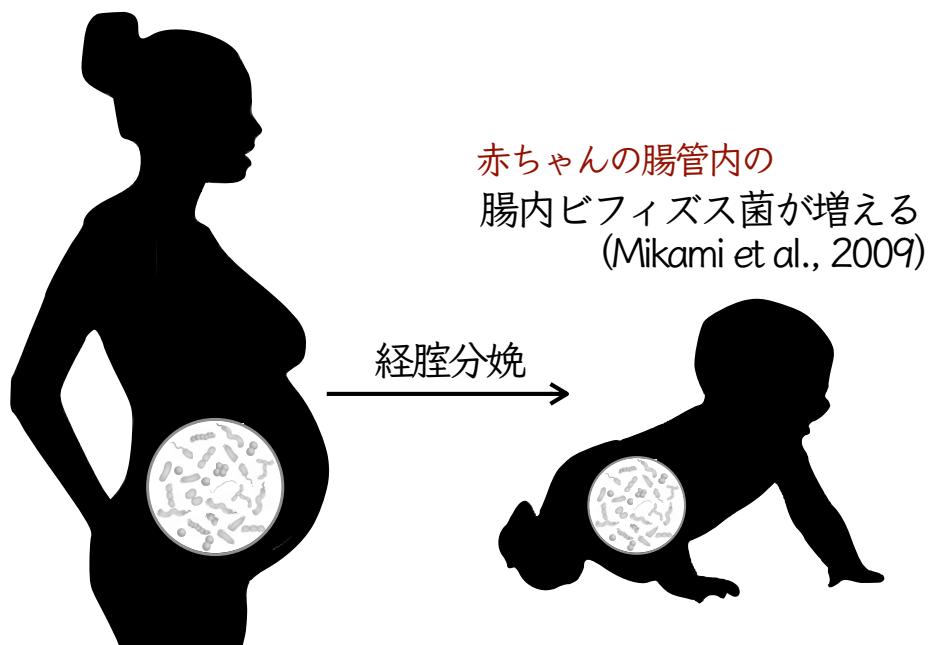
Vagina-gut axis

新生児の腸内細菌叢の健全化のために 妊婦の腸内細菌叢が重要

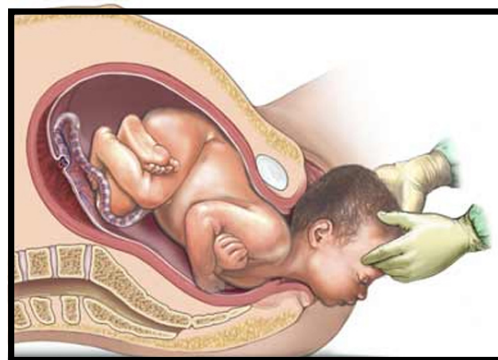
乳児の腸内ビフィズス菌叢の菌数や多様性に影響を与える因子

- ① 母親の腸内に()が検出されること
- ② 出生様式が() vs ()

妊娠の段階で母親の腸管内に
ビフィズス菌(B. breve)がいる場合



経膣分娩



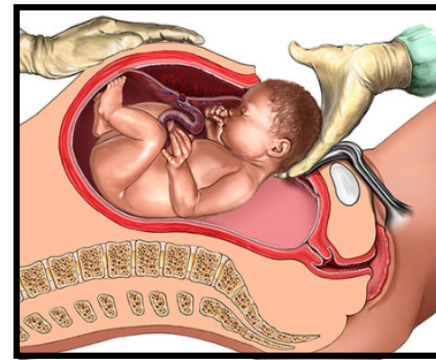
初めて接触する微生物

腔内細菌叢

乳酸菌

正常な腸管免疫システム

帝王切開



初めて接触する微生物

皮膚細菌叢

ブドウ球菌

腸内細菌の乱れ



子宮内細菌叢と妊娠

Moreno et al. Am J Obstet Gynecol, 2016

Who：体外受精を行っている不妊治療患者35人

What：子宮内フローラの状態と妊娠率の関係を比較

子宮内フローラ正常群



70.6%



58.8%



58.8%

妊娠率

妊娠
継続率

生児
獲得率

子宮内フローラ異常群



33.3%



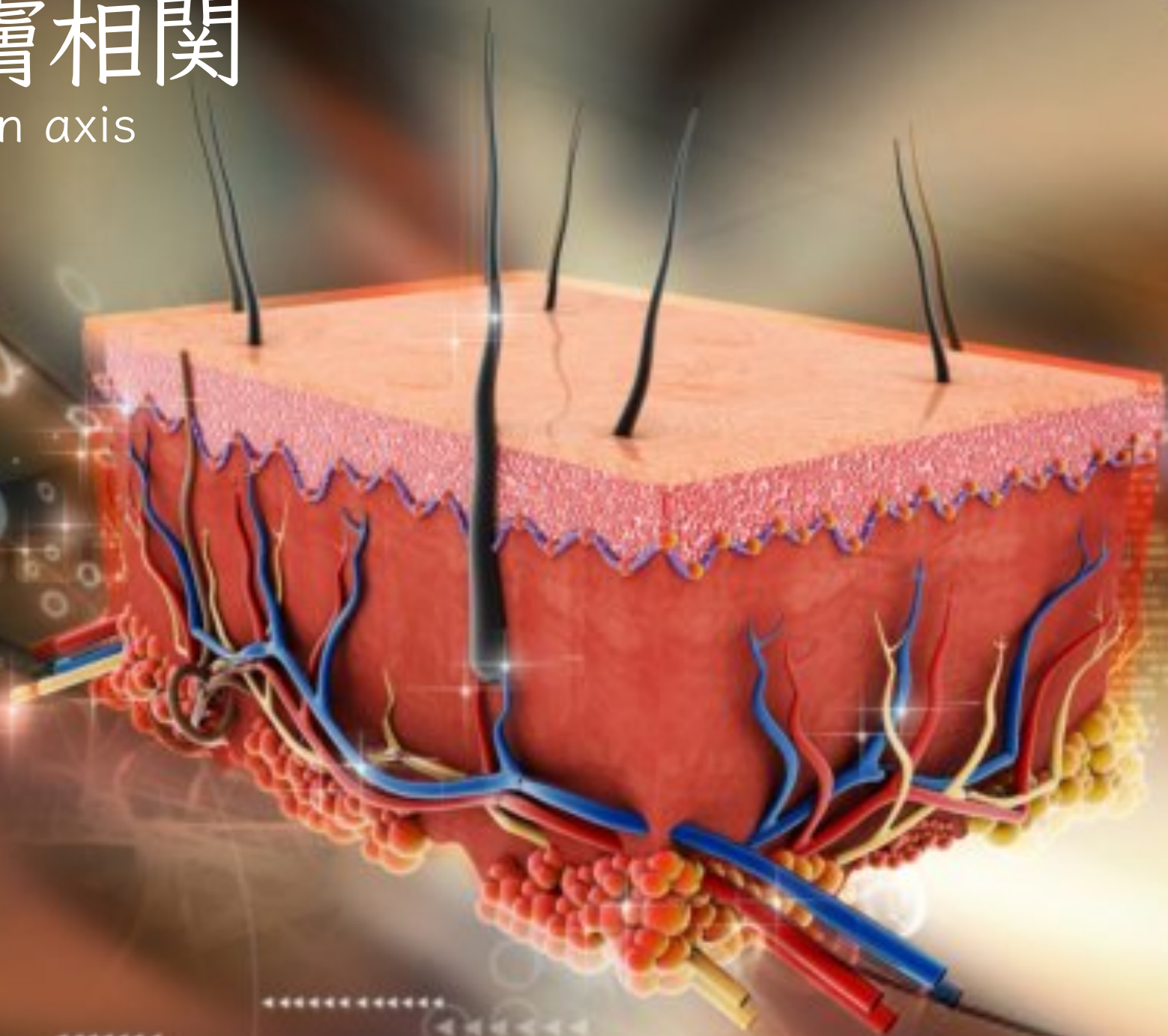
13.3%



6.7%

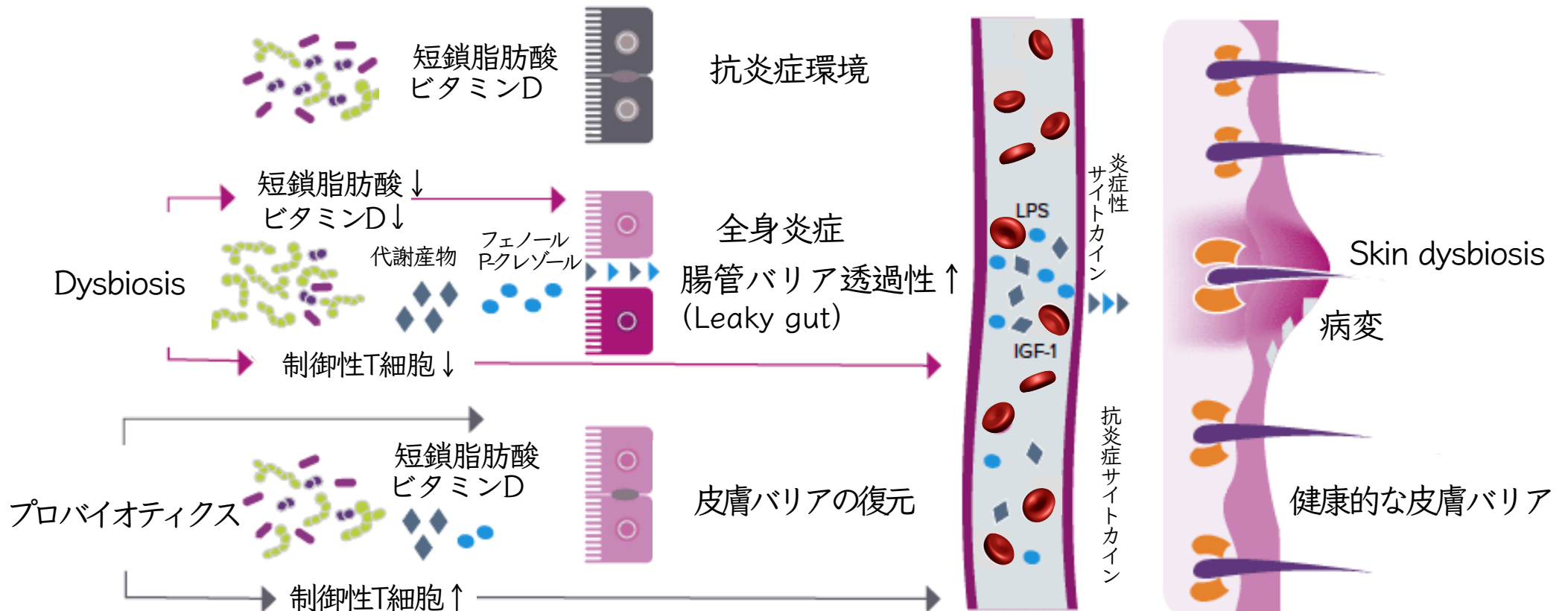
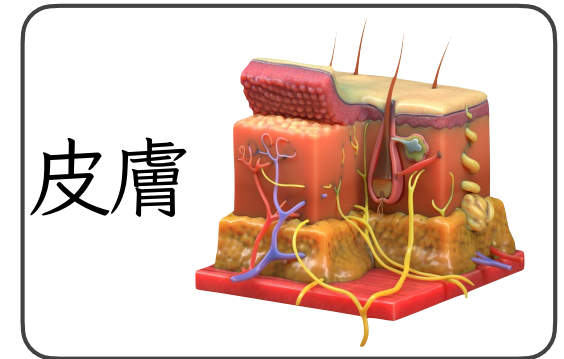
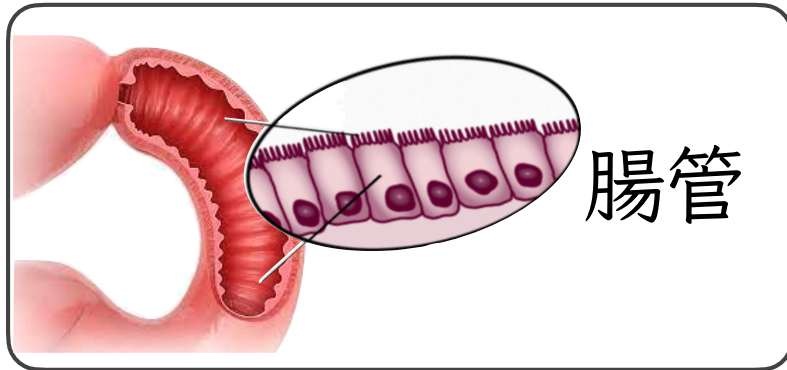
腸皮膚相関

