

キリンビール(株)基盤技術研究所 藤原 大介、井上 小夜、若林 英行

1. はじめに

近年、我が国においてはアレルギーに関する問題が急激に顕在化している。アレルギーには様々な疾患があり、花粉症を筆頭にアトピー性皮膚炎、食品アレルギー、アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息などが特に患者数が多いことで知られる。国民の3人に1人は既にこのような何らかのアレルギー症状を発症しており¹⁾、若年層の実に約90%がアレルギー体質であると言われる²⁾。中でも花粉症は飛躍的に増大しており、1983年には都民の6%程度の発症率であったのが、1998年には20%近くにまで増加していることが報告されている³⁾。このような現状に対して、医薬品メーカーを中心にアレルギー克服のための研究が精力的に行われ、数々の製品が開発された。その代表的なものは抗アレルギー剤や抗ヒスタミン剤であるが、これらの薬剤はアレルギー発症機序の末端に位置するマスト細胞と呼ばれる顆粒球からの炎症性物質の放出やレセプターへの作用を特徴としており、一過性の症状緩和をもたらす反面、アレルギー発症の根本には影響しない。また特に重い症状を有する患者に対してはステロイド剤などが投与されることがあるが、この類の薬剤においてはその副作用が心配されることは周知の通りである。以上のような経緯の中、アレルギーの根治療法及びそれに繋がる知見が熱望されている。

2. 衛生仮説とは

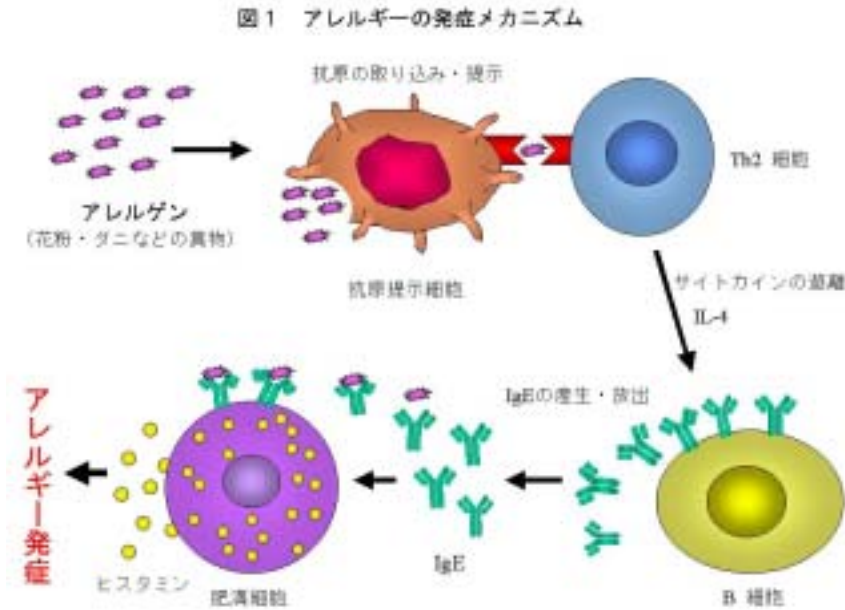
1989年、イギリスのStrachanは衛生仮説と呼ばれる興味深い学説を提唱した⁴⁾。これは<衛生環境の改善や少子化に伴う乳幼児期の細菌などの感染リスクの低下とアレルギー増加には関係がある>とするものである。事実、アレルギーは特に先進国において顕著であるし、我が国に限って考えてみても近年の衛生環境の改善とアレルギーの増加はリンクしている。さらにツベルクリン反応陽性率とアレルギー発症率が逆相関すること⁵⁾や結核死菌であるBCG接種とアレルギー予防に関連性があること⁶⁾も示された。これらの事象は<人間はある程度細菌と共存することによってアレルギーを予防している>ことを示している。だからと言って細菌に感染することは現実的ではなく、安全で古くから食品として人間が摂取してきた乳酸菌が注目された。乳酸菌は分類上、結核菌と同じグラム陽性菌に分類される。

3. 乳酸菌について

乳酸菌は乳酸を作る細菌と定義される。食物の保存性を高め、風味を増すことから古くから様々な発酵食品に利用されてきた。ヨーグルトを始め、醤油・味噌・漬物など様々な乳酸菌醗酵食品が日常の食卓に並んでいる。乳酸菌はその形態や醗酵産物などの特性から *Lactobacillus* 属、*Lactococcus* 属、*Streptococcus* 属などに分類され、例えば *Lactobacillus* 属の中にも *casei* 種、*brevis* 種、*johnsonii* 種など様々な種が存在する。さらに一つの種の中には人間で言うところの個人にあたる無数の株が存在し、多種多様な集団を形成している。

4. アレルギーの発症メカニズム

アレルギーの発症メカニズムを示す(図1)



