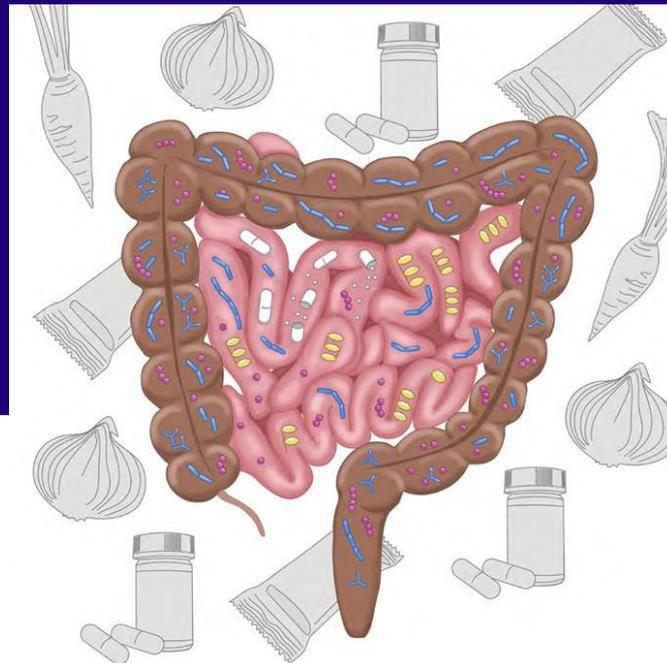


ヒトの健康における  
食事性プロバイオティクス、プレバイ  
オティクス、  
そして腸内微生物叢



## ILSI / ILSI EUROPEについて

国際生命科学研究機構（International Life Sciences Institute、ILSI）は1978年に設立され、科学の進歩を通じて一般の人々の福祉の向上を目指す非営利の世界的財団である。その目標は、栄養食品安全、毒物学、リスク評価、および環境に関連する科学的課題の理解を深めることにある。ILSIは、支援する研究の質、主催する世界的な会議やワークショップ、開始する教育プロジェクト、および発行する出版物を通じて世界的に認知されている。ILSI はワシントンDCに本部を置き、非政府組織として世界保健機関（WHO）と提携し、国際連合食糧農業機関（FAO）の特別諮問資格を有している。

欧州支部である ILSI Europe は1986年に設立された。ILSI Europe は、上記の分野において、根拠に基づく科学的コンセンサスを提供するために、最も優れた科学者間の協力を促進する。ILSI Europeは、この協力促進により、公共および民間を問わず、社会の多くのセクターの科学者が独自の知識と視点を共有し、複雑な科学と健康の課題に適切な対処ができるよう支援している。

ILSI Europeは、専門家グループ、ワークショップ、シンポジウム、およびその結果として発行される出版物を通じて、科学的課題の理解と解決を推進している。ILSI Europeの究極の目標は、公衆衛生の向上である。

ILSI Europe の全ての活動は、科学諮問委員会の監督下で実施されている。科学諮問委員会は、そのバランスの取れた構成をもとに、科学的妥当性とILSI Europeのプログラムとの一貫性に関して、全ての活動を審査する上で重要な役割を果たす。また、科学諮問委員会は取締役会に科学的助言を提供する。ILSIの方針として、ILSIおよびILSI支部の取締役会は、少なくとも50%が公的機関の科学者で構成することが義務付けられており、残りの取締役はILSIの会員企業の代表者により占められる。

この出版物は、ILSI Europe のプレバイオティクスとプロバイオティクスの各タスクフォースの支援により実現した。これらのタスクフォースの企業会員、および取締役会と諮問委員会の構成は、ILSI Europeのウェブサイト[www.ils.eu](http://www.ils.eu)に掲載されている。

この出版物に記載されている意見および結論は著者のものであり、必ずしもILSI Europeまたはその起因企業の見解を表すものではない。

# ヒトの健康における食事性プロバイオティクス、 プレバイオティクス、そして腸内微生物叢

コンサイス モノグラフ改訂版

ILSI Europe Concise Monograph. Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota. 2013:1-32.  
「プロバイオティクス、プレバイオティクスと腸内菌叢」 (旧版)

プレバイオティクスとプロバイオティクスのタスクフォースからの委託による



© 2022 ILSI Europe

この出版物は、非営利的な使用目的（教育を含む）で利用する場合に限り、更なるILSI Europeの事前の許可なしに、内容に改変を加えず、全文を複製することができる。また、ILSI Europeの書面による事前の許可なく、営利的な使用目的の利用や部分的な複製をすることは禁止されている。

“A Global Partnership for a Safer, Healthier World. ®”, (より安全で健康的な世界のためのグローバルパートナーシップ)、同心円の国際生命科学研究機関(ILSI)のロゴ画像、文字商標“International Life Sciences Institute”(国際生命科学研究機関)、および頭文字“ILSI”は国際生命科学研究機関の商標であり、ILSI Europeはそれらの使用の許諾を得ている。本書における商品名や企業名は識別のみを目的として記載しており、ILSI Europeの賛同を意味するものではない。

カバー装画 : Pinja Kettunen, SciArt.

ISBN: 978-2-9603031-4-8

**Dietary Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota in Human Health** (旧版 ISBN : 978-2-9603031-0-0)

翻訳 : 鈴木かおり

ILSI Europeに関するお問い合わせ先

ILSI Europe a.i.s.b.l.

Avenue E. Mounier 83, Box 6

B-1200 Brussels Belgium

Tel.: (+32) 2 771 00 14

Fax: (+32) 2 762 00 44

E-mail: [info@ilsieurope.be](mailto:info@ilsieurope.be)

Website: <https://ilsi.eu/>

# 目次

---

前書き	9
序文	11
健康と疾患における腸内微生物叢の役割	15
消化管の微生物叢	18
細菌の発酵作用と代謝	18
腸管上皮バリアと免疫系	20
消化管の微生物叢を探索する技術	22
プロバイオティクスの概念	24
定義と歴史	24
プロバイオティクス候補の選定	25
特性評価と分類	26
安全性	27
食品でのプロバイオティクスの応用	27
プレバイオティクスの概念	28
定義と歴史	28
プレバイオティクスの特性評価	28
プレバイオティクスの選定の基準	29
食品でのプレバイオティクスの応用	30
シンバイオティクス	30
プレバイオティクスとプロバイオティクスの健康効果	31
研究アプローチ	31
プレバイオティクスとプロバイオティクスのヒトの健康への影響	33
免疫機能、炎症および感染に対する反応への影響	38
プロバイオティクスとプレバイオティクス：作用機構	43
総合的な作用機構	43
消化管とその微生物叢	43
宿主とのクロストーク	49
総合的な結論	52
略語	54
用語解説	55
資料と参考文献	57

ILSI Europe は、このモノグラフの改訂に携わった以下の方々に感謝する。

編集者：Cath Mersh；科学的査読者：Nathalie Delzenne、Paul de Vos、Mary Ellen Sanders、Kristin Verbeke

## 前書き

2013年にこのモノグラフの初版が発行されて以来、プレバイオティクス、プロバイオティクス、そして最近ではシンバイオティクスへの関心が高まっている。現在、プレバイオティクスとプロバイオティクスは、幼児、子供、大人、高齢者、そしてスポーツ選手や妊婦などの特定のグループ向けの様々な食品や栄養補助食品に一般的に含まれている。医薬品、動物飼料、およびヒトの非食品用途への応用も研究が進められているが、このモノグラフでは食品への応用に焦点を当てている。

これまで以上に高感度な分析技術の開発およびコンピュータの処理能力の向上により、微生物叢の構成と機能を理解するための研究は、近年劇的に拡大している。これらの手段は、微生物叢と生理機能や健康との関係をより深く理解するためのデータ・マイニングを容易にした。また、ヒトの健康におけるプレバイオティクスとプロバイオティクスの役割もより深く研究され、既知の健康上の有益性のより良い理解と新たなターゲットとなる健康効果の発見にも貢献している。したがって、これらの知見に関する更新は適切かつ時宜を得たものである。

好評を博したこのモノグラフの初版は、これらのテーマに興味を持つ専門家以外の人に、わかりやすく客観的な情報源を提供する必要があることを浮き彫りにした。これに基づいて、ILSI Europe のプレバイオティクスとプロバイオティクスのタスクフォースは、近年の進歩を反映するために各分野の専門家の意見を取り入れて、この改訂2版を作成することに合意した。その目的は、プレバイオティクス、プロバイオティクス、腸内微生物叢、ならびに、

それらがヒトの宿主にどのように影響するかについての豊富な科学的知識へ容易にアクセスできる入門書を提供することである。このため、本モノグラフは、国や地域により異なる詳細な規制の側面を扱っていない。

栄養学における課題は、消費者が良好な栄養を得ることによって、健康を維持し、正常な身体機能をサポートし、病気のリスクを減らすことができるような知識を深めることである。病気の臨床的エンドポイントを調べる代わりに、検証された健康や病気のリスクのマーカーを栄養介入研究によって評価する。疾患リスクのバイオマーカーに影響を与えるには、多くの場合、その根底にある作用機構を深く理解する必要がある、これは今後のプレバイオティクスとプロバイオティクス科学の研究が既存の知識と証拠にさらに情報を追加していく分野である。また、腸内微生物叢や免疫系など、プロバイオティクスやプレバイオティクスが相互作用するシステムは複雑であるため、観察された健康上の有益な効果を促進する機構を理解することは、科学的なチャレンジである。

プレバイオティクスとプロバイオティクスの作用機構に関する科学的理解は、近年大幅に進展しているとも言える。多くの場合、効果は菌株や製品に固有のものであるが、一部のプレバイオティクスとプロバイオティクスの効果は共通の機構によってもたらされるものもあり、したがって一般化できる可能性がある。学際的な研究環境で新しい生理学的手段および分析手法を使用することで、更なる機構の解明が可能になるであろう。このようにして、プレバイオティクス、プロバイオティ

クス、シンバイオティクスの健康効果についての理解を深めることができる。

このモノグラフは、最近の確かな科学的根拠に基づき、腸内微生物叢とプレバイオティクスやプロバイオティクスの栄養概念について、幅広い読者

に伝えることを目的とした貴重な参考資料である。この新版は全編に渡って改訂および更新を行っているが、初版の著者 (Nino Binns)、編集者 (Glenn R. Gibson と Mary Ellen Sanders)、査読担当者 (Nathalie Delzenne, Lorenzo Morelli) 他、その作成に貢献し、本第2版の基礎を築いた方々に改めて感謝の意を表す。

**ILSI Europe プレバイオティクスとプロバイオティクスのタスクフォースの専門家であり、本モノグラフの著者:**

Oliver Chen

Marc Heyndrickx

Alexandra Meynier

Arthur Ouwehand

Bruno Pot

Bernd Stahl

Stephan Theis

Elaine Vaughan

Michela Miani

**連絡先:** Naomi Venlet, ILSI Europe Prebiotics & Probiotics Scientific Project Manager および Laila Zeraik ILSI Brazil Scientific Project Manager

**キーワード:** プロバイオティクス、プレバイオティクス、腸内微生物叢、健康、免疫応答

## 序文

微生物には、細菌、真菌、酵母、微細藻類などが含まれる。それらは火山、海底、北極と南極の氷、そして砂漠などの極限環境を含め、地球のいたる所に存在する。その多様性は信じられないほど高く、何十億年もかけて、それぞれが特殊な環境に適応し、特定の生態的地位（ニッチ）を占めている。微生物は病気を惹起することで多くの人によく知られているが、他にも多くの働きをしている。実際、微生物は地球にとって不可欠な存在であり、近年に至り、私たちの健康状態に大きな影響を与えることを示す証拠が増えている。何千年もの間、人類はその発酵力を利用して、乳製品や野菜、パン、ワイン、ビールなどの発酵食品を製造してきた。また、微生物には非常に選択的な作用をする可能性があるため、抗生物質などの医薬品の開発と生産、およびビタミン、クエン酸、酢酸などの食品成分の生産に不可欠である。さらに他の多くの化学物質や酵素の生産にも使用されているうえ、廃棄物処理にも役立っている。

消化管内に生息する $3.8 \times 10^{13}$ の細菌のほとんどは、大腸に存在する。ここ数十年で、腸の微生物集団、つまり腸内微生物叢（腸内マイクロバイオータ）とその環境に対する関心が高まっている。消化管の常在微生物は受動的な住人であるどころか、宿主と複雑な方法で相互作用していることは数々の研究が明らかにしている。それらは潜在的に有害な細菌の作用を調節したり、宿主の消化管の生理機能や消化に影響を与える可能性がある。最近では、次第に腸内微生物叢がグルコース恒

常性、脂肪代謝、免疫、精神的健康（メンタルヘルス）など、腸以外の臓器や機能に関与していることがわかってきた。

食品由来の細菌が健康に有益な効果をもたらす可能性があるという考えは20世紀初頭に出現し、ノーベル賞を受賞したロシアの科学者Ilya Metchnikoffが発案したとされている（図1）。彼の仮説は、発酵乳製品（“サワードミルク”）を多く摂取することで、それに含まれている乳酸菌が大腸内の好ましくない微生物の活動を制限し、寿命の延長と生活の質の向上につながる可能性があるというものであった。Metchnikoffは腸管を「適切な種類の細菌を投与することで改善されるように操作できる器官」だと考えたのである。その結果、第一次世界大戦後には市販のヨーグルトや発酵乳製品がある程度普及したが、プロバイオティクスを含む製品の販売が急速に拡大したのは1980年代に入ってからで、それは日本で始まり、1990年代に欧州に広がった。

プロバイオティクスは、「適正な量が投与されたときに、宿主の健康に有益な作用をもたらす生きた微生物」と定義されている。プロバイオティクスは常在細菌と相互作用することもあれば、宿主に直接影響を与えることもある。これらの相互作用の解明は今後の重大な研究課題の一つである。また、プロバイオティクスの作用機構を理解し、どの菌株がどのような特定の健康効果をもたらすかを明らかにし、それらの効果を得るために必要な摂取量を明確にすることも重要な課題である。

プレバイオティクス概念が展開されたのは、より最近のことである（図1）。最初に難消化性オリゴ糖の価値を認識したのは日本人で、当初は動物（子ブタ）の飼料への添加が下痢の緩和と予防につながることを観察した。また、日本の研究者は人乳中のオリゴ糖の価値を認め、その後フルクトオリゴ糖（FOS）とガラクトオリゴ糖（GOS）の接種がヒトの腸でbifidobacteriaを増加させ、その成長を促すことを実証した。しかし、「プレバイオティクス」によるヒトの腸内微生物叢の調節という科学的概念が導入されたのは1995年になってからであり、それから豊富な研究情報が蓄積されてきている。国際プロバイオティクス・プレバイオティクス学術機関（International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics、ISAPP）によるプレバイオティクスの最新の定義は、「宿主微生物により選択的に利用された結果、宿主の健康上の有益な効果をもたらす基質」である。

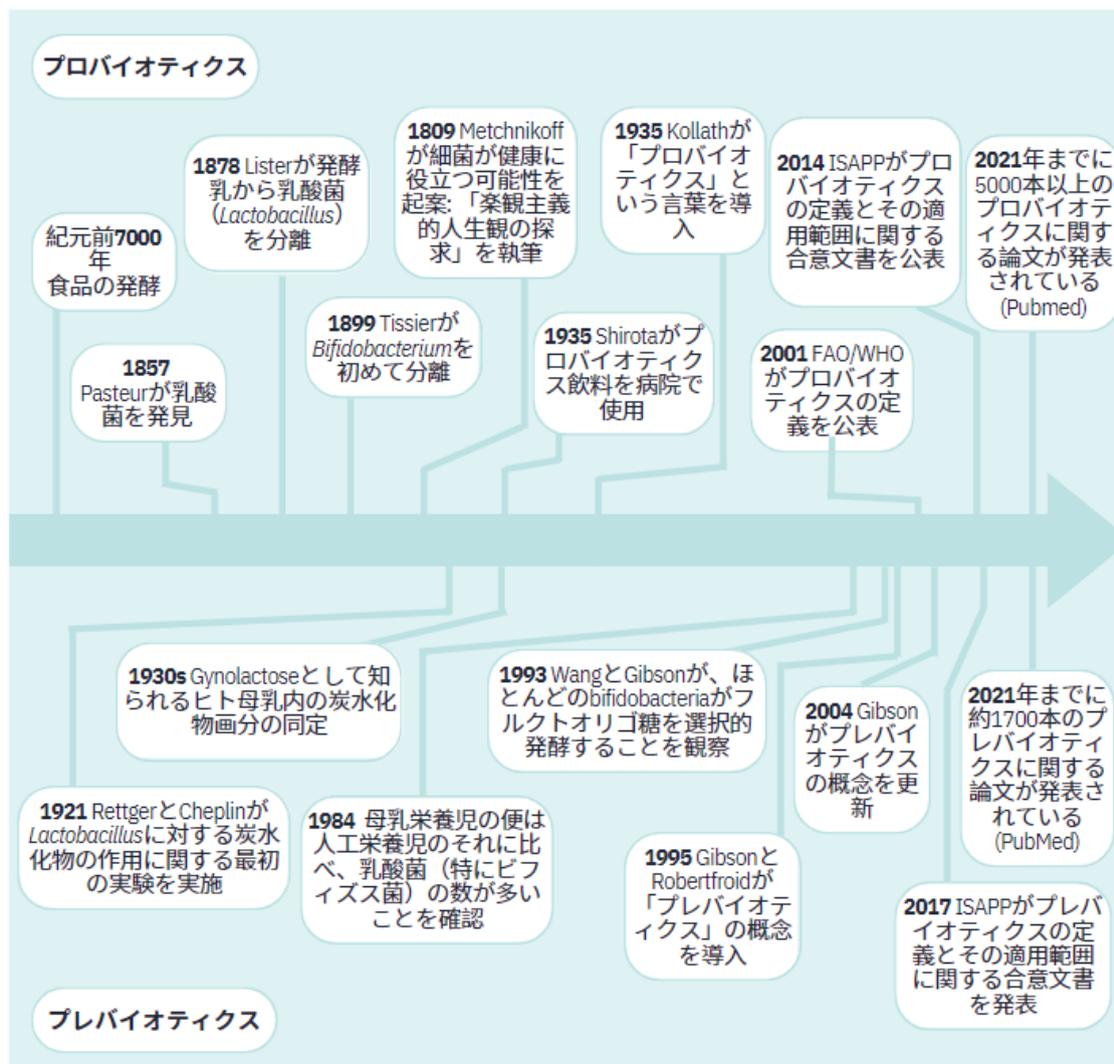


図1 プロバイオティクスとプレバイオティクスの研究の年表

FAO: 国際連合食糧農業機関、WHO: 世界保健機関、ISAPP: 国際プロバイオティクス - プレバイオティクス学術機関

現在、世界中の機能性食品の60%以上が消化器系の健康をターゲットにしており、中でもプレバイオティクスとプロバイオティクス製品が最も普及している。プロバイオティクスとプレバイオティクスは体内のあらゆる部位を対象とすることができるが、ほとんどが腸管で機能する食品成分の形をとり、ここから異なる相補的な機構により宿主に作用する。

