アレルギー性炎症反応を調節する食品成分

八巻幸二[§](独)農業技術研究機構 東北農業研究センター
作物機能開発部 加工利用研究室

Functional food components about Allergic Inflammatory Reaction

Kohji Yamaki[§]National Agricultural Research Center for Tohoku Region,
National Agricultural Research Organization

1. はじめに

近年アレルギー性疾患は、増加傾向にあり、大きな社会問題となっている。アトピー性皮膚炎や気管支喘息、花粉症など全てを含めると国民の約3割が何らかのアレルギーを持っているとも言われている。このようなアレルギーの症状と原因物質に関して、ヒトの成長に伴う、年齢とアレルギーの関係はアレルギーマーチ知られている。すなわち幼児の食品アレルギーから始まって次々に他のアレルギーが引き起こされる現象である。このようなアレルギーの個々の症状は全て局所の炎症反応であり、抗原抗体反応を原因とする慢性炎症反応ととらえることができる。アレルギー性炎症の予防、軽減、治療法などの開発が早急に望まれているにもかかわらず、高額な医療費の増大から、医薬品等の高額な治療法に頼ることなく、普段の食事による予防、軽減、治療方法が以前から求められている。

食品成分の幾つかは炎症反応を抑制することが報告されていることから、本稿ではアレルギー反応を生体防御における炎症反応の一部として捉え、食品を中心に抑制する物質に説明を加え、その可能性を解説したい。

2. アレルギー性炎症反応の過程

アレルギー疾患等の免疫性疾患は、抗原（自己抗原、外来抗原）を原因とする慢性炎症性疾患と捉えることが可能である。その過程によって、様々な物質や反応が起こる生体防御反応の一種である。

初めに抗原として、食物のタンパク成分、ダニ、ほこり、花粉などの外来性成分が生体に侵入することによって、異物と認識すると、これに対して特異的抗体が産生、その記

憶が生体に残る。その免疫的記憶が維持され、次にこの同じ抗原に暴露された時、特異抗体は大量に産生され、その抗原を除去するように働く。

抗体はその構造的特徴で分類され、A、G、E、D、M等のタイプがあり、アレルギーに関与する抗体で最も重要であると考えられているものがEタイプの免疫グロブリン(Immunoglobulin E, IgE)である。このIgEは、主に皮膚や粘膜に存在する顆粒を持った細胞である肥満細胞、好塩基球の細胞膜に存在する受容体と結合することができる。この状態で、抗原(アレルギー)が体内に侵入すると、この抗原と抗体が結合し、さらに抗体のブリッジング(橋かけ状態)が起こることによって、細胞が活性化され、保有している顆粒を放出し、ヒスタミン、セロトニンなど血管に対し透過性亢進、血管拡張を起こす物質が作用し、浮腫(腫れ)が起こる(図1)。図1に簡単な模式図を示す。

図1右は、ラットを用いて、ヒスタミンによる皮膚の血管透過性の亢進を色素で見やすく示した実験の結果である。ヒスタミンは100ナノグラム足らずでも皮膚に明らかな反応を示すことがわかる。このように、ヒスタミンの様な化学伝達物質による反応が皮膚に起これば皮膚炎、鼻粘膜に起これば鼻炎、気管に起これば気管支喘息という症状となる。これが繰り返されることで、アレルギー症状となる。次の炎症反応では、ヒスタミン等の血管反応が起こった後、プロスタグランジン等が関与し、さらに強い反応が起こり、好中球、マクロファージの浸潤、リンパ球の浸潤後、修復の経過をたどる(図2)。この繰り返しが慢性的炎症となり、アレルギー疾患、重篤な疾患としては慢性関節リウマチ、強皮症、全身性エリトマトーデス等の膠原病が起こる。

