



口腔バイオフィルム制御素材サイクロデキストラン(CI)の機能と応用

加藤 光

サイクロデキストラン(CI)は、グルコースが α -1,6結合で環状に連なったオリゴ糖で、う蝕原因菌が産生するグルコシルトランスフェラーゼ(GTF)を阻害して不溶性グルカン合成とデンタルプラーク形成を非殺菌的に抑制する素材である。本稿では、口腔バイオフィルム形成機構とGTFの役割、CIによるGTF阻害機序とin vitro系やラットう蝕モデル・健常成人試験におけるプラーク低減効果を概説し、食品およびオーラルケア・ペット用デンタルケア製品への応用事例と処方設計上の論点を整理する。CIは砂糖共存下でも機能し、う蝕リスク低減に寄与しうる新しいバイオフィルム制御素材として期待される。

キーワード：サイクロデキストラン、環状イソマルトオリゴ糖、口腔バイオフィルム、グルコシルトランスフェラーゼ、プラーク形成抑制、オーラルケア製品

1 はじめに

う蝕(むし歯)の罹患率は依然として高く、国民的な課題となっている。また、う蝕や歯周病の直接的な原因となる口腔バイオフィルム(デンタルプラーク)の制御は、口腔衛生管理における永遠の課題である。従来は、フッ素や殺菌剤によるアプローチ、あるいはキシリトールのような非う蝕性甘味料の利用によってプラーク形成抑制が図られてきたものの、う蝕の発生を完全には防ぎきれず、これら従来法の有効性には限界がある。しかし近年、約30年前に発見された環状オリゴ糖であるサイクロデキストラン(Cycloisomaltooligosaccharide:CI)が量産技術の確立によって実用化され、細菌そのものを殺すことなくバイオフィルム形成を機能的に阻害する非殺菌型の制御素材として改めて注目されている。この非殺菌型のバイオフィルム制御手段は、従来の殺菌剤主体の予防策にはない独自のアプローチであり、その実用上の意義は大きい。CIは砂糖を出発原料として微生物酵素反応により得られる環状オリゴ糖であり、口腔内ではう蝕原因菌のグルコシルトランスフェラーゼ(GTF)という

酵素を阻害することで、プラーク(歯垢)の生成を抑制する機能をもつ。本稿では、口腔バイオフィルム形成メカニズムからCIの作用機序と技術的背景、ならびに応用事例と処方設計上のポイントについて概説し、バイオフィルム制御素材としてのCIをどう理解し、どう活用するかを考察する。本稿が、CIの機能理解と応用展開を検討する上での一助となれば幸いである。

2 口腔バイオフィルム形成とGTF

デンタルプラークは、口腔内細菌と多糖からなるバイオフィルムであり、う蝕原因菌として知られるミュータンスレンサ球菌(*Streptococcus mutans*)が中心的な役割を担う。ミュータンス菌は糖質から不溶性の粘着多糖を合成するGTFという酵素群(GtfB, GtfC, GtfDなど)を産生し、ショ糖から不溶性グルカン(ムタン)を合成する。生成した不溶性グルカンが菌体と絡み合って歯面に付着することで、厚い微生物のマトリックス=プラークが形成される(図1)。プラーク内では細菌が糖を代謝して有機酸を産生し、エナメル質を脱灰することでう蝕が発症する¹⁾。また、プ

Functions and Applications of Cyclodextran (CI) as an Oral Biofilm-Control Material

Hikaru KATO ウェルネオシュガー株式会社 ネオ機能性素材部 R&D 課長 薬学博士 (〒103-8536 中央区日本橋小網町14-1)