このコンサイス モノグラフは、ヒトの食事に使用されるプロバイオティクスとプレバイオティクスの概念を説明し、ヒトの健康に対する潜在的な有益の科学的根拠を探求するものである。現在行われている研究は、これらの食品成分には健康に役立つ可能性があり、また健康な消費者の一般の人々に害を与えないことを合理的確実をもって示している。実際、天然由来のプレバイオティクスと、主に旧*Lactobacillus* 属（頁26参照）と*Bifidobacterium* 属の多くのプロバイオティクスは、伝統的な食事の一部として、または現代の機能性食品や栄養補助食品（サプリメント）の形態で、長い間世界中で消費されてきた。これは、*Saccharomyces*のような微生物においても同様である。本モノグラフは、歴史的に使用されていない新しいプロバイオティクス（広範囲の人口の微生物叢を対象に行われている研究に基づいて特定・開発されているもの）は対象外としている。このような次世代のプロバイオティクスは、しばしば病気の治療または予防に関連しており、医療品、あるいは生きた生物療法製品の部類に入ることが多い。

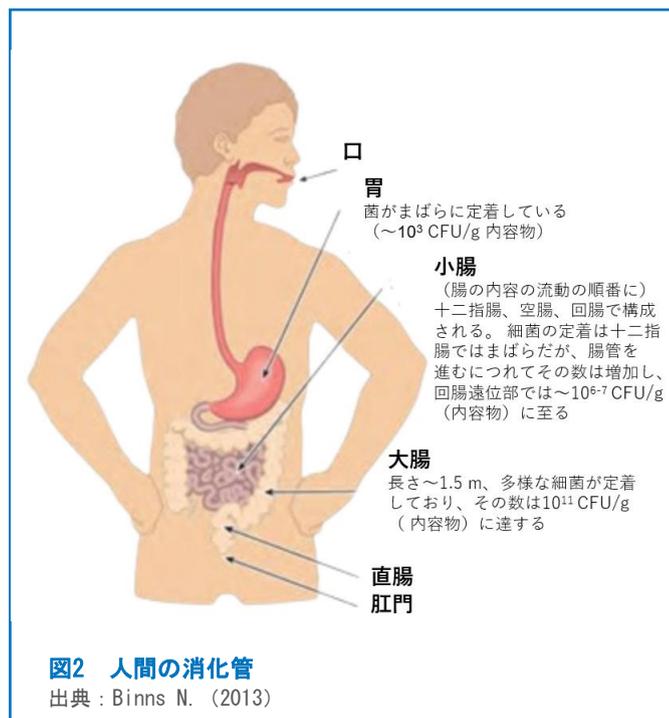
## 健康と疾患における 腸内微生物叢の役割

### 消化管の微生物叢

ヒトには多くの微生物が生息しており、これらは皮膚、腔、呼吸器、消化管などの組織と関連している。微生物は消化管全域にわたって存在しているわけだが、その構成や数は部位によって異なり（図2）、大多数が大腸に生息する。

口腔内に存在する数多くの細菌の中で最も一般的なのはstreptococciである。健康な成人の胃はpHが低く、内容物の通過速度が速いため、多くの細菌が胃に定着することはない。それでも内容物1ミリリットル（ml）あたりに約 $10^3$ の細菌がいる可能性がある。ここに住むのは主にlactobacilli、enterococci、*Helicobacter*やbacilliなどに属する細菌である。十二指腸の内部も酸性に傾いており、内容物の通過が速く、膵臓の分泌物や胆汁が流入することが特徴で、微生物にとって過酷な環境である。ここではlactobacilliとstreptococciが優勢で、1 mlあたり $10^2 \sim 10^4$ 個の細菌がいる。空腸から回腸に進むにしたがって、細菌の数と多様性が徐々に増加する。最後に、大腸には消化管の微生物の大部分が存在し、内容物1 mlあたりに $10^{11}$ 個もの微生物がいる。

出生前の消化管には微生物は存在しないが、出生時および出生直後に細菌の定着が始まる。微生物叢の



具体的な構成は分娩方法、出産環境、母親の微生物叢や授乳形態などの因子に依存する。健康な母乳栄養児ではbifidobacteriaが糞便微生物叢の最優勢菌群となる。一方、健康な人工栄養児（乳児用調整乳で育った乳児）の糞便には（母乳育児乳児よりも）早い時期からbifidobacteriaの他にbacteroidetes、clostridia、enterobacteria、streptococciの細菌などを含む様々な種類の微生物が存在する。しかし、現在では、乳児用調整乳にプレバイオティクスを添加することで、母乳と同様のbifidobacteria増殖促進効果（ビフィドジェニック効果）が得られるようになった。

離乳後、腸内微生物叢の菌数と多様性は徐々に変化し、成人のそれに近い状態になる。そのような微生物叢が2〜3歳で確立されると比較的安定するが、食事などの生活習慣因子、病気、抗生物質やその他の薬物療法と加齢の影響を受ける。腸内には常在菌（その人に固有であり、定着する）と一過性菌（通過するのみ）が存在する。また、これらの微生物は有用性、潜在的有害または病原性をもつ可能性がある。有用とされる微生物は通常、炭水化物を発酵し、毒素を生成せず、免疫系との相互作用や競合的排除による病原体の阻害などの働きを見せる。このような微生物の中には*Bifidobacterium*、*Eubacterium* や *lactobacilli*などが含まれる。

ヒトの大腸には約1000種の嫌気性菌が生息しており、門レベルではBacteroidetesとFirmicutesが優勢で、その他にはActinobacteria門、Proteobacteria門、Verrucomicrobia門、そして古細菌が含まれる。数多くの世界的なプロジェクトが、ヒトの微生物叢（マイクロバイオータ）、マイクロバイオーム（微生物叢が形成する遺伝子の集合）およびそれらの健康状態との関連を調査している。腸内微生物叢は何百万年もかけてヒトとともに進化し、正常な生後発育と成人の健康に不可欠であることは明らかである。この後の項で説明するように、微生物そのもの、そして未消化の食物繊維やプレバイオティクスの嫌気性発酵により生じる短鎖脂肪酸と分岐鎖脂肪酸、およびタンパク質の発酵から生じるインドール誘導体やその他の発酵生成物は、私たちの健康に重要な役割を果たしている。

今のところ「健康な」あるいは「正常な」微生物叢を定義するのは不可能である。その理由は、微生物叢のかなりの個体差、その構成に影響を与える多くの要素、個々の微生物叢中の菌種の機能に関する不十分な知識、および消化管内で起きていることの研究の難しさである。それにもかかわらず、通常の微生物叢の豊かさ、構成や機能から逸脱している状態はディスバイオシスとして知られ、多くの病的な状態で観察されている。微生物叢の変動が病態を引き起こすのか、部分的な原因なのか、あるいは微生物の変動が病気そのものに起因するのであるかどうかは、まだ調査中である。その対策として、ヒトの腸内微生物叢を無菌または抗生物質処理を受けた動物モデルに移植するなど、様々な取り組みが行われている。また、最近の研究は、「正常な」微生物叢は単に微生物の集まりではなく、宿主の利益のために協力し合う異なった細菌群間の相互関係を反映していることを示唆している。現在の証拠に基づいて、消化管内の生物の多様性が豊かであることは、一般的に宿主にとって有益だといえる。

微生物叢の変化は、食事（高繊維、高タンパク質、または高脂肪など）、環境（ストレス）、遺伝、消化管感染、あるいは治療目的の経口抗生物質の使用など、様々な要因によって起こりうる。一部の变化は、介入せずともかなり速やかに改善され、微生物叢がその個人にとって「正常な」状態に戻ることもある。しかし、抗生物質の反復使用または特定の食生活（低栄養または過剰栄養）などの状況によっては、微生物叢が永久に攪乱される可能性がある。侵襲を受けた後の微生物叢の正常化を促したり向上したりするプレバイオティクスやプロバイオティクスの能力は研究の対象である。

小腸は、rotavirus、*Salmonella enterica* subsp. *Enterica* serovar Typhimurium やある種の *Escherichia coli* のような多くの外因性感染の主な標的である。これらは通常、汚染された水や食品の摂取によって感染する。その上、全ての個人は日和見的で潜在的に病原性を持つ微生物を保有している。大腸に存在する *Clostridioides difficile* はこの中でも最も重要な細菌で、腸内が病気や投薬によってこの細菌の増殖を可能にする状態に陥ると、深刻な下痢や炎症を引き起こすことがある。タンパク質分解菌や硫酸塩還元菌などの他の望ましくない腸の細菌は急性疾患を起こさないが、毒素、前発がん物質、発がん物質、および硫化水素などの有毒ガスの生成に関与する。その結果、宿主は一過性の病原菌による感染、抗生物質関連下痢（AAD）、そしておそらく炎症性腸疾患（IBD）や過敏性腸症候群（IBS）になりやすくなる可能性がある。

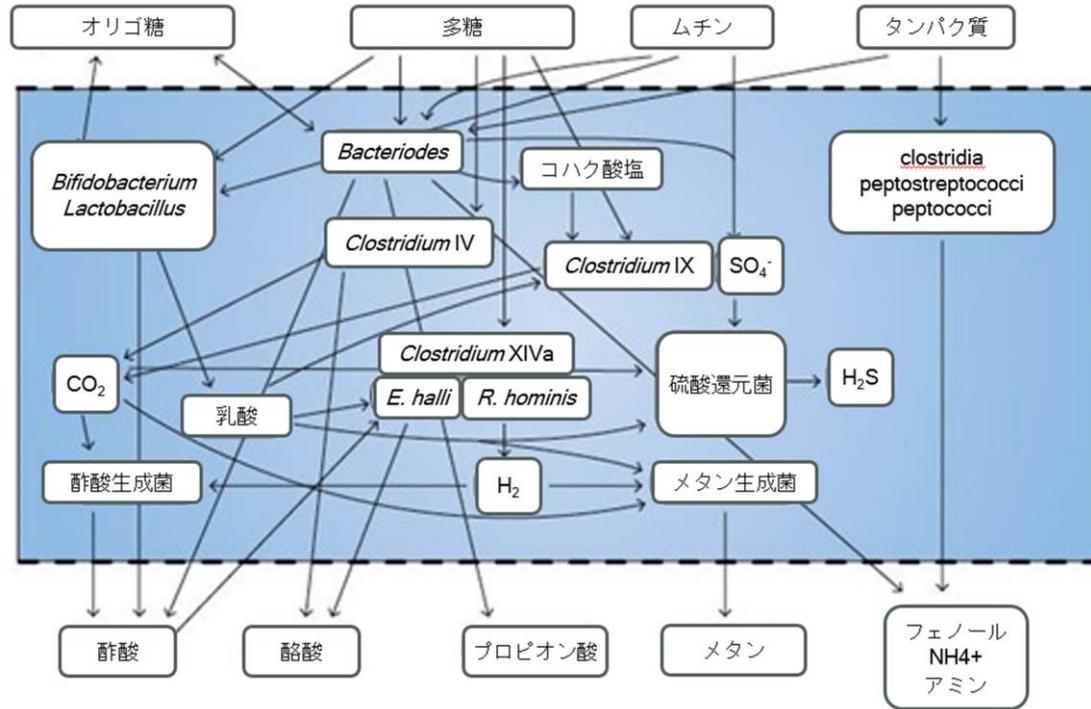


図3 大腸内における主な細菌代謝活動の模式図

出典： Prof. R. Rastall, University of Reading.

## 細菌の発酵作用と代謝

生命体として、全ての微生物は成長して繁殖するためにエネルギー源を必要とする。その多くは炭水化物を分解する（糖分解発酵）が、ヒトはその能力を様々な食品や飲料製品の生産において利用してきた。例えば、ワインの生産では、酵母がブドウ果汁の糖を発酵させてアルコールを生成する。ヨーグルトの製造では、lactobacilliやstreptococciなどの細菌が乳糖（ラクトース）を発酵させ、この食品に特徴的な酸味を与える乳酸を生成する。また、ザウアー

クラウトの製造では、キャベツに元から存在する細菌が無酸素かつ2～3%の塩分の存在下で糖を発酵させ、乳酸を生成する。

それと同じように、大腸の最初の部分に生息する微生物は、上部消化管で消化・吸収されなかった食物由来または内在性の残渣を発酵させることでエネルギー需要を満たす（図3）。多くの微生物は多糖類（ペクチン、ヘミセルロース、アカシアガムなどの

ガム、イヌリン、難消化性でんぷんなど)、オリゴ糖(ラフィノース、スタキオース、フルクトオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、難消化性デキストリンなど)、糖(ラクチュロース、未吸収のラクトースと未吸収のフルクトース)および糖アルコール(マンニトール、ラクチトール、マルチトール、イソマルトなど)を含む炭水化物や食物繊維を代謝する。大腸の微生物叢の中で、炭水化物を発酵させる主な菌種は *Bacteroides* 属、*Bifidobacterium* 属、*Ruminococcus* 属、*Eubacterium* 属および *lactobacilli* に属している。これらの活動により、酢酸、プロピオン酸、酪酸を中心とした短鎖脂肪酸と乳酸が生産され、乳酸のほとんどはさらに腸内微生物により酢酸とプロピオン酸に変換される。この過程で生成される  $H_2$ 、 $CH_4$  や  $CO_2$  などのガスは、微生物叢の平衡状態に貢献する。発酵産物の性質は、基質だけでなく、細菌の種類(図3)や、その他の個々人の宿主因子にも部分的に依存する。短鎖脂肪酸は吸収されて水と塩分の吸収を促進し、宿主のエネルギー源となる。一方、ガスは吸収されたり、他の微生物によって代謝されるか、または屁として放出されたり、呼気中に吐き出される。

細菌は、その環境に存在する他の成分も代謝する(図3)。細菌成長のための基質は、宿主が摂取し十分に消化されなかった食物に加え、分解された細

菌細胞、宿主由来のムチン、酵素、剥がれ落ちた腸管細胞などがある。Peptococci や clostridia などの細菌は、成長のための窒素源としてタンパク質を代謝し、イソ酪酸やイソ吉草酸などの分岐鎖脂肪酸の他、窒素や硫黄を含む様々な化合物を生成するが、その中には有害なものもある。例えば、特定の条件下で、アンモニア、アミンやフェノール化合物は、特に腐敗状態が蔓延する下行結腸において、発がん物質の生成につながる可能性がある。イソフラボンやポリフェノールなどの植物化学物質(フィトケミカル)も代謝されて、より吸収されやすいエクオールや小さなフェノール分子のような小化合物が産生される。このような微生物の活動がヒトの健康に与える影響はまだ調査中である。

細菌の数が増えるにつれて、それらは直腸で形成される便の嵩(かさ)の一部を構成する。便の嵩の増加は腸管通過時間の短縮、また便秘や大腸がんのリスクの低減に関連する。発酵性食物繊維の摂取量を急に増やすと、腹部の膨張、痛み、便のゆるみなどの腸の不快感につながることもあるが、通常は慣れが生じ、これらの症状は消える傾向がある。小麦ふすま繊維のような非発酵性の食物繊維源は便のかさを増やす最も重要な要因だが、より溶解性の高い食物繊維や炭水化物残渣の発酵により生じる細菌量も便の硬さと、かさにつながる因子である。

## 腸管上皮バリアと免疫系

腸管は人体最大の免疫器官と呼ばれることがある。その粘膜は宿主において、外界との接触面積が最も広く、そこには全免疫細胞の80%が存在する。腸内微生物叢も体の防御システムの重要部分である。

出生時では、新生児の消化管は母体由来の細胞や物質を拒絶してはならないため、本質的に無菌で寛容

原的であると考えられている。免疫系は、腸管内で免疫細胞が無数の外来物質に曝露された後にのみ機能的に成熟し反応するようになる。無菌状態で飼育された動物を用いた研究により、その様な動物では免疫系が十分に発達しておらず、通常飼育動物に比較すると免疫グロブリンの量や腸粘膜の特異的な免疫細胞が少ないことが明らかになっている。したがって、無菌動物は通常飼育動物に比べ、はるかに病気にかかりやすい。また、これらの研究から、腸内の微生物叢や環境

