醤油の新しい機能性 —醤油の低アレルギー性と抗アレルギー活性—

古林 万木夫

(ヒガシマル醤油株式会社・研究所)

New functions of soy sauce —Hypoallergenicity and antiallergic activity of soy sauce—

Makio Kobayashi

Research Laboratory, Higashimaru Shoyu Co., Ltd., 100-3 Tominaga, Tatsuno-cho,
Tatsuno, Hyogo 679-4167, Japan

〒679-4167 兵庫県たつの市龍野町富永 100-3

Soy sauce is a traditional fermented seasoning of East Asian countries and is available throughout the world. In Japanese soy sauce (*shoyu*), soybeans and wheat are the two main raw materials, used in almost the same quantity. Proteins of the raw materials are completely degraded into peptides and amino acids by microbial proteolytic enzymes after fermentation, and no allergens of the raw materials are present in soy sauce. In contrast, polysaccharides originating from the cell wall of soybeans are resistant to enzymatic hydrolyses. These polysaccharides are present in soy sauce even after fermentation and termed *shoyu* polysaccharides (SPS). Soy sauce generally contains about 1% (w/v) SPS and SPS exhibit potent antiallergic activities *in vitro* and *in vivo*. Furthermore, an oral supplementation of SPS is an effective intervention for patients with allergic rhinitis in two double-blind placebo-controlled clinical studies. In conclusion, soy sauce would be a potentially promising seasoning for the treatment of allergic diseases through food because of its hypoallergenicity and antiallergic activity.

1. はじめに

醤油は日本を代表する発酵調味料の一つであり、日本の食文化の発展に大きく寄与してきた。
日本の伝統的な醤油づくりでは、有用微生物の機能を

十分に発揮させながら醸造することを特徴としている(図1)¹⁾。最初に、蒸煮大豆と焙炒割砕小麦の混合物に麹菌を生育させて麹をつくり、種々の酵素を固体培養により生産させる。続いて、麹と食塩水を混合して諸味(もろみ)とし、半年から1年かけて原料の分解と乳酸

図1 醤油の醸造工程¹⁾

菌や酵母による発酵を行わせ、熟成を経て醤油特有の香味と色を醸成させる。最後に熟成諸味を压榨し、得られた生揚（きあげ）醤油を火入れして製品醤油ができあがる¹⁾。

これまで醤油を支える醸造研究として、微生物（酵素）の働きによる醤油原料（糖質、タンパク質、脂質）の分解や代謝について、特に「色、味、香」の観点から重点的に研究が行われている。一方、醤油の機能性研究に関しては、醤油色素（メラノイジン）やペプチド、アミノ酸など、主要な醤油成分について、抗酸化作用、抗腫瘍作用、抗血小板作用、血圧降下作用など、いくつかの研究が報告されているものの、厳密なヒト介入試験においてその生理機能が確認されたものは非常に少ない²⁾。最近、我々の免疫学的研究により、醤油原料の大豆・小麦アレルゲンが醤油醸造中に分解されることや^{1),3)~6)}、醤油中には抗アレルギー活性を有する機能性成分が存在していることが明らかにされた^{7)~11)}。ここでは、「醤油は低アレルゲン化食品であり抗アレルギー食品である」^{12),13)}という醤油の新しい機能性について紹介したい。

2. 醤油醸造における原料アレルゲンの分解

醤油原料の一つである小麦は、卵、牛乳とともに三大アレルゲンの一つであり、食品への表示が義務づけられている。小麦アレルギーは乳幼児に多く発症し、成人になっても重篤なアレルギー症状を引き起こす場合があることから、特に問題視されている食物アレルギーの一つである。実際の医師による臨床現場では、小麦アレルギー患者には小麦を原料に含む通常の醤油を使用しないように指導しているのが現状で、小麦アレルギー患者（の家族）は特殊な醤油（米醤油など）を使用せざるを得ない状況にある¹⁾。

