

総 説

エルゴチオネインとその生体内作用

富田 和男,^a 桑原 義和,^{a,b*} 古川 紗圭,^{a,c} 野口 和行,^c 栗政 明弘,^b 佐藤 友昭^a

Ergothioneine and its effects *in vivo*

Kazuo TOMITA,^a Yoshikazu KUWAHARA,^{a,b*} Suzuka FURUKAWA,^{a,c}
Kazuyuki NOGUCHI,^c Akihiro KURIMASA,^b and Tomoaki SATO^a

^aDepartment of Applied Pharmacology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University;

^bDivision of Radiation Biology and Medicine, Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University;

^cDepartment of Periodontology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University;

(Received November 20, 2022)

Ergothioneine (EGT) is a hydrophilic sulfur-containing amino acid and can directly remove reactive oxygen species. More than 100 years have passed since its discovery. Although EGT has a high antioxidant capacity, its role *in vivo* has not been clarified yet. EGT exists in the bodies of animals and plants, including humans, but animals cannot biosynthesize EGT themselves. Animals have an EGT transporter, which is expressed in organs that are exposed to strong oxidative stress. EGT transporter expresses not only plasma membrane but also mitochondria membrane and protects from oxidative stress. In recent years, it has been reported that EGT is effective against diseases such as neurodegenerative diseases, diabetes, and cancer. EGT is thought to be one of the most important small molecules that may be useful in the diagnosis and treatment of various diseases in the future.

Key words — Ergothioneine, ROS, neurodegenerative disease, diabetes, cancer, mitochondria

1. はじめに

エルゴチオネイン (ergothioneine: EGT) は Tanret によって 1909 年に麦角 (ergot) から発見された分子量 229.3 の水溶性アミノ酸の一種である (Figure 1).¹⁾ 分子内に硫黄を含み、硫黄分子が炭素と 2 重結合をしたチオン基となっているため、ヒドロキシルラジカル ($\cdot\text{OH}$) 等の強力な活性酸素種 (Reactive oxygen species: ROS) とは可逆的に素早く反応するが、過酸化水素やスーパーオキサイドとの反応は比較的ゆるやかで、酸素との反応性は低い。また熱や pH 変化にも強く、高い抗酸化作用があることが知られている。²⁾ EGT は、100 年以上も前に発見されていたにもかかわらず、その機能は高い抗酸化能がある以外は長らく謎のままであった。2005 年に EGT のトランスポーターが発見されると、その後の精力的な研究により、細胞分化や老化、疾病への関与など多くの知見が集積されてきているが、いまだ不明な点も多い。2022 年 11 月現在、PubMed で検索すると約 750 本

の論文がヒットし、ここ 10 年でそのうちの半数を超える 400 本以上の論文が publish されている。既にサプリメントとしても販売されているが、最近になって、日本の企業が高純度かつ大量に生産する技術の開発に成功したこともあり、今後、さらなる普及が期待される。本稿では、これまでに報告されている研究結果から、EGT の生体内での局在やトランスポーター、細胞内での機能や疾病との関わり、その有用性などについて、著者らの研究結果も含め概説する。

2. エルゴチオネインとそのトランスポーター (OCTN1)

EGT は人間を含め動物や植物の体内に存在するが、自ら生合成することはできない。EGT は、ヒトの体内では解毒作用を司り、最も大きな酸化ストレスがかかると推察される肝臓に高濃度 (数 mg/g tissue) で存在し、ついで腎臓、心臓、赤血球などに高い濃度で存在する。³⁾ 血漿における EGT 濃度は非常に低いが、これは、血漿には EGT の代わりに $\cdot\text{OH}$ を還元することができる尿酸を含んでいるためと考えられる。⁴⁾ EGT を体内で作ることができるのは、キノコなどの菌類と一部の細菌

^a 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯科応用薬理学分野, ^b 東北医科薬科大学医学部放射線基礎医学教室, ^c 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野
*e-mail: y-kuwahara@tohoku-mpu.ac.jp

