

## 프리바이오틱스의 기능에 관한 연구 고찰

윤진아 · \*신경옥\*

케이씨대학교 식품과학부, \*삼육대학교 식품영양학과

### Prebiotics: A Review

Jin A Yoon and \*Kyung-Ok Shin\*

Div. of Food Science, KC University, Seoul 07661, Korea

\*Dept. of Food and Nutrition, Sahmyook University, Seoul 01795, Korea

#### Abstract

This study was conducted to investigate the characteristics of major prebiotics and the related studies, and to provide basic data for future research. Prebiotics are defined as 'nondigestible food ingredients that beneficially affect the host by selectively stimulating the growth and/or activity of one or a limited number of bacteria in the colon, and thus improve host health'. Well-known prebiotics are inulin, oligofructose, and galacto-oligosaccharide. Prebiotics assist in the health activity of lactic acid bacteria by acting as a substrate for lactic acid bacteria, with their unique physical and chemical properties. *Bifidobacteria* are known to be beneficial bacteria that prevent intestinal inflammation, maintain intestinal microflora balance, inhibit carcinogenesis, reduce cholesterol, and enhance immunity. However, *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Bacillus*, and *Weissella* are also found in animal-based fermented foods such as milk, cheese, yogurt, and salted fish. Prebiotics can act as a substrate for lactic acid bacteria, helping the activity of lactic acid bacteria and improving health. Therefore, the authors suggest that investigation into the category and effectiveness of prebiotics should be extended in the future through research.

Key words: prebiotics, inulin, oligofructose, galacto-oligosaccharide, galactofructose

#### 서론

경제적 발달과 식량의 충족에 따라 인류의 관심은 생존에서 건강으로 옮겨가고 있다. 이러한 추세에 따라 부각되기 시작한 것 중 하나가 프리바이오틱스이다. Gibson & Roberfroid (1995)는 연구에서 프리바이오틱스를 “대장에서 하나 또는 제한된 몇몇 세균의 성장과 활동을 선택적으로 자극하여 건강을 개선함으로써 숙주에게 유익을 주는 비소화성 식품 성분”이라고 최초로 정의하였으며, 시대의 흐름에 따라 몇 차례 재정의되기는 하였으나(Reid 등 2003; Gibson 등 2004; Pineiro 등 2008; Gibson 등 2010), 큰 틀은 유지되고 있다(Hukins 등 2016). 잘 알려진 프리바이오틱스로는 이눌린(inulin), 올리고프락토오스(oligofructose), 갈락토-올리고당(galacto-oligo-

saccharide), 갈락토프락토오스(galactofructose) 등이 있으며, 이들은 고유의 물리화학적 특성과 더불어 유산균의 기질로 작용하여 유산균의 활동을 도움으로써 건강에 도움을 준다. 본 연구는 현재까지 알려진 주요 프리바이오틱스의 특성과 관련 연구에 대해 고찰함으로써 향후 연구에 대한 기초 자료를 제공하기 위해 수행되었다.

#### 재료 및 방법

본 연구는 Shin & Kwun(2016)이 제시한 순서에 따라 프리바이오틱스의 특성과 관련 연구에 대해 총설(systematic review)을 작성하였다. 작성단계는 다음의 4단계로 나누었다. 1단계는 프리바이오틱스의 특성과 관련 연구에 대한 내용을 계획

\* Corresponding author: Kyung-Ok Shin, Dept. of Food and Nutrition, Sahmyook University, Seoul 01795, Korea. Tel: +82-2-3399-1657, Fax: +82-2-3399-1655, E-mail: skorose@syu.ac.kr

하였다. 2단계는 다양한 문헌을 검색 및 조사하여 확인하였다. 3단계는 선정된 문헌을 연구적 배경을 바탕으로 제시하였다. 4단계는 본 논문에서 설명하고자 했던 내용에 대해 분석된 데이터를 통해 객관적으로 해석하고 결론을 유추하였다.

본 문헌의 검색과 결과의 정리 기간은 2016년 6월 1일부터 2016년 12월 9일까지 이루어졌으며, 문헌 검색은 database로서 pubmed와 국내 각각의 학회 사이트를 활용하였다(Shin & Kwun 2016). 문헌 검색의 검색어로는 'Prebiotics' 및 그와 관련된 용어들을 사용하였으며, 총 150편 이상을 선정하여 그 논문과 데이터베이스를 가지고 총설을 작성하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. 프리바이오틱스의 종류와 특성

1950년대의 연구자들은 영아에게 *Bifidobacteria*를 풍부하게 만드는 존재로 소위 'bifido-factor'라고 불리던 성분에 대해 연구하였다(György 등 1954). 이후에 이 성분이 갈락토오스와 자일로오스를 포함하는 다당류로 밝혀졌으며(Okazaki 등 1990; Hidaka 등 1991), glycan, fructan 등 복합체임이 알려졌다(Coopa 등 2004; Leach 등 2006). 이러한 성분들은 주로 식물성 식품에 풍부하게 존재하며, 유익균이 이용 가능한 동물성 식품인 우유, 유제품, 육류, 수산물 등도 프리바이오틱스의 역할을 할 수 있다고 보고하였다(Chandan & Shah 2007; Nadal ES 2008).

### 2. 이눌린(inulin)과 올리고프락토오스(oligofructose)

이눌린은 과당 사이가  $\beta(2,1)$  결합으로 이루어진 중합체로써 거의 선형으로 이루어져 있고,  $GF_n$ (G: glucosyl unit, F: fructosyl unit, n: 연결 수)으로 표현되기도 한다(De Leeheer & Hoebregs 1994). 이눌린은 설탕의 10% 정도에 해당하는 단맛을 갖고 있으며, 긴 사슬인 경우에는 맛이나 향이 느껴지지 않는다. 다른 원료들과 쉽게 결합하는 편이고, 실온의 물에서 최대 10%의 용해도를 나타내며, 낮은 점도를 보인다(De Leenheer L 1996). 올리고프락토오스는  $GF_n$  또는  $F_n$ 으로 표현되며, 연결 수는 이눌린보다는 적고, 설탕이나 이눌린 등으로부터 얻을 수 있다. 올리고프락토오스는 이눌린보다 용해성이 높아 80%의 용해도를 보이고, 설탕을 기준으로 35% 정도의 단맛을 나타낸다. 뒷맛이 없고 매우 깔끔한 맛이며, 과일 향을 강화시킨다. 다른 감미료와 혼합하였을 때 맛을 더 선명하게 하면서 유지시켜 주지만, 뒷맛은 줄여준다(Wiedmann & Jager 1997). 일반적으로 이눌린은 변비 개선, 장질환 예방, 혈청 콜레스테롤 감소 효과, 혈중지질 저하 효과, 혈당 강하 효과가 있다고 알려져 있다(Fiordaliso 등 1995). 자연계에 광범위하게 분포하며, 물이나 수용성 용액과 접촉하였을 경우, 겔(gel)을

형성할 수 있고, 이런 물리적 특성으로 인해 식품에서 지방이나 설탕의 대체물로도 널리 사용되며, 식품의 맛과 조직 개선, 저칼로리 식품 제조 등에 이용된다(Sung 등 2004).

이눌린과 올리고프락토오스는 인체의 소화효소에 의하여 분해되지 않고, 약 80% 이상이 장에 도달하여 비피더스균의 활성효과를 갖는 것으로 알려져 있다(Rada 등 2001; Dorotea & Maris 2005). 대장에서 발효될 때 이눌린보다는 올리고프락토오스의 발효 속도가 더 빠르며(Roberfroid 등 1998), 최종적으로는 미생물, 단쇄지방산(SCFA, short-chain fatty acids), 일부 기체를 생성한다(Delzenne 등 1993).

