原著論文　診療と新薬 2025; 62: 607-619

診療と新薬 Web

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」における便通改善効果のメカニズムの探索

田中悠二[1)]／名嶋真智[2)]／宮田晃史[3)]／白土　直[4)]

● 要旨

目的：本稿は，酪酸菌（*Clostridium butyricum*）および米ぬか発酵物由来の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）を配合した食品の腸内環境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1）において，「便秘気味な健常者」を対象とした再解析結果（以下，既報2）で見出された便通改善効果のメカニズムを解明するため，腸内環境の詳細な解析を行ったものである。

方法：既報2の対象となった試験食品群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例におけるメタゲノム解析（腸内細菌推移）およびメタボローム解析（短鎖脂肪酸）データを用いて，再解析を実施した。

結果：メタゲノム解析（腸内細菌推移）データの再解析によって，試験食品群はプラセボ品群と比較して，有用な腸内細菌の増加が認められた。具体的には，摂取4週後に有用菌として報告されている*Blautia*属細菌および乳酸菌である*Streptococcus thermophilus*の有意な増加が認められた。また，摂取12週後に酪酸産生菌（酪酸菌）であり，インドール関連代謝物の産生菌として報告されている*Alistipes putredinis*，ビフィズス菌である*Bifidobacterium merycicum*，*S. thermophilus*の有意な増加が認められた。さらに，メタボローム解析（短鎖脂肪酸）データの再解析により，摂取12週後に酪酸および酢酸の有意な増加が認められた。

考察：今回の再解析により，「便秘気味な健常者」における酪酸菌（*C. butyricum*）およびHMPA配合食品の便通改善効果は，複数のメカニズムを介して便通改善に寄与している可能性が示された。具体的には，従来注目されていた短鎖脂肪酸産生菌に加え，セロトニン産生菌，さらにインドール関連物質の産生菌による便通改善効果への関与を見出した。これらの結果は，腸内細菌による便通改善メカニズムの多様性を示すものであり，今後の便秘改善戦略の検討に資するものと考えられる。

Keywords：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），乳酸菌，ビフィズス菌，短鎖脂肪酸，酪酸，酢酸，便通，セロトニン，芳香族炭化水素受容体，AhR

1）株式会社ニコリオ　2）日本臨床試験協会（JACTA；Japan Clinical Trial Association）　3）日本橋エムズクリニック
4）オルト株式会社

はじめに

近年，腸内環境と便通改善に関する研究は大きく進展しており，有用菌の増加による整腸作用に加えて，腸管の運動機能に着目した，より詳細な作用機序が複数提唱されている[1]。例えば，整腸作用を有する代表的なプロバイオティクスである *Bifidobacterium* の投与により，腸内細菌叢のバランスが改善され，短鎖脂肪酸の増加を伴う便通改善効果が報告されている[2)3)]。さらに，*Bifidobacterium longum* の投与が酪酸の産生を促進し，それに伴う腸管上皮細胞でのセロトニン産生の亢進により，大腸の蠕動運動が活性化されることが示唆されている[4]。

また，短鎖脂肪酸を介さない作用機序として，腸内細菌が産生する二次胆汁酸が腸管上皮細胞に発現する胆汁酸受容体 TGR5 を活性化し，蠕動運動の促進や便中水分含量の増加を誘導することが報告されている[5]。さらに，グラム陽性細菌を認識する TLR2 などの受容体を介して腸管神経系を刺激し，機能回復を促進することで便通改善に寄与する可能性も示されている[6]。加えて，*Lactobacillus reuteri* や *Alistipes putredinis* などの腸内細菌がインドール関連代謝物を産生することが報告されており[7)8)]，インドール関連代謝物は，芳香族炭化水素受容体（Aryl hydrocarbon receptor；AhR）を介して腸管の蠕動運動を促進することが知られている[9]。特に Indole Acetic Acid（IAA）や 3-indoleacrylic acid（3-IA）が便秘症状の改善に寄与していることが報告されている[10)11)]。

これらの知見は，腸内環境の改善による便通改善効果が，短鎖脂肪酸の増加に伴う腸管蠕動運動の亢進に加え，短鎖脂肪酸非依存的な多様な作用機序が複合的に関与していることを示唆している。

我々はこれまでに，酪酸菌（*C. butyricum*）および HMPA を配合した食品の摂取により，腸内の *C. butyricum* および短鎖脂肪酸（酪酸・酢酸）の増加を確認し，腸内環境の改善効果を報告している（既報 1）[12]。しかしながら，同研究には平均より排便回数の多い被験者が含まれていたことから，便通改善効果については有意な変化を確認できなかった。この結果は，短鎖脂肪酸の増加のみでは十分な便通改善効果をもたらさない可能性を示している。

一方，便秘傾向のある被験者を対象に同食品の便通改善効果を検討した研究（既報 2）では，有意な便通改善効果が確認された[13]。この既報 2 の公表以降，腸内環境と便通に関する研究はさらに進展し，特に *Blautia* 属や *Streptococcus thermophilus* などの菌種が短鎖脂肪酸やセロトニン産生を介した便通改善に寄与する可能性や[14)15)]，*Alistipes putredinis* などが産生するインドール関連代謝物が腸管蠕動運動を調節する可能性が相次いで報告されるようになってきた[10)11)]。これらの進展を踏まえ，既報 2 で得られた腸内環境データを基に，従来は着目していなかった菌種や代謝経路の変化に注目し，便通改善に寄与する新たなメカニズムの探索を目的として，腸内環境データの再解析を行った。これにより，酪酸菌および HMPA 配合食品による便通改善の作用機序をより深く理解し，腸内環境と便通の関連性に関する新たな知見の創出を目指した。

Ⅰ．対象および方法

1. 試験デザイン

既報 1[12] 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：UMIN000043592），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。また，既報 2[13] において対象とした「便秘気味な健常者」におけるメタゲノム解析（腸内細菌推移）およびメタボローム解析（短鎖脂肪酸）データを用いて，再解析を行ったものである。試験解析の流れについては，**図 1** に示した。

2. 試 験 品

試験品は，規格化された酪酸菌（*C. 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（丸善製薬株式会社製：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（*C. butyricum*）と HMPA をのぞいたプラセボ品（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末（*C. butyricum*）14.0 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（HMPA として 11.5 mg）〕とし，12 週継続摂取させた。