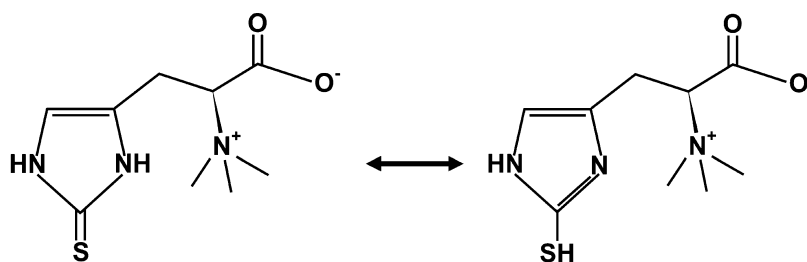


Figure 1. The structure of ergothioneine (EGT). EGT exist both thione (R=S) and thiol (R-SH) form, but the thione form is more abundant than the thiol form *in vivo*. The reducing power is weak in the thione form of EGT because the sulfur is strongly bound by double bonds. Therefore, EGT is relatively stable *in vivo*. However, the reactivity of EGT in thiol form with $\cdot\text{OH}$ is fast, and the hydrogen of the thiol group of EGT reacts with $\cdot\text{OH}$ to form water. As a result, EGT protects proteins and DNA from oxidative stress before other antioxidants. Thioredoxin was found to be able to reduce oxidized EGT. Molecular formula of EGT: $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ = 229.3.

だけである。それにもかかわらず、動物においては EGT のトランスポーター (OCTN1/SLC22A4) の存在が明らかとなっている。⁵⁾ OCTN1 は carnitine/organic cation transporter 1 ファミリーに属し、12 回膜貫通型の構造を有している。OCTN1 の発現量と細胞内 EGT 濃度には正の相関が見られ、経口摂取した EGT は、胃で分解されることなく数時間後には各組織に輸送される。

現在までに、EGT のトランスポーターである OCTN1 に起きる 1 塩基多型とリウマチ⁶⁾ およびクローン病⁷⁾ との関連が報告されている。具体的には、OCTN1 の転写調節領域の SNP が、その転写調節因子である Runt-related transcription factor 1 の転写調節領域への結合能を変化させ、OCTN1 の遺伝子発現量を調節し、その結果、関節リウマチへの感受性が変化すること⁶⁾ や、OCTN1 のミスセンス変異がクローン病のリスクを高める⁷⁾ というものである。さらに、OCTN1 のノックアウトマウスも作成されている。このノックアウトマウスは、非ストレス下では恒常性を維持するための代償的な経路が働いていると考えられるため、表現形としては野性型と特に変わったところは見られないが、メタボローム解析により体内の EGT 量が激減していること、腸の虚血・再灌流後における小腸へのダメージに対する感受性が高くなることが明らかとなっている。⁸⁾

OCTN1 のノックアウトに関しては、線虫とゼブラフィッシュにおいても行われている。線虫においては、酸化ストレスへの感受性上昇と、他の抗酸化酵素のノックアウトでは見られない寿命の低下が報告されており、⁹⁾ ゼブラフィッシュでは脂質の過酸化のマーカである 4-hydroxynonenal: 4-

HNE および DNA 損傷のマーカである 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine のレベルが上昇することが報告されている。¹⁰⁾

OCTN1 は糖尿病薬メトホルミンの細胞内への取り込みと排出の両方に働くことが報告されている。¹¹⁾ メトホルミンは長らく糖尿病薬として使用されてきたが、近年になってメトホルミン摂取者のガン罹患率が低いことや、¹²⁾ 線虫やマウスで平均寿命の延長効果があることが判明し、^{13,14)} さらにアメリカ Food and Drug Administration が 2016 年よりメトホルミンのアンチエイジング薬としての臨床試験を認可したことから注目が集まっている。また、同じくピグアニド系抗糖尿病薬であるフェンフォルミンも、OCTN1 を介して細胞内に取り込まれることが判明しているが、¹⁵⁾ フェンフォルミンは脂溶性で、ミトコンドリアの電子伝達系複合体複合体 1 の働きを阻害すること、乳酸アシドーシスをメトホルミンの 10–20 倍の頻度 (1 万人当たり 4–6 人) で引き起こすことから、メトホルミンほど抗糖尿病薬として使用されてはいない。ただ、平均寿命の延長効果についてはフェンフォルミンにおいても報告されている。¹⁶⁾ さらに、メトホルミンによるこの平均寿命の延長効果は、ショウジョウバエでは見られないことが報告されている。¹⁷⁾

