



酪酸菌および 3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸配合食品摂取による 腸内環境改善効果の検討： 「便秘気味な健常者」についての再解析結果

横川 剛¹⁾ / 名嶋真智²⁾ / 宮田晃史³⁾ / 白土 直⁴⁾

● 要旨

目的と方法：本稿は、酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) および米ぬか発酵物由来 3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸 (以下、HMPA) 配合食品の腸内環境の改善効果を検討したランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 (以下、既報) の対象から、下痢気味であることの可能性も否定できない、「便の回数」のみが多い被験者を除き、「便秘気味な健常者」をピックアップして再解析したものである。

結果：既報の解析対象は試験品群 16 名 (男性 : 5, 女性 : 11, 年齢 49.3 ± 6.9 歳), プラセボ品群 15 名 (男性 : 5, 女性 : 10, 年齢 49.3 ± 8.5 歳) の男女 31 例であったが, うち摂取開始前の便の回数が摂取前から全対象の平均回数より多かった 9 名を除き, 試験品群 13 名 (男性 : 4, 女性 : 9, 年齢 50.0 ± 7.5 歳), プラセボ品群 9 名 (男性 : 4, 女性 : 5, 年齢 49.8 ± 7.4 歳) の男女 22 例の 2 群で再解析を行った。この解析において, 試験品はプラセボと比較して, 便の量・回数は 4, 8, 12 週後に有意な改善が, 便通の爽快感では 4 週に有意傾向, 8, 12 週に有意な改善が認められた。

まとめ：酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) および HMPA 配合食品の摂取により, 便秘気味で便の回数が少ない対象において腸内細菌叢 (腸内フローラ) などの腸内環境を改善し, 便の量, 回数および便通時の爽快感を改善する効果があることが示唆された。

Key words : 酪酸菌 (*Clostridium butyricum*), 米ぬか発酵物, 3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸, HMPA, 腸内環境, 腸内細菌叢 (腸内フローラ), 便通, 便秘, 短鎖脂肪酸, 酪酸, 酢酸

はじめに

我々は既報¹⁾にて, 酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) および HMPA 配合食品には, 腸内の善玉菌 (酪酸菌) を増やし, 酪酸や酢酸などの短鎖脂肪酸の産生を促進することで, 腸内細菌叢 (腸内フローラ) などの腸内環境を改善する効果があることを報告した。便通は, 日ごろの食習慣や運動習慣などが大いに影響することはすでに多くの報告があるが^{2,3)},

平均より排便回数が多い人は比較的, 良好な腸内環境を維持していることが想定され, 便通の改善の効果が得られたとしても, それが経口摂取したサプリメントの効果で腸内環境への影響を与えているものなのか, その他の要因であるのかを判断することは難しい。また排便回数が平均より少ない人の腸内環境は相対的に悪く, その改善が危急的に求められていることが想定される。

そこで我々は, より便通 (便の回数) の悩みがあ

1) 株式会社ニコリオ, 2) 日本臨床試験協会 (Japan Clinical Trial Association ; JACTA), 3) ミヤタ メディカル クリニック, 4) オルト株式会社

表1 被検食品の組成

	試験品	プラセボ品
酪酸菌末 (<i>Clostridium butyricum</i>)	14 mg (生菌数として1,400万個)	—
米ぬか発酵物 (HMPA 23%以上含有)	50 mg	—
ビフィズス菌末	0.01 mg	0.01 mg
乳酸菌クレモリス菌末	0.01 mg	0.01 mg
賦形剤	適量	適量
合計 (1粒)	230 mg	220 mg

る方について、腸内環境の改善という観点における酪酸菌およびHMPA配合食品の有効性を検討するため、既報の研究の対象から、当該の試験の平均より排便回数が多い方を除いて再解析を行い、より排便の悩みが深い便秘気味な健康者に対する本配合食品の影響を追加検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 試験デザイン

既報¹⁾はランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であり、UMIN-CTRに計画を登録され(ID: UMIN 000043592)、オルト株式会社の資金提供により実施されたものである。本試験の詳細については既報を参照されたい。本稿は、そのうち、摂取開始前の便の回数が、摂取前の時点で全症例の平均より多いものを除いて再解析を行ったものである。

2. 試験品

試験品は、規格化された酪酸菌 (*Clostridium butyricum* : 酪酸菌数として10億個/g) および規格化された米ぬか発酵物由来HMPA (丸善製薬㈱製: HMPAとして23%以上含有) が配合された食品 (ハードカプセル) とし、対照として酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) とHMPAを除いたプラセボ品 (ハードカプセル) を用いた。試験品の詳細を表1に示す。摂取量は1日1粒 (230 mgのハードカプセル中に酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) 14.0 mg (1,400万個/1日あたり)、HMPA 11.5 mg/1日あたり) とし、12週継続摂取させた。

