

ミーティング・レポート

プロバイオティクスの健康効果—先見性と機会

著者

ニージャ・ハジャラ¹、G.バラケッシュ ナイール²、フィリップ アブラハム³、
ニーマル K. ガングリー^{4*}

著者所属

1：ヤクルト インド マイクロビオタプロバイオティック科学財団 ニューデリー インド、2：ト
ランスナショナル健康科学技術研究所 グルガオン ハリアナ インド、3：P. D. ヒンジュヤ国立病
院 ムンバイ インド、4：国立免疫研究所 ニューデリー インド

消化器およびその他器官の微生物の働きについての理解は急速に進みつつあり、健康維持へ
多くの新規アプローチにつながる可能性がでてきている。腸やその他の感染への予防および治
療の効果的な方法として、プロバイオティクスの働きへの明るい展望が開けてきている。

.....
この解説の著者はヤクルト インド マイクロビオタ プロバイオティック科学財団の理事会メ
ンバーである。

コレスポンディング オーサー：国立免疫研究所生命工学部生命工学研究教授 ニーマル K. ガン
グリー教授、Aruna Asaf Ali Marg, New Delhi – 110067, India

始めに

最近の高スループットなシーケンス技術の出現により腸内微生物の構成および代謝活動について新たな見識が得られるようになった。今日では、この複雑な生態系は 1000 種以上の微生物の集合体と認知されている。これらの微生物は宿主と調和しながら存在し (共生)、実質的にひとつの臓器に匹敵するほどの代謝活動を発揮している。多くの代謝活動は宿主にとって有益であるが、腸内菌叢の構成によっては、有害な場合もある。このため、腸内菌叢の異常が臨床疾患に繋がることから、有益な共生菌と常在菌の相互関係が健康の維持にとって大変重要となる。腸内菌叢を変えることにより、様々な感染症および非感染症への予防・対応を期待できる有益な因子を強化・充進できる。

多くの方法の内、プロバイオティクスは様々な病気の予防に計り知れない可能性を秘めている。そのため、過去 10 年間でプロバイオティクス領域において急速に研究が進んだ。プロバイオティクスが、腸管疾患、アレルギーおよび慢性炎症疾患の治療と予防、癌の予防、ならびに呼吸器疾患の低減に有効な手段となり得るかどうかを評価するための科学的根拠が急速に積み重ねられてきた。

プロバイオティクス使用に伴うクレームおよび効果の多くが確立されてきているが、それらは主に、先進国での発見によるものであり、従ってプロバイオティクスはそれらの地域でより受け入れられている。開発途上国でプロバイオティクスを使用する価値については十分に調査されてはいない。資源の乏しい開発途上国では感染症および非感染症が例年、主要な死亡原因になっている事実から、プロバイオティクスが健康格差を防ぐというような医学的介入の可能性への楽観主義がある。しかし、プロバイオティクスの定着は腸内環境の複数の要素の相互作用に依存しているため、腸管微生物環境の固有の差がプロバイオティクスの効果に重大な影響を与えている可能性が高い。従って発展途上国でも、十分な理解とより多くの証拠を積み上げていく必要がある。

ヤクルトインド財団の説明

この必要性を認識し、財団の理事長であるガングリー教授は高名な科学者と共にヤクルト インド マイクロビオタ プロバイオティック科学財団を設立した。本財団は、団体登録法 (XXI of 1860) のもと、2011年11月9日に団体として登録された。本財団は the Global Probiotics Council (GPC) の支援を受けている。GPC は保健専門家と社会全体への情報の普及を通してプロバイオティクスとその健康利益についての認知を図ることを第一目的として、株式会社ヤクルト本社とダノン社の合意によって 2004 年に設立された。新しく設立された本財団は基礎科学研究者と臨床医療関係者が知識と意見を交換し、プロバイオティクス研究の新分野を展開する共通の科学的基盤を提供することを目的としているとガングリー教授は語っている。この財団はプロバイオティクス分野の国際的知見と専門技術への途を開くと共に、関心をもつ科学者を結びつける研究を育成し、プロバイオティクス開発のための共同研究を促進する。本財団は年に一度のプロバイオティクスシンポジウムを通して人の健康の向上のためのプロバイオティクス利用に関する基礎科学と応用科学の交流を行うことで、その目的の実現に努めると教授は述べている。この意図のもとに“プロバイオティクスと健康効果—先見性と機会”を主題とする財団主催の最初のシンポジウムがムンバイで 2011 年 12 月 10 日および 11 日に開催された。