3. EGT の機能と老化や疾病との関わり

3. 1 老化と EGT

EGT の血中濃度については、サウジアラビア人の健康な男性を対象とした研究で、18 歳までは上昇するが、その後 50 代まで漸減する (有意差なし) という報告¹⁸⁾ や、シンガポール在住の 60 歳以上のアジア人を対象とした研究で、加齢に伴い

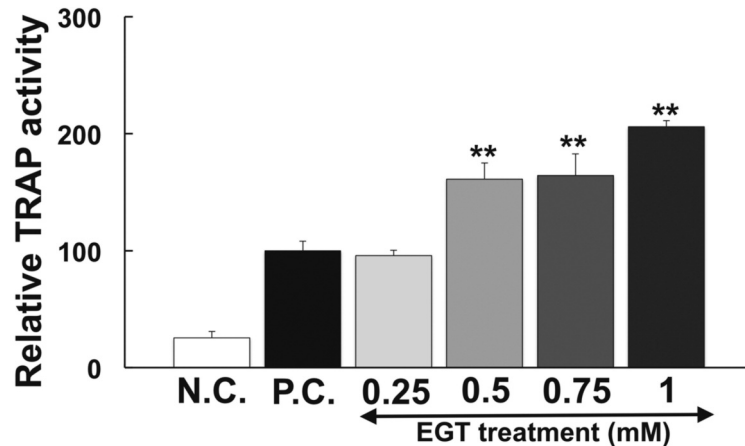


Figure 2. Ergothioneine (EGT) promotes osteoclast differentiation.

RAW264.7 cells differentiated into osteoclasts when Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) was administrated. Osteoclast-differentiated cells increased the activity of tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP). Addition of EGT along with RANKL significantly enhanced TRAP activity compared with RANKL only. N.C.: RAW264.7 cells without RANKL treatment. P.C.: RAW264.7 cells with RANKL treatment. 0.25, 0.5, 0.75, 1: RAW264.7 cells with EGT + RANKL treatment. **: $p < 0.01$ by Scheffe's F test vs P.C.

次第に減少（有意に逆相関）するという報告¹⁹⁾がある。また、各国のエルゴチオネイン摂取量と寿命に関して調べたところ、正の相関があるという報告²⁰⁾もなされており、EGTが老化と強い関係があることが伺える。さらにEGTには抗老化作用があることが明らかとなっている。細胞に紫外線(Ultraviolet: UV)が照射されると、細胞がダメージを受け、光老化を起こすが、ヒト繊維芽細胞にUVを照射する際にEGTを加えておくと、活性酸素や一重項酸素の生成が抑えられること、また、UV照射によって発現が上昇するコラーゲン分解酵素であるMatrix metalloproteinase 1活性についてもEGT添加により有意にその活性が抑制されることが報告されている。²¹⁾

3. 2 神経系とEGT

EGTは神経保護作用を示すことも明らかとなっている。マウスとラットの神経系細胞由来ハイブリドーマであるN-18-RE-105にN-Acetylcystein (NAC)を5 mM添加すると細胞生存率は30%ほどになるが、ここにEGTを添加すると濃度依存的に生存率が上昇(2 mM EGT添加で生存率が40%, 5 mM EGT添加で約60%まで上昇)することが報告されている。²²⁾また、マウスにおいてアミロイドβ(Aβ)処理により、学習、記憶能力が低下するが、この学習、記憶能力の低下が、EGT入りの食事により改善されることも報告されている。²³⁾一方、EGTを含有するキノコ抽出粉末を摂取すると強制水泳試験および尾懸垂試験によりマ