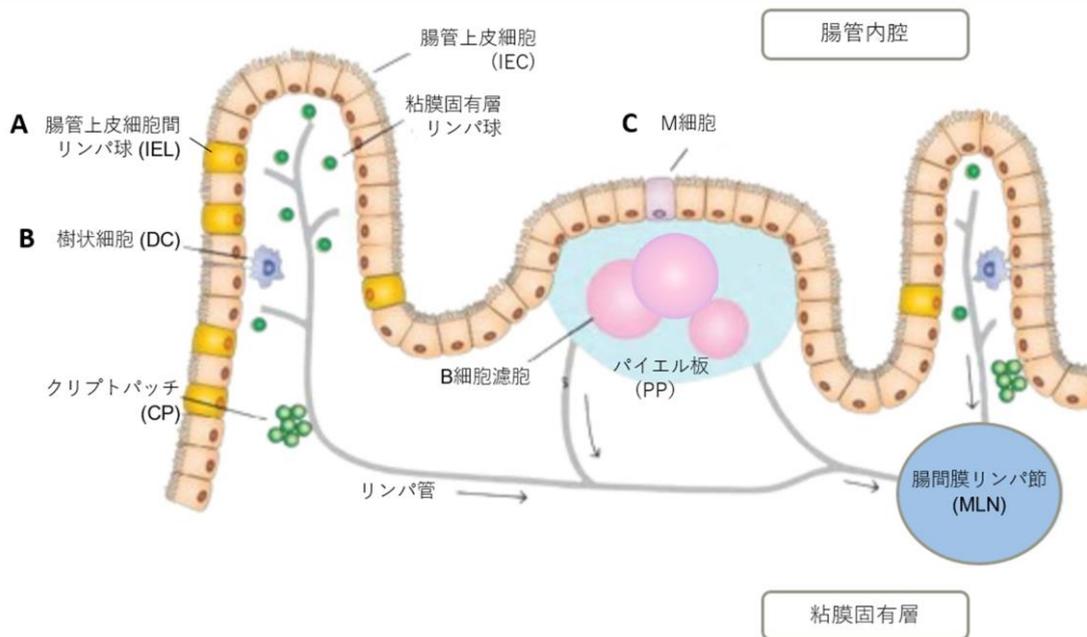


図4 腸管関連リンパ組織の要素の概略図

パイエル板 (PP) と腸間膜リンパ節 (MLN) は組織化されたリンパ濾胞である。腸管の抗原取り込み経路：(A) 腸管内腔の抗原は上皮細胞、(B) 指状突起樹状細胞や (C) M細胞に取り込まれる。リンパ排液はPPおよび絨毛の粘膜固有層からMLNに流入する (矢印はリンパの流れの方向を示す)。BMJ Publishing Group Ltd. の許諾を得て変更を加えている。Gut. “Modulating the intestinal immune system: the role of lymphotoxin and GALT organs”, TW Spahn and T Kucharzik, Copyright © 2004, T.53:456-465, 10.1136/gut.2003.023671

に由来する微生物が、免疫系の成熟に重要な役割を果たすことも分かってきた。

腸管の免疫系は、腸管上皮細胞間に散在する免疫細胞と腸管関連リンパ組織（GALT）で構成されている。GALTは、リンパ節、リンパ濾胞、パイエル板などの異なる集合体で構成されており（図4）、GALTは適切な免疫応答を制御する役割を担っている。つまり、不要な侵入者に対しては強力に適切に制御された応答、また、望ましい微生物や食品成分に対しては寛容原性的な応答を示すことを意味する。このタスクを遂行するために、パイエル板を覆うM細胞や粘膜で「哨兵」として働く樹状細胞などの特殊な細胞が、特定の抗原（生菌や死菌、タンパク質やペプチドの断片などの微量サンプル）を通過させる。M細胞に取り込まれた抗原は樹状細胞に受け渡される。樹状細胞はいわゆる抗原提示細胞（APC）として働き、抗原を処理して免疫細胞の一種であるリンパ球に提示する。このように、APCはバランスの取れた免疫応答を促す上で大変重要であり、また、最近ますます明らかになってきたように、腸の外にも影響を及ぼしている（頁49の「宿主とのクロストーク」の節を参照）。先進国では、微生物への曝露が減少したために免疫系の成熟過程が変化して、慢性的な免疫機能不全の発生率が高まり、アトピー性（アレルギー性）疾患、自己免疫疾患やIBDの発症につながるという説がある。これは「衛生仮説」として知られている。

腸管上皮層の完全性は健康にとって重要である。腸管壁侵漏（リーキーガット）とも呼ばれる腸管バリアの破綻は、様々な病気に関与している。健康な状態では、上皮細胞は病原体に対する防御の第一線である強固な障壁を形成している。オクルディンやクローディンというタンパク質は密着結合（タイトジャンクション）を構成し、細胞間の小さな隙間の監視を助け、外来の分子や粒子の侵入を制御している。上皮細胞間に存在する杯細胞（ゴブレット細胞）もバリア機能を担う細胞の一つである。この細胞は粘液の主成分であるムチン（高分子量の糖タンパク質）を分泌する。粘液層は、直下にある上皮細胞を、機械的損傷や摂取されるまたは腸管内分泌物に由来する化学物質の直接作用から保護するのに役立つ。粘液は多くの腸内微生物のエネルギー源でもある。

短鎖脂肪酸である酪酸は、大腸の内壁を覆う上皮細胞の主要なエネルギー源であり、上皮細胞の成長と分化を促すことで、腸管バリア機能の維持に役立つ。さらに酪酸はゴブレット細胞による粘液の産生を促進することが知られている。腸管で産生される粘液の量と組成は部位によって異なる。小腸には厚くてかなり可動性の高い粘液層があり、大腸には小腸と同様の可動性の高い層と、薄くてより粘稠で透過性の低い層の二層がある。微生物は主に消化管の内腔に生息しているが、粘膜層にも存在し、この層が損なわれると微生物が小腸の特定部位を覆う細胞に付着してしまうことがある。その部位こそが、有用な微生物が病原体と競合しうる場所である。上皮と粘液が一体となって病原体に

対するバリアを形成し、パネート細胞と呼ばれる特殊な細胞により強化される。小腸の陰窩に位置するパネート細胞は、デフェンシンという抗菌ペプチド、リゾチームなどの防御酵素やサイトカインを産生する。腸のバリア機能はヒトの微生物叢との緊密な連携によって維持されている。

微生物叢が産生する短鎖脂肪酸は、免疫寛容原性リンパ球の生成における重要な仲介物質である。また、これらの微生物叢由来の短鎖脂肪酸は、例えば、全身に存在するGタンパク質共役受容体（GPCR）と呼ばれる特殊な受容体に結合することで、体内の炎症性仲介物質を抑制し、過剰な免疫応答を防ぐことができる。さらに、酪酸はヒストン脱アセチル化酵素の阻害を介して、何百ものヒト遺伝子の発現を調節することができ、体内で炎症をも調整している。短鎖脂肪酸は、例えば、自然免疫細胞および適応免疫細胞の主な発生場所である骨髄において、未熟な血液細胞に作用し、特殊な免疫細胞の生成と発達を促進することができる。食事と微生物叢は、このようにして腸肺軸に関連し、気道炎症や呼吸器感染症の転帰に影響を与える可能性がある。その上、短鎖脂肪酸が脳の細胞に作用し、炎症誘発性仲介物質やうつ病を加速させる仲介物質を減弱させるという新たな証拠も得られている。これは、食事と微生物叢が腸脳軸に関連し、行動や幸福感に影響を与えることができるという考えを裏付ける。

## 消化管の微生物叢を探索する技術

過去には、食品、血液、組織または排泄物のいずれのソースから採取した試料（サンプル）であっても、微生物の同定には実験室での培養法が用いられていた。培養された微生物は菌数を計測され、顕微鏡観察、生化学的検査や他の分類学的試験によって同定された。

特に、他の消化管部位へのアクセスが難しいことから、糞便サンプリングは常にヒトの腸内細菌叢解析の中心的な存在となっている。この方法の本質的な限界は、糞便中に排泄されて実験室で培養された微生物が、腸の様々な部分、特に上部消化管に存在する微生物叢を必ずしも正確に反映していないことである。そういう意味では、検査前に下剤（腸管洗浄剤）で大腸を洗浄することで内在性の微生物叢が乱されるため、大腸の生検でさえ、実際の微生物叢を正確に反映しない可能性がある。また、腸内微生物叢の構成を理解する上でのもう一つの問題は、実験室条件下での多くの微生物の培養にまだ成功していないということである。

1990年代初頭、科学者によって蛍光*in situ* ハイブリダイゼーション法と呼ばれる技術が開発された。この手法は、蛍光物質で標識したプローブを標的の細菌細胞内の16SリボソームRNA（rRNA）の超可変領域に結合させることにより、異なる細菌種や、さらに亜種まで識別および定量を可能にする。1990年代半ばには、塩基配列解読（シーケンシング）技術が導入され、ポリ

メラゼ連鎖反応（PCR）で得られることの多い、16S リボソームDNA（rDNA）の解析が可能になり、微生物学者は培養することなく微生物の検出や同定ができるようになった。これらの技術により、はるかに多様な種（特に、以前は知られていなかったり、糞便や腸のサンプルから培養することが困難だった種）をより正確に検出し、同定することが可能になった。このように、糞便サンプルの培養法以外の解析法は、腸内微生物叢の複雑さについての理解を深めることにつながった。また、近年の技術では非常に多くのサンプルを同時に解析できるため、微生物叢の個人間変動や個人内安定性に関する知見も増えている。

ハイスループットDNAシーケンシング技術と生命情報科学（バイオインフォマティクス）の共同開発により、大量のデータのグループ分け（クラスタリング）と分析が可能になった。研究者は、これらのツールを用いてヒトのマイクロバイーム（人体の中または表面に存在する全ての微生物の集合的なゲノム）を研究するための主要な新規プロジェクトに着手している。大規模な研究コンソーシアムが、マイクロバイームの構成と機能を健康や病気に関連付けることを目的として、ヒトの腸や、その他の体の部位の完全な微生物集団の研究と性質解明を開始した。注目すべきプロジェクトには、米国主導のヒトマイクロバイーム プロジェクト（HMP）、欧州主導のMetaHITプロジェクト、フランダース腸内フローラ プロジェクト（Flemish Gut Flora Project）、オランダ マイクロバイーム プロジェクト（Dutch Microbiome Project）、アメリカン ガット プロジェクト（American Gut Project）、百万のヒトマイクロバイーム プロジェクト（MMHP）がある。現在行われているプロバイオティクスとプレバイオティク

スに関する研究の多くは、上記の常在細菌に関する研究プログラムと連動している。これらのプロジェクトは全て、ヒトの健康における常在菌と摂取される微生物の役割の解明に役立つだろう。

腸内微生物叢の解析は、過去20年間で著しい進歩を遂げた。様々な分子技術により、未知の腸内微生物叢構成菌とその機能性の調査や、特定の菌株を追跡することが可能になった。しかし、数多くの課題がまだ残っている。例えば、これらの解析の対象が主に糞便サンプルに限られていることである。前述のとおり、これは上部消化管または粘膜の微生物叢を反映しない可能性がある。解析面では、新しい技術により微生物叢を正確かつ定量的に解析することができるようになった。現在はまだ検出限界が高く、腸内微生物叢の全ての微量構成微生物を捕捉できない可能性があるが、この点は将来的に改善されると考えるのが妥当である。また、増え続けるデータ量进行处理するために、より強力なコンピューターと新しい統計アルゴリズムが必要になるだろう。

## プロバイオティクスの概念

### 定義と歴史

プロバイオティクス（語源：proはラテン語で「～のために」、biosはギリシャ語で「生命」）という言葉は、1954年に健康的な生活に必要な物質という意味で初めて使われた。現在は、ISAPPにより提案された「適正な量が投与されたときに、宿主の健康に有益な作用をもたらす生きた微生物」という定義が最も広く使用され、受け入れられている。これは、2001年のFAO/WHO専門家会議によって提案された定義を文法的に修正したものである。

プロバイオティクス機能の菌株特異性は、プロバイオティクス分野で広く受け入れられている礎であり、特定のプロバイオティクスの有益な作用を特定の菌株および用量と関連付ける必要性を指している。ただし、一部の効果は特定の菌株に固有のものかもしれないが、プロバイオティクスの効果を促進する機構のいくつかは、特定の分類群に広まっている可能性がある。これは、図5のピラミッドに示されている。

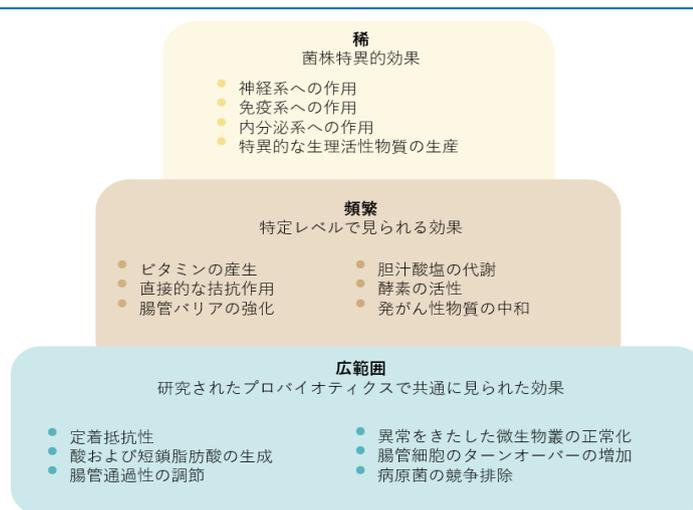


図5 プロバイオティクスの効果

プロバイオティクスの効果は菌株特異的であると考えられ、同じ種の他の菌株に外挿することはできない。一方で、異なる種の複数のプロバイオティクス菌株に広範にわたって見られる効果もある。Springer Nature Customer Service Centre GmbH より許諾を得て転載。Springer Nature, Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology “The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic” Hill C et al., Copyright © 2014;11:506-514. doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66

前述のように、特定の細菌がヒトの健康に役立つ可能性があるという原案は、通常、20世紀初頭にパスツール研究所で研究をしていたIlya Metchnikoffが起案したとされている。彼の洞察、すなわち「腸内微生物が食物に依存していることから、体内のフローラ（微生物叢）を改変し、有害な微生物を有用な微生物に置き換えることができる」、および「腸内細菌と早老の関係、そして腸内腐敗を防ぐ食事が延命と身体力の維持に及ぼす影響について、系統的な調査を行うべきである」は今もなお共感を得ている。フランスの小児科医Henry Tissierも、ほぼ同時期に下痢症の幼児に関する研究成果を発表した。彼は健康な幼児の便に比べて、下痢症の幼児の便には「珍しい」Y字型（ラテン語で*bifid*、分岐）の細菌が少ないことを発見し、下痢患者をこれらの「*bifid*」細菌で治療すれば、健康な腸内微生物叢を回復させることができると示唆した。

最近まで腸の生態系の複雑さがかなり過小評価されていたため、プロバイオティクスの有益性を裏付ける質の高い科学研究は、やや限られていた。しかし、この30年間で研究は進歩し、分子技術の応用により、特定のプロバイオティクスの特性評価とそれらの作用機構や健康効果の理解の両方において、大きな進歩があった。

## プロバイオティクス候補の選定

プロバイオティクス菌株の選定は、安全性はもちろんのこと、主にヒトの健康に有益な作用をもたらす可能性により行われる。食品・栄養補助食品への応用では、プロバイオティクスは意図した効果を発揮する

消化管の部分に生きて到達しなければならないというのが通説である。例えば、大腸で活躍するプロバイオティクスは、唾液酵素、胃酸、胆汁や酵素を含む小腸分泌物、さらには消化管の通過中に遭遇する他の食品

表 1 プロバイオティクスの選定基準

ブダペスト条約に基づく国際カルチャー・コレクション（微生物株保存機関）に寄託された菌株の分類学的特性の評価

使用目的に対する菌株の安全性の実証

少なくとも一つの関連するヒト試験により証明された、明確に定義された健康への有益な効果

製品の使用期限終了時に健康への有益な効果をもたらすのに十分な生存率

や飲料による pH 変化や科学的環境に対する耐性が必要である。加えて、常在微生物叢と競い合わなければならない。最後に、選択された菌株は大規模培養が可能であること、遺伝的安定性、食品または栄養補助食品における生存率など、多くの生産技術的な要求を満たす必要がある。このように、更なる研究に値する適切なプロバイオティクス菌株の開発は、かなりの研究努力を要する非常に複雑で詳細なプロセスである。

食品に含まれるプロバイオティクスとしては、旧 *Lactobacillus* 属や *Bifidobacterium* 属の菌種が最も一般的に使用されているが、*Escherichia coli*、*bacilli*、または *Saccharomyces* spp. のような酵母も使用されている。プロバイオティクスは、健康人の常在微生物叢、環境または食品（特に発酵食品）から分離されている。一部のプロバイオティクスは、少なくとも一時的に腸内で増殖し持続することができるが、摂取をやめると数日後には消失する。各菌株の特徴を明らかにするためには、ISAPPや国際プロバイオティクス協会（IPA）などの組織が推奨しているように、いくつかの重要なステップが必要である。これらの基準は表1にまとめてある。

### 特性評価と分類

属、種および株の同定は、微生物の完全な特性評価には不可欠である。微生物の表現型と遺伝子型は、現在の研究手法を用いて特定することができ、それは微生物の属、種、場合によっては亜種への正しい割り当てにつながるか、新しい分類群の記載の基礎になり得る。さらに、同じ種に属する異なる菌株は、固有の遺伝的および生理的特徴により区別することができる。

分類学は、安全性に関する潜在的な懸念の有無を含め、生物の主な生理的および代謝的性質の最初の見解を提供する。プロバイオティクスの完全な分類学的特性評価は、あらゆる菌株の適切な識別と命名に必要である。これにより、プロバイオティクスの介入を適切に記述することができ、それは臨床試験の反復や健康強調表示の科学調査書（ヘルスクレーム・ドシエ）の評価を可能にする。菌種や株の同定において、表現型法よ

りも最新の分子手法のほうがはるかに信頼性がある。近年の技術進歩のおかげで、菌株の全ゲノムの塩基配列解

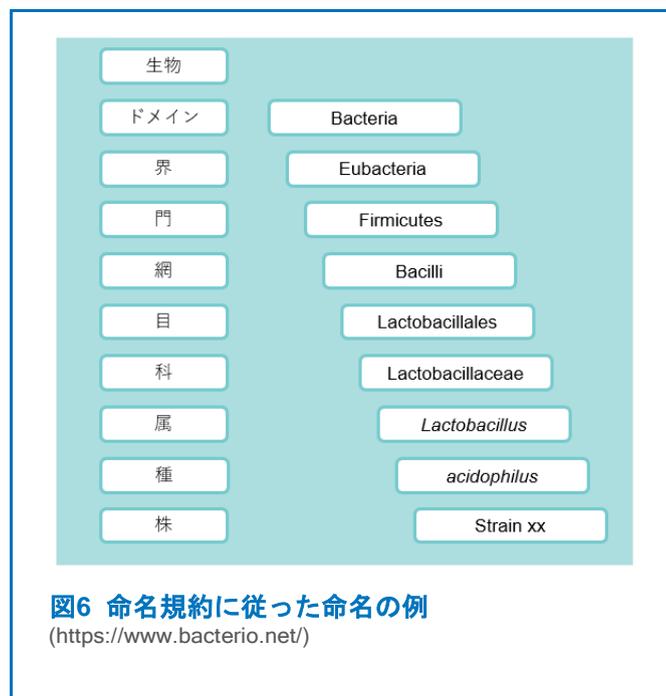


図6 命名規約に従った命名の例

(<https://www.bacterio.net/>)