このミーティングレポートは 2 日間のシンポジウムでの討議・協議の要訳である。これが基礎科学者、微生物学者ならびに栄養士にプロバイオティクス科学についての新しい知識を伝え、インドでプロバイオティクスを使用する際に許容できる結果および効能が明確になることを願っている。特定のバイオマーカーと疾病の原因治療の解明のための無作為対照試験を計画すること、およびインドのプロバイオティクス利用とそのロードマップを描くために菌特有の効能を明らかにすることが、インドでのプロバイオティクスの使用を可能にするために必要である。

GI 疾患へプロバイオティクス効果の解明

プロバイオティクスを使ったエビデンスは、主に先進国から報告されている。プロバイオティクスの有効性は、広大な一連の病気に対して調べられているが、有力なエビデンスは、主に消化管の健康に果たす役割に焦点が当てられている。フィリップ アブラハム博士 (Senior Consultant Gastroenterologist and Hepatologist at P.D. Hinduja National Hospital, Mumbai) は、胃腸疾患にプロバイオティクスを使用した最新のエビデンスを示した。発表された包括的なエビデンスは、プロバイオティクスが、クロストリジウム・ディフィシルに起因するものも含めて、抗生物質関連下痢症の予防に有用であることを示している。また博士は、プロバイオティクスは、特にロタウイルスが原因の大人や小児の感染性下痢症の重症度や感染期間を減らすことにも有効であることを補足した。しかし、旅行者下痢症の予防に対するプロバイオティクスの役割は曖昧であり、その使用は限られていた。

さらに博士は、慢性および急性の症状に対してプロバイオティクスを使用する際のエビデンスについて述べ、特にヘリコバクター・ピロリを三剤併用療法で除菌する際にプロバイオティクスを利用することで除菌率が向上し有害事象も減少することから、補助剤として有効であることを示す根拠を明示した。また、プロバイオティクスが過敏性腸症候群の症状の改善に効果を示すにもかかわらず、現在の臨床実践ガイドラインは治療レジメンでの使用を推奨していないことにも言及した。潰瘍性大腸炎およびクローン病の再発防止では良い効果が示されており、囊炎の予防と治療では一貫して良好な結果が得られているものの、炎症性腸疾患での結果はさまざまである。残念ながら、ハイリスク群における大腸癌の予防についてデータを得るためには長期間の介入を必要とするので取得が困難である。プロバイオティクスは大腸腺腫患者で細胞増殖を低減することができるという好ましい結果が、動物実験やいくつかのヒト試験で認められている⁵。過去の研究で、糞便ウレアーゼ活性と血中アンモニア濃度が低下することにより、肝性脳症の患者に臨床症状の改善が生じる可能性があることが示唆されている。ただし、"

プロバイオティクス"として市販されている全ての微生物が理想的なプロバイオティクスの基準を満たしてはいるわけではないので、その選択は、エビデンスに基づくべきであることを強調した。

