

研究課題名	食物アレルギーに対するカンナデンプンの予防効果
フリガナ	タナカ マモル
代表者名	田中 守
所属機関 (機関名) (役職名)	中部大学応用生物学部食品栄養科学科 講師
本助成金による 発表論文, 学会発表	現時点ではなし。

研究結果要約

これまでに私は食用カンナデンプンの摂取がマウスの消化管においてムチンや IgA を増加させること、盲腸中の乳酸や酪酸、酢酸など短鎖脂肪酸の産生を増加させることを明らかにしてきた。これらの結果は、大腸の制御性 T 細胞の誘導を促す可能性が示唆され、I 型アレルギーの予防・改善に有効であることが期待される。本研究では、I 型アレルギーモデルマウスを用いて、食物アレルギーに対するカンナデンプンの予防効果を明らかにすることを目的とした。5 週齢の BALB/c 雌マウスを Control 群, OVA 群, OVA-Canna 群の 3 群に分け、OVA-Canna 群には 10% のカンナデンプンを添加した AIN-93G を 5 週間摂取させた。また、OVA 群, OVA-Canna 群には OVA を含むアジュバントを腹腔内に投与し、感作マウスを作製した。評価項目としては、アナフィラキシー症状、アレルギー吸収量、全身性免疫の指標として血清中の抗体産生能、消化管免疫の指標として糞中の IgA およびムチン含量、腸内環境の指標として盲腸内容物中有機酸を評価した。結果、カンナデンプンの継続摂取は、マウスのアナフィラキシー症状を抑制することが明らかとなった。アレルギー吸

収量、血清中抗体産生能、盲腸内容物中有機酸に差は認められなかったものの、糞中の抗原特異 IgA やムチン含量の増加が認められた。

研究目的

日本を含む先進国では、食物アレルギーや花粉症を呈する I 型アレルギー疾患の有症率が増加しており、深刻な社会問題となっている。抗アレルギー薬や抗アレルギー効果を有する食品の摂取は、主にマスト細胞や IgE、脱顆粒をターゲットとしており、既にアレルギー状態にある人が対象となる。一方、アレルギーの予防の観点からすれば、アレルギー状態にならない、もしくはアレルギー症状を発症しないことが重要である。

これまでに私は、ショウガ目カンナ科に属する植物である食用カンナに注目し、研究を行ってきた。カンナ根茎のデンプンをマウスに摂取させると、腸管においてムチン、IgA の分泌を促進するとともに、制御性 T (Treg) 細胞の分化を誘導する細菌として代表的なクロストリジウム属細菌¹⁾の増加及び腸内細菌の代謝産物である乳酸や酢酸、酪酸といった短鎖脂肪酸を有意に増加させることを明らかにしてきた。消化管における IgA 及びムチンは、アレルゲンやウイルスのような異物の排除といった腸のバリア機能の維持に必須の役割を果たし、Treg 細胞の増加は、アレルギーやアトピー性皮膚炎、大腸がん、炎症性腸疾患等、免疫応答が過剰に起こる疾患の改善に期待できるものと考えられている。それゆえ、カンナデンプンは、アレルゲンを体内に侵入させない、もしくは侵入してもアレルギー症状を引き起こさないことが考えられる。そこで本研究では、I 型アレルギーモデルマウスを用いて、食物アレルギーに対するカンナデンプンの予防効果及び予防メカニズムを明らかにすることを目的とした。

食用カンナは日本ではまだまだ馴染みのない食材であるが、最も豊富なデンプン源の一つであり、じゃがいも、キャッサバやトウモロコシと同等以上の生産能力を持っていると考えられており^{2,3)}、デンプンは様々な加工食品に利用できる。さらに、機能性食品において、現在、最もニーズのある「整腸」に加え、今後益々増加することが予想され今や国民病ともいえるアレルギーを日常の食事から予防に貢献できることである。