3. 観察項目

既報と同様の項目について再解析した。

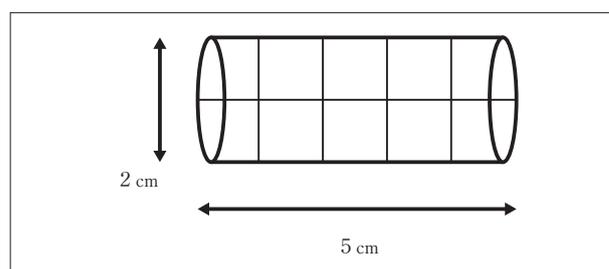


図1 便スケール

すなわち、観察項目としては;

- 腸内環境細菌叢検査: メタゲノム解析 (腸内細菌推移), メタボローム解析 (短鎖脂肪酸)
 - 血液生化学的検査: TP, アルブミン定量, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, アラニンアミノトランスフェラーゼ, γ -グルタミルトランスベプチダーゼ, アルカリフォスファターゼ, 乳酸脱水素酵素, クレアチンキナーゼ, 総コレステロール, TG, LDLコレステロール, HDLコレステロール, 血糖値, HbA1c
 - 血液学的検査: 白血球数 (WBC), 赤血球数 (RBC), ヘモグロビン (HGB), ヘマトクリット (HCT), 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH), 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC), 血小板 (PLT)
- 検査項目としては;
- 便検査 (メタゲノム解析, メタボローム解析)
 - 便通: 便性アンケート検査 [排便回数, 排便量, 便性状 (ブリストルスケール) およびその他腹部症状]