シャーマン博士 (Professor of Pediatrics, Microbiology and Dentistry at The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada) より、小児におけるプロバイオティクスの効果が紹介された。博士は子供の消化器に影響を与える様々な条件で、あるプロバイオティクスが効果的であることを示す無作為対照試験について報告した。例えば、メタアナリシスにより就学前の小児の急性下痢期間の短縮や低出生体重児 (未熟児) の壊死性腸炎発生減少に効果的であることを示した。しかし、現在までのデータが治療方法を変更するのに十分かどうかについては激しい議論が続いている。既に、特定のプロバイオティクスが抗生物質関連下痢症やクロストリジウム・ディフィシル感染の予防や治療に使えることを支持する根拠はあるが、博士の意見では、慢性胃腸炎やアレルギー性腸炎の治療でプロバイオティクス (単独あるいは組み合わせ) の効果を確認するためにはもっと多くのデータが必要である。博士によれば効果メカニズムによって特定の臨床状態に対して利用するプロバイオティクス菌株が選択されるようになるのではないかとのことである。また、特定の疾病を標的としたプロバイオティクスが開発されている可能性がある。更に言えば、最適用量、飲用時期、単独か複合処方か、生菌数の維持に関する事項およびプロバイオティクス由来製品を用いるメリットなどは更なる研究によってのみ答えることができると博士は考えている。

何故、低および中間所得国において下痢にプロバイオティクスか？

インドは、下痢性疾患の過大な罹患率と死亡率の問題に直面し続けている。2008年の統計では、下痢により死亡した世界の子供の18%、東南アジアの子供の77%がインドで認められたことを示している。G. B. ナイール博士 (Executive Director of the Translational Health Science and Technology Institute, Gurgaon, Haryana) は、26種類の腸内病原菌を培養依存および非依存的な方法を使用して調べた結果、コルカタの感染症病院に収容された下痢患者の3分の2以上は、複数の腸内病原菌を排泄し、さらに何人かは6種以上の病原菌を排泄していたというエビデンスを示した。コルカタのスラム街で実施されたいくつかの地域型の下痢に関する調査研究では、腸内病原菌は、様々な年齢や社会経済状態のヒトおよびコントロールとして採取した健康な子供の症例の中から検出されており、それゆえ経済的に貧困な地域では糞便中の細菌や腸内病原菌病原体への暴露は計り知れないことを示している。これは熱帯性腸疾患や、腸管の透過性の亢進、中程度の吸収不良に繋がる⁶。こうした状態が招く結果として、細菌叢が変わることによる栄養利用障害、経口ワクチンの吸収不良、先進国と比較してワクチンによる予防効果の低減、そして貧困地域での経口接種ワクチンの必要投与量の増加などが挙げられる。先進国のデータには、プロバイオティクスが様々な原因の下痢に対して有効であることが示唆されていて、下痢の予防と治療に対してプロバイオティクスを使用することのエビデンスが示されている。対照的に、発展途上国では、プロバイオティクスは、児童の栄養不良、劣悪な衛生状態に起因する高濃度での糞便細菌の摂取、熱帯性腸疾患、腸での透過性の亢進、栄養吸収の減少と成長の衰えなど複雑な背景に対して有効である必要がある。このような背景のもと、博士は、プロバイオティクスが腸内細菌叢を改善することでそうした疾患の流行する地域に見られる腸内病原菌に抵抗するための理想的な介入戦略として機能する可能性がある⁷と述べた。さらに、適切な無作為化試験を行うことにより、貧しい地域におけるプロバイオティクスの今後の重要性が

決定されると考えられ、また、衛生的な先進国とは大きく異なる地域でのプロバイオティクスの作用機序に関する情報を提供できると述べている。

博士は、コルカタ市のスラム街に住む 1 から 5 歳の子供 3,758 名を対象にした最近のヒト試験に関する知見を紹介した。その試験では、主要な結果として下痢の最初の症状の発生率が、副次的な結果として糞便中の細菌叢の構成が評価されたが、プロバイオティクスである L. カゼイ・シロタ株 (LcS) の毎日の飲用が、その地域での幼児の急性下痢症の予防に重要な役割を果たしたことが明らかとなった。24 週の試験期間で、プロバイオティクス群では急性下痢を発症した子供が 608 人 (0.88 no. of cases/ child/ year) であったのに対し、栄養群では 674 人 (1.029 no. of cases/ child/ year) であり、プロバイオティクスの飲用による有意な防御効果 (14%, 95% CI: 4 - 23%) が示された¹⁰。