本稿の図のカラー版は次の URL より閲覧できます。URL: <https://osakaira.com/magazine/>

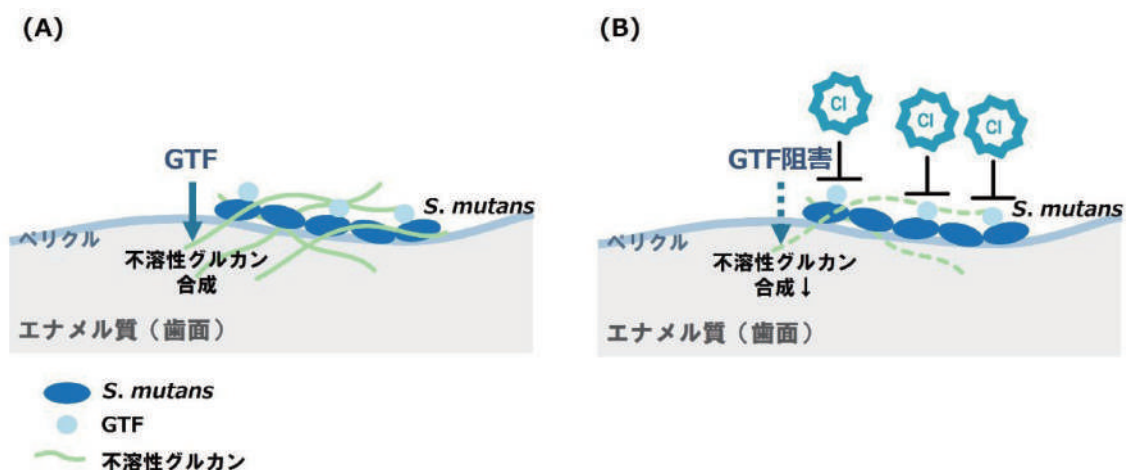


図1 CIによるGTF阻害を介したプラーク形成抑制の模式図

ラークの存在はう蝕だけでなく歯周病菌の定着・増殖も助長し、口臭や全身への悪影響(誤嚥性肺炎などのリスク増大)をも招くとされている。したがって「プラークを作らせない」ことが口腔トラブル予防の理想的な方策となる。近年の研究で、プラーク形成に必須の不溶性グルカン合成を阻害することで、細菌を殺さずにう蝕リスクを低減させるアプローチが模索されており、CIはその代表例として注目されている。図1に口腔内プラーク形成の模式図を示す。ミュータンス菌はショ糖存在下でGTFにより不溶性グルカンを合成し、菌体外へ粘着性の多糖マトリックスとして分泌する。この多糖に菌が付着・凝集してバイオフィルムが成熟し(図1A)、内部で酸生成が進むと脱灰による歯の損傷が始まる。一方、CIのようなGTF阻害剤を添加するとグルカン産生が抑制され、プラーク形成が初期段階から阻害される(図1B)。

3 CIの構造と特徴

CIは、グルコースが α -1,6グリコシド結合で環状に連なったオリゴ糖であり、日本ではその構造にちなみ「環状イソマルトオリゴ糖」とも呼ばれる。天然には

黒糖中などに微量存在するが²⁾、1990年代に小熊ら³⁾によって発見・構造決定されて以降、本格的な生産技術の研究が進められた。CIの分子量はグルコース7~12量体程度が中心で、代表的なものとして環状ヘプタオース(CI-7)、オクタオース(CI-8)、ノナオース(CI-9)などが報告されている。一方、良く知られるシクロデキストリン(CD)はグルコースが α -1,4結合で環状化したオリゴ糖であり、これはデンプン由来の環状マルトオリゴ糖である。CIとCDはいずれも環状グルコース鎖という点では類似するが、グリコシド結合様式の違い(α -1,6 vs α -1,4)が両者の性質を大きく分けている。表1にCIとCDの構造上の比較を示す。CIは α -1,6結合であるがゆえにCDよりも分子内空洞が大きく、水への溶解度が極めて高い(常温水100gに対し、100g以上溶解可能)。またデキストランはグルコースが α -1,6結合で直鎖重合した多糖で、食品素材(増粘安定剤)として古くから利用されてきた。CIは、このデキストランを基質として環状イソマルトオリゴ糖グルカノトランスフェラーゼ(CITase)という酵素で環状化することで得られるが、CDとは結合様式が異なるため性質が大きく異なるというわけである。

