

## Dietary Fiber의 면역조절기능과 Short Chain Acid에 관한 연구

임 범 우 · 조 여 원

경희대학교 동서의학대학원 · 임상영양연구소

식이 섬유질에는 여러 종류가 있고 그 종류에 따라 short chain fatty acid(SCFA)의 생산 등 생리작용도 크게 다르다. 식이 섬유질 중 수용성은 장내세균의 발효를 받아 butyrate, acetate, propionate 등의 SCFA를 생산한다. 수용성 식이 섬유질을 섭취함으로써 SCFA의 생산을 증가시키고 대장점막증식, 물· 전해질 흡수 촉진, 혈류량을 증가시키는 작용 외에 면역조절 작용을 가지고 있다. 식이 섬유는 장관계 질환 중의 하나인 염증성 장질환 특히 궤양성 대장염의 치료법으로서 기대되고 있으며, 암세포 연구에서는 butyrate가 apoptosis 유도작용과 발암유전자의 억제효과가 확인되고 있으나 역학 연구에서는 식이 섬유질에 의한 대장암 예방효과는 아직 불확실하다. 모든 유형의 식이 섬유질은 건강 식품으로서 사용되고 있으며, prebiotic으로서도 주목받고 있다. 또한 경장 영양제에도 각종의 식이 섬유질이 첨가되어 있다. 그러나 충분한 양의 비타민과 무기질을 함유한 고섬유질식과, 건강 식품으로서의 식이 섬유질을 같은 의미로 해석하기에는 여러 가지 문제가 남아 있다.

### 1. 서 론

인체의 소화효소로 소화되지 않는 난소화성 식이 성분의 총칭을 식이 섬유질이라 정의할 수 있다. 식이 섬유질은 수용성 그리고 불용성으로 분류될 수 있으며, 수용성으로는 guar gum과 konjac mannans 등 식물 gum류, 한천 등의 해초 다당류, 과일, 근채류 등에 함유되어 있는 pectin 등이 있다. 한편, 불용성 식이 섬유질에는 cellulose, hemicellulose, lignin 등이 있으며, 밀기울, 옥수수, 콩, 과일 등에 함유되어 있다. 감각류의 각질에 함유되어 있는 chitin 그리고 chitosan은 산 용해성이지만, 보통은

불용성 식이 섬유질로 분류된다.

식이 섬유질의 섭취부족은 당뇨병 뿐 만 아니라 그림 1과 같은 많은 비감염성 질환의 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다 (그림1). 여러 가지의 생체 조절기능을 가지고 있는 식이 섬유질의 장장효과 (1, 2), 암 예방 효과 (3), 혈청 지질 개선 효과 (4, 5) 등에서 많은 연구가 진행되고 있다. 소장에서 흡수되지 않은 식이 성분은 장내세균에 의해 발효를 받아 butyrate, acetate, propionate 등의 short chain fatty acid (SCFA)를 생성한다. 주로 식이 섬유질이 그 기질이며 SCFA는 장 점막에서 빨리 흡수되어 장 점막세포의 에너지원으로 이용되고 있

다. 또한, SCFA는 면역조절 기능을 가지고 있는 것이 확인되어 알러지와 염증성 장질환에 대한 효과도 기대되고 있다. SCFA 중에 butyrate는 악취가 있고 그대로 경구 섭취하는 것은 쉽지 않다. 따라서, SCFA의 기질이 되는 식이 섬유질을 섭취하든지, 발효에 관계가 있는 세균, butyrate 생산균 등을 경구로 섭취함으로써 장관내의 SCFA를 증가시킬 수 있다. 전자(식이섬유질)는 prebiotics으로, 후자(발효관면세균, butyrate 생산균)는 probiotics으로 장관 내 환경에 관계하는 치료로서 주목받고 있다.