Gut-skin axis



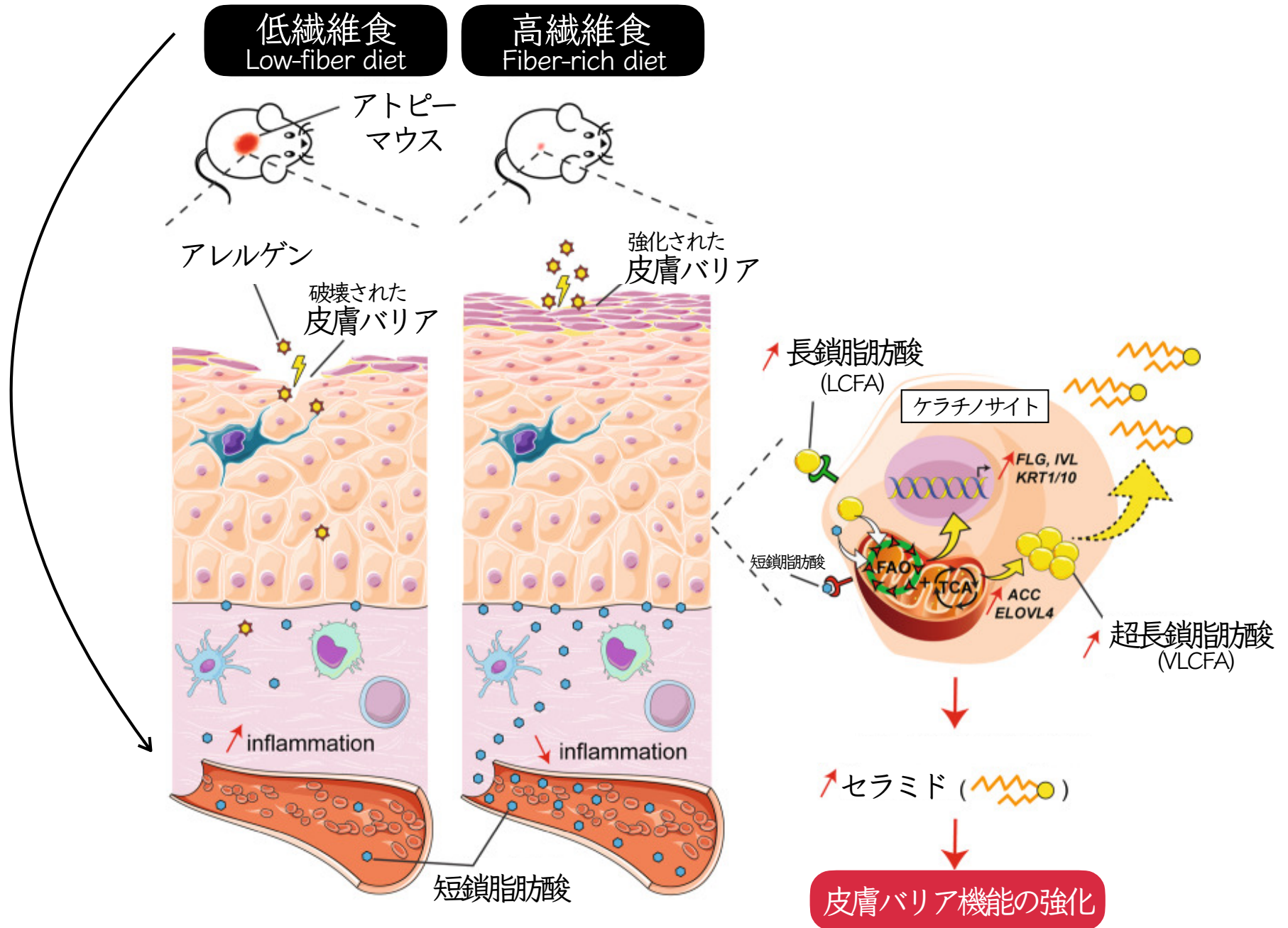
腸皮膚相関

Gut-skin axis



腸皮膚相関

Gut-skin axis



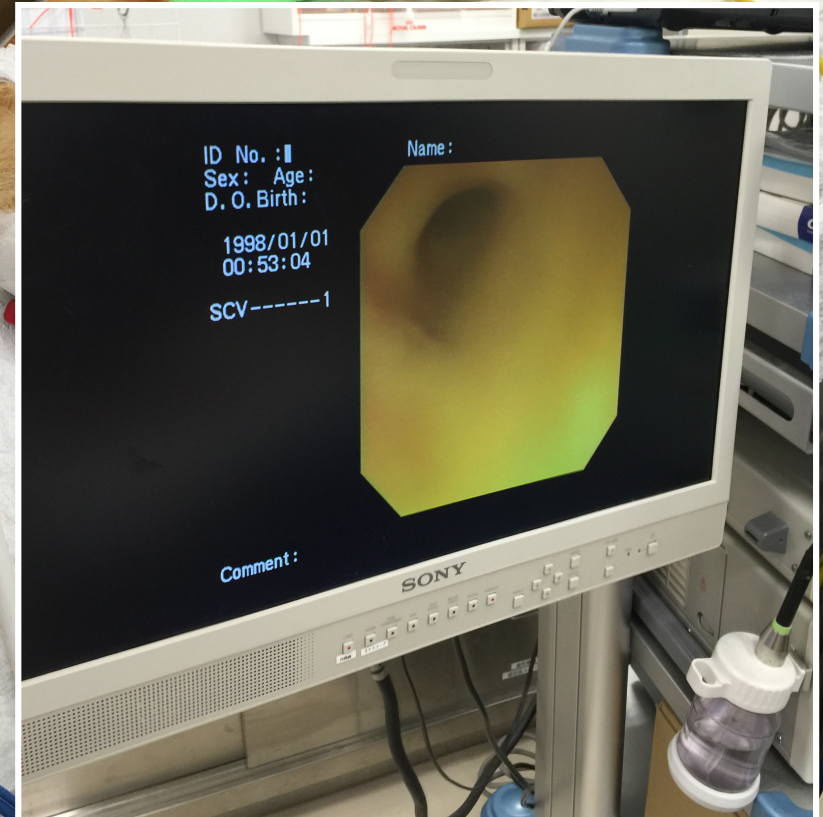
FASSの飼い主に診察室で言われた強烈な言葉

「先生、うちの移植をしてもらえませんか？」



便微生物移植

(Fecal microbiota transplantation)



cADに対する糞便移植 (FMT)の臨床効果

scientific reports

OPEN Pilot evaluation of a single oral fecal microbiota transplantation for canine atopic dermatitis

Koji Sugita^{1,2}, Ayaka Shima¹, Kaho Takahashi¹, Genki Ishihara¹, Koji Kawano^{3,4} & Keitaro Ohmori^{1,4}*

The gut microbiota has been suggested to be involved in the pathogenesis of canine atopic dermatitis (cAD). However, the gut microbiota has not been well characterized in dogs with atopic dermatitis (AD). In addition, the efficacy of fecal microbiota transplantation (FMT) in dogs with AD remains unclear. This research, therefore, aimed to characterize the gut microbiota of dogs with AD and conduct pilot evaluation of the efficacy of a single oral FMT on clinical signs and the gut microbiota of dogs with AD. For these purposes, we used 12 dogs with AD and 20 healthy dogs. The 16S rRNA analysis of the fecal microbiota revealed significant differences between 12 dogs with AD and 20 healthy dogs. Next, a single oral FMT was performed in 12 dogs with AD as a single-arm, open-label clinical trial for 56 days. A single oral FMT significantly decreased Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-de scores from day 0 (median score, 16.5) to day 56 (8) and Pruritus Visual Analog Scale (PVAS) scores from days 0 (median score, 3) to day 56 (1). Furthermore, a single oral FMT changed the composition of the fecal microbiota of dogs with AD at the phylum and genus levels. The number of common amplicon sequence variants in the fecal microbiota between donor dogs and dogs with AD was positively correlated with CADESI-de and PVAS reduction ratios 56 days after FMT. Our findings suggest that the gut microbiota plays a pivotal role in the pathogenesis of cAD, and that oral FMT could be a new therapeutic approach targeting the gut microbiota in cAD.

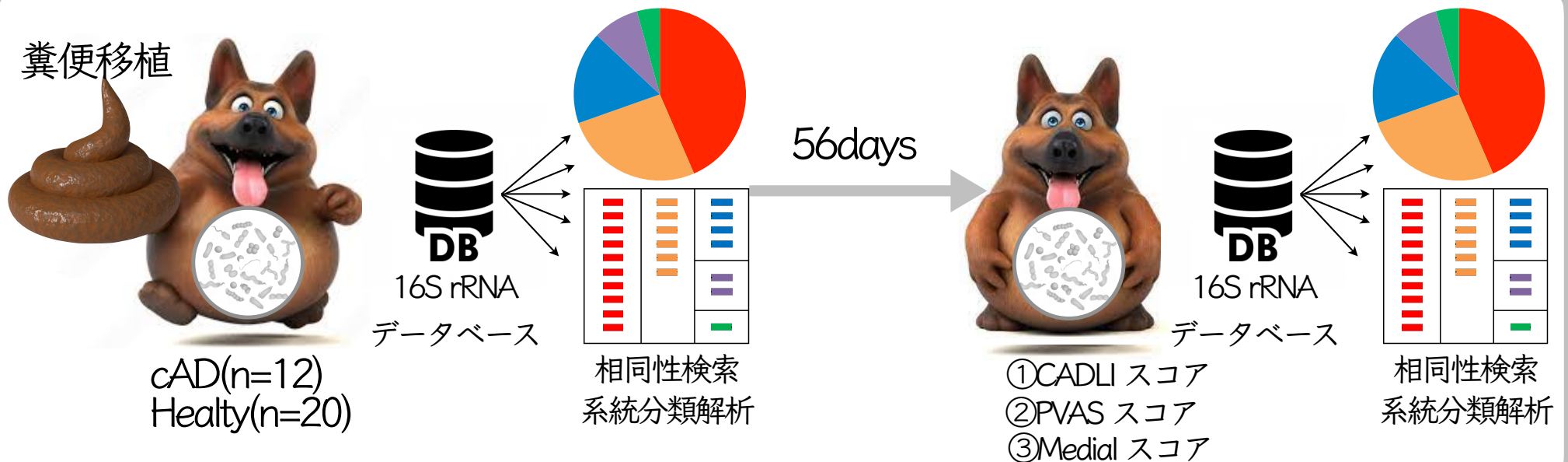
Canine atopic dermatitis (cAD) is an allergic inflammatory and pruritic skin disease¹. The pathogenesis of cAD involves multiple factors, including genetic predisposition, aberrant immune responses to environmental allergens, and skin barrier dysfunction²⁻⁴. cAD is considered a natural homolog of human atopic dermatitis (AD) because of the similarities in clinical features and the pathogenesis⁵. A variety of treatment options, such as glucocorticoids, cyclosporin, Janus kinase inhibitor, anti-dog interleukin-31 antibody, and allergen-specific immunotherapy, are available for dogs with AD⁶⁻⁸. However, it is often difficult to control clinical signs of cAD. To accomplish effective and long-term management of cAD, alternative therapeutic targets based on the pathogenesis need to be explored.