表1 CIとCDの構造と機能の比較

区分	CI (環状イソマルトオリゴ糖)	CD (環状マルトオリゴ糖)
構成単糖	グルコースのみ	グルコースのみ
主なグリコシド結合	α -1,6-グリコシド結合	α -1,4-グリコシド結合
代表的な糖の数 (環の大きさ)	7-12	6-8
GTF阻害に基づく プラーク形成抑制機能	あり	なし

特にプラーク形成抑制効果に関しては、CIが有するのに対しCDには認められない点が差別化ポイントとなっている。後述するように、CIはその特異な構造ゆえにミュータンス菌のGTFを阻害する機能をもつが、CDにはその作用がないことが明らかになっている。なおCIは無味無臭で食品の風味を損わず、通常の糖と同様に安全性の高い素材である。また、CIにはホップなどの苦味を低減させる作用があることも期待されており、用途によっては呈味改善に寄与する。ウェルネオシュガー株式会社では、砂糖を出発原料に菌体反応と酵素反応を2段階に経る独自プロセスでCIの量産化に成功し、2021年にはCIを主成分とする素材「CI-Dextran mix」を健康食品・化粧品用途に上市している。現在はこのCIを応用したオーラルケア製品開発が活発化しており、その詳細については後述する。

4 CIによるGTF阻害とプラーク形成抑制

CI最大の特徴は、ミュータンス菌などが産生するGTFの働きを強力に阻害する点にある。CI存在下では、ショ糖からの不溶性グルカン合成が著しく抑制されるため、歯面への細菌付着が起こりにくくなり、プラーク形成そのものが阻害される。この作用機序は殺菌的ではなく、細菌の「力を封じる」タイプの制御である点が従来の抗菌剤と大きく異なる。CIがGTFに対して示す阻害の分子メカニズムについては、近年の計算科学研究により、その一端が解明されつつある。分子動力学シミュレーションとフラグメント分子軌道法による解析によれば、ミュータンス菌GTF-SI型酵素GtfCのグルカン結合ドメインに対する α -1,6結合オリゴ糖(CIモデル分子)の結合親和性は、 α -1,4結合オリゴ糖(CDモデル分子)のそれを大きく上回ることが示された。すなわち、CIはCDに比べ標的酵素に対し強力に結合・阻害しうる構造上の利点を有しており、酵素側では特定のアミノ酸(GtfC中のGln1282, Lys1284, Ser1302)がCI結合に重要な役割を果たすことも報告された⁴⁾。CIが酵素のグルカン結合部位を占有・ブロックすることでショ糖基質からのグルカン重合反応が阻害されるというこれまでの阻害機序仮説^{5,6)}が支持された形だ。

一方、浅海らの最近の研究⁷⁾では、CIがGTFの触媒(CAT)ドメインにも競合的に作用し、ショ糖基質の利用を阻害することが明らかとなった。すなわち、CIのGTF阻害効果は酵素のグルカン結合部位のブロックに加えてCATドメインの作用阻害という二重の機序で発揮されることが示唆されている。実際、CIの

GTF阻害効果は極めて強力であり、低濃度でも発揮されることが種々の実験系で示されている。小林らの報告では、*S. mutans*培養上清中のGTF活性を利用したin vitro不溶性グルカン生成試験において、ショ糖アナログでGTF阻害能をもつパラチノース50 mM添加時で不溶性グルカン生成が約7%しか抑制されなかったのに対し、CI-8をその1/10濃度の5 mM添加しただけでグルカン生成が約75%も低減したことが報告されている⁸⁾。さらにCIの分子サイズ差によるGTF活性への影響を調べるためCI-7~CI-12それぞれについて阻害効果を評価した試験では、重合度7以上のCIはいずれも0.2 mMの濃度で対照比グルカン量を約50%にまで低下させ、2 mMでは20~30%程度(70~80%抑制)にまで低下させることが確認された⁹⁾。重合度による差は小さいものの、いずれのCIも強い阻害活性を示す点が注目される。

