

かき肉エキス 12 週間摂取が軽度アルコール性肝障害をもつ ヒトボランティアの肝機能への影響

藤澤 紘¹⁾, 竹原 功¹⁾, 西堀 頼史¹⁾, 矢野 夕幾¹⁾,
山崎 則之¹⁾, 松井 博之²⁾, 松田 芳和²⁾, 福原 育夫³⁾
(¹⁾株式会社新薬開発研究所*, (²⁾日本クリニック株式会社中央研究所**, (³⁾福原医院***)

Effect of 12 weeks ingestion of oyster extract on hepatic function in human volunteers with mild alcoholic liver damage

Hiro FUJISAWA¹⁾, Isao TAKEHARA¹⁾, Yorifumi NISHIHORI¹⁾, Yuki YANO¹⁾,
Noriyuki YAMAZAKI¹⁾, Hiroyuki MATSUI²⁾, Yoshikazu MATSUDA²⁾, Ikuo FUKUHARA³⁾

¹⁾ New Drug Development Research Center, Inc.,

²⁾ Central Research Institute, Japan Clinic Co., Ltd.,

³⁾ Fukuhara Clinic.

Summary

We focus physiological activities of oyster extract and its possible indication to liver functional impairment, and investigated the effect of oyster extract on hepatic function in 20 male and female candidates with mild alcoholic liver damage by 12 weeks ingestion of oyster extract (Japan Clinic Co., Ltd.) prepared from *Crassostrea gigas*. Throughout the study period, there was no ethical issues and intentional or accidental medical accident.

The subjects with mild alcoholic liver damage ingested 4 pills (containing 230 mg of Oyster Extract Powder in 1 pill), tid, for 12 weeks. Physical examination, urinalysis, hematology, blood chemistry and clinical examinations by doctor were conducted at 0, 4, 8 and 12 weeks.

As the results, significant reduction was observed for ALT and ALP in male and female subjects and for γ -GTP in male subject at 12 weeks. A tendency of reduction to the reference ranges was observed for AST at 12 weeks.

As shown above, it was suggested that the hepatic functions of the subjects with mild alcoholic liver damage will be improved by 12 weeks ingestion of oyster extract.

かきはグリコーゲン、脂溶性・水溶性ビタミン、亜鉛及びタウリンなどを多く含有しており栄養素が豊富であるため「海のミルク」と呼ばれている¹⁾。また、かきの抽出物については、肝障害抑制作用²⁾、抗酸化作用³⁻⁷⁾ および血清亜鉛増加作用⁸⁾ など様々な機能を持っていることが報告されている。本研究では、これら報告におけるかき抽出物の種々の機能性に加えて、アルコール性肝障害に対する改善効果の可能性について着目した。

アルコール性肝障害とは、過剰のアルコール摂取により肝細胞の変性、壊死およびそれに続発した病態を呈する疾患であり⁹⁾、わが国においてアルコール性肝障害はアルコール性脂肪肝、アルコール性肝繊維症、アルコール性肝炎およびアルコール性肝硬変に大別されている¹⁰⁾。また、

アルコール性肝障害の進行において、亜鉛の欠乏、活性酸素種の発生等が関与していると考えられている⁹⁻¹¹⁾。

本研究では、マガキ (*Crassostrea gigas*) を原材料としたかき肉エキス (日本クリニック株式会社提供) について、軽度アルコール性肝障害の成人男女 20 名を対象として、12 週間継続摂取したさいの機能への影響についての検討を行った。

なお、本研究は宮脇整形外科医院治験審査委員会の審議後、試験実施の承認を得た上で、被験者の同意取得および試験全般においてヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施した。本試験においては試験実施期間を通じて、倫理的問題および故意または過失による医療事故は発生しなかった。

*所在地：北海道恵庭市戸磯452-1 (〒061-1405)

**所在地：京都市右京区太秦開日町10-1 (〒616-8555)

***所在地：北海道恵庭市島松東町3丁目1-15 (〒061-1351)

実験方法

試験開始1～2週間前に前日の21時以降水以外の飲食物を摂取していない状態でスクリーニング検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、理学的検査、医師による問診及び聴打診）を実施した。軽度肝障害指標上限逸脱者でかつ除外基準に適合しないものを軽度アルコール性肝障害者として試験責任医師が82名（男女各41名）から20名（男性14名「36～63歳」女性6名「37～63歳」）を選抜した。

