

就任講演

食品成分による大腸癌発生予防と肝転移制御

田澤賢次

富山医科薬科大学医学部看護学科成人看護学教室

べてみたい。

はじめに

年々減少する食物繊維摂取量が問題とされ、1950年の23g/日から1985年には16g/日と減少していることが、大腸癌を増加させ、さらには糖尿病、高脂血症や肥満などの病気が増加している一因とされている。

人間の腸管は草食動物と異なり食物繊維を消化する能力が退化しているために、野菜などの食物はよく噛むか、煮て食べることが前田らのSOD活性の検討からも推奨されている¹⁾。穀物には次代の生命が宿っており、土に種子を蒔くと日光と水などの自然の力により発芽し、緑の色を生じせしめる葉緑素を造り出す能力と、種子は長期にわたり自己を保存する必要性から抗酸化物質にも恵まれている。すなわち栄養と免疫の鍵を握るのは抗酸化的防御機構を強化する食品群と言うこともでき、癌のコントロールとも共通する。

一般的に消化と言えば、食べた食物が消化管の中でさまざまな栄養素に分解され、腸から吸収される働きであり、糖質はブドウ糖に、蛋白質はアミノ酸に、脂肪は脂肪酸とグリセリンにという具合に細分化される。この考え方は消化活動を物理化学的作用とみなしており、食物が細分化しながら生体にとって生きて物質へと質的に変化することは無視されている。この消化管内で繰り広げられているプロセスは単なる栄養素を補給するというメカニズムというよりは食物が人の血と肉になる生命進化のプロセスとみることもできる。

今回は食物繊維の消化管内における各種作用とこの作用がどのように消化器癌発生と関連し、また消化管内の浄化作用に関わる乳酸産生菌を含めた食品成分が癌の肝転移を抑制するなどの成績について述

消化と腐敗

“老化や万病の原因は、腸管内で発生する腐敗毒素による中毒”を唱えたのはメチニコフであるがこれは蛋白質をたくさん食べると、腸管内に腐敗菌が増加することを意味し、蛋白質の分解産物が腸管内に異常発生し、腐敗毒素たるアミン、硫化水素、フェノール、インドール、アンモニアが腸粘膜から門脈系を介して血中に吸収され肝臓でグルクロン酸や硫酸によって抱合解毒されるプロセスであるが、この時に、チトクロームp450が活性酸素を放出するために肝臓の免疫力も障害される。その結果、炎症、癌、慢性病、老化などの原因になる可能性がある。

人間の腸管内は、生まれ落ちた時は無菌だが、3-4日の後にはさまざまな腸内細菌が住み着き、その後の食事変化によって、細菌の構成が変化する。普通はビフィズス菌や乳酸菌が主たる菌種であるが肉食が増加してくるとウエルシュ菌など大腸菌が優勢になり、腸内の腐敗が促進する²⁾。われわれが食べた蛋白質は、腸内で各種アミノ酸に分解されて吸収されるが、吸収されずに残ったアミノ酸が嫌氣的に分解されるために悪臭のある分解産物となり、これらが門脈系を経て肝臓に運ばれる。肝臓は最大限の解毒能力を発揮し、きれいな血液を全身に送り出す作用も担う。癌原物質を始めとする解毒された物質は胆汁と共に十二指腸に排泄されるが、腸管内の腐敗がひどいと腐敗菌によるβ-グルクロニダーゼ (Glucuronidase) などの酵素が増加し、もとの毒素に還元されて再吸収される。つまり体外に排泄されるべき物質が腸-肝臓-腸という悪循環 (腸肝循環) となり、少量の癌原物質でも蓄積する結果となる。したがって腸内腐敗菌の浄化ができないと、肝臓は

常に最大限の解毒能力を発揮し、能力オーバの状態となることが考えられ、これが消化器癌発生の大きな原因であろう。免疫力と活性酸素との関連も興味深く、特に、SOD（活性酸素除去酵素）とのバランスのみだれによって、さまざまな病気が発症することが報告され、食事と深い関係にあることが判明している。

非吸収性の食品摂取の意義

非吸収性の食品の代表である食物繊維とは、“人の消化液では消化しにくい、人体にとって生理的に有用な難消化性物質”であるとされ、FAO、WHOでは“人体の消化管固有の酵素によって加水分解されない食用の動植物の構成成分”とされている。食物繊維の主なもの植物細胞壁の構造物質であるセルロース、ヘミセルロース、リグニン、果物や野菜に多いペクチン、海藻中のアルギン酸、コンニャクに含まれるグルコマンナンなどである。

