

総説

抗生より共生(機能性飼料)

株式会社ゲン・コーポレーション ゲン免疫研究所

横山 英明 児玉 義勝

Symbiosis rather than Antibiosis (Functional Feed)

Hideaki YOKOYAMA, Yoshikatsu KODAMA

GHEN Corporation, PDIG

(E-mail : h-yokoyama@ghen.co.jp)

緒言

抗生物質の進歩は1929年のペニシリンの発見に始まり、人類を苦しめてきた多くの感染症の治療に力を発揮した。しかしその影の部分として、メチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)やバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)などの薬剤耐性菌の問題を生じ、抗生物質療法の限界を示す深刻な問題を抱えるに至った。21世紀は予防獣医学の比重が増し、防御システムの見直しが課題となる。生体防御システムとしての免疫と腸内細菌叢(floraまたはbiota)の意義を捉えたものがプロバイオティクスであり、また発展した飼料が機能性飼料である。

機能性飼料

20世紀後半から腸内細菌叢の検索に始まり、

腸内嫌気性菌の菌種の分類同定が行われ、多くの微生物生態学的知見が集積されてきた。腸内細菌叢は宿主の健康に有利にも不利にも働き、腸内に有害菌が優勢に存在すると、宿主の病的状態を惹き起こす。一方、有用菌の存在は腸内の掃除役を果たし、腸内に有用菌優勢の細菌叢バランスを維持することは疾病予防、健康維持と増進につながるということが明らかにされた。この研究がきっかけとなり、機能性飼料の考え方が生まれた。機能性飼料の作用は、ストレスなどの体調を改善、免疫賦活などの生体防御、下痢や便秘などの疾病予防と回復、免疫刺激や腸内腐敗などの抑制があげられる。その作用機構に基づいて、プロバイオティクス、プレバイオティクス、バイオジェニクスに分けられる。

プロバイオティクス(Probiotics)とはアンチバイオティクス(Antibiotics)に対比される概念で、

表-1 家畜に使用されているプロバイオティクス

乳酸菌群（無芽胞菌嫌気性菌）

乳酸桿菌 (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*)

：乳酸を生成する通性嫌気性菌で、動物の腸管由来株または発酵乳由来株。

ビフィズス菌 (*Bifidobacterium thermophilum*, *Bifidobacterium pseudolongum*)

：乳酸と酢酸を生成する編成嫌気性菌で、動物の腸管由来株。

乳酸球菌 (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*)

：乳酸と酢酸を生成する通性嫌気性菌で、動物の腸管由来株。

嫌気性菌群（芽胞形成編成嫌気性菌）

酪産菌 (*Clostridium butylicum*)：ヒトの腸管由来で酪酸産生菌株。

好気性菌群（芽胞形成好気性菌）

枯草菌 (*Bacillus subtilis*)：枯れ草などに由来する菌株。

セレウス菌 (*Bacillus cereus*)：土壌由来株。

共生を意味する生態学的用語プロバイオシス (Probiosis) に起源する。概念は、「腸内細菌叢のバランスを改善することによって、宿主動物に有益な作用をもたらす生きた微生物³⁾」で、乳酸桿菌 (*Lactobacillus*)、ビフィズス菌 (*Bifidobacterium*)、乳酸球菌 (*Enterococcus*)、枯草菌 (*Bacillus*)、酪産菌 (*Clostridium butyricum*) などの生菌剤がこれに含まれる (表1)。一方、プレバイオティクスは、「腸内の有用菌の増殖を促進したり、あるいは、有害菌の増殖を抑制し、その結果、腸内浄化作用によって宿主の健康に有利に作用する成分⁴⁾」で、オリゴ糖がこれに含まれる。多くのオリゴ糖は、ビフィズス菌によって発酵されるが、ウェルシュ菌 (*Clostridium perfringens*) や大腸菌によって発酵されないため、腸内のビフィズス菌の増殖を促進し、その結果、宿主の便性改善と腸内環境の浄化に働く。バイオジェニックスは、「直接あるいは腸内細菌叢を介して免疫刺激、抗変異原作用、抗腫瘍作用、抗酸化作用、あるいは腸内