The gut microbiota plays an essential role in maintaining homeostasis in humans and animals, including immunomodulation, physical barrier against intestinal pathogens, provision of nutrients, and regulation of host metabolism⁹⁻¹¹. Intestinal dysbiosis is a clear shift of the gut microbiota from the normal outside of a healthy population, and has been reported in various gastrointestinal (GI) and extra-GI diseases, including AD, in humans¹². Next-generation sequencing (NGS) analysis revealed intestinal dysbiosis in dogs with several GI and extra-GI diseases, such as acute diarrhea¹³, inflammatory bowel disease (IBD)^{14,15}, heart diseases^{16,17}, and obesity¹⁸. A recent study reported that treatment with a nutraceutical improved the index of intestinal dysbiosis, as assessed by seven bacterial taxa in dogs with AD¹⁹. However, the gut microbiota has not been characterized in detail by NGS in dogs with AD and has not been compared with healthy dogs. Thus, it remains unclear whether the microbial shift exists in the GI tract of dogs with AD. In addition, the role of the gut microbiota in the development of cAD and as a therapeutic target remains poorly understood.

Fecal microbiota transplantation (FMT) is a treatment approach in which feces from a healthy individual is transplanted into the GI tract of a diseased person^{20,21}. Although the detailed mechanisms of FMT have not

¹Cooperative Division of Veterinary Sciences, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology, Tokyo, Japan. ²Sugita Animal Hospital, Saitama, Japan. ³Anicom Specialty Medical Institute Inc., Tokyo, Japan. ⁴Tokyo Animal Allergy Center, Tokyo, Japan. ⁵Department of Gastroenterology and Gastroenterological Oncology, Fujita Health University, Aichi, Japan. ⁶Division of Animal Life Science, Institute of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology, Tokyo, Japan. ⁷email: k-ohmori@cc.tuat.ac.jp

- 施設：東京農工大学/東京動物アレルギーセンター(TAAC)
- 動物：犬アトピー性皮膚炎 (n=12)/健常犬 (n=20)
- 方法：①cAD犬と健常犬の腸内細菌の違い
②糞便移植前後 (Day0,56)における比較
①CADESI-04スコア
②PVASスコア
③Medicalスコア



OPEN Pilot evaluation of a single oral fecal microbiota transplantation for canine atopic dermatitis

「犬のアトピーに糞便移植が効果的である」

Koji Sugita^{1,2}, Ayaka Shima³, Kaho Takahashi¹, Genki Ishihara³, Koji Kawano^{4,5} & Keitaro Ohmori^{1,6}

The gut microbiota has been suggested to be involved in the pathogenesis of canine atopic dermatitis (cAD). However, the gut microbiota has not been well characterized in dogs with atopic dermatitis (AD). In addition, the efficacy of fecal microbiota transplantation (FMT) in dogs with AD remains unclear. This research, therefore, aimed to characterize the gut microbiota of dogs with AD and conduct pilot evaluation of the efficacy of a single oral FMT on clinical signs and the gut microbiota of dogs with AD. For these purposes, we used 12 dogs with AD and 20 healthy dogs. The 16S rRNA analysis of the fecal microbiota revealed significant differences between 12 dogs with AD and 20 healthy dogs. Next, a single oral FMT was performed in 12 dogs with AD as a single-arm, open-label clinical trial for 56 days. A single oral FMT significantly decreased Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-04 scores from day 0 (median score, 16.5) to day 56 (8) and Pruritus Visual Analog Scale (PVAS) scores from days 0 (median score, 3) to day 56 (1). Furthermore, a single oral FMT changed the composition of the fecal microbiota of dogs with AD at the phylum and genus levels. The number of common amplicon sequence variants in the fecal microbiota between donor dogs and dogs with AD was positively correlated with CADESI-04 and PVAS reduction ratios 56 days after FMT. Our findings suggest that the gut microbiota plays a pivotal role in the pathogenesis of cAD, and that oral FMT could be a new therapeutic approach targeting the gut microbiota in cAD.

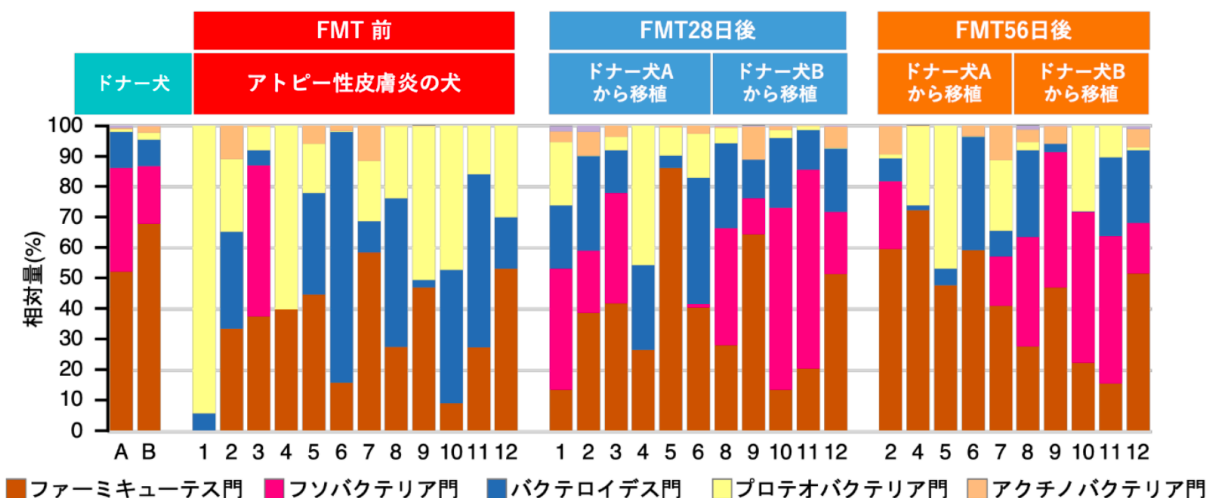
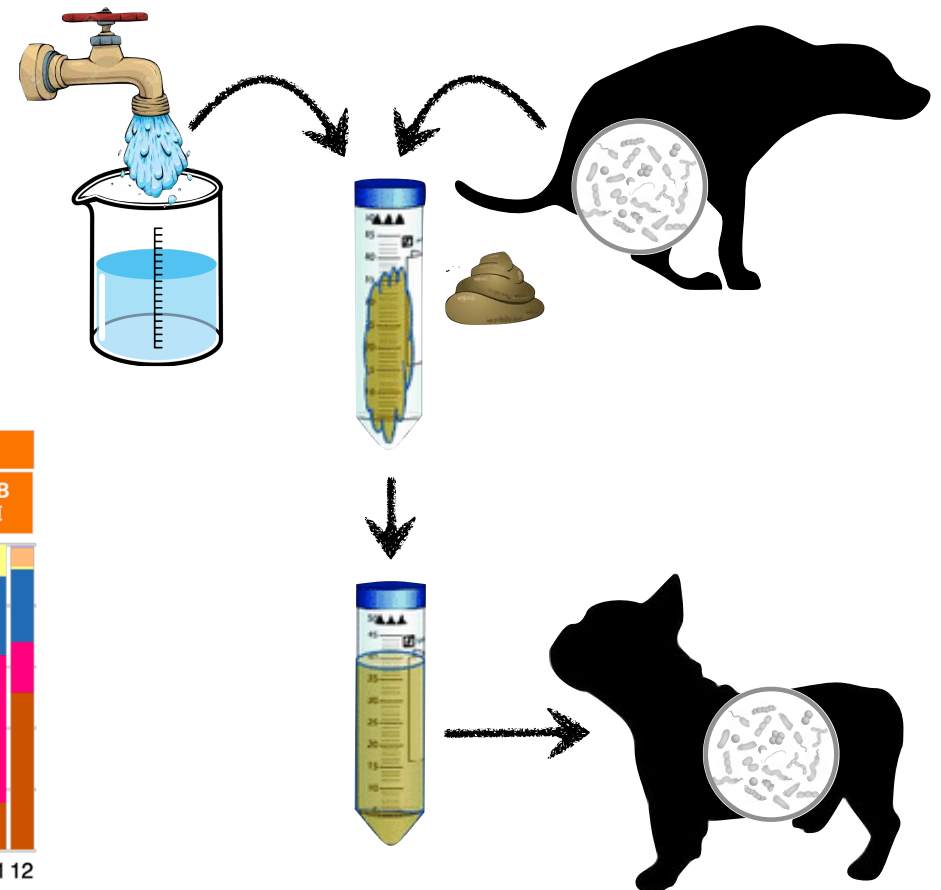


図3：アトピー性皮膚炎の犬における経口糞便移植前後の腸内細菌叢の変化（門レベル）

腸内細菌をターゲットにした
シンバイオティクス療法による脱医薬療法
Probiotics + Prebiotics

Probiotics

① どの乳酸菌がアトピー性皮膚炎に効果があるか？

乳酸菌マッチング検査に基づく有効なプロバイオティクスの探索

Prebiotics

② どのエサがより有用なのか？



腸内細菌をターゲットにした
シンバイオティクス療法による脱医薬療法
Probiotics + Prebiotics

Probiotics

① どの乳酸菌がアトピー性皮膚炎に効果があるか？

乳酸菌マッチング検査に基づく有効なプロバイオティクスの探索

Prebiotics

② どのエサがより有用なのか？



Hindawi Publishing Corporation
Journal of Immunology Research
Volume 2014, Article ID 721505, 7 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/721505>

Research Article

Daily Intake of Probiotics with High IFN- γ /IL-10 Ratio Increases the Cytotoxicity of Human Natural Killer Cells: A Personalized Probiotic Approach

Journal of Immunology Research, 2014

Daily Intake of Probiotics with High IFN- γ /IL-10 Ratio Increases the Cytotoxicity of Human Natural Killer Cells: A Personalized Probiotic Approach

個人に適した乳酸菌を厳選する

Personalized Probiotic Approach (PPA)

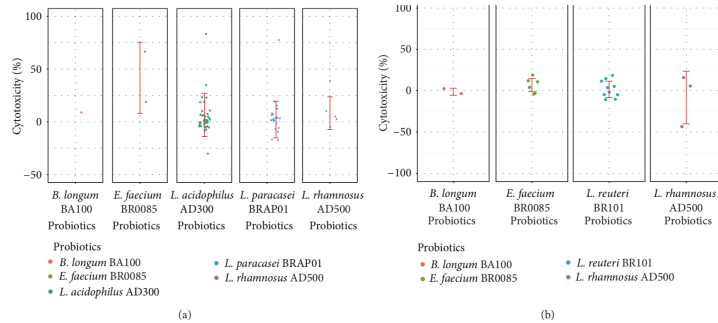


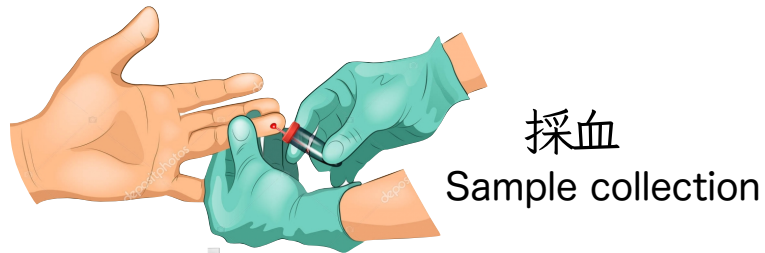
FIGURE 2: Distribution of the probiotic effects on the NK cytotoxicity variations. (a) IFN- γ group. (b) IL-10 group. Some probiotics exhibited good potential to enhance the NK activity, such as *E. faecium* BR0085 in both groups. The probiotics in IFN- γ group possessed a significant capability to increase the NK cytotoxicity compared to the IL-10 group.

