

α -結合ガラクトオリゴ糖の長期摂取による腹部状態および
血液・尿性状への影響

¹⁾鳥取大学医学部保健学科

²⁾信州大学農学部応用生命科学科

³⁾塩水港精糖株式会社糖質研究所

笠木 健¹⁾, 池田 匡¹⁾, 平松喜美子¹⁾, 兼本亜紀子¹⁾, 中村政則¹⁾
橋本博之²⁾, 岸野恵理子³⁾, 伊藤哲也³⁾, 藤田孝輝³⁾

Effect of long-term administration of α -linked
galactooligosaccharide on abdominal symptom and
hematological and urinary aspects

Takeshi KASAGI¹⁾, Tadasu IKEDA¹⁾, Kimiko HIRAMATSU¹⁾,
Akiko KANEMOTO¹⁾, Masanori NAKAMURA¹⁾, Hiroyuki HASHIMOTO²⁾,
Eriko KISHINO³⁾, Tetsuya ITO³⁾, Koki FUJITA³⁾

¹⁾*School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago 683-8503*

²⁾*Department of Bioscience and Biotechnology, Faculty of Agriculture,
Shinshu University, Minami-minowa, Nagano 399-4589*

³⁾*Ensuiiko Sugar Refining Co. LTD, Yokohama, Kanagawa 236-0004*

ABSTRACT

In order to estimate the affect of long term (12 weeks) ingestion of the nondigestible α -linked galactooligosaccharide (α -GOS), we asked 29 healthy subjects (9 males and 22 females) to report changes in stool frequency and digestive tract symptoms during oral administration of 3g/day α -GOS. We also examined hematological and urinary values every 4 weeks.

As a result, the long term administration of α -GOS caused no significant changes in stool frequency or severe digestive tract symptoms such as diarrhea except for abdominal gas and/or abdominal distention. No adverse evidence or clinically significant hematological and urinary abnormalities occurred throughout the study period.

Based on these results, we concluded that no safety problems occurred during long term oral ingestion of 3g/day α -GOS. (Accepted on March 12, 2007)

Key words : α -linked galactooligosaccharide, long-term administrarion, abdominal symptoms, hematological and urinary aspects

はじめに

腸内細菌叢におけるビフィズス菌は、全身の健康に深く関与していることが知られ、ヒトにおける腸内環境改善効果^{1,2)}、マウスなどの動物における免疫賦活効果^{3,4)}や発ガン抑制効果⁵⁾など、幅広い生理活性が報告されている。これらの有効な機能を持つビフィズス菌を選択的に増殖させる物質、すなわちプレバイオティクスの発想のもとに多くの研究が報告^{6,7)}されており、その働きを持つ種々の難消化性オリゴ糖が注目されている。

α-ガラクトシル基を有するオリゴ糖は、天然にはスタキオース、ラフィノース、メリビオースが知られているが、著者らはガラクトースに麹菌由来のα-ガラクトシダーゼを作用させて、α結合したガラクトース同士が2から8糖で構成されるα-結合ガラクトオリゴ糖(α-GOS)を効率よく合成する技術を確立している⁸⁾。α-GOSは難消化性のオリゴ糖であり、ヒトでは一日3g摂取することで腸内のビフィズス菌が有意に増加し、便秘傾向者では排便の日数・回数・量が増加することを確認している⁹⁾。しかし、難消化性の糖アルコールやオリゴ糖は、ヒト腸管ではほとんど消化吸収されないため、大量に摂取した場合には下痢を誘発することが知られ¹⁰⁻¹²⁾、著者らは既にα-GOSの大量摂取を行い下痢を指標とする最大無作用量を求め、男性で0.25g/kg体重、女性で0.33g/kg体重という値を得ている¹³⁾。

本研究では難消化性の糖質であるα-GOSを有効量3gを12週間にわたって摂取したときの腹部症状および血液・尿性状に及ぼす影響を検討し、長期間摂取における安全性の評価を行った。