이눌린과 올리고프락토오스의 열량은 1.5 kcal/g 또는 6.3 kJ/g으로 보고되었고(Roberfroid 등 1993), 글루카곤이나 인슐린 분비에 직접적인 영향을 주지 않는다. 또한 수용성 섬유소로서 부피를 증가시키는 효과가 있으며(Prosky L 1999), 다른 식이섬유에 비해 부피 증가효과가 커서(Roberfroid MB 1997), 장 운동 개선에 더욱 도움을 준다. 장내에는 많은 종류와 수의 미생물들이 생태계를 이루며 존재하고 있다. 기존에는 장내 미생물이 인체 내에 공생하고 있다는 정도만 알려져 있었으나, 최근에는 면역과 대사성 증후군 등의 질병에 관련되어 있으며, 식습관이 장내 미생물의 구성에 중요한 영향을 준다는 결과가 지속적으로 연구 및 발표되고 있다(Wen 등 2008). 이눌린과 올리고프락토오스가 장내 미생물에 미치는 영향에 대해서도 연구가 이루어졌는데(Tuohy 등 2001; Bouhnik 등 2007), 성별과 나이에 관계없이 이눌린과 올리고프락토오스의 섭취가 *Bifidobacteria*를 유의적으로 증가시키고, 병원균의 수는 감소하였다고 보고하였다. Oliveira 등(2013)은 저지방 우유에 이눌린을 저농도로 첨가하였을 경우, *Lactobacillus*와 *Bifidobacteria*의 성장과 지속성을 강화시켰다고 보고하였다. 장이 건강하지 못한 환자들에게 이눌린과 올리고프락토오스를 급여하였을 경우, 장내 미생물과 질병이 개선되었다는 보고(Bosscher 등 2006)와 이눌린의 견고함이 개선되면 이눌린 대사와 유산균의 대사 관계가 높아져 미생물 활성이 증가한다는 보고도 있다(De Vuyst 등 2014). 이러한 연구결과들을 고려할 때 이눌린과 올리고프락토오스의 특성들은 장 건강을 증진하고, 병원성 미생물의 침입 및 감염을 막아줄 것으로 사료된다.

이눌린 및 올리고프락토오스의 유익성 중 하나는 칼슘 등 광물질 영양에 관한 것이다. 일련의 연구들(Scholz-Ahrens 등 2002; Lobo 등 2006)에서 이눌린은 칼슘, 마그네슘, 철분 흡수를 증가시키고, 뼈의 무기질 침착을 개선하여 골다공증 예방에 도움이 되는 것으로 보고되었다. 이러한 효과에 대한 기작은 아직 구체적으로 밝혀지지 않았으나, 장내 pH 개선과 관련이 있을 것으로 추정된다(Coxam V 2005). 또한 이눌린이나 올리고프락토오스를 단독으로 급여하는 것보다는 같이 급여

하는 것이 팥물질 흡수에 대해 상승효과를 보이며, 이는 대장에서 유래하는 것으로 보고되었다(Abrams 등 2007b).

이눌린과 올리고프락토오스의 섭취는 식욕 억제와 체중 조절에도 효과를 보이는 것으로 알려졌다(Abrams 등 2007a; Rozan 등 2008). 이눌린과 올리고프락토오스를 섭취하면 대장에서 발효과정을 통해 단쇄지방산을 증가시키고, 이에 따라 대장과 혈액에서 식욕을 억제하는 펩타이드인 GLP-1(glucagon-like peptide-1)을 증가시키며, 그렐린(ghrelin)은 감소시켜 식욕, 체중 증가와 지방 조직 발달을 막는 것으로 보고되었다(Abrams 등 2007a; Rozan 등 2008). 또한 지방대사에서 중성지방을 유의적으로 감소시키며(Delzenne 등 1993; Trautwein 등 1998), 지방합성효소의 활성을 감소시킴으로써 간에서 지방산 신생 합성을 낮추기 때문인 것으로 알려졌는데, 이 과정에는 이눌린과 올리고프락토오스가 GLP-1 등 다른 내분비물질에 미치는 영향도 함께 관여한다(Kok 등 1998).

대장암의 전조인 이상선화소(ACF, aberrant crypt foci)는 대장 내부에 발생하는 튜브 모양의 비정상적인 분비선이다. Verghese 등(2005)에 따르면 이눌린과 올리고프락토오스는 이상선화소를 감소시킨다. 이는 *Bifidobacteria*와의 상승효과가 있으며(Rowland 등 1998), 단쇄에 비해 장쇄 이눌린의 효과가 더 크다고 보고되었다(Verghese 등 2005). 프리바이오틱스의 급여를 통해 장내 미생물 군총이 유익하게 변하는 것과 장 점막의 염증을 경감시킴으로써 이러한 작용이 나타난다는 가설이 있다(Rafter 등 2007). 이 외에도 장에서 발생하는 질병인 과민성장증후군, 염증성 장질환 등에도 효과가 있는 것으로 보고되었다(Hegazi & Seth 2013). 또한 면역과 관련하여 이눌

린 및 올리고프락토오스의 효과를 살펴본 문헌들에 따르면(Shoab 등 2016), 이눌린과 올리고프락토오스의 급여는 T 세포, NK 세포, 대식세포를 간접적으로 자극하여 병원균 및 암 예방 효과가 있으며, 백신의 효과를 더 높여준다고 하였다.

이눌린과 올리고프락토오스는 주로 식물에 많이 포함되어 있으며, 일부 세균과 진균에도 존재한다. 식물 입장에서 이눌린은 겨울을 날 수 있게 해주며, 주요 식품의 이눌린 및 올리고프락토오스 함량은 Van Loo 등(1995)이 제시하였다(Table 1). 상업적으로는 주로 치커리 뿌리를 이용해 이눌린과 올리고프락토오스를 추출하며, 설탕 및 지방 대체제, 감미료 보강제, 식이섬유 및 프리바이오틱스, 조식감 및 펄핑성, 안정성, 충만성 개선, 칼로리 감소 식품 등으로 이용한다.

### 3. 갈락토-올리고당(galacto-oligosaccharides, GOS)

갈락토-올리고당은 당 분자가  $\beta$ -glycosidic 결합을 한 중합체를 의미한다. 말단에는 포도당이 결합되어 있다(Bruno-Barcelona & Azcarate-Peril 2015). GOS는 모유의 올리고당과 유사하며, 장내 미생물에 미치는 영향도 흡사하다(Boehm & Stahl 2003). GOS는 유당에서 효소를 통해 생산할 수 있으며, 상업적으로는 유청에서부터 추출하여 효소를 적용한다. 이때 이용하는 효소는  $\beta$ -galactosidase나  $\beta$ -glucosidase가 주이며, 유당 두 분자를 중합하면서 포도당 한 분자를 내보내고, 여기에 유당을 차례로 중합시키면서 포도당이 빠져나오게 된다.  $\beta$ -1,4 결합이 가장 많으며, 이 외에도  $\beta$ -1,6 결합 등이 존재하는데, 이 두 결합은 모유에서도 찾아볼 수 있다(Yamashita & Kobata 1974). 사슬의 길이는 3~10개 범위가 대부분이다(Nilsson KGI

Table 1. Inulin and oligofructose content in food

Food	Edible portion	Content inulin (%, uncooked)	Content oligofructose (%, uncooked)
Onion	Bulb	2~6	2~6
Canada potato	Tuber	16~20	10~15
Chicory	Root	15~20	5~10
Garlic	Bulb	9~16	3~6
Artichoke	Leaf	3~10	< 1
Banana	Fruit	0.3~0.7	0.3~0.7
Rye	Grain	0.5~1.0	0.5~1.0
Barley	Grain	0.5~1.5	0.5~1.5
Dandelion	Leaf	12~15	ND
Burdock	Root	3.5~4.0	ND
Camas	Bulb	12~22	ND
Yacon	Root	3~19	3~9
Wheat	Grain	1~4	1~4

ND: not detected

1988). 식품 성분 중의 하나로서 저장 중에 변하지 않는 안정성은 중요한데, Martínez-Villaluenga 등(2008)은 연구에서 보관 중인 갈락토-올리고당의 안정성이 뛰어나다고 보고하였다.

GOS는 소장 내에서 가수분해나 흡수가 일어나지 않는 저칼로리 식품 성분으로(Sako 등 1999), 열량은 1.73 kcal/g으로 계산되어 보고된 바 있다(Van Dokkum W 1995). 갈락토-올리고당은 안정성과 더불어 역사적으로 안전성도 확보되어 있으며, 유아식·기능성 식품·임상영양에서도 이용된다. Venema K (2012)는 연구에서 GOS의 과잉 섭취 시에는 장내 미생물에 의한 급격한 발효로 인해 복부 팽만감과 가스가 생성될 수 있다고 지적하고 있다. GOS는 과일 주스와 같은 산성 식품에도 사용할 수 있으며, 제과와 제빵 등 열을 가하는 식품에도 이용이 가능하다. 모유의 올리고당과 유사한 성질과 더불어 비피도박테리아 증식 효능 덕분에 1990년대 이후 유아식에서의 이용이 증가하였다(Boehm 등 2005).

