明　細　書

発明の名称 ： 免疫賦活用組成物

技術分野

[0001]　本開示は、免疫賦活用組成物に関する。

背景技術

[0002]　細菌を含有する免疫賦活用組成物が知られている。例えば、特許文献１には、ｐＤＣ（プラズマサイトイド樹状細胞、形質細胞様樹状細胞）を活性化してＩＦＮ－α（インターフェロンα）産生を誘導する乳酸菌を含む免疫賦活用食品組成物が開示されている。また、特許文献２には、被検乳酸菌のウロモジュリン（Ｕｍｏｄ）蛋白質への結合数を測定することを含む、免疫調節作用を有する乳酸菌のスクリーニング方法、その方法によって得られる免疫調節作用を有する乳酸菌、及びその乳酸菌を含む免疫調節用組成物が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開２０１７－２０１９８４号公報

特許文献2：特開２０１４－２１７３７２号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004]　免疫賦活能を有する細菌は複数種報告されている一方で、それらの細菌が免疫を賦活するメカニズム及びそれらが共通して有する性質については未解明な部分が多い。

[0005]　本開示は、免疫賦活用組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006]　本発明者らは、ｐＤＣによって貪食される細菌が、免疫賦活能を有することを見出した。また、本発明者らは、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌が、免疫賦活能を有することを見出した。

[0007] 本開示は、例えば、以下の項に関する。

［Ａ０］以下の（１）～（４）からなる群から選択される少なくとも一つを満たす、組成物：

（１）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌を有効成分として含有し、ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上であり、上記組成物が免疫賦活組成物である；

（２）血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌を有効成分として含有し、上記組成物が免疫賦活組成物である；

（３）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌を有効成分として含有し、上記細菌が下記要件Ｘを満たし、上記組成物が免疫賦活組成物である；

［要件Ｘ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである；

（４）細菌としてラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５を含有し、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５が下記要件Ｙを満たす；

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有

しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ａ１］形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌を有効成分として含有する、免疫賦活用組成物であって、

ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、免疫賦活用組成物。

［Ａ２］血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌を有効成分として含有する、免疫賦活用組成物。

［Ａ３］上記細菌のＢＤＣＡ２との結合能がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７のＢＤＣＡ２との結合能よりも大きい、［Ａ０］又は［Ａ２］に記載の組成物。

［Ａ４］上記ＢＤＣＡ２との結合能が、バインディングアッセイにおいて評価した、ＢＤＣＡ２に結合した細菌の割合をもとに評価される、［Ａ３］に記載の組成物。

［Ａ５］形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌を有効成分として含有し、上記細菌が下記要件Ｘを満たす、免疫賦活用組成物：

［要件Ｘ］終濃度２．０×10^5ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ａ６］細菌としてラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５を含有し、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５が下記要件Ｙを満たす、組成物：

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ａ７］上記組成物が免疫賦活用組成物である、［Ａ０］又は［Ａ６］に記載の組成物。

［Ａ８］上記細菌が、乳酸菌及び／又は酢酸菌である、［Ａ０］～［Ａ５］のいずれか一つに記載の組成物。

［Ａ９］上記細菌が、ラクトコッカス属菌、ロイコノストック属菌、ストレプトコッカス属菌、エンテロコッカス属菌、テトラジェノコッカス属菌、オエノコッカス属菌、ワイセラ属菌、ビフィドバクテリウム属菌及びラクトバチルス属菌からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ａ０］～［Ａ５］のいずれか一つに記載の組成物。

［Ａ１０］上記細菌が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）である、［Ａ０］～［Ａ５］のいずれか一つに記載の組成物。

［Ａ１１］上記細菌が、ラクトコッカス・プランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｌａｎｔａｒｕｍ）　ＪＣＭ　１１０５６、ラクトコッカス・カルバトゥス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｃｕｒｖａｔｕｓ）　ＪＣＭ　１０９６、ラクトコッカス・ムリヌス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｍｕｒｉｎｕｓ）　ＪＣＭ　１７１７、ラクトコッカス・パラケフィリ（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐａｒａｋｅｆｉｒｉ）　ＪＣＭ　８５７３、ラクトコッカス・パラプランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐａｒａｐｌａｎｔａｒｕｍ）　ＪＣＭ　１２５３３、ロイコノストック・カルノスム（Ｌｅｕｃｏｎｏｓｔｏｃ　ｃａｒｎｏｓｕｍ）　ＪＣＭ　９６９５、ストレプトコッカス・

サリバリウス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｌｉｖａｒｉｕｓ） ＪＣＭ ５７０７、エンテロコッカス・ラクティス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ ３０２００、オエノコッカス・オエニ（Ｏｅｎｏｃｏｃｃｕｓ ｏｅｎｉ） ＪＣＭ ６１２５、ワイセラ・パラメセンテロイデス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｐａｒａｍｅｓｅｎｔｅｒｏｉｄｅｓ） ＪＣＭ ９８９０、ワイセラ・ヴィリデスケンス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｖｉｒｉｄｅｓｃｅｎｓ） ＪＣＭ １１７４、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・アニマリス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ａｎｉｍａｌｉｓ） ＪＣＭ １１９０、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ １０６０２、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｂｉｆｉｄｕｍ） ＪＣＭ １２５５、ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファンティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｏｎｇｕｍ ｓｕｂｓｐ．Ｉｎｆａｎｔｉｓ） ＪＣＭ １２２２、ビフィドバクテリウム・シュードロンガム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｓｅｕｄｏｌｏｎｇｕｍ） ＪＣＭ １２０５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６３、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６２、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １５３４６、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １３６７５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １２９２９、ラクトコッカス

・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１９５５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１４５４、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１００７、及びラクトバチルス・ラムノサス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｕｓ ｒｈａｍｎｏｓｕｓ） ＣＲＬ１５０５からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ａ０］～［Ａ５］のいずれか一つに記載の組成物。

［Ａ１２］上記細菌が死菌を含む、［Ａ０］～［Ａ１１］のいずれか一つに記載の組成物。

［Ａ１３］上記細菌が、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）との結合を介して形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌である、［Ａ０］～［Ａ１２］のいずれか一つに記載の組成物。

［Ａ１４］上記ｐＤＣによる上記細菌の貪食が、ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食及びＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食を含み、上記細菌におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ１５５７７におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量の２．０倍以上である、［Ａ１３］に記載の組成物。

［Ａ１５］上記ＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量が、上記ｐＤＣのＢＤＣＡ２がリガンドに結合できない状態における、上記ｐＤＣによる上記細菌の貪食量である、［Ａ１４］に記載の組成物。

［Ａ１６］上記細菌が、上記ｐＤＣによる貪食を介して、上記ｐＤＣにおけるＩＦＮ－αの産生を促進する、［Ａ１３］～［Ａ１５］のいずれか一つに記載の組成物。

［Ａ１７］食品組成物、医薬組成物又は飼料である、［Ａ０］～［Ａ１６］

のいずれか一つに記載の組成物。

［Ａ１８］上記食品組成物、医薬組成物又は飼料における、単位包装あたりの上記細菌の菌数が１×１０^{8}個以上である、［Ａ１７］に記載の組成物。

［Ｂ０］以下の（１）～（４）からなる群から選択される少なくとも一つを満たす細菌を、対象に摂取させること又はそれを必要とする対象に投与することを含む、対象の免疫を賦活する方法：

（１）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、細菌；

（２）血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌；

（３）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、下記要件Ｘを満たす、細菌；

［要件Ｘ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである；

（４）上記細菌がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５であり、下記要件Ｙを満たす、細菌；

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有

しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｂ１］形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌を、対象に摂取させること又はそれを必要とする対象に投与することを含む、対象の免疫を賦活する方法であって、

ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、方法。

［Ｂ２］血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌を、対象に摂取させること又はそれを必要とする対象に投与することを含む、対象の免疫を賦活する方法。

［Ｂ３］上記細菌のＢＤＣＡ２との結合能がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７のＢＤＣＡ２との結合能よりも大きい、［Ｂ０］又は［Ｂ２］に記載の方法。

［Ｂ４］上記ＢＤＣＡ２との結合能が、バインディングアッセイにおいて評価した、ＢＤＣＡ２に結合した細菌の割合をもとに評価される、［Ｂ３］に記載の方法。

［Ｂ５］形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌を、対象に摂取させること又はそれを必要とする対象に投与することを含む、対象の免疫を賦活する方法であって、上記細菌が下記要件Ｘを満たす、方法：

［要件Ｘ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｂ６］細菌としてラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉ

ｓ）　ＪＣＭ　５８０５を、対象に摂取させること又はそれを必要とする対象に投与することを含む、対象の免疫を賦活する方法であって、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５が下記要件Ｙを満たす、方法：

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｂ７］上記細菌が、乳酸菌及び／又は酢酸菌である、［Ｂ０］～［Ｂ５］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｂ８］上記細菌が、ラクトコッカス属菌、ロイコノストック属菌、ストレプトコッカス属菌、エンテロコッカス属菌、テトラジェノコッカス属菌、オエノコッカス属菌、ワイセラ属菌、ビフィドバクテリウム属菌及びラクトバチルス属菌からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｂ０］～［Ｂ５］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｂ９］上記細菌が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）である、［Ｂ０］～［Ｂ５］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｂ１０］上記細菌が、ラクトコッカス・プランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｌａｎｔａｒｕｍ）　ＪＣＭ　１１０５６、ラクトコッカス・カルバトゥス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｃｕｒｖａｔｕｓ）　ＪＣＭ　１０９６、ラクトコッカス・ムリヌス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｍｕｒｉｎｕｓ）　ＪＣＭ　１７１７、ラクトコッカス・パラケフィリ（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐａｒａｋｅｆｉｒｉ）　ＪＣＭ　８５７３、ラクトコッカス・パラプランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐａｒａｐｌａｎｔａｒｕｍ

）　ＪＣＭ　１２５３３、ロイコノストック・カルノスム（Ｌｅｕｃｏｎｏｓｔｏｃ　ｃａｒｎｏｓｕｍ）　ＪＣＭ　９６９５、ストレプトコッカス・サリバリウス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｓａｌｉｖａｒｉｕｓ）　ＪＣＭ　５７０７、エンテロコッカス・ラクティス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　３０２００、オエノコッカス・オエニ（Ｏｅｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｏｅｎｉ）　ＪＣＭ　６１２５、ワイセラ・パラメセンテロイデス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ　ｐａｒａｍｅｓｅｎｔｅｒｏｉｄｅｓ）　ＪＣＭ　９８９０、ワイセラ・ヴィリデスケンス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ　ｖｉｒｉｄｅｓｃｅｎｓ）　ＪＣＭ　１１７４、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・アニマリス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ａｎｉｍａｌｉｓ　ｓｕｂｓｐ．ａｎｉｍａｌｉｓ）　ＪＣＭ　１１９０、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ａｎｉｍａｌｉｓ　ｓｕｂｓｐ．　ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　１０６０２、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｂｉｆｉｄｕｍ）　ＪＣＭ　１２５５、ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファンティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｌｏｎｇｕｍ　ｓｕｂｓｐ．Ｉｎｆａｎｔｉｓ）　ＪＣＭ　１２２２、ビフィドバクテリウム・シュードロンガム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｐｓｅｕｄｏｌｏｎｇｕｍ）　ＪＣＭ　１２０５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　７９６３、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　７９６２、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１５３４６、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１３６７５、ラクトコッカス・ラクティ

ス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１２９２９、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１１９５５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１１４５４、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１１００７、及びラクトバチルス・ラムノサス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｕｓ　ｒｈａｍｎｏｓｕｓ）　ＣＲＬ１５０５からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｂ０］～［Ｂ５］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｂ１１］上記細菌が死菌を含む、［Ｂ０］～［Ｂ１０］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｂ１２］上記細菌が、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）との結合を介して形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌である、［Ｂ０］～［Ｂ１１］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｂ１３］上記ｐＤＣによる上記細菌の貪食が、ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食及びＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食を含み、上記細菌におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量の２．０倍以上である、［Ｂ１２］に記載の方法。

［Ｂ１４］上記ＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量が、上記ｐＤＣのＢＤＣＡ２がリガンドに結合できない状態における、上記ｐＤＣによる上記細菌の貪食量である、［Ｂ１３］に記載の方法。

［Ｂ１５］上記細菌が、上記ｐＤＣによる貪食を介して、上記ｐＤＣにおけるＩＦＮ－αの産生を促進する、［Ｂ１２］～［Ｂ１４］のいずれか一つに

記載の方法。

［Ｂ１６］上記細菌が、食品組成物、医薬組成物又は飼料に含有される、［Ｂ０］～［Ｂ１５］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｂ１７］上記食品組成物、医薬組成物又は飼料における、単位包装あたりの上記細菌の菌数が１×１０^{8}個以上である、［Ｂ１６］に記載の方法。

［Ｃ０］以下の（１）～（４）からなる群から選択される少なくとも一つを満たす細菌を含有する組成物を、対象に摂取させること又はそれを必要とする対象に投与することを含む、対象の免疫を賦活する方法：

（１）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、細菌；

（２）血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌；

（３）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、下記要件Ｘを満たす、細菌；

［要件Ｘ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである；

（４）上記細菌がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５であり、下記要件Ｙを満たす、細菌；

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティ

ス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｃ１］形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌を含有する組成物を、対象に摂取させること又はそれを必要とする対象に投与することを含む、対象の免疫を賦活する方法であって、

ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、方法。

［Ｃ２］血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌を含有する組成物を、対象に摂取させること又はそれを必要とする対象に投与することを含む、対象の免疫を賦活する方法。

［Ｃ３］上記細菌のＢＤＣＡ２との結合能がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７のＢＤＣＡ２との結合能よりも大きい、［Ｃ０］又は［Ｃ２］に記載の方法。

［Ｃ４］上記ＢＤＣＡ２との結合能が、バインディングアッセイにおいて評価した、ＢＤＣＡ２に結合した細菌の割合をもとに評価される、［Ｃ３］に記載の方法。

［Ｃ５］形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌を含有する組成物を、対象に摂取させること又はそれを必要とする対象に投与することを含む、対象の免疫を賦活する方法であって、上記細菌が下記要件Ｘを満たす、方法：

［要件Ｘ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない

培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｃ６］細菌としてラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５を含有する組成物を、対象に摂取させること又はそれを必要とする対象に投与することを含む、対象の免疫を賦活する方法であって、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５が下記要件Ｙを満たす、方法：

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｃ７］上記細菌が、乳酸菌及び／又は酢酸菌である、［Ｃ０］～［Ｃ５］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｃ８］上記細菌が、ラクトコッカス属菌、ロイコノストック属菌、ストレプトコッカス属菌、エンテロコッカス属菌、テトラジェノコッカス属菌、オエノコッカス属菌、ワイセラ属菌、ビフィドバクテリウム属菌及びラクトバチルス属菌からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｃ０］～［Ｃ５］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｃ９］上記細菌が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）である、［Ｃ０］～［Ｃ５］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｃ１０］上記細菌が、ラクトコッカス・プランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｌａｎｔａｒｕｍ）　ＪＣＭ　１１０５６、ラクトコッカス・カルバトゥス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｃｕｒｖａｔｕｓ）　ＪＣＭ　１０９６、ラクトコッカス・ムリヌス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｍｕｒｉｎｕ

ｓ） ＪＣＭ １７１７、ラクトコッカス・パラケフィリ（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐａｒａｋｅｆｉｒｉ） ＪＣＭ ８５７３、ラクトコッカス・パラプランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐａｒａｐｌａｎｔａｒｕｍ） ＪＣＭ １２５３３、ロイコノストック・カルノスム（Ｌｅｕｃｏｎｏｓｔｏｃ ｃａｒｎｏｓｕｍ） ＪＣＭ ９６９５、ストレプトコッカス・サリバリウス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｌｉｖａｒｉｕｓ） ＪＣＭ ５７０７、エンテロコッカス・ラクティス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ ３０２００、オエノコッカス・オエニ（Ｏｅｎｏｃｏｃｃｕｓ ｏｅｎｉ） ＪＣＭ ６１２５、ワイセラ・パラメセンテロイデス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｐａｒａｍｅｓｅｎｔｅｒｏｉｄｅｓ） ＪＣＭ ９８９０、ワイセラ・ヴィリデスケンス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｖｉｒｉｄｅｓｃｅｎｓ） ＪＣＭ １１７４、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・アニマリス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ａｎｉｍａｌｉｓ） ＪＣＭ １１９０、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ １０６０２、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｂｉｆｉｄｕｍ） ＪＣＭ １２５５、ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファンティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｏｎｇｕｍ ｓｕｂｓｐ．Ｉｎｆａｎｔｉｓ） ＪＣＭ １２２２、ビフィドバクテリウム・シュードロンガム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｓｅｕｄｏｌｏｎｇｕｍ） ＪＣＭ １２０５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６３、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６２、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａ

ｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １５３４６、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １３６７５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １２９２９、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１９５５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１４５４、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１００７、及びラクトバチルス・ラムノサス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｕｓ ｒｈａｍｎｏｓｕｓ） ＣＲＬ１５０５からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｃ０］～［Ｃ５］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｃ１１］上記細菌が死菌を含む、［Ｃ０］～［Ｃ１０］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｃ１２］上記細菌が、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）との結合を介して形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌である、［Ｃ０］～［Ｃ１１］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｃ１３］上記ｐＤＣによる上記細菌の貪食が、ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食及びＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食を含み、上記細菌におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ１５５７７におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量の２．０倍以上である、［Ｃ１２］に記載の方法。

［Ｃ１４］上記ＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量が、上記ｐＤＣのＢＤＣＡ２がリガンドに結合できない状態における、上記ｐＤＣによる上記細菌

の貪食量である、［Ｃ１３］に記載の方法。

［Ｃ１５］上記細菌が、上記ｐＤＣによる貪食を介して、上記ｐＤＣにおけるＩＦＮ－αの産生を促進する、［Ｃ１２］～［Ｃ１４］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｃ１６］上記組成物が、食品組成物、医薬組成物又は飼料である、［Ｃ０］～［Ｃ１５］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｃ１７］上記食品組成物、医薬組成物又は飼料における、単位包装あたりの上記細菌の菌数が1×10^{8}個以上である、［Ｃ１６］に記載の方法。

［Ｄ０］免疫の賦活における使用のための、以下の（１）～（４）からなる群から選択される少なくとも一つを満たす細菌：

（１）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、細菌；

（２）血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌；

（３）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、下記要件Ｘを満たす、細菌；

［要件Ｘ］終濃度2.0×10^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである；

（４）上記細菌がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５であり、下記要件Ｙを満たす、細菌；

［要件Ｙ］終濃度2.0×10^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティ

ス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｄ１］免疫の賦活における使用のための、形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、

ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、使用のための細菌。

［Ｄ２］免疫の賦活における使用のための、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌であって、使用のための細菌。

［Ｄ３］上記細菌のＢＤＣＡ２との結合能がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７のＢＤＣＡ２との結合能よりも大きい、［Ｄ０］又は［Ｄ２］に記載の、使用のための細菌。

［Ｄ４］上記ＢＤＣＡ２との結合能が、バインディングアッセイにおいて評価した、ＢＤＣＡ２に結合した細菌の割合をもとに評価される、［Ｄ３］に記載の、使用のための細菌。

［Ｄ５］免疫の賦活における使用のための、形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、上記細菌が下記要件Ｘを満たす、使用のための細菌：

［要件Ｘ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｄ６］免疫の賦活における使用のための、細菌であるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５であって、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５が下記要件Ｙを満たす、使用のためのラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５：

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｄ７］上記細菌が、乳酸菌及び／又は酢酸菌である、［Ｄ０］～［Ｄ５］のいずれか一つに記載の、使用のための細菌。

［Ｄ８］上記細菌が、ラクトコッカス属菌、ロイコノストック属菌、ストレプトコッカス属菌、エンテロコッカス属菌、テトラジェノコッカス属菌、オエノコッカス属菌、ワイセラ属菌、ビフィドバクテリウム属菌及びラクトバチルス属菌からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｄ０］～［Ｄ５］のいずれか一つに記載の、使用のための細菌。

［Ｄ９］上記細菌が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）である、［Ｄ０］～［Ｄ５］のいずれか一つに記載の、使用のための細菌。

［Ｄ１０］上記細菌が、ラクトコッカス・プランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｌａｎｔａｒｕｍ）　ＪＣＭ　１１０５６、ラクトコッカス・カルバトゥス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｃｕｒｖａｔｕｓ）　ＪＣＭ　１０９６、ラクトコッカス・ムリヌス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｍｕｒｉｎｕ

s） ＪＣＭ １７１７、ラクトコッカス・パラケフィリ（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐａｒａｋｅｆｉｒｉ） ＪＣＭ ８５７３、ラクトコッカス・パラプランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐａｒａｐｌａｎｔａｒｕｍ） ＪＣＭ １２５３３、ロイコノストック・カルノスム（Ｌｅｕｃｏｎｏｓｔｏｃ ｃａｒｎｏｓｕｍ） ＪＣＭ ９６９５、ストレプトコッカス・サリバリウス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｌｉｖａｒｉｕｓ） ＪＣＭ ５７０７、エンテロコッカス・ラクティス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ ３０２００、オエノコッカス・オエニ（Ｏｅｎｏｃｏｃｃｕｓ ｏｅｎｉ） ＪＣＭ ６１２５、ワイセラ・パラメセンテロイデス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｐａｒａｍｅｓｅｎｔｅｒｏｉｄｅｓ） ＪＣＭ ９８９０、ワイセラ・ヴィリデスケンス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｖｉｒｉｄｅｓｃｅｎｓ） ＪＣＭ １１７４、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・アニマリス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ａｎｉｍａｌｉｓ） ＪＣＭ １１９０、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ １０６０２、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｂｉｆｉｄｕｍ） ＪＣＭ １２５５、ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファンティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｏｎｇｕｍ ｓｕｂｓｐ．Ｉｎｆａｎｔｉｓ） ＪＣＭ １２２２、ビフィドバクテリウム・シュードロンガム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｓｅｕｄｏｌｏｎｇｕｍ） ＪＣＭ １２０５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６３、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６２、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａ

ｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１５３４６、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１３６７５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１２９２９、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１１９５５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１１４５４、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１１００７、及びラクトバチルス・ラムノサス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｕｓ　ｒｈａｍｎｏｓｕｓ）　ＣＲＬ１５０５からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｄ０］～［Ｄ５］のいずれか一つに記載の、使用のための細菌。

［Ｄ１１］上記細菌が死菌を含む、［Ｄ０］～［Ｄ１０］のいずれか一つに記載の、使用のための細菌。

［Ｄ１２］上記細菌が、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）との結合を介して形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌である、［Ｄ０］～［Ｄ１１］のいずれか一つに記載の、使用のための細菌。

［Ｄ１３］上記ｐＤＣによる上記細菌の貪食が、ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食及びＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食を含み、上記細菌におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量の２．０倍以上である、［Ｄ１２］に記載の、使用のための細菌。

［Ｄ１４］上記ＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量が、上記ｐＤＣのＢＤ

ＣＡ２がリガンドに結合できない状態における、上記ｐＤＣによる上記細菌の貪食量である、［Ｄ１３］に記載の、使用のための細菌。

［Ｄ１５］上記細菌が、上記ｐＤＣによる貪食を介して、上記ｐＤＣにおけるＩＦＮ－αの産生を促進する、［Ｄ１２］～［Ｄ１４］のいずれか一つに記載の、使用のための細菌。

［Ｄ１６］上記細菌が、食品組成物、医薬組成物又は飼料に含有される、［Ｄ０］～［Ｄ１５］のいずれか一つに記載の、使用のための細菌。

［Ｄ１７］上記食品組成物、医薬組成物又は飼料における、単位包装あたりの上記細菌の菌数が1×10^{8}個以上である、［Ｄ１６］に記載の、使用のための細菌。

［Ｅ０］免疫の賦活における使用のための、以下の（１）～（４）からなる群から選択される少なくとも一つを満たす細菌を含有する組成物：

（１）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、細菌；

（２）血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌；

（３）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、下記要件Ｘを満たす、細菌；

［要件Ｘ］終濃度2.0×10^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである；

（４）上記細菌がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５であり、下記要件Ｙを満たす、細菌；

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｅ１］免疫の賦活における使用のための、形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌を含有する組成物であって、

ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、使用のための組成物。

［Ｅ２］免疫の賦活における使用のための、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌を含有する組成物であって、使用のための組成物。

［Ｅ３］上記細菌のＢＤＣＡ２との結合能がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７のＢＤＣＡ２との結合能よりも大きい、［Ｅ０］又は［Ｅ２］に記載の、使用のための組成物。

［Ｅ４］上記ＢＤＣＡ２との結合能が、バインディングアッセイにおいて評価した、ＢＤＣＡ２に結合した細菌の割合をもとに評価される、［Ｅ３］に記載の、使用のための組成物。

［Ｅ５］免疫の賦活における使用のための、形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌を含有する組成物であって、上記細菌が下記要件Ｘを満たす、使用のため組成物：

［要件Ｘ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの

数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｅ６］免疫の賦活における使用のための、細菌としてラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５を含有する組成物であって、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５が下記要件Ｙを満たす、使用のための組成物：

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｅ７］上記細菌が、乳酸菌及び／又は酢酸菌である、［Ｅ０］～［Ｅ５］のいずれか一つに記載の、使用のための組成物。

［Ｅ８］上記細菌が、ラクトコッカス属菌、ロイコノストック属菌、ストレプトコッカス属菌、エンテロコッカス属菌、テトラジェノコッカス属菌、オエノコッカス属菌、ワイセラ属菌、ビフィドバクテリウム属菌及びラクトバチルス属菌からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｅ０］～［Ｅ５］のいずれか一つに記載の、使用のための組成物。

［Ｅ９］上記細菌が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）である、［Ｅ０］～［Ｅ５］のいずれか一つに記載の、使用のための組成物。

［Ｅ１０］上記細菌が、ラクトコッカス・プランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｌａｎｔａｒｕｍ）　ＪＣＭ　１１０５６、ラクトコッカス・カルバトゥス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｃｕｒｖａｔｕｓ）　ＪＣＭ　１０

９６、ラクトコッカス・ムリヌス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｍｕｒｉｎｕｓ） ＪＣＭ １７１７、ラクトコッカス・パラケフィリ（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐａｒａｋｅｆｉｒｉ） ＪＣＭ ８５７３、ラクトコッカス・パラプランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐａｒａｐｌａｎｔａｒｕｍ） ＪＣＭ １２５３３、ロイコノストック・カルノスム（Ｌｅｕｃｏｎｏｓｔｏｃ ｃａｒｎｏｓｕｍ） ＪＣＭ ９６９５、ストレプトコッカス・サリバリウス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｌｉｖａｒｉｕｓ） ＪＣＭ ５７０７、エンテロコッカス・ラクティス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ ３０２００、オエノコッカス・オエニ（Ｏｅｎｏｃｏｃｃｕｓ ｏｅｎｉ） ＪＣＭ ６１２５、ワイセラ・パラメセンテロイデス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｐａｒａｍｅｓｅｎｔｅｒｏｉｄｅｓ） ＪＣＭ ９８９０、ワイセラ・ヴィリデスケンス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｖｉｒｉｄｅｓｃｅｎｓ） ＪＣＭ １１７４、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・アニマリス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ａｎｉｍａｌｉｓ） ＪＣＭ １１９０、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ １０６０２、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｂｉｆｉｄｕｍ） ＪＣＭ １２５５、ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファンティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｏｎｇｕｍ ｓｕｂｓｐ．Ｉｎｆａｎｔｉｓ） ＪＣＭ １２２２、ビフィドバクテリウム・シュードロンガム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｓｅｕｄｏｌｏｎｇｕｍ） ＪＣＭ １２０５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６３、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６２、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ

・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１５３４６、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１３６７５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１２９２９、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１１９５５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１１４５４、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１１００７、及びラクトバチルス・ラムノサス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ　ｒｈａｍｎｏｓｕｓ）　ＣＲＬ１５０５からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｅ０］～［Ｅ５］のいずれか一つに記載の、使用のための組成物。

［Ｅ１１］上記細菌が死菌を含む、［Ｅ０］～［Ｅ１０］のいずれか一つに記載の、使用のための組成物。

［Ｅ１２］上記細菌が、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）との結合を介して形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌である、［Ｅ０］～［Ｅ１１］のいずれか一つに記載の、使用のための組成物。

［Ｅ１３］上記ｐＤＣによる上記細菌の貪食が、ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食及びＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食を含み、上記細菌におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量の２．０倍以上である、［Ｅ１２］に記載の、使用のための組成物。

［Ｅ１４］上記ＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量が、上記ｐＤＣのＢＤＣＡ２がリガンドに結合できない状態における、上記ｐＤＣによる上記細菌の貪食量である、［Ｅ１３］に記載の、使用のための組成物。

［Ｅ１５］上記細菌が、上記ｐＤＣによる貪食を介して、上記ｐＤＣにおけるＩＦＮ－αの産生を促進する、［Ｅ１２］～［Ｅ１４］のいずれか一つに記載の、使用のための組成物。

［Ｅ１６］食品組成物、医薬組成物又は飼料である、［Ｅ０］～［Ｅ１５］のいずれか一つに記載の、使用のための組成物。

［Ｅ１７］上記食品組成物、医薬組成物又は飼料における、単位包装あたりの上記細菌の菌数が1×10^{8}個以上である、［Ｅ１６］に記載の、使用のための組成物。

［Ｆ０］免疫の賦活における、以下の（１）～（４）からなる群から選択される少なくとも一つを満たす細菌の使用：

（１）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、細菌；

（２）血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌；

（３）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、下記要件Ｘを満たす、細菌；

［要件Ｘ］終濃度2.0×10^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである；

（４）上記細菌がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ

）　ＪＣＭ　５８０５であり、下記要件Ｙを満たす、細菌；

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｆ１］免疫の賦活における、形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌の使用であって、

ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、使用。

［Ｆ２］免疫の賦活における、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌の使用であって、使用。

［Ｆ３］上記細菌のＢＤＣＡ２との結合能がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７のＢＤＣＡ２との結合能よりも大きい、［Ｆ０］又は［Ｆ２］に記載の使用。

［Ｆ４］上記ＢＤＣＡ２との結合能が、バインディングアッセイにおいて評価した、ＢＤＣＡ２に結合した細菌の割合をもとに評価される、［Ｆ３］に記載の使用。

［Ｆ５］免疫の賦活における、形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌の使用であって、上記細菌が下記要件Ｘを満たす、使用：

［要件Ｘ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの

数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｆ６］免疫の賦活における、細菌であるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５の使用であって、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５が下記要件Ｙを満たす、使用：