軽度肝障害指標上限逸脱者は、①飲酒量の増加が契機と思われる血液肝障害指標項目の上限逸脱、②AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）優位のトランスアミナーゼの上昇、③血清総ビリルビンの上昇、④ALP（アルカリフォスファターゼ）の上昇、⑤ γ -GTP（ γ -グルタミルトランスペプチダーゼ）の上昇のうち3項目以上認めるものと定義した。

以下のいずれかに該当する者は対象から除外した。①薬物またはカキにアレルギーのある者、②過度のタバコ常用者並びに食生活が極度に不規則な者、③腎機能に著しい障害がある者④胃切除、胃腸縫合術、腸管切除などの胃腸管部位に大きな手術歴のある者（盲腸切除は除く）、⑤摂取開始前12週間以内に400 mL 献血、4週間以内に200 mL 献血または2週間以内に成分献血を行った者、⑥深夜および不規則シフト勤務の者、⑦妊娠している者、試験期間中妊娠を希望する者、⑧カキの成分およびウコンの成分などの肝機能改善を標榜するサプリメントを常用している者、⑨アルコールを常飲していない者、⑩その他、試験責任医師が不適格であると判断した者。

試験食品は1回4錠（1錠中かき肉エキスを230 mg 配

合）を1日3回（計12錠、朝昼晩の食前に水と共に）12週間継続摂取とし、摂取前（摂取0週目）、摂取4週目、8週目および12週目に理学的検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、医師診察（問診、聴打診）を行った。そのほか、試験食品と肝機能に影響をおよぼしそうな食品の摂取、飲酒量（アルコールの種類や量）および医薬品利用に関し、摂取記録として被験者各自が毎日記入した。

群構成については、1群のオープンテストとした。

統計処理は、理学的検査、定性検査を除く尿検査、血液学的検査、血液化学的検査について平均値および標準偏差を算出し、各項目の摂取0週目に対して各摂取週の間でPaired t検定を行った。有意水準は危険率5%および1%とした。

実験結果

1. 理学的検査

被験者の背景（スクリーニング時）をTable 1に、理学的検査結果をTable 2に示した。

摂取0週目と比較し脈拍において摂取4週目に有意な低下が認められた。

2. 尿検査

結果をTable 3に示した。

摂取8週目および12週目に蛋白、摂取0週目、8週目および12週目にウロビリノーゲン、摂取0週目、4週目、8週目および12週目に潜血反応の基準値逸脱が認められた。定量検査においては、有意な差は認められなかった。

Table 1 Back ground of subjects (Data at screening)

| | Total | Male | Female |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Number of subjects | 20 | 14 | 6 |
| Age | 47.7 ± 8.3 | 49.1 ± 7.7 | 44.3 ± 9.5 |
| Body height (cm) | 164.2 ± 6.0 | 166.9 ± 4.7 | 157.8 ± 2.9 |
| Body weight (kg) | 69.3 ± 10.8 | 71.0 ± 10.5 | 65.4 ± 11.2 |
| Body fat percentage (%) | 29.7 ± 9.8 | 26.0 ± 6.4 | 38.4 ± 11.3 |
| BMI | 25.7 ± 3.8 | 25.4 ± 3.4 | 26.3 ± 4.9 |
| Body temperature (°C) | 36.2 ± 0.5 | 36.2 ± 0.6 | 36.3 ± 0.4 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 130.9 ± 16.1 | 128.1 ± 17.2 | 137.5 ± 12.2 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 81.3 ± 10.9 | 80.9 ± 11.4 | 82.2 ± 10.6 |
| Heart rate (beats/min) | 75.6 ± 10.8 | 75.6 ± 9.7 | 75.6 ± 14.0 |

Each value represents mean ± SD.

Table 2 Physical examination

| | 0 week | 4 week | 8 week | 12 week |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Body weight (kg) | 69.1 ± 10.9 | 69.1 ± 10.9 | 68.9 ± 10.5 | 68.6 ± 10.6 |
| Body fat percentage (%) | 30.4 ± 9.8 | 30.5 ± 10.5 | 29.8 ± 10.2 | 29.8 ± 10.1 |
| BMI | 25.6 ± 3.8 | 25.6 ± 3.8 | 25.6 ± 3.8 | 25.5 ± 3.8 |
| Body temperature (°C) | 36.4 ± 0.4 | 36.4 ± 0.4 | 36.4 ± 0.3 | 36.4 ± 0.4 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 129.5 ± 18.0 | 130.7 ± 15.5 | 129.6 ± 14.6 | 129.9 ± 15.2 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 82.0 ± 10.8 | 82.8 ± 9.0 | 82.8 ± 8.3 | 82.0 ± 8.3 |
| Heart rate (beats/min) | 79.2 ± 11.9 | 73.0 ± 8.9* | 74.4 ± 9.9 | 72.8 ± 10.2 |

Each value represents mean ± SD.