- ・ アトピー性皮膚炎・慢性疲労症候群
- ・ IBS
- ・ 掌蹠膿疱症
- ・ うつ病
- ・ 自閉症
- ・ 糖尿病、肥満
- ・ 潰瘍性大腸炎
- ・ シェーングレーン症候群
- ・ クローン病

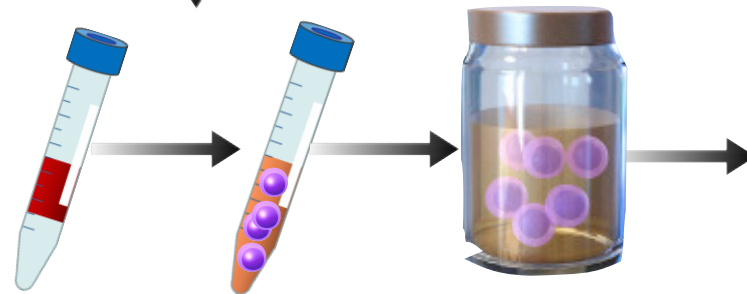
内視鏡
(菌体移植)



腸溶剤
(カプセル)

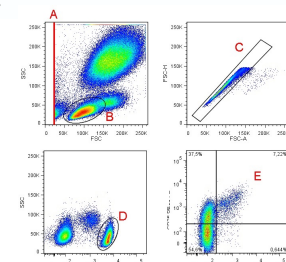
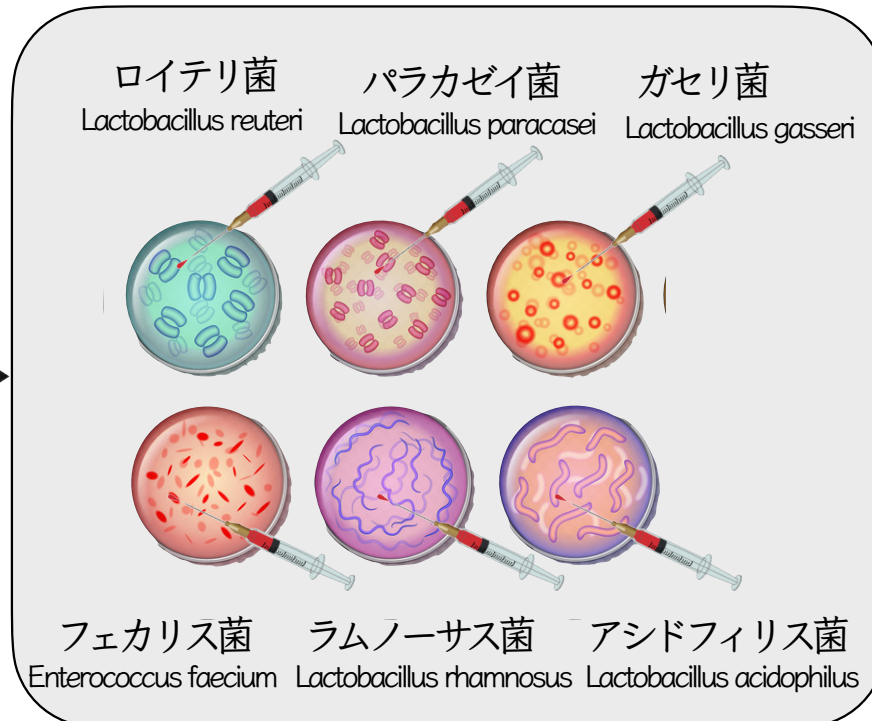


採血
Sample collection



末梢血単核球の分離

Separation of PBMCs
by density-gradient centrifugation





犬アトピー性皮膚炎改善に適したシンバイオティクス治療の提唱

Proposal of appropriate symbiotics approach for improving canine atopic dermatitis

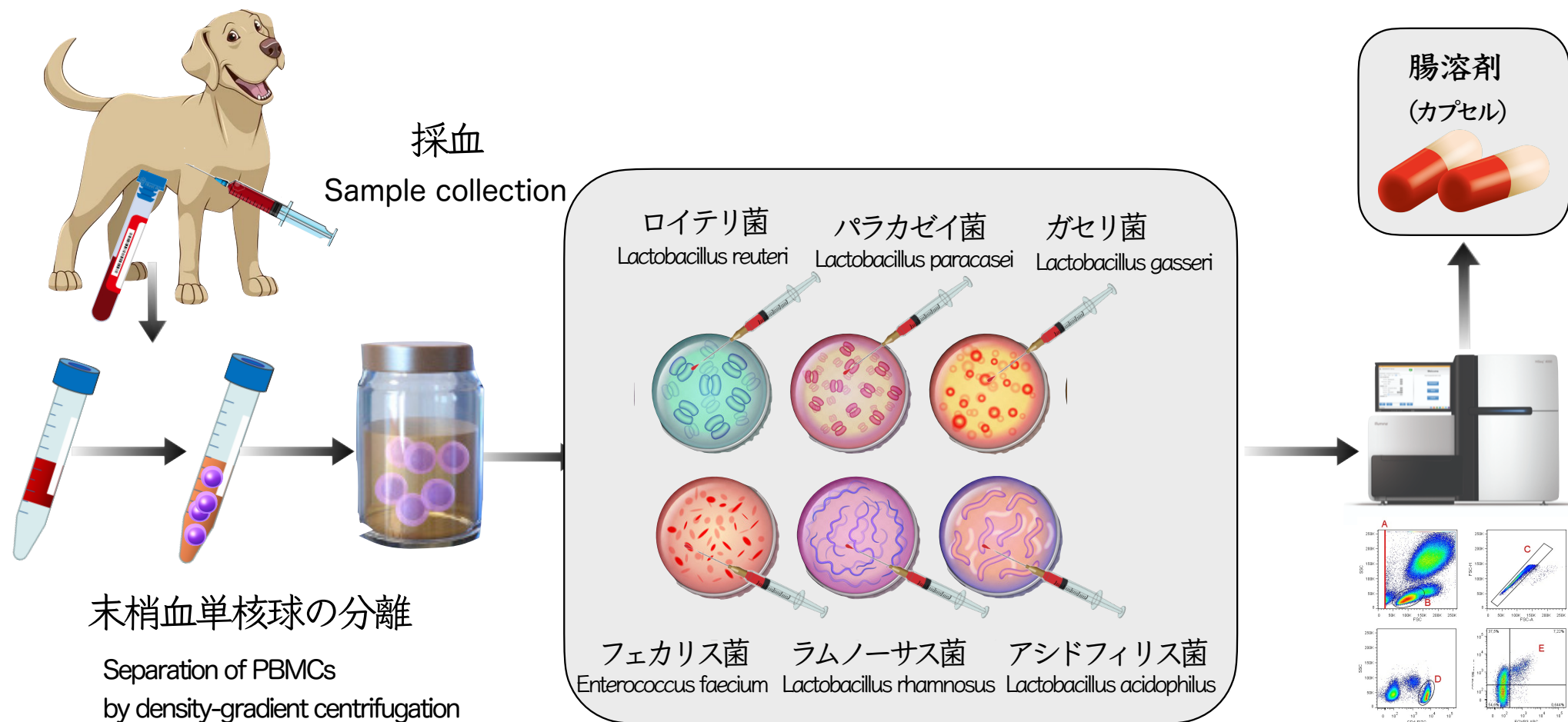
- 1) 東京動物アレルギーセンター
Tokyo Animal Allergy Center
- 2) 藤田医科大学 消化器内科学講座 II
Department of Gastroenterology and Gastroenterological
Oncology, Fujita Health University



川野 浩志

1974年 愛知県瀬戸市生まれ
'98年 北里大学獣医学部獣医学科卒業
2000年 東京大学附属動物医療センター研修医
2007年 米国 MedVet Medical & Cancer Center 皮膚科 研修
'12年 第7回世界獣医皮膚科会議 (WCVD7:バンクーバー) ポスター発表
'13年 米国 Veterinary Specialty Center 皮膚科 研修
'16年 日本獣医皮膚科学会認定医取得
'16年 第8回世界獣医皮膚科会議 (WCVD8:フランス・ボルドー) 口頭発表
'17年 山口大学大学院連合獣医学研究科 卒業 獣医学博士学位取得 (アレルギー研究)
2020年 第9回世界獣医皮膚科会議 (WCVD9:オーストラリア・シドニー) ポスター発表
現在は東京、千葉、愛知、福岡などでアレルギー専門外来をする傍ら、アレルギー性皮膚疾患や腸管免疫や細菌療法をターゲットとした臨床研究を行う

cADの各症例毎にどのプロバイオティクスが最もIL-10を誘導するか？を調査するPersonalized Probiotic Approach(PPA)
(犬の末梢血単核球 (PBMC) を抽出しELISAにて各種プロバイオティクスを作用させてIL-10を測定)