GOS는 타액이나 위내 산성 환경, 소장의 소화액에 영향을 받지 않고 대장에 도달할 수 있으며, 주요 유산균인 *Bifidobacteria*와 *Lactobacillus*를 증식시키며(Macfarlane 등 2008), 이에 따라 병원균 감염 및 설사 방지, pH와 단쇄지방산 등 분변 특성 개선(Knol 등 2005), 변비 완화(Teuri & Korpela 1998), 면역체계 활성화 자극(Scholtens 등 2008), 알레르기 및 아토피 저감(Moro 등 2006; Arslanoglu 등 2008), 감염(Arslanoglu 등 2008) 및 대장암 예방(Wijnands 등 2001), 광물질 흡수 자극(Chonan & Watanuki 1996; Yanahira 등 1997) 등의 효과를 나타낸다. 주요 기작들은 병원균의 장 세포 부착 방지(Kunz 등 2000)와 단쇄지방산 생성을 통한 장내 pH 개선(Chonan & Watanuki 1996; Yanahira 등 1997)과 삼투압 조절(Tomomatsu H 1994), 비자극적 환경 조성 및 면역 반응 활성화(Yin 등 2001), 유해 발효산물 저감(Ouwehand 등 2005), 장 세포 증식 촉진을 통한 흡수면적 증가(Scholz-Ahrens 등 2007) 등이며, *Bifidobacteria*와 함께 급여하면 상승효과가 나타난다(Piirainen 등 2008).

#### 4. 락툴로오스(lactulose)

락툴로오스의 다른 이름은 갈락토-프락토오스(galacto-fructose)이다. 갈락토오스와 포도당이 결합되어 있는 유당이 이성화(isomerization)하여 포도당 대신 과당이 결합하여 생긴 이당류로 화학적 명칭은 4-O-β-D-galactopyraonsyl-D-fructofuranose이며(Nooshkama & Madadlou 2016), 실험식은 C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>, 분자량은 342.3 g/mol, 녹는점은 162℃이다(Seki & Saito 2012). 가열이나 화학적 또는 생물학적 방법으로 생산할 수 있으며, 산업적으로는 수율, 비용, 약품 사용에 따른 안전성 등의 문제로(Carobbi & Innocenti 등 1990; Krumbloz & Dorscheid 1991; Zokaee 등 2002) 효소에 의한 방법을 이용한다(Guerrero &

Wilson 2016). 유당에 비해 용해성과 단맛이 강한데, 설탕의 60~80% 정도 단맛을 나타낸다(Zokaee 등 2002). 생성된 락툴로오스는 주로 액상 시럽 또는 분말의 형태로 이용되는데, 시럽의 경우, 무색투명하거나, 약간의 갈색 또는 황색을 띠며, 점성이 있고, 물과 섞인다. 분말은 흰색 내지는 크림색이고, 물에서 용해성과 분산성이 높으며, 메탄올에도 약간 용해된다(Battermann W 1997).

락툴로오스는 유당과는 다르게 사람의 장내에서 소화되지 않으며(Voragen AGJ 1998), 열과 산에 안정적이어서 다양한 식품의 향미 개선, 색상(약간의 갈색) 강화 등의 목적으로 이용될 수 있다(Battermann W 1997). 관련 연구 초기, Petuly F(1958)는 'bifidus factor'로 정의하였으며, MacGillivray 등(1959)이 이를 확인한 바 있다. 이는 장내 미생물 균총 개선에 도움을 줄 수 있다는 것을 의미하며, 영유아용 식품, 임상영양, 운동영양에도 응용되고 있다. Terada 등(1992)은 락툴로오스의 섭취가 *Bifidobacteria*를 유의적으로 증가시켰다고 보고한 반면에, *Bacteroides*, *Clostridia*, *Salmonellae*, *Coliforms*, *Eubacteria*가 감소하였다는 보고도 있다(Touhy 등 2002). 락툴로오스를 섭취하면 대장의 삼투압과 산도를 개선하며, 이를 통해 대장의 연동운동을 촉진하고(Bartman 등 1994; Miller 등 1997), 장 건강에 도움을 주는데(Panesar & Kumari 2011), 이러한 효과는 락툴로오스의 섭취량과 관련이 있다(Bass & Dennis 1981). 또한 비소화성 저열량 성분으로 당뇨병자에게서 혈당 등 당 관련 반응의 변화 폭을 중화시켜 주며(Genovese 등 1993; Bianchi 등 1994), 인슐린 저항성에도 효과가 있다고 보고하였다(Ferchaud-Roucher 등 2005).

락툴로오스는 면역 증강에도 효과가 있을 것으로 보고(Schumann C 1997)되었는데, 직접적인 효과와 비피도박테리아 등 유익균 증식을 통한 간접적인 효과로 구분할 수 있다. 락툴로오스는 0.25~2% 정도의 극소량이 흡수될 수 있는데, Greve 등(1990)은 연구에서 이렇게 흡수된 락툴로오스가 galactamine으로 유발된 간세포의 괴사와 염증을 막아주며, 백혈구 등 면역세포를 활성화한다고 보고하였다. 이외에도 체중 감소(Turnbaugh 등 2006), 암모니아 감소와 독성물질 생산 효소 저해 및 독성물질 배출 촉진(Liehr 등 1981; Pain 등 1991; Ozcelik 등 1997), 병원균 감염 방지(Tomada 등 1988), 장염 및 암 예방(Panesar & Kumari 2011), 광물질 흡수 개선(Seki 등 2007) 등의 효과가 있다고 보고되었다. 락툴로오스의 최종적인 발효산물은 단쇄지방산이다(Ballongue 등 1997).

#### 5. 그 외 프리바이오틱스

##### 1) IMO(isomalto-oligosaccharides)

IMO는 전분을 amylase와 glucosidase로 처리하여 제조하며,

(Crittenden & Playne 1996), dextran을 이용하거나(Mountzouris 등 1998), 설탕을 dextran sucrose와 dextranase로 처리하여 얻기도 한다(Goulas 등 2004). 소장에서 일부 대사되며(Oku & Nakamura 2003), 대장에서는 *Bifidobacteria*와 *Bacteroides*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium ramosum*이 이용할 수 있다고 보고되었다(Kohmoto 등 1988). IMO를 이용한 *in vitro* 배양 실험에서 pH와 장내 미생물 균총이 변화되었다고 하였으며(Rycroft 등 2001a; Palframan 등 2002), 인체에 대해서는 성인 변비환자에게 하루 10 g 섭취시켰을 때 배변 빈도가 증가되고, 분변의 초산 및 프로피온산의 농도가 증가되었다는 보고(Chen 등 2001)와 하루 30 g 섭취시켰을 때 총 콜레스테롤 및 중성지방이 유의적으로 감소하였다는 보고(Wang 등 2001)가 있다. Bharti 등(2015)은 제2형 당뇨병이 유발된 Wistar 쥐에게 식이의 10%를 IMO로 급여하였을 때, 대조군에 비해 맹장 무게, 비피도박테리아와 락토바실러스 균이 유의적으로 증가하고, 포도당 내성 시험의 혈당 수치가 감소하였으며, 혈장의 단백질 수치는 증가한 반면, 콜레스테롤, 요소, 크레아티닌의 수치는 유의적으로 감소하였다고 보고하였다.