アレルギー疾患には前述したように様々な種類があるが、基本的にはこのメカニズムを共有する。まず、花粉症における花粉やアトピー性皮膚炎におけるダニのようなアレルゲンはマクロファージや樹状細胞のような抗原提示細胞に貪食され、抗原特異的な Th2 細胞が分化する。Th2 細胞はインターロイキン (IL) - 4 と呼ばれるサイトカインを放出し、これによって B 細胞がクラススイッチを起こし、抗原特異的な IgE 抗体を産生する。IgE 抗体はマスト細胞表面のレセプターにトラップされ、これによってマスト細胞は直接アレルゲンを認識できるようになる。マスト細胞上の IgE 抗体にアレルゲンが結合すると、マスト細胞中に蓄積されているヒスタミンなどの顆粒が爆発的に放出される。ヒスタミンは局所の細胞のレセプターに結合し、様々なアレルギー症状が発症する。このようなメカニズムの中で、乳酸菌を始めとする細菌は抗原提示細胞に作用し、IL-12 のようなサイトカインを誘導することが分かっている。IL-12 は強力に Th1 細胞を誘導し、Th1 細胞は Th2 細胞の活性を弱めるために、Th2 細胞によって引き起こされる一連のアレルギー反応が減少することが作用機序であると考えられている。

それでは乳酸菌は全てこのような Th1 細胞誘導、Th2 細胞抑制活性を等しく有しているのだろうか？ 本研究はこの疑問からスタートした。

5. KW 乳酸菌の発見の経緯

5 - 1 . 方法

まず研究に先立ちできるだけ広範囲をカバーするため様々な種の乳酸菌を収集した。その結果、キリンビール(株)及びグループ会社である小岩井乳業(株)保有菌株、公共の菌株バンク、市販ヨーグルトから合計 101 株が入手できた。これらの菌株は小岩井乳業(株)において整理され、それぞれ保存番号が付けられた。

次に Th1/Th2 バランスを評価するためのアッセイ系を構築した。BALB/c マウスに卵白アルブミン

(OVA) をアジュバントである水酸化アルミニウムゲルと共に 2 回腹腔内注射し、Th2 に偏向したマウスを作製した。マウスから脾臓を摘出、脾細胞を調製した後、OVA と共に共培養したのだが、このとき各乳酸菌株を一定量ずつ添加して培養した。マウスは OVA 注射によって強力に Th2 が誘導されているため、乳酸菌無しで OVA と共に培養すれば大量の Th2 細胞が生じる一方で、Th1 細胞はほとんど分化してこないはずである。この反応が乳酸菌共存下でどのくらい変動するのかを検討した。Th1 誘導能のマーカーとしては IL-12 を、Th2 誘導能のマーカーとしては IL-4 を選択し、培養上清中の各サイトカイン濃度を測定することによって各菌株の評価を行った。

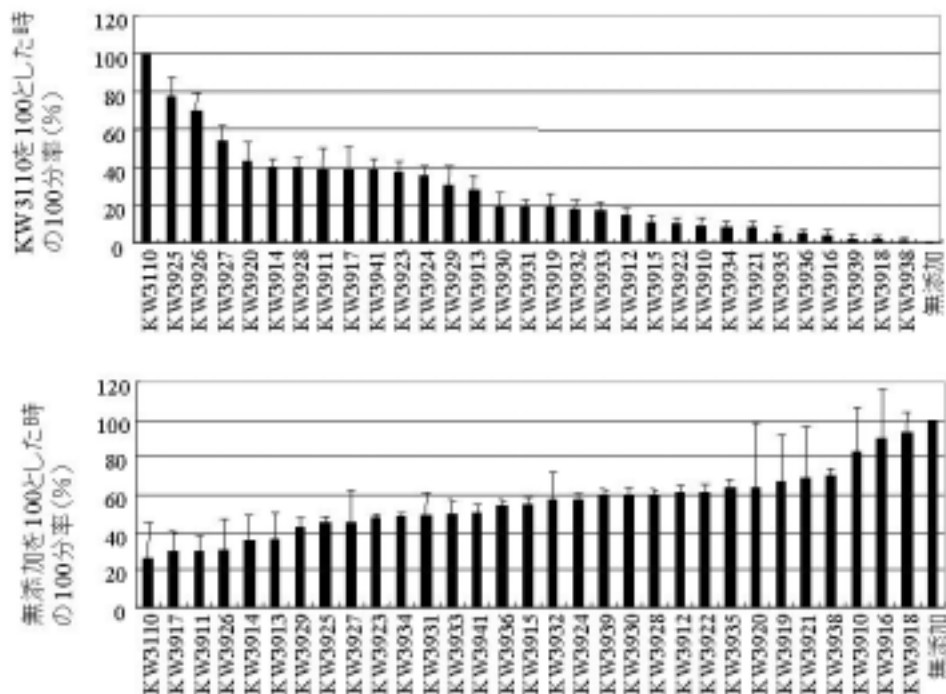
5 - 2 . 結果

IL-12 産生量の結果を巻末の表に示す。尚、各乳酸菌の菌株名は全て小岩井乳業（株）での保存番号で表示している。乳酸菌添加によって培養上清中に生じた IL-12 の量は株によって全く異なり、非常に多量の IL-12 を誘導する株から全く誘導できない株まで様々に反応が異なることが分かった。中でも *Lactobacillus paracasei* KW3110 株が最も強い誘導活性を示した。