犬アトピー性皮膚炎改善に適したシンバイオティクス治療の提唱

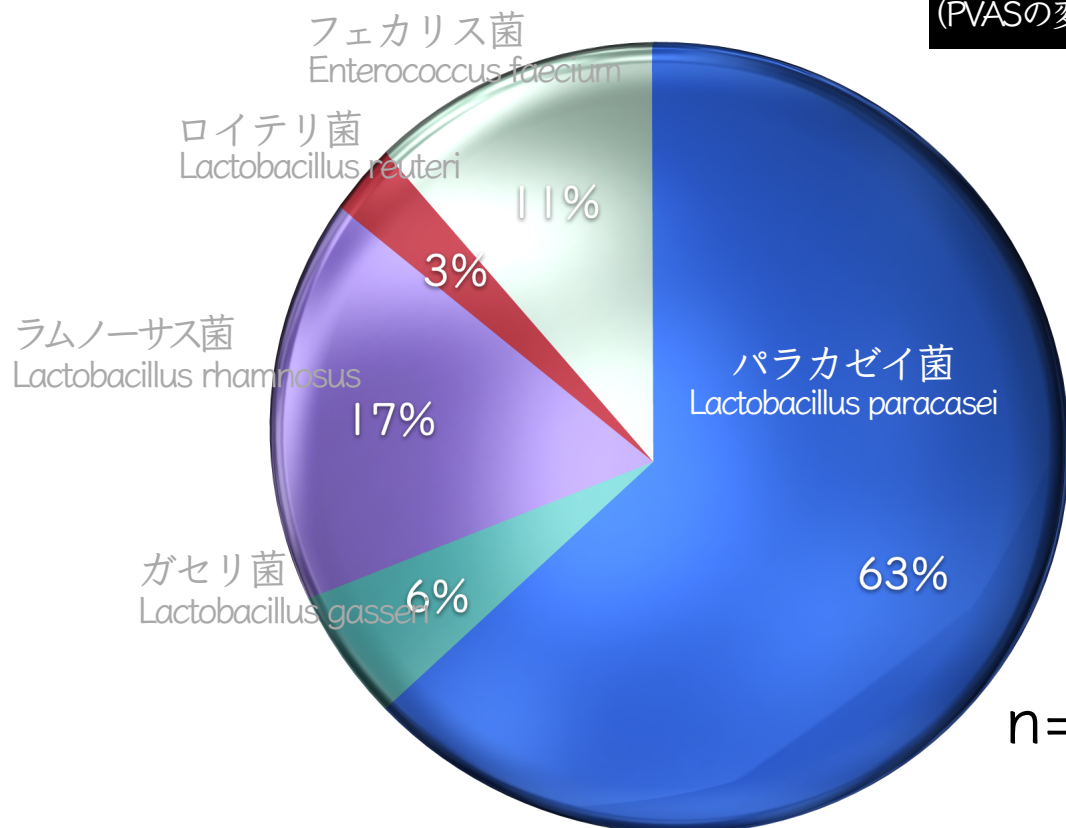
Proposal of appropriate symbiotics approach for improving canine atopic dermatitis

- 1) 東京動物アレルギーセンター
Tokyo Animal Allergy Center
- 2) 藤田医科大学 消化器内科学講座 II
Department of Gastroenterology and Gastroenterological
Oncology, Fujita Health University



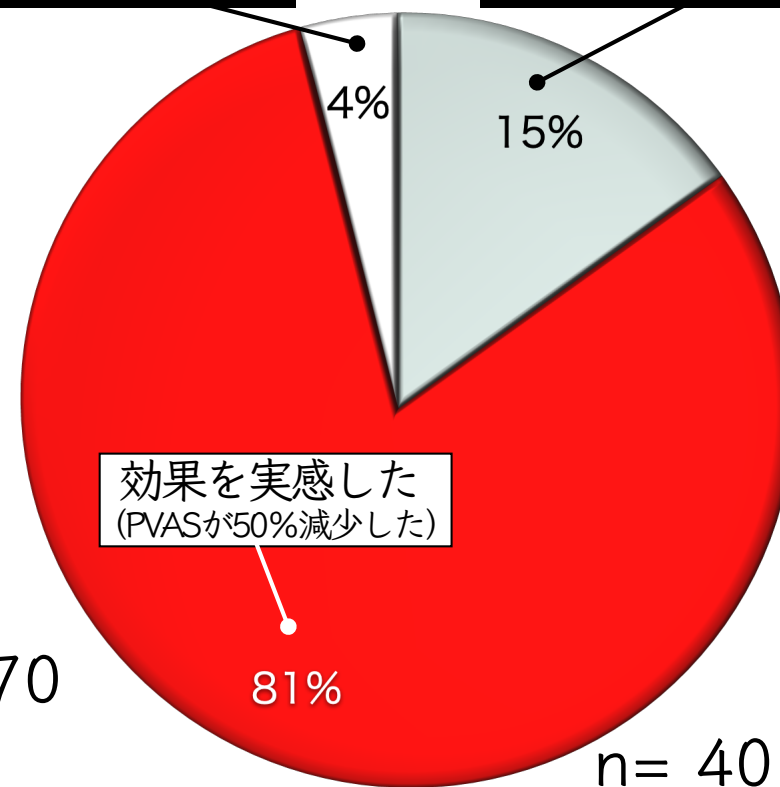
川野 浩志
1974年 愛知県瀬戸市生まれ
'98年 北里大学獣医学部臨床獣医学科卒業
2000年 東京大学附属動物医療センター 研修医
2007年 米国 MedVet Medical & Cancer Center 皮膚科 研修
'12年 第7回世界獣医皮膚科会議 (WCVD7:バンクーバー) ポスター発表
'13年 米国 Veterinary Specialty Center 皮膚科 研修
'14年 日本獣医皮膚科学会認定医取得
'16年 第8回世界獣医皮膚科会議 (WCVD8:フランス・ボルドー) 口頭発表
'17年 山口大学大学院連合獣医学研究科 卒業 獣医学博士学位取得 (アレルギー研究)
2020年 第9回世界獣医皮膚科会議 (WCVD9:オーストラリア・シドニー) ポスター発表
現在は東京、千葉、愛知、福岡などでアレルギー専門外来をする傍ら、アレルギー性皮膚疾患や腸管免疫や細菌療法をターゲットとした臨床研究を行う

cADの各症例毎にどのプロバイオティクスが最もIL-10を誘導するか？を調査するPersonalized Probiotic Approach(PPA)
(犬の末梢血単核球 (PBMC) を抽出しELISAにて各種プロバイオティクスを作用させてIL-10を測定)



効果を実感できない
(PVASの変化が認められない症例)

優れた効果あり
(免疫抑制剤から離脱した症例)



腸内細菌をターゲットにした
シンバイオティクス療法による脱医薬療法
Probiotics + Prebiotics

Probiotics

① どの乳酸菌がアトピー性皮膚炎に効果があるか？

乳酸菌マッチング検査に基づく有効なプロバイオティクスの探索

Prebiotics

② どのエサがより有用なのか？



各種乳酸菌が資化するオリゴ糖の比較



International Journal of Food Sciences and Nutrition

ISSN: 0963-7486 (Print) 1465-3478 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ijfz20>

variations in prebiotic oligosaccharide
fermentation by intestinal lactic acid bacteria

Akihito Endo, Saki Nakamura, Kenta Konishi, Junichi Nakagawa & Takumi Tochio

・8つのオリゴ糖の腸管内乳酸菌に対する効果を比較検討

(ケストース、ニストース、フラクトオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、キシロオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖、ラフィノース、ラクトスクロース)

Table 3. Growth ratio (%) of LAB strains on prebiotics to glucose.

	Glu	Kes	Nys	FOSs	GOSs	XOSs	IMOSs	Raf	LS
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NRIC 1547 ^T	100	101	75	99	96	28	49	40	113
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NRIC 0525	100	52	27	51	91	0	85	0	25
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> JCM 1012 ^T	100	24	12	20	64	2	33	52	0
<i>Lactobacillus gasseri</i> JCM 1639 ^T	100	89	77	68	72	34	55	21	43
<i>Lactobacillus johnsonii</i> NRIC 0220 ^T	100	32	55	35	86	69	59	20	54
<i>Lactobacillus plantarum</i> NRIC 1067 ^T	100	106	14	43	83	0	20	77	94
<i>Lactobacillus plantarum</i> NRIC 1068	100	110	10	37	78	9	44	86	94
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> JCM 1136 ^T	100	12	10	11	72	13	49	4	38
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	100	8	8	15	29	6	10	0	0
<i>Lactobacillus paracasei</i> NRIC 0625 ^T	100	73	69	79	59	10	69	1	82
<i>Lactobacillus paracasei</i> NRIC 1028	100	10	7	8	30	9	18	1	4
<i>Lactobacillus paracasei</i> NRIC 1044	100	88	81	89	60	11	27	3	81
<i>Lactobacillus sakei</i> NRIC 1071 ^T	100	28	16	21	76	26	67	7	3
<i>Lactobacillus sakei</i> NRIC 0126	100	127	49	119	85	41	47	39	26
<i>Lactobacillus fermentum</i> NRIC 1752 ^T	100	59	17	29	59	2	50	68	55
<i>Lactobacillus fermentum</i> NRIC 1047	100	92	14	34	83	1	15	56	70
<i>Lactobacillus reuteri</i> JCM 1112 ^T	100	46	11	22	104	16	41	56	74
<i>Leuconostoc citreum</i> NRIC 1776 ^T	100	115	18	49	26	14	51	7	11
<i>Weissella confusa</i> NRIC 0207 ^T	100	8	4	3	22	84	18	1	2

Growth percentage (%) was determined with the following calculation: $100 \times (O.D._{sample} - O.D._{free}) / (O.D._{gluc} - O.D._{free})$.

ポイント

- ・様々なオリゴ糖を比較検討したところ、ケストースが最も有益だった。

炭水化物 carbohydrates

消化・吸収されないもの

食物繊維 Dietary fiber

水溶性食物繊維



18g

キクイモ



18g

チコリ



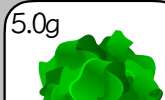
6.0g

押麦



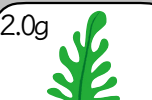
9.0g

もち麦



5.0g

わかめ



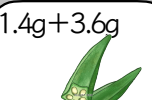
2.0g

めかぶ



73.3g

こんにゃく粉



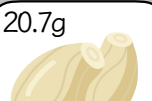
1.4g+3.6g

オクラ



12g

ニンニク



20.7g

らっきょ

不溶性食物繊維



1.4g

キャベツ



3.7g

ブロッコリー



2.8g

さつまいも



2.1g

ニンジン



2.1g

ほうれん草



2.1g

かぼちゃ



57.4g

キクラゲ
(乾燥)


4.1g

しいたけ



1.4g

りんご



1.1g

バナナ

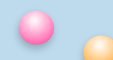
消化・吸収されるもの

糖 質 Carbohydrate

糖 類

単糖類

ブドウ糖、果糖など



二糖類

砂糖、麦芽糖など

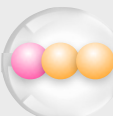


多糖類

オリゴ糖

消化性オリゴ糖

難消化性オリゴ糖：ケストース



デンプン

消化性デンプン

難消化性デンプン

(レジスタントスターチ)



糖アルコール

キシリトール、ソルビトール、マルチトール、エリスリトール

その他

合成甘味料

アセスルファムK、アスパルテーム、スクラロースなど

天然甘味料

ステビア、ラカンカ抽出物、甘草抽出物など

砂糖とオリゴ糖の代謝の違い

(二頭類)

(三頭類)



