

【第101回生涯教育講座】

野菜に多く含まれるケルセチンの
生活習慣病予防効果やま さき まさ ゆき し わく くに のり
山 崎 雅 之 塩 飽 邦 憲

キーワード：フラボノイド，ケルセチン配糖体，生体利用性 (Bioavailability)，
抗酸化能，肝臓脂質代謝

要 旨

近年，活性酸素種 (ROS) 等の関与する疾患群が徐々に明らかにされつつあり，各疾患の病因，病態における ROS 等の傷害作用も明らかになりつつある。これと同時にこの ROS 等の消去，抑制に効果のある抗酸化物質の生体利用性 (Bioavailability) 研究が進んでいる。これらの過程で抗酸化物質，特に野菜等に多く含まれるフラボノイドが ROS 等の消去，抑制以外に生体シグナルを通して，脂質代謝異常の予防効果，抗炎症効果，発がん抑制効果などの代謝に作用していることが報告され始めている。

ケルセチンは野菜等に含まれる最も主要なフラボノイドであり，我々はこれまで島根県内で栽培されている植物，野菜等の6次産業化，高付加価値化に貢献すべく，ケルセチンおよびその配糖体である Q3MG (ケルセチン 3-O-(6-O-マロニル)グルコシド) の動脈硬化，肥満，肥満関連疾患に対する予防効果を検証してきた。

本説では，我々の結果も含め最近の知見をもとに，ケルセチン配糖体の吸収と動脈硬化予防効果，肥満と肝臓を中心とした脂質代謝改善効果を解説する。

はじめに

ポリフェノールとは，植物の二次代謝によって生産され，分子内に複数のフェノール性ヒドロキシ基 (-OH) をもつ物質群の総称である。ポリフェノールの多くは，他の物質の酸化を抑制する

能力を有する分子であり，抗酸化物質 (Antioxidants) と呼ばれている。ポリフェノールの中で特にフラボノイドは野菜，果実に非常に多く含まれている。Hu らが総説の中で述べているように，食習慣と動脈硬化性疾患の関係を考えた際にフラボノイドは，三大栄養素，ビタミン類，ミネラル類等と並んで，動脈硬化性疾患の発症に影響する食事成分の1つであると考えられる¹⁾。事実，多くのヒト疫学研究から，野菜，果実の摂取が，ア

テローム性動脈硬化症, 慢性心疾患, 脳血管疾患の発症リスクを下げる事が報告されており, その効果の主要成分がフラボノイドであると広く受け入れられている²⁾。

*In vitro*での抗酸化能は, 水酸基が還元因子を供与する, あるいは水酸基が Fe^{2+} や Cu^{2+} などの酸化開始触媒をキレート補獲することであり, 抗酸化能の強さは水酸基の位置と数によって決まる。しかし, *in vivo*では, 体内吸収時の腸管細胞内での一部の水酸基の抱合化やその後の代謝でメチル化修飾などを受けると考えられている。これらの体内の修飾された代謝産物の抗酸化能は, 明らかになっていないことが多い。生体内での酸化反応は, 生命にとって重要な生体反応であるが, 一方で過剰な酸化反応は生体に障害を与える極めて有害な反応で, これによって生じた酸化ストレスは多くの疾患で原因の1つであると考えられている³⁾。最近では, ゲノムと遺伝子についての広範な解析を行うゲノミクス, タンパク質の構造や機能の総合的な解析を行うプロテオミクス等の発展による分子レベルでの研究によって, 体内の酸化反応の異常が脂質代謝異常, 炎症, 発がん等の疾病の発症に関与していることが明らかになりつつある⁴⁾。

これまでの研究で, NADPHオキシダーゼ, キサンチンオキシダーゼによって産生された活性酸素種 (Reactive oxygen species: ROS, スーパーオキシドアニオンラジカル, ヒドロキシルラジカル, 過酸化水素等の総称) や活性窒素種 (Reactive nitrogen species: RNS) が直接的に細胞の膜に障害を与えることで, その細胞の生命活動を低下させ, 疾病の原因となると考えられている。そのため, 外因性の抗酸化物質の研究では, 試験管内で活性酸素種, 活性窒素種もしくはこれらか