食物繊維には、水溶性食物繊維と不溶性食物繊維があり、生体への作用が異なる。水溶性食物繊維では、胃内pHは変化しないが、不溶性では低下する。血清コレステロール低下作用や食後血糖値上昇抑制作用があるのは水溶性食物繊維であり、不溶性食物繊維では変化しない。逆に便の重量を増加させるのは不溶性食物繊維であることから、どちらかと言えば大腸癌の予防効果は不溶性食物繊維にあるとする。しかし、水溶性食物繊維であるアップルペクチンなどの大腸癌発生抑制効果³⁾からみて、まだはっきりした結論はだせない。

食物繊維は、消化酵素によってほとんど消化されないため、栄養的には役立たず、繊維の摂りすぎは消化器管に余分に負担をかけていると考えられていたが、食物繊維は咀嚼回数を増加させ、唾液の分泌を促し、パロチンの分泌も促すとされ、ことに唾液に含まれる酵素ペルオキシダーゼは活性酸素に対してスカベンジャーとして働く。また、ビフィズス菌増殖因子として働き、短鎖脂肪酸の生成が増加し、腸管内環境が弱酸性となり、腐敗菌の増殖を阻止する。このことは腸管内の浄化作用としてスカベンジャー効果を発揮し、間接的に腸管壁からのbacterial translocationを阻止し、門脈血のSOD活性を相対的に高めていると考えられる⁴⁾。

食物繊維摂取と癌

1971年のBurkitt⁵⁾の報告によると、繊維を多く摂っているアフリカの原住民には大腸癌、心臓病が少なく、低繊維食である欧米諸国では、これらの疾病が多いため、大腸癌発生要因の一つとして食物繊維の欠乏説を提唱した。食物繊維の摂取量の少ないスコットランドでは10万人当たり53人と大腸癌の死亡率が高く、食物繊維高摂取量のウガンダでは4人と少ない。日本でも、最近、大腸癌が増加しているのは食事習慣の欧米化により、穀物の精白度が高まり、動物性食品の増加、野菜類などの食物繊維摂取が減少したことによるといわれている。それは消化のよい食物成分は腸管内に滞留し、蛋白質などを腐敗するウエルシュ菌などが増加し、より多くの発癌物質を作るためと考えられている。

一方では、食物繊維は発癌物質や発癌を促す物質を吸着し、体外への排出を促し、便の嵩効果と相まって腸管壁の蠕動運動を刺激するために、排便までの通過時間の短縮にも与っている。すなわち、食物繊維が大腸癌発生と関連して重要なのは、ビフィズス菌などの腸内細菌叢が増加し腐敗菌が抑えられること、便の排泄を促進し、発癌物質や腸内細菌が生成する有害物質を薄めることである。

1) ペクチンによる発癌制御

Burkittが大腸癌発生要因の一つとして食物繊維の欠乏説を提唱して以来、食物繊維の大腸癌発生予防効果について数多くの研究が行われ、種類によって必ずしも一致していないのが現状である。ペクチン（水溶性食物繊維）に関してもその有効性には種々の報告があるがほとんどがシュトラス（柑橘類）ペクチン（CP）に関するものであり、アップルペクチン（AP）についての報告はない。CPとAPとの生理的活性の大きな特徴は腐敗菌、病原菌に対する静菌効果に差があり、APはCPに比較して優れた静菌作用を有している⁶⁾。

APとCPのアゾキシメタン（AOM）による大腸発癌に対する抑制効果の検討においては、Table 1のように腫瘍発生率は、10%含有AP群では70.0%（14/20）であり、20%含有AP群では45%（9/20）とより強く抑制され、Table 1のごとく20%含有CP

Table 1 Colon tumor incidence area occupied by tumor in rats fed diets containing pectin after induction of tumors by Azoxymethane

Diet (n)	Animals with colon tumor (%)	Number of tumors per rat (mean±SE)	Area occupied by tumor, per rat (mean±SE)
a. apple pectin (10% or 20%)			
Control (19)	19 (100)	3.2±0.6	79.7±39.5
10% AP (20)	14 (70) ^a	1.4±0.3 ^b	60.0±23.0
20% AP (20)	9 (45) ^d	0.9±0.3 ^c	10.5±2.2 ^a
b. 20% citrus pectin or 20% apple pectin			
Control (18)	18 (100)	2.4±0.2	52.2±17.8
20% CP (20)	14 (70) ^a	1.6±0.4 ^a	86.4±37.1
20% AP (14)	6 (43) ^d	0.6±0.2 ^d	30.7±9.0

AP: apple pectin, CP: citrus pectin.