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｆ７］上記細菌が、乳酸菌及び／又は酢酸菌である、［Ｆ０］～［Ｆ５］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｆ８］上記細菌が、ラクトコッカス属菌、ロイコノストック属菌、ストレプトコッカス属菌、エンテロコッカス属菌、テトラジェノコッカス属菌、オエノコッカス属菌、ワイセラ属菌、ビフィドバクテリウム属菌及びラクトバチルス属菌からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｆ０］～［Ｆ５］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｆ９］上記細菌が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）である、［Ｆ０］～［Ｆ５］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｆ１０］上記細菌が、ラクトコッカス・プランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｌａｎｔａｒｕｍ）　ＪＣＭ　１１０５６、ラクトコッカス・カルバトゥス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｃｕｒｖａｔｕｓ）　ＪＣＭ　１０９６、ラクトコッカス・ムリヌス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｍｕｒｉｎｕ

s） ＪＣＭ １７１７、ラクトコッカス・パラケフィリ（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐａｒａｋｅｆｉｒｉ） ＪＣＭ ８５７３、ラクトコッカス・パラプランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐａｒａｐｌａｎｔａｒｕｍ） ＪＣＭ １２５３３、ロイコノストック・カルノスム（Ｌｅｕｃｏｎｏｓｔｏｃ ｃａｒｎｏｓｕｍ） ＪＣＭ ９６９５、ストレプトコッカス・サリバリウス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｌｉｖａｒｉｕｓ） ＪＣＭ ５７０７、エンテロコッカス・ラクティス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ ３０２００、オエノコッカス・オエニ（Ｏｅｎｏｃｏｃｃｕｓ ｏｅｎｉ） ＪＣＭ ６１２５、ワイセラ・パラメセンテロイデス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｐａｒａｍｅｓｅｎｔｅｒｏｉｄｅｓ） ＪＣＭ ９８９０、ワイセラ・ヴィリデスケンス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｖｉｒｉｄｅｓｃｅｎｓ） ＪＣＭ １１７４、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・アニマリス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ａｎｉｍａｌｉｓ） ＪＣＭ １１９０、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ １０６０２、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｂｉｆｉｄｕｍ） ＪＣＭ １２５５、ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファンティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｏｎｇｕｍ ｓｕｂｓｐ．Ｉｎｆａｎｔｉｓ） ＪＣＭ １２２２、ビフィドバクテリウム・シュードロンガム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｓｅｕｄｏｌｏｎｇｕｍ） ＪＣＭ １２０５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６３、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６２、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａ

ｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１５３４６、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１３６７５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１２９２９、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１１９５５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１１４５４、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１１００７、及びラクトバチルス・ラムノサス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｕｓ　ｒｈａｍｎｏｓｕｓ）　ＣＲＬ１５０５からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｆ０］～［Ｆ５］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｆ１１］上記細菌が死菌を含む、［Ｆ０］～［Ｆ１０］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｆ１２］上記細菌が、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）との結合を介して形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌である、［Ｆ０］～［Ｆ１１］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｆ１３］上記ｐＤＣによる上記細菌の貪食が、ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食及びＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食を含み、上記細菌におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量の２．０倍以上である、［Ｆ１２］に記載の使用。

［Ｆ１４］上記ＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量が、上記ｐＤＣのＢＤＣＡ２がリガンドに結合できない状態における、上記ｐＤＣによる上記細菌

の貪食量である、［Ｆ１３］に記載の使用。

［Ｆ１５］上記細菌が、上記ｐＤＣによる貪食を介して、上記ｐＤＣにおけるＩＦＮ－αの産生を促進する、［Ｆ１２］～［Ｆ１４］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｆ１６］上記細菌が、食品組成物、医薬組成物又は飼料に含有される、［Ｆ０］～［Ｆ１５］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｆ１７］上記食品組成物、医薬組成物又は飼料における、単位包装あたりの上記細菌の菌数が1×10^{8}個以上である、［Ｆ１６］に記載の使用。

［Ｆ１８］非治療的な使用である、［Ｆ０］～［Ｆ１７］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｇ０］免疫の賦活における、以下の（１）～（４）からなる群から選択される少なくとも一つを満たす細菌を含有する組成物の使用：

（１）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、細菌；

（２）血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌；

（３）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、下記要件Ｘを満たす、細菌；

［要件Ｘ］終濃度2.0×10^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである；

（４）上記細菌がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５であり、下記要件Ｙを満たす、細菌；

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｇ１］免疫の賦活における、形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌を含有する組成物の使用であって、

ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、使用。

［Ｇ２］免疫の賦活における、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌を含有する組成物の使用であって、使用。

［Ｇ３］上記細菌のＢＤＣＡ２との結合能がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７のＢＤＣＡ２との結合能よりも大きい、［Ｇ０］又は［Ｇ２］に記載の使用。

［Ｇ４］上記ＢＤＣＡ２との結合能が、バインディングアッセイにおいて評価した、ＢＤＣＡ２に結合した細菌の割合をもとに評価される、［Ｇ３］に記載の使用。

［Ｇ５］免疫の賦活における、形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌を含有する組成物の使用であって、上記細菌が下記要件Ｘを満たす、使用：

［要件Ｘ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの

数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｇ６］免疫の賦活における、細菌であるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５を含有する組成物の使用であって、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５が下記要件Ｙを満たす、使用：

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｇ７］上記細菌が、乳酸菌及び／又は酢酸菌である、［Ｇ０］～［Ｇ５］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｇ８］上記細菌が、ラクトコッカス属菌、ロイコノストック属菌、ストレプトコッカス属菌、エンテロコッカス属菌、テトラジェノコッカス属菌、オエノコッカス属菌、ワイセラ属菌、ビフィドバクテリウム属菌及びラクトバチルス属菌からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｇ０］～［Ｇ５］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｇ９］上記細菌が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）である、［Ｇ０］～［Ｇ５］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｇ１０］上記細菌が、ラクトコッカス・プランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｌａｎｔａｒｕｍ）　ＪＣＭ　１１０５６、ラクトコッカス・カルバトゥス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｃｕｒｖａｔｕｓ）　ＪＣＭ　１０９６、ラクトコッカス・ムリヌス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｍｕｒｉｎｕ

ｓ） ＪＣＭ １７１７、ラクトコッカス・パラケフィリ（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐａｒａｋｅｆｉｒｉ） ＪＣＭ ８５７３、ラクトコッカス・パラプランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐａｒａｐｌａｎｔａｒｕｍ） ＪＣＭ １２５３３、ロイコノストック・カルノスム（Ｌｅｕｃｏｎｏｓｔｏｃ ｃａｒｎｏｓｕｍ） ＪＣＭ ９６９５、ストレプトコッカス・サリバリウス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｌｉｖａｒｉｕｓ） ＪＣＭ ５７０７、エンテロコッカス・ラクティス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ ３０２００、オエノコッカス・オエニ（Ｏｅｎｏｃｏｃｃｕｓ ｏｅｎｉ） ＪＣＭ ６１２５、ワイセラ・パラメセンテロイデス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｐａｒａｍｅｓｅｎｔｅｒｏｉｄｅｓ） ＪＣＭ ９８９０、ワイセラ・ヴィリデスケンス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｖｉｒｉｄｅｓｃｅｎｓ） ＪＣＭ １１７４、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・アニマリス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ａｎｉｍａｌｉｓ） ＪＣＭ １１９０、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ １０６０２、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｂｉｆｉｄｕｍ） ＪＣＭ １２５５、ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファンティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｏｎｇｕｍ ｓｕｂｓｐ．Ｉｎｆａｎｔｉｓ） ＪＣＭ １２２２、ビフィドバクテリウム・シュードロンガム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｓｅｕｄｏｌｏｎｇｕｍ） ＪＣＭ １２０５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６３、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６２、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａ

ｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １５３４６、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １３６７５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １２９２９、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１９５５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１４５４、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１００７、及びラクトバチルス・ラムノサス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｕｓ ｒｈａｍｎｏｓｕｓ） ＣＲＬ１５０５からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｇ０］～［Ｇ５］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｇ１１］上記細菌が死菌を含む、［Ｇ０］～［Ｇ１０］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｇ１２］上記細菌が、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）との結合を介して形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌である、［Ｇ０］～［Ｇ１１］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｇ１３］上記ｐＤＣによる上記細菌の貪食が、ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食及びＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食を含み、上記細菌におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ１５５７７におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量の２．０倍以上である、［Ｇ１２］に記載の使用。

［Ｇ１４］上記ＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量が、上記ｐＤＣのＢＤＣＡ２がリガンドに結合できない状態における、上記ｐＤＣによる上記細菌

の貪食量である、［Ｇ１３］に記載の使用。

［Ｇ１５］上記細菌が、上記ｐＤＣによる貪食を介して、上記ｐＤＣにおけるＩＦＮ－αの産生を促進する、［Ｇ１２］～［Ｇ１４］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｇ１６］上記組成物が、食品組成物、医薬組成物又は飼料である、［Ｇ０］～［Ｇ１５］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｇ１７］上記食品組成物、医薬組成物又は飼料における、単位包装あたりの上記細菌の菌数が1×10^{8}個以上である、［Ｇ１６］に記載の使用。

［Ｇ１８］非治療的な使用である、［Ｇ０］～［Ｇ１７］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｈ０］免疫賦活用組成物の製造における、以下の（１）～（４）からなる群から選択される少なくとも一つを満たす細菌の使用：

（１）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、細菌；

（２）血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌；

（３）形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であって、下記要件Ｘを満たす、細菌；

［要件Ｘ］終濃度2.0×10^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである；

（４）上記細菌がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５であり、下記要件Ｙを満たす、細菌；

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｈ１］免疫賦活用組成物の製造における、形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌の使用であって、

ｐＤＣによる上記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、使用。

［Ｈ２］免疫賦活用組成物の製造における、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌の使用であって、使用。

［Ｈ３］上記細菌のＢＤＣＡ２との結合能がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７のＢＤＣＡ２との結合能よりも大きい、［Ｈ０］又は［Ｈ２］に記載の使用。

［Ｈ４］上記ＢＤＣＡ２との結合能が、バインディングアッセイにおいて評価した、ＢＤＣＡ２に結合した細菌の割合をもとに評価される、［Ｈ３］に記載の使用。

［Ｈ５］免疫賦活用組成物の製造における、形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌の使用であって、上記細菌が下記要件Ｘを満たす、使用：

［要件Ｘ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの

数の割合が、２．５％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｈ６］免疫賦活用組成物の製造における、細菌であるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５の使用であって、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５が下記要件Ｙを満たす、使用：

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

［Ｈ７］上記細菌が、乳酸菌及び／又は酢酸菌である、［Ｈ０］～［Ｈ５］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｈ８］上記細菌が、ラクトコッカス属菌、ロイコノストック属菌、ストレプトコッカス属菌、エンテロコッカス属菌、テトラジェノコッカス属菌、オエノコッカス属菌、ワイセラ属菌、ビフィドバクテリウム属菌及びラクトバチルス属菌からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｈ０］～［Ｈ５］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｈ９］上記細菌が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）である、［Ｈ０］～［Ｈ５］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｈ１０］上記細菌が、ラクトコッカス・プランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｌａｎｔａｒｕｍ）　ＪＣＭ　１１０５６、ラクトコッカス・カルバトゥス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｃｕｒｖａｔｕｓ）　ＪＣＭ　１０９６、ラクトコッカス・ムリヌス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｍｕｒｉｎｕ

s） ＪＣＭ １７１７、ラクトコッカス・パラケフィリ（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐａｒａｋｅｆｉｒｉ） ＪＣＭ ８５７３、ラクトコッカス・パラプランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐａｒａｐｌａｎｔａｒｕｍ） ＪＣＭ １２５３３、ロイコノストック・カルノスム（Ｌｅｕｃｏｎｏｓｔｏｃ ｃａｒｎｏｓｕｍ） ＪＣＭ ９６９５、ストレプトコッカス・サリバリウス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｌｉｖａｒｉｕｓ） ＪＣＭ ５７０７、エンテロコッカス・ラクティス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ ３０２００、オエノコッカス・オエニ（Ｏｅｎｏｃｏｃｃｕｓ ｏｅｎｉ） ＪＣＭ ６１２５、ワイセラ・パラメセンテロイデス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｐａｒａｍｅｓｅｎｔｅｒｏｉｄｅｓ） ＪＣＭ ９８９０、ワイセラ・ヴィリデスケンス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｖｉｒｉｄｅｓｃｅｎｓ） ＪＣＭ １１７４、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・アニマリス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ａｎｉｍａｌｉｓ） ＪＣＭ １１９０、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ １０６０２、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｂｉｆｉｄｕｍ） ＪＣＭ １２５５、ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファンティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｏｎｇｕｍ ｓｕｂｓｐ．Ｉｎｆａｎｔｉｓ） ＪＣＭ １２２２、ビフィドバクテリウム・シュードロンガム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｓｅｕｄｏｌｏｎｇｕｍ） ＪＣＭ １２０５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６３、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６２、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａ

ｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １５３４６、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １３６７５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １２９２９、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１９５５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１４５４、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１００７、及びラクトバチルス・ラムノサス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｕｓ ｒｈａｍｎｏｓｕｓ） ＣＲＬ１５０５からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｈ０］～［Ｈ５］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｈ１１］上記細菌が死菌を含む、［Ｈ０］～［Ｈ１０］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｈ１２］上記細菌が、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）との結合を介して形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌である、［Ｈ０］～［Ｈ１１］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｈ１３］上記ｐＤＣによる上記細菌の貪食が、ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食及びＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食を含み、上記細菌におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ１５５７７におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量の２．０倍以上である、［Ｈ１２］に記載の使用。

［Ｈ１４］上記ＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量が、上記ｐＤＣのＢＤＣＡ２がリガンドに結合できない状態における、上記ｐＤＣによる上記細菌

の貪食量である、［Ｈ１３］に記載の使用。

［Ｈ１５］上記細菌が、上記ｐＤＣによる貪食を介して、上記ｐＤＣにおけるＩＦＮ－αの産生を促進する、［Ｈ１２］～［Ｈ１４］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｈ１６］上記組成物が、食品組成物、医薬組成物又は飼料である、［Ｈ０］～［Ｈ１５］のいずれか一つに記載の使用。

［Ｈ１７］上記食品組成物、医薬組成物又は飼料における、単位包装あたりの上記細菌の菌数が1×10^{8}個以上である、［Ｈ１６］に記載の使用。

［Ｉ１］免疫賦活能を有する細菌をスクリーニングする方法であって、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）への結合を指標に上記免疫賦活能を有する細菌をスクリーニングする工程を含む、方法。

［Ｉ２］上記スクリーニング工程が、候補細菌とＢＤＣＡ２とのバイディングアッセイによって行われる、［Ｉ１］に記載の方法。

［Ｉ３］［Ａ０］～［Ａ１８］、［Ｂ０］～［Ｂ１７］、［Ｃ０］～［Ｃ１７］、［Ｄ０］～［Ｄ１７］、［Ｅ０］～［Ｅ１７］、［Ｆ０］～［Ｆ１８］、［Ｇ０］～［Ｇ１８］及び［Ｈ０］～［Ｈ１７］のいずれか一つに係る上記細菌が選別される、［Ｉ１］又は［Ｉ２］に記載の方法。

［Ｉ４］上記細菌が、［Ｉ１］又は［Ｉ２］に記載の方法で選抜されたものである、［Ａ０］～［Ａ１８］、［Ｂ０］～［Ｂ１７］、［Ｃ０］～［Ｃ１７］、［Ｄ０］～［Ｄ１７］、［Ｅ０］～［Ｅ１７］、［Ｆ０］～［Ｆ１８］、［Ｇ０］～［Ｇ１８］及び［Ｈ０］～［Ｈ１７］のいずれか一つに記載の組成物、方法、使用のための細菌、使用のための組成物又は使用。

［Ｊ１］ＢＤＣＡ２に細菌を結合させることを特徴とする、ｐＤＣの活性化方法。

［Ｊ２］ＢＤＣＡ２に結合する細菌を、対象に摂取させること又はそれを必要とする対象に投与することを含む、ｐＤＣの活性化方法。

［Ｊ３］上記細菌が、ＢＤＣＡ２との結合を介してｐＤＣにより貪食されることを含む、［Ｊ１］又は［Ｊ２］に記載の方法。

［Ｊ４］［Ｊ１］～［Ｊ３］のいずれか一つに記載の方法に用いるための、細菌を含有する組成物。

［Ｊ５］上記細菌が乳酸菌及び／又は酢酸菌である、［Ｊ１］～［Ｊ３］のいずれか一つに記載の方法又は［Ｊ４］に記載の組成物。

［Ｊ６］上記細菌が、ラクトコッカス属菌、ロイコノストック属菌、ストレプトコッカス属菌、エンテロコッカス属菌、テトラジェノコッカス属菌、オエノコッカス属菌、ワイセラ属菌、ビフィドバクテリウム属菌及びラクトバチルス属菌からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｊ１］～［Ｊ３］のいずれか一つに記載の方法又は［Ｊ４］若しくは［Ｊ５］に記載の組成物。

［Ｊ７］上記細菌が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）である、［Ｊ１］～［Ｊ３］のいずれか一つに記載の方法又は［Ｊ４］～［Ｊ６］のいずれか一つに記載の組成物。

［Ｊ８］上記細菌が、ラクトコッカス・プランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｌａｎｔａｒｕｍ）　ＪＣＭ　１１０５６、ラクトコッカス・カルバトゥス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｃｕｒｖａｔｕｓ）　ＪＣＭ　１０９６、ラクトコッカス・ムリヌス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｍｕｒｉｎｕｓ）　ＪＣＭ　１７１７、ラクトコッカス・パラケフィリ（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐａｒａｋｅｆｉｒｉ）　ＪＣＭ　８５７３、ラクトコッカス・パラプランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐａｒａｐｌａｎｔａｒｕｍ）　ＪＣＭ　１２５３３、ロイコノストック・カルノスム（Ｌｅｕｃｏｎｏｓｔｏｃ　ｃａｒｎｏｓｕｍ）　ＪＣＭ　９６９５、ストレプトコッカス・サリバリウス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｓａｌｉｖａｒｉｕｓ）　ＪＣＭ　５７０７、エンテロコッカス・ラクティス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　３０２００、オエノコッカス・オエニ（Ｏｅｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｏｅｎｉ）　ＪＣＭ　６１２５、ワイセラ・パラメセンテロイデス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ　ｐａｒａｍｅｓｅｎｔｅｒｏｉｄｅｓ）

ＪＣＭ ９８９０、ワイセラ・ヴィリデスケンス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｖｉｒｉｄｅｓｃｅｎｓ） ＪＣＭ １１７４、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・アニマリス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ａｎｉｍａｌｉｓ） ＪＣＭ １１９０、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ １０６０２、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｂｉｆｉｄｕｍ） ＪＣＭ １２５５、ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファンティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｏｎｇｕｍ ｓｕｂｓｐ．ｌｎｆａｎｔｉｓ） ＪＣＭ １２２２、ビフィドバクテリウム・シュードロンガム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｓｅｕｄｏｌｏｎｇｕｍ） ＪＣＭ １２０５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６３、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６２、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １５３４６、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １３６７５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １２９２９、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１９５５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１４５４、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃ

ｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１１００７、及びラクトバチルス・ラムノサス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ　ｒｈａｍｎｏｓｕｓ）　ＣＲＬ１５０５からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｊ１］～［Ｊ３］のいずれか一つに記載の方法又は［Ｊ４］～［Ｊ７］のいずれか一つに記載の組成物。

［Ｊ９］上記細菌が死菌を含む、［Ｊ１］～［Ｊ３］のいずれか一つに記載の方法又は［Ｊ４］～［Ｊ８］のいずれか一つに記載の組成物。

［Ｋ１］グルコースが最終濃度０．１～１０質量％で添加されたＭ１７培地で細菌を培養する工程を含む、細菌の免疫賦活能及び／又は形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）による被貪食能を高める方法。

［Ｋ２］上記細菌が乳酸菌及び／又は酢酸菌である、［Ｋ１］に記載の方法。

［Ｋ３］上記細菌が、ラクトコッカス属菌、ロイコノストック属菌、ストレプトコッカス属菌、エンテロコッカス属菌、テトラジェノコッカス属菌、オエノコッカス属菌、ワイセラ属菌、ビフィドバクテリウム属菌及びラクトバチルス属菌からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｋ１］又は［Ｋ２］に記載の方法。

［Ｋ４］上記細菌が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）である、［Ｋ１］～［Ｋ３］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｋ５］上記細菌が、ラクトコッカス・プランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｌａｎｔａｒｕｍ）　ＪＣＭ　１１０５６、ラクトコッカス・カルバトゥス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｃｕｒｖａｔｕｓ）　ＪＣＭ　１０９６、ラクトコッカス・ムリヌス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｍｕｒｉｎｕｓ）　ＪＣＭ　１７１７、ラクトコッカス・パラケフィリ（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐａｒａｋｅｆｉｒｉ）　ＪＣＭ　８５７３、ラクトコッカス・パラプランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐａｒａｐｌａｎｔａｒｕｍ）　ＪＣＭ　１２５３３、ロイコノストック・カルノスム（Ｌｅｕｃｏｎｏｓ

ｔｏｃ ｃａｒｎｏｓｕｍ） ＪＣＭ ９６９５、ストレプトコッカス・サリバリウス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｌｉｖａｒｉｕｓ） ＪＣＭ ５７０７、エンテロコッカス・ラクティス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ ３０２００、オエノコッカス・オエニ（Ｏｅｎｏｃｏｃｃｕｓ ｏｅｎｉ） ＪＣＭ ６１２５、ワイセラ・パラメセンテロイデス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｐａｒａｍｅｓｅｎｔｅｒｏｉｄｅｓ） ＪＣＭ ９８９０、ワイセラ・ヴィリデスケンス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｖｉｒｉｄｅｓｃｅｎｓ） ＪＣＭ １１７４、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・アニマリス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ａｎｉｍａｌｉｓ） ＪＣＭ １１９０、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ １０６０２、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｂｉｆｉｄｕｍ） ＪＣＭ １２５５、ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファンティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｏｎｇｕｍ ｓｕｂｓｐ．Ｉｎｆａｎｔｉｓ） ＪＣＭ １２２２、ビフィドバクテリウム・シュードロンガム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｓｅｕｄｏｌｏｎｇｕｍ） ＪＣＭ １２０５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６３、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６２、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １５３４６、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １３６７５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ

．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １２９２９、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１９５５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１４５４、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１００７、及びラクトバチルス・ラムノサス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ ｒｈａｍｎｏｓｕｓ） ＣＲＬ１５０５からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、［Ｋ１］～［Ｋ４］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｋ６］上記細菌が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ ５８０５である、［Ｋ１］～［Ｋ５］のいずれか一つに記載の方法。

［Ｋ７］［Ｋ１］～［Ｋ６］のいずれか一つに記載の方法で、免疫賦活能及び／又は形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）による被貪食能が高められた、細菌。

［Ｌ１］グルコースが最終濃度０．１～１０質量％で添加されたＭ１７培地でラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ ５８０５を培養する工程を含む、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＪＣＭ ５８０５を有効成分として含有する免疫賦活用組成物の製造方法。

［Ｌ２］［Ａ０］～［Ａ１７］、［Ｃ０］～［Ｃ１７］、［Ｅ０］～［Ｅ１７］、［Ｇ０］～［Ｇ１８］及び［Ｈ０］～［Ｈ１７］のいずれか一つに記載の組成物が製造される、［Ｌ１］に記載の製造方法。

［Ｌ３］上記組成物が［Ｌ１］に記載の製造方法で製造された組成物である

、［Ａ０］～［Ａ１７］、［Ｃ０］～［Ｃ１７］、［Ｅ０］～［Ｅ１７］、［Ｇ０］～［Ｇ１８］及び［Ｈ０］～［Ｈ１７］のいずれか一つに記載の組成物、方法、使用のための組成物又は使用。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、免疫賦活用組成物を提供することができる。例えば、本発明の免疫賦活用組成物では、有効成分である細菌が、形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食されることを介して、免疫を賦活することができる。また例えば、本発明の免疫賦活用組成物では、有効成分である細菌が、形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）表面のＢＤＣＡ２に結合することを介して、免疫を賦活することができる。また例えば、本発明の免疫賦活用組成物では、有効成分である細菌が、ｐＤＣ表面のＢＤＣＡ２との結合を介して樹状細胞に貪食され、ｐＤＣを活性化することによって、免疫を賦活することができる。

[0009] 本発明によれば、免疫賦活能を有する細菌のスクリーニング方法を提供することができる。例えば、本発明のスクリーニング方法では、細菌のＢＤＣＡ２への結合を指標として、ＢＤＣＡ２に結合する細菌を、免疫賦活能を有し得る細菌として選別することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]実施例１において、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａの添加２２時間後の蛍光検出面積を示す図である。

[図2]実施例１において、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａの添加２２時間後に回収した培養上清中のＩＦＮ－α濃度の測定結果を示す図である。

[図3]実施例２において、供試した８種の乳酸菌について、乳酸菌の添加２２時間後の蛍光検出面積を示す図である。

[図4]実施例２において、供試した８種の乳酸菌について、乳酸菌の添加２２時間後に回収した培養上清中のＩＦＮ－α濃度の測定結果を示す図である。

[図5]実施例２において、供試した８種の乳酸菌について、横軸を蛍光検出面積とし、縦軸を培養上清中のＩＦＮ－α濃度とした、両者の相関を示す図で

ある。

[図6]実施例３において、ＰＬ群、ＰＬ＋Ｉｓｏｔｙｐｅ群及びＰＬ＋ＢＤＣＡ２　ａｎｔｉ群について、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａの添加２２時間後の蛍光検出面積を示す図である。

[図7]実施例３において、ＰＬ群、ＰＬ＋Ｉｓｏｔｙｐｅ群及びＰＬ＋ＢＤＣＡ２　ａｎｔｉ群について、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａの添加２２時間後に回収した培養上清中のＩＦＮ－α濃度の測定結果を示す図である。

[図8]実施例４において、Ｉｓｏｔｙｐｅ群及びＢＤＣＡ２　ａｎｔｉ群について、種々の乳酸菌の添加２２時間後の蛍光検出面積を示す図である。

[図9]実施例４において、Ｉｓｏｔｙｐｅ群及びＢＤＣＡ２　ａｎｔｉ群について、種々の乳酸菌の添加２２時間後に回収した培養上清中のＩＦＮ－α濃度の測定結果を示す図である。

[図10]種々の乳酸菌について、横軸をＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量、縦軸を培養上清中のＩＦＮ－α濃度とした、両者の相関を示す図である。

[図11]実施例５において、ＢＤＣＡ２　ｂｉｎｄｉｎｇ　ａｓｓａｙで評価した、ＢＤＣＡ２の濃度が１、５、１０、２０又は５０μｇ／ｍＬの条件における、ＢＤＣＡ２と結合したＬＣ－Ｐｌａｓｍａの割合を示す図である。

[図12]実施例７において、ＤＭＳＯ又はサイトカラシンＤ＋ＤＭＳＯを添加し、２４時間後の生細胞数をＣｅｌｌ　Ｃｏｕｎｔｉｎｇ　Ｋｉｔ－８で測定した結果を示す図である。

[図13]実施例７において、供試した６種の乳酸菌について、乳酸菌の添加２４時間後の貪食活性を表すＴｏｔａｌ　Ｉｎｔｅｇｒａｔｅ　Ｉｎｔｅｎｓｉｔｙ（ＴＩＩ）を示す図である。

[図14]実施例７において、供試した６種の乳酸菌について、乳酸菌の添加２４時間後の上清中ＩＦＮ－α濃度を示す図である。

発明を実施するための形態

[0011]　以下に本発明を実施するための形態について説明するが、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

[0012] 本発明の第一実施形態は、細菌を有効成分として含有する、免疫賦活用組成物である。一態様において、免疫賦活用組成物が有効成分として含有する細菌は、ｐＤＣによって貪食される細菌である。一態様において、免疫賦活用組成物が有効成分として含有する細菌は、ＢＤＣＡ２に結合する細菌である。

[0013] 以下では、「ｐＤＣによって貪食される細菌を有効成分として含有する、免疫賦活用組成物」及び／又は「ＢＤＣＡ２に結合する細菌を有効成分として含有する、免疫賦活用組成物」を「本実施形態の免疫賦活用組成物」と記載することがある。

[0014] 本実施形態の免疫賦活用組成物が含有する細菌（以下、「本実施形態に係る細菌」と記載することがある）は、特に人体に有用な細菌であってよい。本実施形態に係る細菌は、グラム陽性細菌又はグラム陰性細菌であってよい。例えば、本実施形態に係る細菌は乳酸菌又は酢酸菌であってよく、好ましい一態様では乳酸菌であってもよく、より好ましい一態様ではラクトコッカス属菌であってよく、さらに好ましい一態様ではラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティスであってもよい。

[0015] 乳酸菌は、代謝物として乳酸を産生する細菌である。乳酸菌としては、例えば、オエノコッカス（Oenococcus）属菌、ビフィドバクテリウム（Bifidobacterium）属菌、ワイセラ（Weissella）属菌、テトラジェノコッカス（Tetragenococcus）属菌、ラクトコッカス（Lactococcus）属菌、ロイコノストック（Leuconostoc）属菌、ペディオコッカス（Pediococcus）属菌、ストレプトコッカス（Streptococcus）属菌、エンテロコッカス（Enterococcus）属菌、ラクトバチルス（Lactobacillus）属菌、酢酸菌、及びバチルス族菌が挙げられる。一態様において、乳酸菌は、ラクトバチルス（Lactobacillus）属又はラクトコッカス（Lactococcus）属の細菌であってよい。

[0016] なお、本明細書におけるラクトバチルス属菌は、ラクトバチルス属の再分類前にラクトバチルス属に分類されていた細菌を含む。例えば、ラクトバチルス属の再分類に伴い新たにアセチラクトバチルス（Acetilactobacillus）

属、アグリラクトバチルス（Agrilactobacillus）属、アミロラクトバチルス（Amylolactobacillus）属、アピラクトバチルス（Apilactobacillus）属、ボンビラクトバチルス（Bombilactobacillus）属、コンパニラクトバチルス（Companilactobacillus）属、デラグリオア（Dellaglioa）属、フルクチラクトバチルス（Fructilactobacillus）属、フルフリラクトバチルス（Furfurilactobacillus）属、ホルザプフェリア（Holzapfelia）属、ラクチカゼイバチルス（Lacticaseibacillus）属、ラクチプランチバチルス（Lactiplantibacillus）属、ラピジラクトバチルス（Lapidilactobacillus）属、ラチラクトバチルス（Latilactobacillus）属、レンチラクトバチルス（Lentilactobacillus）属、レビラクトバチルス（Levilactobacillus）属、リジラクトバチルス（Ligilactobacillus）属、リモシラクトバチルス（Limosilactobacillus）属、リコリリラクトバチルス（Liquorilactobacillus）属、ロイゴラクトバチルス（Loigolactobacillus）属、パララクトバチルス（Paralactobacillus）属、パウチラクトバチルス（Paucilactobacillus）属、シュレイフェリラクトバチルス（Schleiferilactobacillus）属、セクンジラクトバチルス（Secundilactobacillus）属等に分類された細菌を含む。