研究計画及び研究手法

1. カンナデンプン摂取及びI型アレルギーモデルマウス（感作マウス）の作製

5週齢のBALB/c雌マウスを実験に用いた。室温 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ 、12/12h (A.M. 8:00-P.M. 8:00) の明暗サイクルの条件で飼育した。動物実験は、動物実験ガイドラインに従い、中部大学動物実験委員会の承認（承認番号：第20191004号）を得て実施した。1週間の予備飼育をした後、マウスをControl群 (n=8)、OVA群 (n=8) およびOVA-Canna群 (n=8) の3群に分けた。実験期間中の飼育期間はAIN-93G飼料、もしくは10%のカンナデンプンを含んだAIN-93G飼料と水を5週間自由摂取させた。飼料の組成は下記の通りである（表1）。実験期間中の体重は3回/週おきに計測した。

感作マウスの作製は、 $100 \mu\text{g}$ のオボアルブミン (OVA) と等量の 4 mg のImject Alumを含む 0.2 mL のリン酸緩衝液 (PBS) を実験開始14と28日目に軽く麻酔をかけたマウスの腹腔内に投与した。非感作群は 4 mg のImject Alumを含む 0.2 mL のPBSのみを腹腔内投与した。

表1 飼料組成 (%)

Ingredient	AIN-93G	10% canna starch-added diet
Cornstarch	63.20	53.20
Casein	20.00	20.00
Corn oil (no additives)	7.00	7.00
Fiber	5.00	5.00
Mineral mix (AIN-93G-MX)	3.50	3.50
Vitamin mix (AIN-93VX)	1.00	1.00
L-Cystine	0.30	0.30
Tertiary butyl hydroquinone	0.0014	0.0014
Canna starch	0.00	10.00

2. アナフィラキシー症状の評価

実験開始36日目に、感作マウスに軽く麻酔をかけ、フィーディングニードル専用シリンジを用いて、マウス一匹あたりに 10 mg のOVAを含む 0.2 mL のPBSを経口投与した。アレルギー症状の指標として30分後の直腸温を測定した。

3. アレルゲン吸収量の測定

門脈血中 OVA 濃度を、モリナガ FASPEK エライザ II によるサンドイッチ法によって定量した。キットの説明書に従い、iMark™ マイクロプレート吸光分光光度計を用いて 450 nm の吸光度を測定した。

4. 総抗体価の測定

血清に含まれる総 IgE, IgG および糞中に含まれる総 IgA 量を、それぞれ Mouse IgE Ready-SET-GO, Mouse IgG Ready-SET-GO, Mouse IgA Ready-SET-GO によるサンドイッチ法によって行った。キットの説明書に従い、iMark™ マイクロプレート吸光分光光度計を用いて 450 nm の吸光度を測定した。

5. OVA 特異抗体価の測定

血清に含まれる OVA 特異 IgE, IgG1, IgG2a および糞中に含まれる OVA 特異 IgA 抗体価を測定した。OVA 溶液を 10 μ g/mL になるよう、50 nM の炭酸バッファー(pH9.6) に溶かし、100 μ L ずつ 96 ウェルマイクロプレートの各ウェルに入れ、4°C で 1 晩静置した。各ウェルに 0.05% の Tween を含む PBS (PBS-T) で 3 回洗浄し、次に 1% BSA/PBS-T を 100 μ L ずつ加え 37°C で 1 時間タンパク質末端結合部位部分をブロックした。PBS-T で 3 回洗浄した後、一時抗体として各血清サンプルを血清中 OVA 特異 IgE および IgG2a では濃度が 100 倍希釈、OVA 特異 IgG1 では濃度が 200 倍希釈に、糞中 OVA 特異 IgA では糞を PBS で 0.1 g dry weight/mL 濃度で一晩懸濁した上清を 100 倍希釈になるように 1% BSA/PBS-T で希釈したサンプルを 100 mL ずつ各ウェルに入れ、37°C で 1 時間インキュベートした。PBS-T で 5 回洗浄した後、二次抗体として Anti IgE-HRP、Mouse および Anti IgA-HRP, Mouse を 1000 倍希釈、Anti IgG1-HRP, Mouse および Anti IgG2a-HRP, Mouse を 5000 倍希釈になるように、1% BSA/PBS-T に溶かし、各ウェルに 100 μ L ずつ加え、37°C で 1 時間インキュベートし、PBS-T で 5 回洗浄した。合成基質である *o*-phenyldiamine (一級; 和光純薬工業) 2 mg を 5 mL のクエン酸バッファーに加え、さらに H₂O₂ (特級; 和光純薬工業) を 0.006% 加えたも

