

# 鹿児島島の壺造り黒酢の新たな健康機能性

誌名	日本醸造協会誌 = Journal of the Brewing Society of Japan
ISSN	09147314
著者名	藤井, 暁
発行元	日本醸造協会
巻/号	116巻3号
掲載ページ	p. 151-159
発行年月	2021年3月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター  
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council  
Secretariat



# 鹿児島県の壺造り黒酢の新たな健康機能性

鹿児島県霧島市福山町に伝わる伝統的な壺造り黒酢は、一つの壺の中で糖化、乳酸発酵、アルコール発酵、および酢酸発酵を自然に進行させるという独特の製法でつくられる米酢である。そのため、壺造り黒酢は他の食酢にはみられない特有の発酵成分を含むことが期待されており、主成分である酢酸以外の成分の機能性に関心が寄せられている。本稿では、壺造り黒酢の健康機能性に関する最新の知見を紹介していただいた。

藤井 暁

## 1. はじめに

鹿児島の壺造り黒酢（黒酢）は約200年前から鹿児島県霧島市福山町に伝わる米だけを原料とした伝統的な米酢であり、壺畑（第1図）と呼ばれる屋外に壺を並べて発酵・熟成を行う製法で製造されている。霧島市福山町は錦江湾（鹿児島湾）の北端に位置し、三方を山に囲まれ南側は海に面しており、冬は暖かく夏は海風で気温が比較的高くならないので微生物による発酵に適した土地柄である。黒酢は陶製の壺（胴径43cm、高さ62cm、内容量54L）に蒸し米・米麴・地下水を加え、水面を覆うように米麴を米粒一層の厚さ

で振り撒き（振り麴と呼ぶ）、屋外で発酵を3～6ヶ月、熟成に6ヶ月以上かけるので仕込みから収穫まで1年以上の時間をかけて製造される。丸玄米を1～2%搗精した米を原料として蒸し米と米麴は製造され、使用される麴菌は黄麹菌（*Aspergillus oryzae*）である。一般の醸造酢は、原料を糖化、アルコール発酵した後、種酢を加えて酢酸発酵を行い製造されるが、黒酢は酵母・酢酸菌の添加が一切行われない伝統的な製法で製造される。仕込み直後より発酵過程を解析したところ、麴菌の持つ酵素による糖化が始まると、生成したブドウ糖を乳酸菌が乳酸発酵し、乳酸濃度の上昇により発酵液のpHは発酵開始数日で急激に低下する。このた



第1図 壺畑風景

Resent Health Functions of Amber Rice Vinegar “Kagoshima no Tsubozukuri Kurozu”  
Akira FUJII (Sakamoto Kurozu, Inc.)

め、多くの微生物の生育が抑えられ、壺を屋外に設置していても発酵が安定的に進行し得ると考えられる。ブドウ糖をめぐる乳酸菌と酵母の競争は生育の早い乳酸菌が勝り、また乳酸濃度の上昇は他の微生物の増殖を抑制し、酵母の優先化を許すと考えられる。その後、酵母によるアルコール発酵で生成したエタノールは酢酸菌により酢酸へと変換される。このことから一つの壺の中で糖化、乳酸発酵、アルコール発酵、酢酸発酵が連続して行われる世界でも独特な製法であることがわかる。また、発酵に関与する酵母と乳酸菌は麹から、酢酸菌は壺の壁から供給されることが明らかになっている。

壺で造られる黒酢は長い期間熟成されることでアミノカルボニル反応等により深みのある琥珀色に変化していく。それ故、黒酢の名称はこの色の変化に基づき1975年に坂元醸造(株)が命名したものである。

## 2. 黒酢の成分

食酢の成分は共通な主成分である酢酸(4~5%)以外は原料や製法の違いにより大きく違っている。他の食酢と比較して黒酢は窒素化合物(アミノ酸、ペプチド、アミノ酸誘導体)の含有量が多く、逆に炭水化合物は非常に少ない。窒素化合物の大部分はアミノ酸であり、遊離アミノ酸量は600mg/100mL以上と高く、そのうち必須アミノ酸が40%以上を占める。さらに黒酢にはアミノ酸が結合したペプチドやアミノ酸誘導体(微生物がアミノ酸を変化させた物質)などが含有されているとともに、美肌効果のあるアミノ酸として最近注目されているD-アミノ酸が豊富に含まれている。

有機酸は酢酸以外に微量の乳酸、ピログルタミン酸、グルコン酸、リンゴ酸、コハク酸が含有されているがクエン酸はほとんど含まれていない。これらの有機酸は黒酢特有の香味、さわやかな酸味や調理時ののびなどに影響している。

## 3. 黒酢の機能性

食酢に含有されている酢酸の機能性として静菌・殺菌作用、食欲増進作用、減塩効果、疲労回復効果などが知られているが、これらの作用以外に黒酢には赤血球変形能改善作用(血液サラサラ)、脂質代謝改善作用(血清総コレステロール、中性脂肪の低下)、抗酸