同試験 (コルカタ試験) の共同研究者である野本康二博士 (Associate Director, Yakult Central Institute for Microbiological Research, Tokyo) は、プロバイオティクス群とニュートリエント群の子供由来の下痢糞便サンプル中の腸内フローラの構成のバリエーションの詳細を紹介した。構成の解析は、標的微生物の rRNA 分子に対し特異的なプライマーを使った逆転写定量 PCR (RT-qPCR) を基にした YIF-SCAN を用いて行われた。博士は、下痢ではない糞便サンプルと比較して下痢糞便サンプル中の腸内フローラが乱れていることと、プロバイオティクス摂取により腸内フローラの異常がどのように修復されるかということを示した結果を伝えた。

バートナガー博士 (Professor, Pediatric Biology Centre at the Translational Health Science Technology Institute, Gurgaon, Haryana) によれば、現在、発展途上国で急性下痢治療にプロバイオティクスを使うには証拠が不十分である。しかしながら、プロバイオティクスを一定の条件で限定された子供のグループに投与する大規模な無作為試験を行えば、必ず道が開けてくると考える。博士は、母乳の比率が高く、腸の菌叢の違うインド人にはこのような試験が特定のプロバイオティクスの理解を深めるために非常に重要であるという。博士の意見では、これらの

試験はプロバイオティクスを複数使ったり、他の抗菌剤/薬剤/亜鉛と一緒に投与した時に起こり得る相互作用の評価に焦点をあてるべきという。

粘膜免疫学とプロバイオティクス—プロバイオティクスの効果的なメカニズムとは？

外的環境との重要な物理的接点として、腸上皮はきわめて動的で多機能なバリアーである。健康状態では、潜在的病原菌ではなく生来の常在菌に適している反応を精密に調整するために、存在している微生物と宿主組織の間にある腸管表面で繊細な恒常性が維持されている。腸管の保護粘液層は認識が不十分な細菌の増殖を調節したり、自然免疫応答と適応免疫応答の双方を制御するフィードバック機構の役割を果たしたりしている²。S. V. チップランカー博士 (Principal Investigator, ACTREC, Tata Memorial Centre, Mumbai) は特定のプロバイオティクス菌株が伝染病や癌に対して防御するように免疫システムを調節できることを示したさまざまなインビトロ、インビボの研究について説明した。

博士は、プロバイオティクスの摂取がさまざまなメカニズムを通して、血中単球、顆粒球の食作用の活性を著しく増大させ、また、NK 細胞活性を増加させると述べた。博士が言うには、プロバイオティクスが抗腫瘍免疫を制御するメカニズムについては不明な点が非常に多い。さらに、プロバイオティクスの菌株によって免疫システムを制御する能力が異なり、したがってそれぞれの株の有効性は、綿密に設計されたランダム化二重盲検プラセボ対照試験を通して、慎重に調べる必要がある。結論として、博士はプロバイオティクスが、自然および獲得免疫応答を増強する上で重要な役割を果たし、将来的には抗癌免疫のために活用できると強調した。

これらの検討をさらに広げた南野昌信博士 (Associate Director at the Yakult Central Institute for Microbiological research, Tokyo) は、癌再発予防能をもつ重要な免疫調節因子としての LcS の意義深い役割を紹介した。この菌株には科学的有効性を裏付ける 75 年以上に及ぶ研究があり、経尿道的膀胱頸部切除術の後に起こる表在性膀胱癌の再発の予防に対して有効性を示した¹。博士によると、同菌株は結腸ポリープの外科的切除を受けた患者における中程度か重度の異型性の結腸直腸癌の再発を予防する効果もあった⁷。博士は、特に結腸癌の予防における LcS の作