ら誘導されるフリーラジカルを化学的にトラップする抗酸化物質 (Free radical trapping (scavenging) antioxidants) の探索が多く行われてきた。近年では, 生体内での過剰な ROS の産生を抑える抗酸化物質 (Preventive antioxidants) や加齢研究の発展によるところが大きい, ダメージを受けた細胞機能を回復させる抗酸化物質 (Regenerative antioxidants) の研究も盛んに行われている (図1)。特に, 外因性の抗酸化物質の代表であるポリフェノールは, フリーラジカルを化学的にトラップする能力を中心に多くの報告がなされているが, 近年では, 動物実験, 細胞実験から生体内での過剰な ROS の産生を抑える効果の報告が相次いでいる。

これまでに, 疾病に対するフラボノイドの作用として報告された主要なものには, 心血管疾患のリスク・動脈硬化の軽減, 高血圧の軽減, 脂質異常の改善, 抗アレルギー・抗炎症作用, 抗がん性・抗細胞増殖作用, 骨粗しょう症のリスク軽減, 抗ウイルス性などがある⁵⁾。特に, フラボノイドの中でも最も研究の進んでいるケルセチンやケルセチン配糖体では, 近年, 肥満や脂質異常の改善報告が多く, その予想されるメカニズムからケルセチンの肝臓での分子挙動と影響に注目が集まりつつある。

フラボノイド摂取と慢性心疾患, 脳血管疾患のヒト疫学研究

米国での大規模な調査では, Liu らが約4万人の女性看護職者の集団を, Bazzano らが約1万人の第1次国民栄養調査 (the first National Health and Nutrition Examination Survey) の集団を, Hung らが11万人の医療専門職者の集団を対象として, 野菜, 果実の摂取頻度と慢性心疾患の負の

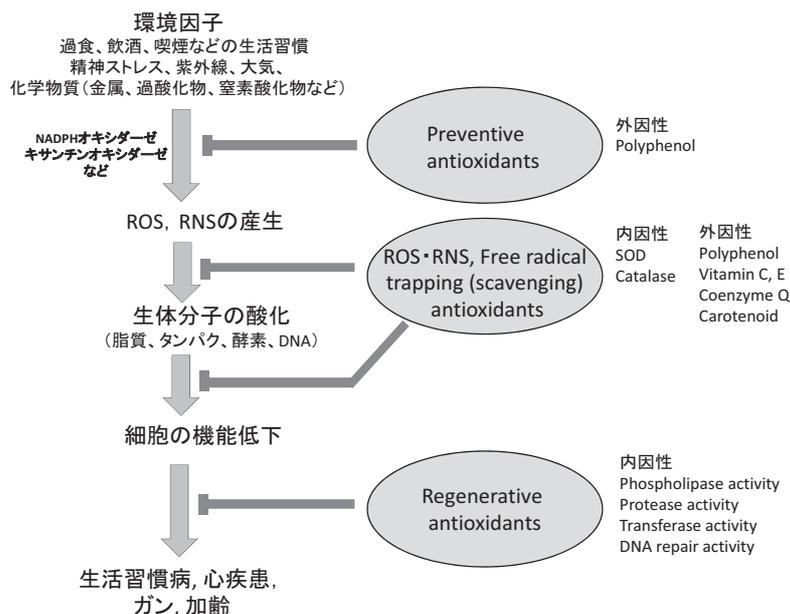


図1 環境因子由来の酸化ストレスによるダメージと抗酸化物質による防御機構

相関を報告している⁶⁾。また、フランス、ドイツ、北アイルランドでの大規模調査でも野菜、果実の摂取頻度と慢性心疾患の負の相関が報告されている⁷⁾。脳血管疾患に関しても、同様に野菜、果実の摂取頻度との負の相関が報告されている⁸⁾。西洋と食文化、食のパターンが異なる日本でも報告が相次いでおり、Takechiらは、厚生労働省研究班の多目的コホート研究で全国9ヶ所の保健所の管轄の約8万人の集団で、Nakamuraらは、岐阜県高山市でのコホート研究の女性約1.6万人の集団で、Sauvagetらは広島と長崎を合わせた約4万人の集団で同様の関係が報告されている⁹⁻¹⁰⁾。