## 2. 식이 섬유질의 항체생산 조절기능

많은 선행연구에서 pectin, glucomannan, galactomannan, chitosan 등 수용성 식이 섬유질이 혈청 중의 항체 농도에 영향을 미치는 것이 입증되었다 (6, 7, 8). 우리들의 연구 (6)에 의하면 혈청 Ig A 수준의 상승이 가장 현저하게 나타나고 IgG의 상승도 약간 나타나지만 IgM의 수준에는 거의 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다(표 1). 혈청 IgE 수준은 검출한계 부근이기 때문에 식이 섬유질 섭취에 의한 혈청 IgE 수준의 저하가 나타나는지에 대

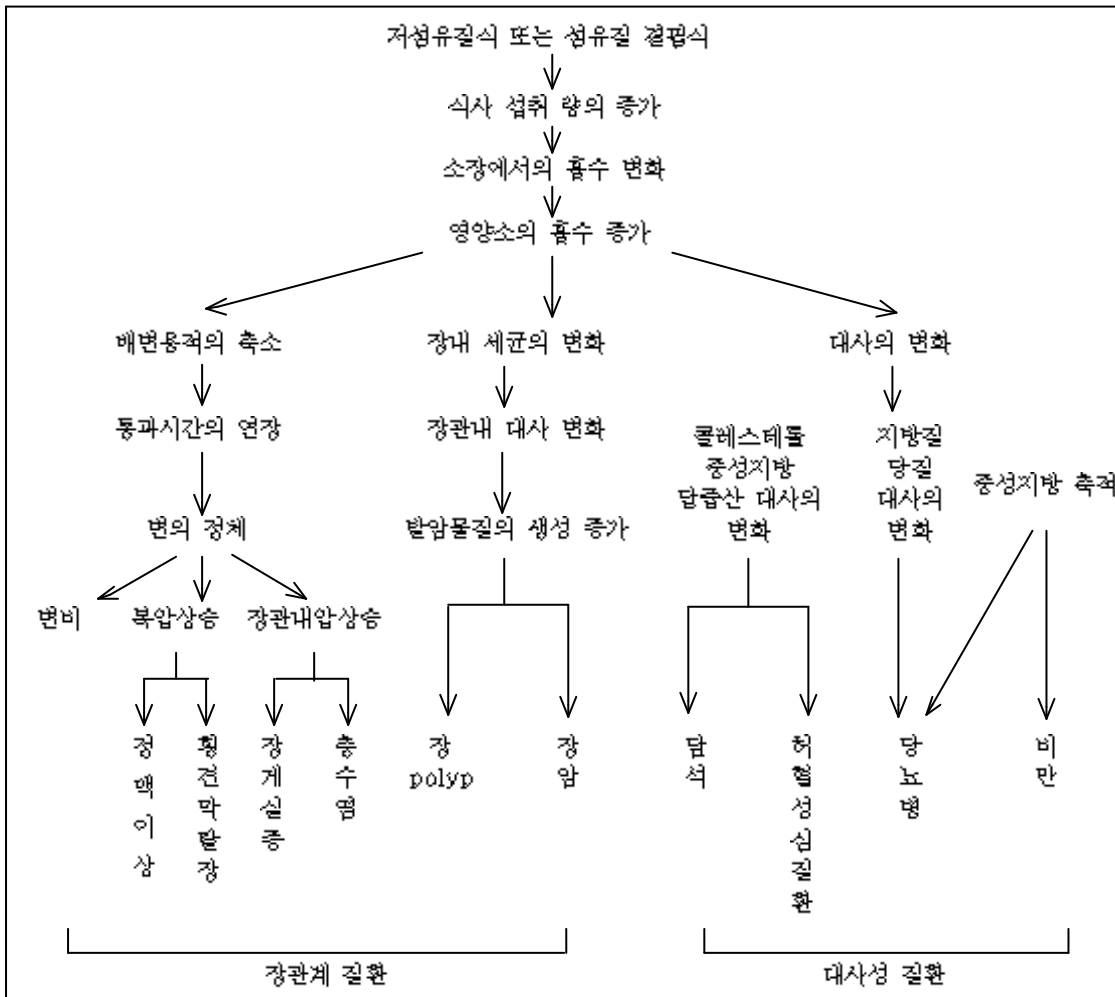


그림 1. 저섬유질식 또는 섬유질 결핍식과 질환의 관계

표 1. Rat의 혈청 항체수준에 미치는 식이 섬유질의 효과

식이 섬유질	Ig A (mg/ml)	Ig E (ng/ml)	Ig G (mg/ml)	Ig M (mg/ml)
실험1				
Cellulose	0.240±0.031 <sup>bc</sup>	9.6±1.9 <sup>a</sup>	0.337±0.025 <sup>b</sup>	0.138±0.010
Glucomannan	0.318±0.024 <sup>ab</sup>	5.0±1.1 <sup>b</sup>	0.410±0.004 <sup>ab</sup>	0.155±0.005
Pectin	0.358±0.038 <sup>a</sup>	3.6±1.3 <sup>b</sup>	0.424±0.036 <sup>a</sup>	0.153±0.008
Chitosan	0.176±0.022 <sup>c</sup>	3.0±1.2 <sup>b</sup>	0.379±0.023 <sup>ab</sup>	0.136±0.007
실험2				
Cellulose	0.091±0.007 <sup>a</sup>	미검출	2.38±0.33 <sup>AB</sup>	0.204±0.016 <sup>a</sup>
Guar gum	0.216±0.046 <sup>b</sup>	미검출	1.70±0.38 <sup>a</sup>	0.280±0.027 <sup>AB</sup>
PHGG	0.082±0.021 <sup>a</sup>	미검출	1.83±0.14 <sup>a</sup>	0.252±0.074 <sup>a</sup>
Glucomannan	0.225±0.013 <sup>b</sup>	미검출	3.34±0.70 <sup>B</sup>	0.405±0.046 <sup>B</sup>