^a: p<0.05, ^b: p<0.01, ^c: p<0.005, ^d: p<0.001 compared with control group.

群70.0% (14/20) との比較においても, 20%含有AP群は42.8% (6/14) と低発生率であった。一匹当たりの発生腫瘍個数においても, AP群では0.6±0.2, CP群は1.6±0.4とAP群において有意な減少であった (p<0.001)。糞便の酵素活性では, β-グルコシダーゼ (glucosidase) はAPとCP群ともに減少し, β-グルクロニダーゼはAOM投与期間中の低下を認めた (p<0.01)⁷⁾。また, 糞便中の短鎖脂肪酸ではAP群に酢酸量の増加を認め (p<0.05), 胆汁酸量ではAP群に総胆汁酸量の減少と一次胆汁酸量の有意の減少をみている (p<0.05)。

ペクチンの大腸癌発生抑制作用は, 腸内細菌叢の変動を介したβ-グルクロニダーゼ活性の初期の大幅な低下と総胆汁酸量の減少によることと, 以下に述べる消化管粘膜と門脈血のPGE₂の低下によると思われる。

2) 消化管粘膜と門脈血のPGE₂

PGE₂は直接または間接的に免疫抑制作用を有し, 腫瘍の増殖に必要なODCの活性化⁸⁾, 血管新生因子 (TAF) の活性化⁹⁾などを引き起こすことが知られている。

AP経口投与時の大腸粘膜のPGE₂含有量は, 遠位大腸粘膜において対照群の422.1±125.6ng/gに対して, AP群では166.6±25.8ng/gと有意に低下し (p<0.001) (Table 2), 10%と20%AP群間の門脈血中においても対照群の0.81±0.17ng/mlに対して, 10%AP群で0.54±0.13ng/ml, 20%AP群では0.30±0.08ng/ml (p<0.05) と低下していた (Table 2)¹⁰⁾。

Table 2 Prostaglandin E₂ levels in colonic mucosa and portal blood in rats fed diets containing pectin after induction of tumors by Azoxymethane

a. 20% citrus pectin or 20% apple pectin

Group (n)	PGE ₂ level (ng/g)	
	proximal colon (mean±SE)	distal colon (mean±SE)
Control (5)	397.6±62.3	422.1±125.6
20% CP (5)	379.4±77.4	324.9±33.7 ^a
20% AP (5)	274.3±80.6	166.6±25.8 ^a

b. Apple pectin (10% or 20%)

Group (n)	PGE ₂ level (ng/ml)
	portal blood (mean±SE)
Control (7)	0.81±0.17
10% AP (6)	0.54±0.13
20% AP (7)	0.30±0.08 ^b

Rats were killed at the 30th week.

PGE₂: prostaglandin E₂, CP: citrus pectin, AP: apple pectin.

^a: p<0.001, ^b: p<0.05 compared with control group.

大腸癌発生に内因性PGE₂がプロモーターとして作用するとされ, DMH誘発ラット大腸癌において大腸粘膜PGE₂が有意に高く, 癌の発生, 増殖に関与しているとの報告もある¹¹⁾。われわれの実験結果からみても, 腫瘍発生が多い遠位大腸粘膜において, 特にPGE₂含有量が低下していることは粘膜局所での免疫能低下をペクチンが抑制していることが推察され, 非吸収性食品であるアップルペクチンが腸管内においてハウスキーパ的作用を有することになる。

3) ペクチンによる肝転移抑制

アップルペクチンを経口投与すると, 大腸粘膜および門脈血中のPGE₂が基礎食投与ラットのそれと比較して有意に減少していることから, 門脈系を介するスキャベンジャー効果が肝微小転移巣の抑制に関与するのではないかとの仮説から検討したところ Table 3の結果が得られた。基礎食に20%APを添加し, 1週間投与後, AH60Cを門脈内より移植するラット肝転移モデル¹²⁾における, 2週間後の肝転移の有無, 転移結節数をみた。転移形成率はAP

Table 3 Production of hepatic metastasis by 2×10^6 cells of intra-portal AH60C into rats fed 20% apple pectin