このような複雑な過程に、食品の立場から予防、軽減できる幾つかのアプローチが考えられている。既に報告がな

〒960-2156 福島市荒井字原宿南50

§ 連絡先 (Corresponding author), kyamaki@affrc.go.jp

図 1 感作成立後からアレルギー炎症発症まで

図 2 炎症反応の経過モデル図とラットヒスタミン皮膚反応

されているものから、可能性のあるものを、例をあげながら以下、説明を加えたい。

3. アレルギーの原因であるアレルゲンの除去

食物アレルギーの場合、食物中のアレルゲンは、ほとんどが既に同定されているため、その原因となるアレルゲンを除去した作物を開発あるいは除去した加工食品を開発すれば、アレルギーを軽減できる。アレルゲン低減化農作物

の開発は既に行われており、米、小麦、大豆等で行われている。

4. アレルゲンの防御とアレルゲン吸収の抑制

アレルギーの予防には、アレルゲンを不用意に体内に侵入させないことも予防の一つである。

アレルゲンが体内に吸収される場合、しばしば腸管での炎症や障害によって、腸管の間隙より、アレルゲン分子が

直接侵入することも考えられる。皮膚などは外的から身を守る強力なバリアとなっているが、けが等で物理的障害を受けた場合、非常に容易に抗原の感作を受けることになる。抗原となるアレルゲンの体内への吸収を抑制することによって、抗原感作を予防しアレルギーを防止する方法の開発も試みられている。実際に Caco-2 培養細胞（腸管上皮樹立細胞）の系で、卵白アルブミンの体内吸収を抑制する物質なども見出されている¹⁾。

5. アレルギーとなる体質の改善

アレルギーを起こしやすい体質として、現在最も重要と考えられている指標には、ヘルパー T (Th) 細胞の 1 型と 2 型のバランスがある。ヘルパー T 細胞をサイトカインの産生によって型に分類し細胞性免疫の強いものを 1 型、体液性免疫の強いものを 2 型とし、1 型ではインターフェロン γ 、インターロイキン (IL) -2, IL-12 等が産生し、2 型では IL-4, 5, 10 等が産生されることが確認されている。この指標を変化させる食品が幾つか報告されている。

食餌性の核酸は、免疫応答に影響を及ぼすことが示唆されている。核酸投与によって、Th2 型の免疫グロブリン IgE, IgG1 の血液中レベルが低下することが報告され、これはアレルギー体質の改善への方向に向かわせていることを示唆している²⁾。またローヤルゼリーの経口投与で、抗原感作マウスにおいて、血中 IgE レベルとヒスタミン遊離が抑制されアレルギー炎症を抑制した報告がある³⁾。この報告ではサイトカインレベルでも Th2 から Th1 への体質改善が確認されている。

6. 免疫反応の調節

アレルギー等の免疫関連疾患で予防や治療として行われている方法は、抗体産生抑制、減感作法、経口免疫寛容などが考えられる。抗体産生抑制としては、薬物治療でのステロイド剤の投与が想定される。ステロイドは抗炎症薬として最も強力に汎用されているが、強力な免疫抑制効果を持つ。そのため抗体の産生能も抑制され、副作用としての日和見感染が問題になる場合もある。

大豆等に含まれるイソフラボンが脾臓細胞の培養系で IgE 産生を抑制する報告もあり⁴⁾、また、減感作法としては、医療分野では抗原あるいは食物抗原を含んだ食品を注射や食事で摂取し、抗原に対して寛容になるように治療を行う方法も試みられている。加工食品においては、一部、健康食品として効果効能をうたっているものはあるが、アレルギー治療には危険を伴うことも少なくないことから、医師の管理下で行われることが望ましい。

また経口免疫寛容も減感作法のひとつであるが、抗原を注射ではなく経口投与し、腸管吸収によって寛容を誘導する方法である。食品で起こる寛容としては、牛乳のアレルゲンでもある β -ラクトグロブリンの報告がある⁵⁾。またこ

の寛容に対し、インゲンや落花生、大豆などの豆類のレクチンを含む抽出物の投与でこの寛容が低下するとの報告もある⁶⁾。また食品ではないが、低タンパク食がマウスに経口寛容を起こすことも報告されている⁷⁾。小麦麦芽のレクチンが卵白アルブミンの経口感作に腸管で影響しているとの報告もある⁸⁾。