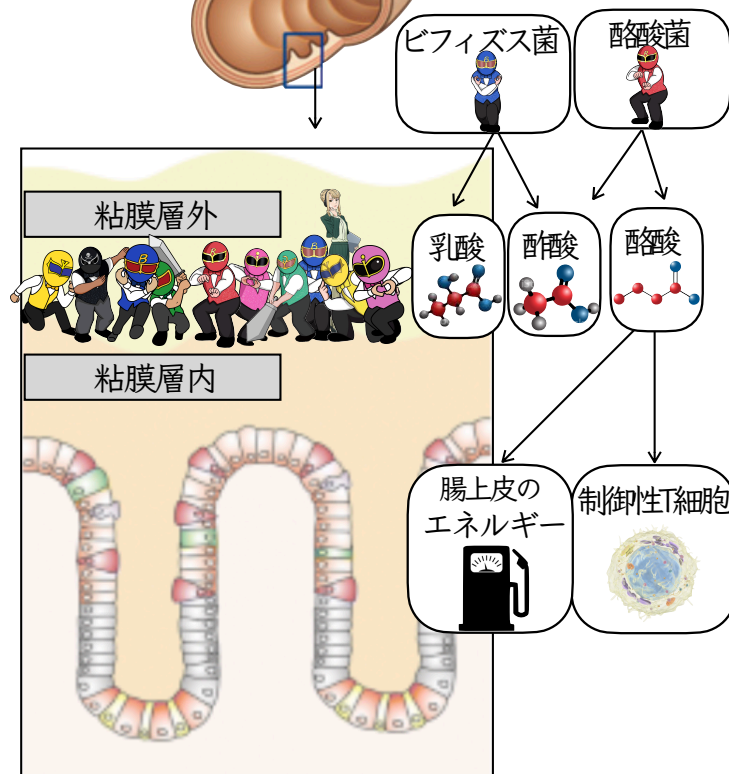
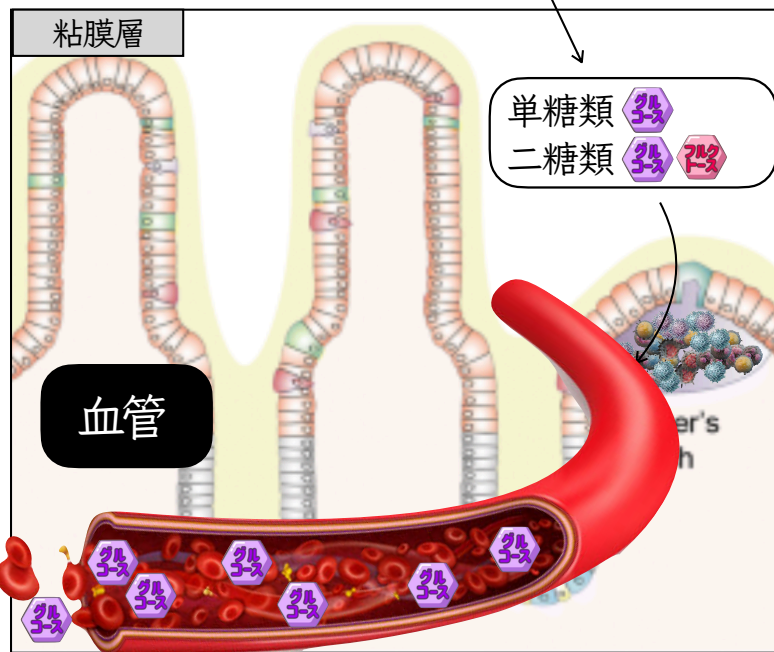
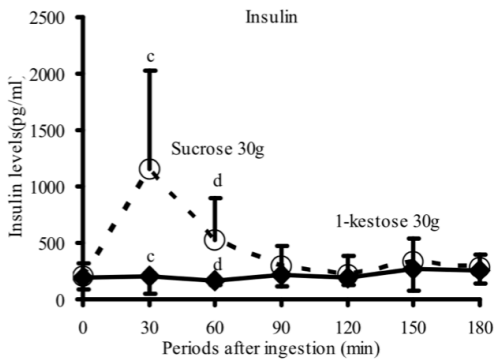
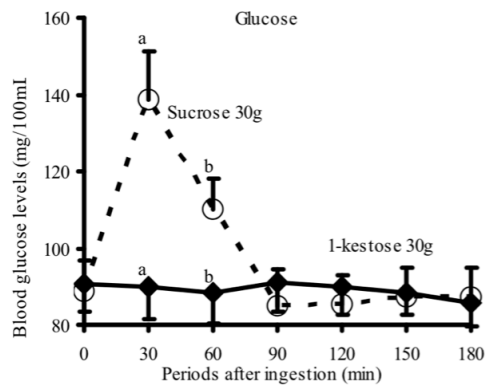
オリゴ糖/イヌリン/澱粉



胃

小腸

大腸



乳幼児アトピー性皮膚炎に対するケストースの効果

doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03295.x

Clinical & Experimental Allergy, 39, 1397-1403

ORIGINAL ARTICLE Clinical Allergy

© 2009 Blackwell Publishing Ltd

Clinical effects of kestose, a prebiotic oligosaccharide, on the treatment of atopic dermatitis in infants

R. Shibata*, M. Kimura†, H. Takahashi†, K. Mikami†, Y. Aiba†, H. Takeda† and Y. Koga†

*Department of Pediatrics, Fukuoka National Hospital, Fukuoka, Japan, †Laboratory for Infectious Diseases, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan and

‡Sugar Beet Production Division, HOKUREN Federation of Agricultural Cooperatives, Sapporo, Japan



引用：柴田瑠美子医師（福岡病院），Clinical Et Experimental Allergy, 39 1397-1403 (2009)

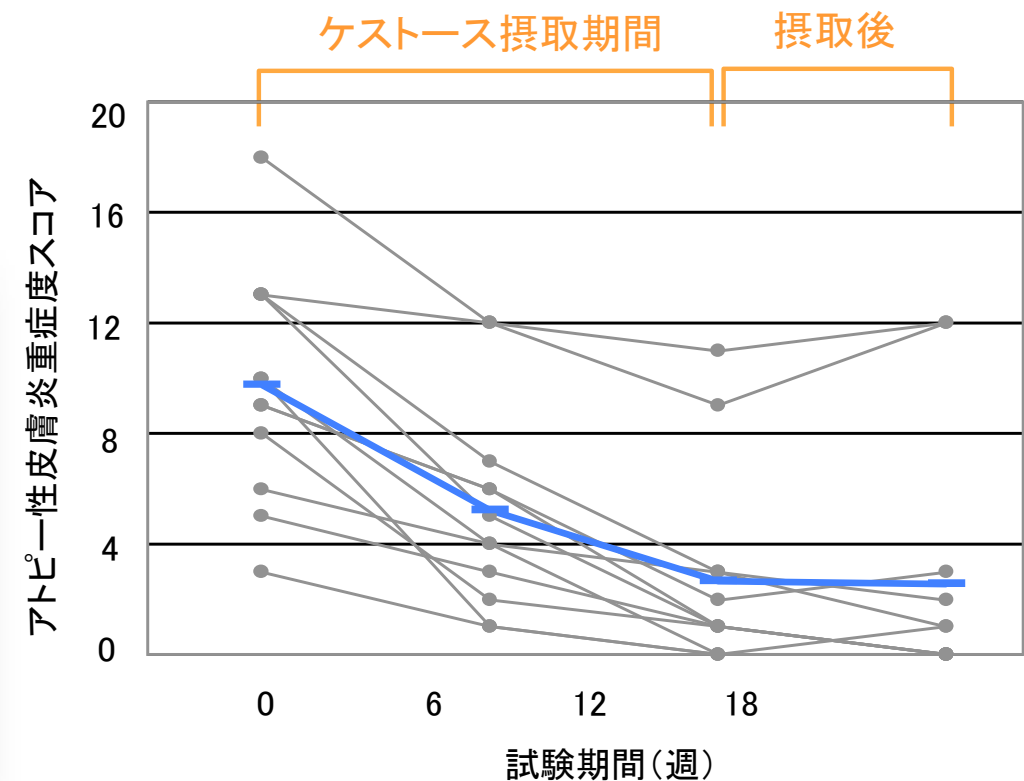
【試験方法】

1日1gまたは2gのケストースを12週間摂取してもらい、アトピー性皮膚炎重症度スコアの変化を観察した。

摂取前



摂取12週間



犬腸内細菌叢に対するケストースの効果

Ide K et al. J Vet Med Sci. 2019.



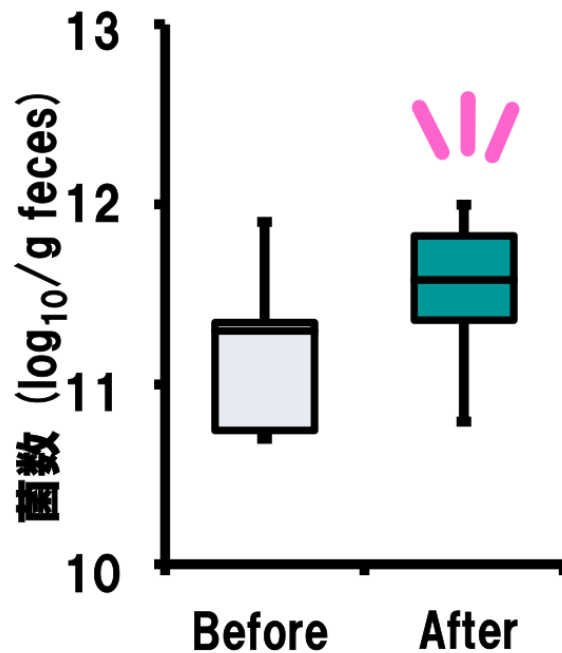


FULL PAPER
Bacteriology

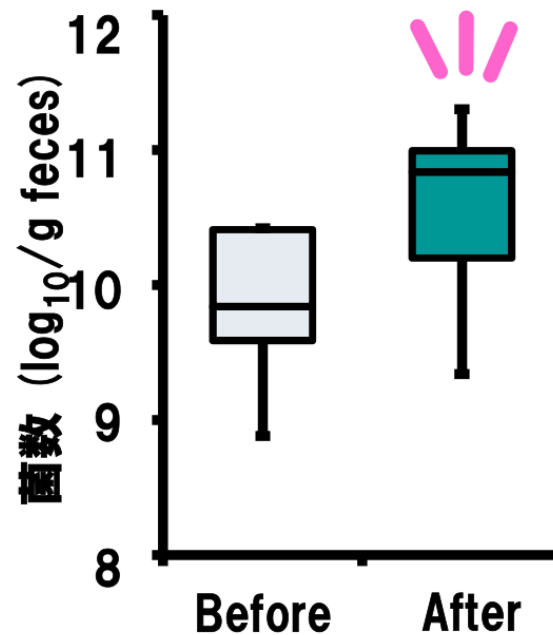
Kestose supplementation exerts bifidogenic effect within fecal microbiota and increases fecal butyrate concentration in dogs

Kaori IDE^{1)*}, Mikako SHINOHARA^{2)*}, Shohei YAMAGISHI¹⁾, Akihito ENDO³⁾,
Koji NISHIFUJI¹⁾ and Takumi TOCHIO²⁾

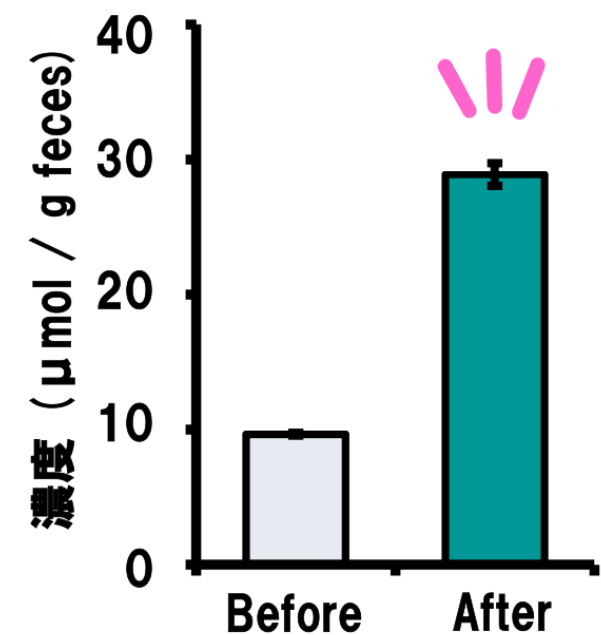
【1】 *Lactobacillus* 属 (乳酸菌)



【2】 *Bifidobacterium* 属 (ビフィズス菌)



【3】 酪酸



cADに対するシンバイオティクスの臨床効果

Polish Journal of Veterinary Sciences Vol. 26, No. 1 (2023), 131–136

DOI 10.24425/pjvs.2023.145014

Original article

Clinical effects of combined *Lactobacillus paracasei* and kestose on canine atopic dermatitis

K. Kawano^{1,2}, K. Iyori³, N. Kondo^{2,4,5}, S. Yamakawa^{2,4,5}, T. Fujii⁶, K. Funasaka², Y. Hirooka^{2,6}, T. Tochio^{6*}

¹ Tokyo Animal Allergy Center, Adachi-ku, Tokyo 123-0842, Japan

² Department of Gastroenterology and Hepatology, Fujita Health University, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan

³ Vet Derm Tokyo, Dermatological and Laboratory Service for Animals, Fujisawa, Kanagawa 252-0823, Japan

⁴ Research and Development Division, Itochu Sugar Co., Ltd., Hekinan, Aichi 447-8506, Japan

⁵ WELLNEO SUGAR Co., Ltd., Chuo-ku, Tokyo 103-8536, Japan

⁶ Department of Medical Research on Prebiotics and Probiotics, Fujita Health University, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan

Abstract

Probiotics and prebiotics are viable bacteria with beneficial effects on the host and components that selectively act on the beneficial commensal bacteria, respectively. The combined use of probiotics and prebiotics is termed synbiotics. Probiotic intake improves dysbiosis in the intestinal microbiota and can positively affect canine atopic dermatitis (CAD). However, clinical studies on improvements in CAD using synbiotics remain limited.