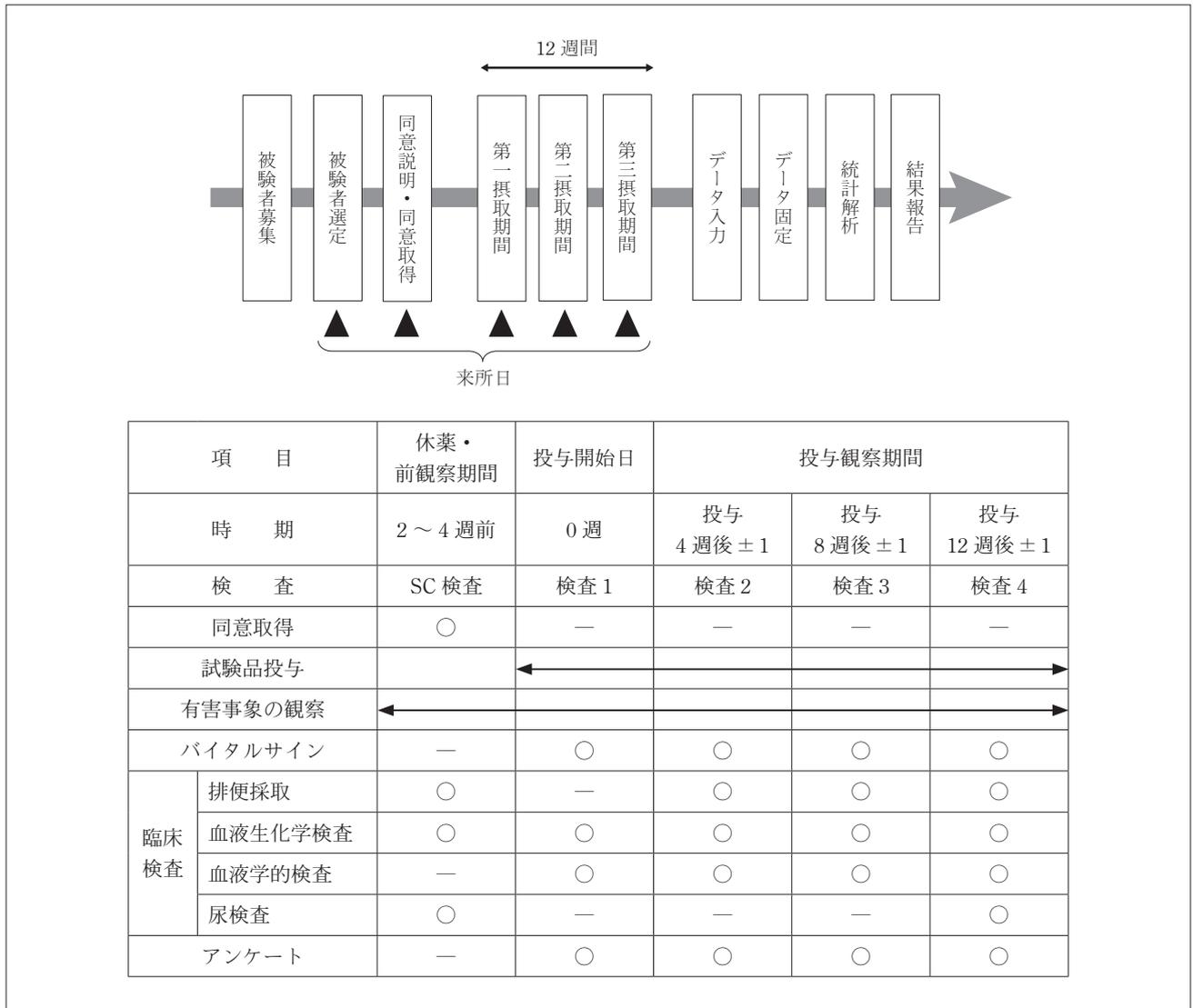


図2 試験スケジュール

※ なお、排便量については、図1に示す、便スケールを「1」とするスコアを目安として記録した。

- 血液生化学的検査：TP，アルブミン定量，尿素窒素，クレアチニン，尿酸，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ， γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ，アルカリフォスファターゼ，乳酸脱水素酵素，クレアチンキナーゼ，総コレステロール，TG，LDL コレステロール，HDL コレステロール，血糖値，HbA1c
- 血液学的検査：白血球数 (WBC)，赤血球数 (RBC)，ヘモグロビン (HGB)，ヘマトクリット (HCT)，平均赤血球容積 (MCV)，平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)，平均赤血球ヘモグロビン

濃度 (MCHC)，血小板 (PLT)

- 尿一般検査：比重，pH，蛋白，糖，ケトン体，潜血，ウロビリノゲン，ビリルビン，白血球，亜硝酸塩，色調，混濁

試験スケジュールを図2に示す。

4. 統計処理

主観評価スコアは平均値±標準偏差で示した。各群の摂取前と摂取後の比較は対応のあるt検定，群間での比較と被験者背景の偏りについてはStudentのt検定を行った。いずれも両側検定で危険率5%未満 ($p < 0.05$) を有意差ありと判定し，統計解析ソフトは，Statcel 4 (柳井久江，2015) を使用した。