IL-4 産生量の結果を表に示す。乳酸菌添加によって培養上清中に生じた IL-4 の量も株によって全く異なり、非常に強く IL-4 産生を阻害する株から逆に増加してしまう株まで様々な反応の違いがあることが判明した。この場合も *L. paracasei* KW3110 株が最も強い産生阻害活性を有していることが分かった。

これらの活性の違いは何に起因するのだろうか？ 特定の種が強い反応性を示すのかどうかを検討するために *L. paracasei* 種だけを抽出して比較してみたのが、図 2 である。

図 2 *L. paracasei* 種の IL-12 及び IL-4 産生に及ぼす影響



ところが、同じ *L. paracasei* の中の比較でも活性の強い株から弱い株までバラエティに富んだ分布を示し、違いが株レベルに起因していることが示唆された。このことは乳酸菌のごく微細な違いを抗原提示細胞が認識していることを示している。大腸菌のようなグラム陰性細菌の免疫刺激物質としてはリポポ

リサッカライド (LPS) が知られているが、乳酸菌のようなグラム陽性細菌においては、同様な細胞膜・細胞壁成分としてリポテイコ酸 (LTA) が知られている。一方で IL-12 を始めとするいくつかのサイトカインの発現において必須なシグナル伝達因子として NF- κ B が知られている。KW3110 株の LTA 及び菌体が NF- κ B 活性化にどのような影響を与えるかを検討したが、LTA は等量の菌体よりも活性は低く、活性本体は LTA 以外に存在することが示唆された (data not shown)。乳酸菌の活性本体としては、LTA 以外に細胞壁成分のペプチドグリカンや CpG モチーフをもつ DNA 配列が考えられ、これらが相加的に作用することによって免疫刺激が行われているものと思われる。

6 . アレルギーモデル動物における KW3110 株摂取の効果

6 - 1 . 方法

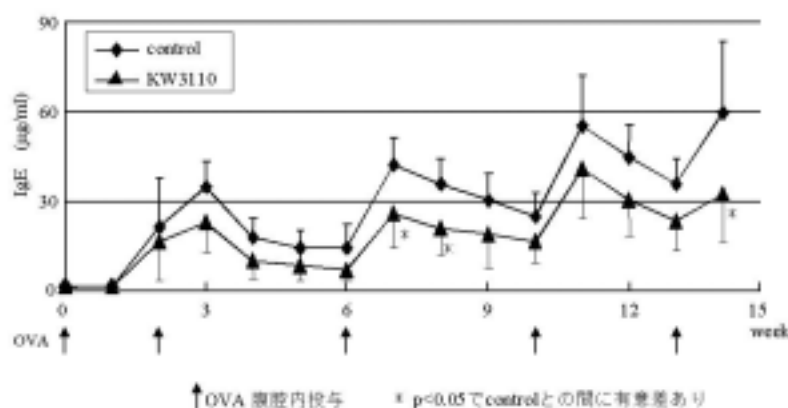
前項によって最も強い抗アレルギー能を持つものとして見出された KW3110 株であるが、あくまで試験管レベルの結果であり、経口摂取したときの抗アレルギー能を示すものではない。従って、アレルギーモデル動物に摂取させて効果が得られるかどうかを検討することにした。

まず BALB/c マウスを 2 群に分けた。一方の群は標準飼料 (AIN-76) を摂取する群であり、もう一方の群はマウス一匹当たり一日 1mg の KW3110 株を摂取する群である。マウスには 2-3 週間ごとに OVA をアジュバントと共に腹腔内投与し、アレルギー状態を強く誘導した。この間、毎週血液を採取し血中総 IgE 量の変動を検討した他、解剖時に脾細胞を OVA と共培養し、IL-12 及び IL-4 産生量を測定することにより、KW3110 株摂取による Th1/Th2 バランスがどのように変化したかを検討した。

6 - 2 . 結果

血中総 IgE 量の推移を図 3 に示す。

図 3 血中総IgE量の経時的変化

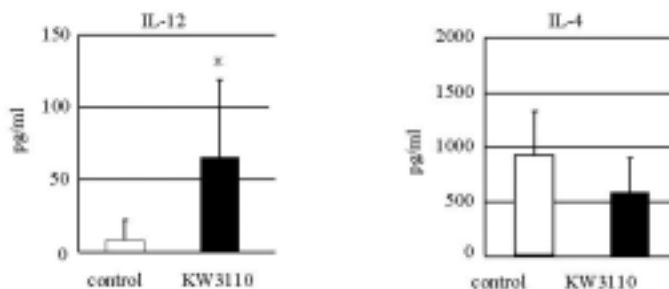


コントロール群においては OVA 注射によって IgE は増加するが、一定のピークの後減少する。次の OVA 刺激によって再び IgE は増加するが、ピーク値は前回のピーク値を凌ぐため、連続 OVA 投与によりピーク値が増加し続ける。これはちょうど花粉症の発症メカニズムに酷似している。このとき KW3110 株