腐敗抑制作用などによって、生体に有利に働く成分⁵⁾」で、ポリフェノール (カテキン類)、バクテリオシン、免疫賦活物質などがこれに含まれる。ポリフェノールは有用菌の生育に好ましい影響を及ぼすとされている。バクテリオシンなどの抗菌物質、免疫賦活物質などは、体調調節効果を発揮すると考えられる。また、卵蛋白 (卵黄抗体：IgY)、血漿蛋白、酵素なども機能性飼料と考えられる。卵黄および血漿中の免疫グロブリン (抗体) は消化管内でサルモネラ菌、大腸菌、ロタウイルスまたはコロナウイルスなどの病原体を排除すると考えられている。セルラーゼ、プロテアーゼに代表されるような消化酵素は繊維や蛋白質の消化促進に貢献する。

腸内細菌叢

動物の生誕時は無菌状態であるが、生誕後に母親や環境から微生物を得る。特に重要な微生物は母親から得たもので、母親から得た微生物は健康と関係している。初乳摂取時期の幼獣の

腸内に微生物が定着する一連の流れは、まず好気性で発育する大腸菌群や腸球菌が増殖し、次にビフィズス菌が定着し腸管下部で最優勢菌叢を構成するようになる。その時の糞便のpHは4.5～5.5の弱酸性である。人工乳を摂取するようになると、腸内細菌叢はグラム陰性嫌気性桿菌のバクテロイデス菌やユウバクテリウム菌が優勢である成獣の菌叢パターンに類似してくる。また、加齢とともにビフィズス菌が減少し、ウェルシュ菌が増殖してくる。

腸内細菌が宿主動物に対して有益であるという証拠は、① 無菌動物と通常動物にサルモネラ菌を接種すると、無菌動物の方が通常動物より感染しやすい。したがって、無菌動物が感染を受けやすいのは腸内細菌が無いためと考えられる。② 抗生物質の経口投与は動物をより感染しやすくする。抗生物質が腸内細菌叢の防御要素を混乱させ、病原菌の増殖を容易にする。③ 腸内細菌の防御菌叢のバランスが混乱している幼獣に、健康な同種の成獣の糞便由来細菌を与えると、病気に対する抵抗性を元に戻すことができる。これらの実験結果は、ある種の腸管内細菌の存在が、病気に対する抵抗性を発揮することを示している¹⁶⁾。

腸内細菌は様々な代謝物質を有しており、宿主にとって有益と有害両方の物質を産生する。腸内有用細菌叢は、腸管を有害菌の増殖および感染から宿主を守り、一方、有害菌は、宿主の抵抗性が減退したとき病原性を発揮する。乳酸桿菌やビフィズス菌は有用菌で、糖質を発酵して主要生成物として乳酸を作るが、腐敗産物は作らない。一方、有害菌は宿主に有害なアンモニア、硫化水素、アミン、フェノール、インドールなどの腐敗物質を産生する。これらの物質は、腸管自体に直接障害を与えると同時に、一

部は吸収されて長い間には肝臓、膵臓、心臓、腎臓、脳、生殖器などの各種臓器に障害を与え、発癌、肝臓障害、自己免疫病、免疫低下などの原因となっている可能性が高い。このように、腸内細菌叢のバランスにおいて乳酸桿菌やビフィズス菌のような腸内有用菌を増やし、ウェルシュ菌などの有害菌を抑制することが病気の予防にとって重要である。

腸内細菌叢の変動要因

腸内細菌叢の変動に関与する要因は、① 飼料：離乳の際に人工乳に変えるときと、固形飼料に変えるときに起こる。② 環境ストレス：場所、温度、湿度などのストレスを引き起こすような変化はホルモンバランスを変化させて腸管の粘膜層に影響し、腸内細菌の増殖に影響を与える。③ 薬：抗菌剤は腸内細菌叢のバランスを混乱させ、通常では腸内細菌で阻止されている病原菌の増殖を容易に促進させることがある。また、腸内細菌叢が変わることで、生態防御機能が弱くなる¹⁶⁾。

異常細菌叢のパターンは、ビフィズス菌の減少と、大腸菌群、腸球菌、ウェルシュ菌の増殖が共通した変動と考えられる。このような生態学的事実は、動物の健康維持のためには幼獣だけでなく、一生にわたって乳酸桿菌やビフィズス菌が腸内に存在すべきであり、腸内で乳酸桿菌およびビフィズス菌が減少することは、不健康の状態を示していると考えられる。

プロバイオティクスの必要性

新生獣は母親から腸内細菌叢を獲得して、感染に対して抵抗性を持つ。しかし、最新の農場では、獲得できる微生物の種類が限られているので、完全な腸内細菌叢を得ることに失敗する