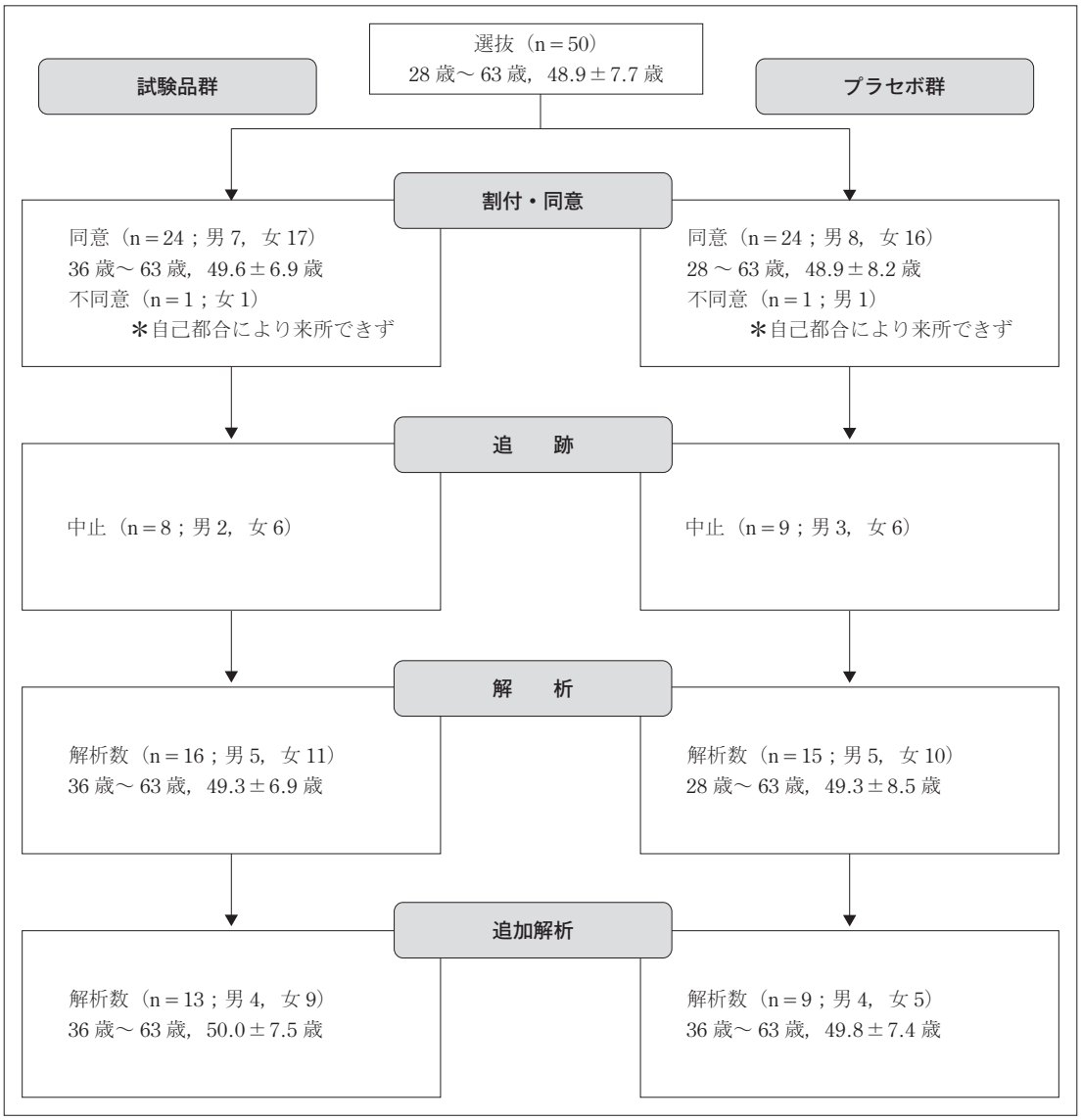


図 1　試験解析のプロセス

表 1　被検食品の組成

	試 験 品	プラセボ品
酪酸菌末（*Clostridium butyricum*）	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（HMPA として 11.5 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

3. 評価項目

既報 1 で取得した以下の項目について再解析を実施した。

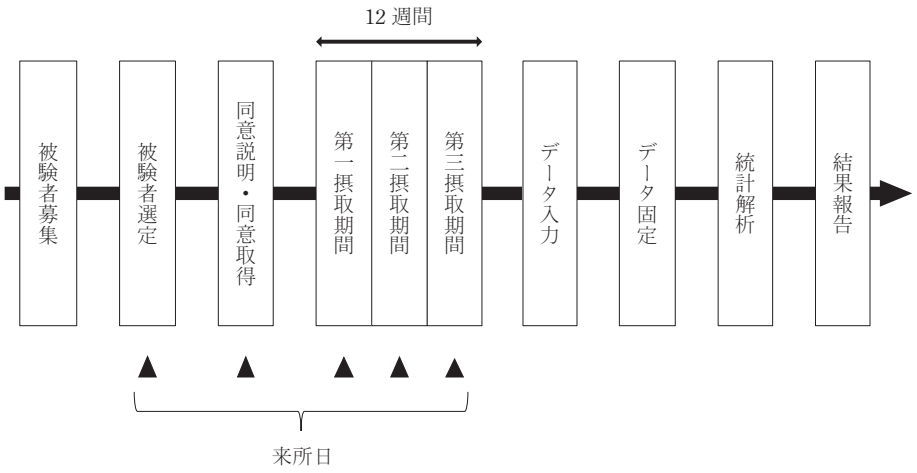
・便検査（メタゲノム解析，メタボローム解析）

・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）

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



項　　目		休薬・前観察期間	投与開始日	投与観察期間		
時　　期		2 ～ 4 週前	0 週	投与 4 週後 ± 1	投与 8 週後 ± 1	投与 12 週後 ± 1
検　　査		SC 検査	検査 1	検査 2	検査 3	検査 4
同意取得		○	－	－	－	－
試験品投与			←	―	―	→
有害事象の観察		←	―	―	―	→
バイタルサイン		－	○	○	○	○
臨床検査	排便採取	○	－	○	○	○
	血液生化学検査	○	○	○	○	○
	血液学的検査	－	○	○	○	○
	尿検査	○	－	－	－	○
アンケート		－	○	○	○	○

図 2　試験スケジュール

表 2　被験者背景

項　　目	試験品群（n＝13）	プラセボ（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

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，R（バージョン 4.3.2 ; R Core Team, 2024）を使用した。

Ⅱ．結　　果

1．被験者背景

既報 2 における被験者の背景を**表 2** に示す。解析対象者の年齢，介入前の便通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　腸内細菌（属レベル）の推移と変化量