そこで我々は、醤油原料の各タンパク質に特異的な抗体を用いて原料ごとのタンパク質を追跡することで、醤油醸造における大豆と小麦の分解機構を明らかにすることができると考えた。小麦^{1),3)~5)}の場合、重症小麦アレルギー患者の血清（小麦抗体）を用いた測定系により、製麹中に塩不溶性タンパク質が塩可溶性タンパク質となり、その後の諸味中で塩可溶性タンパク質が完全に分解を受けて、生揚醤油や火入れ醤油では小麦アレルゲンが完全に消失していることを初めて明らかにした。一方の大豆^{5),6)}では小麦に比べて諸味中で分解を受けにくいものの、火入れ・ろ過により大豆アレルゲンが完全に消失することが明らかとなった。低アレルゲン化の観点から醤油醸造をみると、微生物（酵素）による分解が最も重要であるが、麹を食塩水で仕込むためタンパク質の一部が不溶化することや、火入れによりタンパク質が熱変性を受けて不溶化し清澄化工程により除去されることなど、物理化学的な要因もまた重要であるといえる。

3. 醤油多糖類（SPS）とは

前述の通り、醤油醸造では麹菌の産生する各種酵素により原料の分解が進行し、例えば、大豆や小麦に含まれるタンパク質は抗原性を示さないアミノ酸やペプチドにまで低分子化されて^{1),3)~6)}、醤油の重要な旨み成分となる。一方、大豆の多糖類は、麹菌酵素による分解を受けて可溶化するものの完全には分解されず、製品醤油中においても約1%程度存在している^{7),14)}。我々は、これを醤油に含まれる多糖類として「醤油多糖類（SPS : *shoyu polysaccharides*）」と総称している⁷⁾。

SPSは、醤油にエタノールを混合することにより生じる沈殿物や醤油を透析処理した後の非透析物として回収することができる⁷⁾。SPSは本醸造醤油に特徴的な成分の一つであるが、その生理機能については全く研究が行われていなかった。そこで我々は、醤油の機能性成分としてSPSに着目し、*in vitro* や *in vivo* の試験系に加えて^{7),10)}、二度にわたるヒト介入試験で様々な機能性評価を行ってきた^{8),9)}。その中の一つであるSPSの抗アレルギー作用や免疫調節機能について以下に解説する。

4. SPSの抗アレルギー活性

ヒアルロニダーゼ（Hyaluronidase, EC 3.2.1.35）は、動物や細菌に存在し、動物の結合組織にあるヒアルロン酸を加水分解する酵素である。この酵素は、それ自体起炎剤としての作用を有し、抗炎症剤や抗アレルギー剤により酵素活性が阻害されることが知られている。ヒアルロニダーゼはアレルギー反応の過程において何らかの関与をしているものと考えられ、ヒアルロニダーゼ阻害活性の測定がアレルギー抑制の一次スクリーニングとして有用であるとされている^{15)~18)}。そこで我々は⁷⁾、生揚醤油の非透析物を用いてヒアルロニダーゼ阻害試験を行ったところ、SPSは抗アレルギー薬であるクロモグリク酸ナトリウムに相当する強力なヒアルロニダーゼ阻害活性を有することがわかった。濃口、淡口、溜、白のいずれの本醸造醤油でも、SPSには強いヒアルロニダーゼ阻害活性が認められたが、小麦を主原料とする白醤油ではSPS量が顕著に低かった。また、醤油の原料処理物（蒸煮大豆と焙炒割砕小麦）から調製したエタノール沈殿物にはヒアルロニダーゼ阻害活性がなく、麹抽出物から得られたエタノール沈殿物にはヒアルロニダーゼ阻害活性が認められた⁷⁾。以上のことから、醤油の機能性成分であるSPSの生成には、大豆と麹菌の両方が必須であるといえる。

続いて、SPSの抗アレルギー活性としてラットの動物細胞でのヒスタミン遊離抑制効果を調べた⁷⁾。ラット好塩基球白血球細胞（RBL-2H3）は、I型アレルギー反応に関与する正常好塩基球や肥満細胞と同様な機能を持った培養株で、ヒアルロニダーゼ阻害活性に続く二次スクリーニングとして広範に用いられている¹⁹⁾。SPS

