

総説

豚におけるプロバイオティクス及び腸内細菌叢に関する最近の話題と研究

宗 田 吉 広¹⁾ (¹⁾農研機構 動物衛生研究部門 病態研究領域 生化学ユニット)

Muneta, Y. (2020). Recent topics and studies on porcine probiotics and intestinal microflora.

Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. 75, 15-23.

キーワード：Intestinal microflora, Porcine, Prebiotics, Probiotics, Synbiotics

はじめに

次世代シーケンス技術の発展は目覚ましく、現在では16srRNAのシーケンス解析によって、比較的安価にあらゆる生物の腸内細菌叢の解析が可能となっている。これは、善玉菌や悪玉菌といった従来型の腸内細菌の分類に根本的な変化をもたらしており、ヒトの細胞数に対して数で約数十倍（ヒトの体細胞数約60兆個に対して腸内細菌数約1000兆個）、ゲノム量で約100倍（ヒトゲノムの遺伝子数約2万5千個に対して腸内細菌の保有するゲノム総数約250万個）を保有する腸内細菌叢は「新たな臓器」とであるという考え方が定着してきている²⁾。また、家畜やヒトを含むあらゆる動物は、腸内細菌と共生関係を築いており、そのバランスが崩れた状態が、各種の疾病や健康状態及び精神状態に影響を及ぼすため、宿主と腸内細菌叢は一体である超生命体（Superorganism）であるという概念が提唱されている²⁾。実際に、WHOが発表しているヒトの2016年死亡原因トップ10⁷⁸⁾において、第8位の道路交通傷害を除くすべての死亡原因について、腸内細菌叢の関与が報告されている（表1）。さらに、肥満や生活

習慣病^{45,52)}、慢性炎症性腸疾患⁶⁴⁾、がん⁴¹⁾及び精神疾患⁸³⁾にいたるまで腸内細菌叢との関連が示されており、ヒトの健康状態はあらゆる側面で、共生している腸内細菌叢の影響を受けていると考えられている。これは、家畜である豚、牛、鶏についても同様と考えられ、家畜における腸内細菌叢の解析と生産性や疾病との関連研究は、まさに今後、大きなトピックとなる研究課題の1つである^{1,63)}。また、腸内細菌叢に影響を及ぼし、薬剤耐性菌の発生要因となる抗生物質や抗菌剤の使用や飼料添加が、今後ますます規制及び減少に向かうことは明白であり、豚においてもその代替えとして、プロバイオティクスをはじめとする生菌剤や各種の飼料添加物の開発、あるいは、腸内細菌叢自体を移植する糞便細菌叢移植（Fecal Microbiota Transplantation: FMT）に関する研究が進んでいる⁹⁾。

そこで本総説では、豚におけるプロバイオティクス、プレバイオティクス及びシンバイオティクス研究について最新の知見を紹介するとともに、最近、提唱されているイムノバイオティクスについても概説する。さらに、家畜における研究は端緒についたばかりであるが、豚における腸内細菌叢と疾病の関連を示唆している最新の研究論文についても、特に豚のサルモネラ症及びコロナウイルス感染症との関連研究についていく

表1 2016年世界死亡原因トップ10と腸内細菌叢との関連

原因	参考文献
虚血性心疾患（Ischemic heart disease）	69)
脳卒中（Stroke）	79)
慢性閉そく性肺疾患（Chronic obstructive pulmonary disease）	42)
下気道感染症（Lower respiratory infections）	32)
アルツハイマーその他認知症（Alzheimer disease and other dementias）	37)
気管、気管支、肺がん（Trachea, bronchus, lung cancers）	41)
道路交通傷害（Road injury）	—
下痢性疾患（Diarrheal diseases）	64)
結核（Tuberculosis）	80)

参考：WHO ファクトシート（<https://www.japan-who.or.jp/act/factsheet/310.pdf>）⁷⁶⁾

表2 我が国で豚を対象に承認されているプロバイオティクス製剤

製品名	主成分	効能効果	対象動物
グローゲン-8	納豆菌BN(<i>Bacillus subtilis</i> BN)株孢子	単純性下痢	鶏・豚・馬・牛
獣医用・飼料用・配合用宮入菌末	宮入菌末(<i>Clostridium butyricum</i>)	単純性下痢の予防・治療	鶏・豚・馬・牛
動物用ビオスリー	ラクトミン(<i>Streptococcus faecalis</i> T-110)	単純性下痢の予防・治療	鶏・豚・馬・牛・犬・猫
	糖化菌(<i>Bacillus mesentericus</i> TO-A)		
	酪酸菌(<i>Clostridium butyricum</i> TO-A)		
動物用ビオフェルミン	フェーカリス乾燥菌末(<i>Streptococcus faecalis</i> 129 BIO 3B)	子豚の単純性下痢、整腸	哺乳・離乳子豚
	アシドフィリス乾燥菌末(<i>Lactobacillus acidophilus</i> M-13)		
ナトキン-1	乳酸菌(<i>Streptococcus faecalis</i>)	単純性下痢の予防・治療	鶏・豚・馬・牛・犬・猫
	枯草菌(<i>Bacillus subtilis</i> var natto BN)		
ビオベア	糖化菌(<i>Bacillus mesentericus</i> TO-A)	消化器疾患、消化器衰弱、食欲不振、消化不良、単純性下痢	鶏・豚・馬・牛・犬・猫・綿山羊