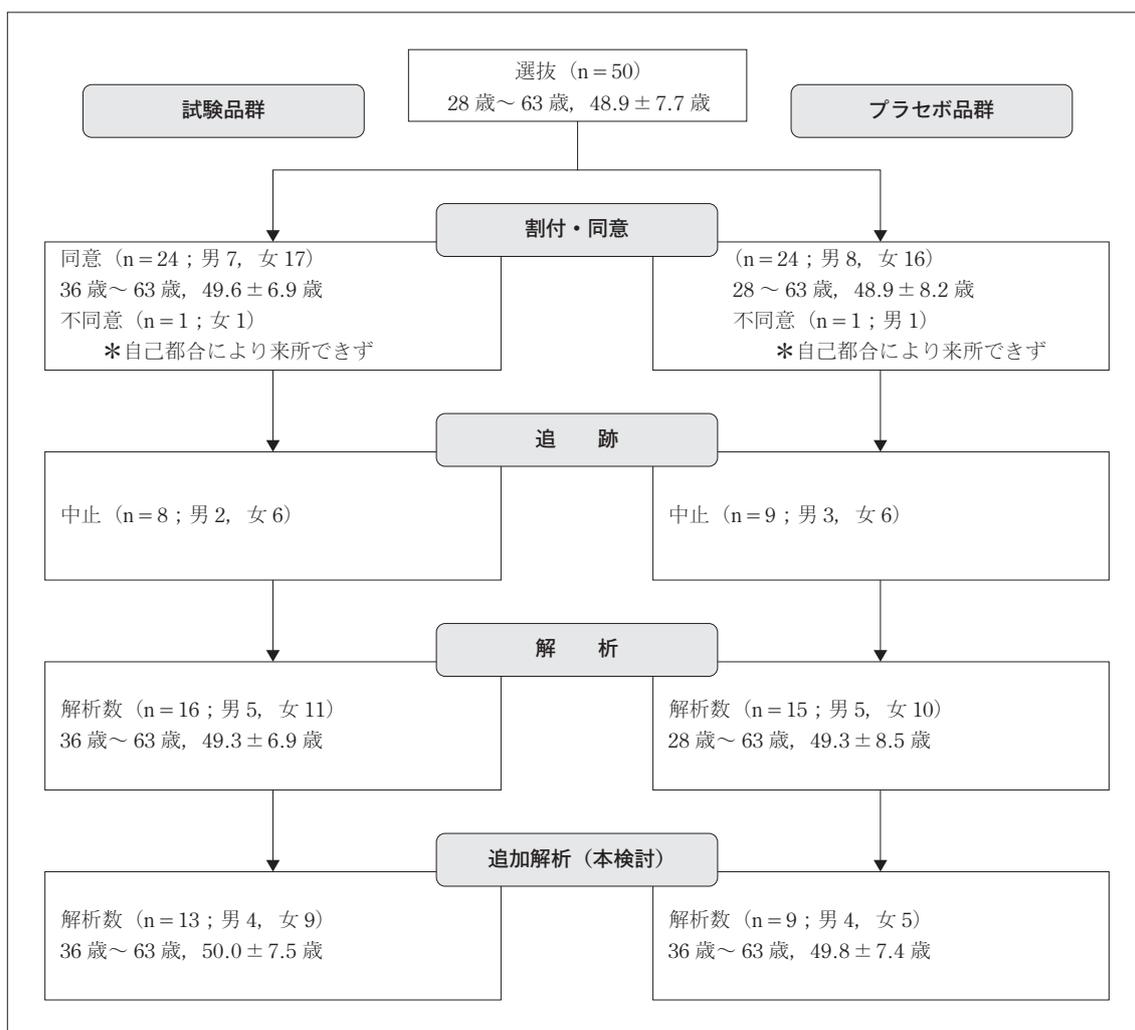


図3 試験解析のプロセス

表2 被験者背景

項目	試験品群 (n=13)	プラセボ品群 (n=9)
年齢 (歳) *	50.0 ± 7.5	49.8 ± 7.4
直近1週間の排便数 (回) *	3.3 ± 1.3	3.1 ± 0.9
BMI (kg/m ²) *	22.2 ± 2.5	20.4 ± 2.7

平均値 ± 標準偏差

* : no significant difference between groups

II. 結 果

1. 被験者背景

既報の解析対象は、試験品群16名（男性：5，女性：11，年齢49.3 ± 6.9歳），プラセボ品群15名（男性：5，女性：10，年齢49.3 ± 8.5歳）の計31例であったが，本稿では「摂取開始前の便の回数が摂取前から平均回数より多かった9名」を除き，試験品群13名（男性：4，女性：9，年齢36

～63歳，50.0 ± 7.5歳），プラセボ品群9名（男性：4，女性：5，年齢36～63歳，49.8 ± 7.4歳）の計22例（男：8，女：14，年齢36～63歳，49.3 ± 7.6歳）で再解析を行った。本再解析に至るまでのフローを図3に，本検討での被験者の背景を表2に示す。解析対象者の年齢，介入前の便秘の状態に関して試験品群・プラセボ品群で群間の偏りはなかった。

表3 便通・便性における主観評価の推移と変化量

項目	時点	点		p値 ²⁾
		試験品群 (n=13) ¹⁾	プラセボ品群 (n=9) ¹⁾	
便の量	▲ 1w (a)	9.2 ± 5.2	15.3 ± 10.9	0.024 [#]
	4w (b)	20.2 ± 13.14	16.1 ± 8.8	
	△ a - b	11.0 ± 9.7 ^{**}	0.8 ± 9.6	
	8w (c)	19.8 ± 12.6	15.4 ± 12.1	0.018 [#]
	△ a - c	10.6 ± 9.7 ^{**}	0.1 ± 8.9	
	12w (d)	21.2 ± 13.5	18.3 ± 11.4	
	△ a - d	12.0 ± 9.4 ^{**}	3.0 ± 9.2	0.037 [#]
便の回数	▲ 1w (a)	3.5 ± 1.5	4.4 ± 2.1	0.035 [#]
	4w (b)	5.8 ± 2.5	4.4 ± 2.1	
	△ a - b	2.3 ± 1.9 ^{**}	0.0 ± 2.9	
	8w (c)	5.8 ± 2.2	3.9 ± 2.3	0.016 [#]
	△ a - c	2.3 ± 1.5 ^{**}	-0.6 ± 3.5	
	12w (d)	6.1 ± 2.4	4.4 ± 1.5	
	△ a - d	2.5 ± 1.7 ^{**}	0.0 ± 1.7	0.003 ^{##}
便通の爽快感	▲ 1w (a)	2.3 ± 0.6	2.5 ± 0.5	0.082 [‡]
	4w (b)	2.9 ± 0.5	2.6 ± 0.4	
	△ a - b	0.6 ± 0.6 ^{**}	0.1 ± 0.5	
	8w (c)	2.9 ± 0.5	2.3 ± 0.9	0.046 [#]
	△ a - c	0.5 ± 0.3 ^{**}	-0.2 ± 1.2	
	12w (d)	3.1 ± 0.4	2.6 ± 0.7	
	△ a - d	0.7 ± 0.3 ^{**}	0.1 ± 0.4	0.001 ^{##}

1) **: p < 0.01 vs. 使用前

2) ‡: p < 0.1, #: p < 0.05, ##: p < 0.01 vs. プラセボ品群

2. 試験結果の推移および変化量

便通・便性における主観評価の推移と変化量を表3, 図4に示す。主観評価において試験品群は開始前に比べて便通の量, 回数, 爽快感のすべてにおいて4, 8, 12週ともに有意な改善がみられた。試験品群とプラセボ品群の群間比較では, 試験品群は便通の量, 回数において4, 8, 12週で有意な改善を, 便通の爽快感では4週に有意傾向が, 8, 12週で有意な改善を示した。