Basal diet	Hepatic metastasis	
	incidence	Av. no of tumor nodules/rat
Apple pectine (-)	14/15 (93.3%)	56.3 ± 12.5*
Apple pectine (+)	7/13 (53.9%) ^b	16.2 ± 5.4 ^c

* : mean ± SE
^b : Significantly different from apple pectine (-) (p < 0.05)
^c : Significantly different from apple pectine (-) (p < 0.01)

群53.9%と有意に抑制され、転移結節数でもAP群は平均16.2個と基礎食群の平均56.3個の約29%にとどまった。

この現象を説明するとすれば腸管内においてアップルペクチンがPGE₂産生を抑制し、スキャベンジャー的作用が腸管免疫を介して肝内免疫能賦活に関与したことになる。このように非吸収性食物繊維などの摂取が癌の転移予防に大切な役割を担っているとすれば、現在の術後の栄養管理によっては癌転移を増強している心配もある。癌の手術後の説明不可能な癌遺残の自然治癒にはこのようなメカニズムが関与している可能性もある。栄養とは吸収されるものだけをテーマとしてきた学問体系にも問題があるが食物繊維による肝転移の予防が可能であるとすれば、癌治療に食品の果たす役割の大きいことに目を覚ます必要がある。

乳酸菌と癌転移抑制

腸内細菌叢は宿主に様々な影響を与えているが、乳酸菌、ビフィズス菌などの乳酸産生菌は宿主に有益と考えられている。これらの乳酸産生菌の熱処理あるいは化学処理された細胞構成成分が抗腫瘍活性を有することが報告されている¹³⁾。乳酸桿菌*Lactobacillus casei* (*L. casei*)の加熱死菌体は生体内の種々の免疫反応を賦活化し、高い抗腫瘍効果や感染防御効果を示すと考えられている。

1) 乳酸菌摂取と肝転移抑制

上記に述べたようにアップルペクチンのスキャベンジャー作用が腸管免疫を介して肝内免疫能賦活に関与したとすれば、ハウスキーパ的作用を有する乳酸桿菌にも同様のメカニズムが考えられる。乳酸桿菌の経口投与によっても肝転移抑制効果が期待され

Table 4 Dose-response relationship of orally administered *Lactobacillus casei* (BLP) on experimental hepatic metastasis produced by AH60C

Group (n)	No. of metastatic nodules	No. of rats with metastasis
	mean ± SE (T/V, %)	(rate of inhibition, %)
Vehicle (13)	80.8 ± 23.1	11 (15.3)
BLP 50 mg/kg (9)	46.7 ± 22.5 (57.8)	5 (44.4)
100 mg/kg (10)	22.0 ± 27.3* (27.2)	4 (60.0**)
200 mg/kg (12)	50.8 ± 12.9 (62.9)	9 (25.0)

A suspension of AH60C cells (2.5×10^6 cells/rat) was inoculated via the portal vein through a 29-gauge needle in the hepatic metastasis model on day 0. The rats were then given BLP po every day from day 1, for 10 days. On day 11 the rats were killed, and the numbers of hepatic surface nodules determined.

* : p < 0.05 compared with the vehicle by Student's t-test.

** : p < 0.05 compared with the vehicle by the χ^2 test.

ると考え、次のような実験を試みた。

乳酸桿菌は*L. casei*菌体 2.7×10^{11} /gを含む乳酸桿菌菌末 (BLP : (株) ヤクルト本社より提供) をステンレス胃ソノデでラットに経口投与した。Table 4のごとくBLP100mg/kg投与群において40% (4/10)の肝転移抑制が認められ、転移結節数においても対照群の1/4にとどまった。またBLP100mg/kgの投与時期と期間を変えてみるとTable 5のように前投与群において最も転移個数が抑制され、対照群の平均242個に対して14個と大幅な減少をみた¹⁴⁾。

以上の実験結果はBLPの投与は肝転移抑制率にもまして、肝転移結節数において驚くほどの抑制効果を示したことは乳酸桿菌*L. casei*が腸管内に存在することが腐敗菌の環境を変え、腸管免疫賦活化に大きく関係することを示唆しており、腸管の炎症を抑制するスキャベンジャー的作用を有する多くの食品群にも門脈系を介する癌転移の予防効果が期待される。