のを、各ウェルに 100 μ L ずつ入れ、約 3-5 分間発色させ、2.5 mol/L H_2SO_4 溶液を 50 μ L 添加して酵素反応を停止させた。iMark™ マイクロプレート吸光分光光度計を用いて、490 nm の吸光度を測定した。

6. ムチン含量の評価

糞中に含まれるムチン量を Fecal Mucin Assay Kit を用いてキットの説明書に従い、Synergy™ HTX マイクロプレートリーダーを用い、Gen5™ ソフトウェアにて励起波長 320/20 nm、経口波長 380/20 nm、GEN 70 の吸光度を測定した。

7. 遺伝子発現解析

各種遺伝子発現解析として、大腸より mRNA を抽出して cDNA を作製した後、RT real-timePCR 法にて、ハウスキーピング遺伝子として Actin を用い、Treg 細胞の転写因子である FOXP3 および Th2 細胞の転写因子である GATA3 の遺伝子発現量を測定した。

8. 有機酸分析

盲腸内容物中の有機酸の分析は、テクノスルガ・ラボ（株）に委託し、ポストカラム pH 緩衝電気伝導度検出を備えた高速液体クロマトグラフィーにより分析を行った。

9. 統計処理

測定値は平均 \pm 標準誤差で示した。統計ソフトは SPSS Statistics 25 を使用した。独立多群の差の検定には一元は一の分散分析 (ANOVA) を用い、その後 Post hoc 検定として Fisher's PLSD 法を用いた。危険率は 5%未満で有意差ありと判断した。

4. 結果と考察

1. 食餌摂取量、体重増加率および乾燥糞重量

食餌摂取量、体重増加率、盲腸内容物重量および乾燥糞重量の結果を表 2 に示した。体重増加率及び食餌摂取量は、すべての群で差は認められなかった。一方、実験開始 33 日目から 3 日間における OVA-Canna 群の 1 日当たりの糞重量は、Control 群および OVA 群と比較し有意な増加が認められた ($p < 0.01$)。これらの結果から、カンナデンプンは体重増減に影響しないことが考え

られた。

表2 食餌摂取量, 体重増加率および乾燥糞重量

	Control	OVA	OVA-Canna
食餌摂取量(g/匹)	84.1	85.9	89.8
体重増加率(%)	7.2 ±1.4	8.8 ±0.9	10.0 ±1.2
乾燥糞重量(g/日)	0.232 ±0.010 ^a	0.244 ±0.016 ^a	0.423 ±0.018 ^b

測定値は平均±標準誤差で示した。異符号間に有意差あり, $p < 0.05$ 。

2. アナフィラキシー症状の評価

マウスのアナフィラキシー症状の評価として体温低下が良く用いられている^{4,5)}。アナフィラキシー症状の評価の指標となる直腸温は、アレルギー反応が起こった結果から放出されるヒスタミンによって低下することが報告されている⁵⁾。本研究でもアナフィラキシー症状の指標として直腸温を測定した。評価の結果、Control群と比較して、OVA群では有意な体温低下が認められたもののOVA-Canna群は認められなかった(図1)。これらの結果からカンナデンプンの摂取によりアナフィラキシー症状を抑制することが明らかとなった。

