

Original article

Effectiveness of kuromoji (*Lindera umbellata* Thunb.) extract in the prevention of influenza infection after vaccination: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.

Michiya Igase^{1,5)}, Yoshikazu Yonei²⁾, Shigeru Matsumi³⁾, Akihiko Shimode³⁾, Tetsuya Maruyama³⁾, Keiji Igase⁴⁾, Maya Ohara⁵⁾, Yoko Okada⁵⁾, Masayuki Ochi⁵⁾, Sayaka Matsumoto⁵⁾, Yasumasa Ohyagi⁵⁾

1) Department of Anti-Aging Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Ehime, Japan

2) Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

3) Yomeishu Seizo Co., Ltd., Kamiina-gun, Nagano, Japan

4) Department of Advanced Neurosurgery, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Ehime, Japan

5) Department of Geriatric Medicine and Neurology, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Ehime, Japan

Glycative Stress Research 2019; 6 (2): 075-081

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

クロモジ (*Lindera umbellata* Thunb.) エキスのワクチン接種後インフルエンザ予防効果：プラセボ対照ランダム化二重盲検試験

伊賀瀬道也^{1,5)}、米井嘉一²⁾、松見 繁³⁾、下出昭彦³⁾、丸山徹也³⁾、伊賀瀬圭二⁴⁾、尾原麻耶⁵⁾、岡田陽子⁵⁾、越智雅之⁵⁾、松本静香⁵⁾、大八木保政⁵⁾

1) 愛媛大学大学院医学系研究科抗加齢医学（新田ゼラチン）講座、愛媛県東温市

2) 同志社大学生命医科学部アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター、京都

3) 養命酒製造株式会社 商品開発センター、長野県上伊那郡箕輪町

4) 愛媛大学大学院脳神経先端医学、愛媛県東温市

5) 愛媛大学大学院老年神経総合診療内科、愛媛県東温市

連絡先：伊賀瀬道也

〒791-0295 愛媛県東温市志津川

愛媛大学大学院老年神経総合診療内科学

TEL: 089-960-5851 FAX: 089-960-5852 eMail: migase@m.ehime-u.ac.jp

共著者：米井嘉一 yonei@mail.doshisha.ac.jp、

松見 繁 s-matsumi@yomeishu.co.jp、下出昭彦 a-shimode@yomeishu.co.jp、

丸山徹也 te-maruyama@yomeishu.co.jp、伊賀瀬圭二 igase@sadamoto-hsp.jp、

尾原麻耶 mayamaya024@gmail.com、岡田陽子 yokokada@mac.com、

越智雅之 g401025@mail.goo.ne.jp、松本静香 sayaka.m.neurology@gmail.com、

大八木保政 ohyagi@m.ehime-u.ac.jp

Glycative Stress Research 2019; 6 (2): 075-081

本論文を引用する際はこちを引用してください。

(c) Society for Glycative Stress Research

抄録

【目的】 一般的にワクチン接種はインフルエンザの予防に有効とされているが、現行のインフルエンザワクチンは全人口に対して十分な効果があるとは言えない。このためにインフルエンザ感染を防止するサプリメントへの期待は強い。基礎研究ではクロモジ (*Lindera umbellata* Thunb.) エキスがインフルエンザウイルスに対し感染予防効果を有することが示されている。本研究は、クロモジエキスのインフルエンザ予防効果を臨床的に検証することを目的とした。

【方法】 今回のプラセボ対照ランダム化二重盲検試験では、適応基準及び除外基準に適合した健常ボランティア看護師 135 名が参加、インフルエンザワクチン接種後、67 名が試験飴（クロモジエキス 67mg/日含有）を、残り 68 名がプラセボ飴を摂取した。

【結果】 12 週間の観察期間中に、試験飴摂取者ではプラセボ摂取者に比べてインフルエンザ感染が有意に少なかった。

【結語】 本研究はクロモジエキスのインフルエンザ感染予防への有効性を検証した最初の臨床試験である。本所見によりクロモジエキスがインフルエンザ予防に有効で安全であることが示唆された。