*: Significantly different from 0 week at p<0.05. (Paired-t)

n = 20

Table 3 Urinalysis

| | Reference range | Grade | 0 week | 4 week | 8 week | 12 week |
|-----------------------|-----------------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Protein | (-) ~ (±) | - | 19 | 18 | 19 | 19 |
| | | ± | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | | 1+ | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Glucose | (-) ~ (±) | - | 20 | 20 | 20 | 19 |
| | | ± | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | | | | | |
| Urobilinogen | (±) | ± | 19 | 20 | 18 | 18 |
| | | 1+ | 0 | 0 | 2 | 1 |
| | | 3+ | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Bilirubin | (-) | - | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Ketones | (-) | - | 19 | 20 | 20 | 20 |
| | | ± | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | |
| Occult blood reaction | (-) | - | 18 | 15 | 16 | 15 |
| | | ± | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | | 1+ | 1 | 2 | 1 | 2 |
| | | 2+ | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | | 3+ | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Specific gravity | 1.008 ~ 1.034 | | 1.0149 ± 0.0074 | 1.0171 ± 0.0083 | 1.0158 ± 0.0074 | 1.0158 ± 0.0078 |
| pH | 4.8 ~ 7.5 | | 5.65 ± 0.61 | 6.08 ± 0.99 | 5.78 ± 0.57 | 5.85 ± 0.86 |

Each value represents mean ± SD.

n = 20

Table 4 Hematology

| | Reference range | | 0 week | 4 week | 8 week | 12 week |
|------------|------------------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| WBC | (/μL) | | 6135 ± 1174 | 6242 ± 1743 | 5911 ± 1115 | 5874 ± 1376 |
| RBC | (×10 ⁴ /μL) | M | 497.6 ± 52.2 | 503.5 ± 42.2 | 497.6 ± 44.3 | 491.0 ± 50.4 |
| | | F | 456.3 ± 27.0 | 452.5 ± 25.1 | 451.2 ± 31.4 | 451.5 ± 21.5 |
| Hemoglobin | (g/dL) | M | 15.91 ± 1.19 | 15.98 ± 1.03 | 15.93 ± 1.11 | 15.61 ± 1.32 |
| | | F | 13.73 ± 1.00 | 13.62 ± 1.13 | 13.67 ± 1.26 | 13.77 ± 1.14 |
| Hematocrit | (%) | M | 46.81 ± 3.31 | 47.41 ± 2.57 | 46.98 ± 3.15 | 46.74 ± 3.59 |
| | | F | 42.23 ± 2.91 | 42.58 ± 3.29 | 42.02 ± 3.63 | 42.87 ± 3.07 |
| Platelets | (×10 ⁴ /μL) | | 24.82 ± 6.62 | 25.50 ± 8.40 | 23.86 ± 6.80 | 23.95 ± 7.11 |

Each value represents mean ± SD.