ウスにおいて抗うつ効果が見られることが明らかとなっている。これは、抗酸化作用を持つアスコルビン酸には見られない効果で、餌に1%のキノコ抽出粉末(EGT換算で0.05 mmol/100 g 餌)を添加するだけでもこの効果が見られた。²⁴⁾

3. 3 EGTと細胞分化

マウス神経前駆細胞にEGTを添加すると細胞増殖が抑制され、細胞分化が促進されることが報告されている。²⁵⁾また、マウス神経芽細胞腫Neuro2aにおいて、細胞内で発現しているOCTN1をsiRNAにてノックダウンすると、コントロールに比べ、神経分化が抑制され細胞増殖が促進されることも報告されている。²⁶⁾神経細胞以外でも、破骨細胞分化にEGTが関与することが我々の研究で明らかとなっている。マウス血球系細胞であるRAW264.7にReceptor activator of nuclear factor-kappa B ligand; RANKLを添加すると破骨細胞に分化するが、このときにEGTを添加すると破骨細胞への分化が有意に促進される(Figure 2)。

3. 4 EGTの血中濃度と疾病との関連

EGTの血中濃度と疾病との関係が近年明らかになってきている。例えば、健康者や潰瘍性大腸炎の患者と比べ、ヒトのクローン病患者においてEGTの血中濃度が低いことが明らかとなっており、EGTの血中濃度測定による炎症性腸疾患の診断方法が開発されている。²⁷⁾EGTの血中濃度低下は、パーキンソン病(PD)、²⁸⁾軽度認知障害、²⁹⁾クローン病、³⁰⁾フレイル、³¹⁾白内障³²⁾など、いくつ

かの障害の発生率と関連している。健常者とPD患者の血液を用いたメタボローム解析により、PD患者においては血中 EGT 濃度が健常者に比べて有意に低いことが明らかとなった。EGT 以外では、トリプトファン、カフェイン、ビリルビンの濃度が低く、L-3,4-dihydroxyphenylalanine およびビリベルジンの濃度が高くなることが報告されている。²⁸⁾逆に血中の EGT 濃度が高いと、心疾患による死亡率が低下し、³³⁾末梢神経障害の有病率が低くなることが明らかとなっている。³⁴⁾

3. 5 糖尿病と EGT

糖尿病患者全体としては健常者との血中 EGT 濃度に有意な差は見られなかったが、糖尿病患者内においては、女性の方が男性よりも、I型糖尿病患者の方がII型糖尿病患者よりも EGT 濃度が低いことが報告されている。しかしながら、糖尿病の罹患期間や糖尿病のバイオマーカーであるヘモグロビン A1c の値と EGT の間に特に相関は見られなかった。³⁵⁾

3. 6 がんと EGT

EGT の血中濃度とがんと直接の関係を示すという証拠は現在のところないが、抗がん薬の副作用軽減や、抗がん薬の効果を高めるという報告がある。例えば、ラットにおいて結腸直腸がんを用いられるオキサリプラチンを EGT と同時に投与すると、後根神経節へのオキサリプラチンの蓄積が減少し、慢性末梢神経障害が改善されること、実際、結腸直腸がん患者において、EGT の血中濃度が高いほど化学療法中に見られる慢性末梢神経障害が少ないことが報告されている。²⁴⁾また、EGT がマクロファージ応答を増強し、その結果、細胞障害性 T 細胞 (キラー T 細胞) によるがん微小環境の免疫抑制作用を低下させ、最終的にがんワクチン免疫療法の効果を高めることも報告されている。^{36,37)}

3. 7 妊娠・胎児・乳児と EGT

OCTN1 は、胎盤³⁸⁾や乳腺³⁹⁾にも存在していることが報告されており、母親由来の EGT が胎盤を通して胎児に運ばれること、また、母乳に EGT が含まれる⁴⁰⁾ことから、授乳により乳児に EGT が十分に栄養として運ばれ、乳児への発達に何らかの役割を果たしていると推察される。マウスの実験では、乳児期に母子を分離すると脳が未成熟状態となり、その影響が青年期の認知障害、注意力の低下、攻撃性などの行動に影響を与える事が報告されていること、⁴¹⁾また、上記のように EGT が