KEY WORDS: クロモジ (*Lindera umbellata*)、インフルエンザ、ワクチン接種

はじめに

厚生労働省の発表によると我が国では毎年 1500 万人程度の季節性インフルエンザが流行しているためインフルエンザワクチンの接種が勧められている¹⁾。しかしながらインフルエンザウイルスは表面抗原のアミノ酸配列の一部を少しずつ変異させ、病原性の高いウイルスや薬物に耐性をもつウイルスが出現することもありワクチンも確実な予防手段とはいえないばかりか²⁻⁴⁾、時として大流行（パンデミック）を引き起こす⁵⁻⁸⁾。発症した場合には早期の対症療法が主体であるが、日常生活に支障を来すことがあり適切な予防は重要である。

我々は 2014 年度から「戦略的イノベーション創造プログラム (SIP)」に加わり新規抗糖化機能性食品について、協力企業である養命酒製造株式会社と共に研究を進めてきた。500 種以上の野菜・果実・ハーブよりスクリーニングをした結果、日本固有の低木であるクロモジを主たる研究対象に選定した^{9,10)}。

クスノキ科 (Lauraceae) クロモジ (*Lindera umbellata* Thunb.) の枝は烏樟と呼ばれる生薬であり、薬能に関して和漢本草書には「霍乱、疝気、腹痛、腹脹、宿食不消等」の消化器系に対する効能効果の記載が見られる¹¹⁾。リナロール、ゲラニオール等の揮発性成分を豊富に含む芳香性植物であることから¹²⁾、古くから爪楊枝としても利用され、精油はアロマセラピーでも利用される。また、不揮発性成分についてはプロシアニジン B1、プロシアニジン B2、シンナムタンニン D1 などのフラバン-3-オールが多量体を含むプロアントシアニジン類、ヒペリン、クエルシトリンなどのフラボノール類などのポリフェノールが多く含まれ^{13,14)}、抗酸化、抗糖化、抗潰瘍作用などの薬理作用が報告

されている^{9,10,15)}。更に、最近ではブランクアッセイ法によるインフルエンザウイルスに対するクロモジ熱水抽出物のインフルエンザ増殖抑制活性や免疫機能改善作用が報告されており^{16,17)}、インフルエンザ予防効果が期待される。

そこで本研究では、クロモジエキスのインフルエンザ予防効果を検討することを目的として無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。

対象と方法

対象者

対象者は愛媛大学附属病院に勤務する看護スタッフのうちインフルエンザの予防接種を受けた男女 135 名である¹⁸⁾。インフルエンザ予防摂取は 2016/17 シーズン病原微生物検出情報¹⁹⁾を基にして選択された A 型 Singapore/GP1908/2015 (IVR-180) (H1N1) pdm09、A 型 Hong Kong/4801/2014 (X-263) (H3N2)、B 型 Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)、B 型 Texas/2/2013 (Victoria lineage) の 4 株を用いて作成されたワクチンを使用した²⁰⁾。

試験デザインおよび摂取方法

本研究は無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験とした。クロモジエキスは細かく刻んだクロモジ (*Lindera umbellata* Thunb.) の幹枝に 10 倍量の水を加え、95°C、60 分間加熱抽出した抽出液を遠心ろ過し、減圧濃縮機で濃縮し、液体連続殺菌により殺菌後、乾燥した乾燥粉末として使用した。試験飴は、砂糖、水飴、香料に一粒あたりクロモジエキス 67 mg を配合し作製した。プラセボ飴は試験飴からクロモジエキスを除き、カラメルを配合

し試験飴と同色に着色したものとした (Table 1)。

試験飴とプラセボ飴の割り付けに関しては、試験に関与しない担当者によって被験者を無作為に試験飴摂取群、プラセボ飴摂取群の2群に割り付けた。割付表はキーオープンまで封緘保管した。被験者には2017年12月15日から2018年3月15日までの3か月間、1日3粒を毎食後3回に分けて摂取させ、インフルエンザ罹患の有無、インフルエンザの型、インフルエンザ罹患による欠勤期間、風邪発症の有無、風邪発症期間、風邪発症による発熱の有無、のど症状の有無、鼻症状の有無について調査票による調査を行った。インフルエンザ感染の診断は、医療機関の受診を行いインフルエンザ迅速診断キットにより陽性と診断されたものとした。