[0017] 上記の中でも、細菌としては、オエノコッカス（Oenococcus）属菌、ビフィドバクテリウム（Bifidobacterium）属菌、レンチラクトバチルス（Lentilactobacillus）属菌、ワイセラ（Weissella）属菌、テトラジェノコッカス（Tetragenococcus）属菌、ラクトコッカス（Lactococcus）属菌、ロイコノストック（Leuconostoc）属菌、ペディオコッカス（Pediococcus）属菌、エンテロコッカス（Enterococcus）属菌、及び、ラクトバチルス（Lactobacillus）属菌、ラクチプランチバチルス（Lactiplantibacillus）属菌が好ましい。

[0018] オエノコッカス属菌としては、例えば、オエノコッカス・オエニ（Oenococcus oeni）等が挙げられる。オエノコッカス属菌の具体例としては、オエノコッカス・オエニ　ＪＣＭ　６１２５等が挙げられる。

[0019] ビフィドバクテリウム属菌としては、例えば、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシズ・ラクティス（Bifidobacterium animalis subsp.

lactis）及びビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファンティス（Bifidobacterium longum subsp. infantis）等が挙げられる。ビフィドバクテリウム属菌の具体例としては、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシズ・ラクティス　ＪＣＭ　１０６０２、ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファンティス　ＪＣＭ　１２２２、ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・ロンガム　ＢＢ５３６、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシズ・ラクティス　ＢＢ－１２、ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファンティス　Ｍ－６３、ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・ロンガム　Ｎ６１、ビフィドバクテリウム・ビフィダム　ＯＬＢ６３７８、ビフィドバクテリウム・ブレーベ　Ｍ－１６Ｖ、ビフィドバクテリウム・ブレーベ　ＭＣＣ１２７４、及びビフィドバクテリウム・シュードロンガム　ＪＣＭ　１２０５等が挙げられる。

[0020] ワイセラ属菌としては、例えば、ワイセラ・パラメセンテロイデス（Weissella paramesenteroides）及びワイセラ・ビリデスセンス（Weissella viridescens）等が挙げられる。ワイセラ属菌の具体例としては、ワイセラ・パラメセンテロイデス　ＪＣＭ　９８９０及びワイセラ・ビリデスセンス　ＪＣＭ　１１７４等が挙げられる。

[0021] テトラジェノコッカス属菌としては、例えば、テトラジェノコッカス・ハロフィルス（Tetragenococcus halophilus）等が挙げられる。テトラジェノコッカス属菌の具体例としては、テトラジェノコッカス・ハロフィルス　ＮＲＩＣ　００９８及びテトラジェノコッカス・ハロフィルス　Ｎｏ．１等が挙げられる。

[0022] ラクトコッカス属菌としては、例えば、ラクトコッカス・ラクティス（Lactococcus lactis）、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Lactococcus lactis subsp. lactis）、ラクトコッカス・ガルビエアエ（Lactococcus garvieae）、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・クレモリス（Lactococcus lactis subsp. cremoris）、ラクトコッ

カス・ラクティス・サブスピーシーズ・ホールドニアエ（Lactococcus lactis subsp. hordniae）及びラクトコッカス・プランタラム（Lactococcus plantarum）等が挙げられる。

[0023] ラクトコッカス属菌の具体例としては、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシズ・ラクティス ＪＣＭ ５８０５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＮＢＲＣ １２００７、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＮＲＩＣ １１５０、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＪＣＭ ２０１０１、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＪＣＭ ７６３８、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ ７９６３、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ ７９６２、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ ２９１４６、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ ２７８６１、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ １９４３５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ １５３４６、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ １３６７５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ １２９２９、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ １１９５５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ １１４５４、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ １１００７、ラクトコッカス・ガルビエアエ ＮＢＲＣ １００９３４、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・クレモリス ＪＣＭ １６１６７、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・クレモリス ＮＢＲＣ １００６７６、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ホールドニアエ ＪＣＭ １１８０、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ホールドニアエ ＪＣＭ １１０４０及びラクトコッカス・プラン

タラム　ＪＣＭ　１１０５６等が挙げられる。

[0024] ロイコノストック属菌としては、例えば、ロイコノストック・カーノサム（Leuc onostoc carnosum）及びロイコノストック・ラクティス（Leuconosto c lactis）等が挙げられる。ロイコノストック属菌の具体例としては、ロイコノストック・カーノサム　ＪＣＭ　９６９５及びロイコノストック・ラクティス　ＮＢＲＣ　１２４５５等が挙げられる。

[0025] ペディオコッカス属菌としては、例えば、ペディオコッカス・アシディラクティシ（Pediococcus acidilactici）、ペディオコッカス・ペントサセウス（Pediococcus pe ntosaceus）、ペディオコッカス・セリコーラ（Pediococcus cellicola）、ペディオコッカス・クラウッセニー（Pediococcus claussenii）、ペディオコッカス・ダムノサス（Pe diococcus damnosus）、ペディオコッカス・エタノーリデュランス（Pediococcus ethano lidurans）、ペディオコッカス・イノピナタス（Pediococcus inopinatus）、ペディオコッカス・パルヴルス（Pediococcus parvulus）及びペディオコッカス・スティレッシー（Pe diococcus stilesii）等が挙げられる。ペディオコッカス属菌の具体例としては、例えば、ペディオコッカス・アシディラクティシ　ＪＣＭ　８７９７、ペディオコッカス・アシディラクティシ　Ｋ１５及びペディオコッカス・ダムノサス　ＪＣＭ　５８８６等が挙げられる。

[0026] ストレプトコッカス属菌としては、例えば、ストレプトコッカス・サーモフィラス（Streptococcus thermophilus）等が挙げられる。ペディオコッカス属菌の具体例としては、例えば、ストレプトコッカス・サーモフィラス　ＳＢＣ　８７８１等が挙げられる。

[0027] エンテロコッカス属菌としては、例えば、エンテロコッカス・アルセディニス（Enterococcus alcedinis）及びエンテロコッカス・フェカリス（Enterococcus faecalis）等が挙げられる。エンテロコッカス属菌の具体例としては、エンテロコッカス・フェカリス　ＥＣ－１２等が挙げられる。

[0028] ラクトバチルス属菌としては、例えば、ラクトバチルス・パラカゼイ（Lactobacillus paracasei）、ラクトバチルス・デルブルエッキ（Lactobacillus

delbrueckii）、ラクトバチルス・アシドフィラス（Lactobacillus acidophilus）、ラクトバチルス・カゼイ（Lactobacillus casei）、ラクトバチルス・フルクティヴォランス（Lactobacillus fructivorans）、ラクトバチルス・ヒルガルディー（Lactobacillus hilgardii）、ラクトバチルス・ラムノサス（Lactobacillus rhamnosus）、ラクトバチルス・ガセリ（Lac tobacillus gasseri）、ラクトバチルス・アシドフィルス（Lactobacillus acidophilus）、ラクトバチルス・ブルガリクス（Lactobacillus bulgaricus）、ラクトバチルス・パラケフィリ（Lactobacillus parakefiri）、ラクトバチルス・プランタラム（Lactobacillus plantarum）及びラクトバチルス・ペントーサス（Lactobacillus pentosus）が挙げられる。

[0029] ラクトバチルス属菌の具体例としては、ラクトバチルス・パラカゼイ　ＫＷ３１１０、ラクトバチルス・パラカゼイ　ＭＣＣ　１８４９、ラクトバチルス・パラカゼイ　Ｋ７１、ラクトバチルス・パラカゼイ　Ｋ－２、ラクトバチルス・ラムノサス　ＧＧ、ラクトバチルス・ラムノサス　ＣＲＬ１５０５、ラクトバチルス・ガセリ　ＳＢＴ２０５５、ラクトバチルス・ガセリ　ＯＬＬ２７１６、ラクトバチルス・ガセリ　ＰＡ－３、ラクトバチルス・アシドフィルス　Ｌ－９２、ラクトバチルス・カゼイ・サブスピーシーズ・カゼイ　３２７、ラクトバチルス（新分類ではラクチカゼイバチルス）・カゼイ・シロタ、ラクトバチルス・ブルガリクス　ＯＬＬ１０７３Ｒ－１、ラクトバチルス・パラケフィリ（新分類ではレンチラクトバチルス・パラケフィリ）　ＪＣＭ　８５７３、ラクトバチルス・プランタラム（新分類ではラクチプランチバチルス・プランタラム）　Ｌ－１３７、ラクトバチルス・ペントーサス（新分類ではラクチプランチバチルス・ペントーサス）　ＯＮＲＩＣｂ０２４０、及びラクトバチルス・ヘルベティカス　ＧＣＬ１８１５等が挙げられる。

[0030] 酢酸菌としては、特に限定されないが、例えば、グルコンアセトバクター（Gluc onacetobacter）属菌、アセトバクター（Acetobacter）属菌、グルコノバクター（Glucon obacter）属菌などが挙げられ、好ましくはグルコンア

セトバクター属菌が挙げられ、より好ましくはグルコンアセトバクター・ハンゼニイが挙げられ、さらに好ましくはグルコンアセトバクター・ハンゼニイ　ＧＫ－１が挙げられる。

[0031] バチルス属菌としては、特に限定されないが、例えば、バチルス・コアグランス（Bacillus coagulans）等が挙げられる。バチルス属菌の具体例としては、例えば、バチルス・コアグランス　ＳＡＮＫ７０２５８株等が挙げられる。

[0032] 上記の中でも、本実施形態に係る細菌は、食用としての風味の点から、ラクトバチルス属菌、ラクトコッカス属菌及びグルコンアセトバクター属菌からなる群から選択されることが好ましい。

[0033] 上記に加え、本実施形態に係る細菌は、アッカーマンシア（Akkermansia）属菌、バクテロイデス（Bacteroides）属菌、ブラウティア（Blautia）属菌、クロストリジウム（Clostridium）属菌、コリンセラ（Collinsella）属菌、エンテロコッカス（Enterococcus）属菌、フェカリバクテリウム（Faecalibacterium）属菌、フェカリカテナ（Faecalicatena）属菌、ラクリミスポラ（Lacrimispora）属菌、パエニクロストリジウム（Paeniclostridium）属菌、パラバクテロイデス（Parabacteroides）属菌又はローズブリア（Roseburia）属菌であってもよい。

[0034] アッカーマンシア（Akkermansia）属菌としては、アッカーマンシア・ムシニフィラ　ＪＣＭ　３０８９３が挙げられる。

[0035] バクテロイデス（Bacteroides）属菌としては、バクテロイデス・カッカエ　ＪＣＭ　９４９８Ｔ、バクテロイデス・フラジリス　ＪＣＭ　１１０１９Ｔ、バクテロイデス・フラジリス　ＪＣＭ　１１０１７、バクテロイデス・フラジリス　ＪＣＭ　１７５８６、バクテロイデス・フラジリス　ＪＣＭ　１７５８７、バクテロイデス・オバトゥス　ＪＣＭ　５８２４Ｔ、バクテロイデス・セタイオタオミクロン　ＡＴＣＣ　２９１４８Ｔ、バクテロイデス・セタイオタオミクロン　ＡＴＣＣ　２９７４１、バクテロイデス・セタイオタオミクロン　ＡＴＣＣ　１２２９０、バクテロイデス・ユニフォルミス

ＪＣＭ　５８２８Ｔ、バクテロイデス・ユニフォルミス　ＪＣＭ　１３２８６、バクテロイデス・ユニフォルミス　ＪＣＭ　１３２８７、及びバクテロイデス・ユニフォルミス　ＪＣＭ　１３２８８が挙げられる。

[0036] ブラウティア（Blautia）属菌としては、ブラウティア・アセティギゲンス　ＪＣＭ　３４８０３Ｔ、ブラウティア・アンモニイリティカ　ＪＣＭ　３４８０２Ｔ、ブラウティア・アルギ　ＪＣＭ　３１３９４Ｔ、ブラウティア・カエキムリス　ＪＣＭ　３４４９８Ｔ、ブラウティア・コッコイデス　ＪＣＭ　１３９５Ｔ、ブラウティア・フェキス　ＪＣＭ　１７２０５Ｔ、ブラウティア・グルセラセア　ＪＣＭ　１７０３９Ｔ、ブラウティア・ハンセニイ　ＪＣＭ　１４６５５、ブラウティア・ハンセニイ　ＪＣＭ　３５４８４、ブラウティア・ホミニス　ＪＣＭ　３２２７６Ｔ、ブラウティア・ヒドロゲノトロフィカ　ＪＣＭ　３１２６６、ブラウティア・リクオリス　ＪＣＭ　３４２２５Ｔ、ブラウティア・ルティ　ＪＣＭ　１７０４０Ｔ、ブラウティア・オベウム　ＪＣＭ　３１３４０、ブラウティア・プロダクタ　ＪＣＭ　１４７１Ｔ、ブラウティア・プセウドコッコイデス　ＪＣＭ　３５２４３Ｔ、ブラウティア・シンキイ　ＪＣＭ　１４６５７Ｔ、ブラウティア・ウェクスレラエ　ＪＣＭ　３１２６７、及びブラウティア・ウェクスレラエ　ＪＣＭ　３５４８６が挙げられる。

[0037] クロストリジウム（Clostridium）属菌としては、クロストリジウム・ブチリクム　ＪＣＭ　ＮＴ、クロストリジウム・ネクシレ　ＪＣＭ　３１５００Ｔ、及びクロストリジウム・シンビオスム　ＪＣＭ　１２９７Ｔが挙げられる。

[0038] コリンセラ（Collinsella）属菌としては、コリンセラ・アエロファシエンス　ＪＣＭ　１０１８８Ｔ、コリンセラ・インテスティナリス　ＪＣＭ　１０６４３Ｔ、コリンセラ・ステルコリス　ＪＣＭ　１０６４１Ｔ、コリンセラ・タナカエイ　ＪＣＭ　１６０７１Ｔが挙げられる。

[0039] エンテロコッカス（Enterococcus）属菌としては、エンテロコッカス・フェカリス　ＪＣＭ　５８０３Ｔ、エンテロコッカス・フェカリス　ＪＣＭ

２０３０７、エンテロコッカス・フェシウム　ＪＣＭ　５８０４Ｔ、及びエンテロコッカス・フェシウム　ＪＣＭ　８９０３が挙げられる。

[0040] フェカリバクテリウム（Faecalibacterium）属菌としては、フェカリバクテリウム・ハットリイ　ＪＣＭ　３９２１０、フェカリバクテリウム・ロンガム　ＪＣＭ　３９２０８、フェカリバクテリウム・プラウスニッツィ　ＪＣＭ　３１９１５、フェカリバクテリウム・プラウスニッツィ　ＪＣＭ　３９２０７、及びフェカリバクテリウム・プラウスニッツィ　ＪＣＭ　３９２０９が挙げられる。

[0041] フェカリカテナ（Faecalicatena）属菌としては、フェカリカテナ・オロティクム　ＪＣＭ　１４２９Ｔが挙げられる。

[0042] ラクリミスポラ（Lacrimispora）属菌としては、ラクリミスポラ・セレレクレセンス　ＪＣＭ　１５７３４Ｔ、ラクリミスポラ・スフェノイデス　ＪＣＭ　１４１５Ｔ、ラクリミスポラ・キシラノリティカ　ＪＣＭ　１５７３５Ｔが挙げられる。

[0043] パエニクロストリジウム（Paeniclostridium）属菌としては、パエニクロストリジウム・ソルデリイ　ＪＣＭ　３８１４Ｔが挙げられる。

[0044] パラバクテロイデス（Parabacteroides）属菌としては、パラバクテロイデス・メルダエ　ＪＣＭ　９４９７Ｔが挙げられる。

[0045] ローズブリア（Roseburia）属菌としては、ローズブリア・ホミニス　ＪＣＭ　１７５８２、ローズブリア・インテスティナリス　ＪＣＭ　１７５８３、及びローズブリア・イヌリノボランス　ＪＣＭ　１７５８４が挙げられる。

[0046] 上記の乳酸菌及び酢酸菌のうち、ＪＣＭ菌株は、理化学研究所・バイオリソースセンター・微生物材料開発室（茨城県つくば市高野台３丁目１番地の１）から、ＮＢＲＣ菌株は、独立行政法人製品評価技術基盤機構生物遺伝資源部門（千葉県木更津市かずさ鎌足２丁目５番８号）から、ＮＲＩＣ菌株は、東京農業大学・菌株保存室（東京都世田谷区桜丘１丁目１番１号）から、ＡＴＣＣ菌株は、American type culture collection（米国）から、それぞ

れ入手することができる。また、上記の乳酸菌及び酢酸菌は公的機関からの入手のほか、乳酸菌又は酢酸菌を含む市販商品から公知の方法を用いて分離又は精製することで取得することができる。

[0047] また、ラクトバチラス・パラカゼイ　ＫＷ３１１０は、特許微生物の寄託のためのブダペスト条約に基づく国際寄託当局である、独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センター（日本国茨城県つくば市東１丁目１番地１　中央第６）（現在は、独立行政法人製品評価技術基盤機構　バイオテクノロジーセンター　特許生物寄託センター（ＮＩＴＥ－ＩＰＯＤ）（日本国千葉県木更津市かずさ鎌足２－５－８　１２０号室））に、ＦＥＲＭ　ＢＰ－０８６３４として寄託されている（寄託日：２００４年２月２０日）。また、ラクトバチラス・パラカゼイ　ＫＷ３１１０の派生株は、ＦＥＲＭ　ＢＰ－０８６３５として同特許生物寄託センターに寄託されている（寄託日：２００４年２月２０日）。

[0048] ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５は、上記の通り、理化学研究所・バイオリソースセンター・微生物材料開発室から入手することができるが、本発明では理化学研究所・バイオリソースセンター・微生物材料開発室以外の保存機関に保存された、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５の同一菌株を使用することができる。具体的には、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５の同一菌株を、独立行政法人製品評価技術基盤機構生物遺伝資源部門（日本国千葉県木更津市かずさ鎌足２丁目５番８号）、東京農業大学・菌株保存室（日本国東京都世田谷区桜丘１丁目１番１号）及びＡｍｅｒｉｃａｎ　ｔｙｐｅ　ｃｕｌｔｕｒｅ　ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（米国）等から入手することができる。ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５は、Ａｍｅｒｉｃａｎ　ｔｙｐｅ　ｃｕｌｔｕｒｅ　ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎにはラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　９９３６及びラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシズ・ラクティス　ＡＴＣ

Ｃ　１９４３５として寄託されている

[0049]　本実施形態に係る細菌は、以上の列挙に含まれる菌株の変異株であってもよい。細菌の変異株は、本技術の目的を達成できる特性（例えば、組成物が免疫賦活用組成物である場合には、免疫賦活能）を有するものであればよい。このような変異株は、以上の列挙に含まれる菌株に非人為的に変異が導入されることで構築されてもよい。また、このような変異株は、以上の列挙に含まれる菌株に人為的に変異を導入することで構築してもよく、例えば紫外線（ＵＶ）又はＤＮＡのアルキル化剤等の変異原を用いた処理により上記細菌に変異を導入して構築してもよく、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９に代表される遺伝子編集等の遺伝子操作法により上記株に変異を導入して構築してもよい。

[0050]　本実施形態の免疫賦活用組成物が含有する細菌は、一種の細菌であってもよく、二種以上の細菌の混合物であってもよい。細菌は、例えば、乳酸菌と酢酸菌との混合物であってよい。

[0051]　本実施形態に係る細菌は、一態様において、ｐＤＣによって貪食される細菌である。すなわち、本実施形態の一態様は、ｐＤＣによって貪食される細菌を有効成分として含有する、免疫賦活用組成物である。

[0052]　形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）は、プラズマサイトイド樹状細胞ともいい、自然免疫系を構成する樹状細胞の一種である。ｐＤＣは、Ｉ型インターフェロン（ｔｙｐｅ　Ｉ　ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ）の体内における主要な産生細胞である。Ｉ型インターフェロンは、ウイルス等に対して増殖阻害活性を示す。代表的なＩ型インターフェロンとして、インターフェロンα（ＩＦＮ－α）及びインターフェロンβ（ＩＦＮ－β）が知られており、これらは免疫賦活能を有すると考えられている。

[0053]　貪食（ファゴサイトーシス）は、細胞が固形の粒子や他の細胞、細菌などの比較的大きな物体を取り込む際に生じる現象である。貪食においては、細胞が細胞膜を伸ばして物体を包み込み、細胞内に取り込んだ後、取り込まれた物体を含む小胞（ファゴソーム）がリソソームと融合して内容物を分解す

る。

[0054] 細菌がｐＤＣによって貪食される細菌であることは、後述する発蛍光性又は蛍光性の色素で標識された細菌を用いた評価方法により評価することができる。また、細菌がｐＤＣによって貪食される細菌であることは、ｐＤＣの貪食を阻害した場合に、ｐＤＣによる細菌の取り込みが減少することによって評価できる。例えば、アクチンの重合阻害剤（例えばサイトカラシンＤ、ラトランクリンＢ）によって貪食を阻害したｐＤＣに取り込まれる効率が、重合を阻害していないｐＤＣに取り込まれる効率よりも顕著に小さい場合に、該細菌はｐＤＣによって貪食される細菌であると評価することができる。また例えば、後述するＢＤＣＡ２のように、細菌の貪食に関与するｐＤＣ表面のタンパク質に結合するリガンド又は抗体によって貪食を阻害したｐＤＣに取り込まれる効率が、細菌の貪食に関与するｐＤＣ表面のタンパク質への結合を阻害していないｐＤＣに取り込まれる効率よりも顕著に小さい場合に、該細菌はｐＤＣによって貪食される細菌であると評価することができる。ｐＤＣによる細菌の取り込み効率は、例えばｐＤＣに細菌を添加した後に所定の時間経過時点の取り込み量を指標としてよい。

[0055] 本実施形態の細菌は、ｐＤＣによる貪食量が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５のｐＤＣによる貪食量の、０．０１倍以上、０．１倍以上、０．３倍以上、０．５倍以上、０．７倍以上、０．９倍以上又は１．０倍以上の細菌であってよい。また、本実施形態に係る細菌は、ｐＤＣによる貪食量が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ　１５５７７のｐＤＣによる貪食量の、１．０倍超、１．２倍以上、１．５倍以上、２．０倍以上、３．０倍以上、４．０倍以上、５．０倍以上、７．０倍以上、１０倍以上、１５倍以上、２０倍以上、３０倍以上、４０倍以上、６０倍以上又は１００倍以上の細菌であってもよい。

[0056] また、ｐＤＣによる本実施形態に係る細菌の貪食量は、後述する発蛍光性又は蛍光性の色素で標識された細菌を用いた評価方法により評価することができる。上記評価方法において、例えば、同細胞数（又は同細胞濃度）のｐＤＣに、同条件で本実施形態に係る細菌と対照細菌（ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５、又は、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ１５５７７）を一定時間接触させた後、培地から細菌を取り除き、ｐＤＣにおける、蛍光顕微鏡の観察視野の単位面積当たりの蛍光面積（例えば、μｍ^2／ｉｍａｇｅ）を貪食量として評価することができる。この場合は、貪食量は複数（２以上、３以上、５以上、７以上、又は１０以上）の視野又は複数（２以上、３以上、５以上、７以上、又は１０以上）のサンプルの平均値であることが好ましい。本実施形態に係る細菌は、後述する発蛍光性又は蛍光性の色素で標識された細菌を用いた評価方法によりｐＤＣによる貪食量を評価した場合において、ｐＤＣによる貪食量が、５０μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、１００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、２００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、４００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、５００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、６００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、７００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、８００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、又は９００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上であってよい。ここで、「ｉｍａｇｅ」は、０．５７２ｍｍ^{2}の視野を意味する。

[0057] また、本実施形態に係る細菌のｐＤＣによる貪食量からラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７のｐＤＣによる貪食量を引いたときの差が、１μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、２０μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、５０μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、７０μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、１００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、１４０μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、２００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、３００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、４００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、５００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、６００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上、７００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上又は９００μｍ^2／ｉｍａｇｅ以上であってもよい。

[0058] 本実施形態に係る細菌は、後述する発蛍光性又は蛍光性の色素で標識された細菌を用いた評価方法の同様のプロトコルの測定によって、０．５７２ｍｍ^{2}の視野あたりの蛍光の総量（Ｔｏｔａｌ Ｉｎｔｅｇｒａｔｅ Ｉｎｔｅｎｓｉｔｙ、ＴＩＩ、ＯＣＵ×μｍ^2／Ｉｍａｇｅ）を指標としてｐＤＣによる貪食量を評価した場合に、ＴＩＩが、１００００ＯＣＵ×μｍ^2／Ｉｍａｇｅ以上、３００００ＯＣＵ×μｍ^2／Ｉｍａｇｅ以上、６００００ＯＣＵ×μｍ^2／Ｉｍａｇｅ以上、１０００００ＯＣＵ×μｍ^2／Ｉｍａｇｅ以上、１５００００ＯＣＵ×μｍ^2／Ｉｍａｇｅ以上、２０００００ＯＣＵ×μｍ^2／Ｉｍａｇｅ以上又は２５００００ＯＣＵ×μｍ^2／Ｉｍａｇｅ以上であってよい。

[0059] これらの場合におけるｐＤＣによる貪食量は、ｐＤＣによる貪食量を示す指標の値であれば特に限定されず、ｐＤＣによる貪食量の評価は、貪食量を測定可能な方法として当業者が通常用いることがあるものを用いることができる。例えば、ｐＤＣによる貪食量は、発蛍光性又は蛍光性の色素で標識された細菌を用い、該細菌に接触させた後に測定されたｐＤＣの蛍光強度であってよい。より詳細な一例として、ｐＤＣによる貪食量は、エンドソームの酸性環境で強蛍光性となる蛍光色素（例えばｐＨｒｏｄｏ Ｒｅｄ ＳＥ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｐ３６６００）で標識された細菌を、ｐＤＣに十分な時間（例えば２４時間）接触させた場合の、ｐＤＣから検出される蛍光を指標として評価できる。蛍光の指標としては、当業者が通常用いるものを用いてよく、例えば蛍光像において蛍光強度が所定の値よりも大きい面積若しくはその割合、蛍光強度が所定の値よりも大きい面積値に平均蛍光強度を乗じた値、蛍光像における蛍光強度の平均値、中央値若しくはヒストグラム、フローサイトメトリー法による解析による蛍光強度のヒストグラム若しくは蛍光強度についてのゲーティングを行った場合にゲート内に含まれる細胞の割合、又は細胞懸濁液若しくはマイクロウェルプレートリーダー解析用マイクロウェル等に含まれるバルクの細胞における蛍光強度等を用いることができる。また、ｐＤＣによる貪食量は、ｐＤＣによる貪食量に応じて発現量が

変動するバイオマーカーの発現量を指標として評価してもよい。以上で説明したような値を、本実施形態における「ｐＤＣによる貪食量」として扱うことができる。

[0060] 本実施形態において、ｐＤＣによる貪食量は、ＣＡＬ－１細胞を用いて評価された貪食量であってよい。ＣＡＬ－１細胞は、患者末梢血中の腫瘍細胞から樹立されたヒトの形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）のがん細胞株であり、独立行政法人製品評価技術基盤機構　バイオテクノロジーセンター　特許微生物寄託センター（ＮＰＭＤ、日本）に寄託番号ＦＥＲＭ　ＢＰ－１０９１４で寄託された細胞株である。ＣＡＬ－１細胞は、特開２００７－０４４００８号公報等に開示されている。

[0061] ｐＤＣによる貪食量は、詳細な一例として以下に「発蛍光性の色素で標識された細菌を用いた評価方法」として記載の方法で評価した貪食量であってよい。ｐＤＣによる貪食量は、より詳細な一例として、実施例に記載の方法で評価した貪食量であってよい。

[0062] ［発蛍光性の色素で標識された細菌を用いた評価方法］

（貪食実験）

血清を含有しない培地（例えば、ＲＰＭＩ－１６４０培地（Ｓｉｇｍａ、Ｒ８７５８）に、終濃度１．０体積％のｐｅｎｉｃｉｌｌｉｎ／ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｉｎ（Ｇｉｂｃｏ、１５１４０－１２）を添加した培地）を用いて、ＣＡＬ－１細胞を５．０×10^5ｃｅｌｌｓ／ｍＬ含む細胞懸濁液を調製し、細胞懸濁液を１０ｍＬ／ウェルで直径１０ｃｍのカルチャーディッシュに播種して１６時間培養し、ピペッティングにより回収する。回収されたＣＡＬ－１細胞を、同じ培地に２．０×10^5ｃｅｌｌｓ／ｍＬの濃度で再懸濁し、９６ウェルマイクロプレートの各ウェルに２００μＬ／ウェルで播種する。後述の方法によってｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｐ３６６００）で染色された細菌を終濃度１０μｇ／ｍＬで添加し、各ウェルにおけるｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥの蛍光を、Ｉｎｃｕｃｙｔｅ（登録商標）　ＳＸ５　Ｌｉｖｅ－Ｃｅｌｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｓｙｓｔｅ

ｍ（Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ）を用いて経時的に測定する。

[0063]（ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥによる細菌の染色）

ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｐ３６６００）をＤＭＳＯで溶解し、１０．２ｍＭの溶液を作成する。細菌原末を２ｍＬのエッペンチューブに量り取り、ｐＨ９．０に調整した０．１Ｍの炭酸水素ナトリウム添加することで細菌２０ｍｇ／ｍＬの細菌溶液を作成する。細菌溶液９５μＬを新しい２ｍＬのエッペンチューブに移し、上述の通り作成した１０．２ｍＭのｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥを５μＬ加える。ボルテックスで細菌を分散させた後、アルミホイルで遮光し、室温で６０分インキュベートする。その後、ＰＢＳを７５０μＬ加え、ボルテックスし、室温で２０，０００×ｇ、２分の条件で遠心分離する。上清を８００μＬ捨てたのち、ＰＢＳを１．５ｍＬ加え、ボルテックスで沈殿塊を完全に懸濁させる。もう一度室温で２０，０００×ｇ、２分の条件で遠心分離した後、上清を１．５ｍＬ捨てる。ＰＢＳを１４０μＬ加えて懸濁し、染色された細菌１０ｍｇ／ｍＬの菌液を作成し、使用するまでアルミホイル遮光し、４℃で保管する。染色された細菌は、使用する直前にＰＢＳで１０倍希釈し、細菌１ｍｇ／ｍＬの菌液として使用する。なお、染色した細菌の菌液は作成後２４時間以内に使用する。