読は、もはやそれほど費用も時間もかからない上、そこから得られる情報は期待される詳細レベルの菌株の特性評価を提供し、分類学的に近縁な菌株との比較を可能にする。

微生物に学名をつける際には、国際命名規約に従わなければならない（図6）。2020年には、旧 *Lactobacillus* 属の分類学的な改訂が発表され、それに属していた菌種は現在25属に再分類された。旧 *Lactobacillus* 属に属していた菌種の新旧の名称は、

このツール(<http://lactobacillus.uantwerpen.be/>)で簡単に検索できる。

## 安全性

多くのプロバイオティクス微生物は、乳酸菌として知られる細菌機能グループに代表される属に含まれており、古くから安全に食されてきたことから、食料供給において安全な成分であると推定されている。この原理を形式化し、保証する目的で欧州食品安全機関（EFSA）は、販売前に微生物が安全性適格推定（Qualified presumption of safety、QPS）ステータスを取得することができる安全性評価システムを開発した。これを要約すると、定義された分類群（例えば、属や近縁種のグループ）から選択された微生物グループの安全性評価は、「分離上の同一性」、「知識体系」、「病原性の可能性」および「最終用途」の4本の情報の柱に基づいて行う。もし、分類群や菌株レベルでの特性評価で安全性の懸念が生じない場合、または安全性の懸念を特定し、それを取り除くことができる場合は、その微生物にQPSステータスが付与される。したがって、認定されたQPSステータスを持つグループ（*lactobacilli*や*Bifidobacterium*）に属することが明確に証明された菌株において、更なる安全性評価は抗生物質耐性の検査のみに限定される。また、QPSでカバーされていない微生物の場合は、食品成分として使用する前に包括的な安全性評価が必要となる可能性が高い。米国では、食品医薬品局（FDA）がプロバイオティクス菌株の安全性を評価をする。食品添加物として使用される場合は「一般に安全と認められる」（Generally Recognized as Safe、GRAS）の通知手続き、また栄養補助食品として使用する場合は「新規栄養成

分」（New Dietary Ingredients、NDI）の申請手続きを行わなければならない。どちらもFDAの承認を得ることはできるが、使用上の安全の責任は製造者にある。

## 食品でのプロバイオティクスの応用

プロバイオティクスは乳製品を中心としたさまざまな食品に使われており、その他にもカプセル、粉末、錠剤の形態の栄養補助食品としても使用されている。生存率はプロバイオティクスの本質的な特性であるため、最終製品は使用期限が終了するまで、実証された健康に有益な作用をもたらすために十分な量の生きたプロバイオティクスを含んでいなければならない。食品または栄養補助食品にプロバイオティクスを添加する場合は、特定の菌株を含む関連食品・栄養補助食品を使用した良質なヒト試験による有益性の立証が必要である。これらの試験はまた、食品中のプレバイオティクス微生物の安全で有効な用量を明示できるものでなければならない。食品の安全性に関する法律と同様に、食品のヘルスクレームに関する規制は国や地域によって異なる。プロバイオティクスを含む市販製品に関する表示は、場合によって規制当局による「市販前承認」を含む要件を満たさなければならない。例えば、ヘルスクレームの承認は米国ではFDA、欧州ではEFSAが管理している。

## プレバイオティクスの概念

### 定義と歴史

既に述べたように、発酵性オリゴ糖の価値を最初に認識したのは日本人で、初めは子ブタの飼料への添加でその作用を観察し、その後、1980年代に人乳中のオリゴ糖を同定した。しかし、腸内微生物叢を調節するためのプレバイオティクスの概念は、1995年になってようやく、イヌリンまたはオリゴフルクトースを基質として摂取すると糞便中のbifidobacteriaが選択的に増加することを示した、GibsonとRoberfroidが導入した。プレバイオティクスの定義は進化を続けており、最新のものは2017年のISAPPコンセンサス会議で合意されたものである。

「プレバイオティクスとは、宿主微生物により選択的に利用された結果、宿主の健康上の有益な効果をもたらす基質である」

### プレバイオティクスの特性評価

プレバイオティクスの定義の必要条件として規定されているわけではないが、これまでの研究はプレバイオティクス活性の源として、主に炭水化物化合物に焦点を当ててきた。そのほとんどは、フルクタン、特にチコリの根などの作物から抽出された多糖イヌリンやFOS、スクロースから合成されたFOS、または乳糖から酵素合成されたGOSを研究対象としている。これらの成分については、選択的発酵と微生物叢の変化がヒト試験で確認されており、健康上の有益性と関連付けられ、ISAPPによって認められている。数多くの候補および新興のプレバイオティクスの中には、特定のヒトミルクオリゴ糖（HMO）、ラクツロースおよびその他のオリゴ糖、

耐性デキストリン、ポリデキストロースなどの合成多糖、アラビノキシランおよび耐性デンプン、ポリフェノール、およびラクチトールやイソマルトなどのポリオールが含まれる。

一部のプレバイオティクスは、チコリやニラ、タマネギ、菊芋、小麦、アガベ（リュウゼツラン）などの食用植物に天然に含まれているが、ほとんどの場合その含有量はわずかである。そのため、これらの食用作物から活性成分を精製したり、酵素・化学・加熱処理などによる合成方法を用いたりして、プレバイオティクス効果を発揮するのに必要な量の生産に向けた取り組みがされている。

現在、多くのプレバイオティクスとその候補は栄養学および規定上、難消化性炭水化物または食物繊維\*の定義に適合し、栄養成分表ではそのように分類されている。それらは、食物繊維と同じく消化に耐性があり、一部の食物繊維とは発酵性を共有する。しかし、その発酵の選択性によって、確認されたプレバイオティクスは食物繊維と区別することができる。

最近の研究では、難消化性炭水化物でもあるプレバイオティクスに加えて、（植物の二次代謝物である）ポリフェノールが腸内微生物叢と双方向に相互作用する可能性が示唆されている。すなわち、細菌がポリフェノールを分解して生物学的利用能（バイオアベイラビリティ）を高め、その代謝物には有用微生物に有利に働く可能性があり、最終的にヒトの健康への有益な効果につながる。これは、生物活性化合物が健康に及ぼす影響の程度の理解と機能性食品の開発を可能にするうえで、更なる調査が必要な重要な分野である。

\* 欧州連合（EU）や国際食品規格委員会（CODEX）の定義によれば、単糖類や二糖類（DP1, DP2）は一般的に食事繊維とは見なされない。

## プレバイオティクスの選定の基準

プレバイオティクスの概念は、一種類または数種類の宿主自身の微生物による基質の選択的利用に基づいており、それによって望まれる健康上の有益な作用を促進する。つまり、プレバイオティクスは、プロバイオティクスと相補的でありながら異なる作用を持つ。

プレバイオティクスの候補となる成分の細菌増殖効果を *in vivo* で測定することは不可欠である。例えば、基質の発酵が *in vitro* で起こったことを知るだけでは十分でない。*In vitro* 試験は潜在的なプレバイオティクス候補のスクリーニングに使用することはできるが、微生物に対する選択的効果を立証するためには、許容

量を摂取した後の標的微生物の増殖をヒト試験で定量化する必要がある。このような効果は、優良な微生物学的手法を使用するべきであり、特に腸内微生物叢に関しては、なるべく最新の分子技術を用いて全微生物群集を考慮した実証が必要である。同様に重要なのは、潜在的なプレバイオティクスの健康効果を実証するためには、ヒト介入試験が不可欠であるという事だ。

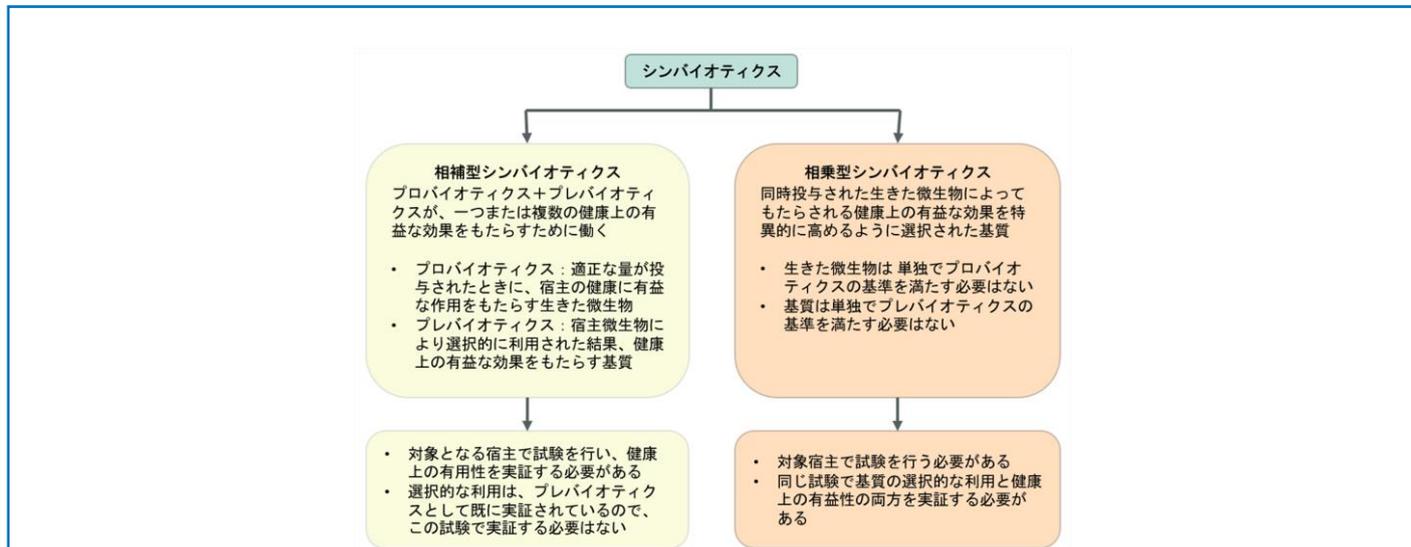


図7 シンバイオティクスの基準

相補型シンバイオティクスは、確立されたプロバイオティクスとプレバイオティクスからなり、一つまたは複数の健康上の有益な効果をもたらすために、それぞれが独立して効果を発揮する。相乗型シンバイオティクスは、生きた微生物とそれに選択的に利用される基質を組み合わせる。この場合は、どちらもプロバイオティクスとプレバイオティクスの最低基準を満たす必要はない。その代わりに、これらの成分は共働するように設計されており、基質は同時投与された微生物によって選択的に利用される。Springer Nature Customer Service Centre GmbH より許諾を得て転載。Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology “The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics” Swanson KS et al., Copyright ©2020, Aug;17:687-701, doi: 10.1038/s41575-020-0344-2 Epub 2020 Aug 21

確証されたプレバイオティクスの主な作用部位は大腸である。このようなプレバイオティクスは、未変化で大腸に到達するために、胃酸と消化酵素の影響に対する耐性がなければならない。そこに到達すると、プレバイオティクスは自身を発酵する特定の微生物の選択的増殖を刺激することにより、意図された効果をもたらす。プレバイオティクスの作用の主な標的はbifidobacteriaとlactobacilliだが、これは微生物の多様性や機能性に関する知識が広がるにつれて変わる可能性がある。

### 食品でのプレバイオティクスの応用

小麦や玉ねぎに含まれるイヌリン型フルクタンなどの一部のプレバイオティクスまたはプレバイオティクス候補は天然に存在し、少ない量ではあるが、通常の食事で広く消費されている。市販のプレバイオティクス成分であるGOSとイヌリン型フルクタンは、その安全性と有効性が実証された場合に、乳児用食品で使用されている（いくつかの国では、市販前承認が必要な可能性がある）。一般消費者向けの食品では、チョコリ・イヌリン、FOS、GOSなどのプレバイオティクスの目標摂取量は、特定のプレバイオティクスと望ましいまたは承認された健康効果を得るために必要な用量に応じて、一日あたり3〜20グラムの範囲であり、複数回に分けて摂取することができる。この量は、シリアル食品、パン、菓子、ビスケット、ヨーグルト、スプレッド（塗って食べるようにした製品）、ソース、飲料など、様々な食品に簡単に組み込むことができる。プロバイオティクスと同様に、プレバイオティクスの健康上の有益性は、高品質の臨床試験で実証される必要がある。プレバイオティクスのヘルスクレーム表示、または特

定のプレバイオティクスが腸内微生物叢に及ぼすビフィドジェニック効果に関する言及は、各国固有の食品規制に従うか、ヒト試験と機構研究によって裏付けられた申請手続きを行わなければならない。

### シンバイオティクス

プレバイオティクスとプロバイオティクスを組み合わせ、いわゆるシンバイオティクスとして用いることもある。シンバイオティクスは、2020年にISAPPによって「*生きた微生物と宿主微生物により選択的に使用される基質からなり、宿主の健康に有益な作用をもたらす混合物*」と定義された。シンバイオティクスの基準は、相乗的または相補的なシンバイオティクスというサブカテゴリーを含めて、図7に示されている。

# プレバイオティクスと プロバイオティクスの 健康効果

## 研究アプローチ

プロバイオティクスやプレバイオティクス食品がヒトの健康に有益な効果をもたらすことを証明するためには、ヒトを対象とした質の高い（十分に管理され、無作為化および盲検化された）介入試験で得た証拠を示さなければならない。補助的な証拠は、*in vitro*実験や、必要であれば動物での*in vivo* 給餌試験から収集できる。また、ヒトや動物から採取した血液や組織サンプルを検査する*ex vivo*研究や、単離・培養された細胞を様々な実験条件下で検査する*in vitro*研究は更なる証拠を提供することができる。しかし、これらのヒト試験以外の研究は、様々な課題（例えば、作用機構について）に対する洞察をもたらすことはできるが、ヒトの健康に対する有益性を実証するのには適していない。

消化管の健康状態や免疫機能に関する一般に認められたバイオマーカーがないことは、これまで機能性食品の健康への影響に関する研究の進展や、規制当局からプロバイオティクスやプレバイオティクスのヘルスクレームの承認を得る上で、妨げとなっている一因である。バイオマーカーは健康状態の評価の代替指標である。例えば、血中コレステロール値は心臓血管系疾患の発症リスクを示すバイオマーカーとして認められている。便の回数、硬さ、かさ、消化管全体の通過時間などの消化管機能のバイオマーカーは、プロバイオティクスやプレバイオティクス

の有益性を示すために使用でき、現在EFSAに認められている。また、免疫系に関連して数多くのバイオマーカーが使用されているが、免疫細胞の機能やサイトカインレベルなどの個々の機能バイオマーカーが免疫系全体の健康において果たす役割についての知識は不足している。現在は、抑制性サイトカインと炎症誘発性サイトカインの比率および制御性細胞の発生が、食品成分の生理活性が免疫機能に与える影響の尺度として用いられている。検証済みのバイオマーカーが存在しないため、免疫効果を示す証拠としては、単一のバイオマーカーの変化よりも、感染症に対する感受性の減少、検証済みの症状の持続期間の短縮、生物活性食品成分による介入試験中のワクチンに対する抗体反応の改善などの臨床的な評価項目（エンドポイント）が依然として広く受け入れられている。

ヒトを対象とした全ての研究に共通するもう一つの課題は、食事や介入に対する反応に個体間変動があることである。これは、異なる被験者間で特定のエンドポイントに対して観察される反応のばらつきを指す。個体間変動は、宿主の遺伝、食事、微生物叢、年齢、栄養状態、その他の生活習慣などの様々な要素に依存する。このような違いを考慮して、研究者は十分な数の被験者を試験に参加させたり、これらの因子が介入群とプラセボ群に均等に分布されるように被験者を無作為に割り付けたりする。

食品成分の健康への影響を評価する場合、健康なヒトよりも病気のリスクが高いヒト、および病気と診断されたヒトで、その影響がより明確に現れる可能性がある。健常人への影響を観察するためには、多くの場合、かなり大規模な研究対象集団が必要となる。また、場

合によっては、症状が軽い健常者集団（例えば、時折便秘になる被験者）を対象に試験を行うことができる。

プレバイオティクスに関する研究を検討する際には、ISAPPおよび規制当局が、確証されたプレバイオティクスとして現在認めているのは、ごくわずかであることを念頭に置かなければならない。同様に、プロバイオティクスとして認められている微生物の数も限られている。一般的に、プレバイオティクスとプロバイオティクスの効果を得るには、一定の期間、定期的に摂取する必要がある。

## プレバイオティクスとプロバイオティクスのヒトの健康への影響

### 腸内微生物叢

歴史的な文献では、bifidobacteria と lactobacilli に属する菌の割合が高いことが「より健康的な」腸内微生物叢を示す一種のバイオマーカーとして報告されていることが多い。これは、本項および作用機構に関する項で後述するように、ビフィドジェニック効果が乳児の健康の改善に関連しているという証拠に部分的に基づいている。Bifidobacteriaは炭水化物を発酵させ、乳酸と酢酸を生成し、毒素産生能はない。さらに、これらが及ぼす生理的な健康効果はヒト試験で広く研究されている。しかし、この考え方は実際の状況を単純化しすぎている可能性がある。「健康な微生物叢」の構成や機能は定義されておらず、特定の既知の病原体を減らすことを除いて、腸内微生物群集の特定のメンバーの変化と健康との因果関係が明確でない場合がある。それでも、健康に重要な微生物を特定するために、bifidobacteriaやlactobacilliに属する菌に加えて

*Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*、および酪酸産生種などの菌の研究が続けられている。

確証されたプレバイオティクス、特にフルクタンとGOSが、腸内微生物叢のbifidobacteria（ときにはlactobacilli）を選択的に増加させることは、乳児を含むヒト試験、ならびに動物や*in vitro*の研究によって十分に裏付けられている。また、基質や腸内で生成される有機酸や短鎖脂肪酸の交差給餌（クロスフィーディング：ある酵素を有する細菌が基質を分解することにより産生される化合物を異種細菌が利用する）により、他の多くの微生物の増殖や代謝にも影響が及ぶと考えられている。それに併せて、プレバイオティクス投与に伴う健康への有益な効果も測定されている。しかし、プレバイオティクスの基準を満たすためには、（lactobacilliやbifidobacteria以外の菌も含む）常在微生物による選択的利用と、それに伴う健康に有益な作用の両方を同じ試験で実証しなければならない。この要件は極めて重要で、これまで認められたプレバイオティクスの数が限られていることの一因となっている可能性がある。