摂取群では、常にコントロール群の IgE 値を下回り、98 日後にはコントロール群の半分程度の IgE 量となった。

解剖時の脾細胞の OVA 刺激に対するサイトカイン産生を図 4 に示す。

図 4 KW3110株摂取による脾細胞サイトカイン産生能への影響



IL-12 産生量はコントロール群では極微量であるが、KW3110 株摂取群では有意に増加していた。一方、IL-4 産生量はコントロール群に比較して、KW3110 株摂取群では低下傾向を示した。また、KW3110 株摂取群では抗原提示細胞上の共刺激伝達分子である CD40⁺ 及び B7-1 の発現が上昇しており、抗原提示細胞の成熟化が起きていることが示唆された (data not shown)。以上の結果は、KW3110 株摂取によって Th1 誘導活性が亢進し、Th2 誘導能が抑制されたために、血中 IgE 産生が阻害され、アレルギーの進行が抑制されたことを示唆している。また、1mg/mouse/day という微量で効果をはっきり確認できたことはヒトへの食品としての応用の可能性を示している。

7. ヒト花粉症に対する KW3110 株の効果

7-1. 方法

前項により、KW3110 株摂取がアレルギーモデルマウスにおいて効能を発揮しうることが示唆された。従って、ヒトアレルギー疾患への応用を検討することとした。対象疾患としては、我が国において最もポピュラーなアレルギー疾患であるスギ花粉症を選択し、2 重盲検試験を行うことにした。

まず、キリンビール (株) 及び小岩井乳業 (株) に勤務する花粉症のボランティア 28 名を募集し、14 名ずつの 2 グループに分けた。このとき事前ヒアリングを行い、両グループが花粉症歴・症状の程度がほぼ同じになるようにした。時期は花粉飛散前の 2003 年 1 月から花粉飛散終了の 2003 年 4 月までの 3 ヶ月間とした。試験サンプルは 1 方のグループは *L. paracasei* KW3110 株で作製したヨーグルトとし、もう 1 方のグループは Th1/Th2 バランス改善能が乏しい株であることが 5 項によって示された *L. delbrueckii* B 株で作製したヨーグルトとした。摂取量はヨーグルト一日 200ml とし、平均 4×10^{10} cfu を摂取させた。

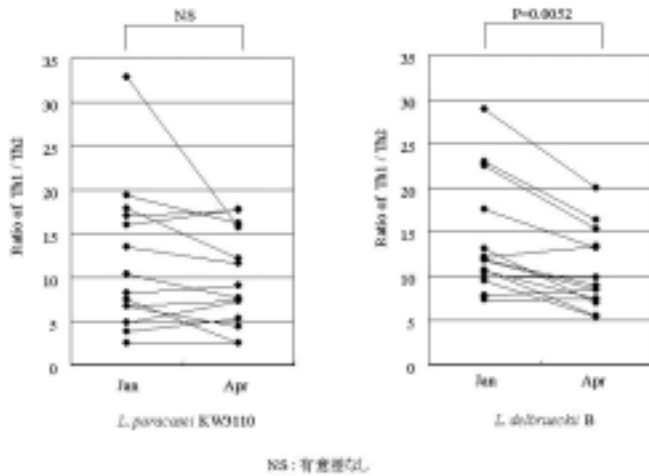
血液検査項目としては、血中総 IgE 量、スギ花粉特異的 IgE 量、Th1/Th2 細胞比、好酸球数、ECP 値

を選択し、毎月採血を行い測定した。この他、毎月鼻炎症状についても 13 項目について自覚症状調査を行い、症状なし (-) ~ 非常に重い (3+) でスコア化を行った。

7 - 2 . 結果

試験開始時 (1 月) 及び試験終了時 (4 月) の Th1/Th2 細胞比の変化を図 5 に示す。

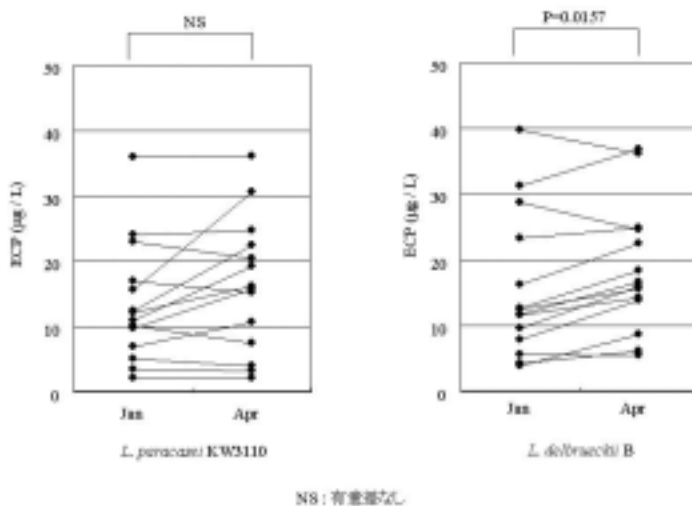
図 5 ヒト花粉症患者への乳酸菌投与によるTh1/Th2細胞比への影響



B 株群では 1 月から 4 月にかけて Th1/Th2 比の有意な低下 ($p=0.0052$) が観察され、アレルギー状態の悪化が示唆された。これは Th1 細胞数の増加というより、Th2 細胞数の減少に起因することが示唆されている (data not shown)。一方、KW3110 株群では有意な変化は認められなかった。また、Th1/Th2 比が変動しない乃至は増加した被験者が B 株群では 3 名であったのに対し、KW3110 株群では 7 名であった。