項　　目	時　点	測 定 値		*p* 値 [2]
		試験品群 [1]	プラセボ群 [1]	
Acetivibrio	▲ 1 w (a)	8.0 ± 8.1	25.8 ± 32.0	
	4 w (b)	16.5 ± 19.1	19.6 ± 18.1	
	⊿ a − b	8.5 ± 14.7 †	− 6.2 ± 24.6	0.093 ‡
	8 w (c)	11.6 ± 20.3	4.0 ± 3.7	
	⊿ a − c	3.6 ± 16.9	− 21.8 ± 30.6 †	0.021 #
	12 w (d)	5.6 ± 12.6	3.4 ± 5.3	
	⊿ a − d	− 2.4 ± 8.3	− 22.3 ± 29.8 †	0.032 #
Moryella	▲ 1 w (a)	0.0 ± 0.0	0.6 ± 0.5	
	4 w (b)	0.5 ± 1.1	0.1 ± 0.3	
	⊿ a − b	0.5 ± 1.1	− 0.4 ± 0.5 *	0.025 #
	8 w (c)	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.7	
	⊿ a − c	0.1 ± 0.3	− 0.3 ± 0.7	0.071 ‡
	12 w (d)	0.2 ± 0.8	0.0 ± 0.0	
	⊿ a − d	0.2 ± 0.8	− 0.6 ± 0.5 *	0.021 #
Oribacterium	▲ 1 w (a)	1.3 ± 1.4	0.1 ± 0.3	
	4 w (b)	0.8 ± 1.4	0.1 ± 0.3	
	⊿ a − b	− 0.5 ± 1.4	0.0 ± 0.5	0.282
	8 w (c)	1.3 ± 2.0	0.7 ± 1.4	
	⊿ a − c	0.0 ± 2.1	0.6 ± 1.5	0.508
	12 w (d)	0.4 ± 1.0	0.2 ± 0.4	
	⊿ a − d	− 0.9 ± 1.4 *	0.1 ± 0.6	0.049 #

平均 ± 標準偏差

1）†：$p < 0.1$，*：$p < 0.05$ vs. 使用前

2）‡：$p < 0.1$，#：$p < 0.05$ vs. プラセボ群

2. 試験結果の推移および変化量

介入前検査（1 w）とエンドポイントである 12 週後検査（12 w）の変化量において，試験品群とプラセボ群の間で統計学的に有意差（$p < 0.05$）が認められた腸内細菌（属レベル），腸内細菌（種レベル），短鎖脂肪酸の項目における推移と変化量を**表 3 〜 5** に示し，それぞれの変化量について**図 3 〜 5** に示した。また，腸内細菌（属レベル），腸内細菌（種レベル）において，有意傾向（$p < 0.1$）が確認できた項目を **Appendix 1，2** に示した。

Ⅲ. 考　　察

近年，腸内細菌叢に関する研究の進展により，従来は十分に注目されていなかった特定の菌種が，短鎖脂肪酸やセロトニン，インドール関連物質などを介して腸管機能の調節に関与する可能性が報告されている。特に *Blautia* 属，*Streptococcus thermophilus*，*Alistipes putredinis* などが，便通の改善と関連する新たな菌種として注目を集めている。そこで本研究では，既報 2 の時点では焦点が当てられていなかったこれらの菌種や代謝経路に着目し，当時得られていた腸内環境データを再解析することで，より多面的に作用機序を検討することを試みた。

「便秘気味な健常者」における腸内環境データの再解析により，酪酸菌（*C. butyricum*）および HMPA を配合した試験品群とプラセボ群の間で，複数の腸内細菌に有意な差異が認められた。摂取 12 週後の最終エンドポイントにおいて，短鎖脂肪酸産生菌として報告されている *Acetivibrio* [16]，*Moryella* [17]，*Alistipes putredinis* [18]，*Bifidobacterium merycicum* [19] の有意な増加が確認されたほか，*Blautia* [20]，*Butyrivibrio* [21]，*Oscillibacter* [22]，*Agathobacter ruminis* [23]，*Blautia luti*（旧名称 *Ruminococcus luti*）[24]，*Blautia obeum*（旧名称 *Ruminococcus obeum*）[25]，

