

消化管におけるプロバイオティクス・プレバイオティクスの機能

—注目点と問題点—

森下 芳行

国立感染症研究所

Functions of Probiotics and Prebiotics in the Gastrointestinal Tract

Yoshiyuki MORISHITA

National Institute of Infectious Diseases

1. はじめに

「プロバイオティクス probiotics」という用語も次第に身近になってきたが、その普及はR. Fullerの活動に負うところが大きい(31, 32)。わが国における「プロバイオティクス」は1990年出版の光岡知足編「腸内細菌学」(80)に登場したのが多分最初であろう。一方、「プレバイオティクス prebiotics」は1995年、GibsonとRoberfroid(35)によって定義されて登場となった。本稿では両バイオティクスについて注目点および問題点(あるいは課題点)について、最近の動向をもふまえて概説する。両バイオティクスの理解は腸内細菌叢の構造(生態)と機能(代謝)に照らしてはじめて可能である。そのことにも留意し、第3回腸内細菌学会シンポジウムの講演内容に加筆した。

2. 歴史的背景

腸内細菌叢の存在意義については、かつて性善説と性悪説があった。このことが両バイオティクスの発展に関連してきたことは否めない。1885年にL. Pasteurが腸内細菌叢は宿主生命にとっての必需の生物であると提唱した(性善説)。それに対して、1886年にM. NenckiはPasteurの意見に真っ向から否定する見解を提唱した(性悪説)。Pasteurがはっ酵学者であるのに対して、Nenckiは腐敗学者であることも興味を抱かせる(72)。1907年、E. Metchnikoffが自家中毒説を“Essais Optimistes”(英文名、The Prolongation of Life, 副題

Optimistic Studies)に説いている(32)。腸内腐敗から生まれる自家中毒が寿命を短縮するとし、はっ酵乳の摂取によってそれをおさえて、不老長寿が得られるという考えである。性善説から有益な腸内細菌の定着と育成という思想が育ち、プレバイオティクスの開発に発展したと考えられる。一方、性悪説から腸内腐敗の抑制のための食品(サプリメント)としてプロバイオティクスの開発が発展したと考えられる。前者の発展過程に沿って腸内細菌学の一つの柱である腸内細菌分類学として発展した。後者に沿っては腸内細菌代謝学が発展してきたと考えることができる。

3. 定義

定義の前提として、両バイオティクスともに、「経口摂取して腸内細菌叢の構造(生態)と機能(代謝)のバランスを修飾することによって、健康の増進維持に役立ち、また健康回復の補助的役割を担うものである」という条件をおく。

プロバイオティクス

前記の前提条件の上に、「プロバイオティクスは腸内腐敗、腸内有害細菌の機能を抑制、および有益な腸内細菌と生体の活性化あるいは補助を示す、特定の菌種によって生産された生菌製品である」と定義するのがよいと考える。それにははっ酵乳、乳酸菌飲料、納豆、生菌製剤などがあげられる。漬け物のように、自然はっ酵食品は純粋なプロバイオティクスに含めないのがよいであろう。しかし、漬け物でも意図的にスターター菌が用いられ、製品中の細菌が細菌学的に特定されるものは当該範疇に含まれる。本来、伝統的なはっ酵食品はいずれも定義の前提条件に反するものではないので、この範疇に

含まれてもよいはずであるが、議論の余地があるように思う。一方、生菌製品という定義にも次第に変化がみられ、必ずしも生菌を含まなくてもよいし(108)、また腸内細菌叢に直接影響しないものもこの範疇に入れるような見解もありうる。

プレバイオティクス

上記の前提条件の上に、「プレバイオティクスは特定の腸内細菌(種類、数は問わない)の腸内活動を促進する物質(食品)である」と定義する。その代表的なものが難消化性オリゴ糖である。GibsonとRoberfroid(35)は、難消化性食物成分であって、1ないし限定数の結腸内細菌の増殖と代謝活動を選択的に促進し、しかも健康の維持増進に有効なものであるとしている。不特定多数の腸内細菌が利用する食物繊維類は含まないと定義している。しかし、実際には腸内のプロビオン酸産生菌、酪酸産生菌も利用することは明白であり(70, 86-89, 92)、この定義は十分ではない。また、食物繊維も有益な効果が期待できるものは含めるという見解もある(80)。私もこの見解に賛成である。さらに、デンプン、糖アルコールも含まれると考えられる(84, 86)。

また、ポリフェノール(カテキン類)のように抗菌性を示し、腸内細菌叢に影響を及ぼす物質の帰属は問題点である。プレバイオティクスの定義の「発育因子」を細菌叢の修飾因子とすれば、カテキンも収まる。バイオジェニクスという範疇も考えられているので(81)、これに属することができる。なお、プロバイオティクスとプ

レバイオティクスの人工的な混合製品はシンバイオティクスと呼ばれる(35)。

4. 消化管におけるプロバイオティクスの機能 (Fig. 1)

④ プロバイオティクスを構成する菌体はその表面に付着因子(糖鎖、レクチン様タンパク質)を有して消化管粘膜に付着し、あるいは定着してある程度の増殖をする。粘膜付着は、直接的には腸管免疫系(腸管系リンパ組織、GALT)を刺激し、IgA抗体産生を亢進する。菌体の崩壊産物である細胞壁ペプチドグリカンや核酸DNA(フラグメント)はリンパ球の活性を高め、IgA抗体産生を亢進し、またNK細胞を活性し、あるいはインターフェロンの産生を促進する(20, 60, 61, 77, 95-97, 102, 109, 115, 143)。アレルギーの軽減と予防に寄与することもありうる(76, 96, 118, 123)。

⑤ 菌体は生菌の場合、粘膜酵素活性に影響し、また菌体酵素によって腸内の物質代謝、栄養、乳糖不耐症の軽減などに寄与する(18, 41, 56, 69, 125, 133)。毒性物質ないし変異原性物質などの有害物質および脂質を代謝することも起こりうる。菌体は有害物質を吸着する機能を示す場合もある。このことにより有害物質の吸収を抑制する(2, 10, 33, 38, 46, 50, 54, 60, 67, 71, 91, 93, 105, 120)。

⑥ 間接的には腸内細菌叢の生態面および代謝面の修飾をもたらす(23, 25, 32, 34, 38, 60, 61, 110, 134, 142)。これによりいわゆる整腸作用を示す。細菌叢の生態面の修飾は腸内細菌叢の構成の欠陥あるいは不足部分を補足す

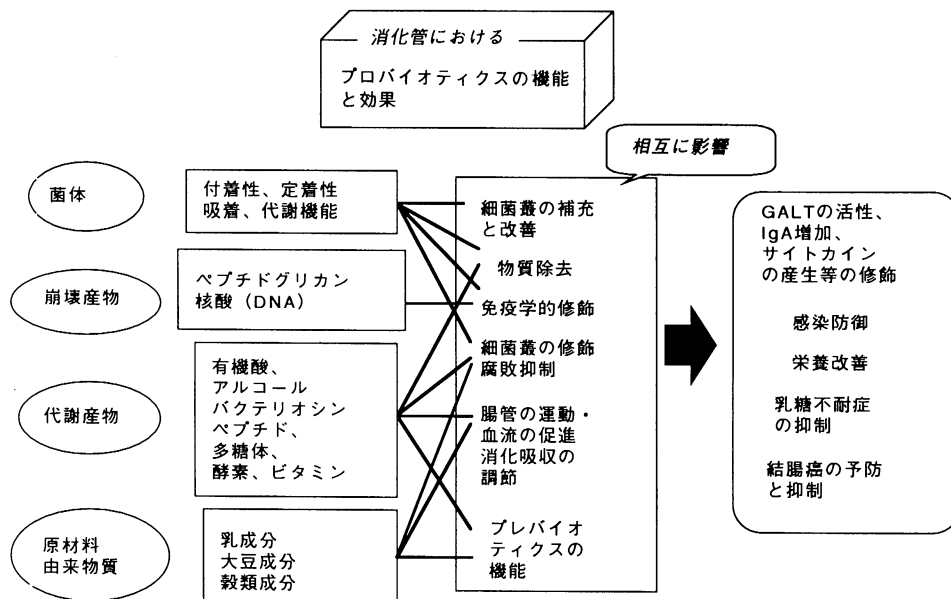


Fig. 1. 消化管におけるプロバイオティクスの機能と効果。諸外国で発表された報告に基づいて作成した(本文参照)。

る働きを含む（補充性）。代謝面では Metchnikoff の自家中毒抑制論にかなうべく腸内腐敗を抑制する。

④ ⑥および③の機能は腸管の血流と運動および栄養素吸収を改善する。

⑤ ④, ⑥, ③を介して病原菌の腸管感染の予防・治療に期待できる。また、はっ酵乳にはバクテリオシンおよび有機酸の産生がある。これらが感染あるいは下痢の予防治療に寄与する (3, 8, 19, 28, 29, 49, 52, 66, 75, 107, 111, 136, 145, 146)。