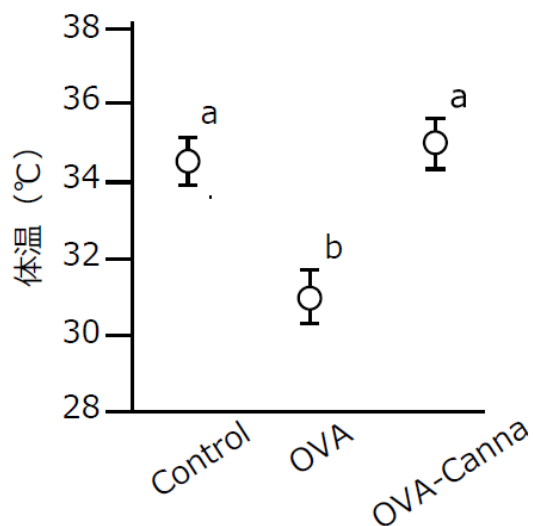


図1 アナフィラキシー症状の評価

測定値は平均±標準誤差で示した。異符号間に有意差あり, $p < 0.05$ 。

3. アレルゲン吸収量

I型アレルギーは、腸管における肥満細胞が感作抗原の侵入により、数々の化学伝達物質を遊離することにより、腸管粘膜に変化を起し、腸管粘膜の透過性が亢進するため、抗原が腸管により吸収され、その結果として全身での様々なアレルギー症状が出現すると考えられる⁶⁾。そのため、本実験ではマウスの門脈血中の OVA 濃度から、アレルギーの腸管粘膜透過性について評価を行った。その結果、アレルギーの吸収量は、マウスに OVA 投与 30 分後の門脈血中 OVA 濃度を評価した (図 2)。結果、3 群間で門脈血中 OVA 濃度に有意な差が認められなかった。すなわち、カンナデンプンの摂取により腸管透過性は抑制されず、アレルギー抑制効果に影響は少ないと考えられる。カンナデンプンの摂取がアレルギーの吸収を抑制するものと予想していたが、必ずしもそうではなかった。原因として、門脈からの採血が、OVA を投与してから、一般的にアナフィラキシー症状が強く発現すると言われている 30 分後の一時点のみだったことや、マウスにカンナデンプンを摂取させた期間が短かったこと、飼料に添加したカンナデンプンの量が少なかったことが考えられる、もしくはアナフィラキシー症状の抑制効果はアレルギーの吸収以外の要因の可能性が考えられる。今後は条件を変え再検討する必要がある。

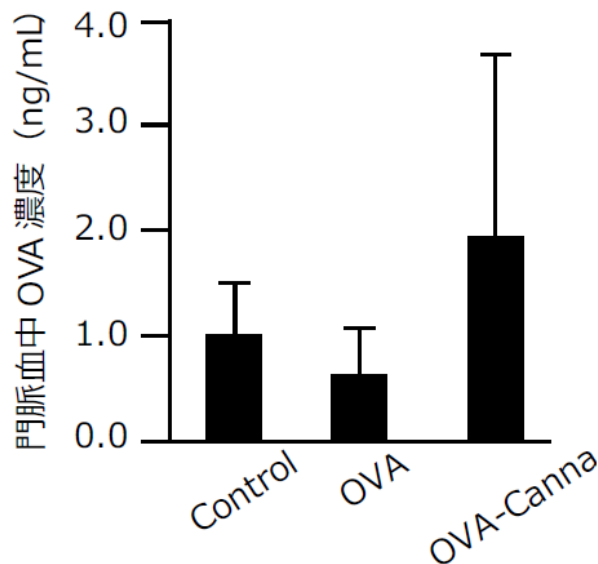


図 2 アレルギー吸収量

4. 全身性免疫の評価

本研究では、カンナデンプン摂取により、血清抗体産生能を指標とした全身性の免疫を評価し

た。全身性免疫の指標として血清中の総 IgE, IgG (表 3) および OVA 特異 IgE, IgG, IgG1, IgG2a (表 4) を評価した。OVA 群および OVA-Canna 群の血清中総 IgE および総 IgG は, Control 群と比較したところ有意な増加が認められた。一方, OVA 群と OVA-Canna 群を比較したところ, 総 IgG および OVA 特異 IgG1 では, OVA-Canna 群が有意に減少し, 総 IgE および OVA 特異 IgE, IgG2a では, 有意な差は認められなかった。生体内の免疫反応の恒常性は, Th 細胞の主に Th1 細胞と Th2 細胞のバランスによって恒常性が保たれている^{7,8)}。IgG1, IgE の値は Th1 細胞の指標となり, IgG2a の値は, Th2 細胞の指標となる。IgE を指標としたとき, カンナデンプンは, 血清中の総 IgE および抗原特異的 IgE を低下させるわけではないと考えられた。IgG を指標としたとき, カンナデンプン摂取により総 IgG は低下せず, また, 抗原特異 IgG1/IgG2a の値から Th1 細胞と Th2 細胞のバランスを比較においても, OVA 群では 1.8、Canna 群では 1.9 となり, Th1/Th2 バランスにおいても差が認められず, Th1 細胞と Th2 細胞のバランスに変化がなかった。一方, OVA 特異 IgG および IgG1 では, 減少が見られたため, 食物アレルギー抑制効果の可能性も考えられた。したがって, カンナデンプンの摂取による全身性免疫への影響は必ずしもないとは言い切れず, 摂取期間や摂取する量, サイトカイン産生や遺伝子解析等の今後さらなる検討が必要である。