プロバイオティクスの場合、*Bifidobacterium*、*lactobacilli*および近縁属の菌株を適量摂取すると、糞便中のこれらの微生物の数が顕著に増加し、一方でstaphylococciなどの好ましくない細菌が減少することがよくある。通常、早産児の腸内微生物叢はbifidobacteriaが少ないとされているが、bifidobacteriaを補給すると、その数が増加するだけでなくclostridiaの数が減少するという十分な証拠がある。実際には、プレバイオティクスとプロバイオティクスが

微生物叢に与える効果には多少のばらつきがあり、それを概括するのは困難である。この背後にある要因については頁22の「消化管の微生物叢を探索する技術」の節で説明している。

プレバイオティクスとプロバイオティクスの摂取は、微生物の数を変えずに代謝能力に変化を及ぼすこともあるので、特定の微生物の数や割合の増加だけでなく、その機能的能力を考慮することも重要である。新しい技術を用いて得られたプロバイオティクスにおける最近のヒトデータは、随時に活発に発現している遺伝子を反映した物質の測定を可能にした。遺伝子発現と健康転帰の関連の解明は、今後の研究課題であることは間違いない。

### 母乳の効果を乳児用調整粉乳で再現する

母乳はタンパク質、脂質、およびオリゴ糖をはじめとする炭水化物などを幅広く含み、新生児に必要な全ての栄養素を提供するだけでなく、その成分組成は成長する乳児の要求に適応していく。母乳中のHMOはフコシル、ガラクトシル、およびシアリル構造を持ち、ビフィドジェニック効果に大きく関与することが明らかになっており、天然のプレバイオティクスと見なすことができる。実際、母乳育児は特定の微生物の餌となる必要な成分を供給することによって、ヒト微生物叢の主要メンバーの強化を保証し、微生物叢の成熟に貢献する。いくつかのHMOはbifidobacteria, 特に *Bifidobacterium longum ssp. Infantis* と *Bifidobacterium breve* の増加を刺激する効果があることを示している。母乳および特定のHMOや特定の *Bifidobacterium* の菌種を添加した乳児用調製粉乳がアトピー性疾患のリスクの低下、腸バリアの発達や脳と認知能力、また免疫系の成熟と関連していることは様々なヒト試験より明らかになっ

ている。

母乳の強いビフィドジェニック効果は、歴史的に乳児の良好な健康状態と関連づけられてきた。そのため、過去10年間でビフィドジェニック効果のあるプレバイオティクスを乳児用調整乳に添加することが次第に多くなった。多くの介入試験がGOS、(長鎖)イヌリンやFOSを単独または組み合わせて添加した乳児用調整乳は、それを摂取した乳児の腸で母乳栄養児に特有なbifidobacteriaの増殖を用量依存的に促すのに役立つことを示している。また、これらのオリゴ糖を配合した乳児用調整乳を与えられた乳児は、母乳栄養児と同様の腸内微生物叢、便のpHおよび短鎖脂肪酸のパターンを有する。さらに、オリゴ糖を配合した乳児用調整乳を与えられた乳児の便の硬さと排便回数も、標準の乳児用調整乳を与えられた乳児よりも母乳栄養児のそれに近い(すなわち、柔らかく、回数が多)。加えて、幼児を対象とした研究は、これらいくつかのプレバイオティクス・ミックスとアトピーのリスクの低下や感染症に対する抵抗力の向上との関連を明らかにした。

乳児用調整乳における特定の量のGOS、イヌリン、およびFOSプレバイオティクスの使用は広く普及しており、その安全性も認められている。個々のHMOを合成する技術の向上と乳児での使用における安全性および生理的健康効果の臨床的証拠に基づいて、HMOは乳児用調整乳にの新たなプレバイオティクス成分として今後ますます利用されることが予想される。

### 排便回数、便の硬さ、および嵩(かさ)

プレバイオティクスとプロバイオティクスが腸の働きに影響を与えるという有力な証拠がある。プレバイオ

ティクスの効果は、主に大腸での発酵によるものと考えられており、その結果、細菌量が増加し、腸壁の細胞の燃料または免疫応答の調節因子として使用される短鎖脂肪酸が生成される。細菌量と短鎖脂肪酸の増加は塩分と水分の吸収を促進し、浸透圧により大腸内容中含水率を上昇させると考えられている。このように糞便の重量と水分が増すことで、便が柔らかくなり、排便の頻度が高くなる。また、短鎖脂肪酸、特に大腸上皮細胞の重要なエネルギー源である酪酸が、蠕動運動と腸管粘膜の機能に良い効果をもたらす、便の通過時間を短縮するという証拠もある。便の量と通過時間の間には逆相関があるため、プレバイオティクスも通過時間を短縮すると考えられる。

プレバイオティクスが腹部膨満、腹痛、放屁などの腸の不快感を軽減することがいくつかの研究で報告されている。また、一部のプレバイオティクスが小腸や胃の炎症時に、炎症性の受容体やシグナルをブロックし、機能を改善することも示されている。チコリ由来のイヌリンは、欧州で腸の働きをサポートすることに関するヘルスクレームの承認を受けている。食物繊維と同様に、ある種のプレバイオティクスを急激に大量摂取すると鼓腸などの症状を引き起こすことがあるが、そのような副作用は、一般に摂取量を減らしたり、慣れが生じると治まる。

特定のプロバイオティクス菌株の研究は、腸機能に及ぼす影響を通過時間と排便頻度の正常化という面で実証している（これに自己申告による軽度の消化器系不快症状の軽減が伴うこともある）。クレゾールやインドールなどのタンパク質発酵産物の減少を観察した研究が

示すように、通過時間と排便頻度の改善は腐敗活性を減少させる可能性がある。

このような便の調整効果は便秘のリスクを低減するため、腸の健康に有益であると考えられている。食物繊維の摂取量は、ほぼ世界的に先進国で推奨されている量より少ないため、排便機能の改善は一般の人々にとって重要であると考えられる。さらに、消化器系の問題に悩む人は非常に多く、いくつかの調査では女性の80%以上を占めている。

### プロバイオティクスによる乳糖の消化の改善

「細菌の発酵作用と代謝」（頁18）で述べたように、多くの微生物は、牛乳や数々の乳製品に含まれる糖分である乳糖を発酵させる。母乳の総エネルギーの30～40%を供給する乳糖は、幼児にとって重要なエネルギー源だが、乳糖を消化できない成人の割合が高い民族が世界中に多く存在する。コーカソイドと東・西アフリカの特定の集団を除くほとんどの人間では、成人期にラクターゼ（乳糖を分解するための酵素）の発現は下方制御される。乳糖不耐症は、未消化の乳糖が大腸で発酵することにより腹痛、鼓腸、腹鳴や瀉下（しゃか）が起こる状態である。ヨーグルトの生菌や一部のプロバイオティクスが小腸で乳糖を分解することにより、ヒトの腸の内因性のラクターゼの欠乏を補うことができるという証拠が得られている。乳糖の消化が改善されたことを示す典型的な指標は、呼気水素排泄量の減少である（通常、未消化の炭水化物が大腸に到達して発酵すると呼気水素は上昇する）。消化率の改善により、一部の患者の乳糖不耐に関連する症状は軽減する。

## 過敏性腸症候群

過敏性腸症候群（IBS）は腹痛、腹部膨満、便秘や下痢などの排便習慣の異常など、さまざまな症状を特徴とする苦悩を伴う病態である。同じような症状が一般に人々にも時々見られるため、IBSの診断の一貫性を向上する目的で「ローマ基準」と呼ばれる特定の診断基準セットが作成された。先進国では、成人人口の5~20%がIBSに罹患しているといわれており、その割合は女性や高齢者で高い。近年、IBSの潜在的な原因としての炎症過程の役割に関心が集まっている。一部の患者では、過去の消化管の感染症がIBSの発症に関与していると考えられている（感染後IBS）。さらに、いくつかの研究では、IBS患者の腸にはbifidobacteriaの数が健常人よりも少ないことが観察されている。

IBSに対する有効な治療法がなく、IBS患者の微生物叢に異常が確認されたことから、プロバイオティクスとプレバイオティクスが患者の病状管理の助けになるかが研究されてきた。いくつかのプロバイオティクス製品が総合症状スコア（個々の症状のスコアの合計）と腹痛を軽減することは示されているが、下痢、便秘、腹部膨満感に変化は見られなかった。また、他の研究において、いくつかの菌株は効果がなかったか、症状の悪化をもたらした。IBSの症状に対するプレバイオティクスの効果を調査した研究はほとんどないが、低用量の摂取は症状を改善し、高用量は自覚症状の悪化につながることを示した研究がいくつかある。以上から、プレバイオティクスとプロバイオティクスがIBS患者に一貫した効果をもたらすかどうかを判断するには、更なる研究が必要である。

## ミネラルの吸収

動物およびヒトの研究により、いくつかのプレバイオティクスがミネラルの吸収の向上に貢献することが実証されている。プレバイオティクスの投与がラットの成長、カルシウム吸収や骨格量の増加を示す豊富なデータがあり、他の研究ではマグネシウムと鉄の吸収を促進することも報告されている。さらに、齧歯動物よりもヒトへの外挿性が高いモデルと考えられるブタでの研究からも、ミネラル吸収の改善に関する証拠が得られている。特定のプレバイオティクスに関する多数のヒト介入試験では、カルシウム吸収が増加することが一貫して示されている。ある長期的なヒト試験は、青年期の被験者を対象にオリゴフルクトースと長鎖イヌリンの組み合わせ（50:50）による骨の健康への影響を評価した。1年後、プレバイオティクス群の被験者では、特定の骨部位において骨ミネラル密度とミネラル含有量が有意に高かった。この効果が全てのプレバイオティクスに共通するのか、それとも研究された組み合わせに固有なのか知るためには、更なる臨床試験が必要である。これらの作用について、短鎖脂肪酸の効果を含むいくつかの基本的な機構の関与が示唆されている。短鎖脂肪酸は管腔のpHを低下することによって、カルシウムの溶解度を高め、吸収を促進する。その他の機構としては、吸収領域の拡大や腸管上皮のタイトジャンクションとの相互作用などが提案されている。

### 代謝の健康、体重管理、および食物摂取

肥満のリスクは、食生活や生活習慣だけでなく、腸内微生物叢の構成も関与している可能性がある。そのため、プレバイオティクスやプロバイオティクスと代謝健康および肥満との関連が調査されているのは当然のことである。2型糖尿病の最も重要な発症危険因子は高い体格指数であるため、糖尿病は肥満率と密接な関連がある。特定のプレバイオティクス（主にフルクタン）を用いた数多くの齧歯動物試験では、その投与は必ずしも体重の減少につながらないが、食物摂取量と体脂肪量を減少したという一貫した効果が示されている。この効果は、いくつかの研究において、遠位大腸の短鎖脂肪酸が褐色脂肪組織のエネルギー消費の活性化に与える影響に関連付けている。しかし、プレバイオティクスを毎日摂取することで食欲を抑え、体重や脂肪量を維持または減少させる効果が期待できるにもかかわらず、増え続けるヒト試験（主にフルクタンを使用）から集められた全体的な証拠は一貫していない。この作用に関連する機構の中には腸内微生物叢の調節が含まれており、これは循環リポ多糖を減少させ、局所および全身の炎症過程の減少に貢献する可能性がある。また、短鎖脂肪酸の増加や胆汁酸組成の変化は、腸管バリアを強化している腸内分泌細胞による満腹ホルモンの産生を誘導すると考えられる。特に、いくつかのプレバイオティクスの発酵により生成される酢酸は、ヒト試験において、インスリン感受性とグルコース恒常性（ホメオスタシス）の改善に強く関与していることが示唆されている。これらの試験の中の一部が被験者の腸内微生物叢の構成を調べ、そこに変動があることを確認した。

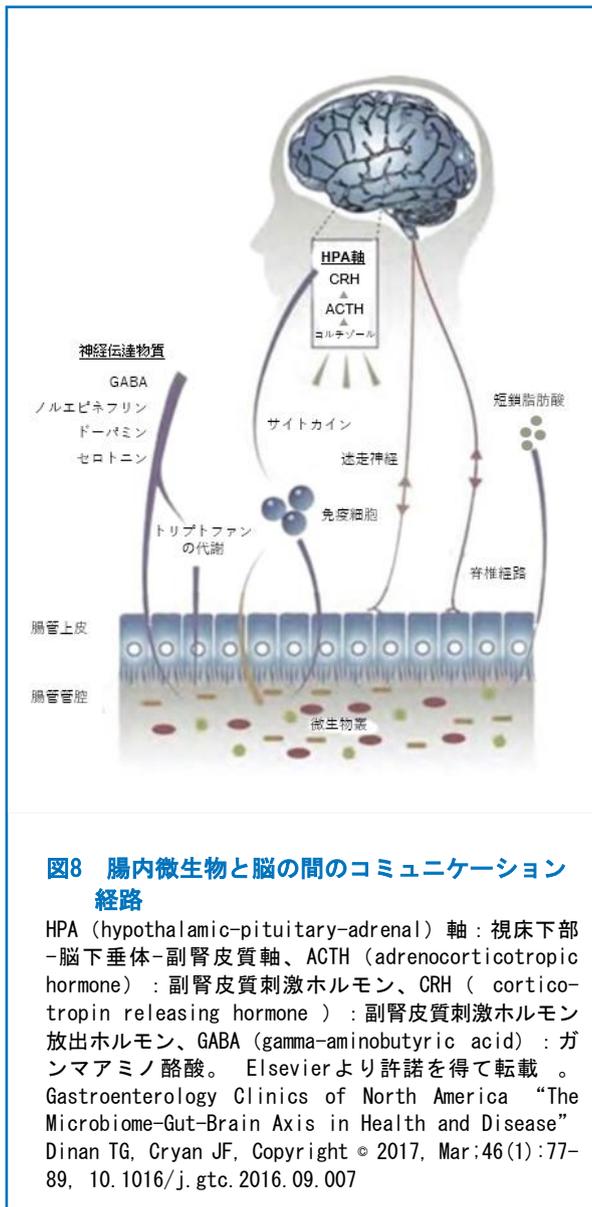
いくつかのプロバイオティクスが体重管理に有益な効果を及ぼす可能性がある。それらの摂取は体重の減少にはつながらないが、体重維持には貢献すると考えられる。プレバイオティクスと同様に、この効果は満腹ホルモンや空腹ホルモンへの影響により媒介されると推定される。

### 腸脳軸を介した精神健康（メンタルヘルス）

腸内微生物叢が腸脳軸を介して行動に影響を与えることを示す実質的な証拠が現れつつある（図8）。腸管神経系は脳に次いで大きな神経網である。特に動物モデルでは、インドールや短鎖脂肪酸などの特定の細菌代謝物と腸内微生物叢を操作することで、重要な神経伝達物質の発現を高め、ストレスや不安感に影響を与えたり認知機能を助けたりすることができるという有力な証拠がある。最近の研究では、細菌代謝物が脳の炎症を減弱することが観察されており、それがメンタルヘルスを改善した。プロバイオティクスとプレバイオティクスが、実験環境下において、被験者のストレスや不安に対する反応に良い影響を与える可能性があることを示唆する証拠もある。しかし、これらの初期段階の結果を確認するためには、より多くの研究が必要である。

### 胃腸感染症

小腸はrotavirus、*Salmonella*属菌、およびいくつかのタイプの*Escherichia coli*によって引き起こされる多くの消化器感染症の主な標的臓器である。早くも1916年には、正常な腸内微生物叢を構成する菌種を



*Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhimuriumの無症状病原体保有者（保菌者）に与えた場合、それは保菌者の腸管から排除されることが報告されていた。プロバイオティクスは長い間、いわゆる競合的排除による病原性細菌に対抗する能力と関連付けられてきた。この排除プロセスとは、場所と栄養成分を巡る競争、短鎖脂肪酸、バクテリオシンや過酸化水素の生産を示す。最近の対照試験は、いくつかの潜在的に有用な菌株において病原菌を減少させる能力について検証している。

下痢の症状の治療の第一線は経口補水療法であり、特に乳児では、これに代わる他の食事療法を行ってはいけない。しかし、適切な場合には、医師の監督のもとで一部のプロバイオティクスが補助的に使用できる。特定のプロバイオティクスは、下痢が（細菌ではなく）ウイルス感染によるもので、感染初期に十分な量を投与した場合に、症状の改善に最も効果的であると考えられる。また、感染症への感受性に関しては、主に発展途上国の乳児、および施設に入居や病院に入院中の高齢者において、感染リスクの減少を認めたいいくつかの研究がある。有効性は明らかに菌株に関連しているため、有効な株とそうでないものがある。

抗生物質の中には常在細菌を著しく破壊し、AADなどの副作用を引き起こすものがある。いくつかの抗生物質の投与時のAAD推定発生率は25%と高く、患者が抗生物質治療を完了できない状況を引き起こすことがある。

特定のプロバイオティクスがAADのリスクを減らすことができるという証拠があり、実際いくつかのメタ解析は、その効果は小児では一貫していないが、成人や高齢者ではAADのリスクが半減することさえあるという結論に至っている。この効果は、限られた数の特定のプロバイオティクス菌株に関連して観察されている。プレバイオティクスに関しては、抗生物質治療後にFOSを摂取するという試験において、AADの再発が対照群では30%以上の患者に認められたのに対し、プレバイオティクス群では10%以下だったことが示されている。この結果が*C. difficile*検査で陽性と判定された被験者の減少と関連していなかったことから、プレバイオティクスの効果は微生物叢の安定化であり、それが均衡状態（ユービオシス）の回復をサポートしたことを示唆していると考えられる。