用メカニズムを理解するために、大腸炎に合併する癌モデルに対する LcS の効果を試験し、LcS の投与が結腸粘膜におけるインターロイキン (IL) - 6 産生を下方制御することにより、結腸癌の再発を予防することが観察されたことを説明した⁸。また LcS を 3~4 週間飲用した場合、HTLV-1 関連脊髄症患者では NK 細胞活性が回復し、健常な被験者では細胞傷害活性が有意に向上した。インビトロ解析では、LcS に誘導された NK 細胞活性の向上は、食細胞によって産生された IL - 12 を介して起こることが明らかになった。したがって、癌再発予防のメカニズムとなりうる免疫調節において LcS が重要な役割を果たしているという事実が確立された。

山城教授 (Probiotics Research Laboratory of Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan) は LcS の摂取に関する研究を 2 つ行い、本菌株の投与によって高熱 (37 度以上) の発生頻度や持続期間が低減し、便秘頻度の低下ならびに下痢症状の緩和が認められた結果、老人ホームの老人たちの健康が増進したことを報告した。糞便に含まれる菌の調査により、糞便中のビフィズス菌の数が有意に増加したことが公表されたデータから分かった。LcS 投与前は、42 例のうち、MRSA (メシチリン抵抗性黄色ブドウ球菌) が 1 例から、非凝固性 MRS が 5 例から検出されたが、LcS 投与後は全く検出されなかった。また山城教授は、化学療法の副作用のうち、患者を最も衰弱させるもののひとつである mucositis (粘膜壁損傷ともいわれる) の治療にビフィドバクテリウム・ブレーベが効果的であったことと、本菌が早産の乳児の NEC (壊死性腸炎) および感染症の予防に非常に効果的であったことを説明した⁹。

細菌性膣炎 (BV) とプロバイオティクス (BV からの回復のためのプロバイオティクスの投与)

ヘマラサ博士 (the National Institute of Nutrition, Hyderabad) は、閉経前および妊娠中の女性を苦しめる膣症候群の内、最も広く起こる細菌性膣炎 (BV) という新しく興味深い領域について調査を行っている。乳酸桿菌の減少と pH の上昇が BV の主な病因であることが分かっている、BV の治療に関する抗生物質のみを使ったいくつかの臨床試験のメタアナリシスでは 60 % の治癒率を示したのに対して、乳酸菌の経口投与に引き続き抗生物質を投与すると 1 ヶ月後 80 % 以上の治癒率を示すことが実証されたことから、膣内細菌叢の復元効果を持つようなプロバイオティクスの探索が行われている。また、BV 治療における乳酸菌の有効性に関するコクランのメタアナリシスでは、メトロニダゾールまたはエストリオール製剤と組み合わせた経口プロバイオティクスが有効であるという結果が得られ、このことは、BV の治療には、乳酸菌を抗生物質と組み合わせる必要があることを示唆している。BV (Nugents'スコア > 7) に罹患しているスラム街の 20~40 歳で妊娠していない健康な既婚女性 67 名を対象に行われた NIN による二重盲検無作為化プラセボ対照試験では、8 日間、就寝時に毎日膣に 10^9 以上の乳酸菌生菌 (*L. brevis*, *L. salivarius* subsp. *salicinius*, *L. plantarum*) を含むタブレットを挿入した結果、治癒率が約 80 % にも達したことが報告された。同時に、膣洗浄液を集め、定量的な MILLIPLEX ELISA キットにより腫瘍壊死因子 (TNF) - α 、IL - 1β と IL - 6 の濃度を測定した。pH を調節するだけのタブレットの場合、炎症性サイトカインである IL - 6 の増加が認められたが、乳酸菌の処方の場合には同じく炎症性サイトカインである IL - 1β と IL - 6 が有意に減少するという興味深い結果が示された。これは、局所的な炎症性サイトカインに乳酸菌の処方が効果的であることを示す最初の研究である³。

この研究の長所のひとつは、サンプリングや治療の開始時期をすべての被験者で月経周期の同じ段階に調節したことで、乳酸菌の処方による効果の内、ホルモンによる影響を除外することができた点にある。また、試験からの離脱率は試験期間を通して最少に抑えられた。研究の