3. 有害事象

既報の通り, 血液生化学検査および日誌による生活習慣と有害事象の調査の結果より, また医師の診断からも, 本試験において有害事象の発現はみられなかった。

III. 考 察

野菜不足と運動不足に起因するとされる便秘は, 女性を中心に年々増加傾向にある。「慢性便秘症診

療ガイドライン2017」²⁾では, 便秘とは「本来体外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態」と定義されており, 便秘症は「便秘による症状が現れ, 検査や治療を必要とする状態」と便秘を疾病の一種としてみる必要性が述べられている。快便・快眠・快食は健康的な生活を支える三原則の一つとされており, 厚生労働省はその予防と対策について食習慣を含めた生活習慣のあり方を提唱³⁾し, 便秘の改善に対するニーズは年々高まる一方である。

ほとんどの便秘は機能的便秘であり, 生活習慣の改善と腸内環境の改善, ならびに排便時の姿勢や環境づくりなどでコントロールできることが多い⁴⁾。腸内環境はヒトが生まれながらに持つ腸内細菌叢(腸内フローラ)の構成によって左右される。すなわち, 便秘になりにくい腸内環境は腸内細菌のバランスによって決定されるのである。ヒトの腸内には500~1,000種以上, 100兆個以上の腸内細菌が主

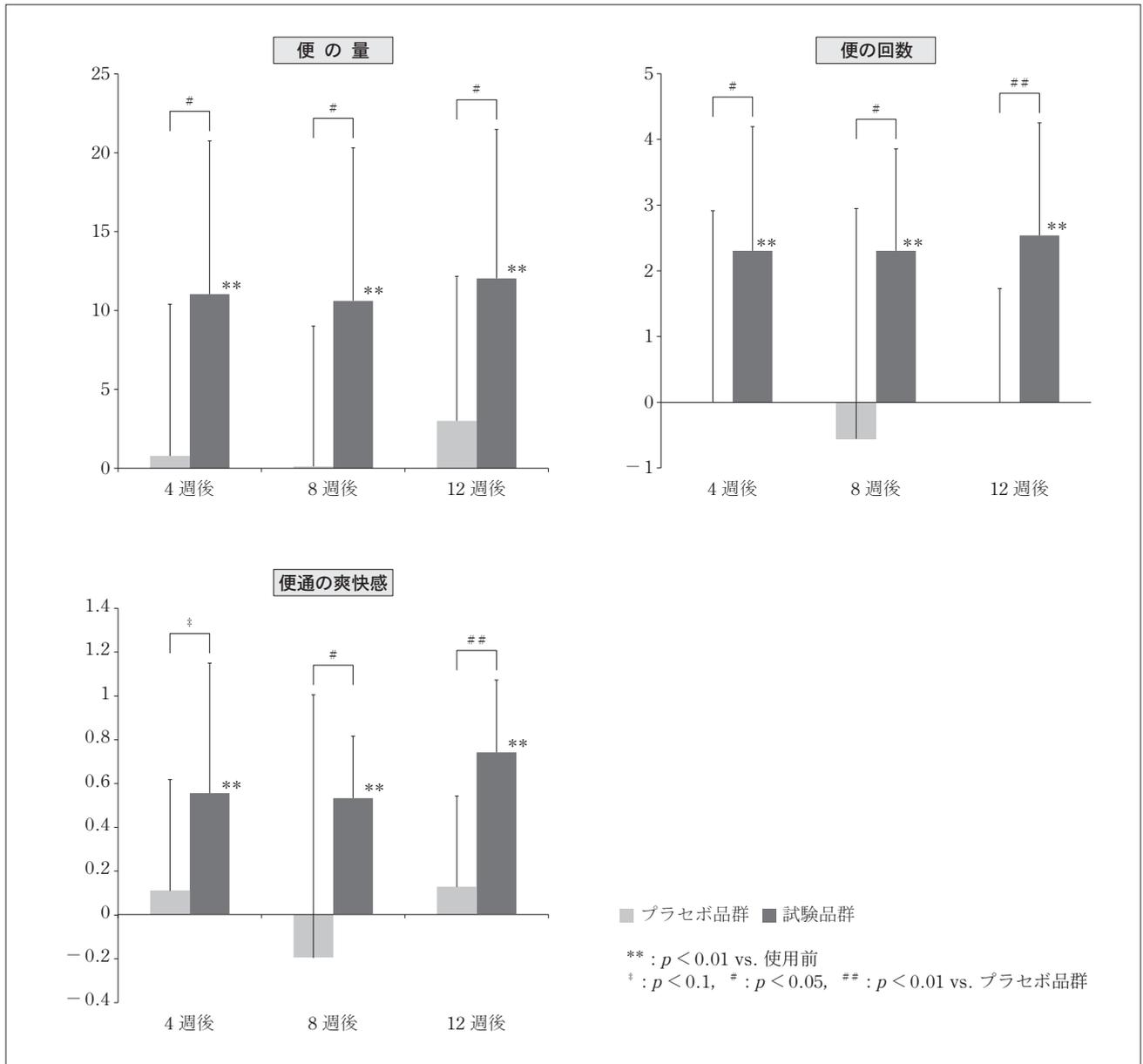


図4 便通・便性における主観評価の推移と変化量

に大腸に存在し、成人1人に存在する腸内細菌の重量は約1.5 kgにのぼるとされる。腸内細菌の役割として、免疫力の改善⁵⁾⁶⁾、肥満の改善などにも寄与しており⁷⁾、最近の研究では自閉症やうつ病などの精神疾患への関与や脳腸相関といった概念が示唆されている^{8)~13)}。腸内細菌叢（腸内フローラ）の乱れ（dysbiosis）は、ストレスへの抵抗性の低下¹¹⁾、免疫力の低下¹²⁾、肌のバリア機能の低下など健康への悪影響が知られている。