安全性確認

試験品の関与成分クロモジエキスの安全性について以下の試験で確認した。

・Ames 試験^{21, 22)}

クロモジエキスの遺伝子突然変異誘発性について、塩基対置換型の遺伝子突然変異を検出する3菌株 (*Salmonella typhimurium* TA100及びTA1535並びに*Escherichia coli* WP2uvrA)と、フレームシフト型の遺伝子突然変異を検出する2菌株 (*Salmonella typhimurium* TA98及びTA1537)を使用し、プレインキュベーション法の代謝活性化系存在下及び非存在下の条件で検討した。その結果、代謝活性化の有無に関わらず、いずれの菌株においても遺伝子突然変異誘発作用は見られなかった。

・染色体異常試験及び小核試験²³⁾

クロモジエキスのほ乳類培養細胞への染色体異常誘発性の有無を評価するため、チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL/IU細胞)を用いて、薬物代謝活性化酵素系 (S9 mix)の存在下 (以下、代謝活性化法)6時間処理又は非存在下 (以下、直接法)6及び24時間処理で染色体異常試験を実施した。用量は直接法6時間処理では400～800 µg/mL、直接法24時間処理では50～350 µg/mL、代謝

活性化法では、200～1,200 µg/mLと設定した。

染色体標本観察の結果、構造異常に関しては、いずれの処理方法においても見られなかった。一方、倍数性異常に関しては、すべての処理方法において陰性対照群と比較して有意な出現率の増加が認められ、かつ用量依存性も確認されたため、陽性と判定した。

上記染色体異常試験にて倍数性異常に関して弱陽性と判定されたため、「錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検フローチャート」²⁴⁾に従い、*in vivo* 遺伝毒性試験としてラットを用いた小核試験を実施した。

8週齢のCrl:CD(SD)ラット(雄6匹/群)にクロモジエキスを750、1,500及び3,000 mg/kg/dayの3用量で、1日1回24時間間隔で2回経口投与した。投与期間中、いずれの用量においても死亡例はなく、重篤な毒性兆候も認められなかった。また、小核誘発性は陰性で、骨髄細胞増殖抑制作用も見られなかった。

・ラットにおける13週間反復経口投与毒性試験^{25, 26)}

反復投与毒性試験に係るガイドライン²⁷⁾に従い反復経口投与毒性試験を行った。クロモジエキスの120、600及び3,000 mg/kg/dayを1群雌雄各6匹のCrl:CD(SD)ラットに13週間連日経口投与して、その反復投与毒性を調べた結果、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査のいずれにおいても、被験物質群にクロモジエキスの毒性を示唆する変化は認められなかった。以上よりクロモジエキスの無毒性量は雌雄ともに3,000 mg/kg/dayと判断された。

・ヒトでの食経験

クロモジの枝は茶として伝統的に飲用されており、近年では全国各地で販売されているが、安全性の問題は報告されていない。

統計解析

年齢および風邪症状の平均期間は平均値±標準偏差で表記し、群間比較にはMann-Whitney U検定を用いた。性別、

Table 1. Composition of the test products per one drop (3.8g).