動物用医薬品検査所:動物用医薬品等Database(<https://www.vet.nval.go.jp/>)より医薬品、消化器官用薬で検索した107製剤のうち、生菌剤を主成分(酵母除く)とし、対象動物に豚を含む製剤

つか紹介したい。

1 豚のプロバイオティクスに関する最近の研究

プロバイオティクスとは、1989年の Fuller による「腸内フローラのバランスを改善することによりヒトに有益な作用をもたらす生きた微生物」という定義が広く受け入れられている¹⁴⁾。また、現在では「十分量を摂取したときに宿主に有益な効果を与える生きた微生物」(FAO/WHO)という定義も示されており、家畜を含む動物に対しても当てはまる定義である。表2に豚を対象動物として、我が国で承認されているプロバイオティクス製剤についてまとめた。

1-1 ラクトバチルス属

ラクトバチルス属は、豚においてもプロバイオティクスとしても最も幅広く研究が進んでいる菌である^{12,71)}が、その種あるいは株レベルでの有効性や有用性は十分に解明されておらず、我が国で承認されているプロバイオティクス製剤としては、1種類のみである(表2)。文献的(カッコ内は最近提唱された新菌種名)⁵³⁾には、*Lactobacillus acidophilus*³¹⁾、*L. casei* (*Lactocaseibacillus casei*)⁷⁷⁾、*L. brevis* (*Levilactobacillus brevis*)²⁹⁾、*L. fermentum* (*Limosilactobacillus fermentum*)³⁹⁾、*L. plantarum* (*Lactiplantibacillus plantarum*)^{55,73)}、*L. salivarius* (*Ligilactobacillus salivarius*)^{33,34)} 及び *L. gasseri*²⁰⁾ 等が、豚に有望なプロバイオティクスとして報告されている。中でも、*L. acidophilus* は日本国内の動物用プロバイオティクス製剤にも使用されており、離乳豚に対して1～3 g/kg body weight (BW) の使用で、基礎飼料及び抗菌剤(アプラマイシン、0.1 g/kg BW) の添加飼料と比較して、有意に増体や飼料効率、腸内細菌叢の改善(*Lactobacillus* の増加と *Escherichia coli* (*E. coli*) の低減) 及

びアンモニアの低下をもたらすことが報告されている³¹⁾。

1-2 ラクトコッカス属

ラクトコッカス属で豚での効果が報告されている菌としては、*Lactococcus lactis*^{5,6,58,61)} が挙げられる。*Lacto. lactis* は外来遺伝子の導入系が確立されており、Epidermal Growth factor (EGF) を導入して子豚の成長性が良くなったとする報告⁵⁶⁾や、抑制性サイトカインである Interleukin-10 (IL-10) を導入した腸炎の抑制に利用する可能性を示した報告⁶¹⁾ 及び牛ラクトフェリンやラクトフェランピンを産生する *Lacto. lactis* MG1363株が成長や免疫応答の増強、及び腸内の大腸菌数の低下をもたらしたとする最近の報告は興味深い⁵⁸⁾。

1-3 ビフィドバクテリウム属

ビフィドバクテリウム属では、*Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bb12株が世界的にも幅広く利用されており、研究も進んでいるプロバイオティクスであり、市販のヨーグルト等にも利用されている²⁴⁾。豚においても、最近 Bb12株の細胞壁成分が、Toll-like receptor 2 (TLR2) を介して豚の単球及び腸間膜リンパ節由来細胞からの IL-10の産生を誘導することで抗炎症性の腸管免疫を誘導している可能性があることが報告され³⁾、豚における本菌のプロバイオティクスとしての今後の利用拡大が期待される。その他、豚での研究としては、*B. longum*¹⁸⁾ や *B. thermophilum*⁶⁶⁾ を用いた研究が挙げられるが、Bb12株と同様に IL-10の産生を上昇させることが報告されている^{3,18)}。

1-4 その他

その他、豚のプロバイオティクスとしての有用性が報告されている細菌としては、*Escherichia coli* Nissle 1917^{59,60)}、*Enterococcus faecium*⁵⁴⁾、*Clostridium butyricum*⁵⁴⁾、*Bacillus subtilis*⁷⁰⁾ 及び酵母菌である *Saccharomyces cerevisiae*⁴⁾ 等が挙げられる。中でも、*E. coli* Nissle1917 はヒトのプロバイオティクスとして長年の使用実績 (Mutaflor®としてドイツを中心として販売) があり、豚でもサルモネラや大腸菌及びロタウイルス感染等にも効果があることが報告されている^{59,60)}。また、乳酸産生菌である *E. faecium* と酪酸産生菌である *C. butyricum* を組み合わせて投与することで相乗効果を認めた報告もあり今後の実用化が期待される⁵⁴⁾。

