ポリフェノール含有野菜の高機能化とその応用戦略 —ケルセチン高含有タマネギの健康機能—

Quercetin-rich Onion and the Preventive Effects on Lifestyle-related Diseases and Cognitive Decline

小堀 真珠子

国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構
食品研究部門 食品健康機能研究領域
食品機能評価ユニット

〒305-8642
茨城県つくば市観音台 2-1-12

Masuko KOBORI
Food Research Institute, National Agriculture
and Food Research Organization
Tsukuba, Ibaraki 305-8642, Japan

論文要旨：フラボノイドはポリフェノールの主要なグループである。コホート研究の結果は、フラボノイドのうち、ケルセチン等のフラボノールの摂取が心血管疾患のリスクを下げることを示唆している。日本において、タマネギはケルセチンの主な摂取源であり、北海道の地域住民を対象とした調査では、ケルセチンの推定摂取量は、一日当たりケルセチンアグリコンとして 15-16 mg であった。農研機構では、平成 28 年にケルセチンを可食部 100 g 当たりアグリコンとして 75 mg 含む、ケルセチン高含有タマネギ「クエルゴールド」を品種登録した。「クエルゴールド」を摂取することによりケルセチンの摂取量を増やすことができる。認知機能の低下や認知症の発症と食生活との関係が明らかになりつつあるが、ケルセチンは加齢マウスやアルツハイマー病モデルマウスの認知機能を改善することが明らかになった。介入試験の結果は、ケルセチン高含有タマネギの摂取が早期アルツハイマー病患者の想起記憶を改善することや、高齢者の認知機能を改善し、認知機能低下を抑えることを示唆しており、ケルセチン高含有タマネギが、食生活を介して認知機能の低下や生活習慣病予防に寄与することが期待される。

Abstract: Flavonols are a class of flavonoids that consist of a large group of polyphenols. Epidemiological studies have suggested that flavonols, including quercetin, have a protective effect against cardiovascular diseases. Onions are the major food source of quercetin in Japan. The mean estimated quercetin intakes by residents of a town in Japan were 15-16 mg (as quercetin aglycon) / day in summer and winter. Recently, quercetin-rich onion 'Quergold' containing about 75 mg quercetin / 100 g of fresh weight in the edible portion is registered. Dietary patterns have been reported to be associated with risks of dementia and Alzheimer's diseases. Dietary administration of quercetin was shown to improve the cognitive function in both Alzheimer's disease model mice and healthy aged mice. The results of intervention trials suggested that consumption of quercetin rich onion improved memory recall in early-stage Alzheimer's patients, and cognitive function in elderly people. Quercetin-rich onion is expected to be contribute to prevent lifestyle-related diseases and cognitive decline through dietary life.

Key words: onion, quercetin, flavonoids, lifestyle-related diseases, cognitive function

1 はじめに

欧米の前向きコホート研究で、ポリフェノールのうちのフラボノイド、特にケルセチンやケンフェロールといったフラボノール等の摂取が、心血管疾患による死亡のリスクを低下させることが報告されている¹⁻⁴⁾。これらの研究では、食事調査と食品中の成分含量からフラボノイド等の摂取量を推定して、疾病リスクとの関係を解析しており、その結果は、食事の評価法や採用する成分含量データにも依存する。現在、食品中のポリフェノールに関するデータベースとして Scarbert らが開発した Phenol-Explorer⁵⁾ や米国農務省の USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods 等が公開されているが、野菜や果物等の食品素材に含まれるポリフェノールの含量は、品種や栽培地域、収穫時期等、様々な要因により変動する。これらのことから、ポリフェノールと疾病リスクとの関係を明らかにするコホート研究の例はまだ多くなく、関連性なし、とする結果もある^{6, 7)}。最近ではより正確な評価を目指して、ポリフェノールの摂取の目安となるバイオマーカーによる評価も検討されている^{8, 9)}。しかしながら、食事からフラボノイドを多く摂取することにより、心血管疾患のリスクが低下したことは、フラボノイドを多く含む野菜や果物、茶等の飲料の摂取が生活習慣病予防に有効であることを示す極めて重要な結果である。