⑦ 発癌関連酵素の活性を低下させて、結腸癌の予防に役立つ (33, 36-38, 59, 68)。

⑧ そのほかははっ酵乳には原材料の分解物のタンパク質水解物、ペプチド、アルコールならびに合成物質のビタミン、多糖体などがあり、これらが栄養学的、生理学的に効率に利用されることが期待できる (81, 125)。そのほか原材料の成分、例えばはっ酵乳では乳糖、ビタミン類、納豆ではオリゴ糖が残存する。これらはプレバイオティクスとして利用されることが考えられる。あるいはバイオジェニクス（生体に直接作用する生物活性物質）として働く (81)。

5. 消化管におけるプレバイオティクスの機能

プレバイオティクスには各種の難消化性オリゴ糖、食物繊維水解物などが代表的であるが (6, 11-17, 22-24, 27, 35, 42, 44, 45, 47, 51, 58, 64, 65, 70, 79, 83, 86-90, 92, 98-101,

114, 122, 124, 126, 128, 130-132, 135, 141, 144)、精製された食物繊維類、デンプン、糖アルコール、カテキン類なども腸内細菌叢とその代謝の修飾因子である (1, 5, 15, 20, 21, 23, 26, 39, 48, 53, 55, 71, 73, 77, 82, 84, 85, 87, 104, 106, 112, 113, 116, 121, 137-140)。つぎのような機能があげられる (Fig. 2)。

① 腸内細菌による代謝の基質として、分解されて最終的には有機酸、CO₂、H₂、メタンガスになる (83, 94, 113, 119)。

② *Bifidobacterium* および資化性細菌の増殖と代謝を活性化し、有益な腸内細菌ネットワークの活性化をもたらす (86)。

③ 食物繊維は毒性物質やコレステロールの吸着および細菌の住みかの提供などに役立つ (85, 86)。

④ 有機酸は pH の低下と相まって発癌関連酵素の活性の低下をもたらし、また免疫系に影響することがある (9)。

⑤ 以上にあげた機能は単独にあるいは相互に作用して腸管に、①腸内細菌叢のバランスの改善とバイオマスの増大、②腸管の運動・血流の改善と栄養素の吸収改善、③腸粘膜のエネルギー源として増殖の促進（特に酪酸）、④腸内腐敗の抑制、⑤感染防御、⑥結腸癌の予防と抑制、⑦腸管免疫の修飾などの効果をもたらす。

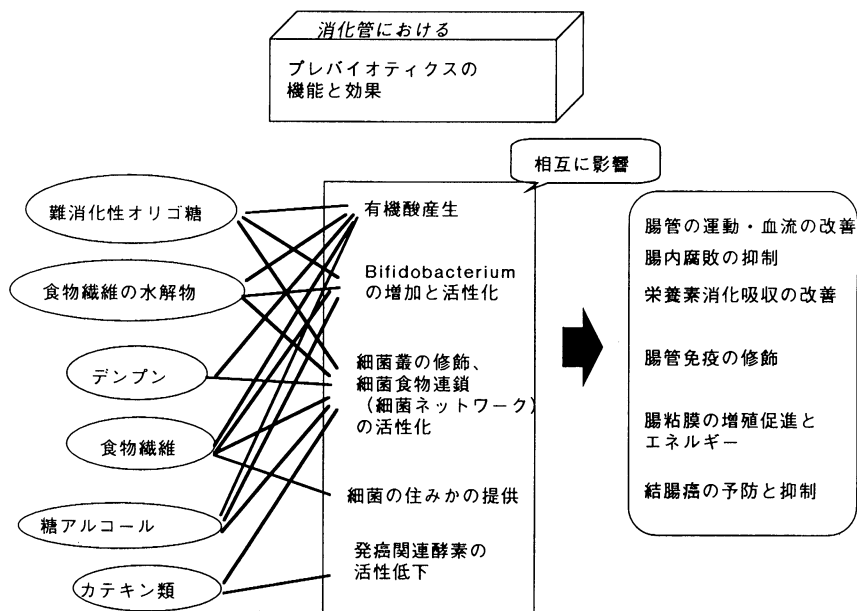
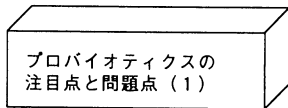


Fig. 2. 消化管におけるプレバイオティクスの機能と効果。諸外国で発表された報告に基づいて作成した（本文参照）。

6. プロバイオティクスの注目点と問題点

① プロバイオティクス中の菌種は複数がよいか

現在市販されている製品は複数の菌種を使用しているものが多くなっている。細菌はその菌種によって消化管部位的に親和性を異にしている。付着性も異なることが考えられる。酸素分圧あるいは嫌気度に対する感受性も異なる。もちろん、各菌種の物質代謝機能も異なり、腸内における活性の多様化が期待できる。それは腸管刺激の多様化に関連し、消化管機能改善の選択肢の複数化が



製品中の菌種の複数化の利点

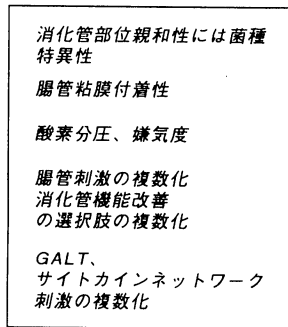


Fig. 3. プロバイオティクスの注目点と問題点 (1) 使用菌種の複数化.

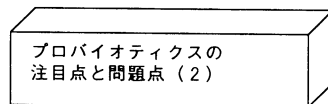
期待できる。さらに、GALT, サイトカインネットワークに対する刺激も多様化する (Fig. 3).

② 腸内細菌叢の補充性

腸内細菌叢の形成に欠陥が生じた場合あるいはそれが予想される場合に、その補充のためにプロバイオティクスを与える。未熟児、特に超低体重新生児では、ICU内での超衛生管理のもとに養育されることになり、腸内細菌叢の形成に混乱が生じる。このことが衛生管理から解放された後に感染、異常はっ酵、さらには壊死性小腸結腸炎を発生することもありうる (7, 16, 62, 78, 79, 103)。したがって、超衛生管理下にあるうちに新生児の腸内細菌叢の形成を良好なものにすることが差し迫った課題である。新生児の腸内細菌叢の形成において *Bifidobacterium* の先行定着は重要である。したがって、乳児型の *Bifidobacterium*-プロバイオティクスの投与があげられる。あるいは新しく *Bifidobacterium* を含む混合生菌剤の開発、はっ酵人工乳の開発などが考えられる (Fig. 4).

もちろん、健常な出産新生児についても、*Bifidobacterium* の定着が優先的に起きることがその後の腸内細菌叢の形成が健全になることを示すデータもある (89, 124)。抗生剤の投与によって腸内細菌叢の形成が途中で障害を受けるときもありうる。また、成長につれて食事の偏食も腸内細菌叢の構成に欠陥を生むことが考えられる。こうした場合に、食事内容の改善とともにプロバイオティクスによる補充が意味をもつことになる。

腸内細菌叢の欠損あるいは不備は成人になっても継続



腸内細菌叢の補充

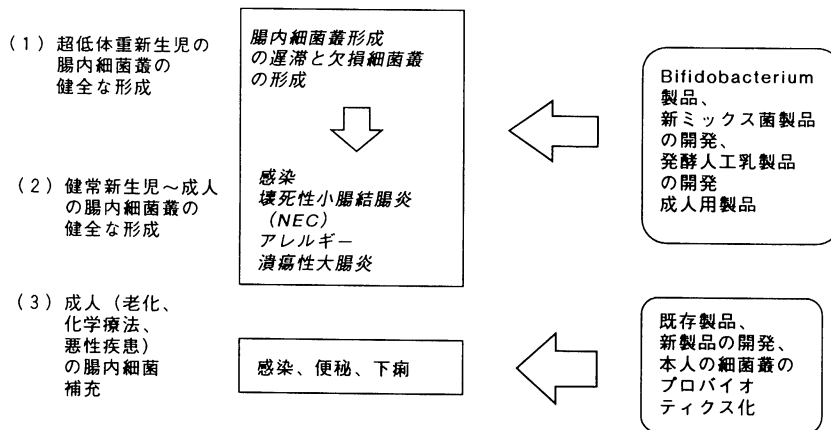


Fig. 4. プロバイオティクスの注目点と問題点 (2) 補充性.