短鎖脂肪酸の一つである酪酸は大腸粘膜上皮のエネルギー源として活用され、良質な腸内細菌叢（腸内フローラ）を作るのに必須である¹⁴⁾。酪酸などの

短鎖脂肪酸の腸内での生成を促進することができれば、腸内細菌叢（腸内フローラ）の改善につながり、さらに便通改善にもつながると考えられる。

酪酸産生菌は短鎖脂肪酸である酪酸を産生する菌の総称で、特に酪酸菌（*Clostridium butyricum*）が代表的な菌とされている。酪酸菌（*Clostridium butyricum*）は、ヒトや土壌など環境中にも存在し、さらには医薬品としても使われている。酪酸菌（*Clostridium butyricum*）は、偏性嫌気性の芽胞を形成するグラム陽性の桿菌である。酸素が存在する好気性下では活動・増殖せず、芽胞（殻）状態となる。酪酸菌は、食品として摂取後に生きたまま大腸

へ到達し、嫌気性条件下で活動し、酪酸や酢酸を始めとする短鎖脂肪酸を産生する。酪酸菌により生成された短鎖脂肪酸(酪酸, 酢酸, プロピオン酸)は健康を維持する多くの生理作用があるといわれている¹⁵⁾。

プロバイオティクスとは「適切な量で投与すると、宿主に健康上の利益を与える生きた微生物」と定義¹⁶⁾される近年注目を浴びている概念であり、腸内細菌叢(腸内フローラ)の改善にはプロバイオティクスを摂取することが有効とされている。酪酸菌も上述の有用性からプロバイオティクスとして働くことが想定される微生物である。

一方で腸管常在性の細菌群は、“定着抵抗性(CR)”という仕組みに基づいて、サプリメントなどで摂取した外在性の微生物の腸内定着を阻害することが知られている¹⁷⁾。したがって、プロバイオティクスとして働くことが想定される有用菌は継続して摂取することでその有効性を発揮することができると考えられ、毎日摂取することが重要である。

また、摂取後に血中や尿中の主要な代謝産物として報告のあるHMPAは肥満モデルマウスにおいて腸内細菌叢(腸内フローラ)の細菌の増減と相関関係にあることが報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。このHMPAはコーヒーや小麦全粒粉¹⁹⁾などの食品の他、クルクミン²⁰⁾、 γ オリザノール¹⁸⁾、ヘスペリジン²¹⁾などのポリフェノール化合物を摂取した際の代謝物として、酢²²⁾や樽酒²³⁾などの発酵食品にも含まれていることが報告されている。健康上重要であるスムーズな便通を実現するための助けとして腸内細菌叢(腸内フローラ)の改善は必須である。プロバイオティクスとして働く酪酸産生菌である酪酸菌と、腸内細菌叢(腸内フローラ)の細菌の増減と相関関係にあるHMPAを毎日摂取することが、便通に問題を持つ方の腸内細菌叢(腸内フローラ)の改善に寄与することが考えられる。

我々は、酪酸菌(*Clostridium butyricum*)および米ぬか発酵物由来のHMPA[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピオン酸]を配合した食品(サプリメント)の摂取が、便秘がちな健康人の腸内環境および便通への影響を検証するため、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を行った¹⁾。その結果、試験開始時と比較して試験品群で便の量、回数、便通の爽快感のすべてにおいて有意

な改善を示し、試験品群はプラセボ品群と比較して、便の量・回数は4, 8, 12週後に有意な改善を、便通の爽快感では、4週目で改善の傾向、8, 12週で有意な改善が認められた。また、血液生化学検査と医師の診察により、12週間の摂取期間中に有害事象は発見されなかった。

本稿は、より便秘がちな方に対する効果を明らかにするため、既報において「摂取開始前の便の回数が、当該試験品摂取前から平均回数より多かった被験者」を除いて再解析したものである。本解析の結果、本試験品の摂取は、便秘がちで便の回数が少ない方の便通を改善し、便の回数・量および便通の爽快感を有意に改善することが明らかになった。これは本試験品により腸内環境が改善されたことによると推察される。