さらに報告は少ないが、フラボノイドの摂取量との解析では、米国アイオワ州で行われた3.8万人を対象としたコホート研究、オランダのズトフェン市で行われた4.8千人を対象とした調査、フィンランドの9千人を対象とした調査で、フラボノイド摂取量と慢性心疾患リスクの間に負の相関が認められたことが報告されている¹⁰⁾。この他にも、徐々にではあるが、フラボノイド摂取量と

慢性心疾患リスクの負の相関が報告され始めている。また、フィンランドの研究からは、フラボノイドの摂取量と脳血管疾患との負の相関も報告されている¹¹⁾。

ポリフェノールの種類と分類

ポリフェノールにはその構造からフラボノイド系、リグナン系、クルクミン系等に分類されるが、健康維持等に効果がある物質群 (Phytochemical) としてフラボノイド系の報告が多い。1980年代に日本より提唱された「機能性食品 (Functional food)」の概念も多くのフラボノイドの研究によるところが大きい。このようにポリフェノールの多くを占めるフラボノイドであるが、野菜に広く含まれるケルセチンに代表されるフラバノール、茶カテキンに代表されるフラバノール、ベリーに多く含まれるシアジニンに代表されるアントシアニン等がある (図2)。

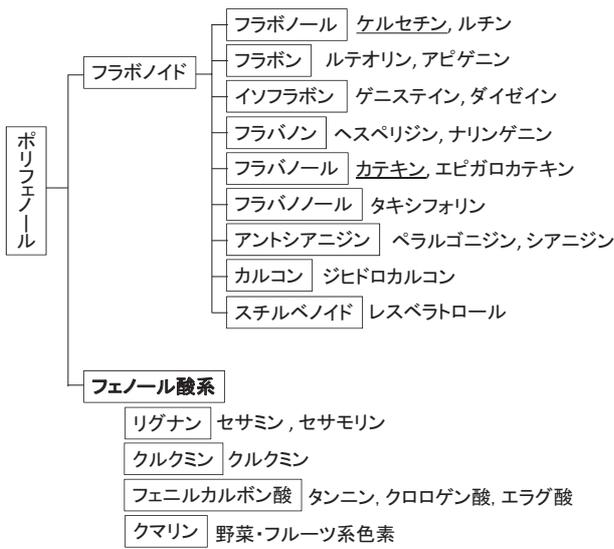


図2 ポリフェノールの分類

ケルセチンの吸収と体内での動態

1936年 Szent-Gyorgi らによって報告された柑橘類由来のフラボノイドによる血管透過性抑制作用で、フラボノイドの生理機能がはじめて注目された¹²⁾。しかし、当時、生体への吸収が不明であったため食品機能成分としての研究は進まなかった。ようやく近年になり、*in vitro* 実験ではあるが、野菜のケルセチンの強力な抗酸化活性が報告されたことから、フラボノイドの生体利用性 (Bioavailability) 研究が進み、吸収代謝機構が明らかになってきた。

ケルセチンをはじめとするフラボノイドは、その多くが植物内では配糖体の形で存在するが、基本的に異物と認識されるため吸収過程で解毒代謝される。そこで、以下の機構が考えられている。フラボノイド配糖体は、加水分解酵素 (Phase I 酵素) により、糖が分離されアグリコンに変換・吸収され、小腸粘膜上皮で抱合体化酵素 (Phase II 酵素) によりグルクロン酸抱合体、あるいは硫酸抱合体となり、門脈を経由して肝臓に運ばれる。この過程で、一部の抱合体は小腸管腔に逆送される (腸腸循環)。肝臓に輸送された抱合体は、さらに抱合体化やメチル化を受け、血流に移行すると考えられている (図3)。さらに、我々の研究や Arts らの研究から、特にケルセチンにおいては、グルコース配糖体である Q3MG (ケルセチン 3-O-(6-O-マロニル)グルコシド) や、Q3G (ケルセチン 3-β-D-グルコシド, 別名イソケルセチン) が特に小腸で効率よく吸収されていることが示唆されている¹³⁾。小腸管腔でケルセチン-グルコース配糖体は、他の配糖体やアグリコンそのものよりも、優先的にラクトースフロリジンヒドラターゼ (LPH) によってアグリコンに加水分解されると同時に小腸粘膜上皮でグルクロン酸抱合体酵素あるいは硫酸抱合体酵素により抱合体となり、ナトリウム依存性グルコース