材料及び方法

1. 被験者

以下のような選択基準と除外基準を設けて健康成人29名(男性7名、女性22名)を被験者とした。

1) 選択基準

- ①本試験の実施計画を説明し、インフォームド・コンセントが得られた者
- ②本試験中に何らかの医療行為を受ける予定のない者
- ③特に日常腹部に影響を及ぼすような薬剤や食品を服用しない者

2) 除外基準

- ①食事に過敏で腹部症状に異常が生じやすい者
- ②肝障害、腎障害、心血管障害、呼吸器障害、内分泌障害、アレルギー症等の罹患歴のある者

本試験はヘルシンキ宣言の趣旨に則って、鳥取大学医学部倫理審査委員会の審議を受けて承認(受付番号710)を得た後に開始した。また、被験者には試験の目的、方法、摂取食品の性状、試験によって起こりうる症状、試験開始後でもいつでも撤回できること等について十分に説明し、文書による同意を得た後に参加をしてもらった。

2. 試験物質

α-GOSは既報⁸⁾に従い調製した。なお、本試験に使用したα-GOSの糖組成は、2糖類58%(α1,6結合67%, α1,4結合3%, α1,3結合17%, α1,2結合5%, α1,1結合8%), 3糖類28%, 4~8糖類14%であった。この素材を打錠し、1gのα-GOSを含む錠菓にして摂取に供した。なお、錠菓は硬さと光沢を与えるためシュガーエステル(三菱化学フーズ(株)製リョートシュガーエステルS-370F)を3%(w/w)添加して調整した。

3. 試験物質の摂取量と摂取条件

α-GOS 1日摂取量を3gとし、これを12週継続した。摂取時間、摂取方法(直接、水溶など)は自由で1gの錠菓3個を一度に摂取するものとした。

4. 試験項目

1) アンケート調査

毎日のα-GOS摂取状況と摂取後24時間以内の腹部症状(有無、放屁・膨満感・腹痛・下痢・吐き気・その他の症状)、排便の有無・回数およびその他の身体症状、医薬品の使用について自記方式で記入させた。

2) 血液・尿性状の検査

試験物質と被験者の身体事象との関係を観察するために摂取試験開始前、開始4週後、8週後、12週後、摂取終了4週後の5回にわたって、血液・尿を採取して、以下の検査項目について測定した。以下の測定は医療法人博愛病院検査部及び株式会社エス・アイ・エルにおいて行った。

血液検査

HbA1c, 血糖, AST, ALT, γ-GTP, T-Bil, TP, ALB, T-CHO, TG, CREA, UA, WBC, RBC, Hgb, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, PLT, PDW, NEUT, LYMP, MONO, EOS, BASO

表1 被験者の背景

	N	体重 (kg)	身長 (cm)	年齢	BMI	排便回数 (回/週)
全体	29	57.4±10.4	160.9±9.2	35.8±15.8	21.9±3.2	8.8±3.8
男性	7	68.4±7.0	174.4±6.5	32.4±13.4	22.5±2.2	10.9±5.6
女性	22	53.3±8.5	156.5±4.6	34.3±16.7	21.8±3.3	8.1±2.9

平均値±標準偏差

表2 α -GOS摂取における1週間あたりの排便回数の推移

	全体	男性	女性
摂取前	8.8 ± 3.8	10.9 ± 5.6	8.1 ± 2.9
1週	8.9 ± 3.9	11.3 ± 6.5	8.2 ± 2.5
2週	8.5 ± 4.6	10.0 ± 6.2	8.0 ± 4.0
3週	9.2 ± 4.3	9.9 ± 6.3	9.0 ± 3.7
4週	9.6 ± 4.6	11.1 ± 5.9	9.0 ± 4.1
5週	8.9 ± 4.7	10.7 ± 6.7	8.4 ± 3.9
6週	9.5 ± 5.3	11.4 ± 7.2	8.9 ± 4.5
7週	8.8 ± 4.8	9.4 ± 7.5	8.6 ± 3.9
8週	8.2 ± 3.9	8.0 ± 4.9*	8.3 ± 3.6
9週	9.0 ± 4.7	9.3 ± 6.1*	8.9 ± 4.3
10週	8.6 ± 4.0	9.9 ± 6.0	8.1 ± 3.2
11週	9.1 ± 3.8	10.4 ± 5.6	8.7 ± 3.1
12週	9.1 ± 4.6	10.0 ± 6.7	8.8 ± 3.9