## 2) SOS(soybean oligosaccharides)

대두 유청에서 추출하거나  $\alpha$ -galactosyl sucrose로부터 유도하기도 하고(Crittenden & Playne 1996), raffinose와 stachyose가 함유되어 있다(Playne & Crittenden 1996). 대장에 도달하기 전까지는 소화 저항성이 있다(Hayakawa 등 1990). 순수배양 실험에서 SOS는 *Bifidobacteria*와 다른 장내 미생물에 의해 이용되나 *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*는 이용을 하지 못하는 것으로 밝혀졌다(Minami 등 1983). 인체 실험에서는 하루 0.6~15 g까지 섭취시킨 여러 연구 결과, 분변에서 *Bifidobacteria*가 증가하였으며, 섭취량이 증가하면서 *Clostridia*가 감소하였다고 보고하였다(Benno 등 1987; Hayakawa 등 1990; Wada 등 1992; Hara 등 1997; Bang 등 2007). Zhang 등(2015)은 수컷 Wistar 쥐에게 SOS를 30일간 급여(200 또는 400 mg/체중 kg)한 결과, malondialdehyde는 감소(6.03 vs. 4.58, 3.31 nmol/mg)되고, 항산화효소의 활성은 증가(121.49 vs. 173.28, 205.11 U/mg)하였으며, 혈청 AST의 수준은 감소(361.35 vs. 303.14, 251.72 U/L)하고,  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 는 증가(2.51 vs. 3.97, 4.88 ( $\mu\text{mol Pi/mg protein/h}$ ))함으로써 SOS의 강력한 항산화작용과 심장 보호 효과가 있다고 보고하였다.

## 3) XOS(xylo-oligosaccharides)

XOS는 옥수수 속(cobs)을 이용하여 제조하나, 귀리나 arabinoxylyan이 이용되기도 한다. 다른 올리고당을 endo-1,4- $\beta$ -xylanase로 환원하여 제조하며, 분자량이 낮은 편이고, 최종 산물에 측쇄 arabinose 잔여물이 포함되기도 한다(Crittenden &

Playne 1996; Playne & Crittenden 1996). *In vitro* 연구에서 XOS는 *Bifidobacteria*와 *Lactobacillus*에 의해 이용되지만, *Bacteroides*나 *Clostridium butyricum*은 이용할 수 없다고 보고되었다(Van Laere 등 2000; Rycroft 등 2001b). Hughes 등(2007)은 분자량이 66, 278, 354 kDa인 XOS를 *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Atopobium* 등 6종의 균주에 12시간동안 배양한 연구에서 저분자량의 XOS일수록 균수가 더 많이 증가함으로써 그 이용성이 좋다고 하였으며, Campbell 등(1997)은 연구에서 수컷 SD 쥐에게 6%의 XOS를 급여한 결과, 대조군에 비해 맹장 내 젖산의 농도와 양, 초산, 프로피온산, 낙산 및 총 단쇄지방산의 양이 유의적으로 증가하였고, 분변과 맹장의 pH는 낮아졌으며, 대장과 맹장의 무게 및 맹장 벽의 무게는 증가하였다고 보고하였다.

## 4) Isomalt

Isomalt는 미생물을 이용하여 설탕을 isomaltulose로 전환한 후, 촉매작용을 통해 polyol 혼합물로 환원시켜 제조한다(Fig. 1). 설탕 대체제로서 쥐를 이용하여 독성이나 발암성 등에 대한 연구가 있었으나, 약간의 체중 감소 외에는 부작용이 보고되지 않았으며(Waalkens-Berendsen 등 1989; Smits-Van Prooijie 등 1990), 임신과 태아에게도 영향을 미치지 않았다(Waalkens-Berendsen 등 1990ab). 사람이 섭취하였을 경우, 하루 30 g까지도 혈액 성상이나 혈중 지질 농도와 관련 인자, 칼슘 및 인 농도 등에 부작용 없이도 배변 횟수가 증가하였다는 보고가 있다(Gostner 등 2005).

## 5) LS(lactosucrose)

LS는 비환원성 삼당류이며, 설탕과 유당을 혼합시킨 후,  $\beta$ -fructofuranoidase를 적용하여 제조한다. Minami 등(1983)과 Ohkusa 등(1995)의 연구에 따르면 *Bifidobacteria*에 의해 잘 발효되며, 사람이 하루 3 g씩 섭취하였을 경우, *Bifidobacteria*는 유의적으로 증가하고, *Bacteroides*는 유의적으로 감소하였다고 보고하였다. Kumemura 등(1992)은 55세부터 90세까지의 남녀 만성 변비환자 13명에게 체중 1 kg당 0.32 g의 LS를 2회로

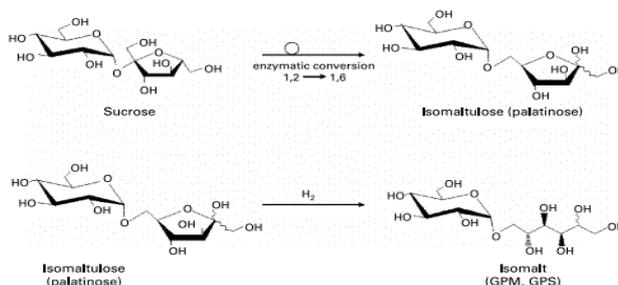


Fig. 1. Production of isomalt (Gostner 등 2005).

나누어 3주동안 매일 섭취시킨 결과, *Bifidobacterium*의 수가 두드러지게 증가한 대신 *Clostridium*은 감소하였고, 분변의 악취물질인 indole, sketole 등의 농도와 발생량 모두 유의적으로 감소한 반면, 초산과 낙산은 농도와 양은 모두 유의적으로 증가하였으며, 수분 농도와 양이 증가하고 부드러워졌고, pH는 감소하였다고 보고하였다.

또한 칼슘 흡수에 관해서도 LS의 긍정적인 효과에 대한 연구 보고가 있었는데, Kishino 등(2006)은 식이 중 0.3%의 칼슘을 포함시켜 암컷 쥐에게 급여하고, LS를 포함시키지 않은 대조군 군과 5%의 LS를 포함시킨 실험군을 비교한 연구에서 실험군의 대장(7.1 vs. 6.0) 및 맹장(7.5 vs. 5.9) pH가 대조군에 비해 유의적으로 낮았고, 경골과 대퇴골의 무게 차이는 없으면서 칼슘 함량은 유의적으로 증가하였다(각각 5.38 vs. 5.86%, 7.21 vs. 7.90%)고 보고하였는데, Teramoto 등(2006)도 유사한 경향을 보고한 바 있다.

Taniguchi 등(2007)은 ovalbumin(OVA)으로 면역화된 6주령의 BALB/C 암컷 생쥐에게 5%의 LS를 급여하면서 면역글로불린 E(IgE) 반응에 미치는 영향을 시험한 결과, 혈청의 총 IgE 수준은 유사하면서도 IgE의 항 OVA 반응이 억제되었고, 2차 면역 후에는 항원-특이적 IgE와 IgG1의 생성이 억제되었으며, splenocytes에서 인터페론 감마(IFN- $\gamma$ )의 생성 수준은 유사했지만, IL(인터루킨)-4와 IL-5는 낮은 수준을 보임으로써 LS 섭취가 IgE로 인한 알레르기 질환의 예방에 대한 가능성을 보였다고 보고하였다.

## 6) Gluco-oligosaccharides

Djouzi 등(1995)은 쥐를 이용한 실험에서 장내 유익균인 *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium breve*, *Clostridium butyricum*이 gluco-oligosaccharide를 이용할 수 있다고 보고하였는데, *Bacteroides thetaiotaomicron*의 이용성이 가장 좋고, *Clostridium butyricum*의 이용성이 가장 적다고 보고함으로써 gluco-oligosaccharides의 유익균 증식 효과와 유해균 억제 효과에 대한 가능성을 보고하였다. Kontula 등(1998)도 *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis*에 의해 gluco-oligosaccharide가 이용된다고 보고하였는데, 이 중 *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*은 포도당보다 gluco-oligosaccharides의 이용성이 더 좋다고 하였다. Sarbini 등(2012)은 gluco-oligosaccharide 처리가 이눌린 대비 *Bifidobacterium*은 증가시키고(8.98 vs. 8.59 log<sub>10</sub> cell/mL), *Faecalibacterium prausnitzii*는 감소시켰으며(7.88 vs. 7.93 log<sub>10</sub> cell/mL), 발효과정에서의 기체 발생량을 감소시키고, 초산(43.88 vs. 34.59 mM)과 프로피온산(21.83 vs. 18.76 mM)은 증가시켰다고 보고한 바 있다.