神経保護作用を有することなどから、乳幼児期に EGT を十分に摂取し、ストレスに対する耐性をつけることは、その後の健全な脳の発達において重要な因子の1つであろうと推察される。欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority) は、2017年に EGT が 800 mg/kg/day でも無毒性であることを発表し、EGT を妊娠中および授乳中の女性、子供、乳児のサプリメントとして使用することを承認している。⁴²⁾また、妊娠時の重篤な合併症の1つに高血圧やタンパク尿を特徴とする子癇前症があるが、子癇前症モデルラットに EGT を投与すると子癇前症のマーカーである sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) が減少し、胎盤におけるミトコンドリア関連酵素の発現が上昇し、ミトコンドリア由来 ROS の減少、胎児の体重増加が見られることが報告されている。^{43,44)}

4. EGT とミトコンドリア

EGT の細胞内局在については、細胞膜以外に、放射性標識した EGT がミトコンドリア分画に蓄積すること、⁴⁵⁾ EGT のトランスポーターである OCTN1 がミトコンドリアのマーカーと共局在すること、ミトコンドリア分画のウエスタンブロットを行うと OCTN1 が検出されること、金コロイド標識 OCTN1 抗体を用いた電子顕微鏡による観察でマウス心臓ミトコンドリアにその局在が見られること⁴⁶⁾から、EGT がミトコンドリアに局在し、その機能を発揮していると推察される。

EGT は、過酸化水素⁴⁷⁾または UV 曝露⁴⁸⁾による酸化的損傷からミトコンドリア DNA を保護することが報告されている。これは、過酸化水素や UV が $\cdot\text{OH}$ を出して DNA 損傷を引き起こすが、この $\cdot\text{OH}$ を EGT が消去するためであると考えられる。また、細胞内の EGT を枯渇させると、酸化ストレスによるミトコンドリア機能障害の原因のひとつであるアミノカルボニル化の増加が報告されている。⁴⁷⁾カルボニル化は、タンパク質酸化のマーカーであり、この反応には鉄が関与すること、タンパク質の直接的な酸化反応だけでなく脂質過酸化や糖化反応の生成物との反応でも生じることがわかっている。脂質過酸化や糖化もまた、鉄が存在することで亢進すること、主要たる鉄利用細胞内小器官はミトコンドリアであることから、EGT がミトコンドリアにおける酸化ストレスの緩衝役となっていると推察される。筆者らは、ラッ

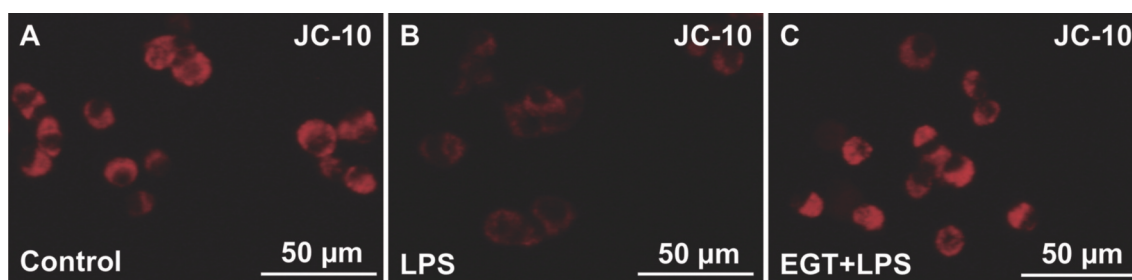


Figure 3. Change of the mitochondrial membrane potential in PC-12 cells.