1) 平均値±標準偏差

2) *摂取前と比べて有意差あり p<0.05

尿検査

色調, 混濁, 尿pH, 尿蛋白, 尿糖, ウロビリノーゲン, 尿潜血, 尿ケトン体, 尿ビリルビン, 尿白血球, 尿亜硝酸塩

5. 統計処理方法

統計学的処理は対応のある t 検定および繰り返しのある分散分析を行って有意差の検定は 5% (p<0.05) 水準で判定した。

結 果

1. アンケートによる腹部状況

被験者の背景を表1に示した。男女ともに同様な年齢分布であり, 体重, BMI からも特に目立った肥満者は見られなかった。普段の排便回数を

1週間あたりで見ると3回から20回とかなりの幅が見られ, 男性の方がやや排便回数が多い集団であった。便秘傾向者(週4回以下)は2名のみであった。問診の結果, いずれも健康な成人であることを確認した。

α -GOSを決められた3錠菓摂取した日数を基にして求めた摂取率は, 全体で95.7%であり, 数名にカゼ, ウィルス性胃腸炎により摂取できなくて摂取率の低い者が見られたが, 特に影響がないものとみて全員のデータを採用することにした。

摂取開始後の排便回数の推移を表2に示す。男性の8週目, 9週目に摂取前よりも排便回数が減少する例が見られたが, それ以外は排便回数の増減に有意の差は見られなかった。

表3 α-GOS摂取試験における各週一人あたりの腹部症状数

週	全体	放屁	膨満感	下痢	吐き気	腹痛
摂取前	1.3 ± 1.9	0.9 ± 1.9	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.4
1週	1.8 ± 2.3	1.3 ± 2.1	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.4
2週	1.9 ± 2.3*	1.1 ± 2.0	0.3 ± 0.7	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.0
3週	2.0 ± 2.6*	1.0 ± 1.9	0.2 ± 0.5	0.4 ± 0.7*	0.0 ± 0.2	0.3 ± 1.2
4週	1.9 ± 2.3	1.2 ± 2.3	0.3 ± 0.8	0.2 ± 0.6	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.4
5週	1.6 ± 2.5	1.1 ± 2.3	0.1 ± 0.4	0.2 ± 0.6	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.4
6週	1.9 ± 2.7	1.3 ± 2.4	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.6*	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.5
7週	1.9 ± 2.4	1.3 ± 2.3	0.1 ± 0.4	0.3 ± 0.5*	0.0 ± 0.2	0.1 ± 0.3
8週	1.8 ± 2.6	1.3 ± 2.3	0.3 ± 0.6	0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.2
9週	1.8 ± 2.8	1.2 ± 2.4	0.1 ± 0.4	0.2 ± 0.6	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.5
10週	1.4 ± 2.2	1.0 ± 2.1	0.1 ± 0.4	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3
11週	1.5 ± 2.3	0.9 ± 2.1	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.5	0.0 ± 0.2	0.2 ± 0.8
12週	1.7 ± 2.7	1.2 ± 2.4	0.2 ± 0.8	0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3

- 1) 平均値±標準偏差
- 2) *摂取前と比べて有意差あり p<0.05

摂取期間中の腹部症状（放屁，膨満感，下痢，吐き気，腹痛等）を各週毎に一人あたりの発生件数で示したものが表3である。腹部症状全体の2，3週及び下痢の3，6，7週に有意の増加は見られ，その他は有意の差がなかったものの増加の傾向を示すものが見られた。その内訳は放屁と膨満感によるもので下痢の発生は僅かであり，その他の吐き気，腹痛などの重篤な症状の発生はほとんど見られなかった。

2. 血液・尿検査の結果

摂取開始前，摂取4週後，8週後，12週後，摂取終了4週後に採血・採尿を行って求めた血液学的検査値および尿検査値を表4，血液生化学検査値を表5に示す。血液学的検査では白血球数に若干有意の差を示す変化が見られ，その比率ではNEUT（好中球）の有意な減少，LYMP（リンパ球），MONO（単球），EOS（好酸球）の有意な増加が見られた。いずれの増減も基準値範囲内であった。また白血球関係以外でも摂取終了4週後の値と摂取前の値との間に有意の差が見られるものがいくつかあった。