n = 20

3. 血液学的検査

結果を Table 4 に示した。

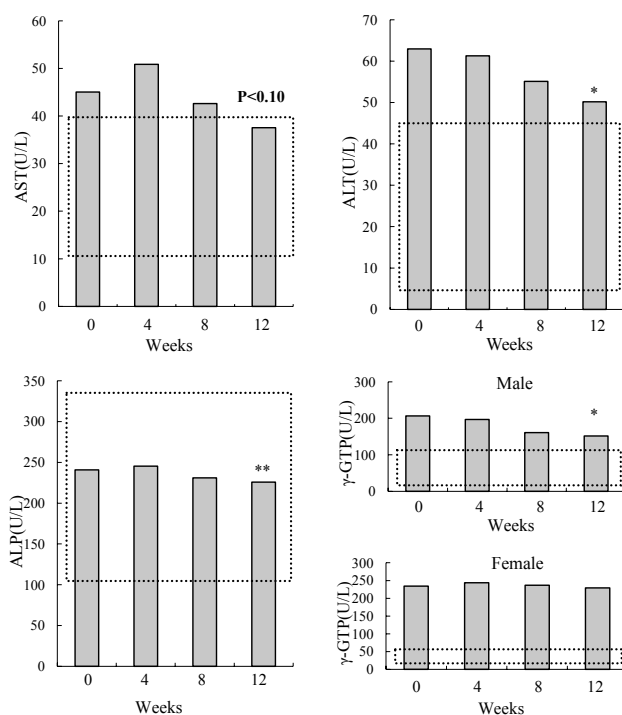
すべての項目において、有意な差は認められなかった。

4. 血液化学的検査

肝障害指標項目の結果を Fig. 1 および Table 5 に、そのほかの項目を Table 6 に示した。

肝障害指標項目では、摂取0週目と比較し、アルブミンにおいて摂取4週目、8週目および12週目に有意な低下が、ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ)、ALP および男性のγ-GTPにおいて摂取12週目に有意な低下が認められた。また、ASTにおいては摂取12週目に低下傾向と基準値までへの低下が認められた。

そのほかの項目では、摂取0週目と比較し、女性のHDL (高比重リポ蛋白) 及びK (カリウム) において摂取8週目に有意な低下が、男性のクレアチニンにおいて摂取4週目に有意な上昇が、摂取12週目に有意な低下が、Cl (クロール) において摂取8週目および摂取12週目に有意な上昇が認められた。



..... : Reference range
Value represents mean.
* , ** : Significantly different from 0 week at p < 0.05 and 0.01, respectively. (Paired-t)

n = 20

Fig. 1 Blood chemistry (Indicator of hepatic impairment)

Table 5 Blood chemistry(Indicator of hepatic impairment)

| | | Reference range | 0 week | 4 week | 8 week | 12 week | |
|-----------------|---------|-----------------|--------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| Total protein | (g/dL) | 6.5 ~ 8.2 | 7.28 ± 0.38 | 7.41 ± 0.32 | 7.15 ± 0.34 | 7.14 ± 0.30 | |
| Albumin | (g/dL) | 3.7 ~ 5.5 | 4.55 ± 0.27 | 4.48 ± 0.27* | 4.42 ± 0.21** | 4.37 ± 0.18** | |
| Total bilirubin | (mg/dL) | 0.3 ~ 1.2 | 0.82 ± 0.26 | 1.05 ± 0.65 | 0.98 ± 0.43 | 0.96 ± 0.47 | |
| AST | (U/L) | 10 ~ 40 | 45.1 ± 18.9 | 50.9 ± 33.3 | 42.6 ± 25.2 | 37.5 ± 18.3 | |
| ALT | (U/L) | 5 ~ 45 | 63.0 ± 32.1 | 61.3 ± 31.3 | 55.1 ± 29.2 | 50.1 ± 22.0* | |
| ALP | (U/L) | 104 ~ 338 | 240.8 ± 71.5 | 245.4 ± 76.1 | 231.0 ± 74.3 | 225.8 ± 66.9** | |
| LDH | (U/L) | 120 ~ 245 | 189.8 ± 29.8 | 196.1 ± 40.6 | 188.6 ± 36.4 | 180.3 ± 27.5 | |
| γ-GTP | (U/L) | M79 ≥ | M | 206.5 ± 148.4 | 196.9 ± 150.4 | 160.8 ± 110.4 | 151.4 ± 108.4* |
| | | F48 ≥ | F | 234.2 ± 318.6 | 243.8 ± 331.7 | 236.8 ± 328.1 | 229.5 ± 296.4 |
| Fasting glucose | (mg/dL) | 70 ~ 109 | 97.2 ± 12.7 | 101.8 ± 25.8 | 96.1 ± 15.4 | 98.2 ± 15.4 | |

Each value represents mean ± SD.

n = 20

*, ** : Significantly different from 0 week at p<0.05 and 0.01, respectively.(Paired-t)

Table 6 Blood chemistry(Others)