7. 生体の炎症反応の抑制

7.1 化学伝達物質の反応の抑制

先に述べたようにアレルギー反応は抗原抗体結合物を起炎物質とする慢性炎症と捉えることが可能であることより、幾つかの炎症のプロセスの抑制を標的にした物質の探索が行われている。炎症反応の始まりにはその典型的な特徴として、血管透過性の亢進が起こり、それに伴った血漿成分の漏出により、局所に浮腫が起こる（図 1）。その標的となる化学伝達物質について具体的に記述する。

ヒスタミンの遊離抑制活性をもつ食品成分としては、フラボノイド関連化合物では茶やブロッコリー等に含まれるケンフェロール⁹⁾、タマネギの皮に多いケルセチン⁹⁾¹⁰⁾、ブドウや豆に含まれるミリセチン¹¹⁾、シソに含まれるルテオリン¹²⁾、リンゴの皮に含まれるフロレチン¹³⁾、などが報告されている。これらのヒスタミン遊離抑制実験では、小動物の腹腔肥満細胞やラット好塩基性白血球細胞 (RBL-2 H3) などが良く用いられている。

ヒスタミン等が遊離した後、血管に作用しその透過性が亢進する。その結果血漿成分が漏れだして、組織に溜まり、それが浮腫となる。その血管の透過性を抑制することは最も明らかな炎症抑制となり得る。浮腫の測定では一般的に用いられている方法として、ラットなどの小動物を用いた足浮腫あるいは耳に起炎剤を投与（塗布）して誘発する耳浮腫である。この方法で様々な抑制活性物質が報告されている。ルテオリンがアラキドン酸誘発やフォルボール誘発の耳浮腫を抑制することが報告されている¹⁴⁾。またアピゲニンがカラゲニン誘導の足浮腫を抑制することが報告されている¹⁵⁾。食品ではないが生薬のオウゴンに含まれるバイカレインもカラゲニンの足浮腫を抑制することが報告されている¹⁶⁾。

浮腫を計測する方法には、実際に足容積や耳の重量や厚みの様に具体的に測る方法があるが、皮膚等誘導された弱い浮腫反応を高感度に測定する方法は、予め色素を動物に投与しておき、浮腫の起こった場所にどれだけ色素が存在したかで、表現することができる。この方法は皮膚反応で良く用いられる。通常エバンスブルーやブリリアントブルーの様なタンパクに結合する色素を用い、これを静脈内に投与することで、血清アルブミンに結合させ、血管透過性が高まると、このアルブミンが漏出し、その部分に色素で色が現れる。この場合肉眼で観察でき、わかりやすい方法であるが、定量化するには組織から色素を抽出する必要

があり、加水分解、濾過等煩雑な操作が必要となる。また色素であることより吸光度の定量では感度にも限界がある。

そこで著者らはこの改良として、新たに簡便かつ、高感度な皮膚反応の測定法として、蛍光色素とプレートリーダーを組み合わせた有効な方法を開発した¹⁷⁾。この方法は高感度に一度に他検体を処理できる有効な方法である(図3)。この方法を用いて、ヒスタミンの反応性を検討した結果を図4に示す。マウスはラットに比較し最大反応に達する濃度はマウスが1 μ gでラットが10 μ gであり、約10倍

異なっていることが確認された。反応性はマウスが約40 μ l血清当量でラットは120 μ l血清当量となり、反応性は3倍異なる。そのため、少ない漏出を調べるため、マウスではラットより高感度な測定法が必要とされる。今後この高感度で多検体処理できる方法で、食品成分の様な微弱な効果を検出していくことが可能となると思われる。

化学伝達物質として、炎症反応に関与しているものとして、プロスタグランジン(PG)は重要である。PGは細胞膜のリン脂質に存在していたアラキドン酸から産生され、非常に低い濃度例えばナノg程度の微量で局所に存在し、