以上より、CIは食品素材としては非常に低濃度でミュータンス菌由来GTFの活性を阻害することが分かった。これらの阻害効果はグルカン合成というプラーク形成の初期段階から作用するため、プラークの構造自体が作られにくくなる。付着基盤となる不溶性グルカンがなければ菌は歯面に定着できず、バイオフィルムの成熟も起こらない。その結果、菌が産生する酸も効率よく歯に留まれないため、脱灰・う蝕の進行リスクを大幅に低減できると考えられる。さらに、*S. mutans*感染ラットを用いたう蝕モデル試験においても、高ショ糖飼料または飲水にCIを添加した群では無添加対照群と比べて、プラーク指数とう蝕スコアが有意に低減したことが報告された⁷⁾。興味深いことに、CIはこのような非殺菌型の抗う蝕効果を示すにもかかわらず、口腔常在菌叢のバランスを崩さないことが示唆されている¹⁰⁾。キシリトールなども細菌を殺さずにう蝕リスクを下げる素材であるが、CIはそれと異なり「むしろ歯菌に糖を利用させないオリゴ糖」として作用する点がユニークである。なお、CIは*Streptococcus*属以外の口腔細菌への応用も検討されている。例えば歯周病原細菌である*Porphyromonas gulae*や*Porphyromonas gingivalis*に対してもCIがバイオフィルム形成を阻害し、これら細菌由来の悪臭(揮発性硫黄化合物)発生や炎症性サイトカイン産生を抑制するとの報告が近年なされた¹¹⁾。このようにCIは口腔内の複数菌種にわたって広くバイオフィルム形成を制御する可能性をもち、口腔トラブル全般の抑制に貢献し得る新規機能性素材と位置付けられる。

5 評価系と測定指標

CIのプラーク形成抑制効果は、培養系からヒト臨床試験まで複数の評価アプローチで検証されている。in vitro系では、ミュータンス菌培養上清などに含まれる酵素液中で、ショ糖から生成する不溶性グルカン量を測定する方法がとられる。阻害剤存在下で沈殿する不溶性グルカンの量を対照と比較することで、GTF阻害活性を定量評価できる。この系は阻害効果の評価に適しており、前述のパラチノースとCIの活性比較やCI分子サイズごとの阻害効果検討などに用いられた。

一方、実際のプラーク形成抑制効果を評価するには、バイオフィーム培養系が有効である。一般的には、ミュータンス菌(あるいは複数の口腔常在菌)などを含む培養液にスクロースを添加し、培養プレート上に形成されたバイオフィーム量を測定する。付着菌体量は色素で染色して吸光度測定(クリスタルバイオレット法)することで比較される。CI添加系では、付着菌体量が低下することが示されており、プラーク様バイオフィーム形成そのものの阻害効果が定量的に裏付けられている。

さらに臨床に近い評価系として、ヒトの口腔環境を模した人工口腔装置による試験も報告されている。装置内でショ糖を含む水溶液を滴下しながら、牛歯上でミュータンス菌を培養し、CI添加の有無によるプラーク形成量を比較するものである。宮城らの研究⁸⁾では、*S. mutans*を用いた試験において、1%ショ糖存在下におけるプラーク形成が、CI-7~9混合物0.5%の添加によって有意に減少することが示された。加えて、この人工口腔装置で評価可能な指標としてエナメル質の脱灰度がある。CI添加系では不溶性グルカンと付着菌量の減少に伴い、エナメル質の脱灰指標も統計的に有意な低下を示した。この結果は、CIのプラーク抑制効果が実際に歯質の保護につながることを示唆しており、単なる試験管内の指標変化に留まらず、臨床的にも意味のある歯質保護につながる可能性を支持するデータといえる。

