

特別講演 III

Probiotics in Europe: Health associated benefits and safety considerations

Stephanie Blum
Nestlé Research Center,
Nutrition & Health Department/Immunology,
Vers-chez-les-Blanc,
1000 Lausanne 26,
Switzerland



- Nationality: Swiss
- Education: 1986: Diploma Biochemistry, Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt am Main, Germany
1990: Doctor of Philosophy in Biochemistry, Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt am Main, Germany
- Employment: 1991-1995: Postdoctoral fellow, Ludwig Institute for Cancer Research (LICR) Lausanne Branch, Human Clinical Immunology Group
1995: Nestlé Research Centre
Teamleader Mucosal Immunology
-present: Head of Immunology
Nestlé Research Center, Nutrition & Health Department,
Business Product Area Coordinator (PAC) :Chilled Dairy, Global LC1 coordinator
- Membership: Swiss delegate at IDF (International Dairy Federation)
Standing Committee on Nutrition & Health
Member of ILSI Europe: Functional Foods Group
Member of Scientific Committee INRA, Clermont-Ferrand, France
Science Board Member of ASB-LAB (Research on Lactic Acid Bacteria, Japan)

Probiotics in Europe : Health Associated Benefits and Safety Considerations

° Stephanie Blum °, Nestlé Research Center, Vers-chez-les-Blanc, Switzerland

Summary

The scientific literature demonstrates that probiotic bacteria may provide a wide range of health beneficial effects going beyond basic nutrition. One of the frequently described benefits associated with the consumption of probiotics in foods is the stimulation of the immune system resulting in improved body resistance. To date the immune system is increasingly compromised by an unbalanced lifestyle, stress or frequent intake of antibiotics. Different human studies have demonstrated the clinical relevance of specific probiotic microorganisms, especially in the management of gastrointestinal disorders, such as diarrhea of various etiologies or in the improvement of *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis. Although the safety of probiotic bacteria has been demonstrated by a variety of studies, proper risk assessment should be performed for every (new) probiotic microorganism which is intended for human consumption. In this context, the studies on the molecular mechanisms of probiotic health associated effects and the analysis of the bacterial genome are valid tools for future benefit:risk assessments. By this, in the near future, the use of selected probiotic strains as nutritional support of current therapies can be extended to clinical applications.

Probiotics and Health

In 2001 the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and the World Health Organization (WHO) defined probiotics as “live microorganisms which, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host.

Initial work on probiotics was aimed to identify probiotic bacteria with the capacity to prevent gastrointestinal infections, by means of strong adhesive properties to the intestinal epithelium or by production of anti-microbial substances. These early studies demonstrated efficacy of specific probiotic strains to antagonise a variety of intestinal pathogens. Protection was not only conferred by competitive exclusion, but also by modulation of the host immune system.

Bifidobacteria have been associated with the protection against diarrhea observed during breast-feeding. More recently, the efficacy of probiotic bacteria in the prevention or treatment of infantile gastroenteritis has been studied in controlled clinical trials. A combination of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus*

thermophilus reduced the incidence of acute diarrhea in infants in a nosocomial environment.

The use of *Lactobacilli* has also been demonstrated to prevent and treat different gastrointestinal disorders. This was also shown for *Helicobacter pylori*, a gastric pathogen, that upon colonisation of the human stomach promotes gastritis or peptic ulcers and by this represents a risk factor for gastric cancer. Administration of a fermented milk containing *Lactobacillus johnsonii* La1 resulted in a net reduction in colonisation density of *H. pylori* in the stomach and alleviation of gastric inflammation. A combination of several probiotic bacterial strains have been proposed for the control of gastrointestinal pathologies. The use of VSL# 3, a mixture of *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* and *Streptococcus thermophilus* was shown to be effective in the control of pouchitis, a frequent inflammation of the ileal-anal anastomosis after colectomy for ulcerative colitis.

The prevalence of atopic disease has been constantly increasing in Western countries. Atopic disease is the most common chronic disease in childhood. Although genetic factors are involved, there is also a strong environmental influence on development of disease. The comparison of microflora composition between healthy and atopic infants revealed that atopic infants had less lactobacilli and bifidobacteria, higher numbers of coliform bacteria and clostridia and differences in Bifidobacterium species in atopic children. A recent clinical trial with *Lactobacillus GG* aiming at prevention of atopic diseases has demonstrated efficacy by administering the probiotic prenatally to mothers and postnatally to babies at risk of allergy for 6 months. The frequency of atopic eczema was reduced by half in infants exposed to the probiotic.

To date, many experimental and clinical evidences support the contention that probiotic bacteria may represent a sound strategy to prevent or treat gastrointestinal disorders or atopic eczema. They may represent alternative or substitutes to pharmaceutical treatments or compensate for their side effects. However, although protective functions by specific probiotic bacteria are widely accepted based on epidemiological and interventional studies, the molecular mechanisms of these protective effects are hardly understood.