2 食事から摂取するフラボノイドとその健康機能

我が国においては、東北地域の女性を対象とした、食事記録と食品中のフラボノイドの分析結果に基づく調査で、タマネギが主なフラボノイドの摂取源であること、またフラボノイドの総摂取量やケルセチンの摂取量が多いと血中の総コレステロール量や LDL- コレステロール量が低いことなどが報告されている^{10, 11)}。生活習慣病の発症には、酸化ストレスや組織における慢性炎症が大きく関わっている。ケルセチンは野菜、果物、茶等に広く含まれており、抗酸化作用や抗炎症作用が強く、動物モデル等でメタボリックシンドロームや糖尿病等の生活習慣病予防効果を示す¹²⁻¹⁶⁾。私たちはケルセチンの健康機能に着目し、札幌医科大学で実施しているコホート研究と連携して、北海道の地域住民を対象としたケルセチンの摂取量調査を行った¹⁷⁾。この研究では、特定健康診断の対象者を主として食事摂取頻度調査を行うと共に、調査地域で食されている様々な食品についてケルセチン含量を測定して、ケルセチンの摂取量推定を行った。ケルセチンは種々の配糖体として食品中に含まれる。そこで食事調査の時期に合わせて野菜、果物、茶等の食品を入手し、配糖体を加水分解してケルセチンの総量を分析した¹⁸⁾。その結果、夏季においては、緑茶やタマネギの他、アスパラガス、トマト等の夏野菜が主要なケルセチンの摂取源となっていること、また冬季においては、特にタマネギが主要なケルセチンの摂取源であることが明らかになった (Fig. 1)。最近のポリフェノール

タマネギはケルセチンの主要な摂取源

Fig. 1 北海道地域住民を対象とした調査において、ケルセチン摂取に寄与していた夏季及び冬季の食品¹⁷⁾ (巻頭カラー写真参照)

Fig. 2 北海道地域住民 (570 名) を対象とした夏季における調査で推定されたケルセチンの摂取量¹⁷⁾

ル摂取量に関する調査研究においても、タマネギは日本人の主要なポリフェノール摂取源の一つであることが報告されている^{19, 20)}。また、一日あたりのケルセチンの摂取量の中央値は夏季において 15.5 mg, 冬季において 16.1 mg であり、女性の方がやや摂取量が多く、また年齢が高いほど摂取量が多い傾向にあった (Fig. 2)。さらに健康機能との関係では、ケルセチン摂取量が多いと拡張期血圧が低い傾向にあることが示された。

日本のタマネギは可食部 100 g 中に約 10-50 mg のケルセチンを含んでいる。このうち冬に供給される北海道産のタマネギは可食部 100 g 中に約 30-50 mg のケルセチンを含んでおり、私たちが測定した際も、タマネギのケルセチン含量は夏季では少なく、冬季において多かった。また、夏季において、ルチノースの配糖体であるルチンを含むアスパラガスやサニーレタス等の緑黄色野菜類にもケルセチンが多く含まれていた。

3 ケルセチンを高含有するタマネギ品種の育成

上記のように、タマネギは主要なポリフェノールの摂取源の一つであり、ケルセチンの摂取に最も寄与する野菜である。タマネギの可食部に含まれるケルセチンの配糖体は主としてケルセチン 4'-グルコシドとケルセチン-3,4'-ジグルコシドであり、吸収されて血中では抱合体やメチル化体等の代謝産物として見出される (Fig. 3A)²¹⁾。

食生活を介してケルセチンの摂取に寄与できる、ケルセチン配糖体を高含有するタマネギ品種の育成は比較的早くから着手されていた。国内のタマネギ品種は北海道で栽培される春まき栽培品種と本州以南で栽培される秋まき栽培品種に大別され、春まき栽培品種の方がケルセチン含量が多いことが報告されている²²⁾。農業・食品産業技術総合研究機構 (農研機構) 北海道研究センターの室らは、ケルセチンを特に多く含むが、球が極端に小

Fig. 3 タマネギに含まれるケルセチン配糖体 (A) とケルセチン高含有タマネギ「クエルゴールド」 (B) (巻頭カラー写真参照)