In this study, 15 dogs with CAD who received prednisolone, a synthetic glucocorticoid (GC) used in the treatment of CAD, for more than 90 days were continuously treated with *Lactobacillus paracasei* M-1 from fermented food as a probiotic, and trisaccharide kestose as a prebiotic, for 90 days to determine their synbiotic effects on CAD. The CAD symptoms were evaluated using the canine atopic dermatitis lesion index (CADLI) and pruritus visual analog scores (PVAS) at 30, 60 and 90 days after synbiotic administration. The total prednisolone use for 90 days pre- and post-administration was also evaluated.

Synbiotic administration significantly reduced the CADLI (pre: median, 28.0 [22.0–32.0]; 30 days: median, 20.0 [20.0–28.0]; 60 days: median, 20.0 [10.0–21.0]; 90 days: median, 12.0 [10.0–19.0]) and PVAS (pre: median, 6.0 [5.0–7.0]; 30 days: median, 3.0 [3.0–3.5]; 60 days: median, 3.0 [3.0–3.5]; 90 days: median, 2.0 [2.0–3.5]) scores, and reduced the total prednisolone use over 90 days (pre: 112.0 [25–450] mg; post: 80.0 [18–300.0] mg; $p < 0.001$) in the 15 dogs. Thus, the synbiotic activity of *L. paracasei* M-1 and trisaccharide kestose can improve CAD.

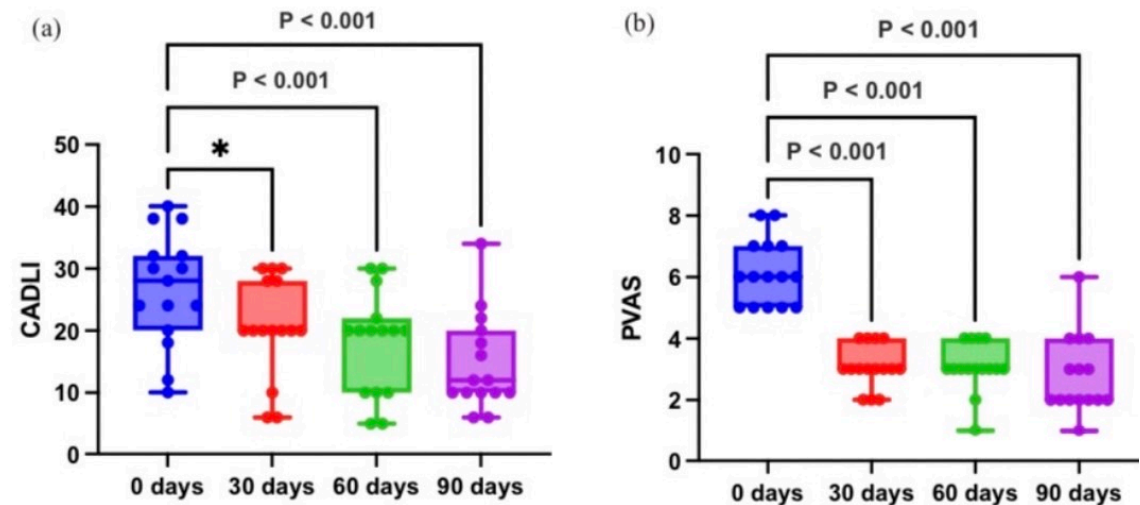
Key words: canine atopic dermatitis, kestose, lactobacillus, prebiotics, probiotics, synbiotics

犬アトピー性皮膚炎 (n=15)に

①乳酸菌 (*Lactobacillus paracasei*)

②オリゴ糖 (Kestose)

を飲ませたら90日後に有意に痒みが減少



(c)



0 days



90 days

Clinical effects of combined *Lactobacillus paracasei* and kestose on canine atopic dermatitis

K. Kawano^{1,2}, K. Iyori³, N. Kondo^{2,4,5}, S. Yamakawa^{2,4,5}, T. Fujii⁶, K. Funasaka²,
Y. Hirooka^{2,6}, T. Tochio^{6*}

「犬アトピー性皮膚炎に乳酸菌とオリゴ糖の併用が有効」

¹Tokyo Animal Allergy Center, Setagaya-ku, Tokyo 122-8502, Japan

²Department of Gastroenterology and Hepatology, Fujita Health University, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan

³Vet Derm Tokyo, Dermatological and Laboratory Service for Animals, Fujisawa, Kanagawa 252-0823, Japan

⁴Research and Development Division, Itochu Sugar Co., Ltd., Hekinan, Aichi 447-8506, Japan

⁵WELLNEO SUGAR Co., Ltd., Chuo-ku, Tokyo 103-8536, Japan

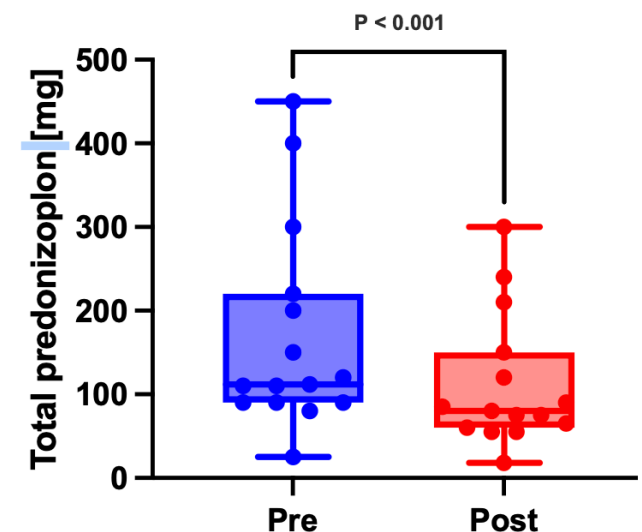
⁶Department of Medical Research on Prebiotics and Probiotics,
Fujita Health University, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan



0 days



90 days



アトピー性皮膚炎に対するシンバイオティクス療法

Cytokines in atopic diseases: revisiting the Th2 dogma Volume 16, numéro 2, March-April 2006

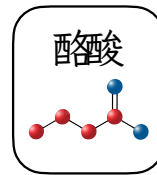


プレバイオティクス
生体に有益な効果を発揮する生きた細菌



Evidence

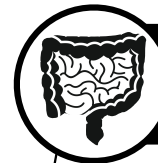
Evidence



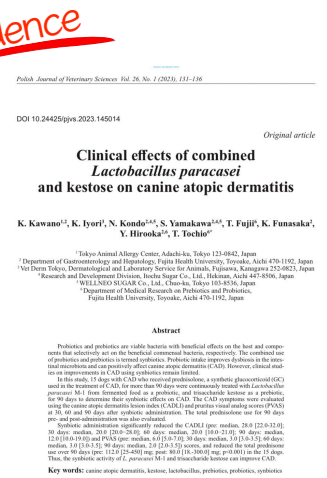
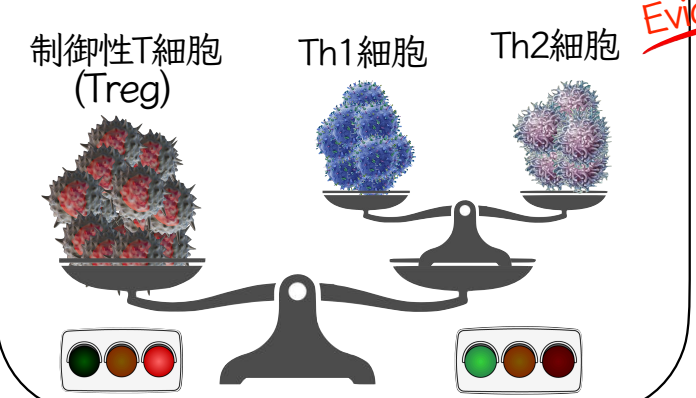
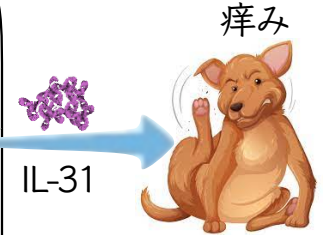
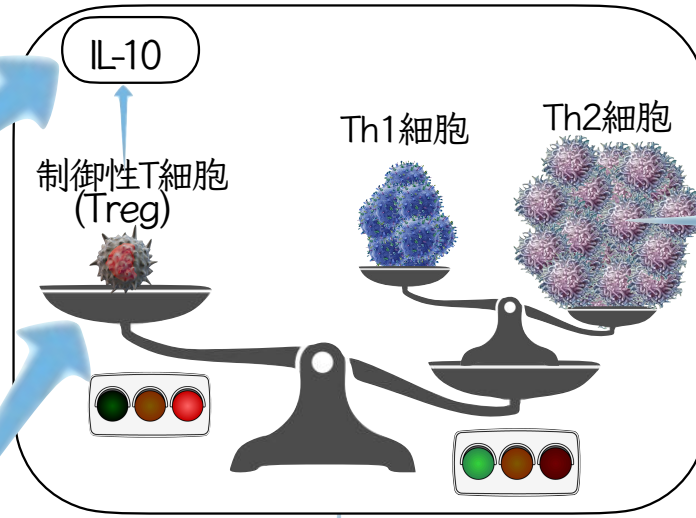
Evidence