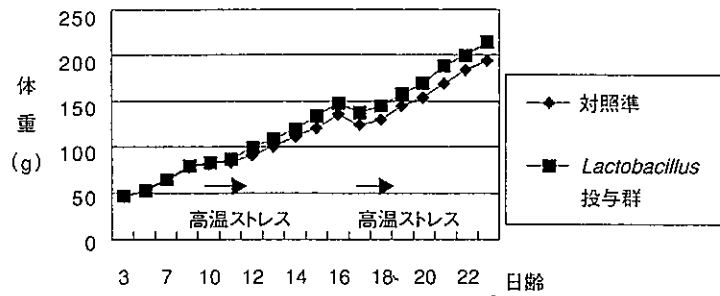


図-1 *Lactobacillus*生菌剤の投与が断続高温(20~42°C)飼育ヒナの増体重に及ぼす影響

ことが多くなってきている。そこで、プロバイオティクスを給与することで腸内細菌叢の不足を補い、動物の抵抗性を回復することを手伝えることが可能となる。

プロバイオティクスが腸内細菌に及ぼす作用機序の一つに付着受容体に対する競合がある。一般的に病気を発生させるためには、病原菌が腸管に付着しなければならないが、もし、有用菌が前もって導入されて受容体を占拠している状態ならば、後から入ってきた病原菌は腸管に付着できず、腸の蠕動運動により排除されてしまう。

プロバイオティクスによる生体防御

プロバイオティクスがサルモネラ菌、大腸菌、カンピロバクター菌などの病原体を腸内からの排除に有効であるとの報告がある。これらの病原菌は生後、腸内細菌叢が安定する以前に腸内に進入した場合、容易に腸内細菌叢の一要因となり、保菌状態として排菌を続けることになる。そこで、生後、腸内細菌叢が安定するまでの間のプロバイオティクスの使用は重要なポイントとなる。また、ストレス対策として、一時に大量のプロバイオティクスを投与することで短期

間に腸内細菌叢の不安定化を阻止して、病原菌の増殖を抑制する効果も期待できる。

我々は、鶏を用いてストレスと腸内細菌との関連を研究した結果、ストレスの負荷によって正常腸内菌叢がバランスを失い、ブドウ球菌、腸球菌、大腸菌群、ウェルシュ菌が異常に増殖したのに対して、乳酸桿菌が減少することを確認した。そこに、乳酸桿菌またはビフィズス菌を経口投与すると、ストレスによる体重減少が緩和された¹⁾。42°Cの高温ストレスを10~11日齢時と17~18日齢時に2回与えたヒナに*Lactobacillus acidophilus*を初生時から試験終了時まで投与し、増体効果におよぼす影響を検討した。42°Cの断続的な高温ストレスを与えると著しい体重減少が認められるが、乳酸桿菌投与群ではその影響は有意に軽減された(図1)。一方、9日齢から連続高温ストレスである35°Cの高温を連続して与えたヒナに対してビフィズス菌(*Bifidobacterium pseudolongum*と*Bifidobacterium thermophilum*)の混合菌を投与し、腸内細菌叢、飼料効率および増体効果に及ぼす影響を検討した結果、飼料効率の改善効果が観察された(表2)。腸内細菌叢については対照群では小腸において大腸菌群、腸球菌、コリネバクテリウム菌、ペプトコッカス菌の菌数増加が認められた

表-2 *Bifidobacterium*生菌剤の投与が連続高温(35°C)飼育ヒナの飼料効率に及ぼす影響

群	投与後の週齢				
	1	2	3	4	5
対照群	0.56	0.53	0.35	0.42	0.50
生菌剤投与群	0.56	0.53	0.31*	0.37*	0.41*

* : P<0.05 (対照群と比較して)

表-3 大腸菌症のヒナに *Bifidobacterium thermophilum* 菌体酵素処理抽出液を経口投与したときの効果

群	肺からの大腸菌数	生存率
	(Log)	(%)
対照群	5.8	50
<i>Bifidobacterium</i> 抽出物投与群	1.9*	100

* : P<0.05, ** : P<0.01 (対照群と比較して)