さい、病気に弱い等の特徴がある品種を見出し、それらを素材として、新たに北海道での栽培に適したケルセチンを豊富に含むタマネギ品種「クエルゴールド」を開発した (Fig. 3B)。平成 28 年 6 月に品種登録された「クエルゴールド」のケルセチン含量は可食部 100 g 中に約 75 mg 程度である (登録番号 25240)²³⁾。タマネギ品種のケルセチン含量は年次間で変動するが、品種間の相対的な関係は維持されており、「クエルゴールド」は国内で栽培されるタマネギの中で、最も多くケルセチンを含んでいる。その味は一般的な品種と殆ど変わらないが、球の大きさは 2 割程度小さく、乾物率がやや多めで加熱調理・加工等に適しているという特徴がある。先に述べた通り、一日のケルセチンの摂取量は 15 mg 程度と推定され、50-100 g の「クエルゴールド」の摂取で、ケルセチンの摂取量は 3-6 倍に増加する。最近の研究では、農研機構東北農業研究センターを中心とした研究コンソーシアムで開発した冬春まき作型を応用することにより、東北地域等、北海道以外でもケルセチンを高含有する特性を維持した「クエルゴールド」の栽培が可能であることが示された。

4 ケルセチン及びタマネギの生活習慣病予防効果

ケルセチンの生活習慣病予防効果はサプリメントを用いた介入試験でも検討され、血圧低下作用や血中脂質改善作用等を示すことが報告されている。例えば、Egert らは 150 mg のケルセチンを含むカプセルを 6 週間摂取することにより BMI 25 以上の太り過ぎの人 (overweight) の収縮期血圧及び酸化 LDL 値が下がること、また 162 mg のケルセチンを含むタマネギの皮の抽出物を 6 週間摂取することにより太り過ぎから肥満 (obesity, BMI 30 以上) の高血圧患者の収縮期血圧が下がることを報告している²⁴⁻²⁶⁾。また、Lee らは 100 mg のケルセ

チンを含むカプセルを10週間摂取した喫煙男性で、血清総コレステロール値、LDLコレステロール値、血糖値及び、収縮期及び拡張期血圧が低下したこと、Pfeufferらは150 mgのケルセチンを8週間摂取した健常男性で、腹囲、収縮期血圧、血中トリアシルグリセロールが低下し、HDLコレステロールが増加したことを報告しているが、一方で、Javadiらは500 mgのケルセチンを8週間摂取した関節リウマチの女性では、酸化ストレスマーカー及び血圧に変化はなかったとしている²⁷⁻²⁹⁾。メタアナリシスの結果として、Serbanらはケルセチンのサプリメントは血圧を低下させるが、その作用は限定的、あるいは1日500 mg以上で有効だろうと、結論づけている³⁰⁾。またケルセチンを主とするフラボノールのサプリメントが血圧、血中脂質、血糖値等に及ぼす影響を検討した介入試験のメタアナリシスの結果は、主にアジアの国々において、脂質異常症等の病者を対象とした場合に、トータルコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセリド、血糖値及び血圧の低下やHDLコレステロールの増加が認められる、としている³¹⁾。サプリメントとしてのケルセチンの摂取量は、食品から摂取可能な量に比べて多く、主に正常値を超えた病者において有効性が認められている。

一方、介入試験によりタマネギの有効性を示す結果は極めて少ない。Nakayamaらは、51 mgのケルセチンを含むタマネギ抽出物4.3 gを30日間摂取することにより、血管内皮機能のマーカーであるFMD (flow-mediated vasodilation, 血流依存性血管拡張機能) の食後の値が改善されることを報告している³²⁾。

5 ケルセチン高含有タマネギの認知機能改善効果

認知症は要介護状態に至る主な原因であり、最近の調査では、日本において462万人、65才以上の人口の約15%が認知症を患っていると推定されている。超高齢社会の現在では、生活の質の維持・向上へとつながる、認知機能を改善し、その低下を予防する食品に、大きな期待が寄せられている。認知症の主な原因であるアルツハイマー病には未だ確立された治療法がない。しかし生活習慣病が認知症の発症に関わることが明らかになりつつあり、食生活を介した認知症の予防や治療への期待も大きい。岐阜大学の中川らは、食生活と関わりの深いGCN2によるアミノ酸センサーシグナルを介してアルツハイマー原因物質アミロイド β を産生する新たなアルツハイマー病の発症メカニズムを明らかにし、培養細胞を用いた試験でケルセチンがこの経路を抑制することを明らかにした³³⁾。ケルセチンを添加した飼料をアルツハイマー病モデルマウス及び正常加齢マウスにそれぞれ