The mitochondrial membrane potential in PC-12 cells was detected by JC-10 dye (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) according to the manufacturer's protocol. Fluorescent images were obtained using a BZ-8000 fluorescence microscope (Keyence Corporation, Osaka, Japan) with a Texas Red filter (excitation and absorption wavelengths: 560/40 and 630/60 nm). In order to objectively compare the fluorescence intensity, images were obtained at the same day, and the image acquisition conditions were the same for each image (imaging time was 3 s). A: Control cells with no treatment. B: 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Lipopolysaccharide (LPS) treatment. C: 50 μM Ergothioneine + 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ LPS treatment.

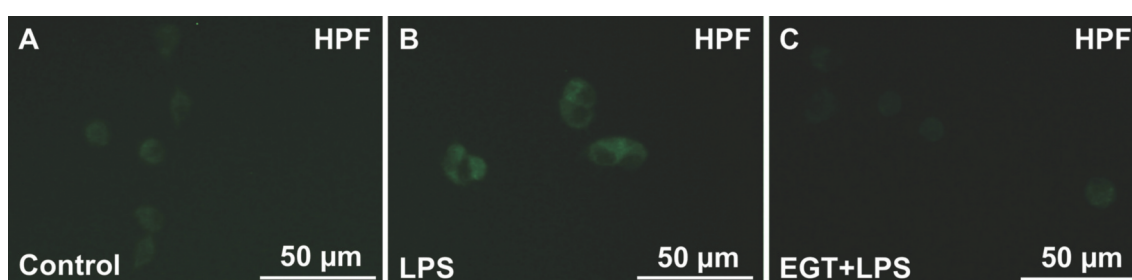


Figure 4. Change of hydroxyl radical ($\cdot\text{OH}$) amount in PC-12 cells.

Production of $\cdot\text{OH}$ in PC-12 cells was detected using Hydroxyphenyl Fluorescein (HPF; Goryo Chemical Inc, Hokkaido, Japan, 10 μM) according to the manufacturer's protocol. Fluorescent images were obtained using a BZ-8000 fluorescence microscope (Keyence Corporation, Osaka, Japan) with a GFP-BP filter (excitation and absorption wavelengths: 470/40 and 535/50 nm). In order to objectively compare the fluorescence intensity, images were obtained at the same day, and the image acquisition conditions were the same for each image (imaging time was 10 s). A: Control cells with no treatment. B: 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Lipopolysaccharide (LPS) treatment. C: 50 μM Ergothioneine + 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ LPS treatment.

ト副腎褐色腫由来 PC-12 細胞にストレスの一つであるリポ多糖を作用させると、ミトコンドリアの膜電位が減少し、脂質過酸化を惹起する $\cdot\text{OH}$ 量が増加したが、これらは EGT の添加により回復することを確認している (Figure 3, 4).

5. おわりに

以上のように、生体内における EGT およびそのトランスポーターである OCTN1 の重要性が示唆されるが、いまだ不明な点も多い。現時点で EGT は、酸化ストレスなどに対して一次的な防御ではなく、レドックス状態が乱れたときや、一次的防御を担う抗酸化物質が枯渇したときに機能する二次的な抗酸化バッファーとして作用していると考えられ、疾病や老化の予防といった観点からも、積極的に摂取すべき物質であると考えられる。生体内における EGT のより一層の作用機序解明が待たれる。

謝辞 本研究は科研費 22K10151 の助成を受けて行った。

利益相反

開示すべき COI はない。

REFERENCES

- 1) Tanret C, *Compt. Rend.*, **149**, 222–224 (1909).
- 2) Franzoni F, Colognato R, Galetta F, Laurenza I, Barsotti M, Di Stefano R, Bocchetti R, Regoli F, Carpi A, Balbarini A, Migliore L, Santoro G, *Biomed. Pharmacother.*, **60**(8), 453–457 (2006).
- 3) Hartman PE, *Methods in Enzymology*, **186**, 310–318 (1990).
- 4) Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P, Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **78**,