[0064]（貪食量の評価）

プレートの各ウェルから取得した評価対象とする視野全体（０．５７２ｍｍ^2）のうち、ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥの蛍光が検出された総面積（蛍光検出面積）を指標として、ＣＡＬ－１細胞による細菌の貪食量を定量する。Ｉｎｃｕｃｙｔｅ（登録商標）　ＳＸ５　Ｌｉｖｅ－Ｃｅｌｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ）を用いて評価対象とするｉｍａｇｅ数に応じてｉｍａｇｅ１枚（０．５７２ｍｍ^2）あたりの蛍光検出面積（例えば、μｍ^2／ｉｍａｇｅ）を解析し、貪食量を評価することができる。このとき、染色された細菌が貪食されていなくてもわずかに蛍光するため、貪食によらない蛍光の影響を排除するために、Ｏｒａｎｇｅ　Ｃｈａｎｎｅｌ

のＴｈｒｅｓｈｏｌｄ値を５．０に設定する。また、細菌の種類によっては菌体が凝集体を形成することで貪食されていなくてもＴｈｒｅｓｈｏｌｄ値を超えて蛍光する場合があるため、Ｏｒａｎｇｅ ＣｈａｎｎｅｌのＦｉｌｔｅｒｓのＡｒｅａを２０に設定することで過剰に大きい凝集体の影響を排除する。

[0065] 本実施形態の一態様に係る、ｐＤＣによって貪食される細菌は、下記要件Ｘ０を満たしてもよい。なお、以下における「接触させたｐＤＣの総数に対する、細菌を貪食したｐＤＣの数の割合」は、後述の実施例８及び９において評価した「貪食率」に対応する。一態様において、要件Ｘ０に係るｐＤＣは、ＣＡＬ－１細胞（ＦＥＲＭ ＢＰ－１０９１４）であってもよい。

［要件Ｘ０］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記細菌を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、所定の割合であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

[0066] 要件Ｘ０に係る所定の割合は、例えば２．５％以上、３．０％以上、４．０％以上、５．０％以上、５．５％以上、６．５％以上、７．０％以上、７．５％以上、８．０％以上、９．０％以上、９．５％以上、１０．０％以上、１０．５％以上、１１．０％以上、１１．５％以上、１２．０％以上、１２．５％以上、１３．０％以上、１３．５％以上、１４．０％以上、１４．５％以上、１５．０％以上、１５．５％以上、１６．０％以上、１６．５％以上、１７．０％以上又は１７．５％以上であってよく、１００％未満、５０．０％以下、２５．０％以下又は１８．０％以下であってもよい。これらの下限値及び上限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、例えば、要件Ｘ０に係る所定の割合は、２．５％以上１００％未満、２．５％以上５０．０％以下、２．５％以上２５．０％以下、２．５％以上１８．０％以下、３．０％以上１００％未満、３．０％以上５０．０％以下、３．０％以上２５．０％以下、３．０％以上１８．０％以下、４．０％以上１００％未満、

４．０％以上５０．０％以下、４．０％以上２５．０％以下、４．０％以上１８．０％以下、５．０％以上１００％未満、５．０％以上５０．０％以下、５．０％以上２５．０％以下、５．０％以上１８．０％以下、５．５％以上１００％未満、５．５％以上５０．０％以下、５．５％以上２５．０％以下、５．５％以上１８．０％以下、６．５％以上１００％未満、６．５％以上５０．０％以下、６．５％以上２５．０％以下、６．５％以上１８．０％以下、７．０％以上１００％未満、７．０％以上５０．０％以下、７．０％以上２５．０％以下、７．０％以上１８．０％以下、７．５％以上１００％未満、７．５％以上５０．０％以下、７．５％以上２５．０％以下、７．５％以上１８．０％以下、８．０％以上１００％未満、８．０％以上５０．０％以下、８．０％以上２５．０％以下、８．０％以上１８．０％以下、９．０％以上１００％未満、９．０％以上５０．０％以下、９．０％以上２５．０％以下、９．０％以上１８．０％以下、９．５％以上１００％未満、９．５％以上５０．０％以下、９．５％以上２５．０％以下、９．５％以上１８．０％以下、１０．０％以上１００％未満、１０．０％以上５０．０％以下、１０．０％以上２５．０％以下、１０．０％以上１８．０％以下、１０．５％以上１００％未満、１０．５％以上５０．０％以下、１０．５％以上２５．０％以下、１０．５％以上１８．０％以下、１１．０％以上１００％未満、１１．０％以上５０．０％以下、１１．０％以上２５．０％以下、１１．０％以上１８．０％以下、１１．５％以上１００％未満、１１．５％以上５０．０％以下、１１．５％以上２５．０％以下、１１．５％以上１８．０％以下、１２．０％以上１００％未満、１２．０％以上５０．０％以下、１２．０％以上２５．０％以下、１２．０％以上１８．０％以下、１２．５％以上１００％未満、１２．５％以上５０．０％以下、１２．５％以上２５．０％以下、１２．５％以上１８．０％以下、１３．０％以上１００％未満、１３．０％以上５０．０％以下、１３．０％以上２５．０％以下、１３．０％以上１８．０％以下、１３．５％以上１００％未満、１３．５％以上５０．０％以下、１３．５％以上２５．０％以下、１３．５％以上１８．０％以

下、１４．０％以上１００％未満、１４．０％以上５０．０％以下、１４．０％以上２５．０％以下、１４．０％以上１８．０％以下、１４．５％以上１００％未満、１４．５％以上５０．０％以下、１４．５％以上２５．０％以下、１４．５％以上１８．０％以下、１５．０％以上１００％未満、１５．０％以上５０．０％以下、１５．０％以上２５．０％以下、１５．０％以上１８．０％以下、１５．５％以上１００％未満、１５．５％以上５０．０％以下、１５．５％以上２５．０％以下、１５．５％以上１８．０％以下、１６．０％以上１００％未満、１６．０％以上５０．０％以下、１６．０％以上２５．０％以下、１６．０％以上１８．０％以下、１６．５％以上１００％未満、１６．５％以上５０．０％以下、１６．５％以上２５．０％以下、１６．５％以上１８．０％以下、１７．０％以上１００％未満、１７．０％以上５０．０％以下、１７．０％以上２５．０％以下、１７．０％以上１８．０％以下、１７．５％以上１００％未満、１７．５％以上５０．０％以下、１７．５％以上２５．０％以下又は１７．５％以上１８．０％以下であってよい。要件Ｘ０に係る所定の割合が上記の下限値以上であると、該割合が上記の下限値未満である場合に対して、組成物の免疫賦活能が高くなりやすい。

[0067] ある細菌が要件Ｘ０を満たすかは、例えば血清を含有しない培地中で予めｐＤＣを培養すること（前処理工程）、前処理工程で得たｐＤＣを、細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させること（ｐＤＣ接触工程）、及び接触工程で接触させたｐＤＣの総数に対する、細菌を貪食したｐＤＣの数の割合を評価すること（貪食評価工程）を含む方法に従って評価できる。

[0068] 要件Ｘ０に係る血清とは、通常、ヒトを含む動物細胞の培養に用いられるヒト又は他の動物由来の血清をいい、例えばヒト由来の血清、ウシ由来の血清、ウマ由来の血清等があげられ、より具体的には、例えばウシ胎児血清（ＦＢＳ）等である。

[0069] 要件Ｘ０に係る培地は、細胞培養に当業者が通常用いる培地（例えば基礎培地）と同じ培地を用いることができる。例えば、培地は、溶媒が水であり

、水、Ｄ－グルコース等の糖類及びＬ－グルタミン等のアミノ酸を含む培地であってよい。培地は、添加剤をさらに含んでよい。添加剤としては、細胞培養に当業者が通常用いるものであってよく、例えば抗生物質（ペニシリン、ストレプトマイシン等）、ビタミン、無機塩及び緩衝剤からなる群から選択される少なくとも一種であってもよい。一態様において、培地のＤ－グルコースの含有量は、５００ｍｇ／Ｌ以上、又は１２００ｍｇ／Ｌ以上とすることができ、培地のＤ－グルコースの含有量は、６０００ｍｇ／Ｌ以下、又は３０００ｍｇ／Ｌ以下とすることができる。これらの上限値及び下限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、例えば、培地のＤ－グルコースの含有量は、５００ｍｇ／Ｌ以上６０００ｍｇ／Ｌ以下、５００ｍｇ／Ｌ以上３０００ｍｇ／Ｌ以下、１２００ｍｇ／Ｌ以上６０００ｍｇ／Ｌ以下、又は１２００ｍｇ／Ｌ以上３０００ｍｇ／Ｌ以下であってよい。一態様において、培地のＬ－グルタミンの含有量は、１００ｍｇ／Ｌ以上、又は２５０ｍｇ／Ｌ以上とすることができ、培地のＬ－グルタミンの含有量は、１０００ｍｇ／Ｌ以下、又は６００ｍｇ／Ｌ以下とすることができる。これらの上限値及び下限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、例えば、培地のＬ－グルタミンの含有量は、１００ｍｇ／Ｌ以上１０００ｍｇ／Ｌ以下、１００ｍｇ／Ｌ以上６００ｍｇ／Ｌ以下、２５０ｍｇ／Ｌ以上１０００ｍｇ／Ｌ以下、２５０ｍｇ／Ｌ以上６００ｍｇ／Ｌ以下であってよい。培地は、当業者が通常行う方法によって調製できる。例えば、水に対して、糖類、アミノ酸及びその他の成分を添加することによって調製できる。例えば、培地は、ＲＰＭＩ－１６４０培地（Ｒｏｓｗｅｌｌ Ｐａｒｋ Ｍｅｍｏｒｉａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ－１６４０培地）及びＤＭＥＭ培地（Ｄｕｌｂｅｃｃｏ’ｓ Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｅａｇｌｅ Ｍｅｄｉｕｍ）等の当業者が購入又は容易に調製できる基礎培地に、不足する成分を添加することによっても調製できる。調製した培地は、接触工程に使用する前に、オートクレーブ等を用いて滅菌処理が施されてもよい。特定の一態様に係る培地は、ＲＰＭＩ－１６４０培地であってよい。

[0070] 前処理工程における培養は、当業者が通常細胞培養を行う環境下で行われてよく、特定の一態様では３７℃、５％CO_2、湿度１００％の空気中で行われてよい。ｐＤＣは通常は浮遊細胞であるが、前処理工程によって接着細胞様を呈するため、前処理工程は、ｐＤＣが接着可能な培養容器を用いて行うことが好ましい。ｐＤＣが接着可能な培養容器としては、細胞接着性のウェルプレート（例えば９６ウェルマイクロプレート）及びガラスボトムディッシュを例示できる。前処理工程におけるｐＤＣの濃度は特に限定されず、例えばｐＤＣが接着する前の濃度として、０．１×１０^{6}ｃｅｌｌｓ／ｍＬ以上１０．０×１０^{6}ｃｅｌｌｓ／ｍＬ以下であってよく、特定の一態様では５．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬであってもよい。

[0071] 前処理工程の培養時間は、例えば１時間以上、２時間以上、４時間以上、６時間以上、又は８時間以上とすることができ、また例えば７２時間以下、４８時間以下、３６時間以下、２４時間以下、１６時間以下、１２時間以下、１０時間以下、又は８時間以下とすることができる。これらの上限値及び下限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、特定の一態様において、前処理工程における培養時間は１６時間であってよい。

[0072] ｐＤＣ接触工程における培地としては、前処理工程において説明したのと同様の培地を用いることができる。ｐＤＣ接触工程における培地は、前処理工程における培地と同じ又は異なる組成の培地であってよく、特定の一態様では同じ組成の培地であってもよい。

[0073] 接触させたｐＤＣの総数に対する細菌を貪食したｐＤＣの数の割合は、特に限定されず、当業者が細胞集団の評価に用いることがある方法に従って評価できる。このような評価方法は、例えば細胞集団に含まれる細胞を１細胞ごとに評価する方法又は細胞集団に含まれる細胞をバルクとして評価する方法であってよく、一態様では細胞集団に含まれる細胞を１細胞ごとに評価する方法であってもよい。細胞集団に含まれる細胞を１細胞ごとに評価する方法では、例えばｐＤＣ由来のシグナルが検出される粒子又は溶液の数に占める、細菌由来のシグナルも検出される粒子又は溶液の数の割合が、接触させ

たｐＤＣの総数に対する細菌を貪食したｐＤＣの数の割合であると評価できる。ｐＤＣ由来のシグナル及び細菌由来のシグナルは、例えば散乱光又は蛍光であってよい。ｐＤＣ由来のシグナルは、例えば散乱光であってよく、特定の一態様では、前方散乱光（ＦＳＣ）及び側方散乱光（ＳＳＣ）であってもよい。細菌由来のシグナルは、例えば細菌又はそれに含まれるタンパク質から検出されるシグナル、又は細菌に含まれていたＤＮＡを鋳型として増幅された核酸から検出されるシグナルであってよく、一態様では例えば細菌又はそれに含まれるタンパク質から検出されるシグナルであってよい。

[0074] 好適な一態様において、細胞集団に含まれる細胞を１細胞ごとに評価する方法は、フローサイトメトリー法であってよい。すなわち、好適な一態様において、接触させたｐＤＣの総数に対する細菌を貪食したｐＤＣの数の割合は、フローサイトメトリー法によって決定された割合であってよい。

[0075] 詳細には、接触させたｐＤＣの総数に対する細菌を貪食したｐＤＣの数の割合は、例えば以下に説明する方法で、フローサイトメトリー法によって決定されてよい。なお、より詳細には、接触させたｐＤＣの総数に対する細菌を貪食したｐＤＣの数の割合は、例えば本願実施例８にて実施した方法に従って決定されてもよい。

まず、ｐＤＣ接触工程で用いる細菌は、該細菌に対する蛍光色素の接触又はそれに含まれるタンパク質に対する蛍光タンパク質の遺伝的発現等によって、蛍光標識しておく。

次に、ｐＤＣ接触工程の後に、必要に応じて、ｐＤＣに含まれる死細胞を、蛍光色素を接触させることで蛍光標識する。死細胞を標識する蛍光色素は、当業者が通常用いるものであれば特に限定されず、特定の一態様では７－Ａｍｉｎｏ－Ａｃｔｉｎｏｍｙｃｉｎ　Ｄ（７－ＡＡＤ）であってもよい。なお、細菌又はそれに含まれるタンパク質の蛍光標識と、死細胞の蛍光標識は、互いに検出仕分けることができるものである。

最後に、ｐＤＣによる細菌の貪食の有無を、フローサイトメーターを用いて評価する。測定は、常法に従って行う。測定結果の評価では、特に限定さ

れないが、例えば、まず散乱光を指標としてｐＤＣを含むクラスターを選別し、次に必要に応じてその中から、死細胞標識されていない粒子として生きたｐＤＣを含むクラスターを選別し、最後にそのクラスターに占める、細菌を標識した蛍光色素由来の蛍光が検出される粒子の割合を評価する。

[0076] 本実施形態に係る組成物は、特定の一態様において、細菌としてラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を含有し、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５が下記要件Ｙ０を満たす組成物であってもよい。なお、以下における「接触させたｐＤＣの総数に対する、細菌を貪食したｐＤＣの数の割合」は、後述の実施例９において評価した「貪食率」に対応する。一態様において、要件Ｙ０に係るｐＤＣは、ＣＡＬ－１細胞（ＦＥＲＭ　ＢＰ－１０９１４）であってもよい。本態様に係る組成物は、免疫賦活用に限定されないが、組成物としては本実施形態について説明したものを用いることができ、また本態様の組成物は例えば免疫賦活用組成物であってもよい。

［要件Ｙ０］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬのラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させたｐＤＣの総数に対する、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食したｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただしｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

[0077] 要件Ｙ０に係る所定の割合は、例えば１０．０％以上、１０．５％以上、１１．０％以上、１１．５％以上、１２．０％以上、１２．５％以上、１３．０％以上、１３．５％以上、１４．０％以上、１４．５％以上、１５．０％以上、１５．５％以上、１６．０％以上、１６．５％以上、１７．０％以上又は１７．５％以上であってよく、１００％未満、５０．０％以下、２５．０％以下又は１８．０％以下であってもよい。これらの下限値及び上限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、例えば、要件Ｙ０に係る所定の

割合は、１０．０％以上１００％未満、１０．０％以上５０．０％以下、１０．０％以上２５．０％以下、１０．０％以上１８．０％以下、１０．５％以上１００％未満、１０．５％以上５０．０％以下、１０．５％以上２５．０％以下、１０．５％以上１８．０％以下、１１．０％以上１００％未満、１１．０％以上５０．０％以下、１１．０％以上２５．０％以下、１１．０％以上１８．０％以下、１１．５％以上１００％未満、１１．５％以上５０．０％以下、１１．５％以上２５．０％以下、１１．５％以上１８．０％以下、１２．０％以上１００％未満、１２．０％以上５０．０％以下、１２．０％以上２５．０％以下、１２．０％以上１８．０％以下、１２．５％以上１００％未満、１２．５％以上５０．０％以下、１２．５％以上２５．０％以下、１２．５％以上１８．０％以下、１３．０％以上１００％未満、１３．０％以上５０．０％以下、１３．０％以上２５．０％以下、１３．０％以上１８．０％以下、１３．５％以上１００％未満、１３．５％以上５０．０％以下、１３．５％以上２５．０％以下、１３．５％以上１８．０％以下、１４．０％以上１００％未満、１４．０％以上５０．０％以下、１４．０％以上２５．０％以下、１４．０％以上１８．０％以下、１４．５％以上１００％未満、１４．５％以上５０．０％以下、１４．５％以上２５．０％以下、１４．５％以上１８．０％以下、１５．０％以上１００％未満、１５．０％以上５０．０％以下、１５．０％以上２５．０％以下、１５．０％以上１８．０％以下、１５．５％以上１００％未満、１５．５％以上５０．０％以下、１５．５％以上２５．０％以下、１５．５％以上１８．０％以下、１６．０％以上１００％未満、１６．０％以上５０．０％以下、１６．０％以上２５．０％以下、１６．０％以上１８．０％以下、１６．５％以上１００％未満、１６．５％以上５０．０％以下、１６．５％以上２５．０％以下、１６．５％以上１８．０％以下、１７．０％以上１００％未満、１７．０％以上５０．０％以下、１７．０％以上２５．０％以下、１７．０％以上１８．０％以下、１７．５％以上１００％未満、１７．５％以上５０．０％以下、１７．５％以上２５．０％以下又は１７．５％以上１８．０％以下であって

よい。要件Ｙ０に係る所定の割合が上記の下限値以上であると、該割合が上記の下限値未満である場合に対して、組成物の免疫賦活能が高くなりやすい。要件Ｙ０に係る所定の割合は、上述した要件Ｘ０に係る所定の割合の評価方法に従って評価できる。

[0078] 要件Ｙ０を満たすラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５は、例えば後述する第二実施形態の一態様に係る製造方法に従って調製できる。

[0079] 本実施形態の一態様に係る細菌は、ＢＤＣＡ２（血液樹状細胞抗原２）に結合する性質を有する。

[0080] ＢＤＣＡ２は、受容体タンパク質の一種であり、主に形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）に発現している。本実施形態の一態様において、本実施形態に係る細菌は、ＢＤＣＡ２に選択的に結合する細菌であってよい。本実施形態の一態様において、本実施形態に係る細菌は、ＢＤＣＡ２に特異的に結合する細菌であってよい。細菌がＢＤＣＡ２に結合するとは、ＢＤＣＡ２結合能がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７のＢＤＣＡ２結合能よりも大きいことを意味する。細菌がＢＤＣＡ２に選択的に結合するとは、ＢＤＣＡ２を含む夾雑系（例えば、細胞表面の種々のタンパク質が存在する系）の中で、ＢＤＣＡ２に有意に優先して結合することを意味し、例えば細胞表面にＢＤＣＡ２を発現するｐＤＣに対する結合効率が、ＢＤＣＡ２を発現しないｐＤＣ又は細胞表面のＢＤＣＡ２が抗ＢＤＣＡ２抗体等でブロッキングされたｐＤＣに対する結合効率よりも統計学的に有意に大きい（例えば両群間のｐ値が０．０５未満である）ことを意味する。細菌がＢＤＣＡ２に特異的に結合するとは、ＢＤＣＡ２を含む夾雑系（例えば、細胞表面の種々のタンパク質が存在する系）の中で、非特異的な吸着以外を除いてはＢＤＣＡ２のみに結合することを意味し、例えば細胞表面にＢＤＣＡ２を発現するｐＤＣに対する結合効率が、ＢＤＣＡ２を発現しないｐＤＣ又は細胞表面のＢＤＣＡ２が抗ＢＤＣＡ２抗体等でブロッキング

されたｐＤＣに対する結合効率よりも統計学的に顕著に大きい（例えば両群間のｐ値が０．０１未満である）ことを意味する。

[0081] 細菌がＢＤＣＡ２に結合することは、当業者が通常行う方法によって評価してよく、例えばバインディングアッセイによって評価してよい。バインディングアッセイは、細菌とＢＤＣＡ２の結合を所定の検出指標に基づいて評価可能なインビトロ方法であってよい。該インビトロ方法は、細胞を用いない（すなわち、セルフリーの）インビトロ方法であってもよい。バインディングアッセイに用いるＢＤＣＡ２は、水性媒体中に遊離状態で存在するＢＤＣＡ２、細胞株に発現させたＢＤＣＡ２であってもよく、又は人工脂質二重膜に発現させたＢＤＣＡ２であってよく、好ましい一態様では水性媒体中に遊離状態で存在するＢＤＣＡ２であってもよく、これらのＢＤＣＡ２は精製されていてよい。このようなＢＤＣＡ２は、市販のものであってよく、ベクター等を用いて宿主細胞に発現させた後に単離及び精製されたものであってもよい。このようなＢＤＣＡ２は、Ｆｌａｇ　ｔａｇ等の単離用タグが付されたキメラ蛋白質であってもよい。

[0082] 本実施形態に係る細菌は、ＢＤＣＡ２に対する結合能が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５のＢＤＣＡ２に対する結合能の、０．３倍以上、０．５倍以上、０．７倍以上、０．９倍以上又は１．０倍以上の細菌であってよい。また、本実施形態に係る細菌は、ＢＤＣＡ２に対する結合能が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７のＢＤＣＡ２に対する結合能の、１．０倍超、１．２倍以上、１．５倍以上、２．０倍以上、２．５倍以上、３．０倍以上、５．０倍以上、６．０倍以上、１０．０倍以上、２０．０倍以上、又は３０．０倍以上であってもよい。

[0083] これらの場合におけるＢＤＣＡ２に対する結合能は、結合能を示す指標の値であれば特に限定されず、例えばIC_{50}等の当業者が２の物質の結合能の評価に一般的に用いる指標の値であってよく、後述する一態様のバインディングアッセイにおいて評価した、細菌とＢＤＣＡ２の結合の指標の値であっ

てもよい。特定の一態様において、ＢＤＣＡ２に対する結合能は、後述する一態様のバインディングアッセイにおいて評価した、ＢＤＣＡ２に結合した細菌の割合であってよい。ＢＤＣＡ２に対する結合能の指標が、ＢＤＣＡ２に結合した細菌の割合である場合、例えば菌体数基準で３％以上、５％以上、７％以上、８％以上、９％以上、１０％以上、２０％以上、３０％以上、４０％以上、５０％以上、６０％以上、９０％以上又は９５％以上がＢＤＣＡ２に結合した細菌を、ＢＤＣＡ２に結合する細菌であると判断してよい。

[0084] また、本実施形態に係る細菌は、後述する一態様のバインディングアッセイによりＢＤＣＡ２に結合した細菌の割合をＢＤＣＡ２に対する結合能として評価した場合において、上記細菌のＢＤＣＡ２結合能からラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７のＢＤＣＡ２結合能を引いたときの差が、０．５％以上、１．０％以上、１．５％以上、２．０％以上、４．０％以上、５．０％以上、７．０％以上、９．０％以上、１０．０％以上、１５．０％以上、２０．０％以上、２５．０％以上、３０．０％以上、又は４０．０％以上であってもよい。

[0085] 細菌がＢＤＣＡ２に結合することを評価する、バインディングアッセイの一態様について以下に説明する。一態様のバインディングアッセイは、ＢＤＣＡ２と細菌を接触させる工程（接触工程）、及び接触工程後のＢＤＣＡ２と細菌の結合を評価する工程（評価工程）を含む。

[0086] 接触工程では、水性媒体中で、細菌とＢＤＣＡ２を接触させる。水性媒体は、当業者がタンパク質を用いたインビトロ方法において使用することがあるバッファーであってよく、例えばＰＢＳ（リン酸塩緩衝生理食塩水）、ＨＢＳＳ（ハンクス平衡塩溶液）、ＨＥＰＥＳ緩衝液及びＴｒｉｓ緩衝液並びにそれらの塩濃度及びｐＨを適宜に調整した媒体であってよい。水性媒体は、さらに、界面活性剤、有機溶媒（例えばジメチルスルホキシド及びエタノール）、及び還元剤（例えばグルタチオン）等の、当業者がタンパク質を用いたインビトロ方法において使用することがある添加剤をさらに含んでもよい。接触工程におけるＢＤＣＡ２は、水性媒体中に遊離状態で存在するＢＤ

ＣＡ２であってよい。

[0087] 接触工程における細菌の濃度は、続く接触工程でＢＤＣＡ２と細菌の結合が評価できるものであれば特に限定されない。一態様において、接触工程における細菌の濃度は、０．０１μｇ／ｍＬ以上、０．１μｇ／ｍＬ以上、１．０μｇ／ｍＬ以上、又は３．０μｇ／ｍＬ以上であってよく、１００００μｇ／ｍＬ以下、１０００μｇ／ｍＬ以下、１００μｇ／ｍＬ以下、又は３０μｇ／ｍＬ以下であってもよい。また一態様において、これらの上限値及び下限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、例えば接触工程における細菌の濃度は、０．０１μｇ／ｍＬ以上１００００μｇ／ｍＬ以下、０．０１μｇ／ｍＬ以上１０００μｇ／ｍＬ以下、０．０１μｇ／ｍＬ以上１００μｇ／ｍＬ以下、０．０１μｇ／ｍＬ以上３０μｇ／ｍＬ以下、０．１μｇ／ｍＬ以上１００００μｇ／ｍＬ以下、０．１μｇ／ｍＬ以上１０００μｇ／ｍＬ以下、０．１μｇ／ｍＬ以上１００μｇ／ｍＬ以下、０．１μｇ／ｍＬ以上３０μｇ／ｍＬ以下、１．０μｇ／ｍＬ以上１００００μｇ／ｍＬ以下、１．０μｇ／ｍＬ以上１０００μｇ／ｍＬ以下、１．０μｇ／ｍＬ以上１００μｇ／ｍＬ以下、１．０μｇ／ｍＬ以上３０μｇ／ｍＬ以下、３．０μｇ／ｍＬ以上１００００μｇ／ｍＬ以下、３．０μｇ／ｍＬ以上１０００μｇ／ｍＬ以下、３．０μｇ／ｍＬ以上１００μｇ／ｍＬ以下、又は３．０μｇ／ｍＬ以上３０μｇ／ｍＬ以下であってよい。特定の一態様において、接触工程における細菌の濃度は、１０μｇ／ｍＬであってよい。

[0088] 接触工程におけるＢＤＣＡ２の濃度は、続く接触工程でＢＤＣＡ２と細菌の結合が評価できるものであれば特に限定されない。一態様において、ＢＤＣＡ２の濃度は、０．０１μｇ／ｍＬ以上、０．１μｇ／ｍＬ以上、又は０．３μｇ／ｍＬ以上であってよく、５０００μｇ／ｍＬ以下、２０００μｇ／ｍＬ以下、１０００μｇ／ｍＬ以下、５００μｇ／ｍＬ以下、又は２００μｇ／ｍＬ以下であってもよい。また一態様において、これらの上限値及び下限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、例えばＢＤＣＡ２の濃度は、０．０１μｇ／ｍＬ以上５０００μｇ／ｍＬ以下、０．０１μｇ／ｍＬ

以上２０００μｇ／ｍＬ以下、０．０１μｇ／ｍＬ以上１０００μｇ／ｍＬ以下、０．０１μｇ／ｍＬ以上５００μｇ／ｍＬ以下、０．０１μｇ／ｍＬ以上２００μｇ／ｍＬ以下、０．１μｇ／ｍＬ以上５０００μｇ／ｍＬ以下、０．１μｇ／ｍＬ以上２０００μｇ／ｍＬ以下、０．１μｇ／ｍＬ以上１０００μｇ／ｍＬ以下、０．１μｇ／ｍＬ以上５００μｇ／ｍＬ以下、０．１μｇ／ｍＬ以上２００μｇ／ｍＬ以下、０．３μｇ／ｍＬ以上５０００μｇ／ｍＬ以下、０．３μｇ／ｍＬ以上２０００μｇ／ｍＬ以下、０．３μｇ／ｍＬ以上１０００μｇ／ｍＬ以下、０．３μｇ／ｍＬ以上５００μｇ／ｍＬ以下、又は０．３μｇ／ｍＬ以上２００μｇ／ｍＬ以下であってよい。特定の一態様において、接触工程における細菌の濃度は、１０μｇ／ｍＬであってよい。

[0089] 接触工程における細菌とＢＤＣＡ２の濃度比は、続く接触工程でＢＤＣＡ２と細菌の結合が評価できるものであれば特に限定されない。一態様において、接触工程におけるＢＤＣＡ２の濃度［μｇ／ｍＬ］は、細菌の濃度［μｇ／ｍＬ］の０．０１倍以上、０．０３倍以上、０．１倍以上、又は０．３倍以上であってよく、１００倍以下、３０倍以下、１０倍以下、又は３倍以下であってもよい。また一態様において、これらの上限値及び下限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、例えば接触工程におけるＢＤＣＡ２の濃度［μｇ／ｍＬ］は、細菌の濃度［μｇ／ｍＬ］の０．０１倍以上１００倍以下、０．０１倍以上３０倍以下、０．０１倍以上１０倍以下、０．０１倍以上３倍以下、０．０３倍以上１００倍以下、０．０３倍以上３０倍以下、０．０３倍以上１０倍以下、０．０３倍以上３倍以下、０．１倍以上１００倍以下、０．１倍以上３０倍以下、０．１倍以上１０倍以下、０．１倍以上３倍以下、又は０．３倍以上１００倍以下、０．３倍以上３０倍以下、０．３倍以上１０倍以下、又は０．３倍以上３倍以下であってよい。特定の一態様において、接触工程における接触工程におけるＢＤＣＡ２の濃度［μｇ／ｍＬ］は、細菌の濃度［μｇ／ｍＬ］の１．０倍であってよい。