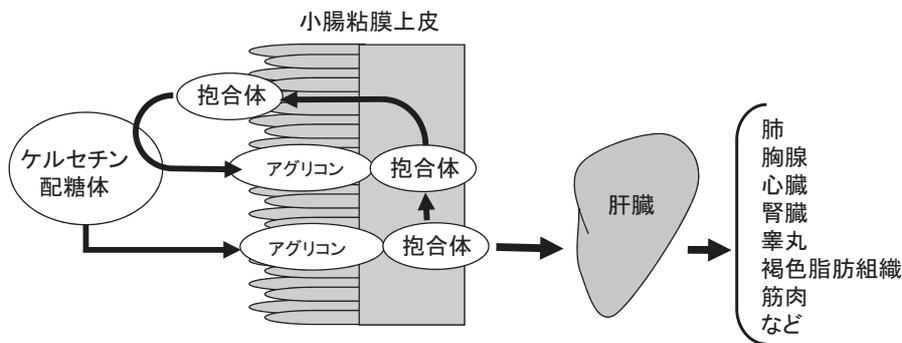


図3 フラボノイドの腸管における吸収の推定機構

トランスポーター (SGLT-1) を介する経路で吸収されることが考えられる。アグリコンに分解されて吸収されるケルセチン-グルコース配糖体がアグリコンそのものより優先的に吸収される理由は不明であるが、配糖体の糖鎖あるいは遊離した糖が腸管粘膜上の酵素の活性化に関与している可能性が考えられる。最近では、ラットおよびブタを使った動物実験により、食事により吸収されたケルセチンの各臓器への分布に関する報告がなされた。この研究により、ケルセチン代謝物が肺、睾丸、腎臓、心臓、肝臓、胸腺、褐色脂肪組織、筋肉の様々な組織で蓄積されることが明らかとなった。興味深いことに、ケルセチンは、白色脂肪組織にはほとんど蓄積されないが、褐色脂肪組織では蓄積されることが、血液脳関門の通過機構は一切不明であるが、少量のケルセチン代謝産物が脳で検出されている。このように、食事により摂取されたケルセチンが、小腸粘膜上皮で体内に吸収され、分解・修飾等の変換を受けて、各臓器に輸送され、各臓器の代謝に何らかの関与をしていることが考えられる。

酸化 LDL によるアテローム性 動脈硬化とケルセチン

我が国の死亡原因の上位を占める脳血管障害、心血管疾患の多くは動脈硬化に起因する閉塞性疾患であり、これら疾患の進展には遺伝子素因の他に生活習慣が大きく関わっている。1989年に Steinberg がコレステロール輸送を担う LDL の酸化変性が動脈硬化の発症への関与の可能性を報告してから、動脈硬化に関与する酸化 LDL の研究が進んだ¹⁴⁾。特に、粥状動脈硬化症における初期病変は、LDL が ROS 等の酸化物質によって酸化され、酸化 LDL を形成し、直接血管内皮細胞

に傷害を与える。同時にマクロファージが酸化 LDL を貪食し、泡沫細胞化が起きる。取り込まれた酸化 LDL は、このマクロファージ泡沫化細胞内に大量に蓄積されてゆき動脈硬化が進展する。また、酸化 LDL は、マクロファージの泡沫細胞化のみならず、単球や T 細胞のケモタキシス、血管内皮細胞と平滑筋細胞のアポトーシスを誘導すること、平滑筋細胞に炎症性応答を促すこと、血小板凝集を促すこと、C-reactive protein に結合して補体系路を活性化することなどの動脈硬化の進行に関わる複数の因子に関与していることが報告されている。このように酸化 LDL は、複合的に動脈硬化の進展に関わってくるため、血液中の酸化 LDL を抑制することが重要になってくる。

酸化 LDL の生成メカニズムについては多数報告がなされているが、大きく分けて 2 つの経路が考えられる。1 つは、フリーラジカルが関与する系であり、NADPH オキシダーゼ、キサンチンオキシダーゼによって産生されるスーパーオキシドやスーパーオキシドからの派生物、リポキシゲナーゼ等の触媒酵素によって産生される ROS から開始される経路である。この経路では、LDL 粒子中の α -トコフェノール等の内因性の抗酸化物質が減少し、LDL 表面付近に存在するフォスファチジルコリンやコレステロールエステルに結合している多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の LOOH が分解され、マロンジアルデヒドやヒドロキシノネナルなどのアルデヒドが生成される。これらのアルデヒドは同じく LDL 内に存在する ApoB100 タンパク質を修飾・変性させることで酸化 LDL を生じさせると考えられている。もう 1 つの経路は、NO とスーパーオキシドから産生させるペルオキシナイトライトとミエロペルオキシダーゼから産生される次亜塩素酸などの非ラジ