2 豚のプレバイオティクスとシンバイオティクス

プレバイオティクスとは、1995年に Gibson によって提唱された用語であり、プロバイオティクスが生きた微生物を指すのに対して、大腸内にすでに常在する特定の細菌の増殖及び活性を選択的に刺激することにより、宿主に有用な影響を与え、宿主の健康を改善する非消化性食品成分として定義された¹⁵⁾。2004年には、大腸だけでなく、すべての消化管に対する有用な効果に拡大され、プレバイオティクスとして定義される物質として必要な3つの基準 (①胃酸に抵抗し、酵素による加水分解や消化吸収を受けないこと。②消化管内微生物により利用・発酵されること。③宿主の健康や福祉と関連する有益な細菌の増殖や活性を選択的に刺激すること。) が示されている¹⁶⁾。以下に豚における利用例について述べる。サルモネラ感染や大腸菌感染に関するプレバイオティクスの効果についてまとめた総説も書かれているので参照されたい⁶⁸⁾。

2-1 オリゴ糖

オリゴ糖は難消化性の糖であり、消化酵素によっては消化されにくく大腸に届いて、有用菌によって分解される。ガラクトオリゴ糖 (Galacto-oligosaccharides; GOS)、フラクトオリゴ糖 (Fructo-oligosaccharides; FOS) 及びマンナンオリゴ糖 (Mannan-oligosaccharides; MOS) は代表的なプレバイオティクスであり、豚においても、腸内細菌叢や成長及び健康に良い効果をもたらすことが報告されている^{4,86)}。

2-2 レジスタントスターチ

レジスタントスターチ (Resistant Starch; RS) とは、小腸では消化されず、大腸まで届くでんぷん及びでんぷん分解物の総称であり、難消化性でんぷんとも呼ばれる。大腸に届いた RS は、腸内細菌によって代謝され、酢酸、酪酸、プロピオン酸などの短鎖脂肪酸に変えられ、腸内環境を改善し、宿主の健康にとって良い影響をもたらす。豚でも、最近報告が増えており、大腸内の pH を下げ、*Lactobacillus* 及び *Bifidobacterium* 属を増加させたとする報告や⁴⁴⁾、腸内細菌叢やその代謝産物を変化させ、いくつかの免疫マーカーに影響を及ぼしたと報告されており⁶⁷⁾、今後のさらなる応用研究が期待される。

2-3 海藻由来のポリサッカライド

海藻由来のポリサッカライド (Seaweed extracts; SWE) も、プレバイオティクスとしての効果が期待されている。日本人の腸内細菌には *Bacteroides plebeius* という海藻由来の炭水化物を分解できる酵素を持った菌がおり、この酵素の遺伝子は海洋由来の細菌から水平伝搬で獲得されたことが報告されている¹⁷⁾。豚でも、SWE がサルモネラ実験感染後の排菌量を低下させたとする報告があり⁸⁾、我々も豚の糞便に *Bacteroides plebeius* が存在することを確認している (未発表データ)。また、母豚に SWE を給与することで子豚の離乳時の成長や大腸菌感染の影響を軽減したとする報告もある³⁵⁾。有効成分としてはラミナリンやフコイダン等が考えられるが、これらの個別の効果を豚で検証した報告はなく、今後さらに研究を推進する必要がある。

2-4 シンバイオティクス

シンバイオティクスとは、プロバイオティクスとプレバイオティクスを同時に摂取すること、あるいはその両方を含む製剤や飼料・飲料のことを指す¹⁵⁾。豚での最近の報告では、プロバイオティクスとして、数種類の *Lactobacillus* 属及びプレバイオティクスとしてイヌリン (ごぼう等に含まれる難消化性の食物繊維) を用いて、市販のプロバイオティクス製剤との効果を比較した結果、シンバイオティクスを投与した群で、腸内細菌叢が変化 (*Lactobacillus* と *Bifidobacterium* の増加及び *E. coli* の減少) し、酢酸等の短鎖脂肪酸の産生量も有意に増加したことが報告されている⁵⁶⁾。豚におけるシンバイオティクス製剤の登場も近いことが期待される成果である。