最後に、ヒトを対象とした臨床評価について述べる。CI配合製品の有効性を評価するため、最も直接的な指標となるのがプラーク指数である。プラーク指数は被験者の歯面に付着したプラークの量をスコア化した指標で、通常は歯面を染色してプラークの付着エリアを評価する。ウェルネオシュガー株式会社が実施した最近の臨床試験では、健常成人を対象にCI-Dextran mixを1日あたり60 mgまたは600 mg摂取させた群とプラセボ群を設け、介入3日後のプラーク指

数を評価した¹²⁾。その結果、高用量(600 mg/日) CI摂取群ではプラセボ群に比べプラーク指数が有意に低下した。低用量(60 mg/日)群ではプラセボ群と有意差は認められなかったが、介入3日後でもプラークがほとんど付着しなかった3名を除いて再解析したところ、有意な低下が確認された。高用量であってもCI摂取に起因する有害事象は観察されておらず、安全性も良好であった。これらの結果は、CIのヒトにおけるプラーク抑制効果を明確に示すエビデンスであり、口腔ケアにおける実用素材としての有効性を強く裏付けるものとなっている。

6 口腔ケアにおける応用事例と処方設計上の論点

CIの有する優れたプラークコントロール機能を製品へ応用すべく、食品分野からオーラルケア製品分野まで幅広い開発が進められている。CIは無味無臭で他成分の風味を損なわず、水溶性・安定性にも優れることから、様々な剤形・シーンで取り入れやすい素材である。まず食品用途では、CIは「糖と共存下でも効果を発揮できる」ため、従来は難しかった砂糖を含む菓子類でのう蝕リスク低減に応用できる点が差別化要因である。一方で、現時点では砂糖を多く含む一般菓子への採用はまだごく限られており、最近になって一部の和菓子で採用例が見られる段階にとどまる。その一方、砂糖を含まないタブレットやチョコレート、ゼリーなど、口腔ケア志向の食品への採用は着実に広がっている。これらはいずれもプラーク形成抑制機能を付与できるユニークな製品として位置づけられる。ヒト試験で検討された摂取量を踏まえ、例えばCIを一定量含有するガムやタブレットを1日に複数回摂取するといった利用で、プラーク抑制効果が期待できると考えられる。また現在、CIを関与成分とした機能性表示食品の届出に向けた臨床試験も完了し、届出が進められている。エビデンスに基づく食品機能素材として公的な評価を得る試みもなされている。

次に口腔ケア用品への応用としては、歯磨き粉や洗口液などへの配合が挙げられる。CIは水系の処方中で安定であり腐食性もないため、歯磨き剤・含嗽剤のような水性組成物に容易に組み込める。実際に、CI配合の歯磨き粉やマウススプレーが商品化されている。例えば洗口液に1%程度のCIを溶解させれば、日常のデンタルリンスでう蝕原因菌のプラーク集積を抑制できる処方が可能である。CI自体には殺菌作用がないため、その分他の有効成分とも併用しやすい利点がある。例えばセチルピリジニウムクロリド(Cetylpyridinium chloride:CPC)などの殺菌剤と組み合

わせて処方すると CI は口腔ケアの作用機序が異なるため、相補的なう蝕対策となることが期待される。キシリトールや乳酸菌剤など他の口腔ケア素材との相乗効果も検討に値する。また CI は医薬部外品への応用可能性も秘めている。現在は食品または化粧品扱いの製品が中心であるが、将来的に CI 自体がプラーク抑制を目的とした医薬部外品有効成分として認可されれば、予防歯科の分野で新たな定番成分になる可能性もある。その際には既存成分では実現できなかった「バイオフィーム標的型」の製剤設計という観点で CI は大きな選択肢となるだろう。

さらに特筆すべき応用分野として、ペットのオーラルケアがある。人間同様に犬や猫でも歯垢・歯石の蓄積は歯周病や全身疾患リスクにつながるが、動物ゆえセルフケアは難しく、ケア用品の助けが不可欠である。CI はイヌ由来の歯周病菌に対してもプラーク形成抑制効果を示すことが大学との共同研究で明らかになっており¹¹⁾、この成果を活かしたペット用デンタルケア製品の開発も進められている。具体的には、CI 配合おやつや、デンタルガムといった製品コンセプトが想定される。