することがありうる (88)。また、成人して抗生剤の投与を受けることもある。老化につれて食事の質の変化・不足がおきて腸内細菌叢の変化がおきる。悪性疾患においてもそうした現象がおきる (89)。こうしたヒトに対してはやはり食事内容の改善とプロバイオティクスの摂取が効果をもたらすことが期待できる。特に、外科術の向上にともなって大手術が行われる機会が多くなり、腸内細菌叢の復元が緊急な課題であるといってもよいであろう。既存のプロバイオティクスに加えて、患者本人の腸内細菌のプロバイオティクス化したものの応用が候補としてあげられる。研究の余地は大いにあると考える。本人の細菌叢であればトレランスが成立しているので免疫毒性的な反応が少ないと考えられる。

◎ 安全性

生菌を使用している関係上、感染の危険度は非常に低いとはいえ、常に危険性があるとしなければならない。特に、心内膜炎の原因菌、菌血症における頻度から、*Lactobacillus (casei/ramnosum)* グループおよび *plantarum* の頻度が高い (4, 34, 40, 57, 63, 110, 117)。わが国における症例に関する実体は明らかでない。歯科医療の際に血流に侵入するためにおきることが考えられている。また、心疾患をもつヒトが危険であるとされている。そのほか、コンプロマイズドホストでの使用は感染することがありうる。ちなみにこれらの菌種が感染しやすいことは無菌動物 (組織) に定着する能力が高いことと関係するのであろうと推測する (83)。

④ プロバイオティクスの定義の変化

通常、プロバイオティクスは生菌製品といわれるが、死菌製品も候補に入れてもよいという見解もある (108)。殺菌製品もよいことになれば、除菌したのもよ

いことになることが考えられる。殺菌されていれば安全性の面でも、安心であるという長所がある。死菌でも腸粘膜に付着し、免疫学的な修飾活性を発揮することが考えられる (96)。殺菌することにより菌株の流出を防ぐという特典もある。殺菌あるいは除菌製品でも定義の項で記した定義内容にかなうようにおもう。また、わが国では伝統的な漬け物があり、これも入れるべきであるという見解もある。その細菌学的な実体が明らかにされる必要がある。そのほか遺伝子組み換えで作成した細菌を母体とするワクチン (エピトープワクチン) や菌体を吸着体とする菌繊維様の製品も考えられる。菌体が物質吸着の性質をもつので、特に毒性物質の吸着がすぐれた菌株の開発が考えられる。GC の比率が高い DNA フラグメントに免疫活性が高い可能性があり、その方面からのプロバイオティクスの開発の可能性も否定できない。腸内細菌叢に対して直接的な影響を示さないものも容認されるようになるであろう。

プロバイオティクスは機能性細菌製品であり、現在、用途によって類別すると食品ないし食品サプリメントに属するもの (特定保健用食品、機能性食品) と医薬品がある。医薬品では整腸剤が主流であるが、将来用途の範囲が広がる可能性は大きい。

7. プレバイオティクスの注目点と問題点

② プレバイオティクスの消耗の腸管分布と質・量

プレバイオティクスとしてのオリゴ糖に限らず食物繊維、デンプンの消化管内の細菌利用 (消耗) 部位は、その分子量、水溶解性によって、また細菌分布によって異なる。例えば、嫌気度要求性の少ない *Bifidobacterium* は小腸遠位部にも棲息している。したがって、オリゴ糖

プレバイオティクスの
注目点と問題点 (1)

	消耗・利用部位			pH	
	小腸の 遠位部	大腸の 近位部	大腸の 遠位部	盲腸	糞便
	オリゴ糖	++	+++	+	セルロース 0%
デンプン	+	+++	++	5	7.4 7.0
食物繊維				15	7.1 6.4
水溶性	+	+++	++		
不溶性	-	++	+++	ガラクト オリゴ糖 5%	6.5 6.9
嫌気度	+	++	+++		

Fig. 5. プレバイオティクスの注目点と問題点 (1) 消耗部位の違い。

は *Bifidobacterium* によって高率に利用され、大腸近位ないし中位部までに大半が消費されることが考えられる。デンプンおよび水溶性の食物繊維は大腸近位部から遠位部において利用され、不溶性食物繊維は中位部ないし遠位部において利用されると考えられる。ガラクトオリゴ糖 (5%) とセルロース (15%) を含む精製飼料をラットに与えると、オリゴ糖群では盲腸および糞便の pH は前者が高く、セルロース群ではその逆の結果が得られている (86, 87)。プレバイオティクスの消耗 (利用) 部位がその種類 (質) によって異なることだけでなく、量によっても異なってくることは、その利用目的の多様化にもつながる (Fig. 5)。

⑥ プレバイオティクスの摂取の対象者、時期、あるいは時刻および質・量

プレバイオティクスは健康な人であれば誰にでも適応可能であろうか。オリゴ糖に対する *Bifidobacterium* 増加反応がないヒト、反応があるヒトがいることがわかっている。反応がないのはなぜか検討を要するし、反応がないヒトはオリゴ糖の種類やその形状などを問わない現象なのかどうか、など検討する必要がある。反応の高低は日常の食事内容に関係することが理由の一つとして考えられる (Fig. 6, 7)。

日常の摂取時間帯、年齢などについても検討の必要がある。5. ⑥で述べたが、新生児が人工乳摂取せざるをえない場合、オリゴ糖などのプレバイオティクスの投与は *Bifidobacterium* の定着とともにできるだけ早い方がよいことが考えられる。その方が例えば *C. perfringens* の増殖を抑制するのに効果的である (86)。腸内細菌叢が形成されてから、オリゴ糖を摂取しても *C. perfringens* は

減少しにくいことが起こりうるという動物実験のデータがある (Fig. 8)。

⑦ プロバイオティクスのサポート成分として (シンバイオティクス)

プロバイオティクスとプレバイオティクスの混合製品をシンバイオティクスという。こうした製品はわが国でも主流になりつつある。例えばオリゴ糖と *Bifidobacterium* のシンバイオティクス製品は理想的なものとしてみられている。しかしながら、現実にはオリゴ糖は腸内 *Bifidobacterium* によりいち早く利用されることが考えられ、それぞれ独立した機能食品と考えることもできる。この点の検証の必要がある。

⑧ 安全性

オリゴ糖に対する *Bifidobacterium* の反応が低いヒトでは、ほかの菌種が利用することが考えられる。そのため他の弊害が出るという懸念もある。そのほか、個人差に基づく摂取量の過多においてはオリゴ糖および生成される有機酸によって下痢症に見舞われることもありうる。潰瘍性大腸炎のように腸粘膜に病変があるような場合、有機酸の一時的多量発生は病変を悪化させ、病状を悪化させることがありうる。オリゴ糖に限らず、水溶性の食物繊維でもその可能性がある。大腸癌に関連しては、食物繊維の種類による実験は癌予防には必ずしも一致した結果は得られていない (43, 73, 74)。これは動物の腸内細菌叢の違いや基礎飼料の違いが関係していることが考えられる。

⑨ プレバイオティクスの定義

食物繊維やデンプンもプレバイオティクスの範疇に入るという見解があり、私もその考えに賛成である。これ

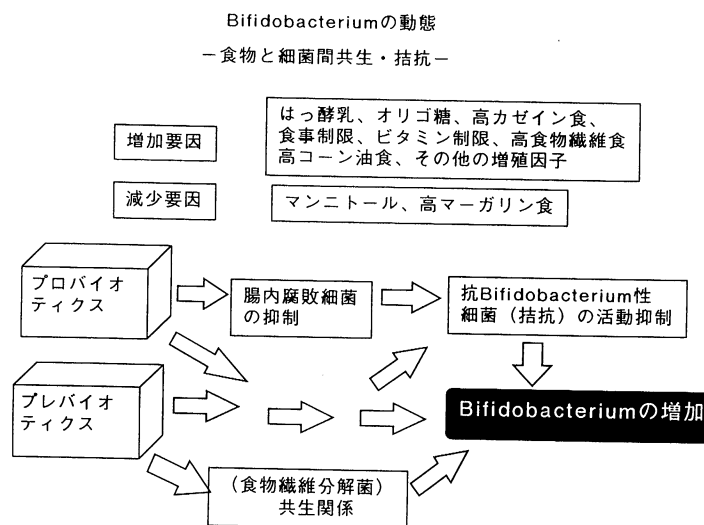


Fig. 6. *Bifidobacterium* の動態 (1) 食物成分および菌種間の共生と拮抗 (85, 86)。

Bifidobacteriumの動態
抗Bifidobacterium性細菌の存在

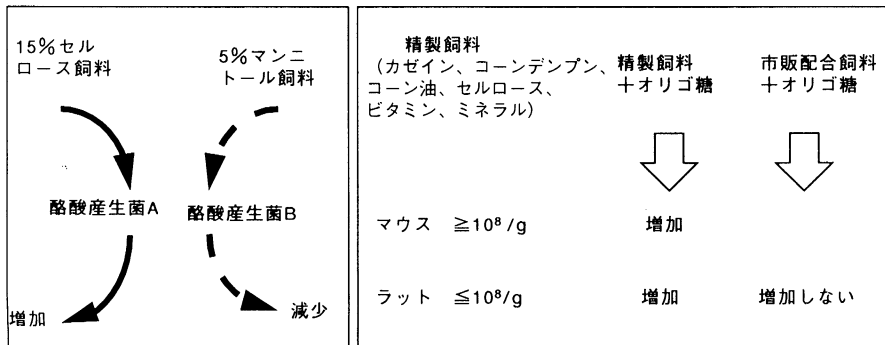


Fig. 7. Bifidobacterium の動態 (2) 抗 Bifidobacterium 因子の存在。
左図はマンニトール利用性の酪酸産生菌は Bifidobacterium の増殖に抑制的で、セルロース利用関連の酪酸産生菌は促進的に作用する。右図は精製飼料を基礎飼料とするときにオリゴ糖の Bifidobacterium 増殖促進が認められる (82-87)。