尿検査値は表4に示した尿比重，尿pH以外の定性的な値である尿蛋白，尿糖，ウロビリノーゲン，尿潜血，尿ケトン体，尿ビリルビン，尿白血球，

尿亜硝酸塩については表には載せていないが，いずれも認められる変化は全く見られなかった。

血液生化学的検査（表5）では，HbA1cにおける4週後，8週後の値に有意のそれぞれ減少と増加が見られ，またALBは摂取終了4週後に有意の減少が見られたが，いずれも基準値の範囲内であった。その他の値についてはすべて有意の変化は認められなかった。

考 察

著者らは難消化性オリゴ糖であるα-GOSをヒトで1日3g摂取することにより，腸内のビフィズス菌数が有意に増加することで，腸内環境改善効果を示し，便秘傾向者では排便日数，排便回数，排便量が増加することを確認しており⁹⁾，またα-GOSを過量に摂取した場合の腸内および排便への影響については，下痢等の重篤な症状を示さない値である最大無作用量は，男性で0.25g/kg体重，女性では0.33g/kg体重で，有効量である1日3gの5倍程度までは安全に摂取できることを報告している¹³⁾。

α-GOSの腸内環境改善効果を有効に作用させるためには長期にわたって摂取することが肝要であるが，ヒトでの有効量の3gを長期摂取するこ

表4 α -GOS摂取試験における血液学的検査値および尿検査値の推移

	基準値	摂取前	摂取4週後	摂取8週後	摂取12週後	摂取中止4週後
〈血液学的検査値〉						
白血球数 ($\times 10^2 \mu$)	35~98	64.7 \pm 16.1	61.7 \pm 25.5	58.0 \pm 15.4*	59.1 \pm 15.9	57.9 \pm 16.2*
赤血球数 ($\times 10^4 \mu$ l)	376~500	462.6 \pm 35.0	458.5 \pm 34.9	458.9 \pm 34.3	455.3 \pm 36.6	449.6 \pm 31.0*
血色素量 (g/dl)	11.3~15.2	14.0 \pm 1.3	13.9 \pm 1.3	13.9 \pm 1.4	13.8 \pm 1.6	13.7 \pm 1.2
ヘマトクリット値 (%)	33~45	41.7 \pm 3.9	41.3 \pm 3.8	41.6 \pm 4.1	41.1 \pm 4.4	40.9 \pm 3.6
MCV (fl)	79~102	90.2 \pm 15.0	90.2 \pm 5.5	90.6 \pm 5.6	90.2 \pm 5.7	91.0 \pm 4.5*
MCH (pg)	26.0~35.0	30.2 \pm 2.0	30.4 \pm 2.3	30.3 \pm 2.3	30.2 \pm 2.4	30.6 \pm 1.7*
MCHC (%)	31.0~37.0	33.4 \pm 0.6	33.7 \pm 0.7	33.4 \pm 0.8	33.5 \pm 0.7	33.6 \pm 0.5
RDW (%)	12~16	12.3 \pm 0.9	12.1 \pm 0.9*	12.4 \pm 1.2	12.4 \pm 1.2	13.1 \pm 3.5*
PLT ($\times 10^4 \mu$ l)	13.0~37.0	27.5 \pm 6.2	26.3 \pm 5.5	26.4 \pm 6.1	27.3 \pm 6.8	25.6 \pm 6.0
MPV (fl)	6.8~10.5	8.42 \pm 0.82	8.27 \pm 0.82	8.30 \pm 0.76	8.27 \pm 0.93	8.36 \pm 0.89
NEUT (%)	40.0~70.0	58.9 \pm 10.5	53.3 \pm 13.2*	51.1 \pm 9.1*	50.0 \pm 9.5*	50.5 \pm 9.7*
LYMP (%)	20.0~45.0	32.7 \pm 9.0	36.9 \pm 10.9*	37.6 \pm 8.3*	38.8 \pm 8.4*	38.2 \pm 8.5*
MONO (%)	2.0~12.0	5.89 \pm 2.43	6.60 \pm 2.26	7.35 \pm 2.21*	7.10 \pm 1.85*	6.97 \pm 2.00*
EOS (%)	0.0~6.0	2.14 \pm 1.54	2.67 \pm 1.49	3.37 \pm 1.88*	3.42 \pm 2.10*	3.71 \pm 2.56*
BASO (%)	0.0~2.0	0.44 \pm 0.57	0.52 \pm 0.86	0.55 \pm 0.69	0.69 \pm 0.68	0.65 \pm 0.48
〈尿検査値〉						
尿比重	1.015~1.025	1.019 \pm 0.008	1.021 \pm 0.006	1.021 \pm 0.005	1.022 \pm 0.002	1.022 \pm 0.002
尿pH	4.8~7.5	5.66 \pm 0.71	5.78 \pm 0.68	5.64 \pm 0.52	5.78 \pm 0.53	5.78 \pm 0.71