3 イムノバイオティクス

イムノバイオティクスとは、プロバイオティクスの中でも、粘膜免疫の活性化や抑制に関与することが示され、免疫調節のメカニズムの解明を通して、健康を促進する細菌と定義することが提唱された用語である¹¹⁾。イムノバイオティクスが有する活性因子はイムノジェニクスと呼ばれ、菌体外多糖もその1つに含まれる。その免疫調節機能性に関する報告はマウスを中心に展開されている。表3に、マウスにおける、乳酸菌に由来する Exopolysaccharides (EPS) による免疫調節効果が示されている菌株とその免疫調節効果について示す。家畜においてイムノバイオティクスとしての効果が個体レベル (*In vivo*) で証明された有用細菌は少ないと思われるが、Suda らは、豚腸管上皮細胞株を大腸菌や LPS で刺激した際に産生される炎症性サイトカインやケモカインの発現を TLR4 の発現低下を通じて抑制することが明らかとなっているイムノバイオティクスである、*Lactobacillus jensenii* TL2937 について⁷²⁾、*In vivo* レベルで離乳豚における生産性や成長を改善することを報告している⁶²⁾。このように、免疫調節メカニズムが科学的に説明できるイムノバイオティクスの家畜への実用化に向けて、現在、我々も取り組みを進めている。

4. 豚の腸内細菌叢と疾病の制御

豚の腸内細菌叢と疾病の関連を示した論文は、まだ少なく、研究も端緒についたばかりではあるが、ヒトでの研究と同様に、今後は飛躍的に増加すると考えられる。我々が関心を持っているサルモネラ感染については、総説²⁵⁾も書かれているので参照していただきたいが、Splichal らは、ノトバイオーム感染モデルを用いて2種類の *Lactobacillus* 属と *E. coli* Nissle 1917 に関して、サルモネラ感染低減効果を調べたところ、*Lactobacillus* 属には効果がなかったが、*E. coli* Nissle 1917 は、*Salmonella* Typhimurium 感染を低下させ、病理スコアや炎症性サイトカイン産生も有意に抑制されたと報告している⁵⁹⁾。さらに同じグループは、そのメカニズムとして High Mobility Group Box1 (HMGB1) 及び TLR4 のシグナル経路が関与していることも示している⁶⁰⁾。

また、*In vitro* 実験系ではあるが、豚の糞便由来の常在細菌である *Mitsuokella jalaludinii* が酢酸や pH 依存的にサルモネラの増殖や細胞内への侵入を抑制したとする報告は興味深く、今後の *In vivo* での研究の進展が期待される³⁶⁾。さらに、腸管感染症ではない *Mycoplasma hyopneumoniae* による豚マイコプラズマ肺炎についても、腸内細菌叢が肺炎の感受性やワクチンに対する反応性の良い個体と悪い個体の差に影響している

表3 乳酸菌由来のEPS (exopolysaccharides)による免疫調節効果

免疫調節効果	宿主	菌株名	参考文献
マクロファージからのサイトカイン産生の抑制 特にTNF- α , IL-6, IL-12	マウス腹腔マクロファージ	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> KL37	10)
免疫細胞の遊走及びサイトカイン産生の調節 <i>Citrobacter rodentium</i> の定着減少	マウス	<i>Bifidobacterium bereve</i> UCC2003	13)
炎症反応の低下	ヒト末梢血単核球	<i>Lactobacillus paraplantarum</i> BGCG11	49)
マクロファージやリンパ球の免疫刺激効果	HT29-19A 細胞株	<i>Lactobacillus helveticus</i> sp. <i>Rosysjski</i>	51)
IL-8等の炎症性サイトカインの発現増加		<i>Lactobacillus acidophilus</i> sp. 5e2	51)
マイトジェン活性、細胞障害性の刺激 IFN- γ 及びIL-1 α の合成誘導	マウスBリンパ球、マクロファージ	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> KVS20	26)
マクロファージの貪食活性の増加 マイトジェン活性、腫瘍に対する細胞障害性の強化 サイトカイン産生の誘導	マウスリンパ球及びマクロファージ (J774.1細胞株を含む)	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> OLL1073-R1	27)
LPSに対する免疫細胞応答の低下 TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12産生の低下	マウス脾臓細胞及び RAWマクロファージ	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	82)
TNF- α , IL-6, IL-12産生の低下 IL-10の高い誘導	マウスマクロファージ及び 脾臓リンパ球	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> RW-9595M <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC9595	7) 7)
免疫寛容性樹状細胞の誘導 免疫抑制性サイトカイン産生の改善 制御性T細胞の増殖及びTh17細胞分化のコントロール	マウス	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> IPLA-R1	19)
IL- β 、IL-6及びTNF- α の誘導	マウスRAWマクロファージ	<i>Lactobacillus paracasei</i> NTU101	38)
貪食の促進及びNO産生の増加		<i>Lactobacillus plantarum</i> NTU102	38)
IgA産生の誘導	マウス	<i>Leuconostoc mesenteroides</i> NTM048	43)

出展：Laino J et al., Immunoregulatory effects triggered by lactic acid bacteria exopolysaccharides : New insights into molecular interactions with host cells.