ノトバイオームマウス (5%ガラクトオリゴ糖)
における定着順序の影響

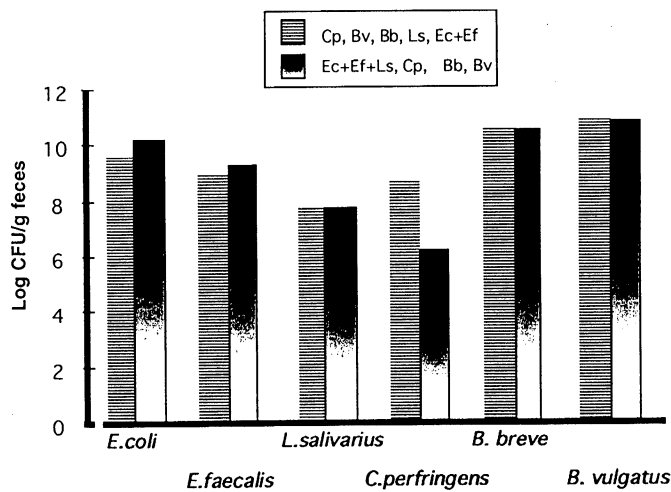


Fig. 8. 定着順序が C. perfringens の菌数に影響を及ぼす。
C. perfringens (Cp) を最初に定着させたときは本菌種の菌数は減少しない。
横縞模様は Cp の後 Bact. vulgatus (Bv), Bif. breve (Bb), L. salivarius (Ls), E. coli (Ec) と E. faecalis (Ef) の順序に定着させた場合、グラデーションは Ec と Ef と Ls, Cp, Bb, Bv の順に定着させた場合。両群ともに、5%ガラクトオリゴ糖加精製飼料で飼育した。

らの高分子の物質は細菌の住みかを提供すること、細菌代謝による食物連鎖ができることによって、多種類の細菌の活性化をもたらすことが考えられる。腸内細菌叢が多数の細菌ネットワークからなると考えるとき、食物繊維とデンプンの意義は大きい。食物繊維の種類は多いのでその細菌叢に与える影響および用途も多様化する。

カテキンのようなポリフェノール類は細菌栄養素にな

るといよりも、細菌抑制因子としての機能が主である点プレバイオティクスの範疇に入れるには疑問も残る。しかし、経口摂取して腸内細菌叢のバランスに影響を与え (129)、健康の維持・増進に役立つものといえるので、プレバイオティクスの定義の前提条件をかなえている。

① は「酵素素材の成分」とは「酵生成物質の機能」
は「酵産物にはその素材およびその消化成分がプレバ

イオティクスとして機能する。はっ酵乳には乳糖が多量にあり、またカゼインやカゼイン消化物があり、*Bifidobacterium* の増殖因子になる (86)。納豆にはオリゴ糖、デンプンが存在している。漬け物（プロバイオティクスということになると）には食物繊維がある。

⑧「バイोजェニクス」について

はっ酵乳中にはビタミン A, E のような抗酸化物質、生物活性ペプチド、降圧物質、バクテリオシン、細胞崩壊産物であるペプチドグリカンや DNA 断片の免疫関連物質など含まれるが、これは腸内細菌の栄養にならないが、生体に作用し、あるいは細菌に作用する。このような物質をバイोजェニクス（生物活性物質）と呼ぶ (81)。ポリフェノール類はこの範疇に属するのがよいかも知れない。そのほか栄養学における栄養素の範疇に属さないが、健康にとって有効な DHA, EPA の脂肪酸、ビタミン C（抗酸化）など食品中には生体機能の恒常性保護物質が数々ある。これもバイोजェニクスである。食品に限らず腸内細菌叢が腸内において生成する有機酸、ポリアミン類、ビタミン類などもこれに属する。

8. 腸内細菌ネットワークと両バイオティクスの関係

プロバイオティクスは腸内細菌叢のバランスを改善するものと説明される。この点を Metchnikoff の考えに

従うと、腸内腐敗を抑制するという意味になる。私は腸内にはたくさんの細菌ネットワークがあり、日常機能しているものもあれば、休憩状態のものもある、と考えている。ネットワークを起動するものは細菌にとっての腸内栄養物質である。Metchnikoff の考えに照らしてみると、細菌の腐敗ネットワークの活動をプロバイオティクスは抑制するというように解釈する。また、腐敗ネットワークは結腸発癌の細菌ネットワークと部分的にオーバーラップするとみることにもできる (Fig. 9)。

また、プロバイオティクスは生菌製品であるので腸内細菌ネットワークの近縁菌種の補充の役目を担うこともありうる。この補充性によってネットワークの欠陥を補い、その機能を完全あるいは健全な (intact) 状態にすることができる。プロバイオティクス細菌が定着しなくても、それを摂取する間はネットワークは健全に機能すると考えることができる。

新生児においては、細菌ネットワークの構築にプロバイオティクスを使用することもできる。手術時の抗生物質の投与によって失われた細菌叢の再構築の場合にもプロバイオティクスによる構築もありうる。こうした場合、適合性の面で新生児では遺伝的には親の腸内細菌がプロバイオティクスとして適しているかも知れない。また、外科術を受ける場合には本人の腸内細菌をプロバイ

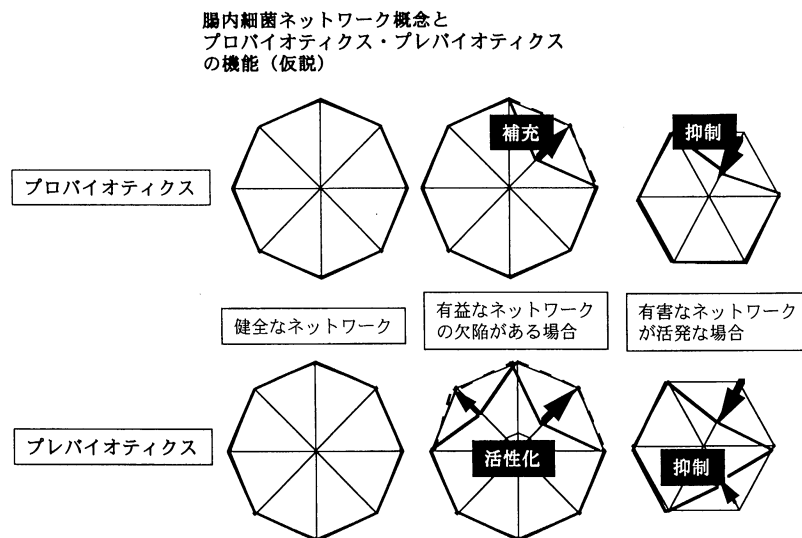


Fig. 9. 腸内細菌ネットワークとプロ・プレバイオティクス。

腸内細菌叢の機能は多数の細菌ネットワークの機能の総体としてとらえる。有益なネットワークも有害なネットワークにも多様なものが潜在している。腸内環境に応じてそれぞれ健全な (intact) ネットワークが駆動する。有益なネットワークの構成菌種に欠損あるいは減衰がある場合、プロバイオティクスの摂取による補充あるいはプレバイオティクスの摂取による活性化によって健全な状態を保つ。有害なネットワークが健全であることは宿主である生体には不利益をもたらすわけで、それに対してバイオティクスによる抑制が考えられる。腸内環境によっては有益なネットワーク構成菌種が有害ネットワーク構成菌種として機能することがあると考える。また逆の場合もありうる（86）。