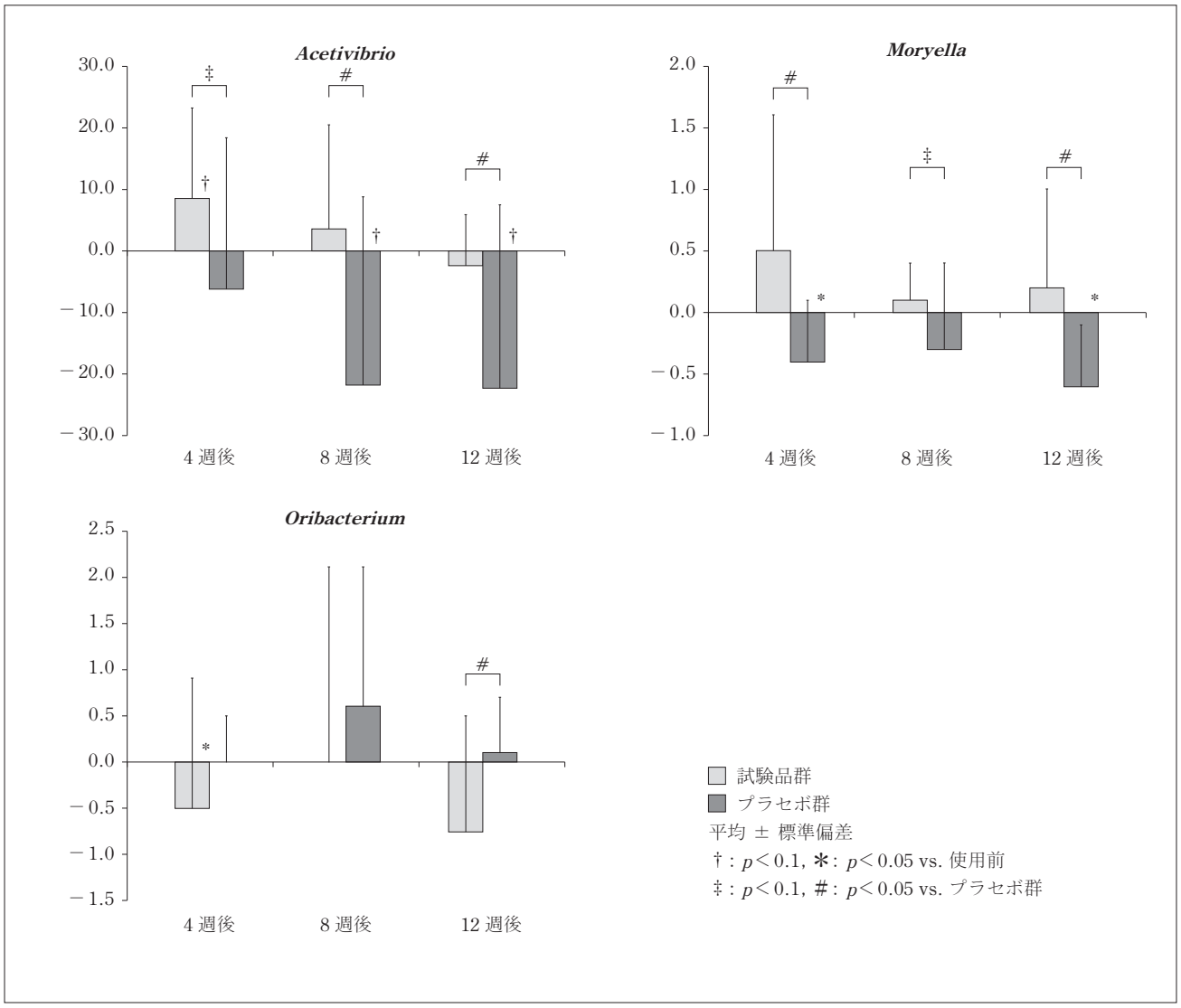


図 3 腸内細菌（属レベル）の変化量

C. butyricum [26] などの菌種にも増加傾向が認められた。

Blautia および *B. luti* は摂取 4 週後，*B. obeum* は摂取 8 週後に，いずれもプラセボ群と比較して有意な増加が確認された。*Blautia* は健常成人の腸内に比較的豊富に存在し，日本人を対象としたコホート研究においても検出されており，内臓脂肪面積との逆相関や[27]，短鎖脂肪酸を介した肥満抑制への関与が報告されている[28]。これらのことから，*Blautia* は近年注目されている短鎖脂肪酸産生菌の一つとされている。さらに，便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）患者に対する治療薬リナクロチドの投与により，*Blautia* の増加とともに酢酸，プロピオン酸，酪酸といった短鎖脂肪酸の増加が確認されており，リナクロチドの効果はこれらの代謝産物の増加と関連していることが示唆されている[14]。本研究においても，n- 酪酸は摂取 4 週後，酢酸は摂取 8 週後に増加傾向を示し，摂取 12 週後には有意な増加が認められた。既報 2 では，摂取 4 週後，8 週後，12 週後に排便回数などの便通指標が改善されており，これには *Blautia* を含む短鎖脂肪酸産生菌の増加と，それに伴う短鎖脂肪酸の増加が寄与している可能性が考えられる。ただし，摂取 4 週後および 8 週後の短鎖脂肪酸濃度はプラセボ群との間で有意な差が確認されなかったことから，便通改善と完全には一致しない挙動を示した。この点は，既報 1 において短鎖脂肪酸の増加が認められたにもかかわらず，便通改善が確認されなかった結果と一致しており，短鎖脂肪酸の増加のみでは便通改善に十分でない可能性を示している。

表 4　腸内細菌（種レベル）の推移と変化量

項　　目	時　点	測 定 値		*p* 値 [2]
		試験品群 [1]	プラセボ群 [1]	
Actinomyces meyeri	▲ 1 w (a)	8.1 ± 12.7	7.0 ± 8.7	
	4 w (b)	12.2 ± 8.6	6.7 ± 3.3	
	⊿ a − b	4.2 ± 9.7	− 0.3 ± 7.2	0.253
	8 w (c)	23.0 ± 27.0	16.9 ± 18.1	
	⊿ a − c	14.9 ± 30.3	9.9 ± 16.3	0.655
	12 w (d)	14.5 ± 14.8	5.8 ± 5.4	
	⊿ a − d	6.4 ± 7.3**	− 1.2 ± 6.6	0.022 #
Alistipes putredinis	▲ 1 w (a)	49.7 ± 85.4	82.7 ± 117.8	
	4 w (b)	87.3 ± 123.6	65.8 ± 64.6	
	⊿ a − b	37.6 ± 63.5 †	− 16.9 ± 94.9	0.121
	8 w (c)	146.5 ± 217.9	60.4 ± 67.1	
	⊿ a − c	96.8 ± 178.5 †	− 22.2 ± 124.1	0.100
	12 w (d)	83.8 ± 111.6	48.0 ± 49.3	
	⊿ a − d	34.1 ± 44.2*	− 34.7 ± 83.2	0.020 #
Bifidobacterium merycicum	▲ 1 w (a)	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	
	4 w (b)	0.5 ± 1.4	0.2 ± 0.7	
	⊿ a − b	0.5 ± 1.1	0.1 ± 0.3	0.379
	8 w (c)	0.5 ± 0.8	0.4 ± 1.0	
	⊿ a − c	0.4 ± 0.8 †	0.3 ± 0.7	0.875
	12 w (d)	0.4 ± 0.7	0.0 ± 0.0	
	⊿ a − d	0.3 ± 0.5*	− 0.1 ± 0.3	0.035 #
Gordonibacter faecihominis	▲ 1 w (a)	2.8 ± 6.4	7.2 ± 13.2	
	4 w (b)	2.5 ± 7.5	25.0 ± 48.4	
	⊿ a − b	− 0.3 ± 5.1	17.8 ± 35.8	0.084 ‡
	8 w (c)	5.4 ± 10.0	12.2 ± 17.0	
	⊿ a − c	2.6 ± 8.0	5.0 ± 13.3	0.605
	12 w (d)	1.7 ± 4.2	18.8 ± 30.9	
	⊿ a − d	− 1.1 ± 2.6	11.6 ± 18.1 †	0.021 #
Streptococcus thermophilus	▲ 1 w (a)	72.0 ± 188.1	313.1 ± 633.5	
	4 w (b)	268.5 ± 486.1	64.9 ± 105.2	
	⊿ a − b	196.5 ± 335.1 †	− 248.2 ± 623.1	0.042 #
	8 w (c)	399.8 ± 859.0	93.3 ± 155.0	
	⊿ a − c	327.8 ± 904.9	− 219.8 ± 492.3	0.115
	12 w (d)	245.4 ± 434.6	39.6 ± 61.7	
	⊿ a − d	173.4 ± 312.7 †	− 273.6 ± 649.7	0.043 #

平均 ± 標準偏差

1）†：$p < 0.1$，*：$p < 0.05$，**：$p < 0.01$ vs. 使用前

2）‡：$p < 0.1$，#：$p < 0.05$ vs. プラセボ群

今回差異が認められた *A. putredinis* は，短鎖脂肪酸に加え，トリプトファンからインドール関連代謝物を産生することが報告されている[18]。これらのインドール関連物質は，AhR を介して腸管の蠕動運動を促進することが知られていることから[9]，*A. putredinis* の増加に伴い，AhR を介した蠕動運動の促進を通じて便通改善に寄与した可能性がある。ただし，本研究ではインドール関連物質の変化を評価