(2016) Microorganisms, 4, 27. Creative Commons Attribution (CC-BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).³⁰⁾

可能性を示唆した論文が最近発表されており^{46,47)}、我々も以前に同様の経験を有している(未発表データ)。腸内細菌叢による腸管免疫に及ぼす影響は、regulatory T 細胞 (Treg) や Th17細胞の誘導を通じて、肺の免疫や肺炎の感受性等にも影響を及ぼす可能性がある⁴⁸⁾。

一方、ウイルス感染症の制御についても、プロバイオティクスの活用が期待される。特に豚のコロナウイルスである Porcine Epidemic diarrhea virus (PEDV) 及び Transmissible gastroenteritis virus (TGEV) については、そもそも PEDV 及び TGEV 感染子豚においては腸内細菌叢が大きく変動して下痢の発生にかかわる(多くはプロバイオティック細菌の低下と病原性細菌の増加)という報告は多く^{21,28,40,57,65,81)}、その制御には、*Bacillus subtilis* (枯草菌)とその産生するサーファクチンという界面活性成分が効果を有するという報告がある⁷⁶⁾。実際に、TGEV が腸管上皮細胞に侵入するのを阻害する(ウイルス受容体であるアミノペプチダーゼ N を競合することによる)との報告⁷⁶⁾や、PEDV の S 蛋白質の一部である COE 抗原を *Bacillus subtilis* に発現させた組み換え菌は経口投与で子豚に粘膜免疫応答を誘導したとの報告もある⁷⁴⁾。さらに、*Bacillus subtilis* 由来のサーファクチンは *In vitro* 及びマウスレベルではあるが、SARS-CoV 及び MERS-CoV を含む幅広いウイルスに対して抗ウイルス効果を有することが報告されており、昨今の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の感染拡大の状況下において、興味深い知見である²³⁾。

5. おわりに

以上述べてきたように、豚においても今後、腸内細菌叢と疾病の関連が明らかになってくるとわれ、従来の善玉菌や悪玉菌といった考え方でなく、有用な腸内細菌やその代謝産物及びその増殖を促進するプロバイオティクスあるいは腸内細菌叢自体が、プロバイオティクス製剤やシンバイオティクス製剤として、抗菌剤の使用や飼料添加に代わって、家畜の増体や生産性の向上及び疾病の制御に利用される時代が来るのも近いのではないかと期待される。実際に、我々も、抗菌剤非添加飼料で飼育した豚に比べて、抗菌剤添加飼料で飼育した豚では腸内細菌叢の多様性が大きく低下するというデータも有している(未発表データ)。また、豚はヒトの疾患モデル動物としても期待されており、腸内細菌叢の研究においても、ヒトの腸内細菌叢を無

菌ブタ等に移植しての疾患モデル動物としての研究への活用も期待される^{50,75,84,85)}。さらに、個体や群レベルでの腸内細菌叢の制御が益々重要となり、そのための家畜飼養環境の制御や飼料素材の開発及び TLR 等の宿主レセプターや腸内細菌叢に基づく遺伝育種の必要性も今後の重要な課題である。我々も、豚のイムノバイオティクスや腸内細菌叢について、今後も研究を進めるとともに、様々な情報の中から、正確で有益な情報を収集して情報発信についても努めたいと考えている。

謝辞

本総説は、JRA 畜産振興事業「豚の抗病性向上手法開発試験事業」及び科研費基盤研究 (A)「内在性抗菌因子 PGRP に着目した育種と飼養の抗病性シナジー強化による健全畜産戦略」の支援を受けて執筆された。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Aluthge ND, et al. (2019) The pig microbiota and the potential for harnessing the power of the microbiome to improve growth and health. J Anim Sci, 97: 3741-3757.
- 2) 安藤 朗 (2015) 新たな臓器としての腸内細菌叢. 日本消化器病学会雑誌, 112: 1939-1946.
- 3) Arenas-Padilla M, et al. (2018) *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bb12 induces IL-10 through cell membrane-associated components via TLR2 in swine. J Appl Microbiol, 125:1881-1889.
- 4) Badia R, et al. (2012) Effect of *Saccharomyces cerevisiae* var. Boulardii and b-galactomannan oligosaccharide on porcine intestinal epithelial and dendritic cells challenged with in vitro with *Escherichia coli* F4 (K88). Vet Res, 43:4.
- 5) Bedford A, et al. (2012) Epidermal growth factor-expressing *Lactococcus lactis* enhances growth performance of early-weaned pigs fed diets devoid of blood plasma. J Anim Sci, 90, Suppl 4:4-6.
- 6) Bedford A, et al. (2014) Growth performance of early-weaned pigs enhanced by feeding epidermal growth factor-expressing *Lactococcus lactis* fermentation product. J Biotechnol, 173:47-52.