HM pectin	0.195±0.032 <sup>b</sup>	미검출	2.39±0.11 <sup>AB</sup>	0.299±0.013 <sup>AB</sup>

표 2. Rat의 mesenteric lymph node 임파구의 항체 생산능력에 미치는 식이 섬유질의 효과

식이 섬유질	Con A 자극	항체농도(ng/ml)			
		Ig A	Ig E	Ig G	Ig M
Cellulose	-	1.9±0.1 <sup>a</sup>	4.1±0.3 <sup>a</sup>	3.2±0.1 <sup>a</sup>	2.7±0.1 <sup>a</sup>
Glucomannan	-	4.4±0.7 <sup>ac</sup>	3.1±0.2 <sup>b</sup>	6.2±0.1 <sup>b</sup>	5.5±0.1 <sup>b</sup>
Pectin	-	9.3±2.0 <sup>b</sup>	1.5±0.3 <sup>c</sup>	10.4±0.1 <sup>c</sup>	5.3±0.1 <sup>b</sup>
Chitosan	-	6.8±1.6 <sup>bc</sup>	2.1±0.3 <sup>c</sup>	22.3±0.4 <sup>d</sup>	2.8±0.2 <sup>a</sup>
Cellulose	+	5.1±1.4 <sup>a</sup>	4.9±1.1 <sup>a</sup>	3.2±0.1 <sup>a</sup>	1.6±0.1 <sup>a</sup>
Glucomannan	+	2.9±0.4 <sup>a</sup>	4.8±0.4 <sup>a</sup>	6.4±0.5 <sup>b</sup>	2.9±0.3 <sup>b</sup>
Pectin	+	27.2±2.8 <sup>b</sup>	3.2±0.4 <sup>a</sup>	10.3±0.4 <sup>c</sup>	3.3±0.3 <sup>b</sup>
Chitosan	+	6.2±3.3 <sup>a</sup>	5.0±0.6 <sup>a</sup>	22.6±0.7 <sup>d</sup>	1.4±0.2 <sup>a</sup>

(From Lim BO, Yamada K, Nonaka M, Kuramoto Y, Hung P, Sugano M. 1997. J Nutr. 127, 663-667.)  
Each data value is the mean±SE (n=5)<sup>abc</sup>. Values without a common letter are significantly different P<0.05. Con A: Concanavalin A.