[0090] 接触工程における時間及び温度等の接触条件は、続く接触工程でＢＤＣＡ

２と細菌の結合が評価できるものとして、当業者が適宜に定めることができる。例えば、接触工程における接触時間は、続く接触工程でＢＤＣＡ２と細菌の結合が評価できるものであれば特に限定されない。一態様において、接触工程における接触時間は、１分以上、１０分以上、又は３０分以上であってよく、２４時間以下、６時間以下、又は２時間以下であってもよい。また一態様において、これらの上限値及び下限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、例えば接触工程における接触時間は、１分以上２４時間以下、１分以上６時間以下、１分以上２時間以下、１０分以上２４時間以下、１０分以上６時間以下、１０分以上２時間以下、又は３０分以上２４時間以下、３０分以上６時間以下、又は３０分以上２時間以下であってよい。特定の一態様において、接触工程における接触時間は１時間であってよい。より具体的な接触工程の一例としては、本願明細書の実施例に記載のＢＤＣＡ２　ｂｉｎｄｉｎｇ　ａｓｓａｙ従った工程が挙げられる。

[0091]　評価工程では、接触工程後のＢＤＣＡ２と細菌の結合を評価する。評価工程における結合の評価方法は、ＢＤＣＡ２と細菌の結合を評価できるものであれば特に限定されず、例えばフローサイトメトリー法、ＥＬＩＳＡ法、ラジオイムノアッセイ法、表面プラズモン共鳴法又は等温滴定カロリメトリー法であってよい。特定の一態様において、評価工程における結合の評価方法は、フローサイトメトリー法であってよい。フローサイトメトリー法によってＢＤＣＡ２と細菌の結合を評価する場合、例えば、ＢＤＣＡ２と細菌をそれぞれ別の色の蛍光色素で標識することによって、それらの蛍光色素に対応する波長の蛍光強度に基づいて、ＢＤＣＡ２と細菌の結合を評価することができる。ＢＤＣＡ２及び細菌は接触工程の前から標識されていてもよく、また接触工程の後かつ評価工程の前にＢＤＣＡ２選択的又は細菌選択的な標識方法（例えばプロテインタグを利用した標識、特異的抗体を利用した標識、細菌の由来に選択的な二次抗体による標識）によって標識してもよい。

[0092]　評価工程において評価されるＢＤＣＡ２と細菌の結合の指標は、結合能を示す指標の値であれば特に限定されず、例えばIC_{50}等の当業者が２の物質

の結合能の評価に一般的に用いる指標の値であってよく、細菌ごとにおけるＢＤＣＡ２との結合能を示す指標の値（例えばＢＤＣＡ２と結合した細菌の割合、又は１つの細菌におけるＢＤＣＡ２のラベル化数の平均値若しくは中央値）であってもよい。特定の一態様において、評価工程において評価されるＢＤＣＡ２と細菌の結合の指標は、ＢＤＣＡ２と結合した細菌の割合であってよい。ＢＤＣＡ２と結合した細菌の割合は、例えば細菌を標識した蛍光色素に対応する波長の蛍光が観測される粒子のうち、ＢＤＣＡ２を標識した蛍光色素に対応する波長の蛍光強度が一定以上観測される粒子の割合として算出できる。一定以上の基準としては、例えばＦｃ領域が結合したＢＤＣＡ２のキメラタンパク質を用いる場合、当該Ｆｃ領域のみを持つコントロールがそれぞれの細菌と結合する割合が０．１％以下となるよう閾値を設定することができる。

[0093] このように、一態様のバインディングアッセイによると、細菌のＢＤＣＡ２に対する結合能を評価することができる。また、本発明者らは、ＢＤＣＡ２に結合する細菌が、免疫賦活能を有することを見出した。そうすると、ＢＤＣＡ２への結合を指標とすると、細菌の免疫賦活能の評価及び免疫賦活能を有する細菌のスクリーニングをすることができ、そのような指標の取得はバインディングアッセイによって得ることができる。すなわち、本発明の一実施形態は、免疫賦活能を有する細菌のスクリーニング方法であって、ＢＤＣＡ２への結合を指標にスクリーニングする工程を含む、方法であり、一態様において、スクリーニング工程が、候補細菌とＢＤＣＡ２とのバイディングアッセイによって行われる。候補細菌は、本発明の一実施形態の細菌と同様のものを用いることができる。バイディングアッセイについては、上述した通りである。

[0094] 本実施形態に係る細菌（すなわち、ｐＤＣによって貪食される細菌及び／又はＢＤＣＡ２に結合する細菌）は、ＢＤＣＡ２との結合を介して形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌であってよい。

[0095] 本実施形態に係る細菌は、ｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食

量が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５のｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量の、０．１倍以上、０．３倍以上、０．５倍以上、０．７倍以上、０．９倍以上又は１．０倍以上の細菌であってよい。また、本実施形態に係る細菌は、ｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７のｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量の、１．０倍超、１．２倍以上、１．５倍以上、２．０倍以上、３．０倍以上、４．０倍以上、５．０倍以上、７．０倍以上、１０倍以上、２０倍以上、３０倍以上、４０倍以上、６０倍以上又は１００倍以上であってもよい。

[0096]　また、本実施形態に係る細菌は、後述する評価方法によりｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量を評価した場合において、本実施形態に係る細菌は、後述する評価方法によりｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量を評価した場合におけるｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量が、１０μm^2／ｉｍａｇｅ以上、２０μm^2／ｉｍａｇｅ以上、３０μm^2／ｉｍａｇｅ以上、５０μm^2／ｉｍａｇｅ以上、１００μm^2／ｉｍａｇｅ以上、２００μm^2／ｉｍａｇｅ以上、４００μm^2／ｉｍａｇｅ以上、５００μm^2／ｉｍａｇｅ以上、６００μm^2／ｉｍａｇｅ以上、７００μm^2／ｉｍａｇｅ以上、８００μm^2／ｉｍａｇｅ以上、又は９００μm^2／ｉｍａｇｅ以上であってよい。なお、上述の（貪食量の評価）に記載のとおり、ｉｍａｇｅ１枚当たりの面積は０．５７２mm^2に設定される。

[0097]　また、上記細菌のｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量からラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７のｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量を引いたときの差が、１μm^2／ｉｍａｇｅ以上、２０μm^2／ｉｍａｇｅ以上、４０μm^2／ｉｍａｇｅ以上、７０μm^2／ｉｍａｇｅ以上、１００μm^2／ｉｍａｇｅ以上、１４０μm^2／ｉｍａｇｅ以上、２００μm^2／ｉｍａｇｅ以上、３００μm^2／ｉｍａｇｅ以上、４００μm^2／ｉｍａｇｅ以上、５００μm^2／ｉｍ

ａｇｅ以上、６００μｍ²／ｉｍａｇｅ以上、７００μｍ²／ｉｍａｇｅ以上又は９００μｍ²／ｉｍａｇｅ以上であってもよい。なお、上述の（貪食量の評価）に記載のとおり、ｉｍａｇｅ１枚当たりの面積は０．５７２ｍｍ²に設定される。

[0098] 一態様において、ｐＤＣによる細菌の貪食は、ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食及びＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食を含み、ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量が、ＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量の所定の倍率以上であってよい。該所定の倍率は、例えば、２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍又は１０倍であってよい。また、ｐＤＣによる細菌の貪食は、全体の貪食量のうちＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量が、例えば２０％以上、２５％以上、３０％以上、３５％以上、４０％以上、５０％以上、５５％以上、６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上又は９０％以上であってよい。ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量が、ＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量の所定の倍率以上である細菌は、ＢＤＣＡ２との結合を介してｐＤＣに貪食されやすいため、ｐＤＣの活性化能が高く、免疫賦活能が高い。

[0099] これらの場合におけるｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量は、ｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量を示す指標の値であれば特に限定されない。例えば、ｐＤＣによる細菌の貪食における、ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量及びＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量は、以下のように評価することができる。まず、未処理のｐＤＣによる細菌の貪食量（貪食量Ｐ）を評価する。次に、細胞表面にリガンドと結合可能な状態のＢＤＣＡ２を抑制する処理を施したｐＤＣによる細菌の貪食量（貪食量Ｑ）を評価する。そうすると、貪食量Ｑが、ｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量を表す。また、貪食量Ｐから貪食量Ｑを差し引いた値が、ｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量を表す。すなわち、一態様において、ＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量は、ｐＤＣのＢＤＣＡ２がリガンドに結合できない状態における、ｐＤＣによる細菌の貪食量であってよい

。

[0100] リガンドと結合可能な状態のＢＤＣＡ２を抑制する処理は、例えばｐＤＣを抗ＢＤＣＡ２抗体に曝露すること（ブロッキング）であってよく、ｐＤＣをＢＤＣＡのリガンドに曝露すること（競合阻害）であってもよく、ｐＤＣのＢＤＣＡ２を常法に従ってノックダウン又はノックアウトすることであってもよく、ｐＤＣのＢＤＣＡ２に常法に従って変異を導入してリガンドに対する結合能を失わせることであってもよい。好ましい一態様において、リガンドと結合可能な状態のＢＤＣＡ２を抑制する処理は、ｐＤＣを抗ＢＤＣＡ２抗体に曝露することであってよい。この場合、ｐＤＣの細胞表面のＢＤＣＡ２が抗ＢＤＣＡ２抗体と結合している状態が、ｐＤＣのＢＤＣＡ２がリガンドに結合できない状態に相当する。これらの場合において、抗ＢＤＣＡ２抗体は、モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体であってよく、好ましい一態様ではモノクローナル抗体であってもよい。例えば、抗ＢＤＣＡ２抗体は、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ社（品番：１３０－０９０－６９０）等の供給業者から入手することができる。

[0101] ｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量は、詳細な一例として以下に「ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量及びＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量の評価方法」として記載の方法で評価した貪食量であってよい。ｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量は、より詳細な一例として、実施例に記載の方法で評価した貪食量であってよい。

［ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量及びＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量の評価方法］

上述した［発蛍光性の色素で標識された細菌を用いた評価方法］の貪食実験と同様に播種した各ウェル中のＣＡＬ－１細胞懸濁液に、細菌と抗ＢＤＣＡ２抗体（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ社、１３０－０９０－６９０）、又は細菌と抗ＢＤＣＡ２抗体と同じアイソタイプ、サブクラスのアイソタイプコントロール（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ社、１３０－１０６－５４５）を、ともに１０μｇ／ｍＬになるように添加し、３０分間インキュ

ベートする。その後、それぞれについて、上述した［発蛍光性の色素で標識された細菌を用いた評価方法］の貪食量の評価と同様に、ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥの蛍光強度を測定し、ｉｍａｇｅ１枚あたりの蛍光検出面積（例えば、μm^2／ｉｍａｇｅ）を取得する。そして、抗ＢＤＣＡ２抗体を添加した場合の蛍光検出面積を上述の貪食量Ｑとし、アイソタイプコントロールを添加した場合の蛍光検出面積を上述の貪食量ＰとしてＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量（Ｐ－Ｑ）及びＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量（Ｐ）を評価する。

[0102] 本実施形態の免疫賦活用組成物において、細菌は生菌であっても死菌であってもよく、生菌及び死菌の混合物であってもよい。本実施形態の免疫賦活用組成物に係る細菌は、死菌からなってもよい。

[0103] 本実施形態の免疫賦活用組成物が含有する細菌は、免疫賦活能が高い。本実施形態の免疫賦活用組成物が含有する細菌の免疫賦活能は、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５のｐＤＣの免疫賦活能の０．０１倍以上、０．０３倍以上、０．０５倍以上、０．０７倍以上、０．０９倍以上、０．１倍以上、０．３倍以上、０．５倍以上、０．７倍以上、０．９倍以上又は１．０倍以上であってよい。また、本実施形態の免疫賦活用組成物が含有する細菌の免疫賦活能は、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７の免疫賦活能の、１．０倍超、１．２倍以上、１．５倍以上、２．０倍以上、３．０倍以上、４．０倍以上、５．０倍以上、７．０倍以上、１０倍以上、２０倍以上、３０倍以上、４０倍以上、６０倍以上又は１００倍以上であってもよい。これらの場合における免疫賦活能は、当業者が免疫賦活能の指標として用いることがあるパラメータであれば特に限定されないが、好ましい一態様においてはＩＦＮ－αの発現量であってよい。

[0104] 本明細書における免疫賦活能（免疫活性化能）とは、細胞性免疫及び／又は液性免疫を賦活する能力を意味し、本実施形態に係る細菌が有する、接触された細胞又は投与された動物における自然免疫系の賦活作用（活性化作用

）である。一態様において、免疫賦活能は、樹状細胞の自然免疫系を賦活化する樹状細胞活性化能であってよく、より具体的には形質細胞様樹状細胞活性化能（ｐＤＣ活性化能）であってもよい。一態様において、免疫賦活能は、樹状細胞から分泌されるサイトカイン又は細胞表面マーカーの発現量の増加であってよく、好ましくはＩＦＮ－αの発現量の増加であってよく、ｐＤＣのＩＦＮ－α産生の発現量の増加であってもよい。生体内において、ｐＤＣはＩＦＮ－αの産生主体であり、またＩＦＮ－αは自然免疫系による生体防御機構を担うサイトカインの一種である。よって、ｐＤＣによるＩＦＮ－α発現の促進能を有する物質は、樹状細胞活性化能及びｐＤＣ活性化能を有する物質であるということもできるし、免疫賦活能を有する物質であるということもできる。

[0105] 例えば、細菌の免疫賦活能は、該細菌と接触させた後のｐＤＣによるＩＮＦ－αの発現量を指標として評価できる。ｐＤＣによるＩＦＮ－αの発現量は、細菌によってｐＤＣが発現したＩＦＮ－α量の評価指標となりうる生体分子の量である。一態様において、ＩＦＮ－αの発現量は、細胞外に分泌されたＩＦＮ－αの量及び／又はｐＤＣ中のＩＦＮ－αの量、又はｐＤＣ中のＩＦＮ－αをコードするｍＲＮＡの量であってよい。好ましい一態様において、ＩＦＮ－αの発現量は、細胞外に分泌されたＩＦＮ－αを細胞培養ウェルに吸着させて測定するＥＬＩＳＰＯＴ法や、細胞外に分泌されて培養上清中に存在するＩＦＮ－αの量であってもよい。これらの場合における培養上清は、接触工程において細菌とｐＤＣを接触させた後の培地である。培養上清中のＩＦＮ－αの量は、培養上清を回収した後に、当業者が特定のタンパク質を定量するのに通常用いる方法に従って測定できる。また、ｐＤＣ中（例えば、ＣＡＬ－１細胞中）のＩＦＮ－αの量は、当業者が通常行う方法によって、例えばフローサイトメーターを用いた細胞内のサイトカイン測定（Intracellular Cytokine Staining）や、ｐＤＣのライセートを調製した後、ライセート中のＩＦＮ－αの量を、当業者が特定のタンパク質を定量するのに通常用いる方法に従って測定できる。これらの場合におけるＩＦＮ－αの

量の測定は、例えばＥＬＩＳＡ法又はウエスタンブロッティング法によって行ってよく、ＥＬＩＳＡ法によって行ってもよい。ＥＬＩＳＡ法によるＩＦＮ－α量の測定には、例えばＨｕｍａｎ　ＩＦＮ－Ａｌｐｈａ　Ｍｕｌｔｉ－Ｓｕｂｔｙｐｅ　ＥＬＩＳＡ　Ｋｉｔ（ＰＢＬ　Ａｓｓａｙ　Ｓｃｉｅｎｃｅ）を用いることができる。また、ｐＤＣ中（例えばＣＡＬ－１細胞中）のＩＦＮ－αをコードするｍＲＮＡの量は、当業者が通常行う方法によってｐＤＣのライセートを調製した後、ライセート中のＩＦＮ－αをコードするｍＲＮＡの量を、当業者がｍＲＮＡを定量するのに通常用いる方法に従って測定できる。ｍＲＮＡの定量は、例えばリアルタイムＰＣＲ法等の定量ＰＣＲ法（ｑ－ＰＣＲ法）、ダイレクトデジタルカウント（例えば、ｎＣｏｕｎｔｅｒ（登録商標））又は次世代シーケンサー（ＮＧＳ）を用いる方法によって行ってよい。

[0106] 細菌の免疫賦活能を、該細菌と接触させた後のｐＤＣによるＩＮＦ－αの発現量を指標として評価する場合、その指標は、血清を含有しない培地（例えば、ＲＰＭＩ－１６４０培地（Ｓｉｇｍａ、Ｒ８７５８）に、終濃度１．０体積％のｐｅｎｉｃｉｌｌｉｎ／ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｉｎ（Ｇｉｂｃｏ、１５１４０－１２）を添加した培地）中で、ｐＤＣ中（例えば、ＣＡＬ－１細胞）に該細菌を接触させた後に所定の時間経過後（例えば３～１６８時間後、一例として２２時間後）のＩＦＮ－αの発現量であってよく、好ましくは同条件で処理した後に細胞外に分泌されて培養上清中に存在するＩＦＮ－αの量であってもよい。より詳細な一例として、細菌の免疫賦活能の指標は、実施例と同様の方法で処理及び測定した、培養上清中のＩＦＮ－αの量であってよい。

[0107] 本実施形態に係る細菌がＢＤＣＡ２との結合を介して形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌である場合の一態様において、本実施形態に係る細菌は、ｐＤＣによる貪食を介して、ｐＤＣにおけるＩＦＮ－αの産生を促進してよい。すなわち、本実施形態に係る細菌は、ＢＤＣＡ２との結合に次ぐｐＤＣによる貪食を介して、ｐＤＣにおけるＩＦＮ－αの産生を

促進してよい。

[0108] 細菌がＢＤＣＡ２との結合に次ぐｐＤＣによる貪食を介して、ｐＤＣにおけるＩＦＮ－αの産生を促進することは、リガンドと結合可能な状態のＢＤＣＡ２を抑制する処理を施した後にＢＤＣＡ２を接触させたｐＤＣによるＩＦＮ－αの産生量が、そのような処理を施していないｐＤＣによるＩＦＮ－αの産生量よりも小さいことによって判断することができる。本実施形態に係る細菌は、リガンドと結合可能な状態のＢＤＣＡ２を抑制する処理を施した後にＢＤＣＡ２を接触させたｐＤＣによるＩＦＮ－αの産生量が、そのような処理を施していないｐＤＣによるＩＦＮ－αの産生量の、１／２倍以下、1／３倍以下、1／４倍以下、1／５倍以下、1／６倍以下、1／７倍以下、1／８倍以下、1／９倍以下又は1／１０倍以下の細菌であってよい。これらの場合において、リガンドと結合可能な状態のＢＤＣＡ２を抑制する処理、及びＩＦＮ－αの産生量としては、すでに上述したとおりである。

[0109] 細菌がＢＤＣＡ２との結合に次ぐｐＤＣによる貪食を介して、ｐＤＣにおけるＩＦＮ－αの産生を促進することは、ｐＤＣにおけるＢＤＣＡ２を介した貪食量の変化倍率に対するＩＦＮ－αの産生量の変化倍率が、０倍超、０．１倍以上、０．２倍以上、０．３倍以上、０．４倍以上、０．５倍以上、０．６倍以上、０．７倍以上、０．８倍以上、０．９倍以上、１．０倍以上又は１．２倍以上、１．４倍以上、１．６倍以上、１．８倍以上又は２．０倍以上であってよい。上記の場合において、ｐＤＣにおけるＢＤＣＡ２を介した貪食量の変化倍率に対するＩＦＮ－αの産生量の変化倍率がＸ倍以上であるとは、ｐＤＣにおけるＢＤＣＡ２を介した貪食量がＹ％増加した場合にｐＤＣにおけるＩＦＮ－αの産生量がＸ×Ｙ％以上増加し、及び／又はｐＤＣにおけるＢＤＣＡ２を介した貪食量がＺ％減少した場合にｐＤＣにおけるＩＦＮ－αの産生量がＸ×Ｚ％以上減少することを意味する。

[0110] 本実施形態の免疫賦活用組成物は、食品組成物、医薬組成物、医薬部外品、細菌原末（菌体を乾燥させた粉末又はこれを含有する粉末等）添加剤又は飼料であってよく、好ましくは食品組成物であってもよい。免疫賦活能（免

疫活性化能）とは、細胞又は生体に対する、自然免疫系の賦活作用（活性化作用）である。一態様に係る免疫賦活用組成物は、樹状細胞活性化用組成物であってよく、形質細胞様樹状細胞活性化用（ｐＤＣ活性化用）組成物であってもよい。本実施形態の免疫賦活用組成物は下記の記載に従って実施することができる。

[0111] 本実施形態に係る細菌の含有量は、特に限定されず、免疫賦活の有効量を満たす量であればよく、そのため、本実施形態の免疫賦活用組成物の形態によって異なり得る。例えば、本実施形態の免疫賦活用組成物の総乾燥重量に対して、本実施形態に係る細菌の乾燥重量が、０．０００１質量％以上、０．００１質量％以上、０．００５質量％以上、０．０１質量％以上、０．０２質量％以上、０．０５質量％以上、０．１０質量％以上、０．３０質量％以上、１．０質量％以上、１．５質量％以上、２．０質量％以上、２．５質量％以上、３．０質量％以上、５．０質量％以上、７．０質量％以上、１０．０質量％以上、８０．０質量％以上、９０．０質量％以上、９５．０質量％以上、９９．０質量％以上又は１００質量％であってよく、１００質量％以下、９５質量％以下、９０質量％以下、８０質量％以下、７０質量％以下、６０質量％以下、５０質量％以下、３０質量％以下、２５質量％以下、２０質量％以下又は１５質量％以下であってもよい。これらの下限値及び上限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、例えば、本実施形態の組成物の総乾燥重量に対して、細菌の乾燥重量が、０．０００１質量％以上１００質量％以下、０．０００１質量％以上９５質量％以下、０．０００１質量％以上９０質量％以下、０．０００１質量％以上８０質量％以下、０．０００１質量％以上７０質量％以下、０．０００１質量％以上６０質量％以下、０．０００１質量％以上５０質量％以下、０．０００１質量％以上３０質量％以下、０．０００１質量％以上２５質量％以下、０．０００１質量％以上２０質量％以下、０．０００１質量％以上１５質量％以下、０．０００１質量％以上１０質量％以下、０．００１質量％以上１００質量％以下、０．００１質量％以上９５質量％以下、０．００１質量％以上９０質量％以下、０．

００１質量％以上８０質量％以下、０．００１質量％以上７０質量％以下、０．００１質量％以上６０質量％以下、０．００１質量％以上５０質量％以下、０．００１質量％以上３０質量％以下、０．００１質量％以上２５質量％以下、０．００１質量％以上２０質量％以下、０．００１質量％以上１５質量％以下、０．００１質量％以上１０質量％以下、０．００５質量％以上１００質量％以下、０．００５質量％以上９５質量％以下、０．００５質量％以上９０質量％以下、０．００５質量％以上８０質量％以下、０．００５質量％以上７０質量％以下、０．００５質量％以上６０質量％以下、０．００５質量％以上５０質量％以下、０．００５質量％以上３０質量％以下、０．００５質量％以上２５質量％以下、０．００５質量％以上２０質量％以下、０．００５質量％以上１５質量％以下、０．００５質量％以上１０質量％以下、０．０１質量％以上１００質量％以下、０．０１質量％以上９５質量％以下、０．０１質量％以上９０質量％以下、０．０１質量％以上８０質量％以下、０．０１質量％以上７０質量％以下、０．０１質量％以上６０質量％以下、０．０１質量％以上５０質量％以下、０．０１質量％以上３０質量％以下、０．０１質量％以上２５質量％以下、０．０１質量％以上２０質量％以下、０．０１質量％以上１５質量％以下、０．０１質量％以上１０質量％以下、０．０２質量％以上１００質量％以下、０．０２質量％以上９５質量％以下、０．０２質量％以上９０質量％以下、０．０２質量％以上８０質量％以下、０．０２質量％以上７０質量％以下、０．０２質量％以上６０質量％以下、０．０２質量％以上５０質量％以下、０．０２質量％以上３０質量％以下、０．０２質量％以上２５質量％以下、０．０２質量％以上２０質量％以下、０．０２質量％以上１５質量％以下、０．０２質量％以上１０質量％以下、０．０５質量％以上１００質量％以下、０．０５質量％以上９５質量％以下、０．０５質量％以上９０質量％以下、０．０５質量％以上８０質量％以下、０．０５質量％以上７０質量％以下、０．０５質量％以上６０質量％以下、０．０５質量％以上５０質量％以下、０．０５質量％以上３０質量％以下、０．０５質量％以上２５質量％以下、０．０５質量％以上２０

質量％以下、０．０５質量％以上１５質量％以下、０．０５質量％以上１０質量％以下、０．１０質量％以上１００質量％以下、０．１０質量％以上９５質量％以下、０．１０質量％以上９０質量％以下、０．１０質量％以上８０質量％以下、０．１０質量％以上７０質量％以下、０．１０質量％以上６０質量％以下、０．１０質量％以上５０質量％以下、０．１０質量％以上３０質量％以下、０．１０質量％以上２５質量％以下、０．１０質量％以上２０質量％以下、０．１０質量％以上１５質量％以下、０．１０質量％以上１０質量％以下、０．３０質量％以上１００質量％以下、０．３０質量％以上９５質量％以下、０．３０質量％以上９０質量％以下、０．３０質量％以上８０質量％以下、０．３０質量％以上７０質量％以下、０．３０質量％以上６０質量％以下、０．３０質量％以上５０質量％以下、０．３０質量％以上３０質量％以下、０．３０質量％以上２５質量％以下、０．３０質量％以上２０質量％以下、０．３０質量％以上１５質量％以下、０．３０質量％以上１０質量％以下、１．０質量％以上１００質量％以下、１．０質量％以上９５質量％以下、１．０質量％以上９０質量％以下、１．０質量％以上８０質量％以下、１．０質量％以上７０質量％以下、１．０質量％以上６０質量％以下、１．０質量％以上５０質量％以下、１．０質量％以上３０質量％以下、１．０質量％以上２５質量％以下、１．０質量％以上２０質量％以下、１．０質量％以上１５質量％以下、１．０質量％以上１０質量％以下、１．５質量％以上１００質量％以下、１．５質量％以上９５質量％以下、１．５質量％以上９０質量％以下、１．５質量％以上８０質量％以下、１．５質量％以上７０質量％以下、１．５質量％以上６０質量％以下、１．５質量％以上５０質量％以下、１．５質量％以上３０質量％以下、１．５質量％以上２５質量％以下、１．５質量％以上２０質量％以下、１．５質量％以上１５質量％以下、１．５質量％以上１０質量％以下、２．０質量％以上１００質量％以下、２．０質量％以上９５質量％以下、２．０質量％以上９０質量％以下、２．０質量％以上８０質量％以下、２．０質量％以上７０質量％以下、２．０質量％以上６０質量％以下、２．０質量％以上５０質量％以下、２．０

質量％以上３０質量％以下、２．０質量％以上２５質量％以下、２．０質量％以上２０質量％以下、２．０質量％以上１５質量％以下、２．０質量％以上１０質量％以下、２．５質量％以上１００質量％以下、２．５質量％以上９５質量％以下、２．５質量％以上９０質量％以下、２．５質量％以上８０質量％以下、２．５質量％以上７０質量％以下、２．５質量％以上６０質量％以下、２．５質量％以上５０質量％以下、２．５質量％以上３０質量％以下、２．５質量％以上２５質量％以下、２．５質量％以上２０質量％以下、２．５質量％以上１５質量％以下、２．５質量％以上１０質量％以下、３．０質量％以上１００質量％以下、３．０質量％以上９５質量％以下、３．０質量％以上９０質量％以下、３．０質量％以上８０質量％以下、３．０質量％以上７０質量％以下、３．０質量％以上６０質量％以下、３．０質量％以上５０質量％以下、３．０質量％以上３０質量％以下、３．０質量％以上２５質量％以下、３．０質量％以上２０質量％以下、３．０質量％以上１５質量％以下、３．０質量％以上１０質量％以下、５．０質量％以上１００質量％以下、５．０質量％以上９５質量％以下、５．０質量％以上９０質量％以下、５．０質量％以上８０質量％以下、５．０質量％以上７０質量％以下、５．０質量％以上６０質量％以下、５．０質量％以上５０質量％以下、５．０質量％以上３０質量％以下、５．０質量％以上２５質量％以下、５．０質量％以上２０質量％以下、５．０質量％以上１５質量％以下、５．０質量％以上１０質量％以下、７．０質量％以上１００質量％以下、７．０質量％以上９５質量％以下、７．０質量％以上９０質量％以下、７．０質量％以上８０質量％以下、７．０質量％以上７０質量％以下、７．０質量％以上６０質量％以下、７．０質量％以上５０質量％以下、７．０質量％以上３０質量％以下、７．０質量％以上２５質量％以下、７．０質量％以上２０質量％以下、７．０質量％以上１５質量％以下、７．０質量％以上１０質量％以下、１０．０質量％以上１００質量％以下、１０．０質量％以上９５質量％以下、１０．０質量％以上９０質量％以下、１０．０質量％以上８０質量％以下、１０．０質量％以上７０質量％以下、１０．０質量％以上６０質量％以下、

１０．０質量％以上５０質量％以下、１０．０質量％以上３０質量％以下、１０．０質量％以上２５質量％以下、１０．０質量％以上２０質量％以下、１０．０質量％以上１５質量％以下、８０．０質量％以上１００質量％以下、８０．０質量％以上９５質量％以下、８０．０質量％以上９０質量％以下、９０．０質量％以上１００質量％以下、９０．０質量％以上９５質量％以下又は９５．０質量％以上１００質量％以下であってよい。

[0112] 本実施形態の免疫賦活用組成物が液状である場合、本実施形態に係る組成物が含有する細菌の数は、１．０×10^{3}細胞／ｍＬ以上、１．０×10^{4}細胞／ｍＬ以上、１．０×10^{5}細胞／ｍＬ以上、１．０×10^{6}細胞／ｍＬ以上、１．０×10^{7}細胞／ｍＬ以上又は４．０×10^{7}細胞／ｍＬ以上であってよく、１．０×10^{11}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{10}細胞／ｍＬ以下、３．０×10^{9}細胞／ｍＬ以下又は１．０×10^{9}細胞／ｍＬ以下であってもよい。これらの下限値及び上限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、特に限定されない。例えば、本実施形態に係る組成物が含有する細菌の数は、１．０×10^{3}細胞／ｍＬ以上１．０×10^{11}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{3}細胞／ｍＬ以上１．０×10^{10}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{3}細胞／ｍＬ以上３．０×10^{9}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{3}細胞／ｍＬ以上１．０×10^{9}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{4}細胞／ｍＬ以上１．０×10^{11}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{4}細胞／ｍＬ以上１．０×10^{10}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{4}細胞／ｍＬ以上３．０×10^{9}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{4}細胞／ｍＬ以上１．０×10^{9}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{5}細胞／ｍＬ以上１．０×10^{11}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{5}細胞／ｍＬ以上１．０×10^{10}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{5}細胞／ｍＬ以上３．０×10^{9}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{5}細胞／ｍＬ以上１．０×10^{9}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{6}細胞／ｍＬ以上１．０×10^{11}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{6}細胞／ｍＬ以上１．０×10^{10}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{6}細胞／ｍＬ以上３．０×10^{9}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{6}細胞／ｍＬ以上１．０×10^{9}細胞／ｍＬ以下、１．０×10^{7}細胞／ｍＬ以上１．０×10^{11}細胞／ｍ