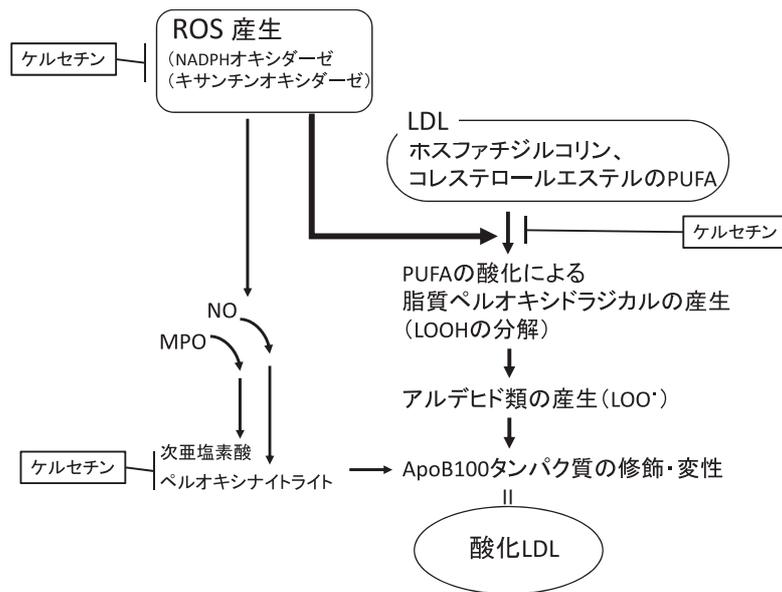


図4 2つの酸化LDL生成経路とケルセチンによる抑制
MPO：ミエロペルオキシダーゼ，PUFA：多価不飽和脂肪酸

カル種が関与する系である。これらの非ラジカル種は直接 ApoB100 タンパク質を修飾・変性させる。ケルセチンは、これらの2つの LDL 酸化の経路の数箇所を抑制するものと考えられる (図4)。1つは、スーパーオキシド、ヒドロラジカル等の ROS を補足することで PUFA の酸化を抑制する。他方では、ペルオキシナイトライトや次亜塩素酸の非ラジカル種を補足することで ApoB100 タンパク質の修飾・変性を抑制する。また、NADPH オキシダーゼ、キサンチンオキシダーゼの活性を抑制することで、ROS 自体の発生を抑制することが報告されている。事実、我々の動脈硬化発症モデルマウスを使った研究でも、桑葉由来のケルセチングルコース配糖体である Q3MG が LDL 酸化を抑制し、動脈硬化の進展を抑制していることが明らかとなっている⁴²⁾。同様に徳島大学の寺尾らのグループも、玉ねぎに多く含まれるケルセチングルコース配糖体 Q3G, Q4'G (ケルセチン 4'-β-D-グルコシド) が同様

の改善効果をもたらすことを報告している¹⁵⁾。

ケルセチンの肝臓での脂質代謝への影響

これまで我々は、上記のように島根県内で栽培されている桑葉やモロヘイヤから抽出されたケルセチングルコース配糖体に注目して、その抗酸化能、酸化 LDL 抑制作用、抗動脈硬化作用を *in vitro*, *in vivo* で研究してきた。これらの研究の過程で、ケルセチングルコース配糖体に *in vitro* での抗酸化効果だけでなく、動物実験で抗肥満効果、特に肝臓中の糖・脂質代謝に影響を及ぼしている可能性を明らかにしている¹⁶⁻¹⁷⁾。この研究では、高脂肪食をベースとした食事誘導性の肥満に対して、Q3MG を含有したモロヘイヤ葉乾燥粉末を含む食事 (モロヘイヤ摂取群) を 8 週間投与したところ、対照群に対して有意な体重増加抑制効果が見られ、血中脂質の改善効果も見られた。モロヘイヤ摂取群では、肝臓における NADPH オキシダーゼの主要ユニットである *gP91^{phox}* の発