*C. difficile*感染症は、病院や長期介護施設などの入院患者・入居者といった集団における下痢の頻繁な原因である。これは多くの場合、抗生物質の使用に起因するが、年齢（65歳以上）、病気、投薬、消化管手術による免疫機能の低下など他のリスク因子にも関連することがある。これまでに行われた研究で、成人に対するプロバイオティクス投与が*C. difficile*感染症のリスクを低減することや、感染者では症状の重症度の軽減または発症期間を短縮することができることが確認されている。

*Helicobacter pylori*という細菌による感染は、若年層ではごく一部の者にしか認められないが、60歳以上の年齢層での感染率は50%となっている。この菌は胃上皮に連なる粘膜層に定着し、急性胃炎（痛み、

腹部膨満、吐き気、嘔吐）を引き起こすことがあり、さらに慢性胃炎や消化管潰瘍につながることもある。この感染症の治療には強力な抗生物質の長期投与が行われる。その中で、プロバイオティクスは*H. pylori*の根絶を促進することはないが、治療の副作用を軽減し、それにより治療コンプライアンスを改善することを示す研究がいくつかある。さらに、プロバイオティクスは*H. pylori*除菌治療中に起こる微生物叢の乱れの緩和に貢献すると考えられる。

早産児の微生物叢の多様性は低く、健康な満期産児の微生物叢とは構成が異なる。早産の新生児の腸では特に潜在的に有用なbifidobacteriaの定着は十分に確認されていない。また、このような早産児の微生物叢は病院環境由来の細菌による感染の危険にさらされ、その治療として一般的に抗生物質が投与されるため、壊死性腸炎（NEC）のリスクが高まる。様々なプロバイオティクス菌株や菌株の組み合わせがNECのリスクを低減することが多くの試験で示されていることから、いくつかの病院では臨床診療でプロバイオティクスの使用を実施している。欧州小児消化器肝臓栄養学会（ESPGHAN）および米国消化器病学会（AGA）は、NECの発症率を下げる目的で特定のプロバイオティクスの使用を条件付きで推奨しているが、プロバイオティクス菌株と用量を最適化するために、より多くの研究が必要である。さらに、このような脆弱な対象集団に生きた微生物を投与するにあたり、安全性と品質の確認は最重要課題である。

## 免疫機能、炎症および感染に対する反応への影響

前述したように、無菌動物は免疫系と消化管上皮の発

達が未熟であるため、通常飼育動物と比較して感染に対する抵抗力が低い。このため、常在微生物は免疫系の成熟と腸のバリア機能に不可欠であると認められている。さらに、微生物叢によって生成される短鎖脂肪酸とインドールが、免疫、炎症、および感染症への反応に良い影響を与えるという証拠も増えている。プロバイオティクスとプレバイオティクスが免疫応答に影響を与え、感染症のリスクを低減させる可能性は、いくつかのヒト試験の研究対象になっている。その結果は、機構研究から得られた特定の免疫指標の変化を示す証拠と合わせて、プロバイオティクスとプレバイオティクスが免疫系に与える効果は、測定可能な健康上の有益性に変換できるという考え方を裏付けている。

ワクチン接種の効果に対するプレバイオティクスまたはプロバイオティクスの影響は、これらが免疫をサポートするのかを検証するのに役立つモデルである。文書化された証拠は、食品のヘルスクレーム表示を立証するものとしてEFSAに受け入れられる可能性がある。また、特に高齢化社会が進んでいる現在では、ワクチンに対する免疫反応が不十分であることが問題になっているため、ワクチンへの免疫反応が改善されること自体が利点になると考えられる。特定のプレバイオティクスが、B型肝炎、インフルエンザ、はしかなどの様々なワクチン接種に対する抗体価を向上させることができると多くのヒト試験や動物実験が示している。長鎖イヌリンの経口投与が、B型肝炎ワクチンの有効性を高めることが若年者において明らかにされた。B型肝炎ワクチンの接種は他のワクチンと比較して効果が低く、適切な免疫応答を構築するためには複数回の接種が必要である。そのため、B型肝炎ワクチンは、より少人数の被験者と短い期間で試験を実施できるので、プ

レバイオティクスの免疫強化効果を実証するための優れた研究モデルとされている。

ある種のプロバイオティクス菌株がワクチンに対する免疫反応を増加すると同時に、その後の感染リスクを低減することが、動物実験によって説得力のある形で証明されている。ヒト試験ははるかに少ないが、よく管理された試験の数は増えている。いくつかの研究が、特定のプロバイオティクスによってインフルエンザ、破傷風、コレラ、小児疾患の予防ワクチンに対する免疫反応が増強されたことを報告しており、これはワクチンに反応した被験者数、血清免疫グロブリン値の上昇、またはリンパ球反応の増強をもって測定されている。この効果は、プロバイオティクスの有効性という点では菌株特異的であり、インフルエンザの場合は病原体の亜型にも特異的であった。また、シンバイオティクスの投与を動物実験で調べたところ、ワクチンに対する抗体反応の改善だけでなく、*Salmonella*菌の経口感染症状を軽減する効果が期待できることが示された。

プロバイオティクスが上気道感染症（URTI）に対する感受性やその期間および症状に影響を与える可能性について、様々な年齢層の被験者を対象にした多くの研究で検討されている。これらの研究は様々な菌株を用いて行われ、その大半は症状への有効性、そしてあるものは発症率の低下や罹病期間の短縮を報告している。この証拠には説得力はあるが、プロバイオティクスの摂取はURTIが流行る季節が始まる前から開始し、その季節を通して続ける必要がある。興味深いことに、プロバイオティクスの摂取は生活の質の向上に加え、URTIに関連する医療費の削減にもつながることが研究で明らかになっている。

同様に、フルクタンやHMOなどの特定のプレバイオティクスを添加した乳児用調製乳および子供や高齢者向けのプレバイオティクス栄養補助食品の効果に関する証拠も増えている。これらは、対照群に比べて介入群ではURTIの発症とそれに伴う発熱に対する感受性の低下や副鼻腔炎の減少を示している。このような改善効果は、短鎖脂肪酸の生成と腸管上皮細胞への影響に関連している可能性がある。

この他に、泌尿生殖器医学におけるプロバイオティクスの利用も注目されている。特定のプロバイオティクス菌株が、抗生物質治療中の細菌性陰症 (vaginosis) からの回復を改善できることが示されている。この効果の機構としては、抗菌拮抗作用、lactobacilliが優勢なバランスが取れた陰微生物叢の回復、または免疫応答の強化などが考えられる。

## アレルギー状態

アレルギーは、簡単な言葉でいえば、無害な外来抗原（主にタンパク質やペプチド）に対する不適切もしくは過度の反応と定義できる。医学用語では、特異的抗体 (IgE) と細胞に基づく機構により媒介される過敏反応として説明される。一般的なアレルギーは特定の食物タンパク質（牛乳、卵、ピーナッツ、木の実、大豆、小麦/穀物、魚、甲殻類、海老など）や、花粉、ダニ（ハウスダストマイト）、ペットの毛などの環境アレルゲンに対する反応を含む。食物アレルギーは、大人よりも乳幼児や子供に多く発症する。アレルギー反応の中で最も深刻なアナフィラキシー（喉や気道が腫れて呼吸が制限され、命にかかわることもある）の発症は、生涯を通じて継続する懸念ではあるものの

稀である。それほど重くないアレルギー症状は、より一般的であり（食物アレルギーでは約2%、呼吸器アレルギーでは最大30%に見られる）、アレルギー患者の生活の質を大幅に低下させる可能性がある。

現代社会ではアレルギーの有病率が高まっている。生後間もない乳児が獲得する微生物叢の性質が、免疫系の成熟に重要な影響を及ぼすことを示す証拠が増えている。研究によって得られたいくつかの証拠は、アトピーを持たない子供に比べてアトピーの子供の腸内微生物叢には、属および種のレベルでclostridiaが多く、*Bifidobacterium* が少ないという、ある程度の構成の破綻（ディスバイオシス）の傾向があることを示している。加えて、母乳栄養児はアレルギー状態になりにくいというデータもある。これらの結果を踏まえて、プレバイオティクスがアトピーを発症するリスクを低減する、またはアトピー性湿疹やアレルギー性鼻炎に関連する症状を軽減する可能性があると考えられる。ある介入試験の追跡調査では、プレバイオティクスを添加した乳児用調整乳がアトピーへの感受性を低下させるだけでなく、その効果が2歳まで持続するという有望な証拠を提供した。さらに、アレルギーのリスクが高い乳児にプレバイオティクスを添加した乳児用調整乳を6か月与えた試験では、IgEと一部のIgG画分の値の低下が確認された。

アレルギー症状の発症に対するプロバイオティクスの効果をアトピー性疾患の発症リスクが高い乳児で調べた研究がいくつかある。これらは、母親は出産前からプロバイオティクスの摂取を開始しなければ

ならないことと、乳児は生後6か月から2年の間プロバイオティクスを摂取し続ける必要があることを明らかにした。試験結果は、2歳以降の湿疹発症リスクの低下を示しており、一般に菌株特異的な効果であることを指している。過去および現在進行中の研究はアレルギー症状の管理または軽減も対象としている。アトピー性湿疹の症状の治療におけるプロバイオティクスの使用に関しては、説得力のある健康上の有益性は明らかにされていない。しかし、アレルギー性鼻炎の症状はプロバイオティクスの摂取によって改善されるようである。この二つのアレルギー疾患間の転帰の違いは、おそらくアレルギー疾患の範囲（スペクトラム）の複雑性と様々な臨床試験デザインが使用されたことを反映していると考えられる。プレバイオティクスに関しては、プレバイオティクス・ミックス（GOS、イヌリン、ペクチン由来の酸性オリゴ糖）を添加した乳児用調製乳を摂取した乳児では、微生物菌叢のビフィドジェニック的なシフトとアトピー性湿疹の発症リスクの低下が認められ、後者は5年間持続するようである。さらに、プレバイオティクスのミックス（チコリ由来のFOSと長鎖イヌリン）とプロバイオティクスを組み合わせたシンバイオティクスが、新生児の牛乳アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎を改善することが確認されている。

### 炎症性腸疾患

炎症性腸疾患（IBD）は正確な原因が解明されていない深刻な疾患の総称である。この疾患は主に、小腸と大腸の両方に炎症を来しうるクローン病（CD）と、病変が大腸に局限する潰瘍性大腸炎（UC）を含む。IBDは腸の上皮細胞の層とそれを覆う粘液により構成される正常なバリア機能の崩壊に関係しており、炎症がバリアの破壊を

引き起こすのか、バリアの破壊が炎症を発生させるのかは明らかではない。無菌動物が実験的IBDを発症しにくいことが通常飼育動物と無菌動物の比較研究により知られている。これより、常在細菌の存在がIBDを引き起こす、または悪化させる可能性があると考えられる。したがって、CDおよびUCは遺伝的に感受性の高い個人において、腸管微生物叢に対する不適切な粘膜免疫応答に起因していることが考えられる。また、IBD患者で異なる常在細菌群間のバランスが変化している可能性があることを示す臨床研究から得られた証拠もある。

数多くの動物実験はプロバイオティクスとプレバイオティクスがIBDのリスクと病態管理に有益な影響を与えることを示しているが、患者におけるその効果は、IBDの種類によって異なる。これらがCDの寛解維持には効果がないことを示す臨床的証拠がある一方で、いくつかのプロバイオティクスがUCの寛解期の維持に有効であることを示す有望なデータもある。また、UCの外科的治療として行う手術後に発症しうる回腸囊炎という炎症性疾患では、複数のプロバイオティクス菌株を含む特定の配合剤が寛解状態の維持を助ける効果があると見られている。プレバイオティクスとシンバイオティクスが（主に炎症マーカーを減少することを介して）IBDの病態管理をサポートする可能性は、フルクタンに関するいくつかの小規模な研究で確認されている。しかし、現時点では、プレバイオティクスまたはプロバイオティクスのIBDへの効果についての最終的な結論を出すことはできない。この状況で重要な点は、これまでに実施されたどの試験においても、IBD患者に投与されたテスト用量における安全性に関する懸念は提起されていないということである。

## 大腸がん

疫学調査により大腸がんは食物繊維の少ない食事の関連が認められている。そのため、当然ながらプレバイオティクスによる大腸がんリスクを低減する可能性についても、主に *in vitro* 技術や動物モデルを用いて検討されている。DNA損傷、異常陰窩巣、大腸腫瘍などをエンドポイントとした動物実験の結果は、プレバイオティクスが大腸がんのリスクを低減することを示唆している。これは十分な *in vitro* の証拠によって裏付けられている。さらに、ヒト試験においていくつかのプロバイオティクスが、発がん性物質を活性化する微生物酵素の発現および糞便中の発がん性物質濃度を低下させることが報告されている。

シンバイオティクスの効果に関する数少ない動物実験では、単独のプレバイオティクスやプロバイオティクスよりも効果的であることが判明している。ヒトを対象としたあるシンバイオティクスの研究では、大腸生検でDNA損傷とがん細胞増殖の減少が確認された。大腸がんリスクに対するプレバイオティクス効果の潜在的な機構は動物実験で確認されており、発酵産物を修飾する腸内細菌酵素活性の変化や、アポトーシス（プログラム化された細胞死。この場合、前がん細胞の死）の増加などが含まれる。プレバイオティクスも含む食物繊維の発酵から生じる短鎖脂肪酸は、免疫系を調整することも知られており、がんの発生に何らかの抑制的な役割を果たす可能性がある。プロバイオティクスやプレバイオティクスがヒトの大腸がんのリスクを低減させるという証拠は不足しており、これを集めるためには堅牢な多施設共同前向き臨床試験が必要である。

# プロバイオティクスと プレバイオティクス： 作用機構

## 総合的な作用機構

プロバイオティクス、プレバイオティクス、シンバイオティクスは、それぞれが主に直接的または間接的な作用によって、宿主の生理機能または腸の微生物叢とその環境に作用すると考えられている。プロバイオティクスの場合、（製品によって異なるが）一日あたり約 $10^8 \sim 10^{12}$ 個の生きた微生物が摂取される。この大量の微生物は、微生物密度が低い上部消化管でより大きな効果を見せる可能性があるが、その影響は大腸にまで及ぶと考えられている。プレバイオティクス製品は、特定の内在性の微生物叢とその代謝産物の増加を促進する。加えて、シンバイオティクスという形で投与された場合、プレバイオティクスは特定のプロバイオティクスの成長を促進することがある。このように、プロバイオティクスとプレバイオティクスは、宿主の腸内に生息する微生物への影響を介して媒介される多くの共通の作用機構を有している。プレバイオティクスやプロバイオティクス個々の健康効果の背後にある機構（図9Aおよび9B）は、健康への影響に関する上記の項で説明または示唆している。

プロバイオティクスとプレバイオティクスは、常在微生物を刺激することで、二つの主な作用機構あるいはその組み合わせによって宿主に作用・相互作用する。

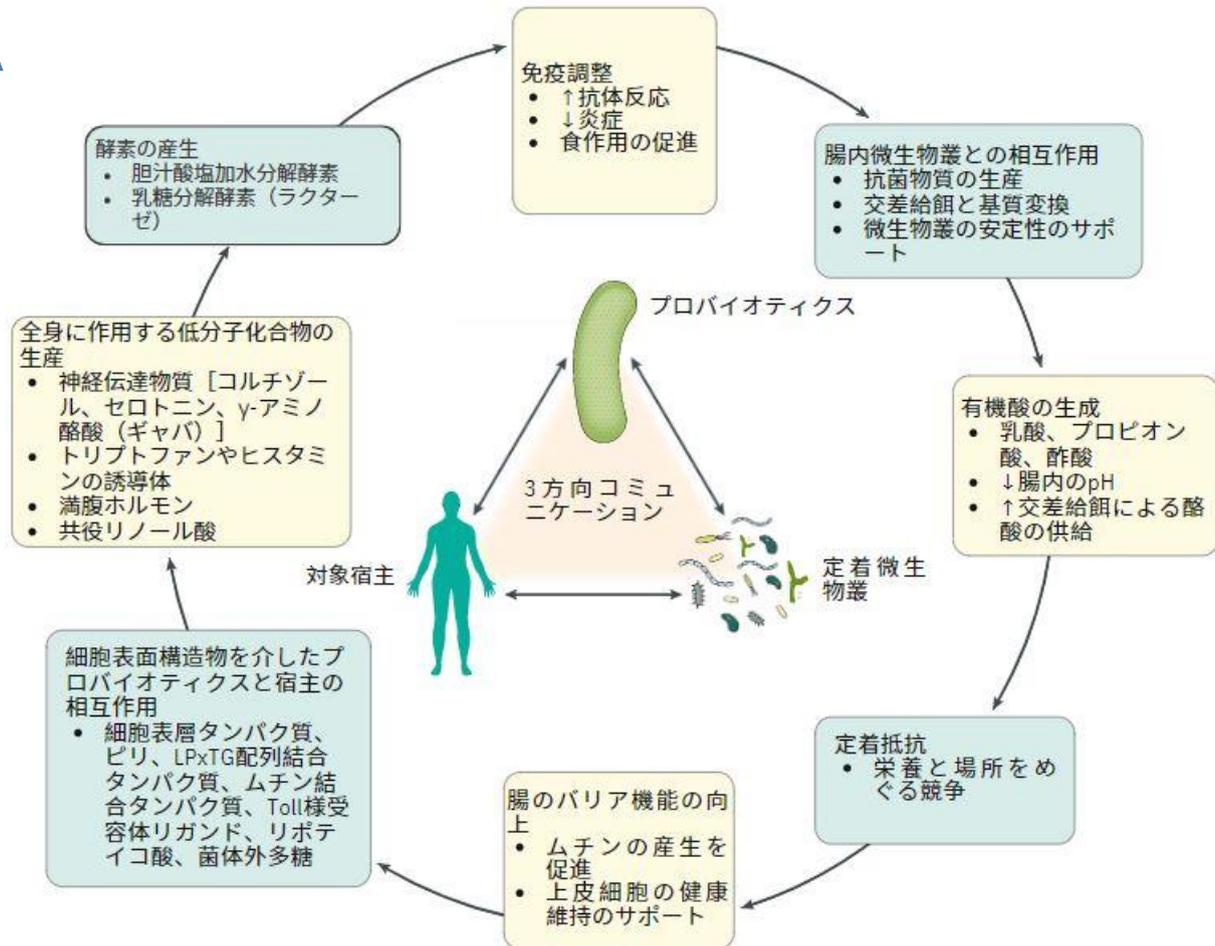
- 微生物またはその代謝物や酵素が、宿主の消化管および微生物叢に与える影響（図10A）
- 宿主とのクロストーク（種々の情報伝達系の間の相互作用）（図10B）
  - 宿主の細胞や免疫系との相互作用
  - 微生物代謝産物が宿主の代謝恒常性に与える影響
  - 代謝産物が骨の健康に与える影響
  - 脳の機能と健康の調節