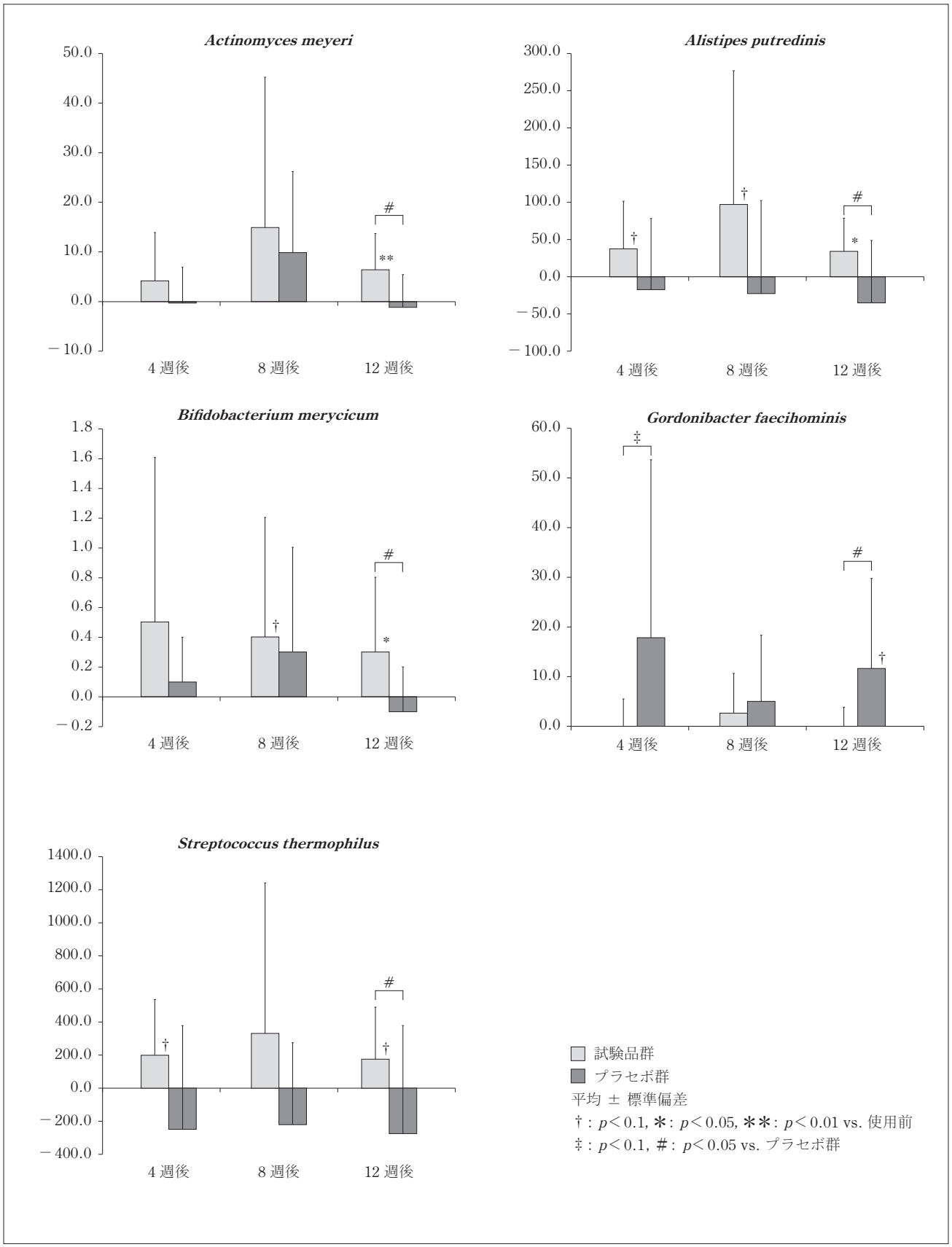


図 4 腸内細菌（種レベル）の変化量

表 5　短鎖脂肪酸の推移と変化量

項　目	時　点	測 定 値		*p* 値 [2]
		試験品群 [1]	プラセボ群 [1]	
酢　酸	▲ 1 w (a)	21.7 ± 8.0	24.7 ± 11.2	
	4 w （b）	20.3 ± 8.0	22.4 ± 8.7	
	⊿ a － b	－ 1.4 ± 5.8	－ 2.3 ± 8.6	0.777
	8 w （c）	29.6 ± 9.4	26.0 ± 8.6	
	⊿ a － c	7.9 ± 8.9**	1.3 ± 8.4	0.092 ‡
	12 w （d）	27.1 ± 11.9	19.4 ± 10.1	
	⊿ a － d	5.4 ± 7.1*	－ 5.4 ± 8.8	0.005 ##
n-酪酸	▲ 1 w (a)	7.0 ± 3.7	7.8 ± 5.6	
	4 w （b）	8.1 ± 4.9	5.7 ± 3.4	
	⊿ a － b	1.0 ± 3.0	－ 2.2 ± 4.5	0.058 ‡
	8 w （c）	7.6 ± 3.2	6.4 ± 3.9	
	⊿ a － c	0.6 ± 4.4	－ 1.4 ± 3.8	0.281
	12 w （d）	7.9 ± 3.1	5.4 ± 4.0	
	⊿ a － d	0.9 ± 3.7	－ 2.4 ± 3.1*	0.041 #