現量が抑制されていた。これまでの報告で、酸化ストレスによって発生した過剰な ROS は、細胞膜に直接傷害を与えるだけでなく、細胞内のミトコンドリア膜を変性させ、ミトコンドリアそのものを肥大化させることが観察されており、最終的には細胞機能の低下、細胞死に至ることが考えられている。よって、モロヘイヤ摂取群は、ROS

の発生を抑えることで高脂肪食摂取による肝臓への酸化ストレスを抑えていることが考えられる。同時に、モロヘイヤ摂取群では、肝臓細胞内の脂肪量の増加抑制、脂肪滴の増大抑制が観察されたことから、糖・脂質代謝に関連する遺伝子発現を解析したところ、糖・脂質代謝の主要な転写調節遺伝子であるルオキシソーム増殖因子活性化受容

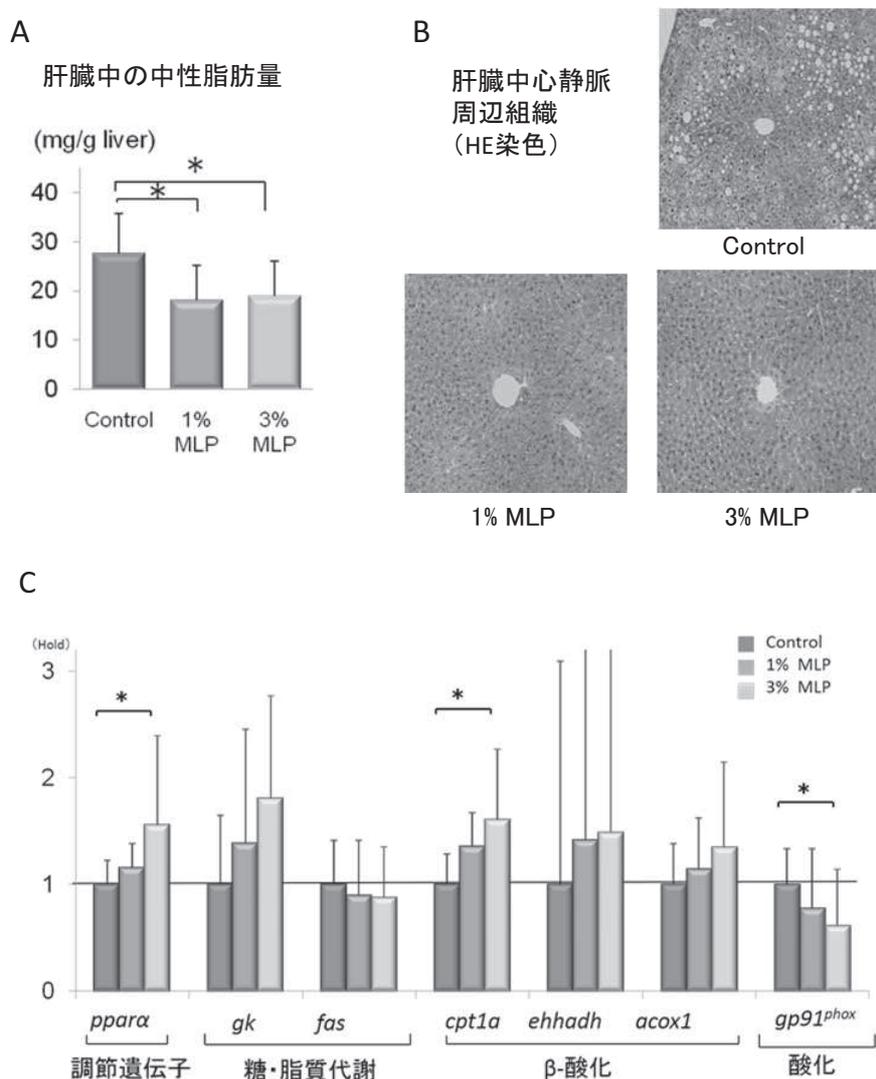


図5 マウスにおけるモロヘイヤ由来ケルセチングルコース配糖体の効果

Control: 高脂肪食, 1% MLP: 高脂肪食+1%モロヘイヤ葉抽出パウダー, 3% MLP: 高脂肪食+3%モロヘイヤ葉抽出パウダー. LDLR^{-/-}マウス, 各群15匹, 8週間投与. (A)肝臓の中性脂肪量, (B)肝臓切片組織染色, (C)肝臓での遺伝子発現解析, *ppar α*: peroxisome proliferator-activated receptor α , *gk*: glucokinase, *fas*: fatty acid synthase, *cpt1a*: Carnitine palmitoyltransferase 1A, *ehhadh*: enoyl-CoA hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, *acox1*: acyl-coenzyme A oxidase 1, *gp91^{phox}*: Heme-binding membrane glycoproteinでNADPH oxidaseの主要サブユニット