해서는 검토할 필요가 있다.

표 2에는 식이 섬유질의 유형이 쥐의 mesenteric lymph node (MLN) 임파구 항체 생산에 미치는 영향을 나타내고 있다. 식이 섬유질 중에서

pectin이 가장 강한 항체생산 조절기능을 나타내며, 특히, Ig A 그리고 Ig G 생산을 현저히 증가시키고 있다 (6). Ig G 생산에 대하여는 chitosan이 가장 강한 효과를 보이는데 이와 같은 결과는 식이 섬유

질의 섭취가 장관 면역계의 활성을 통하여 제 1형 알러지 반응을 억제하는 가능성을 시사한다. 식품성분의 항체생산 촉진효과는 혈청 항체의 수준을 변화시킬 정도로 강한 정도는 거의 없으며, 배양한 임파구의 항체 생산능의 변화에 의해 처음으로 검출되는 경우가 많다. 따라서, 수용성 식이 섬유질의 항체생산증강 효과는 식품의 여러 가지 성분에 의해 상당히 달라질 것으로 사료된다.

### 3. 식이 섬유질의 cytokine 생산 조절 기능

식이 섬유질 중 pectin의 면역조절 기능에 대해서 가장 흥미로운 결과는 MLN 임파구의 interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 생산을 증가시킨다는 것이다 (6, 7). Pectin을 섭취한 쥐의 MLN 임파구를 72시간 배양하면 무자극으로도 IFN- $\gamma$  그리고 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )의 생산이 유도된다 (표 3).

이 결과는 pectin의 효과가 면역관련 세포의 cytokine 생산을 조절함으로써 나타날 수 있는 가능성을 시사하고 있다. 임파구의 증식인자인 concanavalin A(Con A)로 자극하면 다른 식이 섬유질을 섭취한 쥐의 임파구에서도 cytokine의 생산이 유도되지만 pectin을 섭취한 쥐에서 가장 크게 생산이 유도된다. 이러한 결과는 수용성 식이 섬유질이 면역조절 관련 cytokine 생산의 제어를 통하여 항체생산의 조절이 일어난다는 것을 시사하고 있다. 항체생산을 촉진하는 helper T 세포는 cytokine 생산 패턴에 따라 Th 1과 Th 2 세포로 분류된다. IFN- $\gamma$ 는 Th 1세포만이 생산하는 cytokine이지만, TNF- $\alpha$ 는 Th 1과 Th 2 세포 모두에서 생산된다. 이 결과로부터 식이 섬유질이 Th 1 세포의 선택적인 활성화를 유도한다고 할 수 없으나, 선행 연구결과로부터 pectin 섭취가 interleukin-2 (IL-2) 수용체의 발현도 유도하는 것으로 나타나 Th 1세포의 활성화 조절의 가능성을 기대할 수 있다 (7). 앞

표 3. Rat mesenteric lymph node 임파구의 cytokine 생산능력에 미치는 식이 섬유질의 효과

식이섬유	IFN- $\gamma$ (pg/ml)		TNF- $\alpha$ (pg/ml)	
	Con A(-)	Con A(+)	Con A(-)	Con A(+)
24시간 배양				
Cellulose	0	0*	0	785 $\pm$ 31*
Glucomannan	0	650 $\pm$ 306 <sup>b</sup>	0	1544 $\pm$ 128 <sup>b</sup>
Pectin	0	1032 $\pm$ 102 <sup>b</sup>	0	2082 $\pm$ 279 <sup>b</sup>
Chitosan	0	899 $\pm$ 218 <sup>b</sup>	0	1127 $\pm$ 31 <sup>bc</sup>
72시간 배양				
Cellulose	0*	1835 $\pm$ 10	0*	1463 $\pm$ 35*
Glucomannan	0*	1758 $\pm$ 19	0*	1608 $\pm$ 16 <sup>bc</sup>
Pectin	1485 $\pm$ 66 <sup>b</sup>	1779 $\pm$ 41	68.4 $\pm$ 7.2 <sup>b</sup>	1697 $\pm$ 53 <sup>b</sup>
Chitosan	0*	1814 $\pm$ 6	0*	1488 $\pm$ 44 <sup>bc</sup>