図 3 新規皮膚反応測定法概略と検量線(文献 17 より引用)

図 4 新規高感度測定法で調べたマウスとラットのヒスタミン反応性(文献 17 より引用)

作用するオータコイドといわれる物質群に含まれる。それは炎症反応の制御以外に、平滑筋の収縮や免疫調節、血管の恒常性維持、睡眠覚醒など精神作用など様々な反応を制御している重要な物質群である。炎症反応において、血管透過性を亢進し浮腫を誘導するのに関与する。しかし PG 自身は血管透過性亢進を誘導することではなく、他の透過性を亢進するメディエーターの作用を強める作用が中心である。この増強作用は相乗的に大きくなることより、炎症反応の進展には重要な役割をなしている。多くの抗炎症薬のターゲットがここであることもその所以であろう。一時期は抗炎症薬の開発には PG 産生酵素 (cyclooxygenase, COX) の抑制活性のみが考慮されるに過ぎなかった。COX は 2 つのサブタイプが存在し、古くから同定されていたものを COX-1、約 10 年前発見されたものを COX-2 と呼んで区別している。COX-1 は恒常型の酵素で、平滑筋や血管系の恒常性維持など生体に重要な反応を司るところに発現している。COX-2 は特に炎症性の細胞で刺激を受けたときに誘導される酵素で、 PGE_2 の様な炎症反応に関与するプロスタグランジンの産生を行っている¹⁸⁾。抗炎症薬の副作用として胃腸障害は選択的 COX-2 の阻害薬の開発で解決すると考えられていたが、現在のところ副作用のない抗炎症薬の開発にはまだ至っていない。COX に作用するフラボノイドは様々報告されており、柑橘系フラボノイド^{19)~21)}、イソフラボン等²²⁾²³⁾、スチルベン²⁴⁾²⁵⁾ が比較強い活性を示すことが示唆されている。

7.2 白血球の浸潤抑制

血管透過性の上昇後、通常の炎症反応では白血球の浸潤が観察されるが、細胞の浸潤は好中球、マクロファージ、リンパ球の順番に局所に集まってくる。その浸潤に重要な役割をなすものに、サイトカインがあげられる。これら炎症性サイトカインや白血球の浸潤に関与するセレクトインやインテグリン等の接着因子、アレルギー特有の白血球である好塩基球を浸潤させるエオタキシン等も標的として、抗アレルギー抗炎症物質の探索も行われている。これらの現象に効果の認められる食品の成分は、アレルギーはもとより、抗炎症作用、さらには種々の疾患、例えば動脈硬化、自己免疫疾患、がん等予防にも効果が期待できる。炎症反応の引き金として、最も重要なサイトカインは腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) であろう。このサイトカインは炎症の引き金として、働くため proinflammatory cytokine とも呼ばれているが、白血球の遊走だけではなく、がん細胞の死滅、肥満制御、自己免疫疾患などにも関わっていることが明らかとなってきた。但し、この TNF- α が全て悪い方向に向いているのではなく、生体にとって必要な時に産生されるため、全ての状況で抑制することではなく、過剰に産生されることのないように調整する様に食品成分や薬品の摂取が必要となる。実際にシンなどに含まれるルテオリンは大腸菌細胞壁成分