のヒスタミン遊離抑制効果は濃度依存的であり、1 mg/ml の SPS は抗アレルギー薬であるフマル酸ケトチフェン 0.1 mg/ml に相当する活性を有していた。一方、ケトチフェンは 1 mg/ml で細胞毒性がみられたが、SPS は 10 mg/ml でも細胞増殖に全く影響を与えなかったことから、SPS はケトチフェンの少なくとも 10 倍は細胞毒性が低いといえる。

以下のように、*in vitro* での抗アレルギー活性として、ヒアルロニダーゼ阻害活性とヒスタミン遊離抑制効果の間には高い相関があることが報告されているものの、さらに *in vivo* において抗アレルギー活性を確認した研究は非常に少ない。そこで我々は⁷⁾、マウス受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応抑制作用による耳介浮腫抑制効果を調べた。まず、SPS を経口投与したマウスの耳介に抗体を皮内注射して耳介を受身に感作する。その翌日に抗原を尾静脈注射すると、30 分後には耳介で抗原と抗体が反応して、耳介浮腫が引き起こされる。マウスに 0.3 mg の SPS を 3 日間経口投与することにより有意に PCA 反応が抑制され、生体での SPS の抗アレルギー効果が確認できた。マウスへの投与量から SPS の有効投与量を換算すると、約 10 mg/kg 体重となり、これは醤油として約 1 ml/kg 体重に相当した⁷⁾。最近、いくつかの植物抽出物で PCA 反応抑制効果が検討され、例えば、柿葉抽出物²⁰⁾やソバ抽出物²¹⁾では、ともに有効濃度として 100 mg/kg 体重であることが報告されている。PCA 反応抑制効果が確認された SPS の投与量は、少なくともこれらの 10 分の 1 量であり、SPS は抗アレルギー物質として非常に有効かつ有望な食品成分であるといえる。

5. SPS の Th1/Th2 バランス改善効果

即時型アレルギー (I 型) の免疫応答では、まず、花粉症における花粉や通年性アレルギーにおけるハウスダストのような抗原が体内に侵入すると、マクロファージや樹状細胞はこれを貪食し、T 細胞に抗原提示を行い、抗原特異的な Th2 細胞が分化形成される。Th2 細胞は IL-4 と呼ばれるサイトカインを産生し、これによって B 細胞から抗原特異的な IgE 抗体が産生される。その後、IgE 抗体は肥満細胞表面のレセプターに接着し、続いて、肥満細胞上の IgE 抗体に抗原が接着すると、肥満細胞内から炎症性のヒスタミン、ロイコトリエン等のメディエーターが放出される。これらのメディエーターは炎症反応を引き起こし、アレルギーが発症する。

1986 年に、マウスの T 細胞がその産生するサイトカインの違いによって 2 つのサブセット、Th1 と Th2 に分けられることが報告され、Th1 細胞群は主に IFN- γ 、TNF- β など細胞性免疫に関わるものを、また Th2 細胞群は主に IL-4、IL-5 など液性免疫に関与するサイトカインを産生すると考えられている^{22), 23)}。また、Th1 細胞は IFN- γ を産生するが、この IFN- γ は Th2 細胞

の IL-4 の働きを負に制御する。一方、Th2 細胞の IL-4 や IL-10 は Th1 細胞の産生する IFN- γ の働きを負に制御する。こうした相互作用により生体内の Th1 と Th2 のバランスは保たれている。さらに、IL-2 は Th1 細胞の自己増殖因子として、IL-4 は Th2 細胞の自己増殖因子として働くことも見いだされている。アレルギー疾患ではサイトカインバランスが Th2 に傾き、IL-4 や IL-13 といった Th2 型サイトカインが増加し IgE の産生量が増えていることが報告されている²³⁾。それゆえ、アレルギーになりやすくする、あるいは、アレルギーを軽度を抑えるためには、Th1 型免疫反応を活性化して Th1/Th2 サイトカインバランスを正常に戻すことが重要と考えられ、このような体質改善機能を有する食品成分や微生物の探索研究が多くの研究機関で精力的に進められている^{24), 25)}。