(From Lim BO, Yamada K, Nonaka M, Kuramoto Y, Hung P, Sugano M. 1997. J Nutr. 127, 663-667.)  
Each data value is the mean $\pm$ SE (n=5)<sup>abc</sup>. Values without a common letter are significantly different P<0.05. Con A: Concanavalin A.

에서 서술한 것 같이 IFN- $\gamma$ 는 Th 2 세포의 증식을 억제하고 Ig E 생산을 억제하기 때문에 식이 섬유질의 IFN- $\gamma$  생산 촉진 효과는 제 1형 알러지 반응의 억제에 기여하는 것으로 사료된다.

#### 4. 지질대사 조절 가능

식이 섬유질은 신체에서 지질대사에 관여한다. Galactomannan은 galactose와 glucose로부터 구성된 다당류이지만, 혈청 콜레스테롤과 중성지방 농도를 저하시키기 때문에 동맥경화 등의 순환기 질환의 예방 효과를 가지고 있는 것으로 알려져 있다 (4). Glucomannan은 glucose와 mannose로 구성된 다당류로 끈약의 주성분이며, pectin은 과일, 과일 주스 등에 함유되어 있다. 표 4는 수용성 식이 섬유질의 종류가 혈청 지질 농도에 미치는 효과를 나타내고 있다 (5, 8). 연구에서 여러 종류의 식이 섬유질(총 dietdml 5%)을 3주간 섭취시켜 혈중 지질을 분석한 결과 (8), 이들 섬유질 모두가 혈청 지질의 저하 효과를 나타내었으며, 그 중에서도 guar gum과 glucomannan의 효과가 가장 높았다. Guar gum은 강한 생체조절기능을 가지고 있으나 점도가

높기 때문에 혼합에 어려운 점이 있는 이유로 일본에서는 미생물효소를 사용하여 한정 분해한 guar gum가 조제되어 식품첨가물 (partially hydrolyzed guar gum, PHGG)로서 사용되고 있다. PHGG는 guar gum보다 활성은 다소 낮으나 혈청 콜레스테롤 및 중성지방의 강한 저하 효과를 나타낸다 (8).

#### 5. 식이 섬유질의 면역 조절기구

수용성 식이 섬유질은 MLN 임파구의 항체 생산을 증가시키나 guar gum 또는 glucomannan 존재 하에서는 항체 생산에 영향을 미치지 않고, 활성을 보이던 식이 섬유질의 구성 당도 항체생산 증강 활성을 나타내지 않는다 (9). 수용성 식이 섬유질은 장내 세균에 의해 일부 분해되어 SCFA를 제공하며, 세포의 증식을 G 1기와 G 2기 두 곳에서 정지시켜 다배체 세포로 유도하는 것과 동시에 (10), 암세포의 선택적 독성유발 (11, 12)과 암세포에 있어서 분화 기능의 유도(13) 등의 다채로운 생리기능을 가지고 있는 것으로 보고되고 있다. SCFA는 rat RBL-2H3 세포에서의 histamine 축적을 촉진하지만 (13), 이 작용은 그 분화기능효과에 의한