本試験で用いた試験品は、酪酸菌(*Clostridium butyricum*)とHMPAが含まれた食品である。酪酸菌(*Clostridium butyricum*)はヒトの腸内細菌叢(腸内フローラ)に存在する腸内細菌の一種であり、大腸粘膜上皮のエネルギー源として活用される酪酸や酢酸などの短鎖脂肪酸を産生する²⁴⁾。HMPAは腸内環境を整えるとされるBacteroidetes門に属する腸内細菌を増加させ、相対的にFirmicutes門に属する腸内細菌を減少させることにより、宿主の代謝恒常性に関わる腸内細菌を調節する²⁵⁾。そのため、被験者の腸内においてエネルギー源となる短鎖脂肪酸が増えるとともに、腸内環境を整えるいわゆる善玉菌と悪化させる悪玉菌のバランスが整い、相対的に善玉菌の比率が上がり、便通のための腸内環境改善が起こったと考えられる。

便の回数や量は下痢気味な方では多くなることもあり、よい腸内環境を維持していない人は下痢と便秘を繰り返すこともあって、便の回数は多いものの、便の質がよくないなどの状況がおこることが想定される。既報の対象選択基準として、「排便が週5日以下の人(排便があっても残便感がある状態で排便が数日に1回程度に減少し、排便の間隔が不規則な人)」という採用基準に則って被験者を採用したが、試験品摂取前に平均より便の回数が多かった方は、採用基準である「排便回数」を満たしつつも、下痢などもよく起こしやすい腸内環境であることも想定される。既報ではすべての被験者全体で腸内細菌叢(腸内フローラ)のバランスならびに酪酸

および酢酸の産生の増加が認められ、腸内環境の改善が示唆されたが、主観評価において、「便秘症ガイドライン」における便秘の定義である「本来体外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態」²⁾の方における効果をより厳密に検討するために、下痢気味であることの可能性も否定できない、「便の回数」のみが多い被験者を除いて再解析を行った。その結果、便秘症ガイドラインに定義される「便秘」がちな方において、便の回数と量、便通の爽快感ともに改善することが明らかになった。

酪酸などの短鎖脂肪酸は便通を促す蠕動運動を促進する²⁶⁾だけでなく、過剰な蠕動運動や排便、不快な胃腸症状を抑制し下痢を予防する²⁷⁾ことも報告されている。また、短鎖脂肪酸は大腸内における水やナトリウムの吸収を促進し²⁸⁾便の硬さを整えるとともに、腸管の粘液の分泌を促し、腸管内部に粘液層を形成して便のスムーズな腸管移動や腸管の保護にも寄与している²⁹⁾。

上述のように、本試験品に含まれる酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) と HMPA により被験者腸内における短鎖脂肪酸の産生が促進されることで、下痢を防ぎながら便通を促し、さらにスムーズな便の移動がサポートされたと考えられる。そのため、便の回数・量・ならびに便通の爽快感の改善につながったと推察される。

容易に小腸で吸収される短鎖脂肪酸と異なり、短鎖脂肪酸を産生する酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) は経口摂取されても芽胞をもつため胃酸の影響をうけずに大腸まで到達するためプロバイオティクスとして有用性が高い³⁰⁾³¹⁾と考えられるが、酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) は臭豆腐など一部の食品にしか含まれておらず、通常の食品からの摂取は難しい。そのため、酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) そのものをサプリメントで摂取することは有意義である。また腸内細菌叢 (腸内フローラ) を整えるとされる HMPA と一緒に摂取することの有用性についての機序は明らかではないが、酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) の働きを助けている可能性も考えられる。

本再解析により、酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) と HMPA を摂取することで、より便秘がちな方の便の回数・量および便通の爽快感が改善し、便通改善効果があることが示唆された。しかし

ながら、本解析はあくまでも既に得られているデータを後ろ向きに再解析したものであり、サンプルサイズも十分なものとはいえないことから、便秘がちな方を対象とした前向き試験の実施に向け、今後も検討を続けたい。

IV. ま と め

酪酸菌 (*Clostridium butyricum*) および HMPA 配合食品には便通の回数が少なく便秘気味な方の、酪酸菌や酪酸産生菌などのいわゆる善玉菌を増やし、酪酸や酢酸などの短鎖脂肪酸を増加させることで便の回数・量および便通の爽快感を改善する腸内環境改善効果・便通改善効果があることが認められた。

V. 利益相反

既報の試験ならびに本再解析において、試験食品および研究資金はオルト株式会社が負担し、試験の実施ならびに再解析は、オルト株式会社が第三者機関である日本臨床試験協会 (JACTA) に委託し、実施された。その他の開示すべき利益相反事項はない。