そこで我々は、SPS が抗原提示や異物に対する貪食作用を示すマクロファージの活性、および Th1/Th2 サイトカインバランスに及ぼす影響を調べた¹⁰⁾。まず、マクロファージの活性化についてはマウス腹腔内マクロファージによるグルコース消費能を指標として評価した。マクロファージが活性化されるとグルコース代謝の亢進が起こるが、これは、貪食のためのエネルギーの獲得または、ペントースリン酸回路において活性酵素生成に必要な NADPH を産生するためであることが明らかになっている^{26), 27)}。そこで、*in vitro* において腹腔マクロファージのグルコース消費活性を調べた結果、SPS 濃度に依存してグルコース消費活性が促進されることが確認された。また、マウスに一日あたり 3.0 mg の SPS を 14 日間経口投与することにより、腹腔内マクロファージのグルコース消費活性が有意に上昇することがわかった。

さらに我々は、マウスの脾細胞を用いて、*in vitro* で SPS が Th1/Th2 サイトカインバランスに与える影響について調べた¹⁰⁾。ここでは、Th1 サイトカインの指標として IFN- γ を、Th2 サイトカインの指標として IL-4 を測定した。その結果、SPS は IFN- γ の産生を促進し、IL-4 サイトカインの産生を強力に抑えることがわかった。Th1/Th2 サイトカイン比を調べたところ、SPS はその比を有意に上昇させていた。さらに、マウスに一日あたり 3.0 mg の SPS を 14 日間経口投与することにより脾細胞による IL-4 産生が有意に抑えられ、一日あたり 1.5 mg、3.0 mg の SPS を 14 日間経口投与することにより IFN- γ 産生が有意に促進されていた。さらに、Th1/Th2 バランスについては、SPS を一日あたり 3.0 mg 摂取した群で有意に Th1 側にシフトしていた。

マクロファージの活性化は Th1 細胞によって産生されるサイトカインによって引き起こされ、一方、Th2 細胞により産生される IL-4 のようなサイトカインによって抑制される²⁸⁾。このように Th1 と Th2 のサイトカインバランスはマクロファージの活性と相互作用していることから、SPS は直接または間接的にマクロファ-

ジを活性化することが示唆された。以上の結果から、SPSはTh1/Th2バランスの改善やマクロファージの活性化により、I型アレルギーの発症に関わるIgE抗体量を減少させてアレルギー体質を改善する効果が期待できる。

6. SPSのヒト介入試験

国民の約3人に1人が何らかのアレルギー症状を発症しているといわれている。潜在的にアレルギー体質をもち、これから発症する可能性のある人も多数存在するといわれており、アレルギーは国民病として社会問題に発展している。アレルギーは発症機構により、即時型アレルギー（I型）から遅延型アレルギー（IV型）まで分類されているが、花粉症に代表されるI型アレルギーの症例数が急増している。I型アレルギーは、遺伝的要因に加え、環境因子、生活習慣の変化、あるいは精神的ストレスが発症の引き金になるといわれており、典型的な現代病の一つに分類されている。一般にアレルギーの治療は長期にわたることが多いことから、副作用の心配がなく日常摂取する安全な食品成分の中に、アレルギー症状を低減する素材を見出そうとする研究が多く行われている。

これまでの研究で、醤油に含まれるSPSの抗アレルギー作用⁷⁾やTh1/Th2バランス改善効果（体質改善効果）¹⁰⁾について*in vitro*や*in vivo*の試験系でその有効性を確認することができた。そこで実際に、通年性アレルギー⁸⁾、およびスギ花粉症⁹⁾の患者を対象にしたヒト介入試験で、SPSの抗アレルギー効果を評価することにした。二重盲検法によるヒト介入試験では、SPS群とプラセボ（偽薬）群について、アレルギー症状の改善効果をスコア化により客観的に評価した。