オティクス化することも一つの考えである。

一方、プレバイオティクスは腸内細菌の栄養物質であり、減弱している有益な腸内細菌の活力を増強する。つまり有益な腸内細菌ネットワークを健全な (intact) 状態にする物質である。例えば、発癌防止ネットワーク、感染防御ネットワークの健全化であり、あるいはミネラル吸収促進ネットワークの健全化であったりする。また、腐敗あるいは発癌ネットワークなどの有害な細菌ネットワークを抑制するネットワークの活性化もありうる。

これらのネットワークの種類は腸内細菌叢の基本的な細菌セットによって、場合によっては根本的に異なることを考慮に入れなければならない。例えば、腸内細菌叢の宿主であるヒトあるいは動物の基本的な食べ物によって、その基本的な細菌セットは異なると考えられる。実験動物の場合、精製飼料と一般配合飼料とでは、その腸内細菌叢の基本的セットが異なるのである (90)。一般配合飼料にオリゴ糖を添加したものでは *Bifidobacterium* は増加しないのは (86, 88)、そのためであると考えられる (Fig. 7)。動物実験を行う場合、その点を十分に承知した上で被験試料の影響を評価しなければならない。細菌叢のセットおよび各細菌ネットワークの活動については、近い将来菌種別に遺伝子レベルで把握されることが可能になるであろう (30, 109, 127)。そのことが腸内細菌学の大目標の一つであると考えられる。

9. おわりに

プロバイオティクスおよびプレバイオティクスがもたらす保健効果はまだ適用範囲一杯に明らかにされたわけではないし、むしろさらにその可能性は開けるものと期待している。プロバイオティクスの可能性の追求は、乳酸菌やビフィズス菌に限ってはならない。腸内細菌はすべてプロバイオティクスの候補となりうる。プレバイオティクスにおいても難消化性物質に必ずしも限る必要はない。腸内細菌が直接摂取できる腸管領域に導入することができれば、その物質も有効な作用をもたらすことになるのである。視野を広くして、プロバイオティクナ (健康に欠かせない) 腸内細菌叢の育成および私たちの身体の保健のための研究が目指されることを期待したい。

引用文献

(1) Abrahamse SL, Pool-Zobel BL, Rechkemmer G. 1999. Potential of short chain fatty acids to modulate the induction of DNA damage and changes in the intracellular calcium concentration by oxidative stress

in isolated rat distal colon cells. *Carcinogenesis* **20**: 629-634.

- (2) Adachi S. 1992. Lactic acid bacteria and the control of tumors. *In* The Lactic Acid Bacteria, Wood BJB (ed), Elsevier Applied Science, New York, p. 232-262.
- (3) Aguirre M, Collins MD. 1993. Lactic acid bacteria and human clinical infection. *J Appl Bacteriol* **75**: 95-107.
- (4) Antony S, Dummer S, Stratton S. 1998. *Lactobacillus* bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis* **26**: 1483-1484.
- (5) Arjmandi BH, Ahn J, Nathani S, Reeves RD. 1992. Dietary soluble fiber and cholesterol affect serum cholesterol concentration, hepatic portal venous short-chain fatty acid concentrations and fecal sterol excretion in rats. *J Nutr* **122**: 246-253.
- (6) Benno Y, Endo K, Shiragami N, Sayama K, Mitsuoka T. 1987. Effects of raffinose on human fecal microflora. *Microbiol Immunol* **33**: 435-440.
- (7) Bhutta ZA, Molla AM, Issani Z, Badruddin S, Hendricks K, Snyder JD. 1994. Nutrient absorption and weight gains in persistent diarrhea: comparison of a traditional rice-lentil/yogurt/milk diet with soy formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **18**: 45-52.
- (8) Blombery L, Henriksson A, Conway PL. 1993. Inhibition of adhesion of *Escherichia coli* K 88 to piglet ileal mucus by *Lactobacillus* spp. *Appl Environ Microbiol* **59**: 34-39.
- (9) Bohing GA, Krieger PM, Saemann MD, Wenhardt C, Pohanka E, Zlabinger GJ. 1997. *n*-Butyrate down-regulates the stimulatory function of peripheral blood-derived antigen-presenting cells: a potential mechanism for modulating T-cell responses by short-chain fatty acids. *Immunology* **92**: 234-243.
- (10) Bolognani F, Rumney CJ, Rowland IR. 1997. Influence of carcinogen binding by lactic acid-producing bacteria on tissue distribution and *in vivo* mutagenicity of dietary carcinogens. *Food Chem Toxicol* **35**: 535-545.
- (11) Bouhnik Y, Flourie B, Riottot M, Bisetti N, Galling M-F, Guibert A, Bornet F, Rambaud J-C. 1996. Effects of fructo-oligosaccharides ingestion on fecal bifidobacteria and selected metabolic indexes of coon carcinogenesis in healthy humans. *Nutr Cancer* **26**: 21-29.
- (12) Bouhnik Y, Flourie B, D'Agay-Abensour L, Pochart P, Gramet G, Durnd M, Rambaud J-C. 1997. Administration of transgalacto-oligosaccharides increases fecal bifidobacteria and modifies colonic fermentation metabolism in healthy humans. *J Nutr* **127**: 444-448.
- (13) Brown I, Warhurst M, Arcot J, Playne M, Illman RJ, Topping DL. 1997. Fecal numbers of bifidobacteria are higher in pigs fed *Bifidobacterium longum* with a high amylose cornstarch than with a low amylose cornstarch. *J Nutr* **127**: 1822-1827.
- (14) Buddington RK, Williams CH, Chen S-C, Witherly SA. 1996. Dietary supplement of neosugar alters the fecal flora and decreases activities of some reductive enzymes in human subjects. *Am J Clin Nutr* **63**: 709-716.