その他、スポーツ分野での活用も一例として挙げられる。スポーツ選手はエネルギー補給のため糖質飲料や補食を頻繁に摂取することが多く、う蝕リスクが高まりやすい傾向が指摘されている。CI をスポーツドリンクやプロテインバーに配合すれば、糖分補給と同時にプラーク抑制成分を口腔内に届けられるため、アスリートのう蝕予防に貢献できる可能性がある。「スポーツ後に CI 含有ガムを咀嚼してからクールダウンする」といった新しいオーラルケア習慣を提案することもできよう。

最後に、砂糖との併用という観点では、砂糖そのものに CI を混合して抗う蝕化した製品の開発も検討されている。将来、家庭用の上白糖やガムシロップなどに CI が添加されるようになれば、日常のあらゆる食シーンでむし歯リスクを低減できる可能性がある。

以上、CI の応用展開について事例と論点を述べた。現状、市販段階では健康食品・オーラルケア用品を中心に採用が進んでいるが、今後はペット用、スポーツ用途、さらには医療・産業分野でのバイオフィーム制御への応用など、一層広範な展開が期待される。

7 バイオフィーム制御素材としての将来展望

CI のもつ非殺菌的なバイオフィーム制御というユニークなコンセプトは、口腔ケア以外の領域でも応用可能性を秘めている。例えば医療分野では、インプラントや入れ歯の表面に CI をコーティングしプラーク

の付着を抑制する処置、さらには口腔以外の医療用デバイス(カテーテルなど)におけるバイオフィーム付着抑制コーティングへの応用も考えられる。産業分野でも、水処理や食品製造設備の配管内でのバイオフィーム付着抑制に CI を利用するというアイデアは興味深い。実際には、CI の作用機序は *Streptococcus* 属細菌のグルカン合成阻害に特化しているため、他分野の一般的なバイオフィーム(グルカン以外の多糖や菌体外マトリックスで形成されるもの)にそのまま有効とは限らない。しかし「微生物の病原性(バイオフィーム形成能)だけを封じ込める」という CI のアプローチは、創薬・素材開発の一つの方向性として位置づけることができる。この意味で、CI は非殺菌的バイオフィーム制御素材の具体例として扱うことができ、CI 類似の作用を示す物質のスクリーニング研究が今後活発化する可能性もある。

一方、CI は環状オリゴ糖として CD 類似の包接能(分子内空洞へのゲスト分子取り込み能力)をもつことが知られている。CI-Dextran mix を難溶性物質の可溶化剤として利用する研究も進められており、プラーク抑制機能とは別の角度からの付加価値も追求されている。将来的には、CI をバイオフィーム制御素材かつ包接剤として位置付け、食品のおいしさや香りを向上させつつ口腔の健康も守る、といった複合的なコンセプトも実現しうるだろう。さらに、CI は食品分野というプレバイオティクス効果(善玉菌の選択的利用による腸内環境改善)の口腔版に近いコンセプトをもつ素材としても期待される。すなわち、ミュータンス菌のような病原菌の活動を抑制しつつ、口腔常在の菌叢に対しては過度に影響しない基質であれば、摂取により口腔内フローラの組成を良好に変化させる可能性がある。CI がこのようなプレバイオティクス様作用をどの程度示しうるかは、今後の検討課題である。CI 自体の分解・代謝性については十分解明されていないものの、安全な食物繊維様素材として腸内まで達し、少なくとも現在までの知見では全身の健康に悪影響を及ぼす所見は報告されていない。この点、従来型の殺菌剤や抗生物質とは一線を画すサステナブルな予防素材といえる。CI-Dextran mix は上市以来、その安全性と有用性が評価され、国内外からの引き合いも徐々に増加している。2023 年には世界最大の歯科展示会 IDS (国際デンタルショー) に日本企業として CI 関連製品が出展されるなど、グローバル展開も本格化しつつある。今後、さらなるエビデンスの蓄積と用途開拓次第では、CI が国際的なアンチプラーク素材として台頭する可能性も十分に秘めている。