1 月及び 4 月の ECP 値の変化を図 6 に示す。B 株群では 1 月から 4 月にかけて ECP 値の有意な増加 ($p=0.0157$) が観察され、アレルギー状態の悪化が示唆された。一方、KW3110 株群では有意な変化は認められなかった。また、ECP 値が変動しない乃至は減少した被験者が B 株群では 3 名であったのに対し、KW3110 株群では 8 名であった。

図 6 ヒト花粉症患者への乳酸菌投与によるECP値への影響



また血中総 IgE・スギ花粉特異的 IgE 量についても KW3110 株群の方が B 株群に比して低い傾向があったが、統計学的な有意差までは認められなかった (data not shown)。

さらに自覚症状についても、KW3110 株群の方が軽い傾向が認められた (data not shown)。以上の結果、KW3110 株はヒト花粉症においても一般的な乳酸菌株に比してアレルギー改善効果を持つことが示唆された。

8 . KW3110 株のアトピー性皮膚炎モデルマウスにおける効果

8 - 1 . 方法

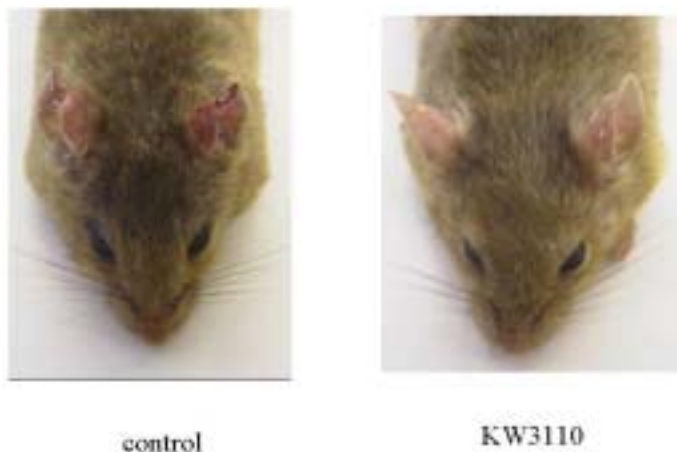
6 項において KW3110 株摂取によって血中 IgE レベルの低下が見られることは判明したが、アレルギー症状の改善の有無を確認するためにアトピー性皮膚炎モデルマウスでの効能を検討した。

NC/Nga マウスを 2 群に分け、1 方の群は標準飼料 (AIN-76) を摂取するコントロール群とし、もう 1 方の群はマウス一匹当たり一日 10mg の KW3110 株を摂取する群とした。実験食投与開始 3 週間後、ピクリルクロライド感作溶液を毛剃した腹部と後肢部両側に塗布した。さらに 1 週間後から隔週で、チャレンジとして両耳介部及び毛剃した背皮部にピクリルクロライド溶液を塗布した。この間臨床スコアを評価する他、毎週の採血を行い、血中 IgE の変動を検討した。解剖時に耳介部組織を回収し、各種組織染色に供した。

8 - 2 . 結果

KW3110 株摂取の有無による臨床症状の違いを図 7 に示す。

図 7 KW3110株摂取によるアトピー性皮膚炎モデルマウスにおける臨床症状改善



コントロール群ではヒトアトピー性皮膚炎に類似した皮膚組織の糜爛・欠損や出血が見られるが、KW3110 株群では若干の浮腫が見られるものの症状はほとんど進行しなかった。この結果は KW3110 株群で臨床スコアがコントロール群に比して大きく下回ることからも確認できた (data not shown)。また血中総 IgE 量の大幅な低下も 6 項同様に観察され (図 8)、トルイジンブルー染色によるマスト細胞染色像において顆粒を含んだマスト細胞数の低下も確認された (図 9)。これらの結果から、KW3110 株摂