- 6858–6862 (1981).
- 5) Gründemann D, Harlfinger S, Golz S, Geerts A, Lazar A, Berkels R, Jung N, Rubbert A, Schömig E, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **102**(14), 5256–5261 (2005).
 - 6) Tokuhiro S, Yamada R, Chang X, Suzuki A, Kochi Y, Sawada T, Suzuki M, Nagasaki M, Ohtsuki M, Ono M, Furukawa H, Nagashima M, Yoshino S, Mabuchi A, Sekine A, Saito S, Takahashi A, Tsunoda T, Nakamura Y, Yamamoto K, *Nat. Genet.*, **35**(4), 341–348 (2003).
 - 7) Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, Amos CI, Huang Q, Gu X, Newman B, Van Oene M, Cescon D, Greenberg G, Griffiths AM, St George-Hyslop PH, Siminovitch KA, *Nat. Genet.*, **36**(5), 471–475 (2004).
 - 8) Kato Y, Kubo Y, Iwata D, Kato S, Sudo T, Sugiura T, Kagaya T, Wakayama T, Hirayama A, Sugimoto M, Sugihara K, Kaneko S, Soga T, Asano M, Tomita M, Matsui T, Wada M, Tsuji A, *Pharm. Res.*, **27**(5), 832–840 (2010).
 - 9) Cheah IK, Ong RL, Gruber J, Yew TS, Ng LF, Chen CB, Halliwell B, *Free Radic. Res.*, **47**(12), 1036–1045 (2013).
 - 10) Pfeiffer C, Bach M, Bauer T, Campos da Ponte J, Schömig E, Gründemann D, *Free Radic. Biol. Med.*, **83**, 178–185 (2015).
 - 11) Nakamichi N, Taguchi T, Hosotani H, Wakayama T, Shimizu T, Sugiura T, Iseki S, Kato Y., *Neurochem Int.*, **61**(7), 1121–1132 (2012).
 - 12) Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M, *PLoS One*, **7**(3), e33411 (2012).
 - 13) Cabreiro F, Au C, Leung KY, Vergara-Irigaray N, Cochemé HM, Noori T, Weinkove D, Schuster E, Greene ND, Gems D, *Cell*, **153**(1), 228–239 (2013).
 - 14) Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, Palacios HH, Mote PL, Scheibye-Knudsen M, Gomes AP, Ward TM, Minor RK, Blouin MJ, Schwab M, Pollak M, Zhang Y, Yu Y, Becker KG, Bohr VA, Ingram DK, Sinclair DA, Wolf NS, Spindler SR, Bernier M, de Cabo R, *Nat. Commun.*, **4**, 2192 (2013).
 - 15) Shitara Y, Nakamichi N, Norioka M, Shima H, Kato Y, Horie T, *Toxicol. Sci.*, **132**(1), 32–42 (2013).
 - 16) Dilman VM and Anisimov VN, *Gerontology*, **26**(5), 241–246 (1980).
 - 17) Slack C, Foley A, Partridge L, *PLoS One*, **7**(10), e47699 (2012).
 - 18) Kumosani TA, *Exp. Mol. Med.*, **33**(1), 20–22 (2001).
 - 19) Cheah IK, Feng L, Tang RMY, Lim KHC, Halliwell B, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **478**(1), 162–167 (2016).
 - 20) Beelman RB, Kalaras MD, Phillips AT, Richie JP Jr, *J. Nutr. Sci.*, 9:e52 (2020).
 - 21) Obayashi K, Kurihara K, Okano Y, Masaki H, Yarosh DB, *J. Cosmet. Sci.*, **56**(1), 17–27 (2005).
 - 22) Aruoma OI, Spencer JP, Mahmood N, *Food Chem. Toxicol.*, **37**(11), 1043–1053 (1999).
 - 23) Yang NC, Lin HC, Wu JH, Ou HC, Chai YC, Tseng CY, Liao JW, Song TY, *Food Chem. Toxicol.*, **50**(11), 3902–3911 (2012).
 - 24) 株式会社エル・エスコレーション, 特開 2014-1193844.
 - 25) Ishimoto T, Nakamichi N, Hosotani H, Masuo Y, Sugiura T, Kato Y, *PLoS One*, **9**(2), e89434 (2014).
 - 26) Nakamichi N, Shima H, Asano S, Ishimoto T, Sugiura T, Matsubara K, Kusuhara H, Sugiyama Y, Sai Y, Miyamoto K, Tsuji A, Kato Y, *J. Pharm. Sci.*, **102**(9), 3407–3417 (2013).
 - 27) 金沢大学, 特開 2009-192383.
 - 28) Hatano T, Saiki S, Okuzumi A, Mohny RP, Hattori N, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **87**(3), 295–301 (2016).
 - 29) Cheah I, Feng L, Tang RMY, Lim KHM, Halliwell B, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **478**(1), 162–167 (2016).
 - 30) Lai Y, Xue J, Liu CW, Gao B, Chi L, Tu P, Lu K, Ru H, *Molecules*, **24**(3), 449 (2019).
 - 31) Kameda M, Teruya T, Yanagida M, Kondoh H, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **117**(17), 9483–9489 (2020).
 - 32) Shukla Y, Kulshrestha OP, Khuteta KP, *Indian J. Med. Res.*, **73**, 472–473 (1981).
 - 33) Smith E, Ottosson F, Hellstrand S, Ericson U, Orholm-Melander M, Fernandez C, Melander O, *Heart*, **106**(9), 691–697 (2020).
 - 34) Winkels RM, van Brakel L, van Baar H, Beelman RB, van Duijnhoven FJB, Geijssen A, van Halteren HK, Hansson BME, Richie JP, Sun D, Wesselink E, van Zutphen M, Kampman E, Kok DE, *Nutr. Canc.*, **72**(3), 451–459 (2020).
 - 35) Epand RM, Epand RF, Wong SC, *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, **26**(10), 623–626 (1988).