1) 平均値 \pm 標準偏差

2) *摂取前と比べて有意差あり p<0.05

とによる腹部症状および血液・尿性状への影響を未だ確認していない。そこで長期摂取中の自記記録による調査日誌と、定期的な血液・尿採取による血液・尿検査値を求めて α -GOSの身体への影響を観察した。

本研究の被験者は、できるだけ幅広い年齢層になるように留意して協力を呼びかけた。試験内容に同意した被験者はすべて健康な状態で、特別に医療行為を受けていない者であった。従って排便の状態もほぼ健全で、週4回以下の便秘傾向者は2名のみであった。男性の被験者の排便回数が女性より多い集団であった。

排便回数への影響は、男性において摂取開始8週目と9週目に減少した例が見られたが、これは男性の被験者群が排便回数の多い者が含まれる集団であり、摂取によってより健康的な排便回数に落ち着いてきていると見るべきであろう。女性においては有意の差は全く見られなかった。従って

排便の状態、特に回数については α -GOSの長期摂取は影響を及ぼしていないものと考えられる。

なお、今回の試験は便秘傾向者が僅かにしか含まれない、排便健全な被験者集団であったことから排便への影響はほとんど見られないが、便秘傾向者が摂取すれば既報告⁹⁾のように有意に排便回数や排便量は増加するものと期待される。

腹部症状については、症状全体で見ると摂取中の各週で一人あたり1.4回~2.0回の発生が見られ、特に摂取2週後、3週後に有意の増加が見られた。症状の種別で見ると腹部症状全体の内の5割以上は放屁によるもので、今回の被験者では放屁が摂取前から頻度が高く、 α -GOS摂取によりその頻度は高まるものの、その影響は大きいものではないと考えられ、一般に難消化性オリゴ糖の摂取により放屁が発生することは多く報告^{13,14)}されている。下痢の発生が、摂取後3週後、6週後、7週後に増加が見られたが、増加の程度が激しいもので