化作用(LDLコレステロールの酸化抑制)、血圧調節作用(血圧低下)、血糖値改善作用、肝機能改善作用、免疫力増強作用、潰瘍性大腸炎抑制作用、認知症予防作用などの機能性が確認されている。これらの機能性が主成分である酢酸の効果ではなく、乳酸菌を含む複雑な微生物叢の働きによって産生される機能性物質の効果であることが証明されてきており黒酢の独特な製造法が大きく関与していることは非常に興味深いものである。

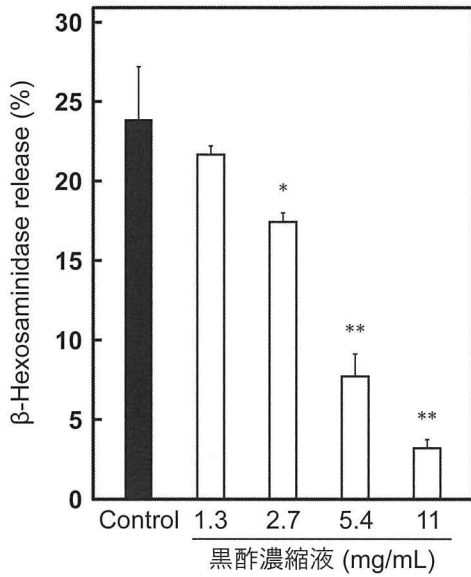
さらに近年の研究において、抗アレルギー作用<sup>1)</sup>、血栓予防作用<sup>2)</sup>、脂肪肝予防作用<sup>3)</sup>といった新たな黒酢の機能性が確認されたので、これらについて報告する。なお、本報告内に記載する黒酢濃縮液とは、酢酸による影響を排除するため、黒酢の凍結乾燥を繰り返して酢酸を取り除き10倍濃縮したものである。

### 3.1 抗アレルギー作用

これまで抗アレルギー作用については黒酢もろみ末(黒酢の発酵熟成過程で生じる水に溶けない米由来の発酵物を圧搾後、乾燥、粉末化したもの)を与えたIgE抗体誘発性皮膚炎モデルマウス<sup>4)</sup>やアレルギー性鼻炎モデルマウス<sup>5)</sup>を用いた研究において、その効果が報告されていたが、近年の研究で黒酢にも抗アレルギー作用があることが分かってきた。

アレルギー症状は免疫反応の発生メカニズムの違いにより、4種のタイプに分けられる。代表的なアレルギー症状である花粉症、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなどは、抗原が体内に入った直後から短い時間で症状が出るI型アレルギーに分類される。I型アレルギー反応は、好塩基球やマスト細胞の細胞膜表面にある高親和性IgE受容体(FcεRI)が、IgE抗体および抗原により架橋され、細胞内に保持されている顆粒が放出されること(脱顆粒)から始まる。顆粒中にはヒスタミンなどの炎症メディエーターが大量に含まれており、脱顆粒によりヒスタミンなどが血中に放出されると、急激な血管拡張や血管透過性亢進がおり、血漿成分が血管外へ漏出して浮腫や血圧低下に至る。このように好塩基球やマスト細胞はI型アレルギー反応において重要な役割を担っており、マスト細胞の脱顆粒の抑制はアレルギー症状の軽減に重要である。

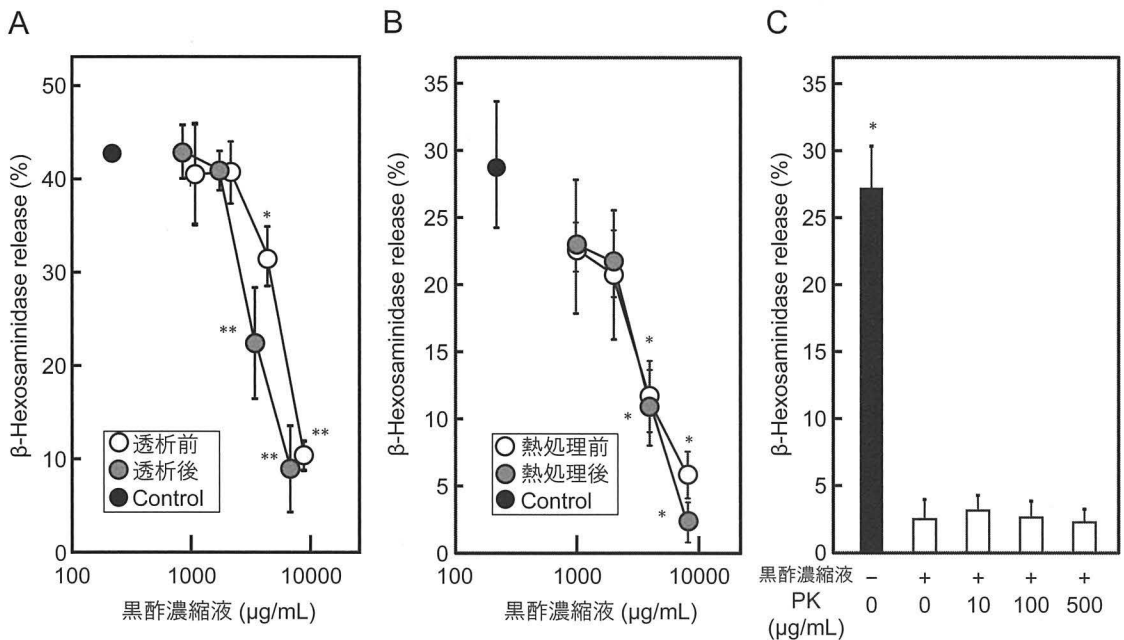
黒酢濃縮液をラット好塩基球系白血病細胞株のRBL-2H3細胞を用いて、ヒスタミンと共に顆粒中に