## 7) Pectic oligosaccharides(POS)

POS는 레몬, 오렌지, 사탕수수 등의 식물성 부산물을 160 °C에서 장시간 처리한 뒤, 여과, 농축, 동결 건조하여 제조한다(Gómez 등, 2014; Gómez 등, 2016). Hotchkiss 등(2003)은 POS가 'bifidogenic effect'가 있다고 보고하였고, Rhoades 등(2008)은 POS가 *in vitro* 상에서 병원성 *E. coli*의 부착을 대조군 대비 30% 감소시켰다고 보고하였다. Chen 등(2013)은 POS를 펙틴, fructooligosaccharide(FOS) 비교한 연구에서 POS가 펙틴에 비해 *Bifidobacteria*(8.65 vs. 8.37 log<sub>10</sub> cell/mL)와 *Lactobacilli*(7.42 vs. 7.25 log<sub>10</sub> cell/mL)를 더 많이 증가시켰고, 단쇄지방산 농도도 FOS와 비교하였을 때 높았으며(59.85 vs. 56.89 mM), 특히 젖산 발생량이 더 증가하였음(12.57 vs. 9.66 mM)을 보고하였다. Gómez 등(2016) 역시 POS가 FOS에 비해 발효 과정에서 단쇄지방산이 더 많이 발생하였다(73.55 vs. 108.36 mM)고 보고하였다.

## 8) Gentio-oligosaccharides(GnOS)

GnOS는 포도당이  $\beta$ -1,6 결합을 한 중합체로 위나 소장에서 가수분해되지 않으면서 대장에 도달할 수 있다(Playne and Crittenden 1996). Rycroft 등(2001b)은 GnOS와 FOS의 24시간 비교 배양 시험에서 GnOS가 단쇄지방산(SCFA) 생성량은 높았고(47.74 vs. 65.81 mmol/L), 기체 발생량은 적었으며(8.00 vs. 18.77 mL), *Bifidobacteria*(10.40 vs. 10.42 log<sub>10</sub> CFU/g faeces)와 *Lactobacilli*(9.66 vs. 9.89 log<sub>10</sub> CFU/g faeces)가 유의적으로 더 많이 증가하였다고 보고하였다. Kothari & Goyal(2015)은 GnSO가 이눌린 대비 *Bifidobacterium infantis*와 *Lactobacillus acidophilus*의 성장을 더 잘 하게 해줌으로써 prebiotic 점수가 유의적으로 높았고, 대장암 세포의 일종인 HT-29세포에 대한 선택적 억제효과를 보였다고 보고하였다.

이 외에도 chitin-oligosaccharide나 chitosan-oligosaccharide 등이 프리바이오틱스로서의 가능성을 보이고 있다(Wang 등 2012).

## 요약 및 결론

본 논문에서는 현재까지 잘 알려진 프리바이오틱스의 종류와 특성에 대해 고찰해 보았다. 이들 프리바이오틱스는 모두 식물에서 유래한 비소화성 성분이며, 자체의 물리화학적 특성과 더불어 장내 미생물 균총을 개선하여 건강에 유익을 주는 물질들이다. 하지만 우유, 치즈, 요거트, 젓갈 등 동물성 발효 식품에서도 유익 미생물인 *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Weissella* 등이 발견되고 있고, 여러 직·간접적인 건강상의 이점이 보고되고 있다. Hutkins 등(2016)이 지적한대로 기존의 프리바이오틱스에 대한 정의가 지나치게 협소하고 단순하며 제한되어 있다는 점을 고려할 때, 향후 관련 연

구를 통해 프리바이오틱스의 범위와 효과를 확장해 나갈 필요가 있다고 판단된다. 또한 프리바이오틱스로 이용될 수 있는 다양한 물질(식품)들을 잘 이용하여 식품의 기능성을 향상시키는 재료로의 사용을 증가시키는 연구가 지속적으로 이루어져야 할 것이다.

## References

- Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Ellis KJ. 2007a. Effects of prebiotic supplementation and calcium intake on body mass index. *J Pediatrics* 151:293-298
- Abrams SA, Hawthorne KM, Aliu O, Hicks PD, Chen Z, Griffin IJ. 2007b. An inulin-tye fructan enhances calcium absorption primarily via an effect on colonic absorption in humans. *J Nutr* 137:2208-2212
- Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. 2008. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr* 138:1091-1095
- Ballongue J, Schumann C, Quignon P. 1997. Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity. *Scandinavian J Gastroenterol* 32:41-44
- Bang MH, Chio OS, Kim WK. 2007. Soyoligosaccharide increases faecal bifidobacteria counts, short chain fatty acids and faecal lipid concentrations in young Korean women. *J Med Food* 10:366-370
- Bartman HP, Scheppach W, Gerlach S, Ruckdeschel G, Kelber E, Kasper H. 1994. Does yogurt enriched with *Bifidobacterium longum* affect colonic microbiology and fecal metabolites in health subjects? *Am J Clin Nutr* 59:428-432
- Bass P, Dennis. 1981. The laxative effects of lactulose in normal and constipated subjects. *J Clin Gastroenterol* 3:23-28
- Battermann W. 1997. Latulose powder-main technological properties and its relevance in functional food. *Intl Rep Solvay Deutschland GmbH* 12:41-97
- Benno Y, Endo K, Shiragami N, Sayama K, Mitsuoka T. 1987. Effects of raffinose intake on human faecal microflora. *Bifidobacteria Microflora* 6:59-63
- Bharti SK, Krishnan S, Kumar A, Gupta AK, Ghosh AK, Kumar A. 2015. Mechanism-based antidiabetic activity of fructo- and isomalto-oligosaccharides: Validation by *in vivo*, *in silico* and *in vitro* interaction potential. *Process Biochem* 50:317-327
- Bianchi GP, De Mitri MS, Eugianesi E, Abbiati R, Fabbri A, Marchesini G. 1994. Lowering effects of a preparation containing fibres and lactulose on glucose and insulin levels in obesity. *Ital J Gastroenterol* 26:174-178
- Boehm G, Stahl B. 2003. Oligosaccharides, in *Functional Dairy Products*. Cambridge, England, Woodhead Publishing Limited. pp.203-243
- Boehm G, Stahl B, Jelinek J, Knal J, Miniello V, Moro GE. 2005. Prebiotic carbohydrate in human milk and formulas. *Acta Paediatrica Suppl* 94:18-21
- Bosscher D, Van Loo J, Franck A. 2006. Inulin and oligofructose as prebiotics in the prevention of intestinal infections and diseases. *Nutr Res Rev* 19:216-226
- Bouhnik Y, Raskine L, Champion K, Andrieux C, Penven S, Jacobs H, Simoneau G. 2007. Prolonged administration of low-dose inulin stimulates the growth of bifidobacteria in humans. *Nutr Res* 27:187-193
- Bruno-Barcena JM, Andrea Azcarate-Peril M. 2015. Galacto-oligosaccharides and colorectal cancer: Feeding our intestinal probiome. *J Functional Food* 12:92-108
- Campbell JM, Fahey GC, Wolf BW. 1997. Selected indigestible oligosaccharides affect large bowel mass, cecal and faecal short-chain fatty acid, pH and microflora in rats. *J Nutr* 127:130-136
- Carobbi R, Innocenti F. 1990. Process for preparing lactulose from lactose by epimerization with sodium aluminate. Eu Patent 0320670
- Chandan RC, Shah NP. 2007. Functional foods based on dairy ingredients. In *Handbook of Food Products Manufacturing-principles, Bakery, Beverage, Cereals, Cheese, Confectionary, Fats, Fruits, and Functional Foods*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons. pp.971-987
- Chen J, Liang R, Liu W, Li T, Liu C, Wu S, Wang Z. 2013. Pectic-oligosaccharides prepared by dynamic high-pressure microfluidization and their *in vitro* fermentation properties. *Carbohydrate Polymer* 91:175-182
- Chen HL, Lu YH, Lin JJ, Ko LY. 2001. Effects of isomalto-oligosaccharides on bowel functions and indicators of nutritional status in constipated elderly men. *J Am College Nutr* 20:44-49
- Chonan O, Watanuki M. 1996. The effect of 6'-galactooligosaccharides on bone mineralization of rats adapted to different levels of dietary calcium. *Intl J Vit Nutr Res* 66:244-249
- Coopa GV, Bruni S, Morelli L, Soldi S, Gabrielli O. 2004. The