- (15) Cassidy A, Bingham SA, Cummings JH. 1994. Starch intake and colorectal cancer risk: an international comparison. *Br J Cancer* **69**: 654-659.
- (16) Catala I, Butel MJ, Bensaada M, Popot F, Tessedre AC, Rimbault A, Szyliet O. 1999. Oligofructose contributes to the protective role of bifidobacteria in experimental necrotising enterocolitis in quails. *J Med Microbiol* **48**: 89-94.
- (17) Clausen MR, Jorgensen J, Mortensen PB. 1998. Comparison of diarrhea induced by ingestion of fructooligosaccharide *Idolax* and disaccharide lactulose. *Dig Dis Sci* **43**: 2696-2707.
- (18) Collington GK, Parker DS, Armstrong DG. 1990. The influence of inclusion of either an antibiotic or a probiotic in the diet on the development of digestive enzyme activity in the pig. *Br J Nutr* **64**: 59-70.
- (19) Conway PL, Gorbach SL, Goldin BR. 1987. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells. *J Dairy Sci* **70**: 1-12.
- (20) Coudray C, Bellanger J, Castiglia-Delavaud C, Vermorel V, Rayssiguier Y. 1997. Effect of soluble or partly soluble dietary fibres supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men. *Eur J Clin Nutr* **51**: 375-380.
- (21) Cummings JH, Englyst HN. 1987. Fermentation in the large intestine and the available substrates. *Am J Clin Nutr* **45**: 1243-1255.
- (22) Delzenne N, Aertssens J, Verplaetse H, Roccaro M, Robertfroid M. 1995. Effect of fermentable fructooligosaccharides on mineral, nitrogen and energy digestive balance in the rat. *Life Sci* **57**: 1579-1587.
- (23) Demigné C, Remesy C, Rayssiguier Y. 1980. Effects of fermentable carbohydrates on volatile fatty acids, ammonia and mineral absorption in the rat caecum. *Reprod Nutr Dev* **20**: 1351-1359.
- (24) Djouzi Z, Andrieux C. 1997. Compared effects of three oligosaccharides on metabolism of intestinal microflora in rats inoculated with a human faecal flora. *Br J Nutr* **78**: 313-324.
- (25) Djouzi Z, Andrieux C, Degivry M-C, Bouley C, Szyliet O. 1997. The association of yogurt starters with *Lactobacillus casei* DN 114.001 in fermented milk alters the composition and metabolism of intestinal microflora in germ-free rats and in human flora-associated rats. *J Nutr* **127**: 2260-2266.
- (26) Drasar BS, Jenkins DJA, Cummings JH. 1976. The influence of a diet rich in wheat fibre on the human faecal flora. *J Med Microbiol* **9**: 423-431.
- (27) Dubey UK, Mistry VV. 1996. Effect of bifidogenic factors on growth characteristics of bifidobacteria in infant formulas. *J Dairy Sci* **79**: 1156-1163.
- (28) Duffy LC, Zielezny MA, Riepenhoff-Talty M, Dryja D, Sayahthaheir-Altaie S, Griffiths E, Ruffin D, Barrett H, Rossman J, Ogra PL. 1993. Effectiveness of *Bifidobacterium bifidum* in experimentally induced MRV infection: dietary implications in formulas for newborns. *Endocr Regulat* **27**: 223-229.
- (29) Fernandes CF, Shahani KM, Amer MA. 1987. Therapeutic role of dietary lactobacilli and lactobacillus fermented dairy products. *FEMS Microbiol Rev* **46**: 343-356.
- (30) Franks AH, Harmsen HJM, Raanos GC, Jansen GJ, Shat F, Welling GW. 1998. Variation of bacterial populations in human feces measured by fluorescent *in situ* hybridization with group-specific 16S rRNA-targeted oligonucleotide probes. *Appl Environ Microbiol* **64**: 3336-3345.
- (31) Fuller R. 1986. Probiotics. *J Appl Bacteriol* **61**: 1S-7S.
- (32) Fuller R. 1992. History and development of probiotics. *In* Probiotics, Fuller R (ed), Chapman & Hall, London, p. 1-8.
- (33) Gallaher DD, Stallings WH, Blessing LL, Busta FF, Brady LJ. 1996. Probiotics, cecal microflora, and aberrant crypts in the rat colon. *J Nutr* **126**: 1362-1371.
- (34) Gasser F. 1994. Safety of lactic acid bacteria and their occurrence in human clinical infections. *Bull Inst Pasteur* **92**: 45-67.
- (35) Gibson G, Roberfroid MB. 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* **125**: 1401-1412.
- (36) Goldin BR, Gorbach SL. 1984. The effect of milk and *Lactobacillus* feeding on human intestinal bacteria enzyme activity. *Am J Clin Nutr* **39**: 756-761.
- (37) Goldin BR, Gualtieri LJ, Moore RP. 1996. The effect of *Lactobacillus* GG on the initiation and promotion of DMH-induced intestinal tumors in the rat. *Nutr Cancer* **25**: 197-204.
- (38) Goldin BR, Swenson L, Dwyer J, Sexton M, Gorbach SL. 1980. Effect of diet and *Lactobacillus acidophilus* supplements on human fecal bacterial enzymes. *J Nat Cancer Inst* **64**: 255-261.
- (39) Goodlad RA, Ratcliffe B, Fordham JP, Wright NA. 1989. Does dietary fibre stimulate intestinal epithelial cell proliferation in germfree rats? *Gut* **30**: 820-825.
- (40) Greig JR, Eltrinhm IJ, Birsthite K. 1998. Primary peritonitis due to *Lactobacillus fermentum*. *J Infect* **36**: 242-243.
- (41) Gurr MI. 1987. Nutritional aspects of fermented milk products. *FEMS Microbiol Rev* **46**: 337-342.
- (42) Hara H, Li S-T, Sasaki M, Maruyama T, Terada A, Ogata Y, Fujita K, Ishigami H, Hara K, Fujimori I, Mitsuoka T. 1994. Effective dose of lactosucrose on fecal flora and fecal metabolites of humans. *Bifidobacteria Microflora* **13**: 51-63.
- (43) Harris PJ, Ferguson LR. 1993. Dietary fibre: its composition and role in protection against colorectal cancer. *Mutat Res* **290**: 97-110.
- (44) Hayakawa K, Mizutani T, Wada K, Masai T, Yoshihara I, Mitsuoka T. 1990. Effects of soybean oligosaccharides on human faecal flora. *Microb Ecol Health Dis* **3**: 293-303.
- (45) 早澤宏紀, 高瀬光徳, 川瀬興三, 清澤 功, 小比木成夫. 1983. 乳児期におけるラクチュロース配合調整粉乳の腸内フローラに及ぼす影響. 光岡知足編, 腸内フローラと栄養, p. 73-86, 学会出版センター, 東京.

- (46) Hida M, Aiba Y, Sawamura S, Suzuki N, Satoh T, Koga Y. 1996. Inhibition of accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebinin (R), a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron* **74** : 349-355.
- (47) Hidaka H, Eida T, Takizawa T, Tokunaga T, Tashiro Y. 1986. Effects of fructooligosaccharides on intestinal flora and human health. *Bifidobacteria Microflora* **5** : 37-50.
- (48) Hirayama K, Mishima M, Kawamura S, Itoh K, Takahashi E, Mitsuoka T. 1994. Effects of dietary supplements on the composition of fecal flora of human-flora-associated (HFA) mice. *Bifidobacteria Microflora* **13** : 1-7.
- (49) Hitchins AD, McDonough FE. 1989. Prophylactic and therapeutic aspects of fermented milk. *Am J Clin Nutr* **49** : 675-684.
- (50) Hosoda M, Hashimoto H, He F, Morita H, Hosono A. 1996. Effect of administration of milk fermented with *Lactobacillus acidophilus* LA-2 on fecal mutagenicity and microflora in the human intestine. *J Dairy Sci* **79** : 745-749.
- (51) 石川文保, 高山博夫, 松本圭介, 伊藤正紀, 長岡 治, 出口ヨリ子, 菊池 (早川) 弘子, 綿貫雅章. 1995. β 1-4 系ガラクトオリゴ糖のヒト腸内細菌叢に及ぼす影響. *ビフィズス* **9** : 5-18.
- (52) Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, Sillanaukee P, Koivula T. 1991. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* **88** : 90-97.
- (53) Isolauri E, Kaila M, Arvola T, Majamaa H, Rautanen T, Virtanen E, Arvilommi H. 1993. Diet during rotavirus enteritis affects jejunal permeability to macromolecules in suckling rats. *Pediatr Res* **33** : 548-553.
- (54) Isolauri E, Majamaa H, Arvola T, Rantala I, Kaila M, Virtanen E, Arvilommi H. 1993. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology* **105** : 1643-1650.
- (55) Jacobs LR, Lupton JR. 1986. Relationship between colonic luminal pH, cell proliferation, and colon carcinogenesis in 1,2-dimethylhydrazine treated rats fed high fiber diets. *Cancer Res* **46** : 1727-1734.
- (56) Johansson M-L, Molin G, Jeppsson B, Nobaek S, Ahrné S, Bengmark S. 1993. Administration of different *Lactobacillus* strains in fermented oatmeal soup : *in vitro* colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous flora. *Appl Environ Microbiol* **59** : 15-20.
- (57) Kalima P, Masterton RG, Roddie PH, Thomas AE. 1996. *Lactobacillus rhamnosus* infection in a child following bone marrow transplant. *J Infect* **32** : 165-167.
- (58) 櫻村 淳, 中島良和, 辨野義巳, 光岡知足. 1990. パラチノースとその縮合物投与によるヒト腸内フローラの比較. *栄食誌* **43** : 175-180.
- (59) Kim K-I, Lee W-S, Benevenga NJ. 1998. Feeding diets containing high levels of milk products or cellulose decrease urease activity and ammonia production in rat intestine. *J Nutr* **128** : 1186-1191.
- (60) Kirjavainen PV, Ouwehand AC, Isolauri E, Salminen S. 1998. The ability of probiotic bacteria to bind human intestinal mucus. *FEMS Microbiol Lett* **167** : 185-189.
- (61) Kishi A, Uno K, Matsubara Y, Okuda C, Kishida T. 1996. Effect of the oral administration of *Lactobacillus brevis* subsp. *coagulans* on interferon- α producing capacity in humans. *J Am Coll Nutr* **15** : 408-412.
- (62) Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, Yuki N, Takayama H, Fujimura M. 1997. Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants : randomized controlled trials. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* **76** : F 101-F 107.
- (63) Klein G, Zill E, Schindler R, Louwers J. 1998. Peritonitis associated with vancomycin-resistant *Lactobacillus rhamnosus* in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient : organism identification, antibiotic therapy, and case report. *J Clin Microbiol* **36** : 1781-1783.
- (64) 小林洋一, 越前隆一, 馬田三夫, 務台方彦. 1984. コンニャクマンナン水解物および大豆オリゴ糖の腸内フローラに与える影響. 光岡知足編, 腸内フローラと食物繊維, p. 69-87, 学会出版センター, 東京.
- (65) Kohmoto O, Watanabe J, Shimizu T, Shoji M, Morioka Y. 1984. Effect of isomaltooligosaccharides on human fecal flora. *Bifidobacteria Microflora* **7** : 61-69.
- (66) Kotz CM, Peterson LR, Moody JA, Savaiano DA, Levitt MD. 1990. *In vitro* antibacterial effect of yogurt on *Escherichia coli*. *Dig Dis Sci* **35** : 630-637.
- (67) Lankaputhra WEW, Shah NP. 1998. Antimutagenic properties of probiotic bacteria and organic acids. *Mutat Res Fundam Mol Mech Mut* **397** : 169-182.
- (68) Lee Y-K, Salminen S. 1995. The coming of age of probiotics. *Trends Food Sci Technol* **6** : 241-245.
- (69) Ling WH, Korpela R, Mykkane H, Salminen S, Hanninen O. 1994. *Lactobacillus* strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *J Nutr* **124** : 18-23.
- (70) Loo JV, Cummings J, Delzenne N, Englyst H, Franck A, Hopkins M, Kok N, Macfarlane G, Newton D, Quigley M, Reberfroid M, vanVliet T, van den Heuvel E. 1999. Function food properties of non-digestible oligosaccharides : a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT-1095). *Br J Nutr* **81** : 121-132.
- (71) Lopez HW, Coidray C, Bellanger J, Younes H, Demingné C, Remesy C. 1998. Intestinal fermentation lessens the inhibitory effects of phytic acid on mineral utilization in rats. *J Nutr* **128** : 1192-1198.
- (72) Luckey TD. 1965. Gnotobiologic evidence for functions of the microflora. *Ernährungsforschung* **10** : 192-250.
- (73) Lupton JR, Coder DM, Jacobs LR. 1988. Long-term effects of fermentable fibers on rat colonic pH and