取によって即時型アレルギー反応が抑制された結果、アトピー性皮膚炎様の臨床症状も大幅に改善されることが示唆された。

図8 KW3110株摂取によるアトピー性皮膚炎モデルマウスにおける血中IgEの低下

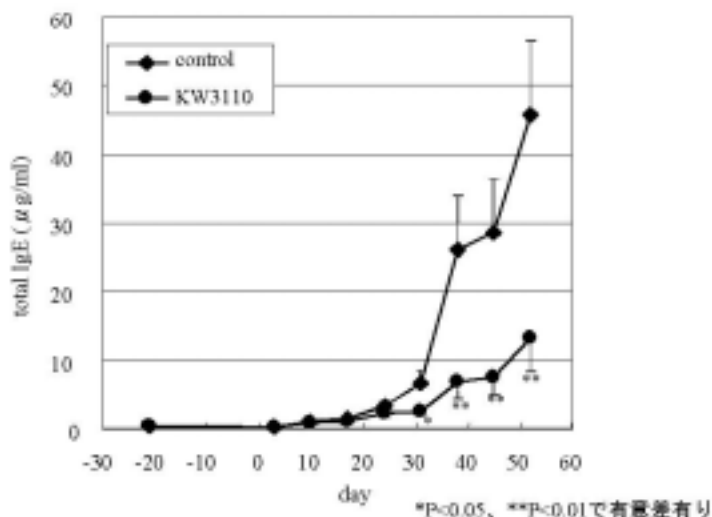
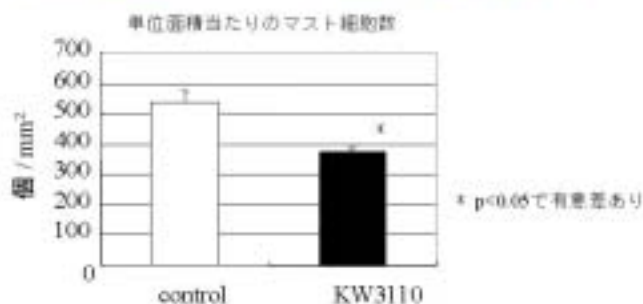


図9 KW3110株摂取による耳介部浸潤マスト細胞の減少



9. KW3110株の商品への活用

上記のような科学的な裏付けを確認したことから、KW3110株をKW乳酸菌と呼称し、商品化を行った。多くの乳酸菌は醗酵能が乏しかったり、異臭の原因となる物質を作ったりするため、醗酵食品製造に適さない。しかしKW乳酸菌の場合は元々チーズから分離された乳酸菌であったため、このような問題を示さずヨーグルト製品は開発可能であった。

また、免疫機構は乳酸菌体を異物として認識して一連の反応を引き起こして抗アレルギー能を発揮するため、死菌・生菌を問わない。事実、動物実験までは全て死菌で実験が行われた。このような特性は醗酵商品以外への応用を容易にしたため、清涼飲料への添加や錠剤のような形態での商品開発も可能になった。

10 . おわりに

冒頭でも述べたように、我が国におけるアレルギー問題は深刻化しているが、決定的な治療法は未だ開発されていない。今回の研究で乳酸菌という身近なものの中には強力な Th1/Th2 バランス改善能、アレルギー体質改善能を持つものがあるということが分かった。衛生仮説から考えても、人間は本来ある程度細菌感染をしながら生きていくようにプログラムされているのかもしれない。そういう意味で、我々人間は現在の生活環境の変化にまだ適応していないのだろう。KW 乳酸菌によってもたらされるアレルギー改善作用とは人間が本来持っている免疫調節機能を引き起こすものと言ってもいいかもしれない。

謝辞

本研究に対する、昭和女子大大学院生活機構研究科飯野久和教授のご指導に御礼申し上げます。またヒト試験におきましては小岩井乳業株式会社西田聡様のご協力に感謝いたします。乳酸菌の収集・培養などにご協力頂きましたキリンビール（株）藤井敏雄様に感謝いたします。

引用文献

- 1) 平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業「アレルギー総合研究」研究報告書
- 2) 国立成育医療センター研究所・東京慈恵会医科大調査
- 3) 平成 8 年度花粉症患者実態調査（東京都）
- 4) Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299:1259-60.
- 5) Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275:77-9.
- 6) Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, Jensen H, Marchant A. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30:644-50.

本論文の一部は学術論文として提出中である。

The anti-allergic effects of lactic acid bacteria are strain dependent and mediated by effects on both Th1/Th2 cytokine expression and balance.

Daisuke Fujiwara, Sayo Inoue, Hideyuki Wakabayashi and Toshio Fujii

A double-blind trial of *Lactobacillus paracasei* KW3110 strain administration for immunomodulation in patients with pollen allergy.

Daisuke Fujiwara, Hideyuki Wakabayashi, Hiroyuki Watanabe, Satoshi Nishida and Hisakazu Iino