8 おわりに

口腔バイオフィルム制御素材 CI の概要と応用展開について解説した。CI はミュータンス菌由来 GTF を強力に阻害することで不溶性グルカンの合成を抑制し、歯垢の形成を低減することが示されている。この作用は細菌自体を殺菌するのではなく、その病原性発現プロセスを主たる標的とする点が特徴的である。また砂糖と一緒に使用しても効果を発揮するという特長から、従来は難しかった砂糖入り食品でのう蝕リスク低減への応用可能性を示している。すでに CI 配合グミ・ゼリーなどの食品や、CI 配合ハミガキ・洗口スプレーといったオーラルケア用品が実用化されており、ヒト試験でもプラーク指数の低下が報告されている。無味無臭で扱いやすく、これまでの知見から安全性も高いと考えられることから、CI は応用技術者にとって取り入れやすい素材といえる。今後は食品・化粧品分野のみならず、ペット用途や医療分野での展開も含め、CI の価値を最大化するための研究開発がさらに進むと予想される。鍵となるのは CI の作用メカニズムを正しく理解し、その強みを活かした製剤設計を行うことである。例えば、フッ素や酵素剤と組み合わせて補完的な効果を狙う、定期使用によるプラークコントロールプログラムを提案するといった工夫が考えられる。口腔バイオフィルム制御素材 CI は、単なるう蝕リスク低減を志向した成分に留まらず「菌と共生しつつ病原性だけを抑える」という新しいパラダイムを現場にもたらし可能性を秘めている。本稿がその技術的背景を理解する一助となり、現場で CI を活用した製品開発やオーラルケア実践が、ますます進展することを期待したい。

(2025 年 11 月 28 日受付)

文 献

- 1) S. Hamada, H. D. Slade, *Microbiol. Rev.*, **44**, 331 (1980).
- 2) 渡嘉敷唯章, 金城健作, 舟根和美, 伊藤 汎, *J. Appl. Glycosci.*, **54**, 27 (2007).
- 3) M. Kobayashi, K. Funane, T. Oguma, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **59**, 1861 (1995).
- 4) W. Imamura, T. Yamasaki, H. Kato, T. Ishikawa, *Carbohydr. Polym. Technol. Appl.*, **7**, 100473 (2024).
- 5) 小林幹彦, 小熊哲哉, ジャパンフードサイエンス, **34**(1), 26 (1995).
- 6) 福島和雄, 今井 奨, “う蝕細菌の分子生物学”, p.210 (1997, クインテッセンス出版).
- 7) H. Asaumi, S. Matsuura, K. Goto, D. Matsuoka, K. Tabata, S. Naka, M. Matsumoto-Nakano, *J. Funct. Foods*, **135**, 107077 (2025).
- 8) 宮城貞夫, 中地昌顧, 儀部茂八, 南方資源利用技術研究会誌, **23**, 1 (2007).
- 9) 舟根和美, 越智幸三, 鈴木龍一郎, 北村進一, 日野志朗, 応用糖質科学, **12**, 216 (2022).
- 10) 米永崇利, 東 哲司, 岩井浩明, 笹井保之, 多畑昂一郎, 片野貴章, 友藤孝明, 第 74 回日本口腔衛生学会学術大会抄録, P-50 (2025).
- 11) 福山朋季, 豊岡 恵, 金木真央, 中村泰之, 山本美桜, 日本歯周病学会会誌, **66** (春季特別号), O-08, 125 (2024).
- 12) H. Teshima, H. Kato, Y. Nakamura, N. Suzuki, M. Horiuchi, *Funct. Foods Health Dis.*, **14**, 143 (2024).