Item	Unit	Test drop	Placebo drop
Energy	kcal	14.9	15.0
Protein	g	0	0
Lipid	g	0	0
Carbohydrate	g	3.7	3.7
Water	g	0	0
Sodium	mg	0.1	0
Kuromoji extract	mg	67.0	0

インフルエンザ罹患の有無、風邪発症の有無、風邪発症による発熱、のど症状および鼻症状の有無についての群間比較には χ^2 検定を用いた。データ解析には SPSS 16.0 J for Windows を使用し、いずれの検定においても有意水準は 5% 以下とした。

倫理的配慮

本研究は愛媛大学附属病院にて実施し、試験責任医師が試験に係る業務を統括し、被験者への指示、説明、同意の取得、問診および有害事象の確認・判定、ケースレポートフォームの作成、検査実施体制の管理を行った。対象者へは試験実施に先立ち、説明文書を交付の上、試験責任医師から試験の趣旨および内容を十分説明し、自由意思に基づく同意を文書で取得した者のみを被験者として試験を実施した。また、有害事象については必要に応じて処置を行うこととした。本研究は、ヘルシンキ宣言（2013年 WMA フォルタレザ総会で修正）および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省告示）の指針に従って実施し、愛媛大学附属病院・臨床研究倫理審査委員会での審査、承認の下に実施された（承認番号：1711022）。本研究は大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム（UMIN-CT）に事前登録の上、実施された（登録番号：UMIN000030339）。

結果

被験者

被験者 135 名を無作為に割り付けた結果は、試験錠摂取群 67 名（男性 3 名）、プラセボ錠摂取群 68 名（男性 6 名）

であったが、プラセボ錠摂取者 1 名に自己都合による脱落があったため、解析対象から除外した。試験期間中に試験食品が起因する有害事象は認められなかった。

有効性の評価

試験錠摂取群 67 名およびプラセボ錠摂取群 67 名のアンケート結果を **Table 2** に示した。両群間において年齢および性別に差は認められなかった。インフルエンザ罹患患者数は試験錠摂取群で 2 名（3.0%）、プラセボ錠摂取群で 9 名（13.4%）であり、2 群間に有意差が認められた（ $p = 0.028$ ）。なお試験錠摂取群では罹患した 2 名はいずれもインフルエンザ B 型であり、プラセボ錠摂取群では罹患した 9 名中 A 型が 6 名、B 型は 3 名であった。罹患患者のうち複数回インフルエンザに罹患した者はおらず、欠勤期間も試験錠摂取群で 4～5 日、プラセボ錠摂取群で 2～6 日と違いはみられなかった。

インフルエンザに起因しない風邪症状についても調査を行った。発熱、のど、鼻に症状が一回以上みられた人数、発症期間、発熱の有無、のど症状の有無、鼻症状の有無についてはいずれも群間に差は認められなかった。

考察

厚生労働省のデータによると、インフルエンザワクチンの有効性については、ワクチンを接種しなかった場合の発病率は 30%、ワクチンを接種した場合の発病率は 12% であり、ワクチン有効率は 60% と報告されている¹⁾。本研究ではプラセボ錠摂取群のインフルエンザ発症率は 13% であり一般的なデータと差がなかった。一方、クロモジ錠

Table 2. Influenza prevalence and “Common cold” symptoms.

Item	Test group	Placebo group	p values
Number	67	67	
Male	3 (4.5)	6 (9.0)	0.49
Age (year)	37.9 ± 11.9	37.4 ± 10.0	0.99
Cases of influenza infection	2 (3.0)	9 (13.4)	0.028
Type A	0	6 (9.0)	0.028
Type B	2 (3.0)	3 (4.5)	1.00
“Common cold” symptoms (more than 1 episode)	17 (25.4)	16 (23.9)	0.84
Fever (>37°C)	8 (12.0)	4 (6.0)	0.23
Throat	13 (19.4)	12 (17.9)	0.82
Nose	9 (13.4)	11 (16.4)	0.63
Duration (day)	8.4 ± 4.4	11.0 ± 7.5	0.48

Results are expressed as mean ± standard deviation. Parenthesis indicates percentage values. Statistical analysis by Mann-Whitney U test or chi-square test.