表 乳酸菌株の違いによる IL-12 及び IL-4 産生能の違い

IL-12			IL-4		
株名	種	IL-12 (% of KW3110)	株名	種	IL-4 (% of control)
KW3110	<i>L. paracasei</i>	100	KW3110	<i>L. paracasei</i>	26.4
KW4510	<i>L. lindneri</i>	95.8	KW3119	<i>L. casei</i>	27.5
KW4110	<i>L. plantarum</i>	93.9	KW3917	<i>L. paracasei</i>	29.8
KW3210	<i>S. salivarius</i>	77.7	KW3911	<i>L. paracasei</i>	29.8
KW3925	<i>L. paracasei</i>	77.1	KW3926	<i>L. paracasei</i>	30.2
KW3811	<i>L. brevis</i>	76.1	KW3914	<i>L. paracasei</i>	35.7
KW3926	<i>L. paracasei</i>	70.1	KW3913	<i>L. paracasei</i>	36.3
KW3213	<i>S. salivarius</i>	65.3	KW3111	<i>L. casei</i>	36.3
KW4310	<i>L. mesenteroides</i>	57.4	KW4010	<i>L. gasseri</i>	36.7
KW3119	<i>L. casei</i>	56.0	KW4110	<i>L. plantarum</i>	36.7
KW3927	<i>L. paracasei</i>	53.7	KW3317	<i>L. delbrueckii</i>	42.6
KW4010	<i>L. gasseri</i>	53.2	KW3929	<i>L. paracasei</i>	43.0
KW4610	<i>L. rhamnosus</i>	52.6	KW4310	<i>L. mesenteroides</i>	43.4
KW3118	<i>L. casei</i>	48.8	KW3120	<i>L. casei</i>	43.9
KW3824	<i>L. brevis</i>	46.7	KW4610	<i>L. rhamnosus</i>	45
KW3411	<i>L. acidophilus</i>	44.2	KW3925	<i>L. paracasei</i>	45.2
KW3112	<i>L. casei</i>	43.6	KW3927	<i>L. paracasei</i>	45.3
KW3920	<i>L. paracasei</i>	43.2	KW3118	<i>L. casei</i>	45.7
KW3111	<i>L. casei</i>	42.1	KW3114	<i>L. casei</i>	46.2
KW3813	<i>L. brevis</i>	41.5	KW3923	<i>L. paracasei</i>	47.7
KW3914	<i>L. paracasei</i>	39.5	KW3934	<i>L. paracasei</i>	48.7
KW3928	<i>L. paracasei</i>	39.2	KW3112	<i>L. casei</i>	48.8
KW3120	<i>L. casei</i>	38.8	KW3931	<i>L. paracasei</i>	49.0
KW3410	<i>L. acidophilus</i>	38.7	KW3410	<i>L. acidophilus</i>	49.2
KW3911	<i>L. paracasei</i>	38.5	KW3214	<i>S. salivarius</i>	49.5
KW3917	<i>L. paracasei</i>	38.4	KW3210	<i>S. salivarius</i>	49.9
KW3113	<i>L. casei</i>	38.3	KW3933	<i>L. paracasei</i>	50.1
KW3941	<i>L. paracasei</i>	38.3	KW3941	<i>L. paracasei</i>	50.3
KW3816	<i>L. brevis</i>	37.7	KW3936	<i>L. paracasei</i>	54
KW3828	<i>L. brevis</i>	37.2	KW3113	<i>L. casei</i>	54.8
KW3214	<i>S. salivarius</i>	37.2	KW3213	<i>S. salivarius</i>	54.8
KW3923	<i>L. paracasei</i>	37.2	KW3915	<i>L. paracasei</i>	54.9
KW3211	<i>S. salivarius</i>	37.1	KW4611	<i>L. rhamnosus</i>	55.4
KW3924	<i>L. paracasei</i>	35.1	KW3211	<i>S. salivarius</i>	56.8

KW3826	<i>L. brevis</i>	34.3	KW3932	<i>L. paracasei</i>	57.0
KW3822	<i>L. brevis</i>	33.8	KW3924	<i>L. paracasei</i>	57.0
KW3821	<i>L. brevis</i>	33.0	KW3939	<i>L. paracasei</i>	59.1
KW3820	<i>L. brevis</i>	30.8	KW3930	<i>L. paracasei</i>	59.7
KW3929	<i>L. paracasei</i>	30.7	KW3928	<i>L. paracasei</i>	59.8
KW3825	<i>L. brevis</i>	29.5	KW3912	<i>L. paracasei</i>	61.1
KW3823	<i>L. brevis</i>	28.8	KW3922	<i>L. paracasei</i>	61.6
KW3913	<i>L. paracasei</i>	28.2	KW3413	<i>L. acidophilus</i>	63.6
KW4211	<i>L. johnsonii</i>	26.7	KW3935	<i>L. paracasei</i>	63.7
KW3114	<i>L. casei</i>	26.2	KW3920	<i>L. paracasei</i>	63.7
KW3413	<i>L. acidophilus</i>	25.6	KW3411	<i>L. acidophilus</i>	66.7
KW3317	<i>L. delbrueckii</i>	21.9	KW3311	<i>L. delbrueckii</i>	66.9
KW4511	<i>L. lindneri</i>	21.4	KW3212	<i>S. salivarius</i>	67.1
KW3930	<i>L. paracasei</i>	19.5	KW3919	<i>L. paracasei</i>	67.4
KW3311	<i>L. delbrueckii</i>	19.4	KW3116	<i>L. casei</i>	68.3
KW3931	<i>L. paracasei</i>	19.3	KW3921	<i>L. paracasei</i>	68.7
KW3919	<i>L. paracasei</i>	19.1	KW4510	<i>L. lindneri</i>	69.0
KW3212	<i>S. salivarius</i>	19	KW3938	<i>L. paracasei</i>	69.8
KW3814	<i>L. brevis</i>	18.7	KW3712	<i>L. helbeticus</i>	70.7
KW3817	<i>L. brevis</i>	18.1	KW3115	<i>L. casei</i>	72.4
KW3712	<i>L. helbeticus</i>	18	KW3117	<i>L. casei</i>	73.4
KW3932	<i>L. paracasei</i>	17.9	KW3810	<i>L. brevis</i>	74.6
KW3412	<i>L. acidophilus</i>	17.1	KW3414	<i>L. acidophilus</i>	74.6
KW3933	<i>L. paracasei</i>	17.1	KW3513	<i>B. breve</i>	74.7
KW3810	<i>L. brevis</i>	16.4	KW3711	<i>L. helbeticus</i>	75.0
KW3912	<i>L. paracasei</i>	14.4	KW3822	<i>L. brevis</i>	76.7
KW3812	<i>L. brevis</i>	13.9	KW3412	<i>L. acidophilus</i>	78.0
KW3414	<i>L. acidophilus</i>	11.7	KW3811	<i>L. brevis</i>	78.5
KW3316	<i>L. delbrueckii</i>	10.7	KW3515	<i>B. longum</i>	79.3
KW3613	<i>L. lactis</i>	10.6	KW3511	<i>B. longum</i>	80.0
KW3915	<i>L. paracasei</i>	10.5	KW3825	<i>L. brevis</i>	80.9
KW3116	<i>L. casei</i>	10.3	KW3824	<i>L. brevis</i>	81.3
KW3922	<i>L. paracasei</i>	10.0	KW4211	<i>L. johnsonii</i>	82.8
KW3910	<i>L. paracasei</i>	9.0	KW3910	<i>L. paracasei</i>	83.0
KW3934	<i>L. paracasei</i>	8.1	KW3826	<i>L. brevis</i>	87.2
KW3921	<i>L. paracasei</i>	7.9	KW3823	<i>L. brevis</i>	87.9
KW3513	<i>B. breve</i>	7.5	KW3916	<i>L. paracasei</i>	89.7
KW3315	<i>L. delbrueckii</i>	7.4	KW3315	<i>L. delbrueckii</i>	90.4