表 3 血清中総 IgE 及び IgG

	Control	OVA	OVA-Canna
総IgE(ng/mL)	49.5 ±4.7 ^a	262.0 ±23.2 ^b	184.0 ±25.9 ^b
総IgG(μg/mL)	0.6 ±0.2 ^a	7.4 ±0.5 ^b	6.9 ±0.5 ^b

測定値は平均±標準誤差で示した。異符号間に有意差あり, $p < 0.05$ 。

表 4 血清中 OVA 特異 IgE, IgG, IgG1 および IgG2a

	Control	OVA	OVA-Canna
OVA特異IgE(O.D.)	0.087 ±0.006 ^a	0.321 ±0.063 ^b	0.373 ±0.021 ^b
OVA特異IgG(O.D.)	0.38 ±0.06 ^a	2.19 ±0.09 ^b	1.64 ±0.06 ^c
OVA特異IgG1(O.D.)	0.10 ±0.01 ^a	1.26 ±0.03 ^b	1.09 ±0.01 ^c
OVA特異IgG2a(O.D.)	0.042 ±0.001 ^a	0.679 ±0.065 ^b	0.56 ±0.078 ^b

測定値は平均±標準誤差で示した。異符号間に有意差あり, $p < 0.05$ 。

5. 消化管免疫の評価

消化管免疫の指標として糞中の総 IgA, OVA 特異 IgA およびムチン含量を評価した。マウスの糞中総 IgA は 3 群間で有意な差が認められなかった (図 3a)。一方, 糞中の OVA 特異 IgA (図 3b) およびムチン含量 (図 3c) は Control 群および OVA 群と比較し OVA-Canna 群で有意な増加が認められた ($p < 0.01$)。

IgA は、腸上皮細胞の頂端側に発現する Toll 様受容体 (Toll-like receptor : TLR) を介して食物由来あるいは腸内の微生物やその成分 (PAMPs や MAMPs) の刺激を受け、IgA 産生を誘導するサイトカインを分泌し、粘膜固有層において IgA を分泌する B リンパ球へと誘導され IgA が産生される経路と活性化された形質細胞様樹状細胞が IgA を分泌する B リンパ球へと誘導し、リンパおよび血流によって体内を循環し、ホーミング現象により腸管粘膜固有層へ戻り IgA を産生する経路により腸管内に分泌型 IgA が存在している⁹⁾。そのため、本研究ではマウスの糞に含まれる腸管の分泌型 IgA を指標とし評価を行った。カンナデンプンの継続摂取が糞中の IgA 産生能に与える影響を検討した結果から、OVA-Canna マウスの糞中 OVA 特異 IgA はカンナデンプンの継続摂取により増加することが明らかとなった。一方、カンナデンプンの継続摂取は糞中総 IgA 産生に影響しなかった。これらの結果から、カンナデンプンはアレルゲンに非特異的な IgA 産生へは影響しないが、アレルゲンに特異的な IgA 産生に影響すると言える。カンナデンプンは、一般的な腸管免疫に関与するよりも、アレルゲンに特異的な腸管免疫の増強に関与することが示唆された。このことにより、アレルゲンが体内に侵入した際に、アレルゲン吸収阻害および体外排泄を促進することで、アレルギーの発症を抑制する可能性が示唆された。

腸管では、ムチンによる物理的防御が存在する。腸管に分泌されるムチンは、過度な物理的刺激からの粘膜保護、腸管に分泌される IgA との共同作業によるバクテリア透過の抑制などが知られている。消化管内分子が上皮細胞に透過するまでの拡散速度はムチン分泌量または分泌されるムチン種 (粘性) によって左右されると考えられる¹⁰⁾。カンナデンプンの継続摂取が糞中のムチン分泌能に与える影響について検討した結果、OVA-Canna マウスの糞中ムチン量は増加するこ