6.1 通年性アレルギーに対するSPSの抗アレルギー効果

通年性アレルギー患者（イヌ皮膚、ネコ皮膚、ヤケヒョウダニ、ハウスダストなど）を対象にして、二重盲検法によるヒト介入試験（n=21）を4週間実施した⁸⁾。SPS群（n=11）、プラセボ群（n=10）とし、SPSの摂取量は、一日あたり600mgに設定した。「くしゃみ、鼻水、鼻づまり、喉の痛み、目のかゆみ、頭痛、皮膚のかゆみ、日常生活の支障」の8項目についてアレルギー所見の合計点数を求め、アレルギーの全般重症度とした（図2）。プラセボ群では0週から2週までの改善効果のみ認められたが、SPS群では2週、4週と順調にアレルギー症状の改善効果が観察された。摂取4週間後には、SPS群とプラセボ群では全般重症度に有意差があり、プラセボ群と比較して、SPS群では有意なアレルギー症状の改善効果があったと結論できた⁸⁾。

図2 通年性アレルギーに対するSPSのアレルギー症状改善効果⁸⁾

アレルギー所見のスコア合計値を全般重症度と定義した。シンボル（○：SPS群，●：プラセボ群）。Mann-Whitney U-testによる有意差検定を行い、プラセボ群に対し有意差があることを示す（* $p<0.05$ ）。

図3 スギ花粉症に対するSPSのアレルギー症状改善効果⁹⁾

アレルギー所見のスコア合計値を全般重症度と定義した。シンボル（○：SPS群，●：プラセボ群）。Mann-Whitney U-testによる有意差検定を行い、プラセボ群に対し有意差があることを示す（* $p<0.05$ ）。

6.2 スギ花粉症に対するSPSの抗アレルギー効果

スギ花粉症患者を対象にして、二重盲検法によるヒト介入試験（n=51）を、8週間実施した⁹⁾。SPS群（n=25）、プラセボ群（n=26）とし、SPSの摂取量は、通年性アレルギーの場合と同様に一日あたり600mgに設定した。「くしゃみ、鼻水、鼻づまり、目のかゆみ、涙、日常生活の支障」の6項目についてアレルギー所見の合計点数を求め、アレルギーの全般重症度とした（図3）。プラセボ群と比較して、SPSを継続摂取することで4週間後（スギ花粉の飛散開始から1週間後）には、アレルギー症状の改善効果に有意差がみられ、その効果は試験終了（8週）まで持続した⁹⁾。

以上、二度にわたるヒト介入試験において、一日あたり600mgのSPSを継続摂取することで、「くしゃみ、

鼻水、鼻づまり」などのアレルギー症状を有意に低減することが確認できた。通年性アレルギーではアレルギー発症後におけるSPSの対処的効果⁸⁾として、スギ花粉症ではスギ花粉(抗原)の飛散前、すなわち、アレルギー発症前におけるSPSの予防的効果⁹⁾として、いずれの場合にもSPS摂取によるアレルギー症状の抑制効果がみられた。さらに、SPSは眠くなるなどの副作用もなく、血液検査、尿検査、および医師の診察からも身体の異常は全く観察されなかったことから、醤油に含まれる抗アレルギー成分であるSPSの安全性は非常に高いといえる。

7. おわりに

日本での醤油の消費量は年々低下しており、その減少傾向に歯止めをかけるためにも、醤油の基本的な価値、すなわち、「おいしさ」を演出する「色、味、香」に加えて、新たな切り口で醤油の機能性(付加価値)を明らかにし、成熟した醤油市場を活性化することが重要であろう²⁾。我々の研究により^{7)~10)}、これまでは単に醤油中に存在するだけの多糖類として認識されていたSPSが、十分実用的かつ魅力的な醤油由来の機能性成分であることが次第に明らかになってきた。