第2図 脱顆粒に対する黒酢濃縮液の効果。\*:  $p < 0.01$ , \*\*:  $p < 0.001$  vs Control. 文献<sup>1)</sup>より改変して引用。

存在するβヘキソサミニダーゼの放出量を指標として黒酢濃縮液の脱顆粒に及ぼす影響を検討したところ、濃度依存的に脱顆粒が抑制された(第2図)。また、活性成分がどのような物質であるかを推定するために、黒酢濃縮液を、分画分子量3,500の透析膜を使用して透析し、低分子量物質を除去した黒酢濃縮液で同様に試験を行った結果、活性の低下は認められなかった(第3図A)。さらに、黒酢濃縮液を100℃、15分間の加熱処理やプロテイナーゼK処理を行ったサンプルでも同様の試験を行った結果、どちらのサンプルでも活性の低下は認められなかった(第3図B, C)。これらのことから、黒酢中の抗アレルギー作用を示す物質は、分子量3,500以上で耐熱性とプロテイナーゼ耐性のある物質であることが推定された。

次に、抗原による刺激が細胞内に伝達されると、細胞内のカルシウムイオン濃度が上昇し、脱顆粒が誘導されることが知られていることから、細胞内カルシウムイオン濃度に及ぼす黒酢濃縮液の影響を評価した。その結果、RBL-2H3細胞における抗原誘発性のカルシウムイオン濃度の上昇が黒酢濃縮液により抑制され

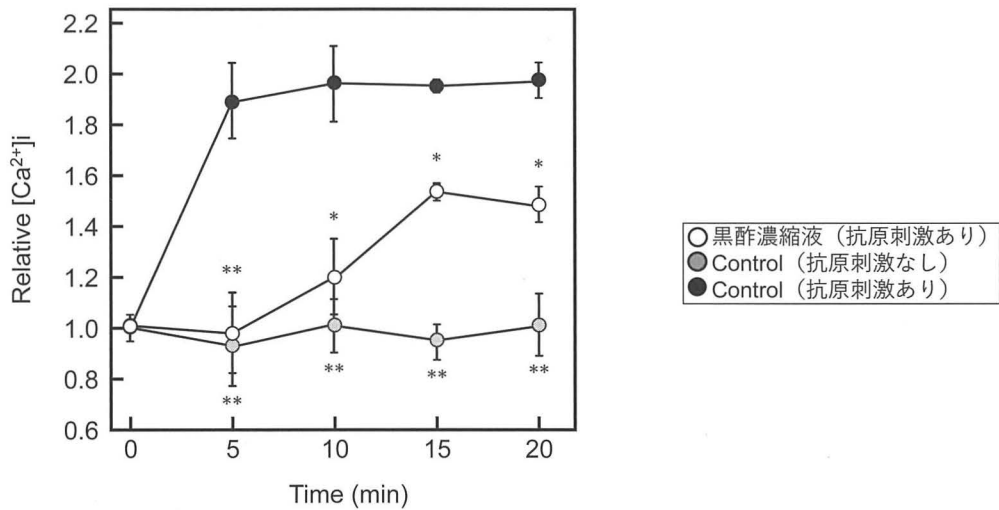


第3図 脱顆粒に対する黒酢濃縮液の透析、熱処理、プロテイナーゼK処理による影響。

A: 透析 \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.001$  vs Control.