- epithelial cell cycle. *J Nutr* **118** : 840-845.
- (74) Lupton JR, Kurtz PP. 1993. Relationship of colonic luminal short-chain fatty acids and pH to *in vivo* cell proliferation in rats. *J Nutr* **123** : 1522-1530.
- (75) Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. 1999. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence *in vitro* by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* **276** (Gastrointest Liver Physiol) : G941-G950.
- (76) Majamaa H, Isolauri E. 1997. Probiotics : a novel approach in the management of food allergy. *J Allerg Clin Immunol* **99** : 179-185.
- (77) Mandell RE, Apicella MA, Lindstedt R, Leffler H. 1994. Possible interaction between animal lectins and bacterial carbohydrates. *Methods Enzymol* **236** : 231-254.
- (78) Millar MR, Bacon C, Smith SL, Walker V, Hall MA. 1993. Enteral feeding of premature infants with *Lactobacillus* GG. *Arch Dis Child* **69** : 483-487.
- (79) 三橋重之, 吉浜 誠, 八尋政利, 西川 勲, 出家栄気, 阿彦健吉, 光岡知足. 1983. オリゴ糖の乳児腸内フローラと便性に及ぼす影響. 光岡知足編, 腸内フローラと栄養, p. 45-67, 学会出版センター, 東京.
- (80) 光岡知足編. 1990. 腸内細菌学. 朝倉書店, 東京.
- (81) 光岡知足. 1998. 機能性食品—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. 光岡知足編, 腸内フローラとプロバイオティクス, p. 1-16, 学会出版センター, 東京.
- (82) 宮木高明, 森下芳行. 1960. 発酵・腐敗. 島菌順雄, 林 敲, 山田弘三, 山村雄一, 吉 利和編, 病気の生化学, 第13巻B, p. 35-52, 中山書店, 東京.
- (83) 森下芳行. 1990. 腸内フローラの構造と機能. 朝倉書店, 東京.
- (84) Morishita Y. 1994. Effect of dietary mannitol on the caecal microflora and short-chain fatty acids in rats. *Lett Appl Microbiol* **18** : 27-29.
- (85) 森下芳行. 1998. 腸内細菌叢の安定と変動に関する食物成分 (1). 腸内細菌学雑誌 **12** : 1-12.
- (86) 森下芳行. 1999. 腸内細菌叢の安定と変動に関する食物成分 (2). 腸内細菌学雑誌 **12** : 57-72.
- (87) Morishita Y, Konishi Y. 1994. Effects of high dietary cellulose on the large intestinal microflora and short-chain fatty acids in rats. *Lett Appl Microbiol* **19** : 433-435.
- (88) 森下芳行, 小西良子, 田中隆一郎, 務台方彦. 1992. ラット・マウスにおける転移オリゴ糖の腸内フローラと盲腸内短鎖脂肪酸生成に及ぼす影響. *ビフィズス* **6** : 11-17.
- (89) 森下芳行, 大塚耕太郎, 澤入淑人, 小澤 修. 1993. 4' ガラクトシルラクトースのラットの盲腸内フローラおよび短鎖脂肪酸に及ぼす影響. *ビフィズス* **7** : 21-27.
- (90) Morishita Y, Shiromizu K. 1987. Effects of dietary lactose and purified diet on intestinal microflora of rats. *Jpn J Med Sci Biol* **40** : 15-26.
- (91) Morishita Y, Shiromizu K. 1990. Suppressive effect of feeding yoghurt or lactose on *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine-induced gastric tumorigenesis in rats. *Bifidobacteria Microflora* **9** : 135-138.
- (92) Morishita Y, Yamada H, Shiiba K, Kimura N, Taniguchi H. 1993. Effect of hydrolyzate of wheatbran hemicellulose on the cecal microflora and short-chain fatty acid concentrations in rats and mice. *Bifidobacteria Microflora* **12** : 19-24.
- (93) 諸富正己. 1999. 乳酸菌による発がん物質の吸着と変異原性の抑制. ヤクルト本社中央研究所編, ラクトバチルスカゼイシロタ株, p. 165-174, ヤクルト本社中央研究所, 東京.
- (94) Mortensen PB, Clausen MR. 1996. Short-chain fatty acids in the human colon : relation to gastrointestinal health and disease. *Scand J Gastroenterol* **216** : 132-148.
- (95) Mukai T, Arihara K, Itoh H. 1992. Lectin-like activity of *Lactobacillus acidophilus* strain JCM 1026. *FEMS Microbiol Lett* **98** : 71-74.
- (96) Murosaki S, Yamamoto Y, Ito K, Inokuchi T, Kusaka H, Ikeda H, Yoshikai Y. 1998. Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 suppresses naturally fed antigen-specific IgE production by stimulation of IL-12 production in mice. *J Allerg Clin Immunol* **102** : 57-64.
- (97) Muscettola M, Massai L, Tanganell C, Grasso G. 1994. Effect of lactobacilli on interferon production in young and aged mice. *Ann New York Acad Sci* **717** : 226-232.
- (98) Ohkusa T, Ozaki Y, Sato C, Mikuni K, Ikeda H. 1995. Long-term ingestion of lactosucrose increases *Bifidobacterium* sp. in human fecal flora. *Digestion* **56** : 415-420.
- (99) Ohta A, Ohtuki M, Takizawa T, Inaba H, Adachi T, Kimura S. 1994. Effects of fructooligosaccharides on the absorption of magnesium and calcium by cecectomized rats. *Int J Vitam Nutr Res* **64** : 316-323.
- (100) Okazaki M, Fujikawa S, Matsumoto W. 1990. Effect of xylooligosaccharides on the growth of bifidobacteria. *Bifidobacteria Microflora* **9** : 77-86.
- (101) 大塚耕太郎, 辨野義巳, 遠藤希三子, 上田広嗣, 小澤修, 内田隆次, 光岡知足. 1989. 4' ガラクトシルラクトースのヒトの腸内フローラに及ぼす影響. *ビフィズス* **2** : 143-149.
- (102) Perdigon G, Medici M, BibasBonet de Jorrat ME, Valverde de Budeguer M, Pesce de Ruis Holgado A. 1993. Immunomodulating effects of lactic acid bacteria on mucosal and tumoral immunity. *Int J Immunother* **9** : 29-52.
- (103) Peter CS, Feuerhahn M, Bornhorst B, Schlaud M, Ziesing S, von der Hardt H, Poets CF. 1999. Necrotizing enterocolitis : Is there a relationship to specific pathogens? *Eur J Pediatr* **158** : 67-70.
- (104) Phillips J, Muir JG, Birkett A, Lu ZX, Jones GP, O'Dea K, Young GP. 1995. Effect of resistant starch on fecal bulk and fermentation-dependent events in humans. *Am J Clin Nutr* **62** : 121-130.
- (105) Pool-Zobel BL, Bertram B, Knoll M, Lambertz R, Neudecker C, Schillinger U, Schmezer P, Holzapfel WH. 1993. Antigenotoxic properties of lactic acid bacteria *in vitro* in the gastrointestinal tract of rats. *Nutr Cancer* **20** : 271-281.
- (106) Rao AV, Shiwnarain N, Koo M, Jenins DJA. 1994.