特に抗アレルギー活性を特徴とした免疫関連の食品分野では、免疫賦活活性を有する乳酸菌によるアレルギー抑制や、植物抽出成分の抗アレルギー作用に関する研究が多く行われている。しかしながら、これらの多くでは有効性に関する科学的裏付け(エビデンス)に乏しいことや日本での食経験の観点からも懐疑的な機能性成分が多いことも事実である。一方、醤油は日本古来の伝統ある発酵食品であり、その安全性は格段に高く、醤油由来のSPSを食品素材として有効利用することは消費者の理解が得やすい。さらに、SPSの抗アレルギー作用は、二度にわたるヒト試験によりその有効性が確認されており^{8),9)}、エビデンスのレベルも高いといえる。日本の発酵技術により生まれたSPSは日本独自の機能性素材であり、醤油を原料として安価で安全な食品機能性素材を提供できる可能性がある。最近、ヒガシマル醤油(株)では、SPSを抗アレルギー活性の特徴成分として「SPSサプリ(商品名:四季爽快)」を商品化している¹¹⁾。実際に、「四季爽快」の購入者の一部(n=128)を対象にして、2005年春のスギ花粉症に対するアレルギー症状の改善効果についてアンケート調査を実施したところ、「効果があった、ややあった」と回答された方の合計が約70%を占め、摂取前と摂取後を比較すると「四季爽快」のアレルギー症状改善効果は統計的に見ても有意差があった¹¹⁾。

醤油は日本古来の伝統ある発酵調味料であり、その安全性は格段に高い。それに加えて、醤油にはアレルギー低減に有効な機能性成分が十分量存在している。醤油の新しい機能性の発見が健康増進の一助となり、醤油を基本とした日本食の復権や健全な食生活の提案につながれ

ば幸いである。

なお、本研究の一部は農林水産省の研究補助を受けて、平成14年度新事業創出等食品産業技術開発事業課題、および平成17年度民間結集型アグリビジネス創出技術開発事業課題として実施したものである。

文 献

- 1) 古林万木夫, 谷内昇一郎, 田辺創一: 醤油醸造における小麦アレルギーの分解機構, 醸協, **100**, 96-101 (2005)
- 2) しょうゆ情報センター: しょうゆを科学する (2004)
- 3) Kobayashi, M., Hashimoto, Y., Taniuchi, S., and Tanabe, S.: Degradation of wheat allergen in Japanese soy sauce. *Int. J. Mol. Med.*, **13**, 821-827 (2004)
- 4) 橋本裕一郎, 古林万木夫, 谷内昇一郎, 田辺創一: 醤油醸造における小麦アレルギーの分解, 醤研, **30**, 213-218 (2004)
- 5) 橋本裕一郎, 古林万木夫, 宮澤いづみ, 高畑能久, 田辺創一, 谷内昇一郎: 特異的抗体を用いた醤油原料(大豆, 小麦)の分解機構の検討, 醤研, **31**, 217-222 (2005)
- 6) 橋本裕一郎, 吉田多恵子, 古林万木夫, 宮澤いづみ, 高畑能久, 森松文毅, 田辺創一, 谷内昇一郎: 醤油醸造における小麦アレルギーおよび大豆アレルギーの分解・除去機構の解明, 醤研, **31**, 347-351 (2005)
- 7) Kobayashi, M., Matsushita, H., Yoshida, K., Tsukiyama, R., Sugimura, T., and Yamamoto, K.: *In vitro* and *in vivo* anti-allergic activity of soy sauce. *Int. J. Mol. Med.*, **14**, 879-884 (2004)
- 8) Kobayashi, M., Matsushita, H., Shioya, I., Nagai, M., Tsukiyama, R., Saito, M., Sugita, T., Sugimura, T., and Yamamoto, K.: Quality of life improvement with soy sauce ingredients, *Shoyu* polysaccharides, in perennial allergic rhinitis: A double-blind placebo-controlled clinical study. *Int. J. Mol. Med.*, **14**, 885-889 (2004)
- 9) Kobayashi, M., Matsushita, H., Tsukiyama, R., Saito, M., and Sugita, T.: *Shoyu* polysaccharides from soy sauce improve quality of life for patients with seasonal allergic rhinitis: A double-blind placebo-controlled clinical study. *Int. J. Mol. Med.*, **15**, 463-467 (2005)
- 10) Matsushita, H., Kobayashi, M., Tsukiyama, R., and Yamamoto, K.: *In vitro* and *in vivo* immunomodulating activities of *Shoyu* polysaccharides from soy sauce. *Int. J. Mol. Med.*, **17**, 905-909 (2006)
- 11) 古林万木夫: しょうゆ多糖類(SPS)の抗アレルギー活性と花粉症改善効果, 食品工業, **48** (23), 50-54 (2005)
- 12) 古林万木夫: 免疫学的研究からみた醤油の新しい機能性, 醤油は低アレルギー化食品であり抗アレルギー食品である。化学と生物, **43**, 561-563 (2005)
- 13) Kobayashi, M.: Immunological functions of soy sauce: hypoallergenicity and antiallergic activity of soy sauce. *J. Biosci. Bioeng.*, **100**, 144-151 (2005)
- 14) 菊地忠昭: 醤油諸味の難圧搾性と大豆多糖類, 醤研, **5**, 71-77 (1979)
- 15) Maeda, Y., Yamamoto, M., Masui, T., Sugiyama, K., Yokota M., Okada, N., Sugiyama, K., Katayama, H., and Nakagomi, K.: Hyaluronidase inhibitor in the fruit of *Citrus reticulata* Blanco. *Eisei Kagaku*, **37**, 205-210 (1991)
- 16) Sawabe, Y., Nakagomi, K., Iwagami, S., Suzuki, S., and