Ｌ以下、１．０×１０^{7}細胞／ｍＬ以上１．０×１０^{10}細胞／ｍＬ以下、１．０×１０^{7}細胞／ｍＬ以上３．０×１０^{9}細胞／ｍＬ以下、１．０×１０^{7}細胞／ｍＬ以上１．０×１０^{9}細胞／ｍＬ以下、４．０×１０^{7}細胞／ｍＬ以上１．０×１０^{11}細胞／ｍＬ以下、４．０×１０^{7}細胞／ｍＬ以上１．０×１０^{10}細胞／ｍＬ以下、４．０×１０^{7}細胞／ｍＬ以上３．０×１０^{9}細胞／ｍＬ以下又は４．０×１０^{7}細胞／ｍＬ以上１．０×１０^{9}細胞／ｍＬであってよい。この場合、液状の免疫賦活用組成物の１日の摂取量又は投与量は、１０ｍＬ～１，０００ｍＬ、１０ｍＬ～８００ｍＬ、１０ｍＬ～５００ｍＬ、１０ｍＬ～２５０ｍＬ、３０ｍＬ～１，０００ｍＬ、３０ｍＬ～８００ｍＬ、３０ｍＬ～５００ｍＬ、３０ｍＬ～２５０ｍＬ、５０ｍＬ～１，０００ｍＬ、５０ｍＬ～８００ｍＬ、５０～５００ｍＬ、５０ｍＬ～２５０ｍＬ、１００ｍＬ～１，０００ｍＬ、１００ｍＬ～８００ｍＬ、１００～５００ｍＬ又は１００～２５０ｍＬであってよい。

[0113] 本実施形態の免疫賦活用組成物において、単位包装あたりの組成物が含有する本実施形態に係る細菌の菌数が例えば１．０×１０^{4}個以上、５．０×１０^{4}以上、１．０×１０^{5}個以上、３．０×１０^{5}個以上、１．０×１０^{6}個以上、３．０×１０^{6}個以上、１．０×１０^{7}個以上、３．０×１０^{7}個以上、１．０×１０^{8}個以上、３．０×１０^{8}個以上、５．０×１０^{8}個以上、１．０×１０^{9}個以上、５．０×１０^{9}個以上、１．０×１０^{10}個以上、５．０×１０^{10}個以上又は１．０×１０^{11}個以上であってよく、１．０×１０^{14}個以下、１．０×１０^{13}個以下、又は１．０×１０^{12}個以下であってもよい。またこれらの上限値及び下限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、例えば本実施形態の免疫賦活用組成物において、単位包装あたりの組成物が含有する本実施形態に係る細菌の菌数は、例えば１．０×１０^{5}個以上１．０×１０^{14}個以下、１．０×１０^{5}個以上１．０×１０^{13}個以下、１．０×１０^{5}個以上１．０×１０^{12}個以下、３．０×１０^{5}個以上１．０×１０^{14}個以下、３．０×１０^{5}個以上１．０×１０^{13}個以下、３．０×１０^{5}個以上１．０×１０^{12}個以下、１．０×１０^{6}個以上１．０×１０^{14}個以下、１．０×１０^{6}個以上

１．０×１０^{13}個以下、１．０×１０^{6}個以上１．０×１０^{12}個以下、３．０×１０^{6}個以上１．０×１０^{14}個以下、３．０×１０^{6}個以上１．０×１０^{13}個以下、３．０×１０^{6}個以上１．０×１０^{12}個以下、１．０×１０^{7}個以上１．０×１０^{14}個以下、１．０×１０^{7}個以上１．０×１０^{13}個以下、１．０×１０^{7}個以上１．０×１０^{12}個以下、３．０×１０^{7}個以上１．０×１０^{14}個以下、３．０×１０^{7}個以上１．０×１０^{13}個以下、３．０×１０^{7}個以上１．０×１０^{12}個以下、１．０×１０^{8}個以上１．０×１０^{14}個以下、１．０×１０^{8}個以上１．０×１０^{13}個以下、１．０×１０^{8}個以上１．０×１０^{12}個以下、３．０×１０^{8}個以上１．０×１０^{14}個以下、３．０×１０^{8}個以上１．０×１０^{13}個以下、３．０×１０^{8}個以上１．０×１０^{12}個以下、５．０×１０^{8}個以上１．０×１０^{14}個以下、５．０×１０^{8}個以上１．０×１０^{13}個以下、５．０×１０^{8}個以上１．０×１０^{12}個以下、１．０×１０^{9}個以上１．０×１０^{14}個以下、１．０×１０^{9}個以上１．０×１０^{13}個以下、１．０×１０^{9}個以上１．０×１０^{12}個以下、５．０×１０^{9}個以上１．０×１０^{14}個以下、５．０×１０^{9}個以上１．０×１０^{13}個以下、５．０×１０^{9}個以上１．０×１０^{12}個以下、１．０×１０^{10}個以上１．０×１０^{14}個以下、１．０×１０^{10}個以上１．０×１０^{13}個以下、１．０×１０^{10}個以上１．０×１０^{12}個以下、５．０×１０^{10}個以上１．０×１０^{14}個以下、５．０×１０^{10}個以上１．０×１０^{13}個以下、５．０×１０^{10}個以上１．０×１０^{12}個以下、１．０×１０^{11}個以上１．０×１０^{14}個以下、１．０×１０^{11}個以上１．０×１０^{13}個以下又は１．０×１０^{11}個以上１．０×１０^{12}個以下であってよい。

[0114] 本実施形態の免疫賦活用組成物は、摂取又は投与負担の軽減の点から、経口摂取、経口投与、経鼻摂取又は経鼻投与での使用が好ましく、経口摂取又は経口投与がより好ましい。経口摂取、経口投与、経鼻摂取又は経鼻投与で使用する場合、細菌又は細菌を含む組成物は、胃液及び腸液等に対する耐性が高く、例えば、強い酸耐性を有していることが好ましい。細菌は、特に限定されず、生菌及び死菌のいずれをも用いることができるが、免疫賦活効果

、安定性及び製造効率等の点から、死菌であることが好ましく、加熱死菌体がより好ましい。

[0115] 本実施形態の免疫賦活用組成物は、ヒト及び非ヒト哺乳動物に経口摂取させることができ、代表的な摂取形態として食品組成物が挙げられる。提供される食品組成物は、本実施形態に係る細菌を有効量で含有した食品組成物である。ここで、「有効量で含有した」とは、個々の食品組成物において通常喫食される量を摂取した場合に、免疫賦活等の効果が発揮される程度に本発明の有効成分が摂取されるような含有量をいう。また食品組成物とは、健康食品、機能性食品、栄養補助食品、保健機能食品（例えば、特定保健用食品、栄養機能性食品、機能性表示食品）、特別用途食品（例えば、幼児用食品、妊産婦用食品、病者用食品）及びサプリメントを含む意味で用いられる。なお、本発明の有効成分をヒト以外の哺乳動物に摂取させる場合には、本発明でいう食品が飼料として使用されることはいうまでもない。

[0116] 本実施形態の免疫賦活用組成物は、免疫賦活等の効果を有するため、日常摂取する食品に含有させて提供することができる。この場合、本実施形態の免疫賦活用組成物は１食当たりに摂取する量が予め定められた単位包装形態で提供することができる。１食当たりの単位包装形態としては、例えば、パック、包装、缶又はボトル等で一定量を規定する形態が挙げられる。本実施形態の免疫賦活用組成物の各種作用をよりよく発揮させるためには、後述する、本発明の有効成分の１日当たりの摂取量に従って１食当たりの摂取量を決定できる。本実施形態の食品は、摂取量に関する説明事項が包装に表示されるか、あるいは説明事項が記載された文書等と一緒に提供されてもよい。

[0117] 単位包装形態においてあらかじめ定められた１食当たりの摂取量は、１日当たりの有効摂取量であっても、１日当たりの有効摂取量を２回以上（好ましくは２から６回）に分けた摂取量であってもよい。したがって、本実施形態の免疫賦活用組成物の単位包装形態には、後述の１日当たりの摂取量で本発明の有効成分を含有させることができ、又は、後述の１日当たりの摂取量の２分の１から６分の１の量で本発明の有効成分を含有させることができる

。本実施形態の免疫賦活用組成物は、摂取の便宜上、１食当たりの摂取量が１日当たりの有効摂取量である、１食当たりの単位包装形態（すなわち、１日当たりの単位包装形態）で提供することが好ましい。

[0118] 本実施形態の免疫賦活用組成物は、免疫賦活を必要とする対象へ投与することができる。免疫賦活を必要とする対象は特に限定されないが、例えばウイルスに感染している対象、風邪をひいている対象、６５歳以上の対象などが挙げられる。

[0119] 本実施形態の免疫賦活用組成物における「食品組成物」の形態は特に限定されるものではなく、例えば、飲料の形態であっても、半液体やゲル状の形態であっても、固形状や粉末状の形態であってもよい。また、「サプリメント」としては、本実施形態の免疫賦活用組成物の有効成分に賦形剤、結合剤等を加え練り合わせた後に打錠して製造した錠剤、本発明の有効成分に賦形剤、結合剤等を加えて造粒化して製造した顆粒剤、口腔内崩壊錠及び本発明の有効成分をカプセル等に封入したカプセル剤等が挙げられる。サプリメントとして提供するときは、上述の１食当たりあるいは１日当たりの単位包装形態とするほか、１週間当たり、２週間当たり、１ヶ月当たり、あるいは２ヵ月当たりの単位包装形態として提供することも好適である。なお、後者の単位包装形態には、例えば、１食当たり又は１日当たりの摂取量を表示し、摂取者自身がその表示に従って本発明の有効成分を有効量摂取できることが好ましい。

[0120] 本実施形態の免疫賦活用組成物として提供される食品組成物としては、免疫賦活能を有する、健康食品、機能性食品、栄養組成物（ｎｕｔｒｉｔｉｏｎａｌ　ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ）、栄養補助食品、サプリメント、保健用食品、特定保健用食品、栄養機能食品、又は機能性表示食品等が挙げられる。このような食品組成物には、例えば、健康な人の免疫機能の維持のサポート（免疫ケア）、免疫機能の低下が気になる方へ、免疫機能の低下を抑制する、日焼けの気になる方に、日常生活の肌へのダメージが気になる方に、肌の乾燥が気になる方に、肌のほてりが気になる方に、肌の紅斑が気になる方

に、肌の赤みが気になる方に、赤ら顔の気になる方に、手荒れが気になる方に、等の表示をすることができる。

[0121] 本実施形態の免疫賦活用組成物として提供される食品組成物は、本発明の有効成分を含有する限り、特に限定されるものではないが、例えば、清涼飲料水、炭酸飲料、果汁入り飲料、野菜汁入り飲料、果汁及び野菜汁入り飲料、牛乳等の畜乳、豆乳、乳飲料、ドリンクタイプのヨーグルト、ドリンクタイプやスティックタイプのゼリー、コーヒー、ココア、茶飲料、栄養ドリンク、エナジー飲料、スポーツドリンク、ミネラルウォーター（発泡性及び非発泡性のいずれも含む）、ニア・ウォーター、ノンアルコールのビールテイスト飲料等の非アルコール飲料；飯類、麺類、パン類若しくはパスタ類等炭水化物含有飲食品；チーズ類、ハードタイプ若しくはソフトタイプのヨーグルト、畜乳その他の油脂原料による生クリーム、アイスクリーム等の乳製品；クッキー、ケーキ、チョコレート等の洋菓子類、饅頭若しくは羊羹等の和菓子類、ラムネ等のタブレット菓子（清涼菓子）、キャンディー類、ガム類、グミ類、ゼリー若しくはプリン等の冷菓や氷菓、スナック菓子等の各種菓子類；ウイスキー、バーボン、スピリッツ、リキュール、ワイン、果実酒、日本酒、中国酒、焼酎、ビール、アルコール度数１％以下のノンアルコールビール、発泡酒、その他雑酒、酎ハイ等のアルコール飲料；卵を用いた加工品、魚介類若しくは畜肉（レバー等の臓物を含む）の加工品（珍味を含む）、味噌汁等のスープ類等の加工食品、みそ、しょうゆ、ふりかけ、その他シーズニング調味料等の調味料又は濃厚流動食等の流動食等が挙げられる。

[0122] 茶飲料としては、発酵茶、半発酵茶及び不発酵茶のいずれもが包含され、例えば、紅茶、緑茶、麦茶、玄米茶、煎茶、玉露茶、ほうじ茶、ウーロン茶、ウコン茶、プーアル茶、ルイボスティー、ローズ茶、キク茶、イチョウ葉茶及びハーブ茶（例えば、ミント茶、ジャスミン茶）等が挙げられる。

[0123] 果汁入り飲料や果汁及び野菜汁入り飲料に用いられる果物としては、例えば、リンゴ、ミカン、ブドウ、バナナ、ナシ、モモ、マンゴー、アサイー、ブルーベリー及びウメ等が挙げられる。また、野菜汁入り飲料や果汁及び野

菜汁入り飲料に用いられる野菜としては、例えば、トマト、ニンジン、セロリ、カボチャ、キュウリ及びスイカ等が挙げられる。

[0124] 本実施形態の免疫賦活用組成物を飼料として提供する場合は、上記の食品に関する記載に従って実施することができる。

[0125] 本実施形態の免疫賦活用組成物を、医薬組成物又は医薬部外品として提供する場合には、経口剤又は非経口剤に処方して提供することができる。経口剤としては、顆粒剤、散剤、錠剤（糖衣錠を含む）、丸剤、カプセル剤、シロップ剤、液剤、ゼリー剤、乳剤及び懸濁剤等が挙げられる。非経口剤としては、局所投与に適した注射剤（皮内注射、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射を含む）、吸入剤（例えば、吸入エアゾール剤、吸入粉末剤、吸入液剤）、点鼻剤（例えば、点鼻粉末剤、点鼻液剤）、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、坐剤、貼付剤及び湿布剤等が挙げられ、一態様では点鼻剤であってもよい。これらの製剤は、当分野で通常行われている手法により、薬学上許容される担体を用いて製剤化することができる。薬学上許容される担体としては、賦形剤、結合剤、希釈剤、添加剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤及び防腐剤等が挙げられる。

[0126] 本実施形態の免疫賦活用組成物を医薬組成物又は医薬部外品として用いる場合、対象となる疾患としては、例えば、既にＴｙｐｅ　Ｉ　ＩＦＮの適応疾患と知られている、腎癌、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫、悪性黒色腫、菌状息肉症及び成人Ｔ細胞性白血病等を含むがん、亜急性硬化性全脳炎、ＨＴＬＶ－１脊髄症、Ｂ型肝炎及びＣ型肝炎等を含むウイルス感染症、クラミジア（性病）、マイコバクテリウム（結核）、リステリア（敗血症等）、スタフィロコッカス（食中毒）及びヘリコバクター（胃炎）等の細菌による感染症並びに多発性硬化症等を含む自己免疫疾患等が挙げられる。本実施形態の免疫賦活用組成物は、上記疾患の予防あるいは治療に用いることができる。また、本実施形態の免疫賦活用組成物は、Ｔｙｐｅ　Ｉ　ＩＦＮの活性として骨芽細胞から破骨細胞への分化抑制機能が知られていることから、骨そしょう症等の予防ある

いは治療に用いることもできる。

[0127] 本実施形態の免疫賦活用組成物は、特定の疾患に対応する抗原を、遺伝子工学的手法を用いて、有効成分である細菌中若しくは細菌表面に発現又は細菌外に分泌させることにより、ワクチンとして用いることができる。特に細菌の細胞壁は胃酸から抗原を守る働きがあるため、細菌中又は細菌表面に抗原を発現させた異種抗原発現菌株は経口ワクチンのホストとして好適である。

[0128] 本実施形態の免疫賦活用組成物は、本実施形態に係る細菌の菌体原末（菌体を乾燥させた粉末又はこれを含有する粉末等）であってよい。このような菌体原末は、例えば常法の製造方法に従って、細菌を適宜培養、殺菌及び乾燥させることによって得ることができる。また、本実施形態の免疫賦活用組成物は、例えば、第二実施形態の一態様に係る製造方法に従って製造された免疫賦活用組成物であってもよい。

[0129] 本実施形態の菌体原末は、本実施形態に係る細菌及び細菌培養時の培地由来成分に加え、食品、医薬品又は飼料として許容される成分を含んでよく、例えば糖類、タンパク質、脂質、アミノ酸類、ビタミン類、ミネラル類、フラボノイド類、キノン類、ポリフェノール類、核酸、脂肪酸類、酸味料、甘味料、着色料、香料、調味料、食塩、乳化剤、安定化剤、清涼剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色料、防腐剤、徐放調整剤、界面活性剤、及び溶解剤からなる群から選択される少なくとも一つをさらに含んでよい。

[0130] 本実施形態の菌体原末は、本実施形態の食品組成物、医薬組成物又は飼料の原料として用いることができる。

[0131] 本実施形態の免疫賦活用組成物を添加剤として提供する場合には、上記の食品組成物、飼料、医薬部外品、医薬組成物又は菌体原末に関する記載に従って実施することができる。本実施形態の免疫賦活用組成物を食品添加物として提供する場合には、本実施形態の免疫賦活用組成物は、免疫賦活効果を有する機能性表示食品における機能性関与成分として使用することができる。

[0132] 本実施形態の免疫賦活用組成物は、受容者の性別、年齢及び体重、症状、摂取時間若しくは投与時間、剤形、摂取経路若しくは投与経路並びに組み合わせる素材又は薬剤等に依存して決定できる。本実施形態の免疫賦活用組成物の成人１日当たりの摂取量又は投与量は、例えば、有効成分である細菌の菌数により特定することができ、１×１０^{8}個以上、１×１０^{9}個以上又は１×１０^{10}個以上とすることができ、また１×１０^{14}個以下、１×１０^{13}個以下又は１×１０^{12}個以下とすることができる。これらの上限値及び下限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、上記摂取量又は投与量の範囲は、例えば、１×１０^{8}～１×１０^{14}個、１×１０^{9}～１×１０^{14}個又は１×１０^{10}～１×１０^{14}個、１×１０^{8}～１×１０^{13}個、１×１０^{9}～１×１０^{13}個、１×１０^{10}～１×１０^{13}個、１×１０^{8}～１×１０^{12}個、１×１０^{9}～１×１０^{12}個又は１×１０^{10}～１×１０^{12}個とすることができる。細菌の菌数は、公知の顕微鏡、フローサイトメーター又は非培養微生物迅速検査装置（例えば、ＥＬＥＳＴＡ　ＰｉｘｅｅＭｏ（株式会社ＡＦＩテクノロジー））等により測定することができるが、汎用性が高い観点から顕微鏡による測定が好ましい。本実施形態に係る組成物が投与又は摂取される対象は、ヒト及び／又は非ヒト哺乳動物であってよく、ヒトであってもよい。

[0133] 本実施形態の免疫賦活用組成物の成人１日当たりの摂取量又は投与量はまた、有効成分である細菌の乾燥菌体質量により特定することができ、例えば２．５×１０$^{-2}$ｍｇ以上、２．５×１０$^{-1}$ｍｇ以上又は２．５ｍｇ以上とすることができ、２．５×１０^{4}ｍｇ以下、２．５×１０^{3}ｍｇ以下又は２．５×１０^{2}ｍｇ以下とすることができる。これらの上限値及び下限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、上記摂取量又は投与量の範囲は、例えば、２．５×１０$^{-2}$ｍｇ～２．５×１０^{4}ｍｇ、２．５×１０$^{-1}$ｍｇ～２．５×１０^{4}ｍｇ、２．５ｍｇ～２．５×１０^{4}ｍｇ、２．５×１０$^{-2}$ｍｇ～２．５×１０^{3}ｍｇ、２．５×１０$^{-1}$ｍｇ～２．５×１０^{3}ｍｇ、２．５×１０ｍｇ～２．５×１０^{3}ｍｇ、２．５×１０$^{-2}$ｍｇ～２．５×１０^{2}ｍｇ、２．５×１０$^{-1}$ｍｇ～２．５×１０^{2}ｍｇ又は２．５ｍｇ～２．５×１０^{2}ｍｇとするこ

とができる。

[0134] 本実施形態の免疫賦活用組成物の摂取量及び下記摂取タイミング及び摂取期間は、本実施形態の免疫賦活用組成物を非治療目的及び治療目的のいずれで使用する場合にも適用があり、治療目的の場合には摂取は投与に読み替えることができる。

[0135] 本実施形態の免疫賦活用組成物は、免疫賦活効果を期待する期間内は摂取又は投与を継続することが好ましい。本発明の有効成分の摂取期間又は投与期間は、免疫賦活効果をよりよく発揮させる観点から、例えば、上記１日量での摂取又は投与を１週間以上、２週間以上、３週間以上、好ましくは１カ月以上（４週間以上）とすることができる。本発明の有効成分の摂取間隔又は投与間隔は、上記１日量での摂取又は投与を３日に１回、２日に１回又は１日１回とすることができ、好ましくは１日１回である。

[0136] 本実施形態の免疫賦活用組成物はまた、免疫賦活効果が期待される出来事又は時期よりも前に摂取又は投与を開始してもよい。免疫賦活効果が期待される出来事の例としては、ウイルスに感染する可能性がある行動（例えば、ウイルス感染リスクが高い行事への参加、流行地域への渡航）が挙げられ、免疫賦活効果が期待される時期の例としては、ウイルス感染の流行期が挙げられる。免疫賦活効果が期待される出来事よりも前の摂取タイミング又は投与タイミングとしては、例えば、１日以上前、３日以上前、１週間以上前、２週間以上前、３週間以上前、１ヶ月以上前（４週間以上前）又は２ヶ月以上前（８週間以上前）が挙げられる。また、特に限定されるものではないが、摂取又は投与を開始してから、免疫賦活効果が期待される出来事までは、場合によっては、摂取間隔又は投与間隔を置きながら継続して摂取又は投与することもできる。本発明の有効成分はまた、免疫賦活効果が期待される出来事又は時期よりも後に摂取又は投与を開始してもよい。免疫賦活効果が期待される出来事よりも後の摂取タイミング又は投与タイミングとしては、例えば、１日以上後、３日以上後、１週間以上後、２週間以上後が挙げられる。また、特に限定されるものではないが、免疫賦活効果が期待される出来事

よりも後に摂取又は投与するときには、場合によっては、摂取間隔又は投与間隔を置きながら継続して摂取又は投与することもできる。本発明においては、特に好ましくは、免疫賦活効果が期待される出来事よりも前に本発明の有効成分の摂取又は投与を開始し、当該出来事より後まで摂取又は投与することもできる。

[0137] なお、本実施形態における、組成物が免疫賦活組成物である態様は、他の側面として、本実施形態の一態様に係る組成物を、対象に摂取させること又は対象に投与することを含む、対象の免疫を賦活する方法であるともいえる。摂取させる又は投与される対象は、それを必要とする対象であってよく、例えば上述した免疫賦活を必要とする対象であってもよい。

[0138] また、本実施形態における、組成物が免疫賦活組成物である態様は、他の側面として、対象の免疫の賦活における、本実施形態の一態様に係る組成物の使用であるともいえる。この場合における使用は、非治療的使用及び／又は治療的使用であってよく、好ましくは非治療的使用である。

[0139] 本開示において、「治療的」な使用とは、ヒト又は動物の体を治療することにおける使用を示す。本開示に係る治療的使用は、例えば、医療行為を目的とする又は医療行為を伴う使用でありうる。本開示に係る治療的使用は、例えば、医療従事者が、ヒト又は動物に物質を投与する又は摂取させること、又はヒト又は動物に対して物質を投与する又は摂取するように指示することを伴ってよい。本開示に係る治療的使用は、例えば、治療目的又は予防目的の使用であってよく、治療目的、又は食品組成物の摂取を伴う予防目的の使用であってもよく、治療目的であってもよい。本開示に係る治療的使用は、例えば、非健常者に対する使用であってよい。

[0140] 本開示において、「非治療的」な使用とは、物質の使用のうち、治療的使用に該当しない使用を意味する。本開示に係る非治療的使用は、例えば、医療行為を目的としない及び／又は医療行為を伴わない使用でありうる。本開示に係る非治療的使用は、例えば、医療従事者が、ヒト又は動物に物質を投与する又は摂取させること、及び／又はヒト又は動物に対して物質を投与す

る又は摂取するように指示することを伴わなくてよい。本開示に係る非治療的使用は、例えば、予防目的又は健康増進目的の使用であってよく、医薬組成物若しくは医薬部外品の投与又は摂取を伴う予防目的、又は健康増進目的の使用であってもよい。本開示に係る非治療的使用は、例えば、健常者に対する使用であってよい。

[0141] また、本実施形態における、組成物が免疫賦活組成物である態様は、他の側面として、対象の免疫の賦活における使用のための、本実施形態の一態様に係る組成物であるともいえる。この場合における使用は、例えば、治療的使用である。

[0142] また、本実施形態における、組成物が免疫賦活組成物である態様は、他の側面として、本実施形態の一態様に係る組成物の製造における、上記細菌の使用であるともいえる。

[0143] また、本実施形態の一態様は、ＢＤＣＡ２に細菌を結合させることを特徴とする、ｐＤＣの活性化方法である。

[0144] 一態様において、上記方法に用いることができる細菌の生物学的特徴、分類及び株としては、上述の本実施形態の免疫賦活用組成物が含有する細菌（「本実施形態に係る細菌」）の記載を援用する。例えば、上記細菌は乳酸菌及び／又は酢酸菌であってよい。また、上記細菌は、ＢＤＣＡ２との結合を介してｐＤＣにより貪食される細菌であってよい。

[0145] また、本実施形態の一態様は、ＢＤＣＡ２に結合する細菌を対象に投与することを含む、ｐＤＣの活性化方法である。

[0146] 一態様において、上記方法に用いることができる細菌の生物学的特徴、分類及び株に関する説明は、上述の本実施形態の免疫賦活用組成物が含有する細菌（「本実施形態に係る細菌」）の記載を援用する。例えば、上記細菌は乳酸菌及び／又は酢酸菌であってよい。また、上記細菌は、ＢＤＣＡ２との結合を介してｐＤＣにより貪食される細菌であってよい。

[0147] 一態様において、上記方法の対象はヒトであってよい。ヒトは特に限定されないが、例えば免疫賦活を必要とする対象であってよい。免疫賦活を必要

とする対象は特に限定されないが、例えばウイルスに感染している対象、風邪をひいている対象、６５歳以上の対象などが挙げられる。

[0148] また、本実施形態の一態様は、上記の「ＢＤＣＡ２に細菌を結合させることを特徴とする、ｐＤＣの活性化方法」、及び「ＢＤＣＡ２に結合する細菌を対象に投与することを含む、ｐＤＣの活性化方法」に用いるための、細菌を含有する組成物であってよい。

[0149] 一態様において、上記組成物に用いることができる細菌の生物学的特徴、分類及び株に関する説明は、上述の本実施形態の免疫賦活用組成物が含有する細菌（「本実施形態に係る細菌」）の記載を援用する。例えば、上記細菌は乳酸菌及び／又は酢酸菌であってよい。また、例えば、上記細菌はラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ ５８０５であってよい。また、上記細菌は、ＢＤＣＡ２との結合を介してｐＤＣにより貪食される細菌であってよい。また、上記組成物に関する説明は、本発明の一実施形態として説明した、「本実施形態の免疫賦活用組成物」の記載を援用する。

[0150] 本開示の第二実施形態は、グルコースが所定の濃度で添加されたＭ１７培地で細菌を培養する工程（培養工程）を含む、細菌の免疫賦活能及び／又は形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）による被貪食能を高める方法に関する。第二実施形態の方法では、細菌の培養における培地として、グルコースが所定の濃度で添加されたＭ１７培地を用いることで、その培地を用いない場合と比較して、細菌の免疫賦活能及び／又はｐＤＣによる被貪食能が高くなりやすい。

[0151] Ｍ１７培地は、例えばＢｅｃｔｏｎ，Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ等の供給業者から入手したものを用いることができる。Ｍ１７培地は、例えば溶媒が水であり、溶質として酵母エキス、ペプトン、トリプトン、肉エキス、乳糖、アスコルビン酸、硫酸マグネシウム及びグリセロリン酸ナトリウムを含有する培地である。Ｍ１７培地は、例えば使用の際に、ｐ

Ｈが７．１±０．２に調整されてもよい。

[0152] 培養工程に用いる培地におけるグルコースの最終濃度は、例えば０．１質量％以上、０．３質量％以上、０．５質量％以上又は１．０質量％以上であってよく、１０質量％以下、５．０質量％以下、３．０質量％以下又は１．０質量％以下であってもよい。これらの下限値及び上限値は任意に組み合わせることができ、培養工程に用いる培地におけるグルコースの最終濃度は、例えば０．１質量％以上１０質量％以下、０．３質量％以上１０質量％以下、０．５質量％以上１０質量％以下、１．０質量％以上１０質量％以下、０．１質量％以上５．０質量％以下、０．３質量％以上５．０質量％以下、０．５質量％以上５．０質量％以下、１．０質量％以上５．０質量％以下、０．１質量％以上３．０質量％以下、０．３質量％以上３．０質量％以下、０．５質量％以上３．０質量％以下、１．０質量％以上３．０質量％以下、０．１質量％以上１．０質量％以下、０．３質量％以上１．０質量％以下、０．５質量％以上１．０質量％以下又は１．０質量％であってよい。なお、この場合のグルコースとは、例えばＤ－グルコースである。

[0153] 培養工程における培養時間は、特に限定されないが、例えば１時間以上、３時間以上、６時間以上、１２時間以上又は１８時間以上であってよく、３３６時間以下、１６８時間以下、７２時間以下、４８時間以下又は３６時間以下であってもよく、一例としては２４時間であってよい。培養工程における培養温度は、特に限定されないが、例えば２０℃以上、２２℃以上、２５℃以上又は３０℃以上であってよく、４５℃以下、４０℃以下、３８℃以下、３５℃以下又は３０℃以下であってもよく、一例としては３０℃であってよい。

[0154] 細菌の免疫賦活能及び／又はｐＤＣによる被貪食能は、第一実施形態において説明したのと同様に評価してよい。培養工程後の細菌は、培地としてＭＲＳ培地を用いて培養工程を行った場合の細菌に対して、免疫賦活能及び／又はｐＤＣによる被貪食能が例えば１．０５倍以上、１．１０倍以上、１．１５倍以上、１．２０倍以上、１．２５倍以上、１．３０倍以上、１．３５

倍以上、１．４０倍以上、１．４５倍以上又は１．５０倍以上であってよい。

[0155] 第二実施形態の一態様は、培養工程を含む、免疫賦活用組成物の製造方法でもあり得る。本態様の製造方法で製造される免疫賦活用組成物としては、第一実施形態の組成物であってよく、例えばその用途及び組成が、第一実施形態の組成物に係る要件を満たしてもよい。本態様の製造方法は、培養工程の後に、細菌を殺菌する工程及び／又は細菌を乾燥処理する工程をさらに含んでよい。