平均 ± 標準偏差

1）*：$p < 0.05$，**：$p < 0.01$ vs. 使用前

2）‡：$p < 0.1$，#：$p < 0.05$，##：$p < 0.05$ vs. プラセボ群

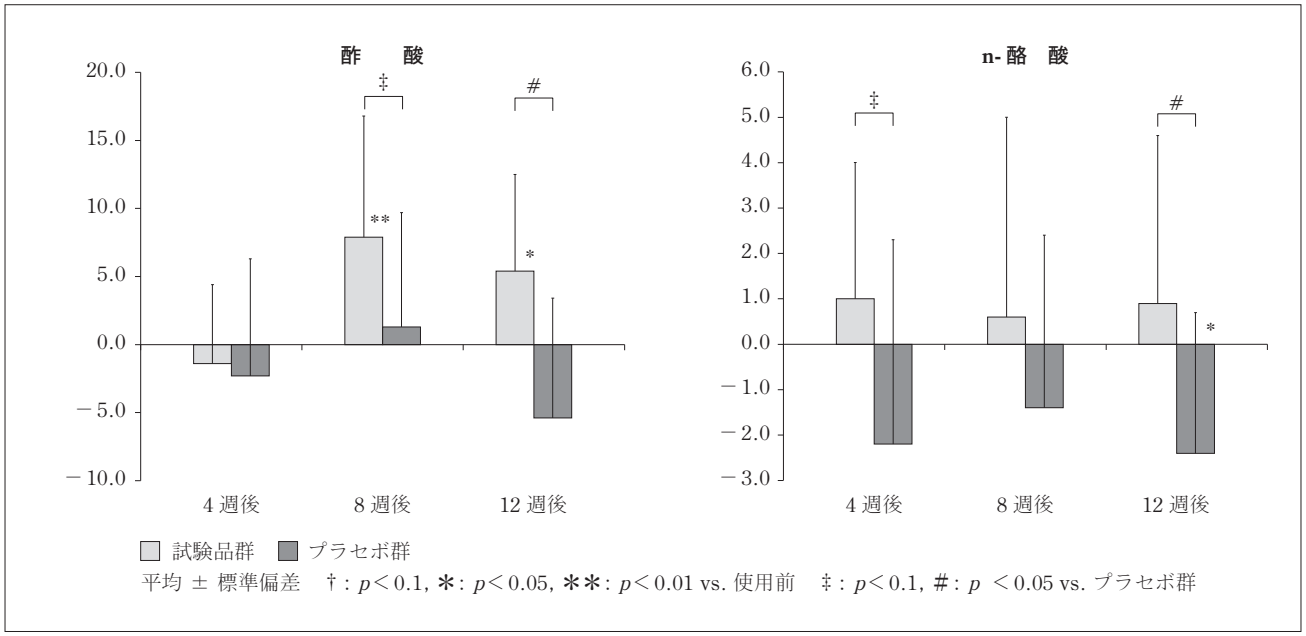


図 5　短鎖脂肪酸の変化量

していないため，今後の研究においてその関与を検証する必要がある。

さらに，摂取 4 週後および 12 週後に有意な増加が確認された *Streptococcus thermophilus* は，一部の菌株において腸管の蠕動運動を制御するセロトニン産生能が報告されている[29]。また，*S. thermophilus* を含む複数のプロバイオティクス製剤による慢性便秘症の改善効果を示す動物試験結果が報告されている[15]。これらの知見から，本研究における *S. thermophilus* の増加も便通改善に寄与している可能性が考えられる。ただし，本研究ではセロトニンの変化を評価しておらず，今後は *S. thermophilus* の

増加とセロトニン量の関係を明らかにする研究が求められる。

以上の結果から，「便秘傾向のある健常者」において，酪酸菌（*C. butyricum*）および HMPA を配合した試験品の摂取は，複数のメカニズムを介して便通改善に寄与している可能性が示された。従来注目されていた短鎖脂肪酸産生菌による腸管蠕動の促進に加え，近年注目されるようになったセロトニン産生菌，さらにインドール関連物質の産生菌の関与が示された点は，本研究の新たな知見といえる。これらの結果は，腸内細菌による便通改善メカニズムの多様性を示すものであり，今後の便秘改善戦略の検討に資するものと考えられる。

Ⅳ. 利 益 相 反

既報の試験ならびに再解析において，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。本再解析は，株式会社ニコリオが実施した。その他の開示すべき利益相反事項はない。

参 考 文 献

1）Pan R, Wang L, Xu X, et al. Crosstalk between the Gut Microbiome and Colonic Motility in Chronic Constipation: Potential Mechanisms and Microbiota Modulation. Nutrients. 2022; **14**(18): 3704.
2）Wang L, Hu L, Xu Q, et al. Bifidobacterium adolescentis Exerts Strain-Specific Effects on Constipation Induced by Loperamide in BALB/c Mice. Int J Mol Sci. 2017; **18**(2): 318.
3）Wang L, Hu L, Xu Q, et al. Bifidobacteria exert species-specific effects on constipation in BALB/c mice. Food Funct. 2017; **8**(10): 3587-3600.
4）Makizaki Y, Uemoto T, Yokota H, Yamamoto M, Tanaka Y, Ohno H. Improvement of loperamide-induced slow transit constipation by Bifidobacterium bifidum G9-1 is mediated by the correction of butyrate production and neurotransmitter profile due to improvement in dysbiosis. PLoS One. 2021; **16**(3): e0248584.
5）Alemi F, Poole DP, Chiu J, et al. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice. Gastroenterology. 2013; **144**(1): 145-154.
6）Yarandi SS, Kulkarni S, Saha M, Sylvia KE, Sears CL, Pasricha PJ. Intestinal Bacteria Maintain Adult Enteric Nervous System and Nitrergic Neurons via Toll-like Receptor 2-induced Neurogenesis in Mice. Gastroenterology. 2020; **159**(1): 200-213. e8.
7）Li M, Ding Y, Wei J, et al. Gut microbiota metabolite indole-3-acetic acid maintains intestinal epithelial homeostasis through mucin sulfation. Gut Microbes. 2024; **16**(1): 2377576.
8）Zhang S, Wang R, Zhao R, et al. Alistipes putredinis Ameliorates Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Rats via Gut Microbiota Remodeling and Inflammatory Suppression. Nutrients. 2025; **17**(12): 2013.
9）Obata Y, Castaño Á, Boeing S, et al. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology. Nature. 2020; **578**(7794): 284-289.
10）Chen Y, Pan R, Mei L, et al. Colon-Targeted Delivery of Indole Acetic Acid Helps Regulate Gut Motility by Activating the AHR Signaling Pathway. Nutrients. 2023; **15**(19): 4282.
11）Ma T, Li Y, Yang N, et al. Efficacy of a postbiotic and its components in promoting colonic transit and alleviating chronic constipation in humans and mice. Cell Rep Med. 2025; **6**(5): 102093.
12）荻野目夏望，横川 剛，名嶋真智，他．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．2022; **59**(1): 17-32.
13）横川 剛，名嶋真智，宮田晃史，他．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．診療と新薬．2023; **60**(2): 95-103.
14）Zhou J, Wei H, Zhou A, et al. The gut microbiota participates in the effect of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a multicenter, prospective, pre-post study. J Transl Med. 2024; **22**(1): 98.
15）Jeong JJ, Ganesan R, Jin YJ, et al. Multi-strain probiotics alleviate loperamide-induced constipation by adjusting the microbiome, serotonin, and short-chain fatty acids in rats. Front Microbiol. 2023; **14**: 1174968.
16）Zou Y, Xue W, Lin X, et al. Butyribacter intestini gen. nov., sp. nov., a butyric acid-producing bacterium of the family Lachnospiraceae isolated from human faeces, and reclassification of Acetivibrio ethanolgignens as Acetanaerobacter ethanolgignens gen. nov., comb. nov. Syst Appl Microbiol. 2021; **44**(3): 126201.
17）Carlier JP, K'ouas G, Han XY. Moryella indoligenes gen. nov., sp. nov., an anaerobic bacterium isolated from clinical specimens. Int J Syst Evol Microbiol. 2007; **57**(Pt 4): 725-729.
18）Rautio M, Eerola E, Väisänen-Tunkelrott ML, et al. Reclassification of Bacteroides putredinis (Weinberg et al., 1937) in a new genus Alistipes gen. nov., as

Alistipes putredinis comb. nov., and description of Alistipes finegoldii sp. nov., from human sources. Syst Appl Microbiol. 2003; **26**(2): 182-188.