(Lipopolysaccharide, LPS) で刺激したマクロファージの TNF- α 産生を抑制する²⁶⁾。ルテオリンの詳細なメカニズムの検討も行われている²⁷⁾。イチョウ葉の抽出物とケルセチンもこの作用を有する²⁸⁾²⁹⁾。さらにゲニステインとシリピンもマクロファージ細胞株 RAW264.7 の TNF- α 産生を抑制する³⁰⁾。白血球の浸潤に関わる分子では、細胞表面に発現する接着分子が重要な役割をなしている。これらは血管内皮細胞に発現するもの、白血球側に発現するものがあるが、お互いに発現することで、白血球が血管壁に接着し、そこから浸潤が開始するため、そこを制御することで白血球の浸潤を抑制することも可能となる。炎症刺激直後に関与する分子として、セレクトイン分子が重要である³¹⁾³²⁾。図 5 には、白血球の浸潤の模式図を示した。現在白血球の浸潤の概念がこの図で表されている。すなわち、活性化を受けた白血球は、血管内皮細胞上の血小板活性化因子や IL-8 等の遊走因子でさらに活性化を受ける。その後内皮細胞上と白血球自身に発現するセレクトインで緩やかな結合すなわち粘着が起り、血流に押されることでローリング (転がり) 現象となる。その間にインテグリン分子の発現で強固な接着が起き、白血球のローリングは停止、血流に流されることなくその場に留まり、浸潤の場を作る。そこから内皮細胞の間隙を通過し、組織に存在する遊走物質の濃度勾配に沿って、炎症の中心に遊走する。現在ではこの白血球の活性化は次第に高められていくと考えられている。このセレクトインの白血球の浸潤における重要性は、生体顕微鏡と組織標本での観察から直接間接的に証明されている³³⁾³⁴⁾。幾つかのフラボノイドが血管内皮細胞のセレクトイン分子の発現を抑制することが報告されている¹⁵⁾。さらに網羅的にフラボノイドのセレクトイン発現の検討がなされている³⁵⁾。その他の接着分子には ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1), VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) などがあり、これらの発現に関与するフラボノイドとして、アピゲニン¹⁵⁾³⁶⁾、ルテオリン²⁶⁾ などが報告されている。

2 番目の proinflammatory cytokine として考えられているものが Interleukin-1 β (IL-1 β) であるが、この IL-1 β による活性を抑制する成分として柑橘系のポリメトキシフラボノイドが報告されている。ノビレチンは IL-1 β 誘導のプロスタグランジン産生を抑制することが報告され、慢性関節リウマチの抑制にも効果がある可能性を示唆されている¹⁹⁾。同様な活性はアピゲニンでも報告されている¹⁵⁾。

8. アレルゲンの体内排除

アレルギーを予防する方法として、体内に侵入したアレルゲンを体内に長く存在させることなく、素早く除去することができれば、アレルゲンに対する抗体の産生を抑制することになり、基本的にアレルギーを予防することになる。アレルゲンを特異的に除去することは難しいと思われ

図 5 白血球浸潤の模式図 (文献 31 から引用)

EC : Endothelial Cell, (血管内皮細胞)

PAF : Platelet activating factor, (血小板活性化因子、白血球遊走活性を有するリン脂質)

IL-8 : Interleukin-8, (白血球遊走活性を有するタンパク質)

表 1 まとめ

研究ターゲット現象 (総合的反応)	研究ターゲット現象 (個別的反応)
浮腫 (耳, 足) 抑制	アピゲニン バイカレイン ルテオリン
	ヒスタミン遊離抑制
	COX 活性抑制
	TNF 産生抑制
	IL-1 作用抑制
	セレクチン発現抑制
	インテグリン発現抑制
	ケルセチン ケンフェロール フロレチン ミリセチン ルテオリン イソフラボン 柑橘系フラボノイド ケルセチン スチルベン ノビレチン イチョウ葉エキス ゲニステイン ケルセチン シリピン ルテオリン アピゲニン カンキツフラボノイド アピゲニン ルテオリン アピゲニン ルテオリン

るが、体内の新陳代謝を高めることも可能であるかもしれない。

9. おわりに

以上アレルギーを想定した炎症反応の進展に沿って、各段階で効果のある食品成分特にフラボノイドを中心に解説した。まとめとしてフラボノイドの作用一覧を表 1 に炎症プロセス順に並べて示した。今後フラボノイド類以外にも