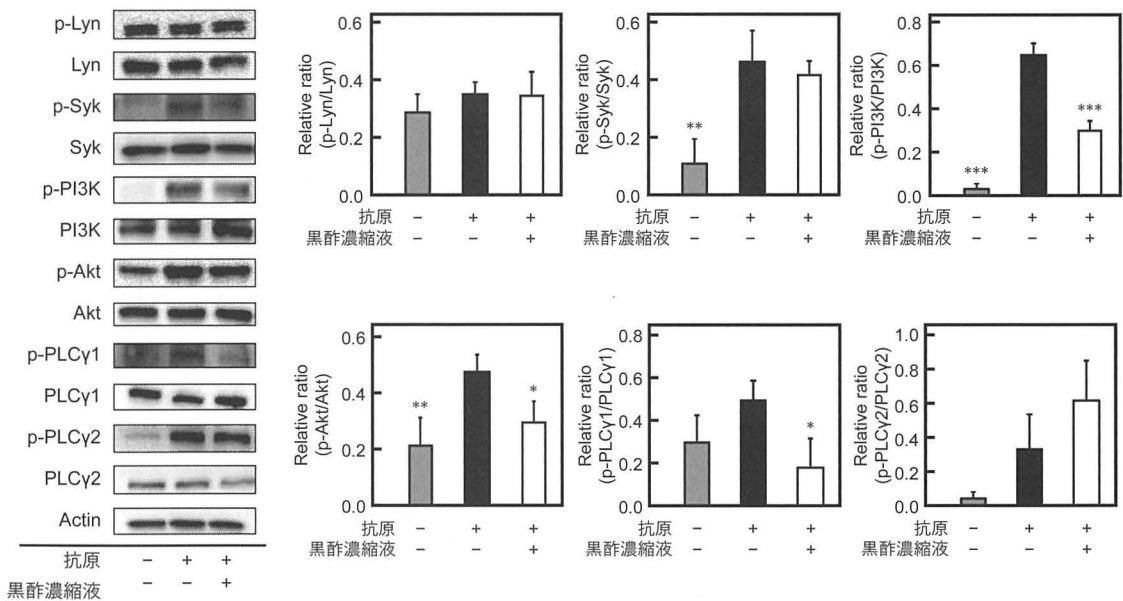
B: 熱処理 \*:  $p < 0.001$  vs Control.

C: プロテイナーゼK処理 \*:  $p < 0.001$  vs 未処理黒酢濃縮液。文献<sup>1)</sup>より改変して引用。



第4図 細胞内カルシウムイオン濃度に及ぼす黒酢濃縮液の影響。

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.001$  vs Control (抗原刺激あり)。文献<sup>1)</sup>より改変して引用。

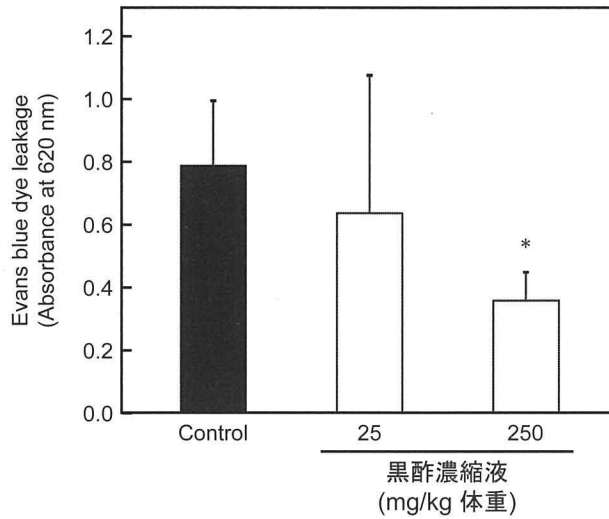


第5図 抗原誘発性脱顆粒に関与するシグナル伝達経路に対する黒酢濃縮液の影響。

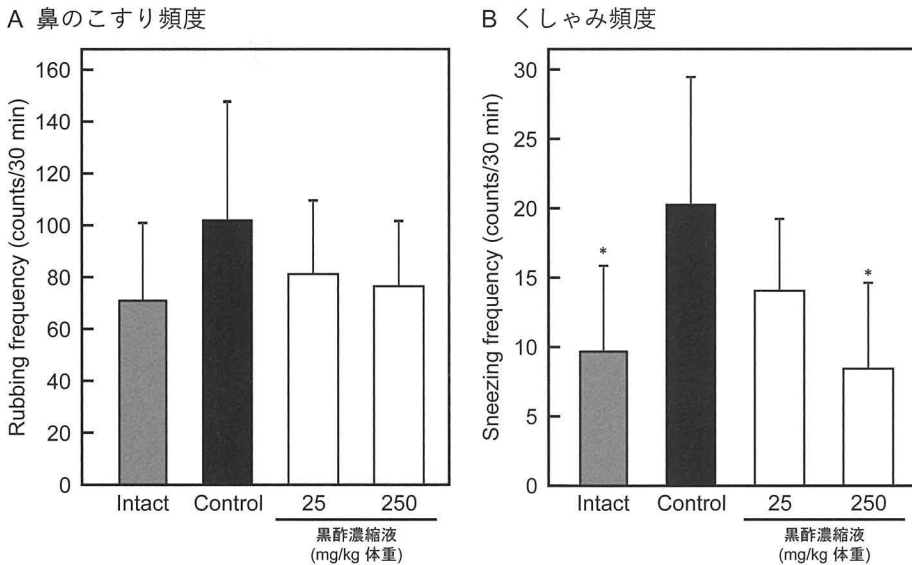
\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$  vs Control (抗原刺激あり)。文献<sup>1)</sup>より改変して引用。