が、ビフィズス菌投与群は大腸菌群とコリネバクテリウム菌の有意な減少が観察された。このように、乳酸桿菌またはビフィズス菌の投与はストレスによる生産障害を改善する。これは、ストレスによる異常腸内細菌叢を正常化し、栄養素の奪取や腸内有害代謝産物であるアンモニア、硫化水素、アミン、フェノール、インドールなどの生成を抑制し、結果的に生産性の向上をもたらすと考えられる。

プロバイオティクスと免疫応答

27種の腸内の細菌を用いて腸管リンパ濾胞(パイエル板)や脾臓細胞に対する免疫賦活作用を調べた結果、多くの菌体に賦活作用があることが認められた。特にビフィズス菌に強いマイ

トジェン作用のあることが確かめられた¹⁾。また、細菌による免疫賦活作用の活性部位は菌体細胞質画分に存在するペプチドグリカンであることが確かめられた¹⁾。我々も、鶏の大腸菌症モデルを用いて *Bifidobacterium thermophilum* の菌体酵素抽出液を経口投与したところ対照群と比較して有意に生存率が改善できた(表3)。この時、コンカナバリンA(Con-A)刺激に対するリンパ球活性は対照群と比較して有意に高くなっていたことからビフィズス菌に強いマイトジェン作用のあることが確認でき、これが感染防御能に関与していると考えられる²⁾。

腸内細菌の生息しない無菌マウスを用いて腸管内の免疫系に対する影響を調べた結果、この無菌マウスではIgAの産生が低く、経口免疫寛

容が誘導されなかった¹⁸⁾。これらのことから、腸管免疫系の特徴的な働きに腸内細菌は必須であると考えられる。

最近、腸内細菌が腸内の免疫におよぼす影響¹⁹⁾や、腸内の各種細菌が抗体のタイプに与える影響²⁰⁾などについて研究が行われている。免疫反応には抗原提示細胞、T細胞、B細胞などの細胞が関与し、病原体などが侵入した時、この病原体に対して特異的な免疫グロブリンが作られ、この免疫グロブリンによって病原体が排除される。しかしながら抗原の種類によっては誘導される抗原提示細胞やT細胞の種類が異なる。特にT細胞は産生するサイトカインがインターロイキン-4、-5、-10などが主要な場合にはTh1型、 γ -IFNが主要な場合にはTh2型と呼ばれている。抗原の種類により抗原提示細胞のタイプが、T細胞がTh1になるかTh2になるかを決定するが、一般にグラム陽性菌はTh1型を、グラム陰性菌はTh2型を誘導する。健康獣の腸内細菌叢中はラクトバチルス菌やビフィズス菌が多く、これらはいずれもグラム陽性菌なのでTh1型を誘導している。このTh1型とTh2型のバランスがとれていれば健康である。

プレバイオティクスによる生体防御

プレバイオティクスの代表がオリゴ糖である。オリゴ糖はブドウ糖、ガラクトース、果糖などの単糖が2～6個結合した糖である。これらのオリゴ糖は、消化酵素では消化されにくく、そのまま大腸まで到達し、そこで結腸内細菌によって加水分解され、その結果、酢酸が最も多く、次いで酪酸とプロピオン酸が産生され、少量の吉草酸、乳酸、コハク酸、エタノールなどに変換される。

腸内細菌叢を構成する代表菌種の各種オリゴ糖の利用性を調べてみると、良く利用するのがビフィズス菌で、ウェルシュ菌や大腸菌は利用しない。また、オリゴ糖を摂取した場合、腸内常在のビフィズス菌あるいは摂取したビフィズス菌の顕著な増加が見られ、腸内細菌叢のバランスが改善される¹⁵⁾。また、オリゴ糖投与によりウェルシュ菌が減少し、大腸内の有機酸量が増加することにより、アンモニア、インドール、フェノール類、硫化物などの腐敗産物が減少し、大腸内pHは低下し、さらに、ビフィズス菌が糖から産生する乳酸と酢酸は腸蠕動を促進し、便秘を予防する²⁰⁾。このほか、カルシウムや鉄の吸収が改善されることも明らかにされている。

出生後の腸管への腸内細菌の定着は、腸管および全身免疫系の発達を促進することが知られている。オリゴ糖の経口投与は動物において腸内細菌叢のラクトバチルス菌やビフィズス菌などのグラム陽性菌の増殖を促す。その結果、腸管免疫系のパイエル板において、オリゴ糖を投与した方が多くのインターロイキン-12を産生した。また、T細胞からのインターロイキン-4の産生は減少していた。以上の結果はオリゴ糖を摂取することにより、腸内細菌叢を変化させ、その結果、T細胞のうちTh1型をより多く誘導することを示している²¹⁾。