多くの効果のある食品成分が発見されてくることも予想され、それらの中には、医薬品に匹敵するような機能性成分も見つかるかもしれない。しかし、その成分単独で効果が確認されなくても、複数で効果が確認される可能性もあり、さらなる探索も必要となる。また、試験管や細胞レベルで効果が確認されても、動物やヒトでは、効果が確認できない場合もある。その理由の一つとしては、その吸収と代謝にも問題があると思われる。フラボノイドのほとんど

が配糖体で活性がなく、アグリコンで活性を示す。ところが野菜等に含まれるほとんどが配糖体である。さらに配糖体は腸管からの吸収が良くないことが想定されている。フラボノイドは腸管においては、吸収よりはむしろ拡散などで自然に体内に滲入することが中心であり、一部腸内細菌で代謝を受けアグリコンとなり吸収されると考えられている。しかしこの場合も血液中に存在すると、肝臓などで代謝を受け硫酸抱合やグルクロン酸抱合を受けすぐに尿中に排泄される。そこで局所まで到達しないうちに濃度が低下し、有効な局所濃度に達しにくいと考えられる。試験管実験では十分な抑制効果を示すが、食品として機能性の効果を現すためには、いくつかのハードルが存在する。そこで効果をあげるための手段として、サプリメント的に摂取することも考えられる。すなわち、必要な時に食することが考えられる。食品でも薬品でもない中間の健康栄養補助食品いわゆる特定保健用食品（トクホ）に分類されている機能性を持つ食品では、機能性成分を濃縮した加工食品も可能であり、今後このような食品が期待される。このような食品としてもサプリメントとしても、効果をあげるためには、いかに目的とした局所に効果のある形態で到達させることができるかであると思われる。そのためのカプセル化などの工夫等のデリバリーシステムが今後重要になる可能性があると思われる。