## 消化管とその微生物叢

Bifidobacteriaとlactobacilliを含む大腸のほとんどの微生物は、上部消化管での消化を逃れた難消化性炭水化物を優先的に発酵させ、大腸で短鎖脂肪酸を生成し、pHを低下させる。Bifidobacteriaは、他の細菌では欠損しているまたは活性が低い、 $\beta$ -フルクトフラノシダーゼ酵素を介してフルクタンを発酵させる。Bifidobacteriaがヒトの腸内でフルクタンと遭遇したとき、この酵素を持つことが競走上の優位性を与える。さらにBifidobacterium属のいくつかの種は、HMOの発酵に必要なフコシダーゼとシアリダーゼという酵素を発現するため、それを代謝することができる。同様に、lactobacilliやstreptococciは $\beta$ -ガラクトシダーゼを発現するので、GOSやアカシアガム（アラビアガム）を発酵する際に競争優位に立つことができる。Bifidobacteriaによるフルクタンの代謝は、主に酸性化合物である酢酸と乳酸を産生する。これらの発酵産物が他の菌種に交差給餌され、さらに酪酸およびプロピオン酸が生じる。この短鎖脂肪酸は、他の食餌性炭水化物の発酵からも直接生成される。大腸内の低いpHは、酸性環境を好む常在微生物の増加と生存をサポートし、一般に、一部の病原菌の付着、成長、腸管外への移行（トランスロケーション）または消化管への定着を阻害する。

図9 プロバイオティクスとプレバイオティクスの作用機構

A



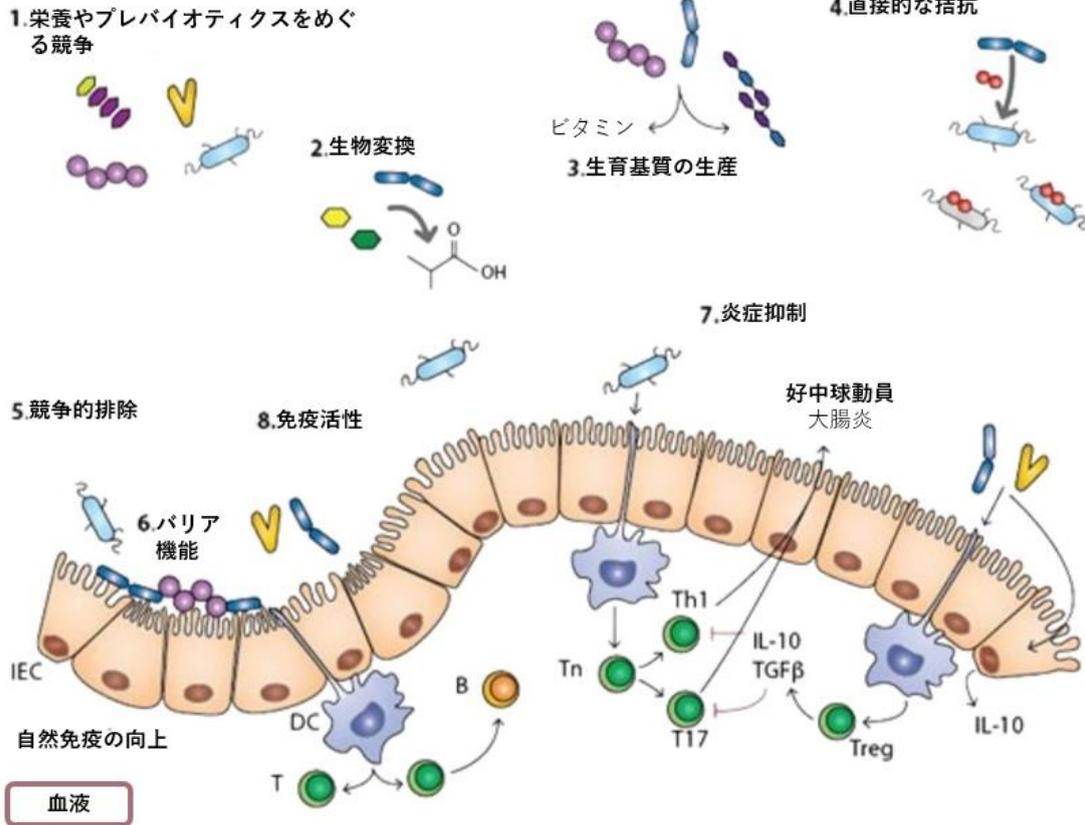
### プロバイオティクス

プロバイオティクスが宿主にもたらす健康効果は、様々な機構によって推進されていると考えられている。常在微生物叢との相互作用（常在微生物間の交差給餌）から生じる代謝産物を介する間接的な効果もあれば、宿主の免疫細胞との相互作用など直接的に影響を及ぼす場合もある。総じて、プロバイオティクスがもたらす臨床効果は、いくつかの機構が複合的に作用した結果であると考えられる。（GABA、 $\gamma$ -アミノ酪酸）



図10 プロバイオティクスとプレバイオティクスの作用機構

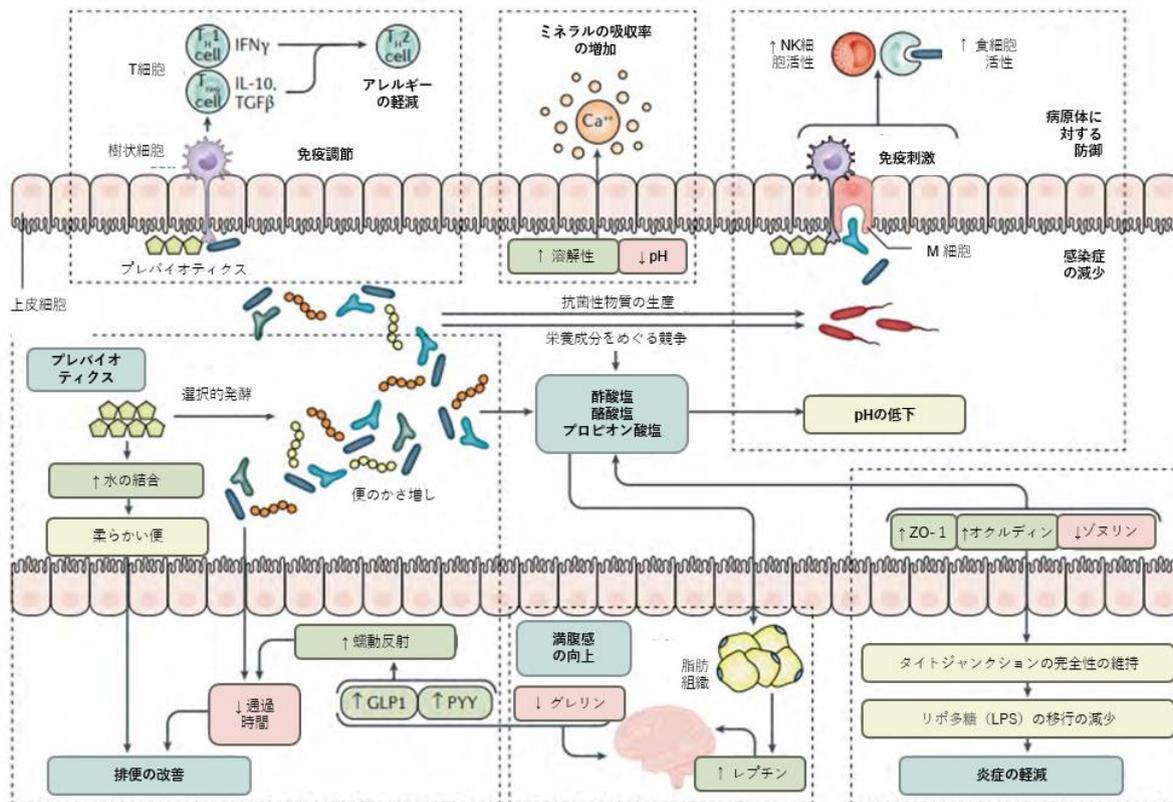
A



プロバイオティクスが微生物叢に与える有効性の潜在的あるいは既知の機構の模式図

Hindawi Publishing Corporationより許可を得て変更を加えている。 Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. "The Human Microbiome and Infectious Diseases: Beyond Koch", Paul W. O'Toole and Jakki C., Copyright © 2008, doi.org/10.1155/2008/175285, Epub 2008 Dec 03

B



### プレバイオティクスの作用機構

腸内に届くプレバイオティクスが選択的に利用されることが前提である。このステップは、特定の属や種の細菌の増殖または機能性を向上させる。これらのどちらかの結果として健康上の有益な効果がもたらされる。微生物の増殖により、便のかさの増加と便通の改善が起こる。免疫調節は、細菌のバイオマスおよび細胞壁成分の増加によって影響を受ける可能性がある。代謝産物には有機酸が含まれ、これらは腸内のpHを下げ、同時に微生物病原体やミネラル吸収に作用を及ぼす。代謝産物はまた、腸上皮の完全性やホルモンの調節にも影響を与える可能性がある。プレバイオティクスの摂取に反応する細菌は、抗菌物質（ペプチドなど）の産生や競争的な相互作用を通じて微生物叢の構成に影響を与え、その結果、感染症やリポ多糖（LPS）を持つ細菌を減らすことができると考えられる。GLP1：グルカゴン様ペプチド-1、M cell：マイクロフォールド細胞、NK cell：ナチュラルキラー細胞、PYY：ペプチドYY、TGFβ：トランスフォーミング増殖因子β、TH1：タイプ1ヘルパー細胞、TH2：タイプ2ヘルパー細胞、Treg：制御性T細胞、ZO-1：ゾヌラオクルーデンス-1

腸管バリアは、有害物質の侵入を防ぐ上で重要な役割を果たす。腸管バリア機能不全は、腸管壁侵漏またはリーキーガットという名でも知られる病態で、腸内の病原体により引き起こされる感染症やIBD、IBS、肥満、腹腔疾患、非腹腔グルテン感受性、食物アレルギー、さらには1型糖尿病のような自己免疫疾患などの様々な疾患および障害に関連している。*In vitro*の研究は、プロバイオティクスとプレバイオティクスが、上皮細胞の間の小分子やイオンの通過を調整するタイトジャンクション構成タンパク質（例えば、オクルディンやクローディン）の産生に影響を与えることにより、タイトジャンクションの抵抗を強化し、腸上皮のバリア機能を増強する可能性があることを示唆している。また、タイトジャンクション構成タンパク質をコードする遺伝子の発現が増加することは、被験者がプロバイオティクス *L. plantarum* WCFS1 を摂取したヒト試験で確認されている。プレバイオティクスを使用したいくつかの *in vivo* 試験は、腸管バリア機能の改善を示している。さらに、ムチン産生の増加とそれに伴う粘液層の厚化は腸管バリアに有益である。これは潜在的な病原体のトランスロケーションから上皮細胞を保護するのに役立ち、消化管からの病原体の除去を促進することができる。培養細胞研究から得た証拠は、ムチンの産生の増加が、消化管を覆う粘液の産生を担うゴブレット細胞における遺伝子発現の増加に起因する可能性があることを示している。また、プレバイオティクスの中には、おとり（デコイ）として機能したり、細菌が腸管上皮細胞に付着する際のアンカーとして機能する、上皮細胞の表面にある糖質の「装飾」を変化させたりすることにより、病原体が細胞に結合するのを防ぐなど直接作用するものがあることが確認されている。

多くの細菌は、バクテリオシンなどの抗菌ペプチド・タンパク質を産生する。これらは競合微生物の細胞膜に孔を形成したり、細胞壁の合成を阻害したりして、それらの生存を低下させる。*In vitro*の研究は、*lactobacilli* や *Bifidobacterium* に属する菌株などのプロバイオティクスによって生産されるバクテリオシンが、*E. coli* 0157:H7などの病原体が培養細胞に付着したり侵入したりする能力を低下させることを示している。プレバイオティクス投与によってバクテリオシンが生産されることも報告されている。これは、プロバイオティクスとプレバイオティクスがヒトや動物に対して病原体の感染率を低下させる、また致命的レベルの病原体チャレンジを行った実験におけるマウスの生存率の向上を説明する機構の一つである可能性がある。この機構を裏付ける追加の証拠は、バクテリオシンが生成できなくなるように改変されたプロバイオティクス菌を使用した研究から得られている。そのような改変微生物は病原体の付着やトランスロケーションを阻害する能力、および動物の感染を低下させたり生存率を上昇させる能力を失うことが *in vitro* 試験により証明されている。その他にも、プロバイオティクスは特定の病原体の遺伝子発現を変化させることにより、それらのウイルス性を低下させることが *in vitro* 試験で確認されている。

プロバイオティクスとプレバイオティクスは、腸内に存在する特殊なパネート細胞が $\alpha$ -および $\beta$ -デフェンシンとカテリシジンを含む、デフェンシンとして知られる抗菌ペプチドを産生する能力を高める可能性もある。それらは細菌、真菌およびウイルスに対して活性があり、腸のバリア機能を安定させる。この推定効果は、特定のプロバイオティクスとプレバイオティクスがヒト $\beta$ -デフ

エンシンmRNAの発現とペプチド分泌を刺激できることを示す、培養腸上皮細胞（Caco-2など）を用いた *in vitro* 実験により裏付けられている。

動物および *in vitro* の実験により、一部のプロバイオティクスとプレバイオティクスが上皮細胞または粘膜層の受容体をめぐって病原体と競合することで、病原体の付着またはトランスロケーションを防ぐことが明らかになっている。その一方で、他のプロバイオティクスは病原体に直接結合することによって、これらの腸に定着する能力を減弱することができる。特定のプロバイオティクス菌株やプレバイオティクスを動物に投与した実験で、*S. enterica* subsp. *enterica* serovar Typhimurium や病原性 *E. coli* などの病原体のトランスロケーションと肝臓や脾臓への侵入能力が大幅に低減するという十分な証拠が得られている。さらに、*in vitro* の証拠は、同じプロバイオティクス菌株がいくつかの病原体と同様の細胞付着性を持っていることを示している。加えて、一部のプレバイオティクスが病原体のトランスロケーションに影響を及ぼすことが感染動物モデルにおいて確認されている。

プレバイオティクスの糖質分解発酵は、同時にアンモニア、N-ニトロソ化合物、アゾ化合物、硫化物などの窒素や硫黄を含む化合物を生成するタンパク質発酵や他のプロセスの潜在的な悪影響を軽減することができる。このような生成物の多く、特に硫化水素とニトロソ化合物は、腸細胞に対して毒性があり大腸がんの病因に関与している。同様に、糖質分解発酵は食事性脂肪の摂取後の胆汁酸代謝を調節する。

腸内細菌は、宿主が分泌する一次胆汁酸の脱抱合および脱水酸化を行い、デオキシコール酸やリトコール酸などの二次胆汁酸を生成する。これより、胆汁酸の受容体への親和性に変化を及ぼし、それは宿主の代謝（例えば、インスリン感受性、脂質代謝、エネルギー消費など）および免疫に影響を与える。この根底にある正確な機構はまだ十分に解明されていないが、細菌の代謝がコリンとカルニチンからのトリメチルアミン（TMA）生成に関与していることは知られている。プレバイオティクスは、TMAとその肝臓代謝物であるトリメチルアミンN-オキシド（TMAO）の生成を減少することが明らかにされている。TMAOは動脈硬化との関連が指摘されており、ヒト試験では、アラビノキシランオリゴ糖（AXOS）というプレバイオティクスが血清TMAO濃度を低下したことが報告されている。

## 宿主とのクロストーク

プロバイオティクスと刺激された消化管内在微生物の活動の根底にある機構の中で最も複雑なものは、腸管の免疫細胞やリンパ組織との相互作用によって宿主の免疫応答や炎症反応を調節することである。これはプロバイオティクスが消化管以外の体の部位にも影響しうる可能性を示唆する（図9）。

哺乳類の免疫系は、自然免疫（非特異的即時反応）と獲得免疫（特異的適応反応）の二つの主要な仕組みから成り立っている。どちらも非常に複雑で、細胞（細胞性免疫）と抗体やサイトカインなど血液中に分泌される他の物質が関与している。この二つの仕組みは、病原体（細菌、ウイルス、真菌）やその他の異物（抗原）、および宿主の体内で発生するがん細胞から宿主を守るために連携して働いている。

詳細については、ILSI Europe Concise Monograph on Nutrition and Immunity in Manを参照していただきたい。

摂取された微生物や内因性微生物は、いわゆる細胞—上皮細胞間の「クロストーク」を通じて、宿主免疫系の自然免疫と獲得免疫の両方に影響を与えると考えられている。微生物細胞（常在細菌、プロバイオティクス、または病原菌）と宿主細胞の間の相互作用は、哺乳類の消化管を覆う細胞に発現するToll様受容体（TLR）のような特異的受容体との相互作用により媒介される。これらの受容体の活性化は、協調的な免疫シグナルの一連の増幅的な段階反応（カスケード）を開始し、様々な応答を引き起こす。例えば、この反応によって成熟したヘルパーT細胞（Th1とTh2）と制御性T細胞のバランスの取れた細胞集団の維持を確実なものとし、潜在的な病原体や食物抗原への適切な応答が可能になる。制御性T細胞の作用が不十分な場合、アレルギー反応に関連するような類の不適切なT細胞応答が起こりやすくなる。さらに免疫経路の活性化はB細胞の分化とIgAなどの腸管内腔に分泌される防御抗体の産生をもたらすこともある。同様に、ヒト試験や動物実験において、特定のプロバイオティクス菌株やプレバイオティクスの摂取はインターロイキン（IL）-10やTGF- $\beta$ などの抗炎症性サイトカインを増加させ、TNF- $\alpha$ やIFN- $\gamma$ などの炎症誘発性サイトカインを減少させることが示されている。このようなサイトカインのバランスの変化が、プレバイオティクスとプロバイオティクスがIBDだけでなく、1型糖尿病などの自己免疫疾患に及ぼす軽減効果の機構である可能性が提唱されている。