- 36) Yoshida S, Shime H, Matsumoto M, Kasahara M, Seya T., *Front. Immunol.*, **10**, 671 (2019).
- 37) Yoshida S, Shime H, Funami K, Takaki H, Matsumoto M, Kasahara M, Seya T, *PLoS One*, **12**(1), e0169360 (2017).
- 38) Wu X, George RL, Huang W, Wang H, Conway SJ, Leibach FH, Ganapathy V, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1466**(1–2), 315–327 (2000).
- 39) Kwok B, Yamauchi A, Rajesan R, Chan L, Dhillon U, Gao W, Xu H, Wang B, Takahashi S, Semple J, Tamai I, Nezu J, Tsuji A, Harper P, Ito S, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **290**(3), R793–R802 (2006).
- 40) Halliwell B, Cheah IK, Tang RMY, *FEBS Lett.*, **592**(20), 3357–3366 (2018).
- 41) Furukawa M, Tsukahara T, Tomita K, Iwai H, Sonomura T, Miyawaki S, Sato T, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **493**, 1243–1249 (2017).
- 42) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst KI, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A, Neuhäuser-Berthold M, Nowicka G, Pentieva K, Sanz Y, Siani A, Sjödin A, Stern M, Tomé D, Vinceti M, Willatts P, Engel KH, Marchelli R, Pöting A, Poulsen M, Schlatter JR, Ackerl R, van Loveren H, *EFSA J.*, **15**(11), e05060 (2017).
- 43) Williamson RD, McCarthy FP, Manna S, Groarke E, Kell DB, Kenny LC, McCarthy CM, *Hypertension*, **75**(2), 561–568 (2020).
- 44) Morillon AC, Williamson RD, Baker PN, Kell DB, Kenny LC, English JA, McCarthy FP, McCarthy C, *PLoS One*, **15**(3), e0230977 (2020).
- 45) Kawano H, Otani M, Takeyama K, Kawai Y, Mayumi T, Hama T, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **30**, 1760–1765 (1982).
- 46) Lamhonwah AM, Tein I, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **345**, 1315–1325 (2006).
- 47) Paul BD, Snyder SH, *Cell Death Differ.*, **17**, 1134–1140 (2010).
- 48) Bazela K, Solyga-Zurek A, Debowska R, Rogiewicz K, Bartnik E, Eris I, *Cosmetics*, **1**(1), 51–60 (2014).