とが明らかとなった ($p < 0.01$)。ムチン分泌量が増加したことから、IgA が結合したアレルゲンはムチンに吸着され、吸収を阻害していると考えられる。そのため、カンナデンプンは、腸管の異物に対する物理的防御を促し、アレルギー発症の抑制に関与することが示唆された。

カンナデンプンがマウスの腸管免疫系に作用し、抗原特異 IgA およびムチンを増加させることが示唆され、これらの腸管バリア機能の強化が I 型アレルギーの発症抑制に寄与するものと考えられた。

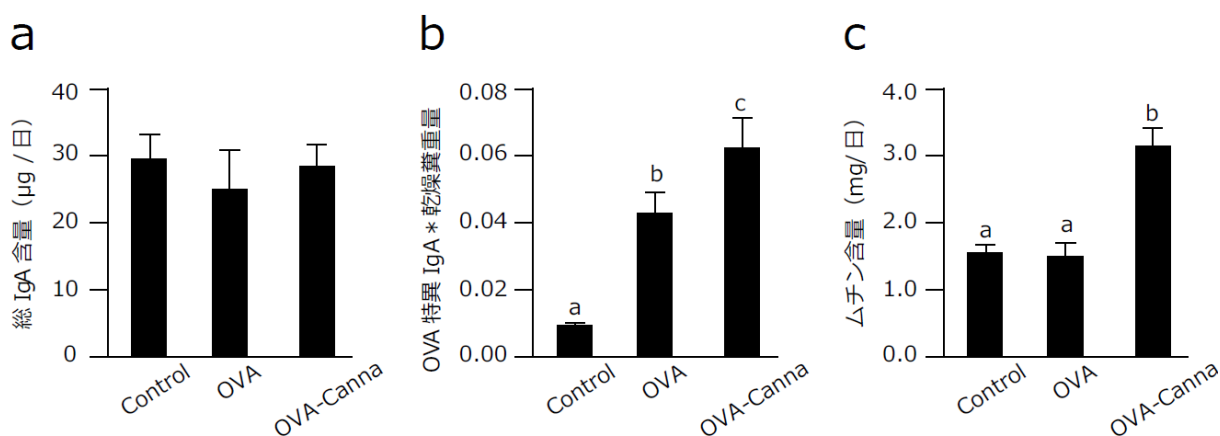


図3 糞中総 IgA (a), OVA 特異 IgA (b) およびムチン含量 (c)
測定値は平均±標準誤差で示した。異符号間に有意差あり, $p < 0.05$ 。

6. 盲腸内容物中有機酸

近年、腸内細菌叢によって産生される酪酸が、未熟な T 細胞に作用して Treg への分化を促進させることが報告されている¹¹⁾。それゆえ、マウス盲腸内容物中の有機酸の分析を行った (表 5)。結果、3 群間では有機酸濃度に有意な差が認められなかった (表 5)。一方、OVA-Canna 群でのみコハク酸が検出されず、また n-酪酸が検出された個体もいた。したがって、カンナデンプンの摂取による腸内細菌叢の変化や有機酸産生への影響は必ずしもないとは言い切れず、摂取期間や摂取する量等、今後さらなる検討が必要である。

表 5 盲腸内容物中に含まれる有機酸 (□g/mL)

	Control	OVA	OVA-Canna
コハク酸	3.5 ±5.4	1.8 ±4.0	n.d.
乳酸	4.8 ±4.0	7.4 ±7.3	7.3 ±4.1
ギ酸	n.d.	n.d.	n.d.
酢酸	25.3 ±6.8	32.0 ±13.7	30.0 ±13.9
プロピオン酸	9.9 ±2.6	11.6 ±8.0	15.4 ±13.2
iso-酪酸	n.d.	n.d.	n.d.
n-酪酸	n.d.	n.d.	1.5 ±4.2
iso-吉草酸	n.d.	n.d.	n.d.
n-吉草酸	n.d.	n.d.	n.d.