体 α (*ppara*: peroxisome proliferator-activated receptor- α), グルコースキナーゼ (*gk*), 脂肪酸合成酵素 (*fas*), さらに β 酸化関連酵素であるアシル CoA オキシダーゼ (*acox1*), カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1a (*cpt1a*), エノイル CoA ヒドラーゼ/3-ヒドロキシアシル CoA デヒドロゲナーゼ (*ehhadh*) の発現量を変化させ, 脂質代謝の活性化を促進していた (図 5)。以上のことから, ケルセチンは, 肝臓で ROS の発生抑制 (NADPH オキシダーゼ抑制) による抗酸化能だけでなく, 脂質代謝の活性化により, 脂肪滴の増大を抑制していることが考えられた。また, ケルセチングルコース配糖体ではなくアグリコンのケルセチンであるが, 20週の長期投与によって, 同様の *ppar α を上流とした脂質代謝関連遺伝子の発現量の変化と脂肪滴の増大抑制が報告されている¹⁸⁾。フラボノイド類としては, ルチン, 茶カテキン, 大豆イソフラボンに同様の肝臓での脂質代謝の改善作用が報告されている¹⁹⁾。*

以上のように, ケルセチンをはじめとした主要なフラボノイドの肝臓での効果として, これまで多く報告されてきた抗酸化作用 (ROS の発生抑制作用) と, 最近の研究から脂質代謝改善作用を併せ持つことが徐々に明らかとなりつつある。この2つは, 非常に密接に関係していると予想され (図 6), 現在, 動物実験, 細胞株を使った実験が多く行われつつあるが, 明らかになっていることは非常に少ない²⁰⁾。

おわりに

本説で述べたようにフラボノイド, 特にケルセチンの食品成分としての評価のポイントは, 生体への吸収と各臓器での代謝への作用を含めた生体利用性 (Bioavailability) であると考えられる。

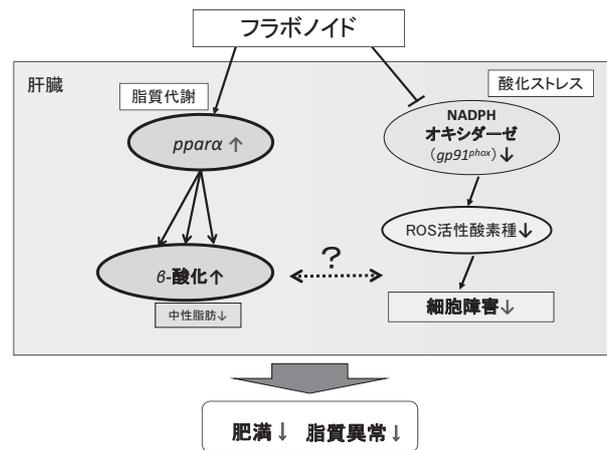


図 6 フラボノイドによる肝臓での抗酸化能と脂質代謝の促進機構 (推定)

事実, 最近の研究の進展により, 一部のフラボノイドの生体への吸収機序が明らかになってきた。それらの吸収されたフラボノイドは, グルクロン酸抱合体代謝産物や硫酸抱合体代謝産物で血流中を輸送されること, それら抱合体代謝産物の生理活性に関する報告も見られるようになってきた。しかし, 各臓器への蓄積とその存在形態, そこでの生理活性はほとんどわかっていない。食品成分としてヒトが利用できるフラボノイドは多種多様であり, そのすべての生体利用性の全容を分子レベルで解明することは今後の難しい課題である。また, 安全性や摂取基準についての検討の進展も必要である。現在, 農林水産省が推し進める6次化産業において, 食品機能性と生体利用性の研究の進むフラボノイド等は, 有用なシーズであり, 商品への高付加価値化という面で貢献度が高いと考えられる。