文 献

- 1) Tesaki, T., Watanabe, J., Tanabe, S., Sonoyama, K., Fukushi, E., Kawabata, J. and Watanabe, M., An active compound against allergen absorption in hypoallergenic wheat flour produced by enzymatic modification, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **66**, 1930-1935 (2002).
- 2) Sudo, N., Aiba, Y., Takaki, A., Tanaka, K., Yu, X.N., Oyama, N., Koga, Y. and Kubo, C., Dietary nucleic acids promote a shift in Th1/Th2 balance toward Th1-dominant immunity, *Clin. Exp. Allergy* **30**, 979-987 (2000).
- 3) Oka, H., Emori, Y., Kobayashi, N., Hayashi, Y. and Nomoto, K., Suppression of allergic reactions by royal jelly in association with the restoration of macrophage function and the improvement of Th1/Th2 cell responses, *Int. Immunopharmacol.* **1**, 521-532 (2001).
- 4) Han, D., Denison, M.S., Tachibana, H. and Yamada, K., Effects of estrogenic compounds on immunoglobulin production by mouse splenocytes, *Biol. Pharm. Bull.* **25**, 1263-1267 (2002).
- 5) Mizumachi, K. and Kurisaki, J., Induction of oral tolerance in mice by continuous feeding with beta-lactoglobulin and milk, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **66**, 1287-1294 (2002).
- 6) Kjaer, T.M. and Frokiaer, H., Modulation of ovomucoid-specific oral tolerance in mice fed plant extracts containing lectins, *Br. J. Nutr.*, **88**, 671-680 (2002).
- 7) Satter, M.A., Sakai, K., Ahmed, S., Yoshino, K., Yamamoto, S., Shimizu, Y. and Ota, F., *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, **48**, 51-58 (2002).
- 8) Watzl, B., Neudecker, C., Hansch, G.M., Rechkemmer, G. and Pool-Zobel, B.L., Dietary wheat germ agglutinin modulates ovalbumin-induced immune responses in Brown Norway rats, *Br. J. Nutr.*, **85**, 483-490 (2001).
- 9) Budzianowski, J., Korzeniowska, K., Chmara, E. and Mrozikiewicz, A., Microvascular protective activity of flavonoid glucuronides fraction from *Tulipa gesneriana*, *Phytother. Res.*, **13**, 166-168 (1999).
- 10) Singh, R., Kumar, P. and Gupta, P.P., Comparative functional characterization of mouse bone marrow-derived mast cells and peritoneal mast cells in response to non-immunological stimuli, *Indian J. Exp. Biol.* **39**, 323-328 (2001).
- 11) Alexandrakis, M., Singh, L., Boucher, W., Letourneau, R., Theofilopoulos, P. and Theoharides, T.C., Differential effect of flavonoids on inhibition of secretion and accumulation of secretory granules in rat basophilic leukemia cells, *Int. J. Immunopharmacol.*, **21**, 379-390 (1999).
- 12) Inoue, T., Sugimoto, Y., Masuda, H. and Kamei, C., Antiallergic effect of flavonoid glycosides obtained from *Mentha piperita* L., *Biol. Pharm. Bull.* **25**, 256-259 (2002).
- 13) Grosman N., Inhibitory effect of phloretin on histamine release from isolated rat mast cells, *Agents Actions* **25**, 284-290 (1988).
- 14) Ueda, H., Yamazaki, C. and Yamazaki, M., Luteolin as an anti-inflammatory and anti-allergic constituent of *Perilla frutescens*, *Biol. Pharm. Bull.* **25**, 1197-1202 (2002).
- 15) Gerritsen, M.E., Carley, W.W., Ranges, G.E., Shen, C.P., Phan, S.A., Ligon, G.F. and Perry, C.A., Flavonoids inhibit cytokine-induced endothelial cell adhesion protein gene expression, *Am. J. Pathol.* **147**, 278-292 (1995).
- 16) Butenko, I.G., Gladchenko, S.V. and Galushko SV., Anti-inflammatory properties and inhibition of leukotriene C 4 biosynthesis in vitro by flavonoid baicalein from *Scutellaria baicalensis georgy* roots, *Agents Actions*, **39**, C49-51 (1993).
- 17) Yamaki, K., Takano-Ishikawa, Y., Goto, M., Kobori, M. and Tsushida, T., An improved method for measuring vascular permeability in rat and mouse skin, *J. Pharmacol. Toxicol. Meth.* (in press).
- 18) Matsumoto, H., Naraba, H., Murakami, M., Kudo, I., Yamaki, K., Ueno, A. and Oh-ishi, S., Concordant induction of prostaglandin E₂ synthase with cyclooxygenase-2 leads to preferred production of prostaglandin E₂ over thromboxane and prostaglandin D₂ in lipopolysaccharide-stimulated rat peritoneal macrophages, *Biochem Biophys Res Commun* **230**, 110-114 (1997).
- 19) Ishiwa, J., Sato, T., Mimaki, Y., Sashida, Y., Yano, M. and Ito, A., A citrus flavonoid, nobiletin, suppresses production and gene expression of matrix metalloproteinase 9/gelatinase B in rabbit synovial fibroblasts, *J. Rheumatol.* **27**, 20-25 (2000).
- 20) Murakami, A., Nakamura, Y., Torikai, K., Tanaka, T., Koshiba, T., Koshimizu, K., Kuwahara, S., Takahashi, Y., Ogawa, K., Yano, M., Tokuda, H., Nishino, H., Mimaki, Y., Sashida, Y., Kitanaka, S. and Ohgashi, H., Inhibitory effect of citrus nobiletin on phorbol ester-induced skin inflammation, oxidative stress, and tumor promotion in mice, *Cancer Res.*, **60**, 5059-5066 (2000).
- 21) Raso, G.M., Meli, R., Di Carlo, G., Pacilio, M. and Di Carlo, R., Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A.1, *Life Sci.* **68**, 921-931 (2001).