- first prebiotics in human: human milk oligosaccharides. *J Clin Gastroenterol* 38:S80-S83
- Coxam V. 2005. Inulin-type fructans and bone health: state of the art and perspectives in the management of osteoporosis. *Brit J Nutr* 93:S111 - S123
- Crittenden RG, Playne MJ. 1996. Production, properties and application of food-grade oligosaccharides. *Trends Food Sci Technol* 7:353-61
- De Leenheer L. 1996. Production and Use of Inulin: Industrial Reality with a Promising Future, in Carbohydrates as Organic Raw Materials III, VCH Publ. Inc., New York. pp.67-92
- De Leenheer L, Hoebregs H. 1994. Progress in the elucidation of the composition of chicory inulin. *Starch* 46:193-196
- Delzenne NM, Kok N, Fiordaliso MF, Deboyser DM, Goethals FM, Roberfroid MB. 1993. Dietary fructooligosaccharides modify lipid metabolism in rats. *Am J Clin Nutr* 57:820S
- De Vuyst L, Moens F, Selak M, Rivière A, Leroy F. 2014. Summer Meeting 2013: growth and physiology of bifidobacteria. *J Appl Microbiol* 116:477-491
- Djouzi Z, Andrieux C, Pelenc V, Somarriba S, Popot F, Paul F, Monsan P, Szyliet O. 1995. Degradation and fermentation of alpha-gluco-oligosaccharides by bacterial strains from human colon: *in vitro* and *in vivo* studies in gnotobiotic rats. *J Appl Bacteriol* 79:117-27
- Dorotea LM, Maris DNM. 2005. Molecular properties and prebiotic effect of inulin obtained from artichoke (*Cynara scolymus* L.). *Phytochemistry* 66:1476-1484
- Ferchaud-Roucher V, Pouteau E, Piloquet E, Zaïr Y, Krempf M. 2005. Colonic fermentation from lactulose inhibits lipolysis in overweight subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 289:E716-E720
- Fiordaliso M, Kok N, Desager JP, Goethals F, Deboyser D, Roberfroid M, Delzenne N. 1995. Dietary oligofructose lowers triglycerides, phospholipids and cholesterol in serum and very low density lipoproteins of rats. *Lipids* 30:163-167
- Genovese S, Riccardi G, Rivellese AA. 1993. Lactulose improves blood glucose response to an oral glucose test in non-insulin dependent diabetic patients. *Diabetes Nutr Metabol* 5:295-297
- Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. 2004. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* 17:259-275
- Gibson GR, Roberfroid MB. 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 125:1401-1412
- Gibson GR, Scott KP, Rastall RA, Tuohy KM, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, Garau M, Murphy EF, Saulnier D, Loh G, Macfarlane S, Dezenne N, Ringel Y, Kozianowski G, Dickmann R, Lenoir-Wijnwook I, Walker C, Buddington R. 2010. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull: Funct Foods* 7:1-19
- Gómez B, Gullón B, Remoroza C, Schols HA, Parajó JC, Alonso JL. 2014. Purification, characterization, and prebiotic properties of pectic oligosaccharides from orange peel wastes. *J Agric Food Chem* 62:9769-9782
- Gómez B, Gullón B, Yáñez R, Schols H, Alonso JL. 2016. Prebiotic potential of pectins and pectic oligosaccharides derived from lemon peel wastes and sugar beet pulp: A comparative evaluation. *J Func Foods* 20:108-121
- Gostner A, Schaffer V, Theis S, Menzel T, Lujrs H, Melcher R, Schaubert J, Kulich T, Dusel G, Dorbath D, Kozianowski G, Scheppach W. 2005. Effects of isomalt consumption on gastrointestinal and metabolic parameters in healthy volunteers. *Brit J Nutr* 95:40-50
- Goulas AK, Fisher DA, Grimble GK, Grandison AS, Rastall RA. 2004. Synthesis of isomalto-oligosaccharides and oligodextrans by the combined use of dextransucrase and dextranase. *Enzyme and Microbial Technol* 35:327-328
- Greve JWN, Gouma DJ, von Leeuwen PA, Buurman WA. 1990. Lactulose inhibits endotoxin-induced tumor necrosis factor production by monocytes. An *in vitro* study. *Gut* 31:198-203
- Guerrero C, Wilson L. 2016. Ch 5-Enzymatic Production of Lactulose, in Lactose-Derived Prebiotics: A Process Perspective. Academic Press. pp.191-227
- György P, Norris RF, Rose SR. 1954. Bifidus factor. I. A variant of *Lactobacillus bifidus* requiring a special growth factor. *Arch Biochem Biophys* 43:193-201
- Hara T, Ikeda N, Hatsumi K, Watabe J, Lino H, Mitsuoka T. 1997. Effects of small amount ingestion of soybean oligosaccharides on bowel habits and faecal flora of volunteers. *Japanese J Nutr* 55:79-84
- Hayakawa K, Mizutani J, Wada K, Masai T, Yoshihara I, Mitsuoka T. 1990. Effects of soybean oligosaccharides on human faecal flora. *Microbial Ecol Health Dis* 3:293-303
- Hegazi RA, Seth A. 2013. The role of prebiotics in gastrointestinal and liver diseases, in Bioactive Food as Dietary Interventions for Liver and Gastrointestinal Disease. Academic press, London, UK. pp.569-583
- Hidaka M, Tashiro Y, Eida T. 1991. Proliferation of bifidobacteria

- by oligosaccharides and their useful effect on human health. *Bifidobact Microflora* 10:65-79
- Hotchkiss Jr AT, Olano-Martin E, William EG, Gibson GR, Rastall RA. 2003. Pectic oligosaccharides as prebiotics. *ACS Symposium Series (Oligosaccharides in Food and Agriculture)* 849:54-62
- Hughes SA, Shewry PR, Li L, Gibson GR, Sanz ML, Rastall RA. 2007. *In vitro* fermentation by human faecal microflora of wheat arabinoxylans. *J Agric Food Chem* 55:4589-4595
- Hukins RW, Krumbeck JA, Bindels LB, Cani PD, Fahey Jr. G, Goh YJ, Hamaker B, Martens EC, Mills DA, Rastal RA, Vaughan E, Sanders ME. 2016. Prebiotics: why definition matter. *Curr Opin Biotechnol* 37:1-7
- Kishino E, Norii M, Fusita K, Hara K, Teramoto F, Fukunaga M. 2006. Enhancement by lactosucrose of the calcium absorption from the intestine in growing rats. *Biosci Biotech Biochem* 70:1485-1488
- Knol J, Boehm G, Lidestri M, Negretti F, Jelinek J, Agosti M, Stahl B, Marini A, Mosca F. 2005. Increase of fecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants. *Acta Paediatrica* 94:31-33
- Kohmoto T, Fukui F, Takaka H, Machida Y, Arai M, Mitsuoka T. 1988. Effect of isomalto-oligosaccharides on human fecal flora. *Bifidobacteria Microflora* 7:61-69
- Kok N, Morgan LM, Williams CM, Roberfroid MB, Thissen JP, Delzenne M. 1998. Insulin, glucagon-like peptide 1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide and insulin-like growth factor I as putative mediators of the hypolipidemic effect of oligofructose in rats. *J Nutr* 128:1099-1103
- Kontula P, von Wright A, Mattila-Sandholm T. 1998. Oat bran  $\beta$ -gluco- and xylo-oligosaccharides as fermentative substrates for lactic acid bacteria. *Intl J Food Microbiol* 45:163-169
- Kothari D, Goyal A. 2015. Gentio-oligosaccharides from *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-1426 dextranucrase as prebiotics and as a supplement for functional foods with anti-cancer properties. *Food Funct* 6:604-611
- Krumbloz RE, Dorscheid MG. 1991. Method of manufacturing lactulose. Eu patent 0375040
- Kumemura M, Hashimoto F, Fujii F, matsuo K, Kimura H, Miyazoe R, Okamatsu H, Inokuchi T, Ito H, Oizumi K, Oku T. 1992. Effects of administration of 4g- $\beta$ -D-galactosylsucrose on faecal microflora, putrefactive products, short chain fatty acids, weight, moisture and pH and the subjective sensation of defecation in the elderly constipation. *J Clin Nutr* 13: 199-210
- Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klien N, Strobel S. 2000. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Ann Rev Nutr* 20:699-722
- Leach JD, Gibson GR, Van loo J. 2006. Human evolution, nutritional ecology and prebiotics in ancient diet. *Biosci Microflora* 25:1-8
- Liehr H, Englisch G, Rasenack U. 1981. Treatment of endotoxemia in galactosamine hepatitis by lactulose administered intravenously. *Hepatogastroenterology* 28:296-298
- Lobo AR, Colli C, Filisetti TMCC. 2006. Fructooligosaccharides improve bone mass and biochemical properties in rats. *Eu J Nutr* 42:91-98
- Macfarlane GT, Steeds H, Macfarlane S. 2008. Bacterial metabolism and health related effects of galactooligosaccharides and other prebiotics. *J Appl Microbiol* 104:305-344
- MacGillivray PC, Finaly HV, Binns Tb. 1959. Use of lactulose to create a preponderance of lactobacilli in the intestine of bottle-fed infants. *Scottish Med J* 4:182-189
- Martínez-Villaluenga C, Cardelle-Cobas A, Corzo N, Olano A, Villamiel M. 2008. Optimization of conditions for galactooligosaccharide synthesis during lactose hydrolysis by  $\beta$ -galactosidase from *Kluyveromyces lactis* (Lactozym 3000 L HP G). *Food Chem* 107:258-264
- Miller MA, Parkman HP, Urbain JLC, Brown KL, Donahue DJ, Knight LC, Maurer AH, Fisher RS. 1997. Comparison of scintigraphy and lactulose breath test transit. *Dig Dis Sci* 42:10-18
- Minami Y, Yazawa K, Tamura Z, Tanak T, Yamamoto T. 1983. Selectivity of utilization of galactosyl-oligosaccharides by bifidobacteria. *Chem Pharmac Bull* 31:1688-1691
- Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. 2006. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of ages. *Arch Dis Childhood* 91:814-819
- Mountzouris KC, Gilmour SG, Grandison A, Rastall RA. 1998. Modelling of oligodextran production in an ultrafiltration stirred cell membrane reactor. *Enzyme Microbial Technol* 24:75-85
- Nadal ES. 2008. Application of prebiotics and probiotics in meat products. In *Technological Strategies for Functional Meat Products Development*, Kerala, India, Transworld Research Network. pp.117-137