長期摂取させ、認知機能を評価する試験として、音を聞かせて電気ショックを与える恐怖条件付け試験を行うと、ケルセチンを含む飼料を摂取したマウスでは、通常飼料を摂取したマウスに比べて音を聞いた時の恐怖反応(すくみによる静止行動)を示す時間が長くなり、アルツハイマー病モデルマウスばかりでなく正常加齢マウスにおいても記憶学習機能の改善効果が認められることが明らかになった^{34, 35)}。作用メカニズムの検討では、ケルセチンはアミノ酸センサーシグナル経路に存在するelF2 α のリン酸化を抑制してアミロイド β 産生経路を抑制することが示唆されている。

そこで、私たちはこの効果に着目し、連携して、アルツハイマー病患者及び高齢者ボランティアを対象とした、ケルセチン高含有タマネギの認知機能改善効果を明らかにするための介入試験を実施した。

「クエルゴールド」を含む一般的な黄タマネギに対し、白タマネギはケルセチンを殆ど含まないことが明らかになっている²²⁾。「クエルゴールド」を主とするケルセチン高含有タマネギを加熱乾燥粉末とした試験食品と、白タマネギを加熱乾燥粉末としたプラセボ食品を作成して、成分分析した結果、ケルセチン配糖体を多く含む試験食品に対し、プラセボ食品はケルセチン配糖体を殆ど含まないが、タマネギに特徴的な硫黄化合物は試験食品と同程度含んでいた³⁵⁾。中川らは、これらの試験食品を用い、発症早期のアルツハイマー病患者を対象として、ケルセチン約80 mgに相当する18 gの試験食品と同量のプラセボ食品を、それぞれを4週間摂取する介入試験を実施した。改定長谷川式簡易知能評価は、認知症のスクリーニングに使用される日本で作成された検査である。年齢、単語の復唱、計算、数詞の逆唱等について口頭で質問し、被験者に回答させることにより、認知機能の評価を行う。軽度から中程度の認知障害を認める5名の患者に対して、試験食品又はプラセボ食品の摂取前後で長谷川式簡易知能評価を行った結果、試験食品摂取後にのみ、単語等を思いださせる想起評価項目の点数が有意に増加することが明らかになった (Fig. 4^{35, 36)})。またアルツハイマー病患者2名はケルセチン高含有タマネギ粉末を1年6か月以上の長期にわたって摂取しているが、うち1名の想起評価項目の点数は維持されており、特に有害事象も認められていない。これらのことから、ケルセチン高含有タマネギの摂取がアルツハイマー病患者において想起記憶を改善する可能性が示された。

北海道情報大学の西平らは、高齢者を対照とした介入試験を実施した。対象被験者として健常者および軽度の認知機能低下が認められる65歳から84歳の男女を、試験食品摂取群とプラセボ食品摂取群各30名の2群に分

Fig. 4 早期アルツハイマー病患者を対象とした介入試験における改定長谷川式簡易知能評価の結果^{35, 36)}。想起評価項目(3単語, 5つの品物, 野菜の名称)において, ケルセチン高含有タマネギ摂取後に点数が有意に増加した。

け, 信頼性の高いプラセボ対照2重盲検平行群間比較試験を実施した³⁷⁾。摂取期間は24週間とし, 長期に摂取することから, 試験食品の1日の摂取量はケルセチン約50 mgが摂取できる10 gとした。ミニメンタルステート検査は一般的に使用される認知機能検査である。見当識(「今日は何月何日か」などの自分が置かれている状況の認識), 記憶力, 計算力等について口頭で質問し, 被験者に回答させて評価する。試験食摂取開始時, 12週後および24週後にミニメンタルステート検査, および早期記憶, 遅延記憶等の認知機能評価尺度を用いた評価を行い, 合わせて副次評価項目として協力者アンケート及び血液検査(脂質, 血糖, 酸化マーカー)を実施した。その結果, 全被験者で解析すると有意な変化は認められなかったものの, 年齢中央値で分けたときの年齢が若い群で, 試験食品を24週間摂取することによりミニメンタルステート検査の点数が有意に改善することが明らかになった(Fig. 5³⁶⁾)。またその他の認知機能検査では有意差は認められなかったものの, このことはケルセチン高含有タマネギの摂取が高齢者の認知機能を改善する可能性を示している。また興味深いことに, 協力者のアンケート結果では「症状の重症度」や「協力者の負担度」が改善傾向にあり, 認知機能の低下で問題となる介