表5 α-GOS摂取試験における血液生化学検査値の推移

	基準値	摂取前	摂取4週後	摂取8週後	摂取12週後	摂取中止4週後
HbA1c (%)	4.3~5.8	4.98 ± 0.39	4.78 ± 0.41*	5.09 ± 0.38*	4.98 ± 0.39	5.03 ± 0.37
GLU (mg/dl)	76~110	85.6 ± 22.0	88.0 ± 13.2	88.1 ± 9.7	87.4 ± 9.7	89.6 ± 10.0
AST (IU/L)	0~37	25.5 ± 31.5	20.4 ± 5.7	24.4 ± 31.2	21.3 ± 11.6	19.1 ± 5.3
ALT (IU/L)	0~40	23.8 ± 32.1	17.0 ± 8.3	20.4 ± 26.6	20.9 ± 23.0	16.0 ± 9.1
γ-GTP (IU/L)	11~64	36.5 ± 95.8	26.4 ± 45.9	28.2 ± 55.5	33.0 ± 71.0	23.4 ± 33.3
T-Bil (mg/dl)	0.20~1.20	1.22 ± 2.0	0.76 ± 0.33	0.82 ± 0.43	0.79 ± 0.36	0.76 ± 0.28
TP (g/dl)	6.5~8.3	7.70 ± 0.97	7.53 ± 0.46	7.54 ± 0.39	7.49 ± 0.45	7.41 ± 0.54
ALB (g/dl)	3.8~5.1	4.80 ± 1.69	4.48 ± 0.25	4.51 ± 0.23	4.48 ± 0.26	4.40 ± 0.28*
T-CHO (mg/dl)	130~220	186.9 ± 50.9	188.4 ± 36.7	194.2 ± 40.5	191.3 ± 32.3	184.7 ± 29.0
TG (mg/dl)	50~150	97.3 ± 108.6	113.1 ± 108.5	89.3 ± 67.5	79.7 ± 68.6	87.9 ± 61.7
CREA (mg/dl)	0.5~1.1	1.18 ± 2.9	0.61 ± 0.11	0.62 ± 0.10	0.62 ± 0.12	0.63 ± 0.11
UA (mg/dl)	2.4~5.7	5.03 ± 2.64	4.54 ± 1.09	4.51 ± 1.00	4.51 ± 1.15	4.53 ± 1.11

1) 平均値±標準偏差

2) *摂取前と比べて有意差あり p<0.05

はなく一過性で、飲食や生理による影響も考えられ、全体の比率として多いものではないことから、α-GOS摂取による影響は僅少であると推測される。その他の重篤な症状は見られず、α-GOS長期摂取では腹部への作用は少なく、あっても軽微なものと考えて良い。

血液学的検査値については、白血球系の内で好中球 (NEUL) が摂取後に有意に減少してリンパ球 (LYMP), 単球 (MONO), 好酸球 (EOS) に有意の増加が見られた。α-GOS摂取による免疫系への作用が、ラットやマウスで報告されている^{15,16)} が、これらの値が免疫系への影響によるものか否かは今のところ断定はできない。α-GOS摂取前と摂取終了4週間後というどちらもα-GOS摂取の影響がないか少ない時期においても白血球のみならず赤血球関係でも値の変動が見られていることから、16週にもわたる摂取期間に何らかの季節的な変動が介入することも考えられ、今後の検討が必要である。いずれにしても血液学的な値の推移はいくつか変化が見られるが、基準値範囲内での変動であり、健康への影響はないものと推定される。

尿検査の値は、尿比重、尿pH以外は定性的な結果を含めて、いずれの週でも変動はなく、腎機能関係への影響は無いものと考えられる。

血液生化学検査値においては、摂取前と比較してHbA1cの4, 8週後の減と増、ALBの摂取終了4週後に有意の差が見られるが、これらの値はすべて基準値範囲内の変動で健康への影響はないものである。

以上のことから、最小有効量の3gを毎日、12週間連続で摂取しても快便や腹部症状および血液・尿性状へは影響は見られず、α-GOS長期摂取は安全性に全く問題がないと推定できる。

結 語

健康成人男女29名 (男性7名, 女性22名) にα結合ガラクトオリゴ糖 (α-GOS) を毎日3g, 12週に亘って摂取させ、排便回数・腹部症状および血液・尿性状への影響を調べた。その結果、排便回数は異常な増加は見られず、腹部症状も放屁、膨満感等の軽微な症状が僅かに増加しただけであった。また、血液・尿性状は基準値を超えるような異常な変化は見られず、血液、肝臓、腎臓への大きな影響はないと考えられ、α-GOSの長期摂取は安全であることが示唆された。