機能性飼料としての卵黄抗体 (IgY)

動物は、外部から侵入してくる細菌やウイルスなどの抗原に対して抗体とよばれる蛋白質を血液や粘膜中に産生し、細菌やウイルスと結合し排除するという自己防御システムを有している。血液中に産生された抗体は、哺乳動物の場合、子孫を守る目的で初乳中に移行することが

表-4 子牛にIgY製剤投与の野外臨床試験 (1)

実施農場	動物種 (頭数)	試験成績			
		安全性	症状の軽減	有効性	
				ロタウイルスの 排泄の抑制	増体重の 向上
北海道 A農場	黒毛和種 (n=60)	確認する	確認できず	確認する**	確認する*
宮城県 B農場	黒毛和種 (n=60)	確認する	確認する*	検査せず	確認する*
兵庫県 C農場	黒毛和種 (n=60)	確認する	確認する*	検査せず	確認できず

* : P<0.05, ** : P<0.01 (対照群と比較して)

知られている。一方、鳥類の場合は、親鳥が獲得した血液中の免疫抗体は、卵黄や卵白中に移行蓄積され、ヒナを感染症から守っている。なかでも血液中のIgGは、卵黄のみに選択的に蓄積される。卵黄に含まれる抗体はIgGクラスではあるが、哺乳類のIgGとは物理化学的な性質が若干異なることから卵黄抗体 (Immunoglobulin Yolk : IgY) と表される。

鶏は大量飼育も容易で、この鳥類に特徴的な免疫システムを利用することで目的の抗原に対する特異抗体を大量に調整することが可能となり、経口受動免疫の開発が注目されている。

近年、抗菌剤の使用により、薬剤耐性菌の出現や畜産物への残留性が問題となっている。一方、抗体は、薬剤耐性菌や残留性の問題はなく、また、ウイルスなどに対しても有効に作用する。IgYは安全な畜産物の生産に寄与すると考えられる。次にIgYを用いた野外試験結果を示す。

ウシロタウイルスの血清型G6およびG10に対するIgY製剤の有効性をロタウイルス汚染農場

の新生牛を使用して野外試験を実施した¹⁾。結果、北海道の重篤な子牛下痢症が発生したA農場では、ロタウイルスによる重篤な下痢の発生が対照群で認められたが、IgY製剤を投与した試験群の子牛では、有意な増体効果 (P<0.05) と、糞便からのロタウイルス排泄頭数の有意な減少が認められた (P<0.01) (表4)。宮城県のB農場では虚弱牛において増体重、増体率、累積下痢糞便スコアおよび下痢陽性日数でいずれも有意な改善効果が認められた (P<0.05)。兵庫県の子牛下痢症の多発したC農場では、試験群において、累積下痢糞便スコアが有意に減少した (P<0.05)。これらのことから、IgY製剤はロタウイルスによる下痢の発生が起きている野外農場において有効であることが示唆された。

ウシロタウイルスの血清型G6およびG10と毒素原生大腸菌K99繊毛に対するIgY含有混合飼料の有効性を、下痢が頻繁に起こっている農場の新生牛164頭を用いて野外試験を実施した²⁾。ロタウイルスによる下痢症が主で、下痢の発生

表-5 子牛にIgY含有混合飼料給与の野外臨床試験 ②

群 (頭数)	出生時 の体重 (kg)	14日間 の増体重 (kg)	3ヵ月目 の体重 (kg)
対照群 (n=80)	38.8	2.8	85.2
IgY含有飼料 2 g給与群 (n=56)	38.7	3.4*	88.5**
IgY含有飼料 4 g給与群 (n=53)	38.6	3.8**	89.5**
IgY含有飼料 8 g給与群 (n=55)	38.2	3.8**	89.8**

* : P<0.05, ** : P<0.01 (対照群と比較して)

表-6 子牛にIgYと乳酸菌含有混合飼料給与の野外予防試験 ③

群	下痢発症率 (%)	治療回数
対照群 (n=87)	73	4.8
混合飼料給与群 (n=60)	47**	2.6**

** : P<0.01 (対照群と比較して)

頻度は対照群の38.8%と比較してIgY給与群では14.5%と有意に減少し、そのため14日間の増体重も対照群の2.4 kgと比較して3.9 kgと有意に増加した(表5)。また、死亡率も対照群の8.8%がIgY給与群では0%と改善された。