[0156] 細菌を殺菌する工程における殺菌方法は、当業者が通常用いることがある方法であってよく、例えば加熱処理、加圧処理、高圧蒸気処理、電磁波処理、電子線処理、放射線処理、紫外線処理、アルコール処理又は電解水処理であってよく、一態様では加熱処理であってもよい。殺菌方法が加熱処理である場合、加熱温度は、特に限定されないが例えば６０℃以上、６５℃以上、７０℃以上又は７５℃以上であってよく、１１０℃以下、１００℃以下、９０℃以下、８５℃以下又は８０℃以下であってよい。これらの下限値及び上限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、例えば、加熱温度は、６０℃以上１１０℃以下、６０℃以上１００℃以下、６０℃以上９０℃以下、６０℃以上８５℃以下、６０℃以上８０℃以下、６５℃以上１００℃以下、６５℃以上９０℃以下、６５℃以上８５℃以下、６５℃以上８０℃以下、７０℃以上９０℃以下、７０℃以上８５℃以下、７０℃以上８０℃以下、７５℃以上９０℃以下又は７５℃以上８５℃以下であってよい。また、殺菌方法が加熱処理である場合、加熱の時間は、特に限定されるものではないが、例えば１分以上、３分以上、５分以上又は１０分以上であってよく、２４時間以下、４時間以下、６０分以下、４５分以下又は３０分以下であってもよい。これらの下限値及び上限値はそれぞれ任意に組み合わせることができ、例えば、加熱処理の時間は、１分以上２４時間以下、３分以上４時間以下又は５分以上６０分以下であってよい。

[0157] 細菌を乾燥処理する工程における乾燥方法は、当業者が通常用いることが

ある方法であってよく、例えば凍結乾燥、噴霧乾燥（スプレードライ）、ドラム乾燥、熱風乾燥又は真空乾燥等であってよく、一態様では噴霧乾燥であってもよい。

[0158] また、本態様の製造方法では、各工程の間及び／又は途中に、必要に応じて細菌を洗浄する工程を含んでよく、このような洗浄は、例えば細菌を、新鮮な培地又は緩衝液に懸濁してから、遠心分離等で単離することであってもよい。

[0159] 本態様の製造方法で製造される免疫賦活用組成物は、例えば、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を有効成分として含有する免疫賦活用組成物であってもよい。この場合のラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５は、例えば下記要件Ｙを満たしてよく、要件Ｙが充足されることは、第一実施形態に関して説明した方法に従って確認されてよい。

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた上記ｐＤＣの総数に対する、上記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した上記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし上記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

実施例

[0160] 以下に実施例を用いて本発明をより詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

[0161] 以降の実施例では、国立大学法人長崎大学から分譲を受けたＣＡＬ－１細胞（寄託番号ＦＥＲＭ　ＢＰ－１０９１４）を試料（以下、本件試料という）として用いた（本件試料のあらゆる権利は国立大学法人長崎大学に帰属し、細国立大学法人長崎大学から本件試料の使用許諾を受けた）。細胞の培養は、３７℃、５％CO_2の条件で行った。結果は、平均値±標準偏差として示さ

れている。ＣＡＬ－１細胞の培養及びＣＡＬ－１細胞を用いた試験の基礎培地としては、ＲＰＭＩ－１６４０培地（Ｓｉｇｍａ、Ｒ８７５８）に、終濃度１．０体積％のｐｅｎｉｃｉｌｌｉｎ／ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｉｎ（Ｇｉｂｃｏ、１５１４０－１２）を添加したものを用いた（以下、「血清非含有培地」ともいう）。

[0162] 以降の実施例において用いた乳酸菌の株を表１に示す。表１においてＡ～Ｇとして示された培養条件を表２に示す。実施例において、乳酸菌は、ラクトバチルス・ラムノサスＣＲＬ１５０５を除いて、特別な記載がない限り、表１に示されたＡ～Ｇの対応関係に従って表２に記載の培養方法で培養した後に、次のように調製した細菌原末（菌体を乾燥させた粉末又はこれを含有する粉末等）として用いた。ＭＲＳ培地（ＭＲＳ　ＢＲＯＴＨ、ＣＯＤＥ：ＣＭ０３５９、Ｏｘｏｉｄ社）で培養された細菌を、その培養液を遠心分離（５０００ｒｐｍ）し、上澄み液を取り除き、菌液を得た。続いて、得られた菌液とリン酸緩衝生理食塩水バイオ社）の比率が１：１９となるように混合し、遠心分離（５０００ｒｐｍ）により２回洗浄した。洗浄後の菌液を加熱処理することにより、菌液中の乳酸菌を死滅させた。加熱処理は、室温から８０℃まで３０分かけて昇温し、８０℃で３０分保持した後、室温まで３０分かけて降温した。降温後の凍結乾燥し、細菌原末を得た。

[0163]

[表1]

細菌名（和名）	細菌名（英名）	実施例中の表記	培養条件
ラクトコッカス・プランタラム ＪＣＭ １０５６	Lactococcus plantarum JCM 11056	JCM 11056	B
ラクトコッカス・カルバトゥス ＪＣＭ １０９６	L. curvatus JCM 1096	JCM 1096	B
ラクトコッカス・ケフィラノファシエンス ＪＣＭ ６９８５	L. kefiranofaciens JCM 6985	JCM 6985	H
ラクトコッカス・ムリヌス ＪＣＭ １７１７	L. murinus JCM 1717	JCM 1717	A
ラクトコッカス・パラケフィリ ＪＣＭ ８５７３	L. parakefiri JCM 8573	JCM 8573	I
ラクトコッカス・パラプランタラム ＪＣＭ １２５３３	L. paraplantarum JCM 12533	JCM 12533	C
ロイコノストック・カルノスム ＪＣＭ ９６９５	Leuconostoc carnosum JCM 9695	JCM 9695	B
ロイコノストック・シトリウム ＪＣＭ ９６９８	Leuconostoc citreum JCM 9698	JCM 9698	B
ストレプトコッカス・サリバリウス ＪＣＭ ５７０７	Streptococcus salivarius JCM 5707	JCM 5707	A
エンテロコッカス・ラクティス ＪＣＭ ３０２００	Enterococcus lactis JCM 30200	JCM 30200	A
テトラジェノコッカス・ハロフィルス ＡＴＣＣ ３３３１５	T. halophilus ATCC 33315	ATCC 33315	F
オエノコッカス・オエニ ＪＣＭ ６１２５	Oenococcus oeni JCM 6125	JCM 6125	G
ワイセラ・パラメセンテロイデス ＪＣＭ ９８９０	Weissella paramesenteroides JCM 9890	JCM 9890	B
ワイセラ・ヴィリデスケンス ＪＣＭ １１７４	Weissella viridescens JCM 1174	JCM 1174	A

ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・アニマリス ＪＣＭ １１９０	B. animalis subsp. animalis JCM 1190	JCM 1190	E
ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・ラクティス ＪＣＭ １０６０２	B. animalis subsp. Lactis JCM 10602	JCM 10602	E
ビフィドバクテリウム・ビフィダム ＪＣＭ １２５５	B. bifidum JCM 1255	JCM 1255	J
ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・ロンガム ＪＣＭ １２１７	B. longum subsp. Longum JCM 1217	JCM 1217	E
ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファンティス ＪＣＭ １２２２	B. longum subsp. Infantis JCM 1222	JCM 1222	E
ビフィドバクテリウム・モンゴリエンセ ＪＣＭ １５４６１	B. mongoliense JCM 15461	JCM 15461	D
ビフィドバクテリウム・シュードロンガム ＪＣＭ １２０５	B. pseudolongum JCM 1205	JCM 1205	E
ビフィドバクテリウム・ロイテリ ＪＣＭ １７２９５	B. reuteri JCM 17295	JCM 17295	E
ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＪＣＭ ５８０５	Lactococcus lactis subsp. lactis JCM 5805	LC-Plasma	B
ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ ＩＬ１４０３	Lactococcus lactis subsp. lactis ATCC IL1403	ATCC IL1403	B
ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ ７９６３	Lactococcus lactis subsp. lactis ATCC 7963	ATCC 7963	B
ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ ７９６２	Lactococcus lactis subsp. lactis ATCC 7962	ATCC 7962	B
ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ ２９１４６	Lactococcus lactis subsp. lactis ATCC 29146	ATCC 29146	B
ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ ２７８６１	Lactococcus lactis subsp. lactis ATCC 27861	ATCC 27861	B

ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ １９４３５	Lactococcus lactis.subsp.lactis ATCC 19435	ATCC 19435	B
ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ １５５７７	Lactococcus lactis.subsp.lactis ATCC 15577	ATCC 15577	B
ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ １５３４６	Lactococcus lactis.subsp.lactis ATCC 15346	ATCC 15346	B
ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ １３６７５	Lactococcus lactis.subsp.lactis ATCC 13675	ATCC 13675	B
ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ １２９２９	Lactococcus lactis.subsp.lactis ATCC 12929	ATCC 12929	B
ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ １１９５５	Lactococcus lactis.subsp.lactis ATCC 11955	ATCC 11955	B
ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ １１４５４	Lactococcus lactis.subsp.lactis ATCC 11454	ATCC 11454	B
ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス ＡＴＣＣ １１００７	Lactococcus lactis.subsp.lactis ATCC 11007	ATCC 11007	B
ラクトバチルス・ラムノサス ＣＲＬ１５０５	Lactobacillus rhamnosus CRL1505	CRL1505	（培養無し）

[0164]

[表2]

条件	培養方法
条件A	対応する菌体番号の菌体をMRS培地(製品名：Difco Lactobacilli MRS Broth、製造者名：Becton, Dickinson and Company。以下同じ。)によって懸濁しMRS寒天培地に播種した。48時間37℃で培養した後、コロニーピックを行い、MRS培地10mLに播種し24時間37℃で培養した。培養した菌体懸濁液を1mLMRS培地100mLに播種し、24時間37℃で培養した。
条件B	対応する菌体番号の菌体をMRS培地によって懸濁しMRS寒天培地に播種した。48時間30℃で培養した後、コロニーピックを行い、MRS培地10mLに播種し24時間30℃で培養した。培養した菌体懸濁液を1mLMRS培地100mLに播種し、24時間30℃で培養した。
条件C	対応する菌体番号の菌体をMRS培地によって懸濁しMRS寒天培地に播種した。嫌気条件下で48時間30℃で培養した後、コロニーピックを行い、MRS培地10mLに播種し嫌気条件下で24時間30℃で培養した。培養した菌体懸濁液を1mLMRS培地100mLに播種し、嫌気条件下で24時間30℃で培養した。
条件D	対応する菌体番号の菌体をLactose追加GAM培地(GAM培地(製品名：GAMブイヨン「ニッスイ」、製造者名：日水製薬株式会社。以下同じ。)に1質量%Lactoseを加えたもの)によって懸濁し、Lactose追加GAM寒天培地(GAM寒天培地に1質量%Lactoseを加えたもの)に播種した。嫌気条件下で48時間30℃で培養した後、コロニーピックを行い、Lactose追加GAM培地10mLに播種し嫌気条件下で24時間30℃で培養した。培養した菌体懸濁液1mLをLactose追加GAM培地に播種し、嫌気条件下で24時間30℃で培養した。
条件E	対応する菌体番号の菌体をGAM培地によって懸濁しGAM寒天培地に播種した。嫌気条件下で48時間37℃で培養した後、コロニーピックを行い、GAM培地10mLに播種し嫌気条件下で24時間37℃で培養した。培養した菌体懸濁液を1mL GAM培地100mLに播種し、嫌気条件下で24時間37℃で培養した。
条件F	対応する菌体番号の菌体を以下のNaCl追加Yeast Extract培地（Yeast Extract(製品名：Bacto Yeast Extract、販売者名：サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社。以下同じ。)培地に5質量%NaClを追加したもの）によって懸濁し、NaCl追加yeast寒天培地（yeast寒天培地に5質量%NaClを追加したもの）に播種した。 48時間37℃で培養した後、コロニーピックを行い、NaCl追加Yeast Extract培地10mLに播種し24時間37℃で培養した。培養した菌体懸濁液を遠心して1mLに濃縮したもの全量をNaCl追加Yeast Extract培地100mLに播種し、96時間37℃で培養した。
条件G	対応する菌体番号の菌体をMRS培地によって懸濁し、トマト培地（MRS培地に10質量%のトマトジュース上清（3300g, 10min, 4℃にて2回遠心して固形物を除去したもの）を加え、pHをpH4.8に調整したもの）の寒天培地に播種した。 48時間37℃で培養した後、コロニーピックを行い、トマト培地10mLに播種し24時間37℃で培養した。培養した菌体懸濁液1mLをトマト培地100mLに播種し、嫌気条件下で24時間37℃で培養した。

条件 H	対応する菌体番号の菌体を MRS（pH5.5）培地によって懸濁し MRS（pH5.5）寒天培地に播種した。48 時間 30℃で培養した後、コロニーピックを行い、MRS （pH5.5）培地 10mL に播種し 24 時間 30℃で培養した。培養した菌体懸濁液 1mL を MRS （pH5.5）培地 100mL に播種し、96 時間 30℃で培養した。
条件 I	対応する菌体番号の菌体を MRS（pH5.5）培地によって懸濁し MRS（pH5.5）寒天培地に播種した。48 時間 30℃で培養した後、コロニーピックを行い、MRS （pH5.5）培地 10mL に播種し 24 時間 30℃で培養した。培養した菌体懸濁液 1mL を MRS （pH5.5）培地 100mL に播種し、24 時間 30℃で培養した。
条件 J	対応する菌体番号の菌体を GAM 培地によって懸濁し GAM 寒天培地に播種した。嫌気条件下で 48 時間 37℃で培養した後、コロニーピックを行い、 GAM 培地 10mL に播種し嫌気条件下で 24 時間 37℃で培養した。培養した菌体懸濁液を遠心して 1mL に濃縮したものを全量 GAM 培地 100mL に播種し、嫌気条件下で 96 時間 37℃で培養した。

[0165] ラクトバチルス・ラムノサスＣＲＬ１５０５については、次のように調製した細菌原末を用いた。

［ラクトバチルス・ラムノサスＣＲＬ１５０５の細菌原末の調製方法］

ラクトバチルス・ラムノサスＣＲＬ１５０５が配合されたサプリメントである、FLORASSIST Probiotic Immune & Nasal Defense (Life Extension社製、#02208) をＭＲＳ培地１０ｍＬに溶解させ、ラクトバチルス・ラムノサスＣＲＬ１５０５を含む溶液を調製した。当該溶液をＭＲＳ寒天培地に塗布し、画線培養を実施し、シングルコロニー化したラクトバチルス・ラムノサスＣＲＬ１５０５を得た。ラクトバチルス・ラムノサスＣＲＬ１５０５のコロニーをＭＲＳ培地に添加し、３７℃で２４時間インキュベーションした培養液７００μＬと、８０％グリセロール３００μＬとを混和してラクトバチルス・ラムノサスＣＲＬ１５０５のグリセロールストックを作製し、－８０℃で保存した。

１００ｍＬのＭＲＳ培地にラクトバチルス・ラムノサスＣＲＬ１５０５のグリセロールストックを１００μＬ添加し、３７℃で２４時間インキュベーションした。当該培養液を回収し、遠心分離と超純水での洗浄を２回行ったのち、２０ｍＬの超純水に懸濁し、８０℃、３０分の殺菌を行ったのちに凍結乾燥させ、これをラクトバチルス・ラムノサスＣＲＬ１５０５の細菌原末として以降の実施例に用いた。

[0166] ［ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥによる細菌の染色］

ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｐ３６６００）をＤＭＳＯで溶解し、１０．２ｍＭの溶液を作成した。細菌原末を２ｍＬのエッペンチューブに量り取り、ｐＨ９．０に調整した０．１Ｍの炭酸水素ナトリウムを添加することで細菌２０　ｍｇ／ｍＬの溶液を作成した。その後、９５μＬを新しい２ｍＬのエッペンチューブに移し、作成した１０．２ｍＭのｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥを５μＬ加えた。ボルテックスで分散させた後、アルミホイルで遮光し、室温で６０分インキュベートした。その後、ＰＢＳ（タカラバイオ社）を７５０μＬ加え、ボルテックスし、室温で２０，０００ｇ×２分で遠心分離した。上清を８００μＬ捨てたのち、ＰＢＳを１．５ｍＬ加え、ボルテックスで沈殿塊を完全に懸濁させた。もう一度室温で２０，０００ｇ×２分で遠心分離した後、上清を１．５ｍＬ捨てた。最後にＰＢＳを１４０μＬ加えて懸濁することで、染色された細菌１０ｍｇ／ｍＬの菌液を作成した。染色した菌液は使用するまでアルミホイル遮光し、４℃で保管した。使用する直前にＰＢＳで１０倍希釈し、細菌１ｍｇ／ｍＬの菌液として使用した。なお、染色した菌液は作成後２４時間以内に使用した。

[0167] ＜実施例１：ｐＤＣによるＩＦＮ－α産生への貪食の寄与の評価＞

血清非含有培地中を用いて、ＣＡＬ－１細胞を５．０×10^5ｃｅｌｌｓ／ｍＬ含む細胞懸濁液を調製し、細胞懸濁液を１０ｍＬ／ウェルで直径１０ｃｍのカルチャーディッシュに播種して１６時間培養した（前処理工程）。ＣＡＬ－１細胞をピペッティングにより回収した。回収されたＣＡＬ－１細胞を、血清非含有培地に２．０×10^5ｃｅｌｌｓ／ｍＬの濃度で再懸濁し、９６ウェルマイクロプレートの各ウェルに２００μＬ／ウェルで播種した。それらの各ウェル中の細胞懸濁液に、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋Ｃｙｔ＿Ｄ群では４体積％ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）で溶解した４００μＭのサイトカラシンＤ（Ｆｕｊｉｆｉｌｍ　Ｗａｋｏ，０３７－１７５６１）を作成し、サイトカラシンＤ及びＤＭＳＯがそれぞれ終濃度で１０μＭ及び０．１体

積％となるように添加し、３０分間インキュベートした。ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋ＤＭＳＯ群では４体積％ＤＭＳＯを、終濃度で０．１体積％になるように添加し同様に３０分間インキュベートした。インキュベート後の各ウェルに、上述の［ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥによる細菌の染色］の方法によりｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｐ３６６００）で染色されたＬａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ　ｓｕｂｓｐ．　ｌａｃｔｉｓ　ＪＣＭ　５８０５（キリンホールディングス株式会社、以降では「ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ」とも称する。）を、終濃度１０μｇ／ｍＬになるように添加した。その後、各ウェルにおけるｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥの蛍光を、Ｉｎｃｕｃｙｔｅ（登録商標）　ＳＸ５　Ｌｉｖｅ－Ｃｅｌｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ）を用いて経時的に測定した。さらに、２２時間培養した（接触工程）後、各ウェルの培養上清を回収し、培養上清中のＩＦＮ－α濃度を、Ｈｕｍａｎ　ＩＦＮ－Ａｌｐｈａ　Ｍｕｌｔｉ－Ｓｕｂｔｙｐｅ　ＥＬＩＳＡ　Ｋｉｔ　（ＰＢＬ　Ａｓｓａｙ　Ｓｃｉｅｎｃｅ）を用いたＥＬＩＳＡ法によって測定した。

[0168] なお、サイトカラシンＤは、アクチンの重合阻害剤であり、サイトカラシンＤを添加された細胞では、貪食が抑制されることが知られている。また、ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥは、低ｐＨ環境で蛍光強度が増強される染色試薬である。ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥで染色された細菌がＣＡＬ－１細胞に貪食されると、エンドソームに細菌が入り込み、低ｐＨ環境となることでｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥの蛍光強度が上昇する。よって、視野全体のうち、ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥの蛍光が検出された総面積（蛍光検出面積）を指標として、ＣＡＬ－１細胞による細菌の貪食量を定量できる。なお、Ｉｎｃｕｃｙｔｅ（登録商標）　ＳＸ５　Ｌｉｖｅ－Ｃｅｌｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ）の蛍光強度解析条件は以下の［Ｉｎｃｕｃｙｔｅ蛍光強度解析条件１］に記載の通りとした。またＩｍａｇｅ１枚あたりの視野面積は０．５７２ｍｍ^{2}であった。

[0169] ［Ｉｎｃｕｃｙｔｅ蛍光強度解析条件１］

Ｉｎｃｕｃｙｔｅ蛍光強度解析では、「Ｐｈａｓｅチャネル」と「Ｏｒａｎｇｅチャネル」の２つのチャネルを設定した。Ｐｈａｓｅチャネルでは、位相差に基づいてＣＡＬ－１細胞を検出した。Ｏｒａｎｇｅチャネルでは、ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥの蛍光を検出した。詳細な検出条件は、以下に示したＳｃａｎ　Ｓｅｔｔｅｉｎｇｓ及びＡｎａｌｙｓｉｓ　Ｓｅｔｔｉｎｇｓのとおりである。

Scan Settings

Scan Type : Non-Adherent Cell-by-Cell

Vessel Type : 96-well Corning

Image Channels : Phase、Orange (Acquisition Time: 400 ms)

Objective : 20×

Images per Well : 9

Analysis Settings

Analysis Type : Basic Analyzer

Phase Channel

Segmentation : AI Confluence

Cleanup:

- Hole Fill (μm^2): 0.000
- Adjust Size (pixels): 0

Filters:

- Area (μm^2): 60.000以上
- Eccentricity: 設定無し

Orange Channel

Segmentation : Surface Fit

- Threshold (OCU): 5.000
- Edge Split: On
- Edge Sensitivity: 0

Cleanup:

- Hole Fill (μm^2): 0.000
- Adjust Size (pixels): 0

Filters:

- Area (μm^2): 設定なし
- Eccentricity: 設定無し
- Mean Intensity: 設定無し
- Mean Intensity: 設定無し

[0170] 図１は、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａの添加２２時間後の蛍光検出面積を示す図である。図２は、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａの添加２２時間後に回収した培養上清中のＩＦＮ－α濃度の測定結果を示す図である。図１の結果によれば、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋Ｃｙｔ＿Ｄ群では、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋ＤＭＳＯ群と比べて貪食量が顕著に小さかった。また、図２の結果によれば、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋Ｃｙｔ＿Ｄ群では、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋ＤＭＳＯ群と比べてＩＦＮ－α濃度が顕著に小さく、ＬＣ－ＰｌａｓｍａによるｐＤＣの活性化が顕著に抑制されていた。これらのことから、貪食を阻害されたｐＤＣでは、その活性化が顕著に抑制されることが明らかとなった。

[0171] ＜実施例２：種々の乳酸菌における、ｐＤＣによる貪食とＩＦＮ－α産生の関係＞

血清非含有培地中を用いて、ＣＡＬ－１細胞を５．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬ含む細胞懸濁液を調製し、細胞懸濁液を１０ｍＬ／ウェルで直径１０ｃｍのカルチャーディッシュに播種して１６時間培養した（前処理工程）。ＣＡＬ－１細胞をピペッティングにより回収した。回収されたＣＡＬ－１細胞を、血清非含有培地に２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬの濃度で再懸濁し、９６ウェルマイクロプレートの各ウェルに２００μＬ／ウェルで播種した。それらの各ウェル中の細胞懸濁液に、ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｐ３６６００）で染色された種々の乳酸菌（ＡＴＣＣ　１５５７７、ＡＴＣＣ　７９６３、ＡＴＣＣ　１１９５５、ＪＣＭ　１０９６、ＪＣＭ　１２５３３、ＪＣＭ　９６９５、ＪＣＭ　６１２５、又はＬＣ－Ｐ

ｌａｓｍａ）を、終濃度１０μｇ／ｍＬになるように添加した。ｎｅｇａｔｉｖｅ群として、細菌を加えない群も用意した。その後、Ｉｎｃｕｃｙｔｅ（登録商標）　ＳＸ５　Ｌｉｖｅ－Ｃｅｌｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ）の蛍光強度解析条件以外は、実施例１と同様の方法で、ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥの蛍光の経時測定、及び培養上清中のＩＦＮ－αの濃度測定を行った。なお、Ｉｎｃｕｃｙｔｅ（登録商標）　ＳＸ５　Ｌｉｖｅ－Ｃｅｌｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ）の蛍光強度解析条件は以下の［Ｉｎｃｕｃｙｔｅ蛍光強度解析２］に記載の通りとした。またＩｍａｇｅ１枚あたりの視野面積は０．５７２ｍｍ^{2}であった。

[0172] ［Ｉｎｃｕｃｙｔｅ蛍光強度解析２］

Ｉｎｃｕｃｙｔｅ蛍光強度解析では、「Ｐｈａｓｅチャネル」と「Ｏｒａｎｇｅチャネル」の２つのチャネルを設定した。Ｐｈａｓｅチャネルでは、位相差に基づいてＣＡＬ－１細胞を検出した。Ｏｒａｎｇｅチャネルでは、ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥの蛍光を検出した。詳細な検出条件は、以下に示したＳｃａｎ　Ｓｅｔｔｅｉｎｇｓ及びＡｎａｌｙｓｉｓ　Ｓｅｔｔｉｎｇｓのとおりである。

Scan Settings

Scan Type : Non-Adherent Cell-by-Cell

Vessel Type : 96-well Corning

Image Channels : Phase、Orange (Acquisition Time: 400 ms)

Objective : 20×

Images per Well : 9

Analysis Settings

Analysis Type : Basic Analyzer

Phase Channel

Segmentation : AI Confluence

Cleanup:

- Hole Fill (μm^2): 0.000
- Adjust Size (pixels): 0

Filters:

- Area (μm^2): 60.000以上
- Eccentricity: 設定無し

Orange Channel

Segmentation : Surface Fit

- Threshold (OCU): 5.000
- Edge Split: On
- Edge Sensitivity: 0

Cleanup:

- Hole Fill (μm^2): 0.000
- Adjust Size (pixels): 0

Filters:

- Area (μm^2): ２０
- Eccentricity: 設定無し
- Mean Intensity: 設定無し
- Mean Intensity: 設定無し

[0173] 図３は、供試した８種の乳酸菌について、乳酸菌の添加２２時間後の蛍光検出面積を示す図である。図４は、供試した１３種の乳酸菌について、乳酸菌の添加２２時間後に回収した培養上清中のＩＦＮ－α濃度の測定結果を示す図である。図５は、供試した８種の乳酸菌について、横軸を蛍光検出面積とし、縦軸をＩＦＮ－α濃度とした、両者の相関を示す図である。図３～５の結果によれば、乳酸菌ごとの貪食挙動と免疫賦活能には、強い正の相関（R^2＝０．９１）が見られた。このことから、細菌における免疫賦活能力を、貪食量が規定していることが明らかとなった。

[0174] ＜実施例３：ｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介したＬＣ－Ｐｌａｓｍａの貪食と、ＩＦＮ－α産生の関係＞

実施例１と同様に播種した各ウェル中のＣＡＬ－１細胞懸濁液に、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋ＢＤＣＡ２　ａｎｔｉ群では抗ＢＤＣＡ２抗体（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ、１３０－０９０－６９０）を、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋Ｉｓｏｔｙｐｅ群では抗ＢＤＣＡ２抗体による非特異的な結合の影響を評価するため、抗ＢＤＣＡ２抗体と同じアイソタイプ、サブクラスのアイソタイプコントロール（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ、１３０－１０６－５４５）を１０μｇ／ｍＬになるように添加し、３０分間インキュベートした。コントロールであるＬＣ－Ｐｌａｓｍａ群では、抗体の添加は行わなかった。その後、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ群、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋Ｉｓｏｔｙｐｅ群及びＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋ＢＤＣＡ２　ａｎｔｉ群のそれぞれについて、実施例２と同様に、ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥで染色されたＬＣ－Ｐｌａｓｍａへの曝露、貪食評価及び培養上清中のＩＦＮ－α濃度の測定を行った。

[0175] 図６は、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ群、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋Ｉｓｏｔｙｐｅ群及びＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋ＢＤＣＡ２　ａｎｔｉ群について、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａの添加２２時間後の蛍光検出面積を示す図である。図７は、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ群、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋Ｉｓｏｔｙｐｅ群及びＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋ＢＤＣＡ２　ａｎｔｉ群について、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａの添加２２時間後に回収した培養上清中のＩＦＮ－α濃度の測定結果を示す図である。図６及び７の結果によれば、抗ＢＤＣＡ２抗体によるブロッキングによってＢＤＣＡ２とＣＡＬ－１細胞の結合が阻害されたＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋ＢＤＣＡ２　ａｎｔｉ群では、その結合が阻害されていないＬＣ－Ｐｌａｓｍａ群及びＬＣ－Ｐｌａｓｍａ＋Ｉｓｏｔｙｐｅ群と比較して、貪食量及びＩＦＮ－α濃度が小さかった。これらの結果から、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａと、ｐＤＣ表面のＢＤＣＡとの結合が、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａによる免疫賦活化の程度を規定する段階の一つであることが明らかとなった。また、これらの結果から、ＢＤＣＡとの結合を介したｐＤＣによるＬＣ－Ｐｌａｓｍａの貪食が、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａによる免疫賦活化の程度を規定する段階の一つであること

が明らかとなった。

[0176] ＜実施例４：ｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した種々の乳酸菌の貪食と、ＩＦＮ－α産生の関係＞

実施例１と同様に播種した各ウェル中のＣＡＬ－１細胞懸濁液に、ＢＤＣＡ２　ａｎｔｉ群では抗ＢＤＣＡ２抗体（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ、１３０－０９０－６９０）を、Ｉｓｏｔｙｐｅ群ではそのアイソタイプコントロール抗体（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ、１３０－１０６－５４５）を１０μｇ／ｍＬになるように添加し、３０分間インキュベートした。その後、Ｉｓｏｔｙｐｅ群及びＢＤＣＡ２　ａｎｔｉ群のそれぞれについて、実施例２と同様に、ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥで染色された実施例２で供試したのと同じ種々の乳酸菌への曝露、貪食評価及び培養上清中のＩＦＮ－α濃度の測定を行った。なお、ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量は、以下に「ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量の算出方法」として示す手法によって算出した。

[0177] ［ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量の算出方法］

まず、抗ＢＤＣＡ２抗体による非特異的な結合の影響を考慮するため、抗ＢＤＣＡ２抗体と同じアイソタイプ、サブクラスを持つアイソタイプコントロール抗体で処理したＩｓｏｔｙｐｅ群におけるｐＤＣによる細菌の貪食量（貪食量Ｐ）を評価した。次に、細菌とＢＤＣＡ２との結合を阻害する抗ＢＤＣＡ２抗体で処理したＢＤＣＡ２　ａｎｔｉ群におけるｐＤＣによる細菌の貪食量（貪食量Ｑ）を評価した。そして、貪食量Ｐから貪食量Ｑを差し引いた値を、ｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量として算出した。