護者への負担軽減を示唆する結果も得られた。これらの有効性を明らかにするために更なる検討が必要と考えられる。

6 ケルセチンの生体利用性を高めるタマネギの摂取方法

ケルセチンは比較的安定な化合物であり, 調理・加工してもあまり失われることはない。加熱乾燥粉末に加工しても, タマネギ中にはほぼ相当量の配糖体が保持されていた。タマネギから摂取したケルセチンは, 代謝されて, メチル化体や, グルクロン酸, 硫酸が結合した抱合体として血中に見出される。徳島大学(現甲南女子大学)の寺尾らは, 健康者を用いた介入試験により, タマネギの摂取方法や食べ合わせによるケルセチンの生体利用性の変化を検討し, フライタマネギの方がレンジ加熱したタマネギより血漿中のケルセチン濃度が上昇すること, またソテーにしたタマネギを豆腐と同時摂取することにより, 血漿中のケルセチン代謝物のパターンが変化すること等を明らかにした²¹⁾。血中のケルセチン濃度を高める食べ合わせに関する研究も含めて, ケルセチンの摂取に有効なタマネギの調理方法や献立を明らかにする研究が進められている。

7 おわりに

ケルセチン高含有タマネギ「クエルゴールド」は, 平成27年12月よりインターネットで種子販売されている(<http://ikushu.com/archives/874>)。コホート研究や摂取量調査, 摂取方法等に関する研究の結果は, ケルセチン高含有タマネギが食生活を介した生活習慣病予防に有用であることを示している。しかし, 同品種を普及させるためには, 介入試験等によりその健康機能をより明確にし, 有効な摂取量を提示して機能性表示すること等により高機能野菜としての高付加価値化を実現することも重要だろう。すでにフラボノイドのうち, 大豆に特徴的に含まれるイソフラボンが骨代謝に及ぼす影響に着目し

Fig. 5 高齢者を対象とした介入試験におけるミニメンタルステート検査の結果^{36, 37)}。全被験者による全体解析では有意な変化は認められないが, 年齢中央値で分けた層別解析では, 年齢が若い群でケルセチン高含有タマネギ摂取24週後に有意に得点変化量が上昇した。

た、大豆もやしが機能性表示食品として販売されている。介入試験の結果は、ケルセチン高含有タマネギの摂取が認知機能改善に有用であることを示唆しており、更なる解明が望まれる。またアスパラやグリーンレタスにもケルセチン配糖体が多く含まれていたように、ポリフェノールを高含有し、健康機能性を有する他の野菜品種の開発も期待でき、それらを取り入れることによって健康に寄与する食生活をより豊かにすることも可能だろう。

謝辞

第2, 3, 5及び6章に記載した一部あるいは多くの研究は、農林水産省委託「農林水産資源を活用した新需要創出プロジェクト」、農研機構「機能性をもつ農林水産物・食品開発プロジェクト」により行われたものである。