표 4. Rat의 혈청 지질농도에 미치는 식이 섬유질의 효과

	총 콜레스테롤 (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Phospholipid (mg/dl)
Cellulose	127±13 <sup>a</sup>	57±6 <sup>a</sup>	77±6.4 <sup>a</sup>
PHGG	89±12 <sup>b</sup>	30±6.7 <sup>b</sup>	72±8.3 <sup>a</sup>
Guar gum	77±6.5 <sup>c</sup>	28±5.3 <sup>c</sup>	48±2.9 <sup>b</sup>
Glucomannan	78±6.1 <sup>c</sup>	27±4.3 <sup>c</sup>	46±2.7 <sup>b</sup>
HM-pectin	94±7.7 <sup>c</sup>	40±4.5 <sup>c</sup>	77±5.7 <sup>a</sup>

(From Yamada K, Tokunaga Y, Okeda A, Okura K, Mamiya S, Kaku S, Sugano M, Tachibana H. *Biosci, Biotechnol, Biochem.* 63, 2163-2167, 1999.) Each data value is the mean±SE (n=5)<sup>a,b</sup>. Values without a common letter are significantly different P<0.05. PHGG: partially hydrolyzed guar gum, HM pectin: Highly methoxylated.

것으로 사료된다. 한편, SCFA 존재 하에서는 histamine의 방출이 저하되기 때문에 (14), 항알러지 효과도 기대된다. 그러나 SCFA의 항체 생산 조절 기능에 대해서는 정보가 거의 없으므로 앞으로 많은 연구가 이루어져야 하겠다.

수용성 식이 섬유질의 중요한 기능의 하나로서 장내 flora의 개선을 들 수 있다. Guar gum을 효소로 분해하면 지질대사 조절기능과 면역조절 기능이 명백히 나타나며 (8, 15), 다른 수용성 식이 섬유질에서도 동일한 결과가 보고되고 있다 (5). 이와 같은 지질대사나 면역조절 기능을 발휘하기 위해서는 고분자 식이 섬유질의 섭취가 요구되며 장내 세균의 작용이 필수적인 것으로 사료된다. 수용성 식이 섬유질은 비피더스균 등 유산균의 증식을 촉진하고 이 유산균이 마우스 spleen의 cytokine 생산을 조절함으로써 IgE 분비를 저해하는 것으로 보고되고 있다(16). 그러나 장내세균 어떤 기전에 의해 면역기능을 조절하는가에 대하여는 앞으로 많은 연구가 요구된다.

## 6. Short chain fatty acid의 생리작용

수용성의 식이 섬유질은 장내세균에 의해 SCFA로 분해되며 식이 섬유질 섭취에 의한 장관내 SCFA의 증가는 주로 기질의 증가에 의한 것이다. SCFA는 대장점막의 주요한 에너지원으로 쥐나 사람 등 단위동물에서는 대장점막세포가 사용하는 총 에너지의 5-10%가 SCFA로부터 공급된다. 따라서, SCFA는 소화관 점막, 특히 대장점막의 증식작용에 이용되며 그 작용은 butyrate에서 가장 현저하다. 그 밖의 SCFA는 물·전해질의 흡수 촉진, 중탄산 이온의 분비 촉진, 대장 점막의 혈류 증가 작용 등도 가지고 있다.

Butyrate는 강한 백혈구 활성화인 IL-8에 대한 억제 작용을 나타내고 있으며 (17), 그 작용은 주로 전사 인자인 NF- $\kappa$ B를 중개로 작용하는 것으로 보고되었다 (18). 따라서 butyrate의 염증성 장 질환에 대한 항 염증작용이 기대된다. 배양세포 실험

에서는 butyrate가 IL-2 등 cytokine에 관한 작용이 확인되고 있으며, 임상적으로는 궤양성 대장염 환자에게 butyrate를 투여하는 것에 대한 유용성이 확인되었다 (19). 또한 최근에는 butyrate가 대장암 세포의 apoptosis의 유도작용과 발암 유전자의 발현억제 작용을 가지고 있는 것으로 보고되고 있어 대장암 예방을 위한 butyrate의 유용성이 기대되고 있다. 그러나 연구의 대부분이 배양세포를 사용한 *in vitro* 실험에 의한 결과이고 역학적 연구에 의한 결과는 아직 부족한 실정이다.