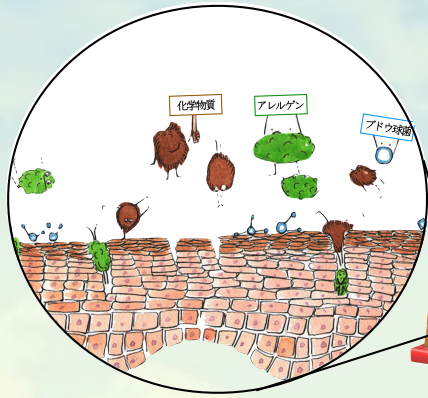
プレバイオティクス
有用菌に働き増殖させ、有害菌を抑制



シンバイオティクス
L.paraccasei/1-kestosの組み合わせ

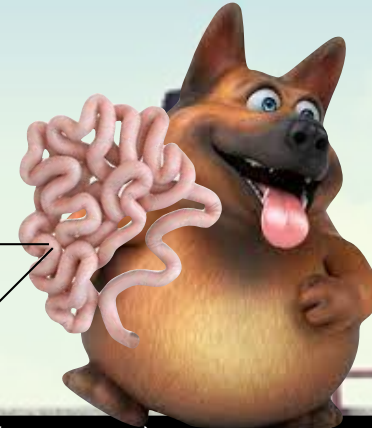
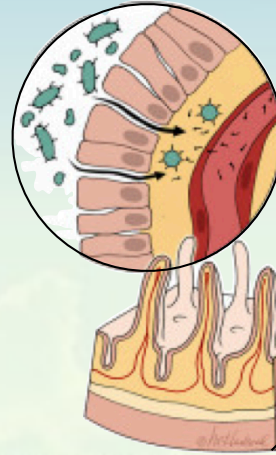


東京動物アレルギーセンター流
犬アトピー性皮膚炎治療の攻略法



1

外側 (アウトサイド) からのアプローチ
皮膚バリア機能の改善



2

内側 (インサイド) からのアプローチ
腸管バリア機能の改善



犬アトピー性皮膚炎治療の攻略法

1

外側 (アウトサイド) からのアプローチ

皮膚バリア機能の改善



皮膚

ブドウ球菌

搔爬

乾燥
皮膚pH↑

皮膚バリア

口腔内

2

内側（インサイド）からのアプローチ

腸管バリア機能の改善



ストレス

添加物
人工甘味料
防腐剤

乱れた
食生活

低食物纖維

腸管

高脂肪食
高単糖食
高塩分食

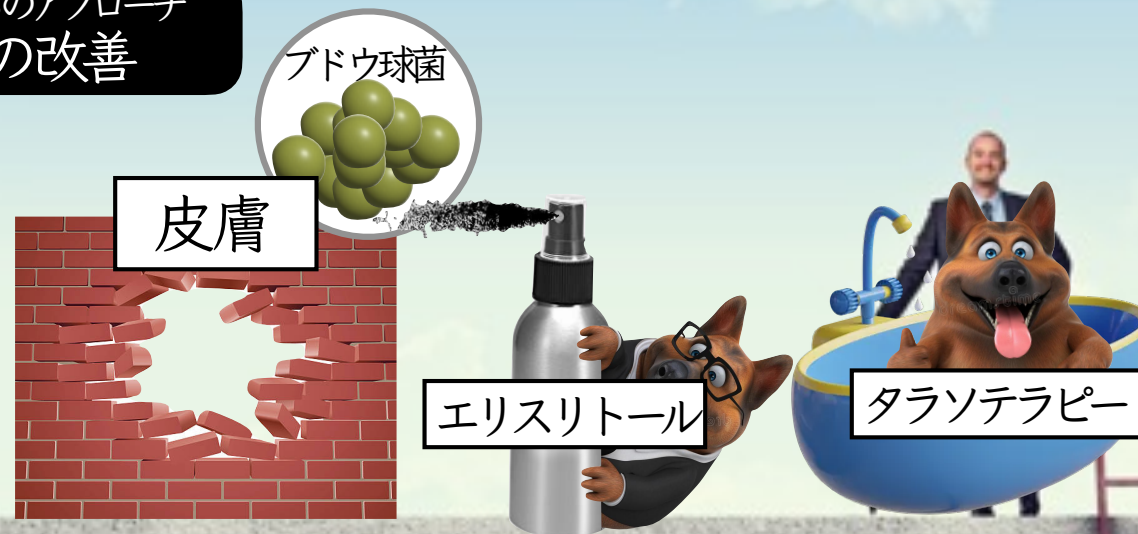
腸内細菌
Dysbiosis

不要な
薬物

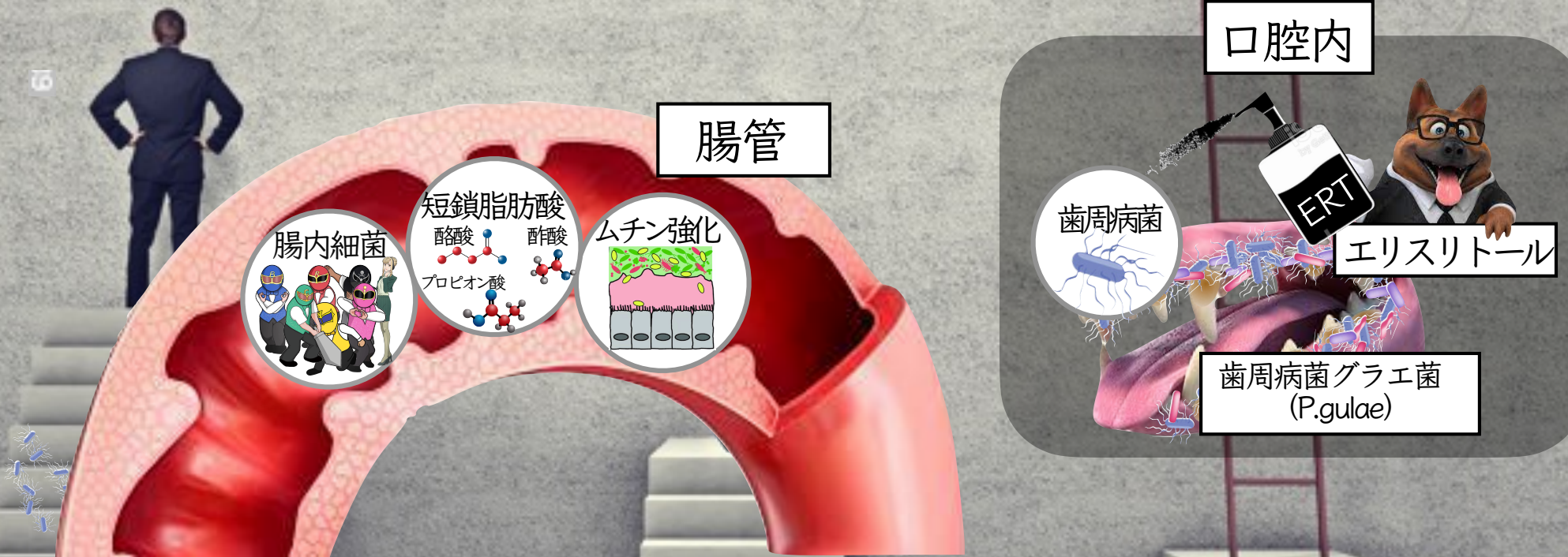
菌周病菌

東京動物アレルギーセンター流
犬アトピー性皮膚炎治療の攻略法

1 外側 (アウトサイド) からのアプローチ
皮膚バリア機能の改善



2 内側 (インサイド) からのアプローチ
腸管バリア機能の改善



犬アトピー性皮膚炎治療の攻略法

Original article

The bacteriostatic effect of erythritol on canine periodontal disease – related bacteria

Takumi Takahashi¹, Takashi Tadashi Fjii¹, Yoshihiro Kadota¹,
Mayuko Takahashi¹, Ayako Watanabe¹, Kohei Funasaka², Yoshiki Hirooka²,
Akio Yasukawa³, Koji Kawano^{2,4}

¹ B Food Science Co., Ltd., 24-12, Chitose, Chita, Aichi
² Department of Gastroenterology and Hepatology, Tohoku University, Tohoku
³ Kamishakujii Veterinary Medical Hospital, Nerima, Tokyo
⁴ Tokyo Animal Allergy Center, Tokyo

Periodontal disease, a chronic condition, is commonly diagnosed in daily practice as an imbalance between plaque biofilm and host response, with active phases in which the condition progresses and quiescent phases in which it subsides. The condition causes redness, swelling, and bleeding of the gingiva, leading to systemic manifestations: increased risk of cardiovascular disease, diabetes, and pregnancy complications.

ERT

エリスリトール

口腔

歯周病菌グラエ菌
(*P.gulae*)

膿皮症の原因菌
ブドウ球菌
(*S.pseudintermedius*)

皮膚

腸皮膚相關

腸内細菌の乱れ (Dysbiosis)

腸管

皮膚バリアと腸管バリア
をターゲットにしたアトピー攻略論

獣医学博士 Dr.川野持論
カワノメソッド
-Kawano's theory-

Polish Journal of Veterinary Sciences Vol. 26, No. 4 (2023), 645–653

DOI 10.24425/pjvs.2023.148284

Original article

Topical erythritol combined with L-ascorbyl-2-phosphate inhibits staphylococcal growth and alleviates staphylococcal overgrowth in skin lesions of canine superficial pyoderma

^{1,2,*}, K. Kawano^{2,3}, K. Iyori⁴, R. Makida¹, Y. Kikuchi¹, T. Fujita¹,
H. Kawano⁵, T. Yasutake⁵, A. Watanabe², K. Funasaka², Y. Hirakawa²,
K. Nishifujii²

Depa... Science Co., Ltd., 24-12, Kitahama-mae, Chita, Aichi
 Gastroenterology and Hepatology, Aichi University, T
 Allergy Center, 4-2-1, Kuribayashi-ku, To
 Derm Tokyo, Dermatology and Allergy Service

エリスリトール

タラソテラピー

Keywords: dog, erythritol, L-ascorbyl-2-phosphate, xeroderma, skin microbiota, staphylococci

DOI 10.24425/pjvs.2023.145014

Original article

Clinical effects of combined *Lactobacillus paracasei* kestone on canine atopic dermatitis

², K. Iyori³, N. Kondo^{2,4,5}, S. Yamakawa^{2,4,5}, T. Fujii⁶, K. Funasaka²,
Y. Hirooka^{2,6}, T. Tochio^{6*}

²WELLNEO SUGAR Co., Ltd., Chuo-ku, Tokyo 103-8536, Japan

Abstract

乳酸菌

オリゴ糖



川野私案 2024

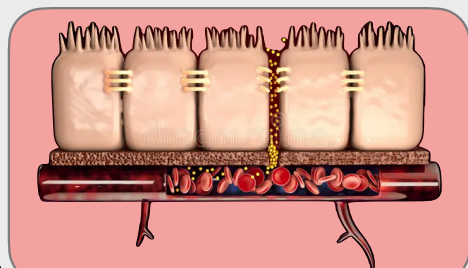
皆さんにお伝えしたかったこと

Take home message



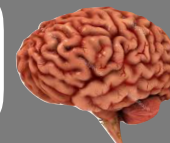
腸内細菌は「健康」だけでなく
「病気の発症」
「病気の治療」
「病気の予防」
にも大きく関わっている

腸内細菌は消化管粘膜の
バリア機能障害を介して
病気（炎症）とつながる



脳腸相関

Brain-gut axis



腎腸相関

Kindey-gut axis



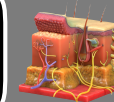
膣腸相関

Vagina-gut axis



皮膚腸相関

Skin-gut axis



”オーケストラ”のようにバランスが大切

- ① 指揮者：腸内細菌/口腔内細菌
- ② バイオリン：食生活（添加物/農薬/人工甘味料）
- ③ フルート：ビタミン・ミネラル
- ④ チューバ：睡眠
- ⑤ シンバル：電磁波/ストレス対策
- ⑥ トランペット：筋トレ/運動/柔軟/サウナ



① 皮膚バリア機能の改善

② 腸管バリア機能の改善