文 献

- 1) Knekt, P.; Kumpulainen, J.; Jarvinen, R.; Rissanen, H.; Heliovaara, M.; Reunanen, A.; Hakulinen, T.; Aromaa, A. *Am. J. Clin. Nutr.*, **76**, 560-568 (2002).
- 2) Arts, I. C.; Hollman, P. C. *Am. J. Clin. Nutr.*, **81**, 317S-325S (2005).
- 3) McCullough, M. L.; Peterson, J. J.; Patel, R.; Jacques, P. F.; Shah, R.; Dwyer, J. T. *Am. J. Clin. Nutr.*, **95**, 454-464 (2012).
- 4) Peterson, J. J.; Dwyer, J. T.; Jacques, P. F.; McCullough, M. L. *Nutr. Rev.*, **70**, 491-508 (2012).
- 5) Neveu, V.; Perez-Jimenez, J.; Vos, F.; Crespy, V.; du Chaffaut, L.; Mennen, L.; Knox, C.; Eisner, R.; Cruz, J.; Wishart, D.; Scalbert, A. *Database (Oxford)*, **2010**, bap024 (2010).
- 6) Wang, Y.; Chun, O. K.; Song, W. O. *Nutrients*, **5**, 2969-3004 (2013).
- 7) Lin, J.; Rexrode, K. M.; Hu, F.; Albert, C. M.; Chae, C. U.; Rimm, E. B.; Stampfer, M. J.; Manson, J. E. *Am. J. Epidemiol.*, **165**, 1305-1313 (2007).
- 8) Zamora-Ros, R.; Touillaud, M.; Rothwell, J. A.; Romieu, I.; Scalbert, A. *Am. J. Clin. Nutr.*, **100**, 11-26 (2014).
- 9) Rienks, J.; Barbaresco, J.; Nothlings, U. *Nutrients*, **9** (4), pii: E415 (2017).
- 10) Arai, Y.; Watanabe, S.; Kimira, M.; Shimoi, K.; Mochizuki, R.; Kinae, N. *J. Nutr.*, **130**, 2243-2250 (2000).
- 11) Otaki, N.; Kimira, M.; Katsumata, S.; Uehara, M.; Watanabe, S.; Suzuki, K. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **44**, 231-238 (2009).
- 12) Terao, J.; Kawai, Y.; Murota, K. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, **17 Suppl. 1**, 291-293 (2008).
- 13) Morales, J.; Gunther, G.; Zanoocco, A. L.; Lemp, E. *PLoS One*, **7**, e40548 (2012).
- 14) Kobori, M.; Masumoto, S.; Akimoto, Y.; Takahashi, Y. *Mol. Nutr. Food Res.*, **53**, 859-868 (2009).
- 15) Kobori, M.; Masumoto, S.; Akimoto, Y.; Oike, H. *Mol. Nutr. Food Res.*, **55**, 530-540 (2011).
- 16) Kobori, M.; Takahashi, Y.; Sakurai, M.; Akimoto, Y.; Tsushida, T.; Oike, H.; Ippoushi, K. *Mol. Nutr. Food Res.*, **60**, 300-312 (2016).
- 17) Nishimuro, H.; Ohnishi, H.; Sato, M.; Ohnishi-Kameyama, M.; Matsunaga, I.; Naito, S.; Ippoushi, K.; Oike, H.; Nagata, T.; Akasaka, H.; Saitoh, S.; Shimamoto, K.; Kobori, M. *Nutrients*, **7**, 2345-2358 (2015).
- 18) Watanabe, J.; Takebayashi, J.; Takano-Ishikawa, Y.; Yasui, A. *Anal. Sci.*, **28**, 1179-1182 (2012).
- 19) 田口千絵, 岸本良美, 福島洋一, 才田恵美, 田中未央里, 近藤和雄. 日本栄養・食糧学会誌, **70**, 17-22 (2017).
- 20) Taguchi, C.; Fukushima, Y.; Kishimoto, Y.; Suzuki-Sugihara, N.; Saita, E.; Takahashi, Y.; Kondo, K. *Nutrients*, **7**, 10269-10281 (2015).
- 21) Nakamura, T.; Murota, K.; Kumamoto, S.; Misumi, K.; Bando, N.; Ikushiro, S.; Takahashi, N.; Sekido, K.; Kato, Y.; Terao, J. *Mol. Nutr. Food Res.*, **58**, 310-317 (2014).
- 22) 岡本大作, 野口裕司, 室崇人, 森下昌三. 園芸学雑誌, **75**, 100-108 (2006).
- 23) 室崇人, 嘉見大介, 杉山慶太. 園芸学研究, **14**, 305-311 (2015).
- 24) Egert, S.; Bosy-Westphal, A.; Seiberl, J.; Kurbitz, C.; Settler, U.; Plachta-Danielzik, S.; Wagner, A. E.; Frank, J.; Schrezenmeir, J.; Rimbach, G.; Wolfram, S.; Muller, M. J. *Br. J. Nutr.*, **102**, 1065-1074 (2009).
- 25) Egert, S.; Boesch-Saadatmandi, C.; Wolfram, S.; Rimbach, G.; Muller, M. J. *J. Nutr.*, **140**, 278-284 (2010).
- 26) Brull, V.; Burak, C.; Stoffel-Wagner, B.; Wolfram, S.; Nickenig, G.; Muller, C.; Langguth, P.; Altheld, B.; Fimmers, R.; Naaf, S.; Zimmermann, B. F.; Stehle, P.; Egert, S. *Br. J. Nutr.*, **114**, 1263-1277 (2015).
- 27) Lee, K. H.; Park, E.; Lee, H. J.; Kim, M. O.; Cha, Y. J.; Kim, J. M.; Lee, H.; Shin, M. J. *Nutr. Res. Pract.*, **5**, 28-33 (2011).
- 28) Pfeuffer, M.; Auinger, A.; Bley, U.; Kraus-Stojanowicz, I.; Laue, C.; Winkler, P.; Rufer, C. E.; Frank, J.; Bosch-Saadatmandi, C.; Rimbach, G.; Schrezenmeir, J. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **23**, 403-409 (2013).
- 29) Javadi, F.; Eghtesadi, S.; Ahmadvadeh, A.; Aryaean, N.; Zabihyeganeh, M.; Foroushani, A. R.; Jazayeri, S. *Int. J. Prev. Med.*, **5**, 293-301 (2014).
- 30) Serban, M. C.; Sahebkar, A.; Zanchetti, A.; Mikhailidis, D. P.; Howard, G.; Antal, D.; Andrica, F.; Ahmed, A.; Aronow, W. S.; Muntner, P.; Lip, G. Y.; Graham, I.; Wong, N.; Rysz, J.; Banach, M.; Lipid; Blood Pressure Meta-analysis Collaboration G. *J. Am. Heart Assoc.*, **5** (7), pii : e002713 (2016).
- 31) Menezes, R.; Rodriguez-Mateos, A.; Kaltsatou, A.; Gonzalez-Sarrias, A.; Greyling, A.; Giannaki, C.; Andres-Lacueva, C.; Milenkovic, D.; Gibney, E. R.; Dumont, J.; Schar, M.; Garcia-Aloy, M.; Palma-Duran, S.A.; Ruskovska, T.; Maksimova, V.; Combet, E.; Pinto, P. *Nutrients*, **9** (2), 117 (2017).
- 32) Nakayama, H.; Tsuge, N.; Sawada, H.; Higashi, Y. *J. Am. Coll. Nutr.*, **32**, 160-164 (2013).