| | | Reference range | | 0 week | 4 week | 8 week | 12 week |
|-------------------|---------|-----------------|---|---------------|----------------|---------------|----------------|
| Total cholesterol | (mg/dL) | 150 ~ 219 | | 211.8 ± 35.0 | 219.3 ± 46.7 | 206.2 ± 50.9 | 211.7 ± 42.1 |
| HDL | (mg/dL) | M40 ~ 80 | M | 58.1 ± 14.7 | 53.7 ± 11.1 | 52.6 ± 9.8 | 54.5 ± 10.2 |
| | | F40 ~ 90 | F | 79.2 ± 29.8 | 74.3 ± 22.4 | 70.5 ± 23.7* | 73.0 ± 23.9 |
| Triglyceride | (mg/dL) | 50 ~ 149 | | 163.3 ± 100.6 | 179.2 ± 100.9 | 156.2 ± 81.1 | 157.3 ± 87.8 |
| Uric acid | (mg/dL) | M3.6 ~ 7.0 | M | 6.80 ± 1.25 | 6.37 ± 1.04 | 6.52 ± 1.23 | 6.24 ± 1.09 |
| | | F2.7 ~ 7.0 | F | 6.02 ± 1.63 | 5.97 ± 1.49 | 5.52 ± 1.72 | 5.93 ± 1.55 |
| BUN | (mg/dL) | 8 ~ 20 | | 14.22 ± 3.65 | 14.09 ± 3.26 | 13.94 ± 2.63 | 13.35 ± 2.83 |
| Creatinine | (mg/dL) | M0.65 ~ 1.09 | M | 0.763 ± 0.082 | 0.802 ± 0.123* | 0.750 ± 0.118 | 0.720 ± 0.116* |
| | | F0.46 ~ 0.82 | F | 0.588 ± 0.095 | 0.568 ± 0.058 | 0.523 ± 0.084 | 0.553 ± 0.084 |
| Na | (mEq/L) | 135 ~ 145 | | 139.3 ± 1.5 | 139.8 ± 2.8 | 139.6 ± 2.1 | 139.6 ± 1.7 |
| K | (mEq/L) | 3.5 ~ 5.0 | | 4.58 ± 0.29 | 4.47 ± 0.32 | 4.17 ± 0.33** | 4.57 ± 0.32 |
| Cl | (mEq/L) | 98 ~ 108 | | 101.4 ± 1.8 | 101.5 ± 2.6 | 102.3 ± 2.0** | 102.2 ± 2.0* |

Each value represents mean ± SD.

n = 20

*, ** : Significantly different from 0 week at p<0.05 and 0.01, respectively.(Paired-t)

考 察

本研究は、軽度アルコール性肝障害の成人男女 20 名を対象として、マガキを原材料としたかき肉エキス（日本クリニック株式会社提供）を 12 週間継続摂取したさいの肝機能への影響についての検討を行った。

検討の結果、理学的検査では摂取 4 週目に脈拍の有意な低下が認められた。尿検査では摂取 8 週目および 12 週目に蛋白、摂取 0 週目、8 週目および 12 週目にウロビリノーゲン、摂取 0 週目、4 週目、8 週目および 12 週目に潜血反応の基準値逸脱が認められた。血液化学的検査肝障害指標項目では摂取 4 週目、8 週目および 12 週目にアルブミンの有意な低下が、摂取 12 週目に ALT、ALP 及び男性の γ-GTP の有意な低下が認められた。また、摂取 12 週目に AST の低下傾向と基準値までへの低下が認められた。血液化学的検査のそのほかの項目では、摂取 8 週目に女性の HDL および K の有意な低下が、摂取 4 週目に男性クレアチニンの有意な上昇及び摂取 12 週目に有意な低下が、摂取 8 週目および摂取 12 週目に Cl の有意な上昇が認められた。

理学的検査の脈拍における有意な低下については、摂取 4 週目のみなので生理的変動と考えた。尿検査の蛋白、ウロビリノーゲンおよび潜血反応の基準値逸脱については、医師診察において有害事象に相当するものが認められなかったため、偶発的なものと考えられた。血液化学的検査

の女性の HDL、K、アルブミンの有意な低下、男性のクレアチニンの有意な低下と上昇および Cl の有意な上昇については、すべて基準値の範囲内なので生理的変動と考えた。

血液化学的検査肝障害指標項目の ALT、ALP 及び男性の γ-GTP の有意な低下及び AST の低下傾向と基準値までへの低下については、軽度アルコール性肝障害の改善によるものと考えられた。

その要因として、かき肉エキス摂取による亜鉛の補充が考えられた。アルコール摂取者では血中亜鉛濃度の低下が報告されており、亜鉛の補充によってアルコール代謝亢進が起こると考えられている¹¹⁾。その亜鉛は、アルコール脱水素酵素活性を維持する分子であり、かき肉エキスにより肝臓の酵素活性の上昇が報告されている¹²⁾。また、アルコール性肝障害の進展には活性酸素種発生などによる酸化ストレス亢進が関与している⁹⁻¹¹⁾。亜鉛は、アルコール性肝障害による鉄沈着によって生成される活性酸素種であるヒドロキシラジカルを除去すると考えられているメタロチオネインの構造および誘導物質である^{11, 13)}。よって、亜鉛を補充することによりアルコール脱水素酵素の活性の維持または上昇、メタロチオネインの活性の上昇および誘導により、その結果としてアルコール性肝障害が改善されることが考えられた。