本研究の実施において協力を頂いたボランティアの皆様には深く感謝します。

文 献

- 1) Benno Y, Mitsuoka T. Impact of *Bifidobacterium longum* on human fecal microflora. *Microbiol Immunol* 1992; 36: 683-694.
- 2) 秋山和範, 細野茂春, 高橋えみ子, 石関しのぶ, 滝川逸朗, 井村総一, 山内恒治, 八重島智子, 早澤宏紀, 島村誠一. 超未熟児におけるビフィズス菌の効果 —*Bifidobacterium breve*投与による腸内細菌叢の変化— 日本新生児学会雑誌, 1994; 30: 130-137.
- 3) Ueda K. Immunity provided by colonized enteric bacteria. *Bifidobacteria Microflora* 1986; 5: 67-72.
- 4) Yamazaki S, Tsuyuki S, Akashiba H, Kamimura H, Kimura M, Kawashima T, Ueda K. Immune response of *Bifidobacterium*-monoassociated mice. *Bifidobacteria Microflora* 1991; 10: 19-31.
- 5) Tsuyuki S, Yamazaki S, Akashiba H, Kamimura H, Sekine K, Toida T, Saito M, Kawashima T, Ueda K. Tumor-suppressive effect of a cell wall preparation, WPG, from *Bifidobacterium infantis* in germ-free and flora-bearing mice. *Bifidobacteria Microflora* 1991; 10: 43-52.
- 6) Tochikura T, Sakai K, Fujiyoshi T, Tachiki T, Kumagai H. p-Nitrophenyl glycoside-hydrolyzing activity in bifidobacteria and characterization of α -D-galactosidase of *Bifidobacterium longum* 401. *Agr Biol Chem* 1986; 50: 2279-2286.
- 7) Yazawa K, Tamura Z. Search for sugar sources for selective increase of bifidobacteria. *Bifidobacteria Microflora* 1982; 1: 39-44.
- 8) Hashimoto H, Yamashita A, Fujita K, Okada M, Mori S, Sonoyama K, Kitahata S. Enzymatic Synthesis of α -Linked Galactooligosaccharide (α -GOS) and Its Functions. *J Appl Glycosci* 2004; 51: 169-176.
- 9) 井上孝, 伊藤哲也, 別府秀彦, 川井薫, 尾崎清香, 岸野恵理子, 藤田孝輝, 山下亜希子, 橋本博之, 新保寛, 中野浩, 園田茂. α -結合ガラクトオリゴ糖錠菓摂取が女子学生の便通および糞便性状に及ぼす影響. 日本食品新素材研究会誌 2005; 8: 145-154.
- 10) 三国克彦, 藤田孝輝, 榊原恵美子, 桑原宣洋, 尾形正裕. ラクトスクロース摂取と胃腸症状との関係—最大無作用量に関する一考察—. *澱粉科学* 1993; 40: 15-19.
- 11) 秦俊哉, 中島久実子. ネオシュガー摂取と胃腸症状との関係—最大無作用量に関する観察—. 第二回ネオシュガー研究会報告 1984; 9-19.
- 12) 井上陽一, 森内幸子, 細谷憲政. 白ネズミの成長に対するマルチツール投与の影響. *栄養と食糧* 1970; 23: 625-629.
- 13) 笠木健, 浦上克哉, 谷口美也子, 中村政則, 山下亜希子, 岸野恵理子, 伊藤哲也, 藤田孝輝. α -結合ガラクトオリゴ糖が一過性下痢誘発に及ぼす影響ならびにその最大無作用量. *米子医学雑誌* 2005; 56: 195-201.
- 14) 岩井和也, 中林義晴, 藤田孝輝, 根岸由紀子, 奥脇義行, 菅原龍幸. 乳果オリゴ糖配合粉末飲料摂取の排便に対する影響. *日本食生活学会誌* 1999; 10: 64-75.
- 15) Sonoyama K, Watanabe H, Watanabe J, Yamaguchi N, Yamashita A, Hashimoto H, Kikuchi E, Fujita K, Okada M, Mori S. Allergic airway eosinophilia is suppressed in ovalbumin-sensitized Brown Norway rats fed raffinose and α -linked galactooligosaccharide. *J Nutr* 印刷中
- 16) Abe C, Fujita K, Kikuchi E, Hirano S, Kuboki H, Yamashita A, Hashimoto H, Mori S, Okada M. Effects of α -linked galactooligosaccharide, on Adjuvant-induced Arthritis in Wistar rats and Type 2 Collagen-induced Arthritis in DBA/1J mice. *Int J Tissue React* 2004; 26: 65-73.