た(第4図)。また、FcεRIから脱顆粒までのシグナル伝達経路には、チロシンキナーゼのLynおよびSpleen tyrosine kinase (Syk)、Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)、ならびにPhospholipase C (PLC)のリン酸化が関与している。そこで、抗原誘発性脱顆粒に関与するシグナル伝達経路に対する黒酢濃縮液の影

響を検討するために、これらの発現量を免疫プロット分析により評価した。その結果、黒酢濃縮液でRBL-2H3細胞を処理すると、PI3K、Akt、およびPLCγ1のリン酸化が有意に減少した(第5図)。一方でLyn、Syk、またはPLCγ2のリン酸化への影響は見られなかった。これらの結果から、黒酢濃縮液は、PI3Kの



第6図 PCAモデルマウスに対する黒酢濃縮液の脱顆粒抑制効果  
\*:  $p < 0.05$ , vs Control. 文献<sup>1)</sup>より改変して引用。

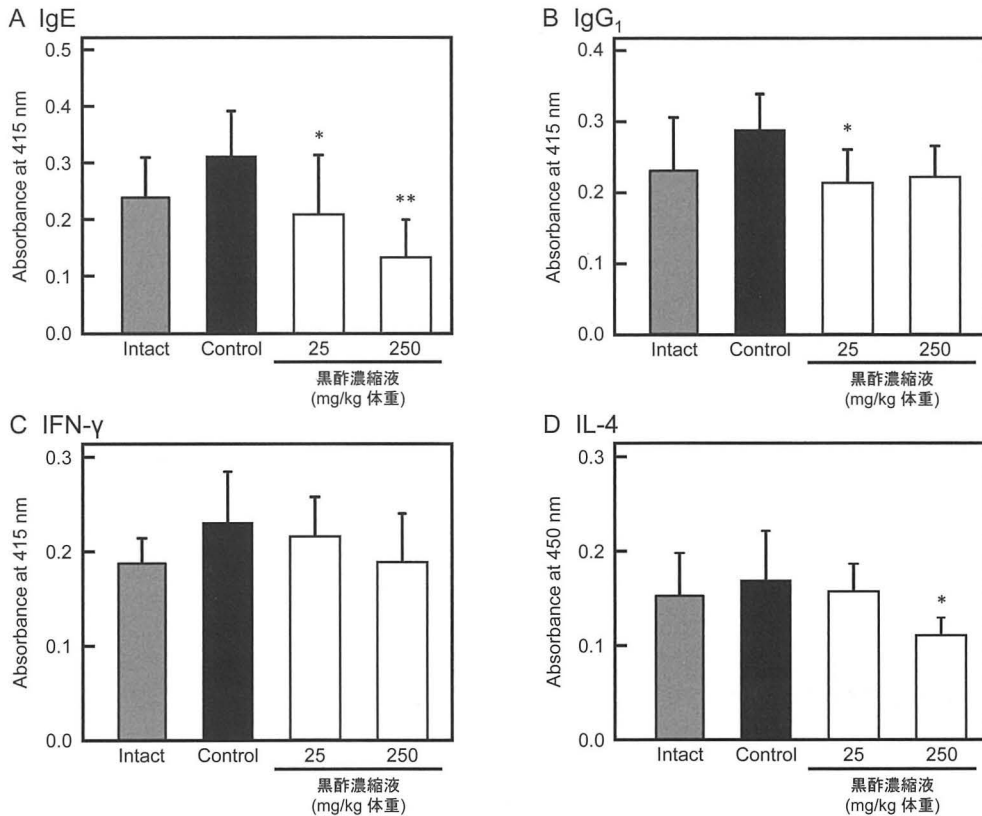


第7図 花粉症モデルマウスに対する黒酢濃縮液の効果  
\*:  $p < 0.01$ , vs Control. 文献<sup>1)</sup>より改変して引用。

リン酸化および細胞内カルシウムイオン濃度の上昇に関わるシグナル経路を下方制御することにより、RBL-2H3細胞の抗原誘導脱顆粒を抑制することが示唆された。

続いて、受動皮膚アナフィラキシー（PCA）モデルマウス、スギ花粉症モデルマウスにそれぞれ低用量

（25mg/kg 体重）と高用量（250mg/kg 体重）の黒酢濃縮液を経口投与する実験を行った。PCAモデルマウスに対しては、高用量群でPCA反応が有意に抑制され、黒酢濃縮液が *in vivo* でのマスト細胞の脱顆粒に対する阻害効果を有することが示唆された（第6図）。スギ花粉症モデルマウスに対しては、黒酢濃縮液投与