様々なプロバイオティクスと一部のプレバイオティクスまたはシンバイオティクスは、動物やヒトの食細胞（好中球とマクロファージ）やナチュラルキラー（NK）細胞（非T・非Bリンパ球）の活性を調節する。また、プロバイオティクスとプレバイオティクスの両方は、TLRや特定の白血球に発現するGPCRに作用することができる。加えて、微生物によるプレバイオティクスの発酵から生じる短鎖脂肪酸が腸や血液中のいくつかの膜受容体（TLRとGPCR）と相互作用するため、プレバイオティクスは間接的に免疫系に影響を与える可能性がある。

ヒト試験で、サイトカイン濃度などのバイオマーカーや免疫細胞の数と活性に変化が見られるが、ヒトを対象とした試験では臨床帰結を評価することが依然として最も重要である。感染症の発生率の低下やワクチンに対する免疫応答の増強といった臨床的尺度は、その後体液性または細胞性の免疫バイオマーカーの測定値と関連付けることができる。動物実験の結果は必ずしもヒトに外挿することはできないが、動物モデルは防御的免疫応答の根底にある複雑なシグナル伝達カスケードを理解するための貴重な手段となっている。

腸内細菌由来の代謝産物は、脳や肝臓、骨格筋、骨などの遠隔臓器の生理機能を調節することで健康に影響を与えると考えられる。腸内の短鎖脂肪酸、特に酪酸とプロピオン酸が、例えば、ペプチドYY（PYY）やオキシントモジュリンの分泌を増加させたり、腸の内分泌型細胞により生産されるグレリンの分泌を減少させることにより、空腹および満腹ホルモンの産生と作用を媒介している可能性がある。短鎖脂肪酸はまた、グル

カゴン様ペプチド1 (GLP-1) の発現を誘導することができる。これは末梢組織で他のシグナル伝達経路（例えば、インスリン分泌とブドウ糖の利用を増加したり、肝臓でのコレステロールと脂質の合成を抑制するなど）を開始させ、いずれも代謝の健康に大きな影響を与える。離乳ブタにおいて、短鎖脂肪酸の経口投与は脂肪生成の減少と様々な組織の脂肪分解の促進によって、脂肪沈着を減少することが知られている。これは短鎖脂肪酸が代謝の健康の媒介物質であるという、更なる証拠である。

プレバイオティクスは、カルシウムを含むミネラルや微量元素の吸収を促し、全身の骨のミネラル量と骨密度を高めることが知られている。カルシウム吸収に貢献する正確な機構には、短鎖脂肪酸による腸管腔内容の酸性化によるカルシウムの溶解度の増加、短鎖脂肪酸による粘膜吸収面の広さに対する発育効果、および腸管上皮のタイトジャンクションとの相互作用が含まれていると考えられる。さらに、短鎖脂肪酸は破骨細胞の分化を抑えることで骨吸収を抑制し、骨の再形成に影響を与えることができる。

腸内微生物叢は、脳の発達、構造、機能を調節し、感情や行動に影響を与える可能性もある。腸内微生物は、神経伝達物質を産生することにより、迷走神経を含む様々な経路を介して神経系と通信することができる（図8）。プロバイオティクス、プレバイオティクス、シンバイオティクスは、ガンマアミノ酪酸（GABA）、セロトニン、グルタミン酸、および脳由来神経栄養因子（BDNF）の産生を調節している。これらはすべて神経の興奮-抑制バランス、気分、認知機能、および学習と記憶の過程の統制において重要な役割を担う神経伝達物質である。例えば、ある

マウスで行った実験は *L. rhamnosus* JB-1 の摂取が迷走神経を介して情動行動と中枢GABA受容体の発現を調節することを示している。また、特定の細菌が神経伝達物質の産生を調節することがわかっている。例えば、*Lactobacilli* と *Bifidobacterium* spp. はGABAを生成する。*Escherichia*, *Bacillus*, *Saccharomyces* spp. はノルアドレナリンを生成する。*Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus* spp. はセロトニンを生成できる。*Bacillus* はドーパミンを生成する。そして *Lactobacilli* はアセチルコリンを生成する。微生物と免疫細胞の間のクロストークにより生成されるIL-1やIL-6などのサイトカインは、血流により脳に運ばれ、視床下部-下垂体-副腎（HPA）軸とストレスシステムの最も強力な活性化因子であるコルチゾールの放出を調節することができる。これまでに行われたヒト試験は、大うつ病性障害の患者の腸内微生物叢に変化を認め、プレバイオティクスやプロバイオティクスが不安やうつ病の症状に影響を与える可能性があるという見解を支持している。

## 総合的な結論

プロバイオティクスとプレバイオティクスの概念に関する科学は拡大し続けている。現在の世界的な規模の研究努力は、消化管内常在微生物がヒトとの特別な共生関係において果たす役割の理解に大きく貢献している。腸内微生物叢に関する継続的な研究は、間違いなくプロバイオティクスとプレバイオティクスがヒトの健康に与える影響についての洞察をより深めることにつながるだろう。

プロバイオティクスは、腸の微生物叢を補ったり、その代わりになったり、あるいはそれに加わったりすることができるので、腸内微生物叢と宿主の両方もしくはどちらかを行う「クロストーク」を通じて、宿主に直接的または間接的に影響を及ぼす。その一方で、プロバイオティクスは微生物叢と無関係に作用することもある。プレバイオティクスは、ユービオシスにとって重要であると考えられる群を選択的に刺激することで、内在性の微生物叢を改善するようにデザインされている。プレバイオティクスとプロバイオティクスの効果には消化管に限局したものも全身に及ぶものもあり、これらを介して宿主の健康に有益な効果をもたらす。

過去数十年にわたる研究は、プロバイオティクスとプレバイオティクスの潜在的な健康効果を実証し、これらの効果を生み出す機構の理解に貢献してきた。プロバイオティクスとプレバイオティクスの効果として最も一般的に報告されているのは、排便回数と便の硬さを含む腸機能のサポート、およびAADと感染

症性下痢の発生率の減少である。プロバイオティクスとプレバイオティクスが免疫系に影響を与えるという証拠が次々に発表されており、特に消化管や呼吸器の感染症に対する抵抗力を高め、また、特に乳児や幼児のアレルギーを緩和するのに役立つ可能性があることを示している。プロバイオティクスとプレバイオティクスがUC、回腸囊炎やIBSなどの消化管の他の疾患にも影響を与える可能性を強調する証拠も蓄積しつつある。プレバイオティクスに関しては、カルシウムの吸収を促進するという役割は確定されているが、それが骨の健康に有益であるとうことはまだ証明されていない。食欲のコントロールと体重管理におけるプレバイオティクスとプロバイオティクスの新たな役割も、非常に重要になると考えられる。プレバイオティクスとプロバイオティクスの研究で関心を集めているもう一つの分野は、腸以外の器官で及ぼしうる潜在的な抗炎症効果である。この効果は心臓血管の健康、肥満管理、メタボリックシンドロームの予防やメンタルヘルスに有益であることが示されている。

プロバイオティクスに関しては、別段の証明がない限り、報告されている有益な効果は菌株特異的であるとみなさなければならないことは、念頭に置くべき極めて重要な事実である。プレバイオティクスも同様に、種類や構造により物質固有の効果を発揮する。今後行うヒト試験では、この二点を考慮することが重要である。このような研究はまた、各成分の効果を証明するだけでなく、作用機構の理解を深め、可能であればバイオマーカーの検証のための基礎を築くことを目的とすべきである。

このモノグラフは、現在食品に使用されているプレバイオティクスとプロバイオティクスの背後にある科学的知識と原理を要約する試みである。これらの成分はバランスの取れた食事に容易に取り入れられること、そして確証された、または潜在的な健康上の有効性の両方を裏付ける新しい証拠が増えてきていることは注目に値する。

## 略語

AAD	Antibiotic-associated diarrhoea	抗菌薬関連下痢症
APCs	Antigen presenting cells	抗原提示細胞
AXOS	Arabino xylo-oligo saccharides	アラビノキシロオリゴ糖
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor	脳由来神経栄養因子
CD	Crohn' s disease	クローン病
CFU	Colony-forming units	コロニー形成単位
DP	Degree of polymerisation、 i.e. the number of monomers in a molecule	重合度。分子中の単量体（モノマー単位）の数
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOS	Fructo-oligosaccharides - typically applied to mixtures of DP3-DP9	フルクトオリゴ糖 — 通常重合度 3~9 の混合物に適用される
GABA	Gamma-aminobutyric acid	ガンマアミノ酪酸、ギャバ
GALT	Gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GLP-1	Glucagon-like peptide 1	グルカゴン様ペプチド-1
GOS	Galacto-oligosaccharides- typically applied to mixtures of DP3-DP9	ガラクトオリゴ糖 — 通常重合度 3~9 の混合物に適用される
GRAS	Generally recognized as safe	一般に安全と認められる（食品安全関係）
HMO	Human milk oligosaccharide	ヒトミルクオリゴ糖
IBS	Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群
IBD	Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
IL	Interleukin	インターロイキン
IPA	International Probiotics Association	国際プロバイオティクス協会
ISAPP	International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics	国際プロバイオティクス-プレバイオティクス学術機関
NEC	Necrotising enterocolitis	壊死性腸炎
PYY	Peptide YY	ペプチド YY
QPS	Qualified presumption of safety	安全性適格推定
TLR	Toll like receptors	Toll 様受容体
TMAO	Trimethylamine oxide	トリメチルアミン-N-オキシド
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
URTI	Upper respiratory tract infection	上気道感染症

## 用語解説

### オリゴ糖

3~9個の単糖がグリコシド結合でつながった炭水化物。そのいくつかはプレバイオティクスである。

### 抗原

体が異物として認識し、免疫応答を引き起こす可能性のある物質。多くの場合、ペプチドまたはタンパク質である（例えば、細菌抗原、植物抗原、毒素など）。

### 抗体

細菌や毒素、食品タンパク質などの外来抗原に対する免疫応答の一部として血液中または組織内で産生される特定のタンパク質。抗体は抗原と相互作用することにより抗原を不活性化し、免疫の基礎となるもの。

### サイトカイン

様々な種類の細胞により産生される細胞間のコミュニケーションや炎症、および免疫応答の制御に関与する低分子タンパク質（抗体を除く）。サイトカインには、インターフェロン、インターロイキン、リンフォカインが含まれる。

### シンバイオティクス

宿主の健康に有益な作用をもたらす、「生きた微生物」と「宿主微生物により選択的に使用される基質」を含む混合物。

### 多糖類

10個以上の単糖からなる炭水化物。そのいくつかはプレバイオティクスである。

### ディスバイオシス

微生物叢の構成の破綻。一種またはいくつかの潜在的に有害な微生物が、多数存在する腸内微生物叢の状態。そのため、病気が発症しやすい状態、あるいは水様便、胃腸感染症、炎症などの顕著な障害をもたらす。

### 発酵

電子受容体としての酸素がない状態で、代謝エネルギーを生成するために有機化合物を嫌氣的に酸化すること。還元等価物は、水素、アンモニア、硫化水素、メタンまたはアルコール類として放出される。例えば、炭水化物の酸化は短鎖脂肪酸、エタノール、乳酸、ガスを生成し、さらにATPの形でエネルギーも合成する。

### 微生物

小さな、しばしば単細胞の生物。細菌、古細菌、酵母やカビなどの真菌類（多細胞性のものもある）、藻類、プランクトンなどを含む。

### 微生物叢（マイクロバイオータ）

特定の領域または生息地で見られるすべての微生物。したがって、腸内微生物叢とは、腸で見られる微生物集団全体を指す。「マイクロフローラ」という用語はもはや使用されない。

### プレバイオティクス

宿主微生物により選択的に利用された結果、宿主の健康上の有益な効果をもたらす基質。

### プロバイオティクス

適正な量が投与されたときに、宿主の健康に有益な作用をもたらす生きた微生物。

## 分類学

生物の「種」を特定し、それらを分類する学問。

## ユーバイオシス

集団間の均衡状態。正式には「ノルモバイオシス」と称する。健康な個人の腸内微生物叢の構成が安定している、またはバランスが取れていることを特徴とする状態。何がユーバイオシスの構成要素なのかについての理解は不十分であるため、微生物の構成や機能に関する一般的な定義は存在しない。

## 資料と参考文献

---

Binda, S. *et al.* (2020). Criteria to Qualify Microorganisms as 'Probiotic' in Foods and Dietary Supplements. *Frontiers in Microbiology*, 11:1662.

Blaak, E. E., *et al.* (2020). Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Beneficial Microbes*, 11(5):411-455.

Borewicz, K., *et al.* (2019). The effect of prebiotic fortified infant formulas on microbiota composition and dynamics in early life. *Scientific reports*, 9(1):1-13.

Cani, P.D. & Delzenne N.M. (2011). The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacology & Therapeutics*, 130(2):202-212.

Canfora, E.E., *et al.* (2019). Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5):261-273.

Dang, A.T., & Marsland, B.J. (2019). *Microbes*, metabolites, and the *gut-lung* axis. *Mucosal Immunology*, 12(4):843-850.

Delgado, G.T.C., & Tamashiro, W.M.D.S.C. (2018). Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. *Food Research International*, 113:183-188.

Dutch Microbiome Project: <https://www.systemsgenetics.nl/project/lifelines-deep/>

EFSA (2011). EFSA on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Guidance on the scientific requirements for health claims related to gut and immune function. *EFSA Journal*, 9:1984.

EFSA (2016). Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms. *EFSA Journal*, 14:4369.

Flemish Gut Flora project <http://www.vib.be/en/research/Pages/The%20Flemisch%20Gut%20Flora%20project.aspx>

Hiel, S., *et al.* (2020). Link between gut microbiota and health outcomes in inulin-treated obese patients: Lessons from the Food4Gut multicenter randomized placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 39(12):3618-3628.

Gibson, G.R., *et al.* (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(8):491-502.

Hill, C., *et al.* (2017). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8):506-514.

Human Microbiome Project, National Institutes of Health, USA: [www.hmpdacc.org](http://www.hmpdacc.org)

ISAPP infographics (<https://isappsience.org/for-consumers/infographics/>) and videos (<https://isappsience.org/for-consumers/videos/>) addressing prebiotics, and probiotics, and synbiotics.

King, C.H., et al. (2019). Baseline human gut microbiota profile in healthy people and standard reporting template. *PLoS one*, 14(9):e0206484.

Kleerebezem, M., et al. (2019). Understanding mode of action can drive the translational pipeline towards more reliable health benefits for probiotics. *Current Opinion in Biotechnology*, 56:55-60.

Martin-Gallausiaux, C., et al. (2021). SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proceedings of the Nutrition Society*, 80(1):37-49.

MetaHit - Metagenomics of the human intestinal tract: <http://www.metahit.eu/>

Moeller, A. H., et al. (2016). Cospeciation of gut microbiota with hominids. *Science*, 353(6297), 380-382.

Musilova, S., et al. (2014). Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota. *Beneficial Microbes*, 5(3):273-283.

O'Toole, P.W. et al. (2017). Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology*, 2(5):1-6.

Sanders, M.E., et al. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(10):605-615.

Swanson, K.S., et al. (2020). Effect of fructans, prebiotics and fibres on the human gut microbiome assessed by 16S rRNA-based approaches: a review. *Beneficial microbes*, 11(2):101-129.

Swanson, K.S., et al. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11):687-701.

The American Gut Project: <http://humanfoodproject.com/americangut/>

The Million Microbiome of Humans Project (MMHP): <https://en.mgitech.cn/news/114/>

van den Akker, C.H.P., et al. (2020). Probiotics and Pre-term Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 70(5):664-680.

World Gastroenterology Organisation Practice Guide- line: Probiotics and Prebiotics. (2017). <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>

Zheng, J., et al. (2020). A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 70(4):2782-2858.

## ILSI EUROPE コンサイス モノグラフ

- Alcohol – Health Issues Related to Alcohol Consumption
- Antioxidant and Anti-Inflammatory Components of Foods
- A Simple Guide to Understanding and Applying the Hazard: Analysis Critical Control Point Concept
- Calcium in Nutrition
- Carbohydrates: Nutritional and Health Aspects
- Caries Preventive Strategies
- Concepts of Functional Foods
- Dietary Fibre
- Food Allergy
- Food Biotechnology - An Introduction
- Food, Glycaemic Response and Health
- Functional Foods - From Science to Health and Claims
- Genetic Modification Technology and Food – Consumer Health and Safety
- Healthy Lifestyles – Diet, Physical Activity and Health
- Microwave Ovens
- Nutrition and Genetics - Mapping Individual Health
- Nutrition and Immunity in Man
- Nutritional and Health Aspects of Sugars - Evaluation of New Findings
- Nutritional Epidemiology, Possibilities and Limitations
- Oral and Dental Health - Prevention of Dental Caries, Erosion, Gingivitis and Periodontitis
- Oxidants, Antioxidants, and Disease Prevention
- Principles of Risk Assessment of Food and Drinking Water Related to Human Health
- Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota
- The Acceptable Daily Intake - A Tool for Ensuring Food Safety
- Threshold of Toxicological Concern (TTC)
- Type 2 Diabetes - Prevention and Management

ILSI Europe Concise Monographsは、以下からダウンロードできる:

<https://ilsi.eu/publications/concise-monograph-series/>

ILSI Europeは、Report Seriesのレポートも発表している。ILSI Europeのレポートは以下からダウンロードできる:

<https://ilsi.eu/publications/report-series/>

ILSI Europeは、主に論文や会議録を査読付き学術雑誌に掲載している。その大部分は、以下からダウンロードできる:

<https://ilsi.eu/publications/publications/>

Av. E. Mounier 83 / B.6. B-1200 Brussels  
T +32 (0)2 771 00 14 – F +32 (0)0 762 00 44

[www.ils.eu](http://www.ils.eu)

The International Life Sciences Institute (ILSI) European branch  
*Collaboration for safe, nutritious and sustainable food*



@ILSI\_Europe



ILSI Europe



ILSI Europe

EU Transparency Register Identification Number: 241834336293-06