2) 乳酸産生三種生菌と癌

生菌整腸剤ビオスリーを構成する菌種 *Streptococcus faecalis*, *Clostridium butyricum* (*C. butyricum*), *Bacillus mesentericus*を用いた抗腫瘍活性の実験結果について述べてみる¹⁵⁾。これらの3菌種の生菌体 10^8 cells/rat, ホルマリン死菌体 10^8 cells/rat, 細胞壁分画100 μ g/rat (東亜薬品工業(株)より提供)を週2回、経口ソノデで15週間経口投与した。AOM誘発大腸腫瘍発生率と腹腔滲出細胞(PEC)のNK活性に及ぼす影響を検討した。動物はC3H/Heマウスとドンリュウラットを用いた。

腫瘍発生率は、生菌投与群56.5%, 死菌体投与群70%, 細胞壁投与群では80%であり、生菌投与群において有意な腫瘍発生抑制率が認められた (p < 0.01)

食品成分による大腸癌発生予防と肝転移制御

Table 5 Effect of oral administration of *Lactobacillus casei* (BLP) on experimental hepatic metastasis produced by AH60C

Group (n)	No. of metastatic nodules		No. of rats with metastasis		Liver weight (g)	Body weight (g)
	mean ± SD (T/V, %)		(rate of inhibition, %)		mean ± SD	
Vehicle (13)	242.2 ± 256.0		13 (0)		14.5 ± 1.6	272.8 ± 16.6
Pre (13)	14.2 ± 11.6** (5.9)		11 (15.4)		14.8 ± 1.4	259.6 ± 11.3*
Post (10)	41.5 ± 61.0* (17.1)		9 (10.0)		13.2 ± 1.9	261.6 ± 16.7
Consecutive (11)	17.0 ± 26.8** (7.0)		9 (18.2)		14.2 ± 1.7	262.2 ± 18.3

A suspension of AH60C cells (2.5×10^6 cells/rat) was inoculated via the portal vein through a 29 gauge needle in the hepatic metastasis model on day 0. The rats were given BLP (100 mg/kg per day) po at the times indicated. On day 11 the rats were killed and the numbers of hepatic surface nodules determined. The liver and body weights were also measured.

** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$ compared with the vehicle by Student's t-test.

Table 6 Effects of Bio-three on tumor induction in the colon of Donryu-rats by AOM

Group	Control	Bio-three (B-3)		
		living cell	killed cell	cell wall
Prevalency	45/50 90.0%	26/46 56.5% ²	14/20 70.0%	16/20 80.0%
Frequency ^a	2.60 ± 2.17 ¹	0.96 ± 1.09 ³	1.85 ± 1.87	1.50 ± 1.24 ⁴
Multiplicity ^b	2.89 ± 2.09	1.69 ± 0.93 ³	2.46 ± 1.69	1.88 ± 1.01
Tumor size (mm ²)	28.3 ± 36.5	24.0 ± 32.9	28.6 ± 29.54	16.4 ± 14.24

Donryu rats were injected 7.4 mg/kg of AOM subcutaneously for 11 weeks a weekly. Rats were given orally the three bacterial mixture for 15 weeks by two times a week from the start of AOM injection. Tumor outcome was assessed at necropsy 30 weeks after the first injection of Azoxymethane (AOM).

^a : Mean number of tumors per rat including all rats in each group.

^b : Mean number of tumors per rat excluding rats without a tumor.

¹ : Mean ± SD.

² : Significant difference from the control group by χ^2 test ; $p < 0.01$.

³ : Significant difference from the control group by Student's t-test ; $p < 0.01$.

⁴ : Significant difference from the control group by Student's t-test ; $p < 0.05$.

(Table 6)。

C3H/Heマウスに3種各々 10^8 cellsの死菌体合剤を腹腔内投与してPECのNK活性を測定した結果、腹腔内投与後3日目のNK活性はE:T比50:1で対照群の16.7%に対して64.7%と約4倍の活性を示した。

生菌整腸剤ビオスリーは3種生菌の独特の共生作用により腐敗菌、病原菌などの増殖を抑制し、ビフィズス菌の増殖を促進することにより腸内細菌叢を改善する作用があるとされている⁶⁾。対照群の腫瘍発生率90%に対して、生菌群は56.5%と腫瘍発生を抑制し、

平均腫瘍個数においても対照群の2.60個に対して0.96個と有意な減少を認めた($p < 0.01$)。また、腸内細菌叢の検査においても15週目よりEnterobacteraceaeとStreptococcusの増加が観察された。本実験で使用した3種生菌のうち、*C. butyricum*の産生する酪酸には腸管内のpH低下や2次胆汁酸の生成阻害作用が大腸癌予防効果と共に報告されている¹⁷⁾。