第8図 花粉症モデルマウスの血清免疫グロブリンおよびサイトカインに対する黒酢濃縮液の効果  
\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.001$  vs Control. 文献<sup>1)</sup>より改変して引用。

群でこすり頻度が減少する傾向が見られた(第7図A)。さらに、高用量群では、くしゃみの頻度が有意に減少した(第7図B)。また、黒酢濃縮液を投与したスギ花粉症モデルマウスの血清中のIgE, IgG1, IL-4は対照群と比較して有意に減少したが、IFN- $\gamma$ に影響は見られなかった(第8図)。これらの結果から、黒酢濃縮液はTh2細胞機能の抑制およびTh1/Th2バランス維持のために、直接的または間接的にTh2細胞に影響を与えていることが示唆された。

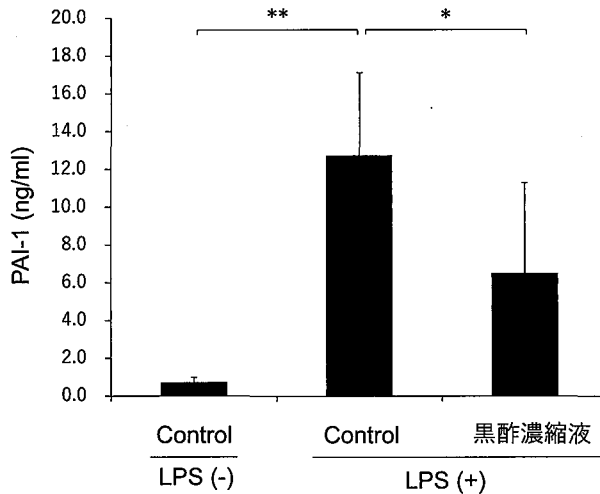
### 3.2 血栓予防作用

黒酢の持つ機能性の中で、一般の消費者にも広く知られているものの一つとして「血液サラサラ」効果がある。ここで言う「血液サラサラ」とは、赤血球変形能改善作用のことである。ヒトの赤血球は円盤型をしており、その直径は8 $\mu$ mである。ヒトの毛細血管の管径は平均5 $\mu$ mであり、肉眼では見ることができな

いが赤血球は毛細血管内を砲弾形に形を変形して通過している。赤血球が円盤から砲弾形に変形する能力が赤血球変形能であり、変形した赤血球が毛細血管を流れることにより体の個々の細胞へ酸素が運ばれ、老廃物である二酸化炭素が取り除かれ、細胞の活動が維持されるのである。黒酢は赤血球変形能を改善させて、毛細血管での血液の流れを良くすると考えられている<sup>6)</sup>。

ところで、「血液サラサラ」という言葉は、一般的に血小板の凝集を抑制する作用を示すことが多い。血小板の凝集は動脈内での血栓の形成に関係していると考えられているが、黒酢についてはこれまでこのような血小板凝集の形成を抑制するとの知見は得られていない。しかし、近年の研究により黒酢の血栓予防作用の可能性についての新たな知見が得られてきた。

プラスミノゲンおよびその活性化体であるプラス



第9図 マウス血中におけるLPSにより増加したPAI-1産生に対する黒酢濃縮液の効果。  
\*:  $p < 0.01$ , \*\*:  $p < 0.001$  vs Control(LPS(+)). 文献<sup>2)</sup>より改変して引用。

ミンは、フィブリンを分解して血栓を除去する線溶系と関連する重要な因子である。プラスミンは、組織型プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) またはウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター (u-PA) の作用によってプラスミノゲンが活性化されて生成する。プラスミノゲンアクチベーターインヒビター 1 (PAI-1) は t-PA および u-PA の主要な生理学的阻害因子であるため、血栓症を引き起こす血栓形成において重要な役割を担うことが分かっている。すなわち、生体に炎症などの刺激が起こると PAI-1 の発現が顕著に増加し、これが過剰になると線溶系を抑制し、血栓形成が促進された状態となる。したがって、血中での PAI-1 濃度の上昇は、血栓性疾患やこれらの病気の発症における指標となる重要な危険因子の一つであり、PAI-1 濃度の上昇を抑制することは、血栓性疾患の治療や予防に繋げることができると考えられる。

リポ多糖 (LPS) などのエンドトキシンおよび腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) などの炎症性サイトカインは、PAI-1 の発現を強く誘導する。黒酢の血栓予防作用を検討するために、4 週齢のオス ICR マウスに黒酢濃縮液 0.25% を含む餌を自由摂取させ、4 週間飼育したのち、LPS 0.015mg/kg を皮下に注射した、この LPS 濃度は LPS 誘導性播種性血管内凝固モデルに適用する濃度よりかなり低いいため、この濃度の投与では緩や