KW3827	<i>L. brevis</i>	7.4	KW3918	<i>L. paracasei</i>	93.2
KW3815	<i>L. brevis</i>	5.9	KW4704	<i>L. kefir</i>	94.3
KW3935	<i>L. paracasei</i>	5.5	KW4702	<i>L. kefir</i>	96.5
KW3611	<i>L. lactis</i>	5.3	KW3828	<i>L. brevis</i>	98.4
KW3936	<i>L. paracasei</i>	5.1	control		100.0
KW3710	<i>L. helbeticus</i>	5.1	KW3821	<i>L. brevis</i>	101.5
KW3818	<i>L. brevis</i>	4.7	KW3820	<i>L. brevis</i>	101.5
KW3115	<i>L. casei</i>	4.5	KW4703	<i>L. kefir</i>	103.5
KW3117	<i>L. casei</i>	4.5	KW3610	<i>L. lactis</i>	104.0
KW3916	<i>L. paracasei</i>	4.3	KW3510	<i>B. lactis</i>	105.5
KW3310	<i>L. delbrueckii</i>	3.6	KW3612	<i>L. lactis</i>	107.8
KW4700	<i>L. kefir</i>	3.6	KW4700	<i>L. kefir</i>	109.0
KW4701	<i>L. kefir</i>	2.6	KW3813	<i>L. brevis</i>	110.0
KW3939	<i>L. paracasei</i>	2.3	KW3310	<i>L. delbrueckii</i>	112.0
KW4704	<i>L. kefir</i>	2.3	KW3827	<i>L. brevis</i>	114.1
KW4702	<i>L. kefir</i>	2.1	KW3817	<i>L. brevis</i>	114.2
KW3918	<i>L. paracasei</i>	2.0	KW3818	<i>L. brevis</i>	119.8
KW4210	<i>L. johnsonii</i>	1.8	KW3816	<i>L. brevis</i>	120.4
KW3819	<i>L. brevis</i>	1.8	KW3611	<i>L. lactis</i>	127.8
KW3711	<i>L. helbeticus</i>	1.5	KW4511	<i>L. lindneri</i>	134.4
KW4611	<i>L. rhamnosus</i>	1.3	KW4701	<i>L. kefir</i>	138.2
KW3938	<i>L. paracasei</i>	1.2	KW3819	<i>L. brevis</i>	140.7
KW3514	<i>B. infantis</i>	1.2	KW3514	<i>B. infantis</i>	143.5
KW3610	<i>L. lactis</i>	1.0	KW3815	<i>L. brevis</i>	151.0
KW3510	<i>B. lactis</i>	0.5	KW3710	<i>L. helbeticus</i>	151.1
control		0.2	KW3316	<i>L. delbrueckii</i>	162.0
KW3511	<i>B. longum</i>	0.0	KW3814	<i>L. brevis</i>	168.7
KW3515	<i>B. longum</i>	0.0	KW3812	<i>L. brevis</i>	171.1
KW3612	<i>L. lactis</i>	0.0	KW4210	<i>L. johnsonii</i>	187.2
KW4703	<i>L. kefir</i>	0.0	KW3613	<i>L. lactis</i>	187.8