ビオスリーは3種生菌の共生作用により腐敗菌、病原菌などの増殖を抑制し、ビフィズス菌の増殖を促進し、腸内細菌叢を改善することにより大腸癌発生に対

して抑制したと考えられる。

おわりに

アップルペクチンは腸管内におけるanti-inflammatory食品としてスカベンジャー的作用を有し、門脈血を浄化する。ペクチンなどの食物繊維やそれを有効利用する*Lactobacillus*や、腸内細菌叢の改善作用のある3種生菌などは腸管内でスカベンジャーとして非常に重要な機能を担っていると思われる。

文 献

- 1) 前田 浩: 野菜抽出物および食用油の抗脂質ラジカル活性と抗DNA切断作用: がん予防と抗ラジカル活性. *Environ Mutagen Res* **18**: 53-61, 1996.
- 2) 光岡知足: 腸内フローラの生態と役割. (光岡知足編): 学会出版センター, 東京, 1990.
- 3) Tazawa K., Okami H., Yamashita I. et al.: Effect of apple pectin on Azoxymethane-induced colon carcinogenesis-fecal enzyme activities and prostaglandin E₂ level in colonic mucosa. *Recent Advantage in Management of Digestive Cancers* (Takahashi T. ed.): 471-473. Springer-Verlag, Tokyo, 1993.
- 4) Tazawa K., Okami H., Yamashita I. et al.: Role of inflammation on AOM-induced rat colon carcinoma; Effects of apple pectin on AOM-induced colon carcinoma in rats. Abstracts of the 16th International Symposium of the Sapporo Cancer Seminar: 64-65, 1996.
- 5) Burkitt, D.P.: Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer* **28**: 3-13, 1971.
- 6) Tazawa K.: Bacteriostatical properties of skin barriers. *Proceeding of the 7th Biennial Congress of the World Council of Enterostomal Therapists*: 37-41. Hollister, USA, 1988.
- 7) Okami H., Tazawa K., Yamashita I. et al.: Effects of Apple pectin on fecal bacterial enzymes in Azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis. *Jpn J Cancer Res* **86**: 523-529, 1995.
- 8) Narisawa T., Hosaka S., Niwa M.: Prostaglandin E₂ counteracts the inhibition by ornithine decarboxylase induction by deoxycholic acid. *Jpn J Cancer Res* **76**: 338-344, 1985.
- 9) Form D.M. Auerbach R.: PGE₂ and angiogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* **172**: 214-218, 1983.
- 10) 大上英夫 田澤賢次 岡本政広ほか: AOM誘発ラット大腸腫瘍に対するアップルペクチンの効果(第一報) - 大腸粘膜および門脈血中のPGE₂含有量の検討-. *消化器癌の発生と進展* **5**: 91-94, 1985.
- 11) 田中正人 中沢三郎 小池光正ほか: DMH誘発ラット大腸癌における内因性プロスタグランジンの検討. *日消誌* **82**: 592-598, 1985.
- 12) 永瀬敏明: 転移性肝癌の治療に関する実験的研究- 32P肝内照射法による転移予防に関する実験-. *大腸肛門誌* **39**: 149-161, 1986.
- 13) Morinaga S., Konishi N., Suzuki M.: Antitumor activity and its properties of *Eubacterium lentum*. *Jpn J Cancer Res* **79**: 117-124, 1988.
- 14) Tazawa K., Ohnishi Y., Okami H. et al.: Intestinal flora and cancer control-Inhibitory effect of oral administration of *Lactobacillus casei* in a model of hepatic metastasis of rat-. *Proceedings of the International Conference on food factors*. (Ohigashi H. ed.), 367-370. Springer-Verlag, Tokyo, 1997.
- 15) 山本克弥 田澤賢次 山下 巖ほか: 大腸腫瘍発生の予防的研究(1報) - Azoxymethane (AOM) 誘発大腸腫瘍に対する3種生菌生菌の効果-. *消化器癌の発生と進展* **1**: 249-252, 1989.
- 16) 吉岡 一, 田坂重元 西村雅子ほか: いわゆる乳酸生菌製剤の乳児糞便細菌叢に及ぼす影響について. *臨床小児医学* **14**: 281-283, 1967.
- 17) Cumming, H.: Dietary fiber, fermentation and large bowel cancer. *Cancer Surv* **6**: 601-621, 1987.