- Nilsson KGI. 1988. Enzymatic synthesis of oligosaccharides. *Trends in Biotechnol* 6:256-264
- Nooshkama M, Madadlou A. 2016. Maillard conjugation of lactulose with potentially bioactive peptides. *Food Chem* 192:831-836
- Ohkusa T, Ozaki Y, Sato C, Mikuni K, Ikeda H. 1995. Long-term ingestion of lactosucrose increases *Bifidobacterium* sp. in human fecal flora. *Digestion* 56:415-420
- Okazaki M, Fujikawa S, Matsumoto N. 1990. Effect of xylooligosaccharide on the growth of bifidobacteria. *Bifidobacteria Microflora* 9:77-86
- Oku T, Nakamura S. 2003. Comparison of digestibility and breath hydrogen gas excretion of fructo-oligosaccharides, galactosyl-sucrose and isomlto-oligosaccharide in health human subjects. *Eu J Clin Nutr* 57:1150-1156
- Oliveira RP, Casazza AA, Aliakbarian B, Perego P, Converti A, Oliveira MN. 2013. Influence of fructooligosaccharides on the fermentation profile and viable counts in a symbiotic low fat milk. *Braz J Microbiol* 44:431-434
- Ouweland AC, Derrien M, de Vos W, Tiihonen K, Rautonen N. 2005. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Curr Opinion Biotechnol* 16:212-217
- Ozcelik MF, Pekmezci S, Altinli E, Eroglu C, Goksel S, Goksoy E. 1997. Lactulose to prevent translocation in biliary obstruction. *Dig Surgery* 14:267-271
- Pain JA, Cahill CJ, Gilbert JM, Johnson CD, Trapnell JE, Bailey ME. 1991. Prevention of postoperative dysfunction in patients with obstructive jaundice: a multicentre study of bile salts and lactulose. *Bri J Surgery* 78:467-469
- Palframan RJ, Gibson GR, Rastall RA. 2002. Effect of pH and dose on the growth of gut bacteria on prebiotic carbohydrates *in vitro*. *Anaerobe* 8:287-292
- Panesar PS, Kumari S. 2011. Lactulose: production, purification and potential applications. *Biotechnol Adv* 29:940-948
- Petueli F. 1958. Der Bifidofaktor. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 82:1957-1960
- Piirainen L, Kekkonen RA, Kajander K, Ahlroos T, Tynkkynen S, Nevala R, Korpela R. 2008. In school-aged children a combination of galacto-oligosaccharides and *Lactobacillus* GG increases bifidobacteria more than *Lactobacillus* GG on its own. *Ann Nutr Metab* 52:204-208
- Pineiro M, Asp NG, Reid G, Macfarlane S, Morelli L, Brunser O, Kieran T. 2008. FAO technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 42:S156-S159
- Playne MJ, Crittenden R. 1996. Commercially available oligosaccharides. *Bull of Intl Dairy Fed* 313:19-22
- Prosky L. 1999. Inulin and oligofructose are part of the fiber complex. *J AOAC Intl* 82:223-226
- Rada V, Duskova D, Marounek M, Petr J. 2001. Enrichment of Bifidobacteria in the hen caeca by dietary inulin. *Folia Microbiol* 46:73-75
- Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, Klinder A, O'Riordan M, O'Sullivan GC, Pool-Zobel B, Rechkemmer G, Roller M, Rowland I, Salvadori M, Thijs H, Van Loo J, Watzl B, Collins JK. 2007. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr* 85:488-496
- Reid G, Sanders ME, Gaskins HR, Gibson GR, Mercenier A, Rastall R, Roberfroid M, Rowland I, Cherbut C, Klaenhammer TR. 2003. New scientific programs for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 37:105-118
- Rhoades J, Manderson K, Wells A, Hotchkiss Jr AT, Gibson GR, Formentin K, Beer M, Rastall RA. 2008. Oligosaccharide-mediated inhibition of the adhesion of pathogenic *Escherichia coli* strains to human gut epithelial cells *in vitro*. *J Food Protection* 71:2272-2277
- Roberfroid M, Gibson GR, Delzenne N. 1993. The biochemistry of oligofructose, a nondigestible fiber: An approach to calculate its caloric value. *Nutr Rev* 51:137-146
- Roberfroid MB. 1997. Health benefits of non-digestible oligosaccharides, in *Dietary Fiber in Health and Disease*, New York, Plenum Press. pp.211-219
- Roberfroid MB, Van Loo J, Gibson GR. 1998. The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products. *J Nutr* 128:11-19
- Rowland IR, Rumney CJ, Coutts JT, Lievens L. 1998. Effect of *Bifidobacterium longum* and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen induced aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis* 2:281-285
- Rozan P, Nejadi A, Hidalgo S, Bisson JF, Desor D, Messaoudi M. 2008. Effects of lifelong intervention with an oligofructose-enriched inulin in rats on general health and lifespan. *Br J Nutr* 100:1192-1199
- Rycroft CE, Jones MR, Gibson GR, Rastall RA. 2001a. A comparative *in vitro* evaluation of the fermentation properties of prebiotic oligosaccharides. *J Appl Microbiol* 91:878-887
- Rycroft CE, Jones MR, Gibson GR, Rastall RA. 2001b. Fermentation properties of gentio-oligosaccharides. *Lett Appl*