## 7. 건강 식품으로서의 식이 섬유질

식이 섬유질은 제 6의 영양소로서 주목받고 있으며, 당뇨병과 고지혈증 나아가 허혈성 심장질환 등 생활 습관병에 대한 효능이 기대되고 있다. 식이 섬유질의 기능은 장내 내용물의 점도와 소화관 통과시간의 변화 등에 관여하는 것으로 확인되었으며, 흡수 억제작용에 대하여는 무기질, 당질 및 지질과 관련하여 많은 기초 연구가 행해졌다. 그러나 수용성 식이 섬유질이 대장에서 SCFA로 발효된 후의 관계에 대해서는 아직 명백하지 않다. 장관계 질환 중의 하나인 염증성 장질환 특히, 궤양성 대장염의 병태에 관하여 장내세균의 관여가 시사되고 있다. 또한, 대장점막의 증식효과와 항염증 작용을 나타내는 butyrate의 장주입 요법의 유효성이 입증되어 식이 섬유질에 의한 치료가 실제적으로 임상에서 행해지고 있다. 이미 구미에서는 plantago ovata seed가 5-aminosalicylate 제제와 동등한 효과를 나타내는 것으로 인정한 보고가 있다. 일본에서도 germinated barley food stuff가 임상적으로 응용되고 있으며, 궤양성대장염 환자용 특정 기능식품으로 시판되고 있다.

Butyrate는 대장암 세포의 apoptosis를 유도하며, 암 유전자에 직접적으로 작용하는 것으로 보고되고 있다. 그러나 동물모델에 있어서는 식이 섬유질이 대장암 예방에 유용하다는 보고가 있으나, 부정적인 연구결과도 적지 않다. 연구에 이용되는 동

물모델의 차이는 식이 섬유질의 양과 종류에 의해 나타나는 암 예방 결과를 크게 다르게 한다. 한편, 식이 섬유질을 과잉으로 섭취한 경우와 건강 식품으로서 특정 식이 섬유질을 장기간 섭취한 경우 대장암의 될 수 있다는 전해도 있다 (20). 최근, 식이 섬유질의 대장암 예방효과에 대해서 대규모의 역학 연구가 행해지고 있으나 예방 효과는 확인되고 있지 않다 (21). 비타민 등을 충분히 함유하고 있는 야채나 과일에 다량 포함되어 있는 섬유질을 섭취하는 교섭유질식과 특정의 식이 섬유질이 첨가된 건강식품과는 본질적으로 다르다는 것이 인식되어야 한다. 건강식품으로서 동일한 식이 섬유질, 동일한 1일 섭취량을 섭취하여도 효과의 차이와 이에 따른 문제점을 지적하는 보고도 있으며 안정성에 대해서도 아직 많은 과제가 남아 있다.