また、かき肉エキス摂取により肝臓における生体内抗酸化物質グルタチオン増加が報告されており⁴⁾、グルタチオン

増加が関与していることも考えられた。アルコールの代謝物であるアセトアルデヒドは、グルタチオンの枯渇などにより肝障害を引き起こすことが報告されている。⁹⁾ よって、グルタチオン増加がグルタチオンの枯渇を抑え、酸化ストレス亢進を抑制することによりアルコール性肝障害が改善する可能性も考えられた。

さらに、かき肉エキスに含有しているタウリンによる要因も考えられた。タウリンは胆汁酸抱合作用、細胞膜安定化作用、浸透圧調節作用および抗酸化作用などを有しており、フリーラジカルにより引き起こされる四塩化炭素投与肝障害モデルラットにおいて肝障害の抑制が報告されている¹⁴⁾。

つまり、これら複数の要因により軽度アルコール性肝障害が改善した可能性が考えられた。

以上の結果より、かき肉エキスには、12週間の継続摂取で軽度アルコール性肝障害者に対する改善効果を有することが示唆された。

今後の課題としては、どのような機序によりかき肉エキスがアルコール性肝障害の改善効果を示すのか動物実験などで詳細に検討することが必要であると考えている。

参考文献

- 1) 杉田浩一, 平宏和, 田島眞, 安井明美 (2008) 日本食品大事典, 医歯薬出版株式会社, 東京: pp.415-416.
- 2) 久保道徳, 松田秀秋, 田村崇子, 高津正雄 (1980) バランスター [カキ *Crassostrea gigas* (THUNBERG) の肉エキス] の実験的肝障害に対する予防および肝機能改善作用. 基礎と臨床 14: 1437-1442.
- 3) Yoshikawa T, Naito Y, Masui K, Fujii T, Boku Y, Nakagawa S, Yoshida N, Kondo M (1997) Free radical-scavenging activity of *Crassostrea gigas* extract (JCOE). Biomed Pharmacother 51:328-332.
- 4) Gaté L, Schultz M, Walsh E, Dhalluin S, Nguyen Ba G, Tapiero H, Tew KD (1998) Impact of dietary supplement of *Crassostrea gigas* extract (JCOE) on glutathione levels and glutathione S-transferase activity in rat tissues. In vivo 12:299-303.
- 5) Tapiero H, Gaté L, Dhalluin S, Nguyen Ba G, Soupramanien V, Kouyate J, Tew KD. (1998) The antioxidant effects of *Crassostrea gigas* extract (JCOE) in human volunteers. In vivo 12: 305-309.
- 6) Tapiero H, Tew KD (1996) Increased glutathione expression in cells induced by *Crassostrea gigas* extract (JCOE). Biomed Pharmacother 50: 149-153.
- 7) 西堀頼史, 鈴木陽子, 岸浪昌礼, 藤澤紘, 永岡茂樹, 山崎則之, 松井博之, 松田芳和 (2011) カキ抽出エキスパウダーの安全性および機能性に関する報告. 微量栄養素研究 28: 40-44.
- 8) 安部麻美子, 松田芳和, 小邨奈未, 吉田宗弘 (2010) カキ肉エキスを投与したラットの血清亜鉛濃度の変化. 微量栄養素研究 27: 56-59.
- 9) 藤田尚己, 竹井謙之 (2010) アルコール性肝障害. 診断と診療 98:781-785.
- 10) 今城健人, 藤田浩司, 米田正人, 中島淳 (2010) 飲酒と肝疾患. 診断と治療 98:1943-1949.
- 11) 高後裕 (2007) アルコールと微量金属代謝. 肝胆膵 54: 587-593.
- 12) Matsuda Y, Abe M, Komura N, Kawashima T, Yoshida M (2003) Influence of zinc from oyster extract on enzyme activity and tissue zinc concentrations = Comparison of other zinc sources = Biomed Res Trace Elem 14: 307-315.
- 13) 関庚前, 田中慶一 (2006) メタロチオネインとその生理機能. 治療 88: 1853-1858.
- 14) 宮崎照雄, 本多彰, 土井幹雄, 張一寧, 松崎靖司, 池上正 (2005) 18. 抗酸化作用によるタウリンの肝障害・線維化抑制効果のメカニズム. 薬理と治療 33: 105-109.