ヨーロッパにおけるプロバイオティクス：その健康効果と安全性

ステファニー ブルム ネスレリサーチセンター（スイス）

まとめ

プロバイオティクスの基礎的な栄養を超えた広範な保健効果が、科学論文で明らかにされてきている。プロバイオティクスを含む食品の摂取において最も頻繁に報告されている効果に、免疫システムの刺激、そしてその結果もたらされる体の抵抗力の向上がある。近年、バランスを欠いた生活習慣やストレス、抗生物質の乱用により、免疫システムはますます影響を及ぼされるようになってきている。特定のプロバイオティクス菌株が、病因の異なる下痢やピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) による慢性胃炎などの消化器系疾患の管理に有効であることが、複数の臨床試験において明らかとされている。プロバイオティクスの安全性は複数の研究において明らかにされてきているが、ヒトに用いる菌株は新規のものも含めすべて、個々に適切にリスク評価を行うべきである。こうした考えにもとづけば、分子レベルでの効果発現のメカニズムや細菌のゲノム解析は、有効性あるいはリスクを評価するツールとして役立つといえる。これにより、現行では治療における栄養的な補助手段として用いられているプロバイオティクス菌株の使用範囲が、近い将来、臨床的な応用に広げられる可能性が高い。

プロバイオティクスと健康

2001年に国連の食糧農業機関（FAO）と世界保健機関（WHO）は、プロバイオティクスを“適正な量を摂取した時に宿主の健康に有益な作用をもたらす生きた微生物”と定義した。プロバイオティクスに関する最初の研究では、腸上皮細胞への強い接着性や抗菌物質の産生により、消化器への感染予防に適応できる菌株の同定を目的としていた。こうした初期の研究により、特定のプロバイオティクス菌株に腸での様々の病原と拮抗する効果があることが示された。生体防御は、拮抗的な排除によるものだけでなく、宿主の免疫システムの調整によってももたらされる。

ビフィズス菌は哺乳中に観察される下痢に対する予防との関連が指摘されてきた。最近になり、乳児の胃腸炎の治療や予防に対し、プロバイオティクスが有効であることが対照試験により示された。*Bifidobacterium bifidum* と *Streptococcus thermophilus* の投与により、入院中の乳幼児の急性下痢発症が減少した。乳酸桿菌

も腸疾患の予防と治療に効果があることが示されている。ヒトの胃に住みついで胃炎や胃潰瘍の原因となり、胃ガンのリスク因子にもなるピロリ菌についても、乳酸桿菌の使用が有効であることが知られている。*Lactobacillus johnsonii* La1 株 (LC1 乳酸菌) を含む発酵乳の摂取は胃のピロリ菌密度を減少させ、胃炎を緩和させた。いくつかのプロバイオティクス菌株の組み合わせによる、胃腸の病理への応用が提案されている。乳酸桿菌、ビフィズス菌、サーモフィルス菌 (*Streptococcus thermophilus*) からなる VSL#3 の使用は、潰瘍性大腸炎で大腸摘出手術 (回腸囊肛門吻合) を施した場合に頻繁に起こる炎症である、回腸囊炎 (pouchitis) の管理に有効であることが示されている。

欧米諸国において、アレルギー性疾患の発症頻度は着実に増えてきている。アレルギー性疾患は小児で最も多い慢性疾患である。遺伝的因子もさることながら、その発症には環境因子も強く関与している。健康な乳児とアトピー体質の乳児の腸内フローラでは、健康な乳児と比較して乳酸桿菌とビフィズス菌が少なく、大腸菌群とクロストリジウムが多く、またビフィズス菌の菌種においても違いがあることが明らかにされた。最近では乳酸菌 GG 株を用いた臨床試験において、妊娠中の母親と出産後のアレルギー発症リスクのある乳児への 6 ヶ月間のプロバイオティクス投与が、乳児のアレルギー性疾患の予防に有効であることが示されている。プロバイオティクス投与群では乳児のアトピー性湿疹発症頻度は半分にまで抑制された。

プロバイオティクス菌株が胃腸の疾患やアトピー性湿疹の予防あるいは治療への確かな戦略となるという考えは、今日多くの臨床試験や実験的エビデンスによりサポートされている。プロバイオティクスは、医薬品による処置やその副作用への補完のため、代替あるいは新たな選択肢として利用できる可能性がある。しかし、特定のプロバイオティクス菌株による防御機能は、疫学的研究や介入試験により広く受け入れられているが、これらの防御効果の分子レベルでのメカニズムは十分に理解されているとはいえない。