主要な欠点は、BV の治療に抗生物質を使わなかった点と、プラセボの代わりに pH 調整タブレットを使用した点である。本研究で使用された乳酸菌 3 株を含む錠剤は過去の試験と同様、患者に負担を掛けないものであり、副作用は報告されていない。しかし本試験で使われた乳酸菌は、高い接着能力や接着性をもつという理由で選ばれたわけではなく、イタリアで 100 % の効果を示したから選ばれた。ただし以前から言われているように、より早期に、より長期間、繰り返して処方することがさらに良い成果につながると考えられ、乳酸菌の注入前に抗生物質で処置する必要がある。

プロバイオティクスの投与媒体としてベストなのは何か？

プロバイオティクスの輸送媒体として何がいいかという質問が、討議になると頻繁に出る。スリバスターバ博士 (Director, National Dairy Research Institute, Karnal, India) は乳製品、特に、すでにインド人の伝統的な食生活に浸透していて、機能性食品として認知されているダヒ、ヨーグルトや乳性飲料などの伝統的な発酵乳ならば、腸管での健康増進機能を最大限に発揮する最も相応しい輸送媒体として探索に適していると述べた。乳ベースのプロバイオティクス食品は世界の機能性食品市場のほぼ 65 % を占め、最大の区分となっている。現在、乳ベースのプロバイオティクス食品産業は揺るぎない世界的なレベルの産業であり、ヨーロッパ、日本、アメリカが席卷している。

インドはいまだプロバイオティクス製品の展開では大きな成果をあげていないが、ヤクルトおよびネスレのようなグローバルリーダーや国内メーカーのマザーデイリーがインドで新しいプロバイオティクス市場を形成するという困難な仕事を開始し、短期間でかなりの地歩を築いた。博士は、インドのプロバイオティクス製品を国内で発売するためには、インビトロおよびインビボ両方で効果が証明されたインド産の新しいプロバイオティクスを開発し、それらの相互共存性、効果的な投与量とヒトの腸での定着力、製造における技術的なパラメーター、カプセル化とその安定性、菌株の生残性、そして、さまざまな動物モデルおよび臨床試験によるヒトでのヘルスクレームと安全性の検証といった極めて重要な案件を解決しなければならないことを強調した。プロバイオティクス製品の成功は消費者に受け入れられるかどうかで決まると博士は考える。

ラマクリシュナ博士 (Professor and Head, Department of Medical Gastroenterology, Christian Medical College, Vellore) は、FAO/WHO の基準は、食品中のプロバイオティクスの特性化および評価のための優れた基本原則を提示しているが、個々のケースで必要になると考えられる特定のテストを指定するには不十分であると述べた⁴。メタゲノム研究および微生物とヒトの代

謝物プロファイリングが腸内細菌叢の分子的な側面を特徴づけ、ヒトと微生物の相互作用を理解する能力に大きな進歩をもたらしたことを考えると、最終的にはこれらがヒト試験の前に実施され、健康上の利益に関するさらなるエビデンスを導く、より堅牢なインビトロ試験や動物試験に変わっていくことが期待できる。加えて博士は、プロバイオティクス食品や薬物の使用に起因する有害事象の報告や収集を可能にし、先進国で活用されている販売後の調査ができるように医療制度が整備される必要があることを強調した。

グロンポーネ博士 (Senior Scientist, Danone Research, Institute Pasteur, Montevideo) は、議論を進展させ、「インビトロ試験をプロバイオティクス評価のために再構築する：多次元アプローチにより予測精度を向上させる」と題する非常にエキサイティングなプレゼンテーションを示し、抗感染症効果を持つプロバイオティクスのよりよい選抜と特徴づけのために、インビトロ試験においてどのように予測精度を向上させるかについて語った。乳酸菌 100 株をインビトロ試験でスクリーニングするために彼のチームは多次元統合的アプローチを導入し、ラクトバチルスやビフィドバクテリウム、ストレプトコッカスと、腸上皮細胞、末梢骨単球細胞および樹状細胞との画期的な宿主と細菌の共培養システムを開発し、サイトカイン分泌プロファイルを測定した。さらに、マンノースへの付着性や寒天プレート上での直接的な病原微生物の増殖阻害が試験された。株同士に順位を付けて比較するために、結果は全てコンパイルされ、主成分分析に供された。100 株の内、2 株がプロバイオティクスとしての利用の観点から考えて非常に興味深い、互いに異なる活動プロファイルを示した。一方の株は抗炎症効果、もう一方の株は抗感染効果を示した。マウス感染モデルを使った予備的なインビボ試験では、抗感染効果が示されたことを彼は報告した。