- Effect of fiber-rich foods on the composition of intestinal microflora. *Nutr Res* **14** : 523-535.
- (107) Rettger LF, Chephin HA. 1921. Therapeutic application of *Bacillus acidophilus*. *Proc Soc Exp Biol Med* **19** : 72-76.
- (108) Reuter G. 1998. ドイツにおけるプロバイオティクスの現状と将来. 光岡知足編, 腸内フローラとプロバイオティクス, p. 17-39, 学会出版センター, 東京.
- (109) Ricke SC, Pillai SD. 1999. Conventional and molecular methods for understanding probiotic bacteria functionality in gastrointestinal tracts. *Crit Rev Microbiol* **25** : 19-38.
- (110) Roca GS, Fernandez E, Diez JM, Garcia P, Castillo C, Sanbonmatsu S. 1998. Splenic abscess and empyema due to *Lactobacillus* species in an immunocompetent host. *Clin Infect Dis* **26** : 498-499.
- (111) Rodrigues ACP, Nardi RM, Bambirra EA, Vieira EC, Nicoli JR. 1996. Effect of *Saccharomyces boulardii* against experimental oral infection with *Salmonella typhimurium* and *Shigella flexneri* in conventional and gnotobiotic mice. *J Appl Bacteriol* **81** : 251-256.
- (112) Roma E, Adamidis D, Nikola R, Constatopoulos A, Messaritakis J. 1999. Diet and chronic constipation in children : the role of fiber. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **28** : 169-174.
- (113) Sakata T. 1987. Stimulatory effect of short chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine : a possible explanation for trophic effects of fermentable fibre, gut microbes and luminal trophic factors. *Br J Nutr* **58** : 95-103.
- (114) Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault M-C, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, Isolauri E, Moreau M-C, Roberfroid M, Rowland I. 1998. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* **80** : S147-S171.
- (115) Sasaki T, Maeda Y, Namioka S. 1987. Immunopotentiality of the mucosa of the small intestine of weaning piglets by peptidoglycan. *Jpn J Vet Sci* **49** : 235-243.
- (116) Scheppach W, Fabian C, Ahrens F, Spengler M, Kasper H. 1988. Effect of starch malabsorption on colonic function and metabolism in humans. *Gastroenterology* **95** : 1549-1555.
- (117) Schelegel L, Lemerle S, Geslin P. 1999. *Lactobacillus* species as opportunistic pathogens in immunocompromised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **17** : 887-888.
- (118) Shida K, Makino K, Morishita A, Takamizawa K, Hachimura S, Ametani A, Kumagai Y, Habu S, Kaminogawa S. 1998. *Lactobacillus casei* inhibits antigen-induced IgE secretion through regulation of cytokine production in murine splenocyte cultures. *Int Arch Allergy Immunol* **115** : 278-287.
- (119) Siavoshian S, Blottiere HM, Bentouimou N, Cherbut C, Galmiche JP. 1996. Butyrate enhances major histocompatibility complex class I, HLA-DR and ICAM-1 antigen expression on differentiated human intestinal epithelial cells. *Eur J Clin Invest* **26** : 803-810.
- (120) Skrinjar M, Rasic JL, Stojicic V. 1996. Lowering of ochratoxin A level in milk by yoghurt bacteria and bifidobacteria. *Folia Microbiol Prague* **41** : 26-28.
- (121) Stephen AM, Cummings JH. 1980. Mechanism of action of dietary fibre in human colon. *Nature* **284** : 283-284.
- (122) 菅原正義. 1993. オリゴ糖の特性と生理効果. *ピフィズ* **7** : 1-12.
- (123) Sutas Y, Hume M, Isolauri E. 1996. Down-regulation of anti-CD3 antibody-induced IL-4 production by bovine caseins hydrolyzed with *Lactobacillus* GG-derived enzymes. *Scand J Immunol* **43** : 687-689.
- (124) 鈴木百々代, 佐藤 成, 大和田勉, 尾崎 明, 水谷武夫, 森下芳行. 1999. ノトバイオームモデルにおける新生児の腸内フローラ形成にガラクトオリゴ糖が及ぼす影響. *腸内細菌学雑誌* **12** : 81-88.
- (125) 高野俊明. 1996. 乳酸菌, 発酵食品の栄養生理効果. 1 栄養生理機能. 乳酸菌研究集談会編, 乳酸菌の科学と技術, 学会出版センター, 東京.
- (126) Tanaka R, Takayama H, Morotomi M, Kurishima T, Ueyama S, Matsumoto K, Kuroda A, Mutai M. 1983. Effects of administration of TOS and *Bifidobacterium breve* 4006 on the human fecal flora. *Bifidobacteria Microflora* **2** : 17-24.
- (127) Tannock GW. 1992. Genetic manipulation of gut microorganisms. *In* Probiotics, Fuller R (ed), Chapman & Hall, London, p. 181-207.
- (128) Terada A, Hara H, Kataoka M, Mitsuoka T. 1992. Effect of lactulose on the composition and metabolic activity of the human faecal flora. *Microb Ecol Health Dis* **5** : 43-50.
- (129) Terada A, Hara H, Nakajyo S, Ichikawa H, Hara Y, Fukai K, Kobayashi Y, Mitsuoka T. 1993. Effect of supplements of tea polyphenols on the caecal flora and caecal metabolites of chicks. *Microb Ecol Health Dis* **6** : 3-9.
- (130) Terada A, Hara H, Sakamoto J, Sato N, Takagi S, Mitsuoka T. 1994. Effects of dietary supplementation with lactosucrose (G- β -D-galactosylsucrose) on cecal flora, cecal metabolites, and performance in broiler chickens. *Poult Sci* **73** : 1663-1672.
- (131) Teuri U, Korpela R. 1998. Galacto-oligosaccharides relieve constipation in elderly people. *Ann Nutr Metab* **42** : 319-327.
- (132) Teuri U, Korpela R, Saxelin M, Montonen L, Salminen S. 1998. Increased fecal frequency and gastrointestinal symptoms following ingestion of galacto-oligosaccharide-containing yogurt. *J Nutr Sci Vitaminol* **44** : 465-471.
- (133) Threux K, Balas D, Bouley C, Senegas-Balas F. 1998. Diet supplemented with yoghurt or milk fermented by *Lactobacillus casei* DN-114001 stimulates growth and brush-border enzyme activities in mouse small intestine. *Digestion* **59** : 349-359.
- (134) 戸羽隆宏, Sillanaa J, Virkola R, Westerlund-Wikstrom B, Kalkkinen N, Korhonen TK, 向井孝夫. 1998. 乳酸菌産生物質の保健効果. 光岡知足編, 腸内フ

- ローラとプロバイオティクス, p. 75-97, 学会出版センター, 東京.
- (135) van den Heuvel EGHM, Muys T, van Dokkum W, Schaafsma G. 1999. Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. *Am J Clin Nutr* **69** : 544-548.
- (136) Vanderhoof JA, Young RJ. 1998. Use of probiotics in childhood gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **27** : 323-332.
- (137) van Munster IP, Tangerman A, Nagengast FM. 1994. Effect of resistant starch on colonic fermentation, bile acid metabolism, and mucosal proliferation. *Dig Dis Sci* **39** : 834-842.
- (138) Varel VH, Robinson IM, Jung H-J. 1987. Influence of dietary fiber on xylanolytic and cellulolytic bacteria of adult pigs. *Appl Environ Microbiol* **53** : 22-26.
- (139) Warren RAJ. 1996. Microbial hydrolysis of polysaccharides. *Ann Rev Microbiol* **50** : 183-212.
- (140) 渡辺正義, 尾崎孝幸, 平田佳久, 吉国義明, 木村喜代史, 石古博昭, 横田悦夫, 内野卯津樹, 光岡知足. 1995. ラクトロール (NS-4) の腸内細菌に対する作用. *ピフィズ* **9** : 19-26.
- (141) Williams CH, Witherly SA, Buddington RK. 1994. Influence of dietary neosugar on selected bacterial groups of the human faecal microbiota. *Microb Ecol Health Dis* **7** : 91-97.
- (142) Wollowski I, Ji S-T, Bakalinsky AT, Neudecker C, Pool-Zobel BL. 1999. Bacteria used for the production of yogurt inactivate carcinogens and prevent DNA damage in the colon of rats. *J Nutr* **129** : 77-82.
- (143) 山本三郎, 山本十糸子, 梅森清子. 1999. ツベルクリンタンパク質抗原の細胞性免疫誘導に及ぼす細菌 DNA および合成オリゴ DNA のアジュバント効果. *細菌学誌* **54** : 245.
- (144) Yazawa K, Imai K, Tamura Z. 1978. Oligosaccharides and polysaccharides specially utilizable by bifidobacteria. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **26** : 3306-3311.
- (145) Yildirim Z, Winters DK, Johnson MG. 1999. Purification, amino acid sequence and mode of action of bifidocin B produced by *Bifidobacterium bifidum* NCFB1454. *J Appl Microbiol* **86** : 45-54.
- (146) Zhao T, Doyle MP, Harmon BG, Brown CA, Mueller POE, Parks AH. 1998. Reduction of carriage of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 : H7 in cattle by inoculation with probiotic bacteria. *J Clin Microbiol* **36** : 641-647.