- 7) Bleau C, et al. (2009) Intermediate chains of exopolysaccharides from *Lactobacillus rhamnosus* RW-9595M increase IL-10 production by macrophages. J Appl Microbiol, 108:666-675.
- 8) Bouwhuis MA, et al. (2017) Seaweed extracts and galacto-oligosaccharides improve intestinal health in pigs following *Salmonella* Typhimurium challenge. Animal, 11:1488-1496.
- 9) Canibe N, et al. (2019) Potential relevance of pig gut content transplantation for production and research. J Anim Sci Biotech, 10:55.
- 10) Ciszek-Lenda M, et al. (2011) Immunoregulatory potential of exopolysaccharide from *Lactobacillus rhamnosus* KL37. Effects on the production of inflammatory mediators by mouse macrophages. Int J Exp Pathol, 92:382-391.
- 11) Clancy R (2003) Immunobiotics and the probiotic evolution. FEMS Immunol Med Microbiol, 38:9-12.
- 12) Dowarah R, et al. (2017) The use of *Lactobacillus* as an alternative of antibiotic growth promoters in pigs: A review. Anim Nutr, 3:1-6.
- 13) Fanning S, et al. (2012) *Bifidobacterium breve* UCC2003 surface exopolysaccharide production is a beneficial trait mediating commensal-host interaction through immune modulation and pathogen protection. Gut Microbes, 3:420-425.
- 14) Fuller R, (1989) Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol, 66:365-378.
- 15) Gibson GR and Roberfroid MB (1995) Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr, 125:1401-1412.
- 16) Gibson GR, et al. (2004) Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. Nutr Res Rev, 17:259-275.
- 17) Hehemann JH, et al. (2010) Transfer of carbohydrate-active enzyme from marine bacteria to Japanese gut microbiota. Nature, 464:08937.
- 18) Herfel TM, et al. (2013) Dietary supplementation of *Bifidobacterium longum* strain AH1206 increases its cecal abundance and elevates intestinal interleukin-10 expression in the neonatal piglets. Food Chem Toxicol, 60:116-122.
- 19) Hidalgo-Cantabrana C, et al. (2012) Immune modulation capability of exopolysaccharides synthesized by lactic acid bacteria and Bifidobacteria. Probiotics Antimicro Prot, 4:227-237.
- 20) Hu J, et al. (2018) *Lactobacillus gasseri* LA39 activates the oxidative phosphorylation pathway in porcine intestinal epithelial cells. Front Microbiol, 9:3025.
- 21) Huang MZ, et al. (2018) Differences in the intestinal microbiota between uninfected piglets and piglets infected with porcine epidemic diarrhea virus. PLoS ONE, 13(2): e0192992.
- 22) Lederberg J (2000) Infectious history. Science, 288:287-293.
- 23) Johnson BA, et al. (2019) Peptidoglycan-associated cyclic lipopeptide disrupts viral infectivity. J Virol, 93:e01282-19.
- 24) Jungersen M, et al. (2014) The scientific behind the probiotics *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12. Microorganisms 2:92-110.
- 25) Kim HB, et al. (2017) *Salmonella* in swine: microbiota interactions. Annu Rev Anim Biosci, 5:43-63.
- 26) Kitazawa H, et al. (1996) Induction of IFN- γ and IL-1 α production in macrophages stimulated with phosphopolysaccharide produced by *Lactococcus lactis* sp. *cremoris*. Int J Food Microbiol, 31:99-106.
- 27) Kitazawa H, et al. (1998) Phosphate group requirement for mitogenic activation of lymphocytes by an extracellular phosphopolysaccharide from *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*. Int J Food Microbiol, 40:169-175.
- 28) Koh HW, et al. (2015) Changes in the swine gut microbiota in response to porcine epidemic diarrhea infection. Microbes Environ, 30:284-287.
- 29) Lahtinen T, et al. (2014) Effect of *Lactobacillus brevis* ATCC 8287 as a feeding supplement on the performance and immune function of piglets. Vet Immunol Immunopathol, 158:14-25.
- 30) Laino J, et al. (2016) Immunoregulatory effects triggered by lactic acid bacteria exopolysaccharides: new insights into molecular interactions with host cells. Microorganisms, 4:27.
- 31) Lan R, et al. (2016) Effects of *Lactobacillus acidophilus* supplementation on growth performance, nu-