19）Biavati B, Mattarelli P. Bifidobacterium ruminantium sp. nov. and Bifidobacterium merycicum sp. nov. from the rumens of cattle. Int J Syst Bacteriol. 1991; **41**(1): 163-168.

20）Holmberg SM, Feeney RH, Prasoodanan P K V, et al. The gut commensal Blautia maintains colonic mucus function under low-fiber consumption through secretion of short-chain fatty acids. Nat Commun. 2024; **15**(1): 3502.

21）Kopečný J, Zorec M, Mrázek J, Kobayashi Y, Marinšek-Logar R. Butyrivibrio hungatei sp. nov. and Pseudobutyrivibrio xylanivorans sp. nov., butyrate-producing bacteria from the rumen. Int J Syst Evol Microbiol. 2003; **53**(Pt 1): 201-209.

22）Lee GH, Rhee MS, Chang DH, et al. Oscillibacter ruminantium sp. nov., isolated from the rumen of Korean native cattle. Int J Syst Evol Microbiol. 2013; **63**(Pt 6): 1942-1946.

23）Rosero JA, Killer J, Sechovcová H, et al. Reclassification of Eubacterium rectale (Hauduroy et al. 1937) Prévot 1938 in a new genus Agathobacter gen. nov. as Agathobacter rectalis comb. nov., and description of Agathobacter ruminis sp. nov., isolated from the rumen contents of sheep and cows. Int J Syst Evol Microbiol. 2016; **66**(2): 768-773.

24）Simmering R, Taras D, Schwiertz A, et al. Ruminococcus luti sp. nov., isolated from a human faecal sample. Syst Appl Microbiol. 2002; **25**(2): 189-193.

25）Reichardt N, Duncan SH, Young P, et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. ISME J. 2014; **8**(6): 1323-1335.

26）Stoeva MK, Garcia-So J, Justice N, et al. Butyrate-producing human gut symbiont, Clostridium butyricum, and its role in health and disease. Gut Microbes. 2021; **13**(1): 1-28.

27）Ozato N, Saito S, Yamaguchi T, et al. Blautia genus associated with visceral fat accumulation in adults 20-76 years of age. NPJ Biofilms Microbiomes. 2019; **5**(1): 28.

28）Hosomi K, Saito M, Park J, et al. Oral administration of Blautia wexlerae ameliorates obesity and type 2 diabetes via metabolic remodeling of the gut microbiota. Nat Commun. 2022; **13**(1): 4477.

29）Gezginc Y, Akyol I, Kuley E, Özogul F. Biogenic amines formation in Streptococcus thermophilus isolated from home-made natural yogurt. Food Chem. 2013; **138**(1): 655-662.

Appendix 1 腸内細菌（属レベル）の推移と変化量

項　目	時　点	測定値		p 値[2]
		試験品群[1]	プラセボ群[1]	
Actinomyces	▲ 1 w (a)	13.8 ± 16.4	18.6 ± 16.9	
	4 w (b)	22.3 ± 12.7	48.9 ± 102.3	
	⊿ a − b	8.5 ± 13.0*	30.3 ± 98.2	0.434
	8 w (c)	40.9 ± 43.1	30.3 ± 37.5	
	⊿ a − c	27.2 ± 45.3	11.8 ± 34.9	0.402
	12 w (d)	23.7 ± 23.4	14.9 ± 12.6	
	⊿ a − d	9.9 ± 15.7*	− 3.7 ± 15.7	0.060‡
Anaerofilum	▲ 1 w (a)	1.4 ± 2.1	0.6 ± 1.0	
	4 w (b)	2.4 ± 3.4	2.9 ± 4.8	
	⊿ a − b	1.0 ± 2.9	2.3 ± 4.8	0.426
	8 w (c)	4.7 ± 7.7	1.0 ± 1.8	
	⊿ a − c	3.3 ± 6.2	0.4 ± 2.3	0.201
	12 w (d)	1.6 ± 2.6	3.2 ± 4.3	
	⊿ a − d	0.2 ± 1.6	2.7 ± 4.7	0.097‡
Blautia	▲ 1 w (a)	3883.2 ± 2380.9	4496.9 ± 2494.5	
	4 w (b)	5401.3 ± 2470.8	4348.4 ± 2253.4	
	⊿ a − b	1518.2 ± 1923.6*	− 148.4 ± 1238.0	0.033#
	8 w (c)	12586.9 ± 9507.3	7863.1 ± 3953.7	
	⊿ a − c	8703.8 ± 8967.3**	3366.2 ± 2870.4**	0.102
	12 w (d)	5966.6 ± 4413.8	4472.0 ± 2854.3	
	⊿ a − d	2083.5 ± 2916.1*	− 24.9 ± 1589.5	0.063‡
Butyrivibrio	▲ 1 w (a)	1.2 ± 2.4	0.0 ± 0.0	
	4 w (b)	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	
	⊿ a − b	− 1 ± 2.3	0.1 ± 0.3	0.177
	8 w (c)	2.9 ± 7.9	0.7 ± 2.0	
	⊿ a − c	1.7 ± 5.9	0.7 ± 2.0	0.624
	12 w (d)	0.4 ± 1.0	0.3 ± 1.0	
	⊿ a − d	− 0.8 ± 1.8	0.3 ± 1.0	0.093‡
Desulfovibrio	▲ 1 w (a)	11.5 ± 24.3	6.0 ± 9.8	
	4 w (b)	11.6 ± 22.3	4.7 ± 12.9	
	⊿ a − b	0.2 ± 15.7	− 1.3 ± 7.8	0.796
	8 w (c)	14.2 ± 25.9	14.7 ± 28.1	
	⊿ a − c	2.7 ± 18.9	8.7 ± 21.2	0.495
	12 w (d)	15.9 ± 30.3	2.4 ± 7.0	
	⊿ a − d	4.5 ± 11.0	− 3.6 ± 6.3	0.063‡
Oscillibacter	▲ 1 w (a)	144.2 ± 155.7	213.4 ± 220.6	
	4 w (b)	135.7 ± 102.0	202.8 ± 268.4	
	⊿ a − b	− 8.5 ± 113.2	− 10.7 ± 152.2	0.970
	8w (c)	275.2 ± 332.4	403.1 ± 501.3	
	⊿ a − c	131.0 ± 355.9	189.7 ± 378.6	0.715
	12 w (d)	93.2 ± 70.9	290.3 ± 275.5	
	⊿ a − d	− 51 ± 149.3	76.9 ± 165.2	0.073‡