参 考 文 献

- 1) 荻野目夏望, 横川 剛, 名嶋真智ら, 酪酸菌および3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピオン酸配合食品摂取による腸内環境改善効果の検討: ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験, 診療と新薬. **59**(1); 17-32, 2022
- 2) 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会編: 慢性便秘症診療ガイドライン 2017. 南江堂, 東京, 2017
- 3) 厚生労働省 生活習慣病予防のための健康情報サイト「便秘と食習慣」e-ヘルスネット (厚生労働省) (mhlw.go.jp) 2022. 09. 25 閲覧
- 4) 浦尾正彦, 排便と健康. 順天堂醫事雑誌. **60**(1); 16-24, 2014
- 5) Atarashi K, Tanoue T, Ando M, et al., Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells *Cell*. **163**(2); 367, 2015
- 6) Shimada Y, Kinoshita M, Harada K, et al., Commensal bacteria dependent indole production enhances epithelial barrier function in the colon. *PLoS One*. **8**(11); e80604, 2013
- 7) Vrieze A, Van Nood E, Holleman, et al., Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome, *Gastroenterology*. **143**(4); 913-916. e7, 2012
- 8) Pärtty A, Kalliomäki M, Wacklin P, et al., A possible link between early probiotic intervention and the risk of

- neuropsychiatric disorders later in childhood a randomized trial, *Pediatr Res.* **77**(6); 823-828, 2015
- 9) Logan AC, Katzman M, Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy, *Med Hypotheses.* **64**(3); 533-538, 2005
- 10) Heijtz RD, Wang S, Anuar F, et al., Normal gut microbiota modulates brain development and behavior, *Proc Natl Acad Sci.* **108**(7); 3047-3052, 2011
- 11) 福土 審, 脳腸相関とストレス, *ストレス科学研究.* **28**; 16-19, 2013
- 12) 須藤信行, ストレスと腸内フローラ, *腸内細菌学雑誌.* **19**(1); 25-29, 2005
- 13) Tanemoto S, Sujino T, Kanai T, Intestinal immune response is regulated by gut microbe, *Jpn J Clin Immunol.* **40**(6); 408-415, 2017
- 14) W Scheppach, Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function, *Gut.* **35**(1 Suppl); S35-S38, 1994
- 15) 坂田 隆, 市川宏文, 短鎖脂肪酸の生理活性, *日油化学会誌.* **46**(10); 1205-1212, 1997
- 16) Fuller R, Probiotics in man and animals, *J Appl Bacteriol.* **66**(5); 365-378, 1989
- 17) Bohnhoff M, Drake BL, Miller CP, The effect of an antibiotic on the susceptibility of the mouse's intestinal tract to Salmonella infection. *Antibiot Annu.* **3**; 453-455, 1955-1956
- 18) Fujiwara S, Sakurai S, Sugimoto I, et al., Absorption and metabolism of gamma-oryzanol in rats, *Chem Pharm Bull.* **31**(2); 645-652, 1983
- 19) Vitaglione P, Mennella I, Ferracane R, et al., Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber. *Am J Clin Nutr.* **101**(2); 251-261, 2015
- 20) Tan S, Calani L, Bresciani L, et al., The degradation of curcuminoids in a human faecal fermentation model, *Int J Food Sci Nutr.* **66**(7); 790-796, 2015
- 21) Roowi S, Mullen W, Edwards CA, et al., Yoghurt impacts on the excretion of phenolic acids derived from colonic breakdown of orange juice flavanones in humans. *Mol Nutr Food Res.* **53**(Suppl 1); S68-S75, 2009
- 22) Shimoji Y, Tamura Y, Nakamura Y, et al., Isolation and identification of DPPH radical scavenging compounds in Kurosu (Japanese unpolished rice vinegar). *J Agric Food Chem.* **50**(22); 6501-6503, 2002
- 23) 高尾佳史, 山田 翼, 古川恵司ら, 樽酒中の成分とその火落菌増殖抑制効果, *日本醸造協会誌.* **107**(11); 868-874, 2012
- 24) Scheppach W, Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function, *Gut.* **35**(1 Suppl): S35-38, 1994
- 25) Ohue-Kitano R, Taira S, Watanabe K, et al., 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl) propionic Acid Produced from 4-Hydroxy-3-methoxycinnamic Acid by Gut Microbiota Improves Host Metabolic Condition in Diet-Induced Obese Mice, *Nutrients.* **11**(5); 1036, 2019
- 26) 金子俊之, 河本高伸, 菊池弘恵ら, イソマルトオリゴ糖摂取が健常人の便通と腸内環境に及ぼす影響, *日本家政学誌.* **44**(4); 245-254, 1993
- 27) Krokowicz L, Kaczmarek BF, Krokowicz P, et al., Sodium butyrate and short chain fatty acids in prevention of travellers' diarrhoea: a randomized prospective study. *Travel Med Infect Dis.* **12**(2); 183-188, 2014
- 28) 坂田 隆, 市川宏文, 短鎖脂肪酸の生理活性, *日本油化学会誌.* **45**(10); 143-150, 1997
- 29) 鈴木卓弥, 腸管タイトジャンクションバリアの重要性和食品成分による制御, *Milk Science.* **69**(39); 180-186, 2020
- 30) 高橋志達, プロバイオティクス, 臨床応用への新しい方向性, *日本化学療法学会雑誌.* **66**(4); 489-501, 2018
- 31) 辻 啓介, 食物繊維の保健効果, *ビフィズス.* **8**; 125-134, 1995
-