## 8. 참고문헌

1. Finegold SM, Flora DJ, Alter berg HR, Sutter VL. Effect of diet on human fecal flora: Comparison of Japanese and American diets. *Am J Clin Nutr* 27, 1456-1469 (1974).
2. Okubo T, Ishihara N, Takahashi H, Fujisawa T, Kim M, Yamamoto T, Mitsuoka T. Effect of partially hydrolyzed guar gum intake on human intestinal microflora and its metabolism. *Bioact Biotechnol Biochem* 58, 1364-1369 (1994).
3. Mackeown-Eyssen GE, Bright-See E. Dietary factors in colon cancer: international relationship. *Nutr Cancer* 6, 160-170 (1984).
4. Sugano M, Watanabe S, Kishi A, Izume M, Ohtakara A Hypocholesterolemic actions of chitosans with different viscosity in rats. *Lipids* 23, 187-191 (1988)
5. Choi YS, Cho SH, Kim HJ, Lee HJ. Effect of soluble dietary fibers on lipid metabolism and activities of intestinal disaccharidases. *J Nutr Sci Vitaminol* 44, 591-600 (1998)
6. Lim BO, Yamada K, Nonaka M, Kuramoto Y, Hung P, Sugano M. Dietary fiber modulate indices of intestinal immune function in rats. *J Nutr* 127, 663-667 (1997)
7. Lim BO, Choue RW, Park DK, Kim HC, Kim SY, Yamada K, Sugano M. Effect of dietary level pectin on immunoglobulin and cytokine production by mesenteric lymph node lymphocytes and interleukin-2 receptor in rats. *Food Sci Technol Res* 8, 14-16 (2002)
8. Yamada K, Tokunaga Y, Okeda A, Okura K, Mamiya S, Kaku S, Sugano M, Tachibana H. Dietary effect of guar gum and its partially hydrolyzed product on the lipid metabolism and immune function of Sprague-Dawley Rats. *Bioact, Biotechnol, Biochem*, 63, 2163-2167 (1999)
9. Yamada K, Kimura G. Formation of proliferative tetraploid cells after treatment of diploid cells with sodium butyrate in rat 3Y1 fibroblasts. *J Cell Physiol* 122, 210-214 (1985)
10. Yamada K, Kimura G. Isolation of tetraploid clones with high efficiency from diploid 3Y1 fibroblasts treated with sodium butyrate. *In Vitro Cell Develop Biol* 21, 428-432 (1985)
11. Yamada K, Ohtsu M, Sugano M, Kimura G. Effect of butyrate on cell cycle progression and polyploidization of various types of mammalian cells. *Bioact Biotech*

- Biochem 56, 1261-1265 (1992)
12. Matsuo N, Yamada K, Noda S, Yamashita K, Okuda A, Kimura G, Sugano M. Reversible proliferation arrest of rat 3Y1 fibroblasts and selective killing of simian virus transformed derivation of 3Y1 by short-chain fatty acids. *Int J Oncology* 5, 655-660 (1994)
  13. Fallon RJ and Cox RP. Cell cycle and analysis of sodium butyrate and hydroxyurea, inducers of ectopic hormone production in Hela cells. *J Cell Physiol* 100, 251-262 (1979)
  14. Yamada K, Mori M, Matsuo N, Shoji K, Ueyama T, Sugano M. Effects of fatty acids on accumulation and secretion of histamine in RBL-2H3 cells and leukotriene release from peritoneal exudate cells and isolated from Wister rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 42, 301-311 (1996)
  15. Ide T, Moriuchi H, Nishimoto K. Hypo-lipidemic effect of guar gum and its enzyme hydrolysate in rat fed highly saturated fat diets. *Ann Nutr Metab* 35, 34-44 (1991)
  16. Shida K, Makino K, Morishita A, Takamizawa K, Hachimura S, Ametani A, Sato T, Kumagai Y, Habu S, Kamino-gawa S. Lactobacillus casei inhibits antigen-induced IgE secretion through the regulation of cytokine production in murine splenocytes cultures. *Int Arch Allergy Immunol* 115, 178-187 (1998)
  17. Gibson P, Rosella O : Interleukin 8 secretion by colonic crypt cells *in vitro* : Response to injury suppressed by butyrate and enhanced in inflammatory bowel disease. *Gut* 37, 536-543 (1995)
  18. Scheppach W, Bartram P, Richter A, Richter F, Liepold H, Dusel G, Hofstetter G, Ruthlein J, Kasper H: Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology* 103, 51-56 (1992)
  19. Andoh A, Fujiyama Y, Hata K, Araki Y, Takaya H, Shimada M, Bamba T.: Counter-regulatory effect of sodium butyrate on tumour necrosis factor-alpha(TNF-alpha)-induced complement C3 and factor B biosynthesis in human intestinal epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 118, 23-29 (1999)
  20. Goodlad RA : Dietary fibre and the risk of colorectal cancer. *Gut* 45 :587-589 (2001)
  21. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC : Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in Woman. *N Engl J Med* 340,: 169-176 (1999)