- trient digestibility, fecal microbial and noxious gas emission in weaning pigs. J Sci Food Agric, 97:1310-1315.
- 32) Lanaspá M, et al. (2017) Respiratory microbiota and lower respiratory tract disease. Exp Rev Anti-infect Ther, 15:703-711.
- 33) Lee JY, et al. (2017) Comparative genomics of *Lactobacillus salivarius* strains focusing on their host adaptation. Microbiol Res, 205:48-58.
- 34) Lee JY, et al. (2017) Prohibition of antibiotic growth promoters has affected the genomic profiles of *Lactobacillus salivarius* inhabiting the swine intestine. PLOS ONE, 12:e0186671.
- 35) Leonard SG, et al. (2012) Effects of maternal seaweed extract supplementation on suckling piglet growth, humoral immunity, selected microflora, and immune response after an ex vivo lipopolysaccharide challenge. J Anim Sci, 90:505-514.
- 36) Levine UY, et al. (2012) *Mitsuokella jalaludinii* inhibits growth of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. Vet Microbiol, 159:115-122.
- 37) Li Z, et al. (2018) The intestinal microbiome and Alzheimer's disease: A review. Animal Model Exp Med, 1:180-188.
- 38) Liu CF, et al. (2011) Immunomodulatory and antioxidant potential of *Lactobacillus* exopolysaccharides. J Sci Food Agric, 91:2284-2291.
- 39) Liu H, et al. (2014) Oral administration of *Lactobacillus fermentum* I5007 favors intestinal development and alters the intestinal microbiota in formula-fed piglets. J Agric Food Chem, 62:860-866.
- 40) Liu S, et al. (2015) Porcine epidemic diarrhea virus infection induced the unbalance of gut microbiota in piglets. Curr Microbiol, 71:643-649.
- 41) Maddi A, et al. (2019) The microbiome and lung cancer. J Thorac Dis, 11:280-291.
- 42) Mammen NJ, et al. (2016) COPD and the microbiome. Respirology, 21:590-599.
- 43) Matsuzaki C, et al. (2013) Immunomodulating activity of exopolysaccharide-producing *Leuconostoc mesenteroides* strain NTM048 from green peas. J Appl Microbiol, 116:980-989.
- 44) Metzler-Zebeli BU, et al. (2019) Resistant starch reduces large intestinal pH and promotes fecal lactobacilli and bifidobacteria in pigs. Animal, 13:64-73.
- 45) Moffa S, et al. (2019) The interplay between immune system and microbiota in diabetes. Med Inflamm, Article ID 9367404.
- 46) Munyaka PM, et al. (2019) Characterization of whole blood transcriptome and early-life fecal microbiota in high and low responder pig before, and after vaccination for *Mycoplasma hyopneumoniae*. Vaccine, 37:1743-1755.
- 47) Nair MS, et al. (2019) Influence of pig gut microbiota on *Mycoplasma hyopneumoniae* susceptibility. Vet Res, 50:86.
- 48) Niederwerder MC, et al. (2017) Role of the microbiome in swine respiratory disease. Vet Microbiol, 209:97-106.
- 49) Nikolic M, et al. (2012) Characterization of the exopolysaccharide (EPS)-producing *Lactobacillus paraplantarum* BGCG11 and its non-EPS producing derivative strains as potential probiotics. Int J Food Microbiol, 158:155-162.
- 50) O'Donovan AN, et al. (2020) Gut microbiome of a porcine model of metabolic syndrome and HFpEF. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 318:H590-H603.
- 51) Patten DA, et al. (2013) The structure and immunomodulatory activity on intestinal epithelial cells of the EPSs isolated from *Lactobacillus helveticus* sp. Rosyjski and *Lactobacillus acidophilus* sp. 5e2. Carbohydrate Res, 384:119-127.
- 52) Ridaura VK, et al. (2013) Cultured gut microflora from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotype in mice. Science, 341:6150.
- 53) Sanders ME and Lebeer S (2020) New names for important probiotic Lactobacillus species. ISAPP Science Blog, <https://isappscience.org/new-names-for-important-probiotic-lactobacillus-species/>.
- 54) Sato Y, et al. (2019) Effects of dietary supplementation with *Enterococcus faecium* and *Clostridium butyricum*, either alone or in combination, on growth and fecal microbiota composition of post weaning pigs at a commercial farm. Front Vet