かに血中の PAI-1 濃度が上昇する炎症性の血栓傾向モデルマウスとなる。LPS を皮下に注射した 3 時間後の血中 PAI-1 濃度を ELISA 法によって測定したところ、コントロール群において見られる血中 PAI-1 濃度の上昇が、黒酢濃縮液摂取群においては有意に抑制されていることが示された (第 9 図)。一方でヒト培養血管内皮細胞である EAhy926 細胞を用いて、TNF- $\alpha$  刺激による培地中の PAI-1 濃度上昇に対する黒酢濃縮液の影響を検討したが、黒酢濃縮液が PAI-1 濃度上昇を抑制する効果は見られなかった。LPS は脂肪細胞およびマクロファージからの TNF- $\alpha$  産生を刺激し、産生された TNF- $\alpha$  は内皮細胞における PAI-1 発現を誘導することが報告されている。これらのことから、黒酢濃縮液は、LPS によって刺激されたマクロファージや脂肪細胞からの TNF- $\alpha$  産生を阻害することによって、血中の PAI-1 濃度を減少させることが示唆された。

### 3.3 脂肪肝予防作用

脂肪肝は、最も一般的な慢性肝疾患の一つである。脂肪肝の原因の一つにアルコールの多飲があるが、最近、非飲酒者で肥満、2 型糖尿病、高脂血症、高血圧などいわゆる生活習慣病を有する患者の増加とともに、これらを原因とする脂肪肝患者が増加している。このような脂肪肝は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と呼ばれており、我が国では成人男性の 3



第1表 目視および顕微鏡検査により検出された脂肪肝および腫瘍の発生数。

\*: p=0.017, \*\*: p=0.003 vs 高脂肪食群。文献<sup>3)</sup>より改変して引用。

	脂肪肝	腫瘍
標準食群 (n=8)	1**	1
高脂肪食群 (n=10)	9	3
黒酢濃縮液摂取群 (n=5)	1*	1

～4割、女性で1～2割の成人が罹患する有病率の高い肝疾患である。NAFLD患者の1～2割は、脂肪変性に壊死炎症性変化を伴い、肝硬変や肝細胞がんの原因となる非アルコール性脂肪肝炎(NASH)に進行する。NASHの発症メカニズムには、脂肪肝の増悪に加え、内臓脂肪細胞が分泌する炎症性サイトカインや酸化ストレス、鉄沈着などがあり、これらが炎症や線維化を生じると考えられており、NAFLD、NASHに対する治療法、診断法の開発が進められている。黒酢はこれまでに脂質代謝<sup>6)</sup>や高血糖<sup>6,7)</sup>、高血圧<sup>8)</sup>などを改善する効果が報告されているが、高脂肪食摂取により引き起こされる脂肪肝の予防効果については報告されていなかった。

10週齢のC57BL/6Jマウスに自由摂食させ、110週間飼育した。飼料には標準食、高脂肪食、0.6%黒酢濃縮液を含む高脂肪食をそれぞれ用いた。飼育期間終了後、肝臓を採取し目視にて脂肪肝の発生状況を確認したところ、高脂肪食摂取により脂肪肝が発生したのに対し、黒酢濃縮液を含む高脂肪食を摂取した群では脂肪肝の発生率が有意に抑制された(第1表)。また、肝臓における代謝関連遺伝子の発現レベルに対する黒酢濃縮液の影響を検討するためにマイクロアレイ分析を行った結果、黒酢濃縮液摂取群では肝臓でのサーチユイン1(SIRT1)、ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター $\gamma$ 共役因子-1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )、ホスファチジン酸リン酸ホスファターゼLPIN1(LPIN1)、インスリン様成長因子結合タンパク質1(IGFBP1)の

発現レベルが有意に増加することが示唆された。ここで、SIRT1は、脂質代謝、寿命、グルコース新生、発がんの主要な調節因子の一つとして同定されており、PGC-1 $\alpha$ は、SIRT1依存性脱アセチル化の標的として知られている。LPIN1は脂質代謝に重要な役割を果たし、PGC-1 $\alpha$ およびペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )複合体の核転写因子アクチベーターとして機能する。IGFBP1は、インスリン様成長因子(IGF-1)と結合し、そのターンオーバー、輸送、および組織の利用可能性を調節する血清タンパク質であり、遊離IGF-1濃度の主要な決定因子である。まとめると、SIRT1はエネルギー代謝と老化に重要な役割を果たしており、PGC-1 $\alpha$ 、LPIN1、IGFBP1の遺伝子発現を調節しており、PGC-1 $\alpha$ 、IGFBP1、LPIN1をアップレギュレーションすることで、代謝性疾患や加齢性疾患の改善が期待されている。そこで、さらなる実験として、7週齢のC57BL/6Jマウスに黒酢濃縮液(ここでは水で10倍希釈したものを使用)、中和した黒酢、中和した4%酢酸溶液をそれぞれ7.5ml/kg体重となるように10日間1日1回、強制経口投与し、肝臓でのSIRT1、PGC-1 $\alpha$ 、LPIN1、IGFBP1のmRNA発現レベルをリアルタイムPCRにより測定した結果、黒酢濃縮液摂取群、黒酢摂取群ではSIRT1、PGC-1 $\alpha$ 、LPIN1、IGFBP1のmRNA発現レベルが有意に増加した(第2表)。加えて、これらのタンパク質発現レベルの上昇も確認できた(第3表)。一方で4%酢酸溶液ではこれらの発現レベルに