- 22) Kim, Y.P., Yamada, M., Lim, S.S., Lee, S.H., Ryu, N., Shin, K.H. and Ohuchi, K., Inhibition by tectorigenin and tectoridin of prostaglandin E_2 production and cyclooxygenase-2 induction in rat peritoneal macrophages, *Biochim. Biophys. Acta* **1438**, 399-407 (1999).
- 23) Yamaki, K., Kim, D.H., Ryu, N., Kim, Y.P., Shin, K.H. and Ohuchi, K., Effects of naturally occurring isoflavones on prostaglandin E_2 production, *Planta Med.* **68**, 97-100 (2002).
- 24) Jang, M., Cai, L., Udeani, G.O., Slowing, K.V., Thomas, C. F., Beecher, C.W., Fong, H.H., Farnsworth, N.R., Kinghorn, A.D., Mehta, R.G., Moon, R.C. and Pezzuto, J. M., Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* **275**, 218-220 (1997).
- 25) Subbaramaiah, K., Chung, W.J., Michaluart, P., Telang, N., Tanabe, T., Inoue, H., Jang, M., Pezzuto, J.M. and Dannenberg, A.J., Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells. *J. Biol. Chem.* **273**, 21875-21882 (1998).
- 26) Kotanidou, A., Xagorari, A., Bagli, E., Kitsanta, P., Fotsis, T., Papapetropoulos, A. and Roussos, C., Luteolin reduces lipopolysaccharide-induced lethal toxicity and expression of proinflammatory molecules in mice, *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **165**, 818-823 (2002).
- 27) Xagorari, A., Roussos, C. and Papapetropoulos, A., Inhibition of LPS-stimulated pathways in macrophages by the flavonoid luteolin. *Br. J. Pharmacol.* **136**, 1058-1064 (2002).
- 28) Wadsworth, T.L., McDonald, T.L. and Koop, D.R., Effects of ginkgo biloba extract (EGb 761) and quercetin on lipopolysaccharide-induced signaling pathways involved in the release of tumor necrosis factor- α , *Biochem. Pharmacol.*, **62**, 963-974 (2001).
- 29) Wadsworth, T.L. and Koop, D.R., Effects of the wine polyphenolics quercetin and resveratrol on pro-inflammatory cytokine expression in RAW 264.7 macrophages, *Biochem. Pharmacol.* **57**, 941-949 (1999).
- 30) Cho, J.Y., Kim, P.S., Park, J., Yoo, E.S., Baik, K.U., Kim, Y. K. and Park, M.H., Inhibitor of tumor necrosis factor- α production in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells from *Amorpha fruticosa*, *J. Ethnopharmacol.* **70**, 127-133 (2000).
- 31) 八巻幸二, 炎症反応における白血球浸潤のメカニズム, *化学と生物*, **37**, 534-536 (1999).
- 32) Jung, U., Norman, K.E., Scharffetter-Kochanek, K., Beaudet, A.L. and Ley, K., Transit time of leukocytes rolling through venules controls cytokine-induced inflammatory cell recruitment in vivo. *J. Clin. Invest.* **102**, 1526-1533 (1998).
- 33) Yamaki, K., Lindbom, L., Thorlacius, H., Hedqvist, P. and Raud, J. An approach for studies of mediator-induced leukocyte rolling in the undisturbed microcirculation of the rat mesentery, *Br. J. Pharmacol.* **123**, 381-389 (1998).
- 34) Yamaki, K., Thorlacius, H., Xie, X., Lindbom, L., Hedqvist, P. and Raud, J. Characteristics of histamine-induced leukocyte rolling in the undisturbed microcirculation of the rat mesentery, *Br. J. Pharmacol.* **123**, 390-399 (1998).
- 35) Takano-Ishikawa, Y., Goto, M. and Yamaki, K., Inhibitory effects of several flavonoids on E-selectin expression on human umbilical vein endothelial cells stimulated by tumor necrosis factor- α , *Phytotherapy Res.* (in press).
- 36) Panes, J., Gerritsen, M.E., Anderson, D.C., Miyasaka, M., Granger, D.N. Apigenin inhibits tumor necrosis factor-induced intercellular adhesion molecule-1 upregulation in vivo, *Microcirculation* **3**, 279-286 (1996).

(平成 15 年 4 月 1 日受理)