ウシロタウイルスの血清型G6およびG10と毒素原生大腸菌K99繊毛とSalmonella dublinに対するIgY含有混合飼料と子牛由来乳酸桿菌(Lactobacillus acidophilus)、ビフィズス菌(Bifidobacterium pseudolongumおよびBifidobacterium thermophilum)と、ビタミン(A, D, E, B₁)、乳糖分解酵素を含むペースト状

混合飼料を用いて、子牛の下痢症に対する予防試験および併用治療試験を行った^{1,2)}。下痢多発農家における予防試験では、給与群の下痢発症率47%は対照群の73%に比べ有意に低下した(表6)。給与群のうちで下痢を発症した子牛の治療回数2.6回は、対照群の4.8回と比べ有意に少なかった。さらに、下痢発症子牛に抗生物質や補液を投与した通常治療群と、それにペースト状混合飼料を併用して治療した場合と比較検討したところ、併用治療群の治療回数は通常治療群に比べて有意に減少した(表7)。これらのことから、IgYと乳酸菌を含むペースト状混合

表-7 子牛にIgYと乳酸菌含有混合飼料給与併用の野外治療試験③

群	併用治療回数	
	軽度下痢症子牛	重度下痢症子牛
対照群	4.2 (n=64)	10.3 (n=23)
混合飼料給与群	3.5** (n=74)	5.5** (n=26)

** : P<0.01 (対照群と比較して)

飼料は子牛下痢症の予防ならびに併用治療に有効であることが示唆された。

参考文献

- 1) 阿部省吾, 渡辺大作, 板垣昌志ら : 家畜診療, 45 (9) 617-623 (1998)
- 2) 阿部省吾, 渡辺大作, 板垣昌志ら : 臨床獣医, 17 (13) 32-37 (1999)
- 3) FULLER R : J Appl Bacteriol, 66, 365-378 (1989)
- 4) GIBSON GR, ROBERFROID MB : J Nutr, 125, 1401-1412 (1995)
- 5) HOSONO A, LEE J, AMETANI A, *et al.* : Biosci Biotechnol Biochem, 61, 312-316 (1997)
- 6) 上野川修一 : 腸内細菌学雑誌, 15, 91-95 (2002)
- 7) KOBAYASHI C, YOKOYAMA H, NGUYEN VS, *et al.* : Avian Diseases, 46, 542-546 (2002)
- 8) 児玉義勝, 伊藤貢, 宮嶋松一 : 養豚情報, 31 (4) 18-27 (2003)
- 9) KUROKI M, OHTA M, IKEMORI Y, *et al.* : Arch Virol, 142, 843-851 (1997)
- 10) KUROKI M : Recent Research Developments in Virology, pp95-106, Pandalai SG, ed, Transworld Research Network, Trivandrum, India (1999)
- 11) 黒木雅彦, 横山英明, 児玉義勝 : 臨床獣医, 20 (9) 42-43 (2002)
- 12) LANNING D, SETHUPATHI P, RHEE K, *et al.* : J Immunol, 165, 2012-2019 (2000)
- 13) LEE J, AMETANI A, ENOMOTO A, *et al.* : Biosci Biotechnol Biochem, 57, 2127-2132 (1993)
- 14) 光岡知足編 : 腸内細菌の世界, 叢文社, 東京 (1980)
- 15) MITSUOKA T, HIDAKA M, EIDA A : Nahrung, 31, 427-436 (1987)
- 16) 奥村純市 : 臨床獣医, 20 (4) 16-20 (2002)
- 17) OZPINAR H, ERHARD MH, AYTUG N, *et al.* : Preventive Veterinary Medicine, 27, 67-73 (1996)
- 18) SUDO N, SAWAMURA S, TANAKA K, *et al.* : J Immunol, 159, 1739-1745 (1997),
- 19) SUZUKI K, KODAMA Y, MITSUOKA T : Bifidobacteria Microflora, 8, 23-38 (1989)
- 20) TERADA A, HARA H, KATAOKA M, *et al.* : Microbial Ecol Health Dis, 5, 43-50 (1992)
- 21) TOIVANEN P, VAAHTOVUO J, EEROLA E : Infect Immun, 69, 2372-2377 (2001)