1) †：$p < 0.1$，*：$p < 0.05$，**：$p < 0.01$ vs. 使用前

2) ‡：$p < 0.1$，#：$p < 0.05$ vs. プラセボ群

Appendix 2　腸内細菌（種レベル）の推移と変化量

項　　目	時　点	測 定 値		*p* 値 [2]
		試験品群 [1]	プラセボ群 [1]	
Agathobacter ruminis	▲ 1 w（a）	0.0 ± 0.0	0.4 ± 1.0	
	4 w（b）	1.5 ± 3.5	0.3 ± 0.5	
	⊿ a − b	1.5 ± 3.5	− 0.1 ± 1.3	0.197
	8 w（c）	1.4 ± 3.6	0.3 ± 0.7	
	⊿ a − c	1.4 ± 3.6	− 0.1 ± 0.6	0.231
	12 w（d）	0.2 ± 0.6	0.0 ± 0.0	
	⊿ a − d	0.2 ± 0.6	− 0.4 ± 1.0	0.063 ‡
Bacteroides fragilis	▲ 1 w（a）	43.5 ± 64.4	157.8 ± 257.0	
	4 w（b）	240.0 ± 481.8	195.6 ± 437.7	
	⊿ a − b	196.5 ± 464.1	37.8 ± 455.9	0.436
	8 w（c）	102.6 ± 208.9	20.3 ± 31.0	
	⊿ a − c	59.2 ± 192.8	− 137.4 ± 241.4	0.046 #
	12 w（d）	97.0 ± 161.6	46.2 ± 116.7	
	⊿ a − d	53.5 ± 125.5	− 111.6 ± 264.6	0.063 ‡
Blautia luti	▲ 1 w（a）	652.5 ± 698.4	1172.7 ± 1726.6	
	4 w（b）	1247.4 ± 1331.4	903.2 ± 1200.1	
	⊿ a − b	594.8 ± 1106.6 †	− 269.4 ± 545.9	0.043 #
	8 w（c）	3185.4 ± 4145.1	1441.2 ± 1895.0	
	⊿ a − c	2532.8 ± 3680.9 *	268.6 ± 477.8	0.084 ‡
	12 w（d）	819.8 ± 697.1	776.6 ± 1308.0	
	⊿ a − d	167.2 ± 490.3	− 396.1 ± 803.2	0.054 ‡
Blautia obeum	▲ 1 w（a）	403.9 ± 418.5	1112.8 ± 1442.5	
	4 w（b）	611.1 ± 580.4	979.7 ± 1313.7	
	⊿ a − b	207.2 ± 246.4 *	− 133.1 ± 548.4	0.061 ‡
	8 w（c）	1680.4 ± 1546.8	965.2 ± 1135.5	
	⊿ a − c	1276.5 ± 1199.5 **	− 147.6 ± 683.5	0.004 #
	12 w（d）	778.7 ± 932.5	774.0 ± 1282.0	
	⊿ a − d	374.8 ± 650.2 †	− 338.8 ± 1090.3	0.068 ‡
Clostridium butyricum	▲ 1 w（a）	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
	4 w（b）	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	
	⊿ a − b	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.237
	8 w（c）	1.0 ± 1.8	0.0 ± 0.0	
	⊿ a − c	1.0 ± 1.8 †	0.0 ± 0.0	0.110
	12 w（d）	1.2 ± 1.7	0.0 ± 0.0	
	⊿ a − d	1.2 ± 1.7 *	0.0 ± 0.0	0.054 ‡
Desulfovibrio desulfuricans	▲ 1 w（a）	0.0 ± 0.0	2.9 ± 5.9	
	4 w（b）	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.7	
	⊿ a − b	0.1 ± 0.3	− 2.6 ± 5.4	0.089 ‡
	8 w（c）	1.0 ± 3.6	6.4 ± 17.9	
	⊿ a − c	1.0 ± 3.6	3.6 ± 15.9	0.579
	12 w（d）	0.5 ± 1.7	0.1 ± 0.3	
	⊿ a − d	0.5 ± 1.7	− 2.8 ± 6.0	0.077 ‡
Flavonifractor plautii	▲ 1 w（a）	33.2 ± 32.7	37.7 ± 50.8	
	4 w（b）	55.7 ± 86.1	74.6 ± 85.2	
	⊿ a − b	22.5 ± 74.3	36.9 ± 66.4	0.647
	8 w（c）	124.8 ± 294.7	50.4 ± 55.3	
	⊿ a − c	91.7 ± 284.1	12.8 ± 73.6	0.428
	12 w（d）	41.0 ± 42.4	107.4 ± 126.7	
	⊿ a − d	7.8 ± 29.9	69.8 ± 120.2	0.087 ‡
Gardnerella vaginalis	▲ 1 w（a）	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	
	4 w（b）	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.7	
	⊿ a − b	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	0.238
	8 w（c）	0.1 ± 0.3	2.4 ± 7.0	
	⊿ a − c	0.1 ± 0.3	2.3 ± 7.0	0.254
	12 w（d）	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.7	
	⊿ a − d	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	0.081 ‡
Gordonibacter urolithinfaciens	▲ 1 w（a）	2.8 ± 7.0	3.8 ± 8.3	
	4 w（b）	2.2 ± 6.6	11.8 ± 23.7	
	⊿ a − b	− 0.6 ± 4.9	8.0 ± 15.7	0.077 ‡
	8 w（c）	6.8 ± 16.1	14.0 ± 34.1	
	⊿ a − c	3.9 ± 11.1	10.2 ± 32.8	0.525
	12 w（d）	1.7 ± 3.9	11.2 ± 19.3	
	⊿ a − d	− 1.2 ± 3.1	7.4 ± 16.2	0.074 ‡
Megasphaera elsdenii	▲ 1 w（a）	59.3 ± 115.0	0.0 ± 0.0	
	4 w（b）	83.5 ± 233.5	21.4 ± 64.0	
	⊿ a − b	24.2 ± 157.4	21.4 ± 64.0	0.962
	8 w（c）	32.9 ± 69.7	0.3 ± 1.0	
	⊿ a − c	− 26.4 ± 61.6	0.3 ± 1.0	0.211
	12 w（d）	9.6 ± 19.3	29.8 ± 89.3	
	⊿ a − d	− 49.7 ± 95.9 †	29.8 ± 89.3	0.064 ‡

平均 ± 標準偏差
1）†：$p < 0.1$，*：$p < 0.05$，**：$p < 0.01$ vs. 使用前
2）‡：$p < 0.1$，#：$p < 0.05$ vs. プラセボ群