7. 残された課題

私はこれまでの研究成果からカンナデンブンの摂取が大腸の Treg 細胞の誘導を促し、I 型アレルギーの予防・改善に期待できるのではないかと考え、I 型アレルギーモデルマウスを用いて、食物アレルギーに対するカンナデンブンの予防効果を明らかにすることを目的とし研究を行った。本研究では必ずしも予防・改善効果を明らかにすることができなかった。課題として、大腸における Treg 細胞の誘導の解明が挙げられる。カンナデンブン摂取が腸管における Treg 細胞の誘導を促すかを明らかにするため、大腸中の Treg 細胞の転写因子である FOXP3 および Th2 細胞の転写因子である GATA3 の遺伝子発現量の評価を、リアルタイム PCR を用いて試みた。しかしながら、非特異的な増幅が認められ、十分な結果を得ることができなかった。今後は、RNA の抽出やプライマーの設計条件の再検討を行う必要がある。

加えて、盲腸内容物中の有機酸において I 型アレルギーモデルマウスではなく非感作マウスを用いた実験結果と必ずしも一致しなかった。アレルギー体質による影響が考えられるが、カンナデンブンの摂取期間や摂取する量が関係しているのかもしれない。

8. 学会や論文発表等の予定

本研究により得られた結果については、論文投稿に向け現在執筆中である。加えて随時、日本栄養食糧学会等の学会にて発表予定である。

今後の研究活動について

カンナデンプンの摂取が、特に消化管に影響を与えることから、今後の研究活動は、消化管における働きを中心に研究を進めていく必要がある。アナフィラキシー症状の抑制は、アレルゲンの吸収抑制に起因するものか、もしくは Treg 細胞の誘導による体質の変化によるものか、上記の残された課題とともに進めていく必要がある。また、今回は生のデンプンを用いて検討を行ったが、食品の加熱や加熱方法、加熱後の冷蔵保存によってレジスタントスターチ含量に変化があると考えられる。デンプンは、生で食べられることはほとんどなく、加熱などの調理操作が加えられて食べられる。カンナデンプン中のレジスタントスターチ含量も、報告と同様に加熱などの調理によって変化する可能性が考えられる。それゆえ、今後は様々な調理法による加熱後、加熱後の冷蔵保存等によるレジスタントスターチ含量の変化を明らかにしていく必要がある。

参考文献

- 1) Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase J, Kim S, Fritz JV, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M, Honda K. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013;500:232-6.
- 2) Loomis RS, Connor DJ. *Crop ecology: productivity and management in agricultural systems*. Cambridge Univ Press. 1992;pp. 34-42.
- 3) Imai K. Edible canna - a valuable plant resource from the Andean region. *Jpn J Crop Sci*. 2011;80:145-56.
- 4) Tanaka M, Nagano T, Yano H, Matsuda T, Ikeda T, Haruma K and Kato Y. Impact of w-5 gliadin on wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis in mice. *Biosci Biotech Biohem*. 2011;75:313-317.
- 5) Makabe-Kobayashi Y, Hori Y, Adachi T, Ishigaki-Suzuki S, Kikuchi Y, Kagaya Y, Shirota K, Nagy A, Ujike A, Takashi T, Watanabe T and Ohtsu H. The Control effect of histamine on body temperature and respiratory function in IgE-dependent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:298-303.
- 6) 吉田英生, 坂本泰寿, 飯倉洋治. 食物アレルギーモデルラットの作成と基礎研究 - 第 2 報. 食物

- アレルギーと腸管, 肝臓に関する研究一. 昭和医学会誌. 1998;58(2):143-149.
- 7) Wedemeyer J, Tasi M, Galli S J. Roles of mast cells and basophils in innate and acquired immunity. *Curr Opin Immunol*. 2000;12:624-631.
- 8) Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today*. 1997;18:263-266.
- 9) 平野可奈, 窪田慎, 松田幹. 難消化性オリゴ糖・多糖の摂取と腸管免疫機能. *ルミナコイド研究*. 2017;21(2):57-68.
- 10) 石川秀次. 食物繊維 - 基礎と応用 -. 第一出版株式会社. 2008;pp. 51-54, 113-114, 169-174.
- 11) Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013;504:446-50.

以上