第2表 肝臓における脂質代謝に関連するmRNA発現量に対する黒酢濃縮液、黒酢、酢酸の影響。

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001 vs 水投与群。文献<sup>3)</sup>より改変して引用。

	水	黒酢濃縮液	黒酢	酢酸
SIRT1	1.00±0.08	2.91±0.60**	2.18±0.38**	1.43±0.26
PGC-1 $\alpha$	1.00±0.13	1.98±0.34*	2.96±0.66***	1.32±0.16
LPIN1	1.00±0.20	7.01±0.96***	8.02±0.76***	1.54±0.37
IGFBP1	1.00±0.10	1.94±0.21*	2.76±0.39**	1.47±0.34

第3表 肝臓肝臓における脂質代謝に関連するタンパク質発現量に対する黒酢濃縮液、黒酢、酢酸の影響。

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01 vs 水投与群。文献<sup>3)</sup>より改変して引用。

	水	黒酢濃縮液	黒酢	酢酸
<i>SIRT1</i>	1.00±0.07	1.97±0.18**	1.55±0.17*	1.02±0.15
<i>PGC-1α</i>	1.00±0.31	2.18±0.21*	2.95±0.41*	1.39±0.39
<i>LPIN1</i>	1.00±0.21	2.74±0.36**	2.99±0.87*	1.29±0.23
<i>IGFBP1</i>	1.00±0.12	1.87±0.21*	2.00±0.30*	1.51±0.16

有意な差は見られなかった。以上の結果より、黒酢濃縮液は肝臓での *SIRT1*, *PGC-1α*, *LPIN1*, *IGFBP1* の発現レベルを亢進し、そのことで高脂肪食摂取により引き起こされる脂肪肝の発症を抑制する可能性が示唆された。

#### 4. おわりに

今回は黒酢の機能性について最近の知見を中心に記載したが、この他にも様々な機能性を有することが分かっており、今後さらに新たな機能性が見つかる可能性も期待されている。また、黒酢のこれらの機能性に対して、どのような成分が作用しているかについては、まだまだ解明できていないことが多く、有効成分を同定していくことはこれからの研究課題の一つであると考えて。さらに、黒酢がこのように様々な機能性を有する一つの要因として、屋外に並べた壺の中で長期間発酵・熟成させるといった独特な製法、すなわち発酵や熟成に関与する微生物の影響が非常に大きいと考えており、機能性研究、微生物研究を両輪で進めていくことにより、様々な知見が得られていくことが期待される。

#### 5. 謝辞

本投稿で詳細に記載した研究は、愛媛大学大学院農学研究科生命機能学専攻健康機能栄養科学特別コースの菅原卓也教授、帝京大学薬学部医療薬学講座病態生

理学研究室の大藏直樹准教授、北海道医療大学薬学部薬剤学（製剤学）の柴山良彦教授にそれぞれ実施していただきました。この場を借りて深く御礼申し上げます。  
〈坂元醸造株式会社 研究開発部〉

#### 引用・参考文献

- 1) S. Awane, K. Nishi, M. Ishida, M. Nagano, K. Hashiguchi, A. Fujii, T. Sugahara : *Cytotechnology*, **70** (3), 961-974 (2018)
- 2) N. Ohkura, F. Kihara-Negishi, A. Fujii, H. Kanouchi, K. Oishi, G. Atsumi, M. Nagano : *Food and Nutrition Sciences*, **9**, 235-246 (2019)
- 3) Y. Shibayama, M. Nagano, K. Hashiguchi, A. Fujii, K. Iseki : *Functional Foods in Health and Disease*, **9** (4), 276-296 (2019)
- 4) 長野正信, 石濱恵規, 林薫, 栗田源彦, 工藤一郎 : 日本栄養・食糧学会誌, **54** (3), 171-173 (2001)
- 5) T. Hayashi, K. Hasegawa, Y. Sasaki, Y. Sagawa, T. Oka, A. Fujii, K. Hashiguchi, S. Ueno, M. Nagano : *Food Science and Technology Research*, **13** (4), 385-390 (2007)
- 6) 藤野武彦, 有吉恭子, 牧角和宏, 金谷庄藏, 大倉洋甫 : 健康科学, **10**, 85-89 (1988)
- 7) 長野正信, 藤井暁, 青山美子, 栗田源彦, 藤井信 : 薬理と治療, **34** (2), 199-206 (2006)
- 8) 大南宏治, 松岡栄子, 奥田拓道 : 基礎と臨床, **19** (10), 237-241 (1985)