[0178] 図８は、Ｉｓｏｔｙｐｅ群及びＢＤＣＡ２　ａｎｔｉ群について、種々の乳酸菌の添加２２時間後の蛍光検出面積を示す図である。図９は、Ｉｓｏｔｙｐｅ群及びＢＤＣＡ２　ａｎｔｉ群について、種々の乳酸菌の添加２２時間後に回収した培養上清中のＩＦＮ－α濃度の測定結果を示す図である。図１０は、種々の乳酸菌について、横軸を上記のＢＤＣＡ２との結合を介した

貪食量の算出方法に従って算出したＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量、縦軸をＩＦＮ－α濃度とした、両者の相関を示す図である。

[0179] 図８及び９の結果によれば、抗ＢＤＣＡ２抗体によるブロッキングによってＢＤＣＡ２とＣＡＬ－１細胞の結合が阻害されたＢＤＣＡ２　ａｎｔｉ群では、その結合が阻害されていないＩｓｏｔｙｐｅ群と比較して、貪食量及びＩＦＮ－α濃度が小さかった。これらの結果から、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ以外の細菌においても、細菌とｐＤＣ表面のＢＤＣＡとの結合が、細菌による免疫賦活化の程度を規定する段階の一つであることが明らかとなった。また、これらの結果から、ＢＤＣＡとの結合を介したｐＤＣによる細菌の貪食が、細菌による免疫賦活化の程度を規定する段階の一つであることが明らかとなった。

[0180] 図１０の結果によれば、乳酸菌ごとのＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量と免疫賦活能には、強い正の相関（R^2＝０．８６）が見られた。このことから、細菌における免疫賦活能力は、貪食量によっても規定されるだけではなく、細菌による免疫賦活の主要な経路の一つが、ＢＤＣＡ２への結合を介したｐＤＣによる貪食を介するものであることが示され、また、ＢＤＣＡ２との結合能力が、細菌における免疫賦活能を評価するパラメータとして有用であることが示唆された。

[0181] ＜実施例５：細菌のＢＤＣＡ２への結合能力を評価するアッセイの構築＞

以下にプロトコルを示す、細菌のＢＤＣＡ２への結合能力を評価するアッセイ（ＢＤＣＡ２　ｂｉｎｄｉｎｇ　ａｓｓａｙ）を構築した。$CaCl_2$を０．５ｍＭとなるように溶解させたリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ、ナカライテスク、１１４８２－１５）（以下では、単に「バッファー」とも称する。）を、低吸着９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ社製、３４７４）の各ウェルに１００μＬずつ添加した。それらの各ウェルに、Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ　Ｈｕｍａｎ　ＢＤＣＡ－２　Ｆｃ　Ｃｈｉｍｅｒａ　Ｐｒｏｔｅｉｎ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、１３７６－ＤＬ、以降では単に「ＢＤＣＡ２」とも称する。）又はＲｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ　Ｈｕｍａｎ　ＩｇＧ１　Ｆ

ｃ　Ｐｒｏｔｅｉｎ（Ｒ&Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、１１０－ＨＧ）を終濃度１～５０μｇ／ｍＬになるように加えた。その後、それらの各ウェルに、夾雑物と細菌を区別するために、常法に従ってＦＩＴＣ染色されたＬＣ－Ｐｌａｓｍａを終濃度１０μｇ／ｍＬになるように添加し、アルミホイルで遮光した条件で、常温で１時間インキュベートした。それらの各ウェルにバッファーを１５０μＬ加えた後、９６ウェルプレートを、４００ｇで５分間、室温で遠心分離し、上清を捨てた。各ウェルに、ＰＥ－ｃｏｎｊｕｇａｔｅｄ Ｆ（ａｂ’）$_2$－Ｇｏａｔ　ａｎｔｉ－Ｈｕｍａｎ　ＩｇＧ　Ｆｃ　Ｓｅｃｏｎｄａｒｙ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｈ１０１０４）をバッファーで１００倍希釈した溶液（以下では、「二次抗体希釈液」とも称する。）を１００μＬ加え、室温で１５分間インキュベートした。それらの各ウェル内の溶液を、フローサイトメーター（ＢＤ　ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、ＢＤ　ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａ（登録商標）　Ｘ－２０　フローサイトメーター）を用いたフローサイトメトリー（ＦＡＣＳ）に供した。

[0182]　ＦＡＣＳの結果の解析は、以下の手順で行った。まず、ＦＳＣ／ＳＳＣで乳酸菌を含む集団をゲーティングした。次に、ＳＳＣ／ＦＩＴＣに対応する波長でゲーティングし、ＦＩＴＣ染色された集団（ＦＩＴＣ＋集団）のみを抽出した。そのＦＩＴＣ＋集団に対し、ＳＳＣ／ＰＥに対応する波長でゲーティングし、ＰＥに対応する波長で蛍光した集団の割合（ＰＥ＋集団）を抽出した。なお、ＰＥ＋集団の閾値は、それぞれのＢＤＣＡ２と同濃度のｈｕＩｇｆｃを添加した群において、ＰＥ＋集団が約０．１％となるように定めた。ＦＩＴＣ＋集団のうち、ＰＥ＋集団の割合を、ＢＤＣＡ２と結合した乳酸菌の割合として算出した。

[0183]　図１１は、ＢＤＣＡ２　ｂｉｎｄｉｎｇ　ａｓｓａｙで評価した、ＬＣ－Ｐｌａｓｍａ　１０μｇ／ｍＬに対してＢＤＣＡ２の濃度が１、５、１０、２０又は５０μｇ／ｍＬの条件における、ＢＤＣＡ２の濃度が１μｇ／ｍＬのＢＤＣＡ２と結合したＬＣ－Ｐｌａｓｍａの割合を１としたときの相対値を

示す図である。図１１によれば、ＢＤＣＡ２の濃度依存的に、ＢＤＣＡ２と結合したＬＣ－Ｐｌａｓｍａの割合が増加した。このことから、ＢＤＣＡ２ ｂｉｎｄｉｎｇ ａｓｓａｙによって、細菌のＢＤＣＡ２に対する結合能力を評価できることが明らかとなった。

[0184] ＜実施例６：細菌のｐＤＣによる貪食、ＢＤＣＡ２への結合を介した貪食及びＢＤＣＡ２への結合能力＞

表３，４に記載の乳酸菌についてｐＤＣによる貪食量及びｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量、表５に記載の乳酸菌についてＢＤＣＡ２への結合能力を評価した。ｐＤＣによる貪食量は、実施例２と同様の方法に従って評価し、（Ａ－１）乳酸菌の添加２２時間後の蛍光検出面積として表３に示した。また、（Ａ－２）それらの蛍光検出面積からＬａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ ＡＴＣＣ１５５７７の添加２２時間後の蛍光検出面積を減じた値、及び（Ａ－３）それらの蛍光検出面積をＬａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ ＡＴＣＣ１５５７７の添加２２時間後の蛍光検出面積で除した値（比率）を表４に示した。ｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量は実施例４と同様の方法に従って評価し、その結果を表３に（Ｂ－１）として示した。また、それらの貪食量からＬａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量を減じた値を（Ｂ－２）として表４に示し、それらの貪食量をＬａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量で除した値（比率）を（Ｂ－３）として表４に示した。ＢＤＣＡ２への結合能力は、実施例５と同様のＢＤＣＡ２ ｂｉｎｄｉｎｇ ａｓｓａｙによって評価した。具体的には、ＢＤＣＡ２又はＲｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ Ｈｕｍａｎ ＩｇＧ１ Ｆｃ Ｐｒｏｔｅｉｎ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、１１０－ＨＧ）を終濃度１０μｇ／ｍＬの条件で用い、乳酸菌濃度は１０μｇ／ｍＬの条件で試験を行い、ＢＤＣＡ２と結合した乳酸菌の割合を指標として測定した。表５にはＢＤＣＡ２と結合した割合を（Ｃ－１）、それらの割合からＬａｃ

ｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ　ＡＴＣＣ１５５７７の割合を減じた値を（Ｃ－２）、それらの割合をＬａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ　ＡＴＣＣ１５５７７の割合で除した値（比率）を（Ｃ－３）として示した。なお、これらの測定は３日間又は４日間に渡って行ったため、（Ａ－２）、（Ａ－３）、（Ｂ－２）、（Ｂ－３）、（Ｃ－２）及び（Ｃ－３）として示される、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７の結果（（Ａ－１）、（Ｂ－１）又は（Ｃ－１）の結果）に対する相対値は、それぞれの測定日においてラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７を供試した値を減算又は除算の基準とした。また、（Ａ－２）各乳酸菌の添加２２時間後の蛍光検出面積からラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７の添加２２時間後の蛍光検出面積を減じた値、及び（Ｂ－２）各乳酸菌のＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量からラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７のＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量を減じた値において、その値が０以下のものは０として示した。

[0185]

[表3]

試験日	細菌名	（Ａ－１）各乳酸菌の添加２２時間後の蛍光検出面積（μm²/image）	（Ｂ－１）各乳酸菌のＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量（μm²/image）
Test 1	ATCC 15577	41.0	7.2
	ATCC 7962	3539.5	971.4
	ATCC 7963	701.3	406.8
	ATCC 11007	315.6	138.2
	ATCC 11454	1497.9	1349.2
	ATCC 11955	802.5	731.3
	ATCC 12929	705.0	402.6
	ATCC 13675	1741.2	905.5
	ATCC 15346	138.0	73.7
Test 2	ATCC 15577	49.7	5.9
	LC-Plasma	979.5	1067.2
	JCM 11056	1082.3	1260.5
	JCM 1096	311.2	219.7
	JCM 6985	0.0	13.0
	JCM 1717	97.3	80.0
	JCM 8573	273.9	3.3
Test 3	ATCC 15577	33.2	37.2
	LC-Plasma	1680.2	1216.6
	JCM 12533	96.1	153.9
	JCM 9695	443.4	438.2
	JCM 9698	15.3	22.8
	JCM 5707	579.6	108.3
	JCM 30200	71.3	77.3
	JCM 6125	206.3	74.7
	JCM 9890	278.2	42.5
	JCM 1174	68.3	22.7
	JCM 1190	313.7	196.9
	JCM 10602	261.2	0.0
	JCM 1255	102.2	13.4
	JCM 1217	4.5	0.0
	JCM 1222	57.8	0.0
	JCM 15461	4.4	27.9
	JCM 1205	88.0	20.7
	JCM 17295	24.9	0.0
Test 4	ATCC 15577	111.4	0.0
	CRL1505	260.3	229.4

[0186]

[表4]

試験日	細菌名	（Ａ－２）	（Ａ－３）	（Ｂ－２）	（Ｂ－３）
Test 1	ATCC 15577	0.0	1.0	0.0	1.0
	ATCC 7962	3498.5	86.4	964.2	135.6
	ATCC 7963	660.3	17.1	399.6	56.8
	ATCC 11007	274.6	7.7	131.0	19.3
	ATCC 11454	1456.9	36.6	1342.1	188.3
	ATCC 11955	761.5	19.6	724.1	102.1
	ATCC 12929	664.1	17.2	395.4	56.2
	ATCC 13675	1700.2	42.5	898.3	126.4
	ATCC 15346	97.0	3.4	66.5	10.3
Test 2	ATCC 15577	0.0	1.0	0.0	1.0
	LC-Plasma	940.8	19.7	1061.3	180.9
	JCM 11056	1032.7	21.8	1254.6	213.6
	JCM 1096	261.5	6.3	213.8	37.2
	JCM 6985	0	0	7.1	2.2
	JCM 1717	47.7	2	74.1	13.6
	JCM 8573	224.2	5.5	0	0.6
Test 3	ATCC 15577	0.0	1.0	0.0	1.0
	LC-Plasma	1647.0	50.6	1179.4	32.7
	JCM 12533	63.0	2.9	116.8	4.1
	JCM 9695	410.2	13.4	401.0	11.8
	JCM 9698	0.0	0.5	0.0	0.6
	JCM 5707	546.4	17.5	71.1	2.9
	JCM 30200	38.2	2.2	40.1	2.1
	JCM 6125	173.1	6.2	37.6	2.0
	JCM 9890	245.0	8.4	5.4	1.1
	JCM 1174	35.1	2.1	0.0	0.6
	JCM 1190	280.5	9.5	159.7	5.3
	JCM 10602	228.1	7.9	0.0	0.0
	JCM 1255	69.1	3.1	0.0	0.4
	JCM 1217	0.0	0.1	0.0	0.0
	JCM 1222	24.7	1.7	0.0	0.0
	JCM 15461	0.0	0.1	0.0	0.8
	JCM 1205	54.8	2.7	0.0	0.6
	JCM 17295	0.0	0.7	0.0	0.0
Test 4	ATCC 15577	0.0	1.0	0.0	1.0
	CRL1505	148.9	2.3	229.4	N.D.

（Ａ－２）：各乳酸菌の添加２２時間後の蛍光検出面積からラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７の添加２２時間後の蛍光検出面積を減じた値（μm^2/image）
（Ａ－３）：各乳酸菌の添加２２時間後の蛍光検出面積をラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７の添加２２時間後の蛍光検出面積で除した値
（Ｂ－２）：各乳酸菌のＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量からラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７のＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量を減じた値（μm^2/image）
（Ｂ－３）各乳酸菌のＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量をラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７のＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量で除した値
Ｎ．Ｄ．：Ｎｏｔ　ｄｅｔｅｒｍｉｎｅｄ

[0187]

[表5]

試験日	細菌名	（Ｃ－１）	（Ｃ－２）	（Ｃ－３）
Test 1	ATCC 15577	3.0	0.0	1.0
	ATCC 15346	7.8	4.8	2.6
	ATCC 11007	15.1	12.1	5.0
	ATCC 11955	8.2	5.1	2.7
	ATCC 7962	47.0	44.0	15.7
Test 2	LC-Plasma	10.7	9.0	6.5
	ATCC 15577	1.6	0.0	1.0
	JCM 1174	20.1	18.5	12.3
	JCM 1217	84.1	82.4	51.3
	JCM 1222	2.3	0.6	1.4
	JCM 15461	2.8	1.2	1.7
Test 3	ATCC 15577	1.4	0.0	1.0
	CRL1505	3.4	2.0	2.4
	JCM 11056	3.3	1.9	2.3
	JCM 1096	56.0	54.6	39.2
	JCM 12533	51.0	49.6	35.7
	JCM 9695	10.0	8.6	7.0
	JCM 9698	2.5	1.1	1.8
	JCM 6125	26.8	25.4	18.7
	JCM 9890	8.3	6.8	5.8

（Ｃ－１）：各乳酸菌におけるＢＤＣＡ２と結合した割合
（Ｃ－２）：各乳酸菌におけるＢＤＣＡ２と結合した割合からラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７におけるＢＤＣＡ２と結合した割合を減じた値
（Ｃ－３）：各乳酸菌におけるＢＤＣＡ２と結合した割合をラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７におけるＢＤＣＡ２と結合した割合で除した値

[0188] ｐＤＣによる貪食量、ｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量、及び／又はＢＤＣＡ２への結合能力が、少なくともラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７より高い乳酸菌は、免疫賦活能があるといえる。したがって、表３～５の結果によれば、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＡＴＣＣ　１５５７７よりも、ｐＤＣによる貪食量、ｐＤＣによるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量、及び／又はＢＤＣＡ２への結合能力が高い乳酸菌には免疫賦活能があるといえる。

[0189] ＜実施例７　ｐＤＣによるＩＦＮ－α産生における貪食の重要性＞

実施例１と同様に播種した各ウェル中のＣＡＬ－１細胞懸濁液に、サイトカラシンＤ（グラフ中ではＣｙｔＤと記載）が添加された群では４体積％ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）で溶解した４００μＭのサイトカラシンＤ（Ｆｕｊｉｆｉｌｍ　Ｗａｋｏ，０３７－１７５６１）を、サイトカラシン

Ｄ及びＤＭＳＯがそれぞれ終濃度で１０μＭ及び０．１体積％となるように添加し、３０分間インキュベートした。そのコントロールとして、ＤＭＳＯ群では４体積％ＤＭＳＯのみを、終濃度で０．１体積％になるように添加し同様に３０分間インキュベートした。インキュベート後の各ウェルに、上述の［ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥによる細菌の染色］の方法によりｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｐ３６６００）で染色した表１に記載の乳酸菌を終濃度１０μｇ／ｍＬになるように添加し、２４時間培養を行った。各ウェルにおける貪食活性及びＩＦＮ－α濃度は実施例１と同様の方法で測定した。

[0190] また、ＤＭＳＯ及びサイトカラシンＤの細胞毒性がないことを確認するため、上述と同様にサイトカラシンＤ又はＤＭＳＯ、それらのコントロールとして同体積のＰＢＳを添加し、３０分間インキュベートした後に２４時間培養を行った。その際の細胞毒性をＣｅｌｌ　Ｃｏｕｎｔｉｎｇ　Ｋｉｔ－８（同仁化学、ＣＫ０４）で生細胞数を測定することで評価した。

[0191] Ｃｅｌｌ　Ｃｏｕｎｔｉｎｇ　Ｋｉｔ－８は、細胞増殖又は化学物質の感受性試験において、細胞数を測定するキットである。高感度水溶性ホルマザンを生成する新規テトラゾリウム塩ＷＳＴ－８を発色基質として採用することで、従来のＣｅｌｌ　Ｃｏｕｎｔｉｎｇ　Ｋｉｔより高感度測定が可能になっている。ＷＳＴ－８は、細胞内脱水素酵素により還元され、水溶性のホルマザンを生成する。このホルマザンの４５０　ｎｍの吸光度を直接測定することにより、容易に生細胞数を計測することができる。細胞数と生成するホルマザンの量は直線的な比例関係にある。この生細胞数の変動を見ることで細胞毒性を評価できる。

[0192] また、実施例１でも詳述したとおり、サイトカラシンＤは、アクチンの重合阻害剤であり、サイトカラシンＤを添加された細胞では、貪食が抑制されることが知られている。

[0193] 図１２は、ＤＭＳＯ又はサイトカラシンＤ＋ＤＭＳＯ（グラフではＣｙｔＤと記載）を添加し、２４時間後の生細胞数をＣｅｌｌ　Ｃｏｕｎｔｉｎｇ

Ｋｉｔ－８で測定した結果を示す図である。図１３は、供試した６種の乳酸菌について、乳酸菌の添加２４時間後の貪食活性を表す指標である蛍光の総量（Ｔｏｔａｌ　Ｉｎｔｅｇｒａｔｅ　Ｉｎｔｅｎｓｉｔｙ、ＴＩＩ、ＯＣＵ×μｍ^2／Ｉｍａｇｅ）を示す図である。図１４は供試した６種の乳酸菌について、乳酸菌の添加２４時間後の上清中ＩＦＮ－α濃度を示す図である。図１２の結果によれば、ＤＭＳＯ又はサイトカラシンＤの添加は、ＰＢＳを添加した群と比較して生細胞数に変化がなく、この結果はこの試験で用いた阻害試薬は細胞毒性を起こさないことを示している。図１３の結果によれば、様々な乳酸菌の貪食活性がサイトカラシンＤの処理によって完全に抑制された。このとき、図１４の結果によれば、貪食活性を阻害することでＩＦＮ－α産生が完全に消失した。このことから、乳酸菌におけるｐＤＣの免疫賦活化には貪食が必須であり、実施例１の結果も考慮すると、貪食がｐＤＣの免疫賦活を規定することが示された。

[0194] ＜実施例８　ＦＡＣＳを用いた貪食率の測定＞

実施例２と同様のプロトコルを使用し、ｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥで染色された種々の乳酸菌（ＡＴＣＣ　１５５７７、ＡＴＣＣ　７９６３、ＡＴＣＣ　１１９５５、ＪＣＭ　１０９６、ＪＣＭ　１２５３３、ＪＣＭ　９６９５、ＡＴＣＣ　７９６２、ＪＣＭ　１１８５、ＪＣＭ　１１４９又はＬＣ－Ｐｌａｓｍａ）をＣＡＬ－１細胞に添加した。３７℃で２４時間インキュベートしたのち、ＦＡＣＳバッファーを用いて細胞を回収し、７－ＡＡＤ（製造者名：ＢＤ　ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、ＢＤ　ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａ）染色を実施した。細胞をＦＡＣＳバッファーで洗浄後、洗浄した細胞をフローサイトメーター（ＢＤ　ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、ＢＤ　ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａ（登録商標）　Ｘ－２０　フローサイトメーター）を用いたフローサイトメトリー（ＦＡＣＳ）に供した。細胞を回収する際の上清のＩＦＮ－αに関して、実施例１と同様に評価した。

[0195] ＦＡＣＳの結果の解析は、以下の手順で行った。まず、ＦＳＣ／ＳＳＣでＣＡＬ－１細胞を含む集団をゲーティングした。次に、ＳＳＣ／７－ＡＡＤ

に対応する波長でゲーティングし、７－ＡＡＤ染色されていない集団（７－ＡＡＤ－集団：生きたＣＡＬ－１細胞の集団）のみを抽出した。その７－ＡＡＤ－集団に対し、ＰＥ／ＳＳＣに対応する波長でゲーティングし、ＰＥに対応する波長の蛍光（すなわち、乳酸を標識するｐＨｒｏｄｏ　Ｒｅｄ　ＳＥ由来の蛍光）が検出される集団の割合（ＰＥ＋集団）を抽出した。７－ＡＡＤ－集団に対してのＰＥ＋集団の割合を貪食率とした。なお、ＰＥ＋集団の閾値は、ＰＥ／ＳＳＣをプロットした際に２集団に分かれたうちのＰＥ強度が強い方の集団の最低値とした。

[0196] 表６は種々の乳酸菌の貪食率とＩＦＮ－αを測定した結果をまとめた表である。表６の結果によれば、フローサイトメーターで取得した貪食率とＩＦＮ－αは正の相関を持つことが確認された。乳酸菌ごとの貪食挙動と免疫賦活能には、正の相関（R^2＝０．６９）が見られた。この結果から、細菌における免疫賦活能力を、貪食量が規定していることが明らかとなった。

[表6]

菌株名	IFN-α（pg/mL）	貪食率
LC-Plasma	1365.3	12.3%
ATCC 15577	3.6	2.4%
ATCC 7963	470.8	6.6%
ATCC 11955	408.7	9.4%
JCM 1096	348.5	7.4%
JCM 12533	20.6	2.4%
JCM 9695	365.2	9.5%
ATCC 7962	1746.7	12.7%
JCM 1185	204.6	5.3%
JCM 1149	478.3	10.3%

[0197] ＜実施例９　貪食率の高い乳酸菌株の取得＞

本実施例ではＬＣ－Ｐｌａｓｍａを異なる２種類の培地で培養し、貪食率とＩＦＮ－αの評価を実施した。２種類の異なる培地で培養したＬＣ－Ｐｌａｓｍａのうち一方は表１のＢに従い培養したＬＣ－Ｐｌａｓｍａである。

もう一方は以下の方法に従い培養した。菌体をＭＲＳ培地（製品名：Ｄｉｆｃｏ Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｉ ＭＲＳ Ｂｒｏｔｈ、製造者名：Ｂｅｃｔｏｎ, Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ。以下同じ。）によって懸濁しＭＲＳ寒天培地に播種した。４８時間３０℃で培養した後、コロニーピックを行い、Ｍ１７培地（製品名；Ｍ１７ Ｂｒｏｔｈ、製造者名：Ｂｅｃｔｏｎ, Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ）にグルコース（製品名：Ｄ（＋）－Ｇｌｕｃｏｓｅ、製造者名：富士フィルム和光純薬）を最終濃度１％となるように添加した培地１０ｍＬに播種し、２４時間３０℃で培養した。培養した菌体懸濁液１ｍＬをＭ１７培地１００ｍＬに播種し、２４時間３０℃で培養した。

[0198] ２種類の培地で培養したＬＣ－Ｐｌａｓｍａについてそれぞれ実施例８と同様に貪食率とＩＦＮ－αの評価を実施した。

[0199] 表７は２菌株の貪食率とＩＦＮ－αを測定した結果をまとめた表である。表７の結果によれば、Ｍ１７培地にグルコースを１％添加した培地で培養されたＬＣ－Ｐｌａｓｍａは、ＭＲＳ培地で培養されたＬＣ－Ｐｌａｓｍａよりも貪食率が高まり、免疫賦活能が高まった乳酸菌を取得することができる。

[表7]

菌株名	培地	IFNα (pg/mL)	貪食率
LC-Plasma	MRS培地	1365.3	12.3%
LC-Plasma	M17培地＋1%グルコース	1531.9	17.9%

請求の範囲

[請求項1] 血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）に結合する細菌を有効成分として含有する、免疫賦活用組成物。

[請求項2] 前記細菌のＢＤＣＡ２との結合能がラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７のＢＤＣＡ２との結合能よりも大きい、請求項１に記載の組成物。

[請求項3] 前記ＢＤＣＡ２との結合能が、バインディングアッセイにおいて評価した、ＢＤＣＡ２に結合した細菌の割合をもとに評価される、請求項２に記載の組成物。

[請求項4] 形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌を有効成分として含有し、前記細菌が下記要件Ｘを満たす、免疫賦活用組成物：［要件Ｘ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの前記細菌に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた前記ｐＤＣの総数に対する、前記細菌を貪食した前記ｐＤＣの数の割合が、２．５％以上であり、ただし前記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

[請求項5] 形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌を有効成分として含有する、免疫賦活用組成物であって、

ｐＤＣによる前記細菌の貪食量が、ｐＤＣによるラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＡＴＣＣ１５５７７の貪食量の２．０倍以上である、免疫賦活用組成物。

[請求項6] 細菌としてラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）　ＪＣＭ　５８０５を含有し、前記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５が下記要件Ｙを満たす、組成物：

［要件Ｙ］終濃度２．０×１０^{5}ｃｅｌｌｓ／ｍＬのｐＤＣを、終濃度１０μｇ／ｍＬの前記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５に、血清を含有しない培地中で２４時間接触させた後に、接触させた前記ｐＤＣの総数に対する、前記ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を貪食した前記ｐＤＣの数の割合が、１５．０％以上であり、ただし前記ｐＤＣは、血清を含有しない培地中で予め培養されたｐＤＣである。

[請求項7]　前記組成物が免疫賦活用組成物である、請求項６に記載の組成物。

[請求項8]　前記細菌が、乳酸菌及び／又は酢酸菌である、請求項１～５のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項9]　前記細菌が、ラクトコッカス属菌、ロイコノストック属菌、ストレプトコッカス属菌、エンテロコッカス属菌、テトラジェノコッカス属菌、オエノコッカス属菌、ワイセラ属菌、ビフィドバクテリウム属菌及びラクトバチルス属菌からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、請求項１～５のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項10]　前記細菌が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）である、請求項１～５のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項11]　前記細菌が、ラクトコッカス・プランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｌａｎｔａｒｕｍ）　ＪＣＭ　１１０５６、ラクトコッカス・カルバトゥス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｃｕｒｖａｔｕｓ）　ＪＣＭ　１０９６、ラクトコッカス・ムリヌス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｍｕｒｉｎｕｓ）　ＪＣＭ　１７１７、ラクトコッカス・パラケフィリ（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐａｒａｋｅｆｉｒｉ）　ＪＣＭ　８５７３、ラクトコッカス・パラプランタラム（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐａｒａｐｌａｎｔａｒｕｍ）　ＪＣＭ　１２５３３、ロイコノストック・カルノスム（Ｌｅｕｃｏｎｏｓｔｏｃ　ｃａｒｎｏｓ

ｕｍ） ＪＣＭ ９６９５、ストレプトコッカス・サリバリウス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｌｉｖａｒｉｕｓ） ＪＣＭ ５７０７、エンテロコッカス・ラクティス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ ３０２００、オエノコッカス・オエニ（Ｏｅｎｏｃｏｃｃｕｓ ｏｅｎｉ） ＪＣＭ ６１２５、ワイセラ・パラメセンテロイデス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｐａｒａｍｅｓｅｎｔｅｒｏｉｄｅｓ） ＪＣＭ ９８９０、ワイセラ・ヴィリデスケンス（Ｗｅｉｓｓｅｌｌａ ｖｉｒｉｄｅｓｃｅｎｓ） ＪＣＭ １１７４、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・アニマリス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ．ａｎｉｍａｌｉｓ） ＪＣＭ １１９０、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｕｂｓｐ． ｌａｃｔｉｓ） ＪＣＭ １０６０２、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｂｉｆｉｄｕｍ） ＪＣＭ １２５５、ビフィドバクテリウム・ロンガム・サブスピーシーズ・インファンティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｏｎｇｕｍ ｓｕｂｓｐ．Ｉｎｆａｎｔｉｓ） ＪＣＭ １２２２、ビフィドバクテリウム・シュードロンガム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｓｅｕｄｏｌｏｎｇｕｍ） ＪＣＭ １２０５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６３、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ ７９６２、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １５３４６、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃ

ｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １３６７５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １２９２９、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１９５５、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１４５４、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ １１００７、及びラクトバチルス・ラムノサス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ ｒｈａｍｎｏｓｕｓ） ＣＲＬ１５０５からなる群より選択される、１又は２以上の細菌である、請求項１～５のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項12] 前記細菌が死菌を含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項13] 前記細菌が、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）との結合を介して形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）によって貪食される細菌である、請求項１～７のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項14] 前記ｐＤＣによる前記細菌の貪食が、ＢＤＣＡ２との結合を介した貪食及びＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食を含み、前記細菌におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量が、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ） ＡＴＣＣ１５５７７におけるＢＤＣＡ２との結合を介した貪食量の２．０倍以上である、請求項１３に記載の組成物。

[請求項15] 前記ＢＤＣＡ２との結合を介さない貪食量が、前記ｐＤＣのＢＤＣＡ２がリガンドに結合できない状態における、前記ｐＤＣによる前記

細菌の貪食量である、請求項１４に記載の組成物。

[請求項16] 前記細菌が、前記ｐＤＣによる貪食を介して、前記ｐＤＣにおけるＩＦＮ－αの産生を促進する、請求項１３に記載の組成物。

[請求項17] 食品組成物、医薬組成物又は飼料である、請求項１～７のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項18] 前記食品組成物、医薬組成物又は飼料における、単位包装あたりの前記細菌の菌数が1×10^{8}個以上である、請求項１７に記載の組成物。

[請求項19] 免疫賦活能を有する細菌をスクリーニングする方法であって、血液樹状細胞抗原２（ＢＤＣＡ２）への結合を指標に前記免疫賦活能を有する細菌をスクリーニングする工程を含む、方法。

[請求項20] 前記スクリーニング工程が、候補細菌とＢＤＣＡ２とのバイディングアッセイによって行われる、請求項１９に記載の方法。

[請求項21] グルコースが最終濃度０．１～１０質量％で添加されたＭ１７培地で細菌を培養する工程を含む、細菌の免疫賦活能及び／又は形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）による被貪食能を高める方法。

[請求項22] グルコースが最終濃度０．１～１０質量％で添加されたＭ１７培地でラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ．ｓｕｂｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）ＪＣＭ　５８０５を培養する工程を含む、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス　ＪＣＭ　５８０５を有効成分として含有する免疫賦活用組成物の製造方法。