- Nakazawa, H. : Inhibitory effects of pectic substances on activated hyaluronidase and histamine release from mast cells. *Biochim. Biophys. Acta*, **1137**, 274-278 (1992)
- 17) Kakegawa, H., Matsumoto, H., and Satoh, T. : Inhibitory effects of some natural products on the activation of hyaluronidase and their anti-allergic actions. *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1439-1442 (1992)
- 18) Asada, M., Sugie, M., Inoue, M., Nakagomi, K., Hongo, S., Murata, K., Irie, S., Takeuchi, T., Tomizuka N., and Oka S. : Inhibitory effect of alginic acids on hyaluronidase and on histamine release from mast cells. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **61**, 1030-1032 (1997)
- 19) Ito, H., Miyazaki, T., Ono, M., and Sakurai, H. : Antiallergic activities of rabadosiin and its related compounds : chemical and biochemical evaluations. *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 1051-1056 (1998)
- 20) Kotani, M., Matsumoto, M., Fujita, A., Higa, S., Wang, W., Suemura, M., Kishimoto, T., and Tanaka, T. : Persimmon leaf extract and astragaloside inhibit development of dermatitis and IgE elevation in NC/Nga mice. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **106**, 159-166 (2000)
- 21) Kim, C.D., Lee, W.-K., No, K.-O., Park, S.-K., Lee, M.-H., Lim, S.R., and Roh, S.-S. : Anti-allergic action of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) grain extract. *Int. Immunopharmacol.*, **3**, 129-136 (2003)
- 22) Mosmann, T.R. and Coffman, R.L. : Th1 and Th2 cells : Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann. Rev. Immunol.*, **7**, 145-173 (1989)
- 23) Abbas, A.K., Murphy, K.M., and Sher, A. : Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*, **383**, 787-793 (1996)
- 24) Shida, K., Makino, K., Morishita, A., Takamizawa, K., Hachimura, S., Ametani, A., Sato, T., Kumagai, Y., Habu, S., and Kaminogawa, S. : *Lactobacillus casei* inhibits antigen-induced IgE secretion through regulation of cytokine production in murine splenocyte cultures. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **115**, 278-287 (1998)
- 25) Fujiwara, D., Inoue, S., Wakabayashi, H., and Fujii, T. : The anti-allergic effects of lactic acid bacteria are strain dependent and mediated by effects on both Th1/Th2 cytokine expression and balance. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **135**, 205-215 (2004)
- 26) Kiho, T., Matsushita, M., Usui, S., and Ukai, S. : Biological activities of (1-3)- β -D-Glucans with reducing glucose side chains. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **62**, 570-572 (1998)
- 27) Sugiura, H., Sugiura, H., Ueya, E., Ueya, S. and Mirbod, S. M. : Enhanced macrophage functions and cytokine production of lymphocytes after ingestion of bon narine in female BALB/c mice. *Life Sci.*, **68**, 505-515 (2000)
- 28) Belardelli, F. : Role of interferons and other cytokines in the regulation of the immune response. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.*, **103**, 161-179 (1995)