- Microbiol* 32:156-161
- Sako T, Matsumoto K, Tanaka R. 1999. Recent progress on research and applications of non-digestible galacto-oligosaccharides. *Intl Dairy J* 9:69-80
- Sarbini SR, Kolida S, Gibson GR, Rastall RA. 2012. *In vitro* fermentation of commercial  $\alpha$ -gluco-oligosaccharide by faecal microbiota from lean and obese human subjects. *Brit J Nutr* 109:1980-1989
- Scholten PA, Alliet P, Raes M, Alles MS, Kroes H, Boehm G, Knippels LM, Knol J, Vandenplas Y. 2008. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J Nutr* 138:1141-1147
- Scholz-Ahrens KF, Açil Y, Schrezenmeir J. 2002. Effect of oligofructose or dietary calcium on repeated calcium and phosphorus balances, bone mineralization and trabecular structure in ovariectomized rats. *Brit J Nutr* 88:365-377
- Scholz-Ahrens KE, Ade P, Marten B, Weber P, Timm W, Acil Y, Glüer CC, Schrezenmeir J. 2007. Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure. *J Nutr* 137:838S-846S
- Schumann C. 1997. Die immunologischen effekte der Lactulose. *Notabene Medicine* 27:288-290
- Seki N, Hamano H, Iiyama Y, Asano Y, Kokubo S, Yamauchi K, Tamura Y, Uenishi K, Kudou H. 2007. Effect of lactulose on calcium and magnesium absorption: a study using stable isotopes in adult men. *J Nutr Sci Vitaminol* 53:5-12
- Seki N, Saito H. 2012. Lactose as a source for lactulose and other functional lactose derivatives. *Intl Dairy J* 22:110-115
- Shin MY, Kwun IS. 2016. Vitamin D: hormone-like nutrient. *J Nutr and Health* 49:1-7
- Shoaib M, Shehzad A, Omar M, Rakha A, Raza H, Sharif HR, Shakeel A, Ansaria A, Niazi S. 2016. Inulin: Properties, health benefits and food applications. *Carbohydrate Polymers* 147:444-454
- Smits-Van Prooijje AE, De Groot AP, Dreef-Van Der Meulen HC, Sinkeldam EJ. 1990. Chronic toxicity and carcinogenicity study of isomalt in rats and mice. *Food Chem Toxicol* 28:243-251
- Sung HY, Jeoung HJ, Choi YS, Cho SH, Yun JW. 2004. Effect of chicory inulin and oligosaccharides on lipid metabolism in rats fed a high-cholesterol diet. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 33:305-310
- Taniguchi Y, Mizote A, Kohno K, Iwaki K, Oku K, Chaen H, Fukuda S. 2007. Effects of dietary lactosucrose(4G- $\beta$ -D-galactosylsucrose) on IgE response in mice. *Biosci Biotech Biochem* 71:2766-2773
- Terada A, Hara H, Katapka M, Mitsuoka T. 1992. Effect of lactulose on the composition and metabolic activity of the human faecal flora. *Microbial Ecol Health Dis* 5:43-50
- Teramoto F, Rokutan K, Sugamo Y, Oku K, Kishino E, Fujita K, Kishi K, Fukunaga M, Morita T. 2006. Long-term administration of 4G- $\beta$ -D-galactosylsucrose (lactosucrose) enhances intestinal calcium absorption in young women: a randomized, placebo-controlled 96-wk study. *J Nutr Sci Vitaminol* 52:337-346
- Teuri U, Korpela R. 1998. Galacto-oligosaccharides relieve constipation in elderly people. *Annals Nutr Metabolism* 42:319-327
- Tomoda T, Nakano Y, Kageyama T. 1988. Intestinal Candida overgrowth and Candida infection in patients with leukemia: effect of *Bifidobacterium* administration. *Bifidobacteria Microflora* 7:71-74
- Tomomatsu H. 1994. Health effects of oligosaccharides. Ingestion of oligosaccharides increases the bifidobacteria population in the colon, which in turn contributes to human health in many ways. *Food Technol* 48:61-65
- Touhy KM, Ziemer CJ, Klinder A. 2002. A human volunteer study to determine the prebiotic effects of lactulose powder on human colonic microbiota. *Microbial Ecol Health Dis* 14:165-173
- Trautwein EA, Rieckhoff D, Erbersdobler HF. 1998. Dietary inulin lowers plasma cholesterol and triacylglycerol and alters biliary bile acid profile in hamsters. *J Nutr* 128:1937-1943
- Tuohy KM, Finlay RK, Wynne AG, Gibson GR. 2001. A human volunteer study on the prebiotic effects of HP-inulin-faecal bacteria enumerated using fluorescent *in situ* hybridisation (FISH). *Anaerobe* 7:113-118
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444:1027-1131
- Van Dokkum W. 1995. Tolerantie voor galacto-oligosaccharide bij de mens. TNO Nutr Food Res Institute, The Netherlands, Confidential report
- Van Laere KM, Hartemink R, Bosveld M, Schols HA, Voragen AG. 2000. Fermentation of plant cell wall derived poly-

- saccharides and their corresponding oligosaccharides by intestinal bacteria. *J Agric Food Chem* 48:1644-1652
- Van Loo J, Coussement P, De Leenheer L, Hoebregs H, Smits G. 1995. On the presence of inulin and oligofructose as natural ingredients in the Western diet. *Critical Rev Food Sci Nutr* 35:525-552
- Venema K. 2012. Intestinal fermentation of lactose and prebiotic lactose derivatives, including human milk oligosaccharides. *Intl Dairy J* 22:123-140
- Verghese M, Walker LT, Shackelford L, Chawan CB. 2005. Inhibitory effects of nondigestible carbohydrates of different chain length on azoxymethane-induced aberrant crypt foci in Fisher 344 rats. *Nutr Res* 25:859-868
- Voragen AGJ. 1998. Technological aspects of functional food-related carbohydrates. *Trends Food Sci Technol* 9:328-335
- Waalkens-Berendsen DH, Koëter HBWM, Schlüter G, Renhof M. 1989. Developmental toxicity of isomalt in rats. *Food Chem Toxicol* 27:631-637
- Waalkens-Berendsen DH, Koëter HBWM, Sinkeldam EJ. 1990a. Multigeneration reproduction study of isomalt in rats. *Food Chem Toxicol* 28:11-19
- Waalkens-Berendsen DH, Koëter HBWM, van Marwijk MW. 1990b. Embryotoxicity/teratogenicity of isomalt in rats and rabbits. *Food Chem Toxicol* 28:1-9
- Wada L, Watabe J, Mizutani J, Tomoda M, Suzuki H, Saitoh Y. 1992. Effects of soybean oligosaccharides in a beverage on human fecal flora and metabolites. *J Agric Chem Soc Japan* 66:127-135
- Wang HF, Lim PS, Kao MD, Chan EC, Lin LC, Wang NP. 2001. Use of isomalto-oligosaccharide in the treatment of lipid profiles and constipation in hemodialysis patients. *J Renal Nutr* 11:73-79
- Wang SL, Liu CP, Liang TW. 2012. Fermented and enzymatic production of chitin/chitosan oligosaccharides by extracellular chitinases from *Bacillus cereus* TKU027. *Carbohydrate Polymers* 90:1305-1313
- Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, Hu C, Wong FS, Szot GL, Bluestone JA, Gordon JI, Chervonsky AV. 2008. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 455:1109-1113
- Wiedmann M, Jager M. 1997. Synergistic sweeteners. *Food Ingredients and Anal Intl* 19:51-56
- Wijnands MVW, Schoterman HC, Bruijntjes JB, Hollanders VM, Woutersen RA. 2001. Effect of dietary galactooligosaccharides (GOS) on azoxymethane-induced colorectal cancer in Fischer 344 Rats. *Carcinogenesis* 22:127-132
- Yamahita K, Kobata A. 1974. Oligosaccharides of human milk. *Arch Biochem Biophysics* 161:164-170
- Yanahira S, Morita M, Aoe S, Suguri T, Takada Y, Miura S, Nakajima I. 1997. Effects of lactiol-oligosaccharides on calcium and magnesium absorption in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 43:123-132
- Yin L, Laevsky G, Giardina C. 2001. Butyrate suppression of colonocyte NF-kappa B activation and cellular proteasome activity. *J Biol Chem* 276:44641-44646
- Zhang M, Cai S, Ma JW. 2015. Evaluation of cardio-protective effect of soybean oligosaccharides. *Gene* 555:329-334
- Zokaee F, Kaghazchi T, Zare A, Soleimani M. 2002. Isomerization of lactose to lactulose-study and comparison of three catalytic systems. *Process Biochem* 47:629-635

---

Received 12 December, 2016

Revised 15 March, 2017

Accepted 21 March, 2017