海外では, 食品機能性と生体利用性の研究に関して, システム的, 網羅的な研究体制構築がなされている。2004年に EU で NuGO (The European Nutrigenomics Organization) が発足し, EU 諸国の研究機関が連携体制のもと, ニュート

リゲノミクス研究を展開している。米国では NIH のファンドにより UC Davis にニュートリゲノミクス研究センターが設立され、医学、分子生物学、バイオインフォマティクスなどのチームが編成されており、研究体制が構築されている。このように米国・EU においては標準化による網羅的、効率的な実験データの収集体制が構築されつつある。日本ではこのような研究拠点は文部科学省を中心に展開されつつあるが、遅れをとって

いる。

以上のように、フラボノイドについての疾病予防作用の分子レベルでの研究は、始まったばかりと言え、今後の展開が期待される。

謝 辞

本説で紹介した我々の研究結果の多くは、島根県産業技術センター、島根県内企業との共同研究である。記して感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*. 2002 Nov 27; 288:2569-2578
- 2) Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation*. 2005; 112: 924-934.
- 3) Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr*. 2001 ; 74:418-425.
- 4) Drummond GR, Selemidis S, Griendling KK, Sobey CG. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2011; 10:453-471.
- 5) 食品機能性の科学編集委員会編. 食品機能性の科学 第1部 機能性食品成分 (機能因子). 食品機能性の科学2008 ; 35-590
- 6) Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria CM, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:93-99.
- 7) Arts IC, Hollman PC. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 2005 81:317S-325S
- 8) He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet*. 2006; 367:320-326.
- 9) Takachi R, Inoue M, Ishihara J, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Iso H, Tsubono Y, Tsugane S; JPHC Study Group. Fruit and vegetable intake and risk of total cancer and cardiovascular disease: Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Am J Epidemiol*. 2008; 167:59-70
- 10) Nagura J, Iso H, Watanabe Y, Maruyama K, Date C, Toyoshima H, Yamamoto A, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Fruit, vegetable and bean intake and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Br J Nutr*. 2009; 102:285-292.
- 11) Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, Hakulinen T, Aromaa A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76:560-568
- 12) Benthath A, Rusznyak S, Szent-György A. Vitamin nature of flavones. *Nature*.1936; 138:798
- 13) Enkhmaa B, Shiwaku K, Katsube T, Kitajima K, Anuurad E, Yamasaki M, Yamane Y. Mulberry (*Morus alba L.*) leaves and their major flavonol quercetin 3-(6-malonylglucoside) attenuate atherosclerotic lesion development in LDL receptor-deficient mice. *J Nutr*. 2005; 135:729-734.
- 14) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications

- of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med.* 1989; 320:915-924
- 15) Terao J. Dietary flavonoids as antioxidants. *Forum Nutr.* 2009; 61:87-94
- 16) Wang L, Yamasaki M, Katsube T, Sun X, Yamasaki Y, Shiwaku K. Antiobesity effect of polyphenolic compounds from molokheiya (*Corchorus olerius L.*) leaves in LDL receptor-deficient mice. *Eur J Nutr.* 2011; 50:127-133.
- 17) Katsube T, Yamasaki M, Shiwaku K, Ishijima T, Matsumoto I, Abe K, Yamasaki Y. Effect of flavonol glycoside in mulberry (*Morus alba L.*) leaf on glucose metabolism and oxidative stress in liver in diet-induced obese mice. *J Sci Food Agric.* 2010; 90:2386-2392
- 18) Kobori M, Masumoto S, Akimoto Y, Oike H. Chronic dietary intake of quercetin alleviates hepatic fat accumulation associated with consumption of a Western-style diet in C57/BL6J mice. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55:530-540.
- 19) Hwang YP, Choi JH, Han EH, Kim HG, Wee JH, Jung KO, Jung KH, Kwon KI, Jeong TC, Chung YC, Jeong HG. Purple sweet potato anthocyanins attenuate hepatic lipid accumulation through activating adenosine monophosphate-activated protein kinase in human HepG2 cells and obese mice. *Nutr Res.* 2011; 31:896-906.
- 20) Thavanesan N. The putative effects of green tea on body fat: an evaluation of the evidence and a review of the potential mechanisms. *Br J Nutr.* 2011; 106:1297-1309