- Sci, 6:26.
- 55) Singh KS, et al. (2018) Mechanistic insights into the host-microbe interaction and pathogen exclusion mediated by the mucus-binding protein of *Lactobacillus plantarum*. Sci Rep, 8:14198.
 - 56) Slizewska K and Chlebicz A (2019) Synbiotics impact on dominant faecal microbiota and short-chain fatty acids production in sows. FEMS Microbiol Lett, 366:fnz157.
 - 57) Song D, et al. (2017) Altered gut microbiota profiles in sows and neonatal piglets associated with porcine epidemic diarrhea virus infection. Sci Rep, 7:17439.
 - 58) Song L, et al. (2019) Effects of *Lactococcus lactis* MG1363 producing fusion proteins of bovine lactoferrin-lactoferrampin on growth, intestinal morphology and immune function in weaned piglet. J Appl Microbiol, 127:856-866.
 - 59) Splichal I, et al. (2019) Colonization of germ-free piglets with commensal *Lactobacillus amylovorus*, *Lactobacillus mucosae*, and probiotic *E. coli* Nissle 1917 and their interference with *Salmonella* Typhimurium. Microorganisms, 7:273.
 - 60) Splichal I, et al. (2019) High mobility group box 1 and TLR4 signaling pathways in gnotobiotic piglets colonized/infected with *L. amylovorus*, *L. mucosae*, *E. coli* Nissle 1917 and *S. Typhimurium*. Int J Mol Sci, 20:6294.
 - 61) Steidler L (2003) Biological containment of genetically modified *Lactococcus lactis* for intestinal delivery of human IL-10. Nat Biotechnol, 21:785-789.
 - 62) Suda Y, et al. (2014) Immunobiotic *Lactobacillus jensenii* as immune-health promoting factor to improve growth performance and productivity in post-weaning pigs. BMC Immunol, 15:24.
 - 63) Sun J, et al. (2019) Identification of the core bacteria in rectums of diarrheic and non-diarrheic piglets. Sci Rep, 9:18675.
 - 64) Sun X, et al. (2018) Microbiome modulates intestinal homeostasis against inflammatory diseases. Vet Immunol Immunopathol, 205:97-105.
 - 65) Tan Z, et al. (2019) Changes in cecal microbiota community of suckling piglets infected with porcine epidemic diarrhea virus. PLoS ONE, 14: e0219868.
 - 66) Tanner SA, et al. (2015) Effect of *Bifidobacterium thermophilum* RBL67 and fructo-oligosaccharides on the gut microbiota in Gottingen minipigs. Br J Nutr, 114:746-755.
 - 67) Trachsel J, et al. (2019) Dietary resistant potato starch alters intestinal microbial communities and their metabolites, and markers of immune regulation and barrier function in swine. Front Immunol, 10:1381.
 - 68) Tran TH, et al. (2018) Review on the effects of potential prebiotics on controlling intestinal enteropathogens *Salmonella* and *Escherichia coli* in pig production. J Anim Physiol and Anim Nutr, 102:17-32.
 - 69) Troseld M, et al. (2020) The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. EBioMed, 52:102649.
 - 70) Upadhaya SD, et al. (2017) Preliminary assessment on potentials of *B. subtilis* RX7 and *B. methylophilus* C14 strains as an immune modulator in *Salmonella*-challenged weaned pigs. Trop Anim Health Prod, 49:1065-1070.
 - 71) Valerriano VDV, et al. (2016) Probiotic roles of *Lactobacillus* sp. in swine: insights from gut microbiota. J Appl Microbiol, 122: 554-567.
 - 72) Villena J and Kitazawa H (2014) Modulation of intestinal TLR4-inflammatory signaling pathways by probiotic microorganisms: lessons learned from *Lactobacillus jensenii* TL2937. Front Immunol, 4:512
 - 73) Wang J, et al. (2018) Swine-derived probiotic *Lactobacillus plantarum* inhibits growth and adhesion of enterotoxigenic *Escherichia coli* and mediates host defense. Front Microbiol, 9:1364.
 - 74) Wang J, et al. (2019) Mucosal immune responses induced by oral administration recombinant *Bacillus subtilis* expressing the COE antigen of PEDV in newborn piglets. Biosci Rep, 39:BSR 20182028.
 - 75) Wang M and Donovan M (2015) Human microbiota-associated swine: current progress and future opportunities. ILAR J, 1:63-73.

- 76) Wang X, et al. (2017) *Bacillus subtilis* and surfactin inhibit the transmissible gastroenteritis virus from entering the intestinal epithelial cells. Biosci Rep, 37:BSR20170082.
- 77) Wang Y, et al. (2019) *Lactobacillus casei* Zhang prevents jejunal epithelial damage to early weaned piglets induced by *Escherichia coli* K88 via regulation of intestinal mucosal integrity, tight junction proteins and immune factor expression. J Microbiol Biotechnol, 29:863-876.
- 78) WHO ファクトシート (2018) <https://www.japan-who.or.jp/act/factsheet/310.pdf>
- 79) Winek K, et al. (2016) The gut microbiome as therapeutic target in central nervous system diseases: implications for stroke. Neurotherapeutics, 13:762-774.
- 80) Wood MR, et al. (2017) The human microbiome in the fight against tuberculosis. Am J Trop Med Hyg, 96:1274-1284.
- 81) Xia L, et al. (2018) Impact of TGEV infection on the pig small intestine. Virol J, 15:102.
- 82) Yasuda E, et al. (2008) Suppressive effects on activation of macrophages by *Lactobacillus casei* strain Shirota genes determining the synthesis of cell wall-associated polysaccharides. Appl Environ Microbiol, 74:4746-4755.
- 83) Zalar B, et al. (2018) The role of microbiota in depression – A brief review. Psychiatria Danubina, 30:136-141.
- 84) Zhang H, et al. (2014) Probiotics and virulent human rotavirus modulate the transplanted human gut microbiota in gnotobiotic pigs. Gut Pathogens, 6:39.
- 85) Zhang Q, et al. (2013) A pig model of the human gastrointestinal tract. Gut Microbes, 4: 193-200.
- 86) Zhao PY, et al. (2013) Evaluation of dietary fructan supplementation on growth performance, nutrient digestibility, meat quality, fecal microbial flora, and fecal noxious gas emission in finishing pigs. J Anim Sci, 91:5280-5286.