- 33) Ohta, K.; Mizuno, A.; Ueda, M.; Li, S.; Suzuki, Y.; Hida, Y.; Hayakawa-Yano, Y.; Itoh, M.; Ohta, E.; Kobori, M.; Nakagawa, T. *Autophagy*, **6**, 345-352 (2010).
- 34) Hayakawa, M.; Itoh, M.; Ohta, K.; Li, S.; Ueda, M.; Wang, M. X.; Nishida, E.; Islam, S.; Suzuki, C.; Ohzawa, K.; Kobori, M.; Inuzuka, T.; Nakagawa, T. *Neurobiol. Aging*, **36**, 2509-2518 (2015).
- 35) Nakagawa, T.; Itoh, M.; Ohta, K.; Hayashi, Y.; Hayakawa, M.; Yamada, Y.; Akanabe, H.; Chikaishi, T.; Nakagawa, K.; Itoh, Y.; Muro, T.; Yanagida, D.; Nakabayashi, R.; Mori, T.; Saito, K.; Ohzawa, K.; Suzuki, C.; Li, S.; Ueda, M.; Wang, M. X.; Nishida, E.; Islam, S.; Tana; Kobori, M.; Inuzuka, T. *Neuroreport*, **27**, 671-676 (2016).
- 36) 小堀真珠子. JATAFF ジャーナル, **4**(12), 26-30(2016).
- 37) Nishimura, M.; Ohkawara, T.; Nakagawa, T.; Muro, T.; Sato, Y.; Satoh, H.; Kobori, M.; Nishihira, J. *Funct. Food Health Dis.* **7**, 353-374 (2017).