まとめ

山城教授の発言を結びの言葉とすることが最も適当だろう。国連の人口予測によると、現在世界は高い出生率と高い死亡率から低い出生率と低い死亡率への移行を目の当たりにしている。この傾向は、長寿化および子供人口の減少に向かう地域人口の規模と構成を反映している。山城教授のグループの研究結果は、将来プロバイオティクスが担う役割と、変化する人口構成にもたらす利益に焦点をあてている。保健関係者にはプロバイオティクス研究において大きな成果を上げるチャンスがある。プロバイオティクスが、それを必要とする全ての人に安全に速やかに問題なく届けられることを保証するためには、プロバイオティクスが局所的に生み出す菌株特異的な効果についての堅牢な情報伝達システムが必要である。

References:

1. **Aso, Y., H. Akaza, T. Kotake, T. Tsukamoto, K. Imai, S. Naito**, 1995. Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. *Eur. Urol.* **27**: 104-109.
2. **Borchers, A.T., Selmi, C., Meyers, F.J., Keen, C.L., Gershwin, M.E.**, 2009. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol.* **44**(1): 26-46.
3. **Chiba, Y., Shida, K., Nagata, S., Wada, M., Bian, L., Wang, C., Shimizu, T., Yamashiro, Y., Kiyoshima-Shibata, J., Nanno, M., Nomoto, K.** 2009. Well-controlled proinflammatory cytokine responses of Peyer's patch cells to probiotic *Lactobacillus casei*. *Immunology.* **130**(3): 352-62.
4. **Food and Agriculture Organization and World Health Organization.** 2002. Guidelines for the evaluation of probiotics in foods. London, Ontario, Canada.
5. **Gareau, M. G., P. M. Sherman, and W. A. Walker.** 2010. Probiotics and the gut microbiota in

intestinal health and disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **7**: 503-514.

6. **Humphrey, J. H. Child.** 2009. Undernutrition, tropical enteropathy, toilets and handwashing. *Lancet.* **874**: 1032-35.
7. **Ishikawa, H., I. Akedo, T. Otani, T. Suzuki, T. Nakamura, I. Takeyama, S. Ishiguro, E. Miyaoka, T. Sobue, and T. Kakizoe.** 2005. Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *Int. J. Cancer.* **116**: 762-767.
8. **Matsumoto, S., T. Hara, M. Nagaoka, A. Mike, K. Mitsuyama, T. Sako, M. Yamamoto, S. Kado, and T. Takada.** 2009. A component of polysaccharide peptidoglycan complex on *Lactobacillus* induced an improvement of murine model of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. *Immunology.* **128(1 Suppl)**: e170-e180.
9. **Satoh, Y., Shinohara, K., Umezaki, H., Shoji, H., Satoh, H., Ohtsuka, Y., Shiga, S., Nagata, S., Shimizu, T., Yamashiro, Y.** 2007. Bifidobacteria prevents NEC and infection in preterm infants. *Inter J Probio and Prebio.* **2**: 149-54.
10. **Sur, D., B. Manna, S. K. Niyogi, T. Ramamurthy, A. Palit, K. Nomoto, T. Takahashi, T. Shima, H. Tsuji, T. Kurakawa, Y. Takeda, G. B. Nair, and S. K. Bhattacharya.** 2011. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol. Infect.* **139**: 919-926.

以上