摂取群での罹患率は3%であった。これらの所見よりワクチン接種後の上乗せ効果として、クロモジエキス配合飴の抗インフルエンザ作用が示唆された。

インフルエンザウイルス型別解析の結果では、プラセボ摂取群では罹患者9名中A型が6名でB型は3名であったのに対し、試験飴摂取群の罹患者2名はB型であり、クロモジエキス配合飴の効果としてA型に対する抗インフルエンザ作用が顕著であった。一般的な風邪症状については両群間に違いは認められなかった。愛媛県感染症情報センターの愛媛県内の定点医療機関におけるインフルエンザの迅速検査の調査結果では²⁸⁾、インフルエンザ全体のピークは2018年1月の3週目にあり、その後は徐々に減少しているが、A型罹患者数の割合は2017年12月初旬から1月の2週目まで多く、全体のピークとなる1月の3週目以降はB型罹患者数の割合の方が多かった。また、12月から3月までの合計ではB型罹患者数の方が約1.5倍多かったにもかかわらず、本研究においてはプラセボ摂取群のB型罹患者数の割合が少なかった。この原因の一つとしては本研究では被験者全員が予防接種を受けていることから、今シーズンのA型又はB型ウイルスへの予防接種の効力の違いが影響しているとも考えられる。

愛媛県2017/2018シーズンを通してみるとA型よりもB型インフルエンザ罹患者数が多かった。本試験のプラセボ群ではA型の方がB型よりも多かったことから考えると、今回用いたワクチンはA型に対して効力が弱かったと可能性がある。A型の方が感染性が強いこと、ワクチンの効果も十分でないことを考慮すると、クロモジエキスによる上乗せ予防効果の意義は大きいと思われる。

B型インフルエンザに関しては、今回のワクチンはB型株としてPhuket/3073/2013 (Yamagata lineage)とTexas/2/2013 (Victoria lineage)に対応する4価ワクチンである。2010年代にB型インフルエンザウイルスは山形系統とVictoria系統の混在流行を認め、3価インフルエンザワクチンにおけるワクチン株と流行株のミスマッチが問題となり、本邦では2015/2016シーズンに4価インフルエンザワクチンが導入された^{29,30)}。4価ワクチンは3価ワクチンに比べてB型インフルエンザに対する有効性が高まったが³¹⁾、まだ改善の余地があるとの報告もある^{32,33)}。2015年度三重県の調査（透析患者を含む）では、ワクチン接種後インフルエンザ発症は1,380名中161名で、A型43名、B型103名であった³³⁾。B型インフルエンザ感染対策の強化は継続課題となっている。

近年、食品成分の抗ウイルス活性が報告されている。ブドウ種子抽出物のヒトノロウイルスの代替ウイルスであるネコカリシウイルス不活化活性³⁴⁾、ゲアバ抽出物のインフルエンザウイルス不活化活性³⁵⁾、柿抽出物のインフルエンザ、ヘルペスおよび水疱性口炎ウイルスなどに対する不活化活性³⁶⁾が報告されている。これらの食品に共通する有効成分はポリフェノールであり、ウイルスに対する非特異的な活性と考えられる。また、プロアントシアニジンにおいてはウイルスへの不活化のみならず細胞内のウイルス増

殖抑制活性についても報告されている^{37,38)}。クロモジにはプロシアニジンB1、プロシアニジンB2、シナムタンニンD1などのフラバン-3-オールが多量体を含むプロアントシアニジン類が含まれており¹³⁾、クロモジからの抽出物およびプロシアニジン画分には不活化の他、ウイルス増殖抑制活性も有し、これらは非特異的な活性であると報告されている¹³⁾。

食品成分の抗インフルエンザ作用における臨床研究も報告されている。同一職域集団297人を2群に分け、5か月間、紅茶抽出物によるうがいをを行った試験では、インフルエンザ感染者は試験群35.1%に対して対照群では48.8%であり、有意な抑制作用が認められている³⁹⁾。また、緑茶によるうがいは水道水でのうがいと比べて効果が変わらないとする報告⁴⁰⁾もあるが、最近のメタ解析の結果では、緑茶やその成分によるうがいは、水うがい又はうがいをしない場合と比較して、インフルエンザの感染リスクを30%低下させるという報告があり^{41,42)}、うがいによる咽頭部への食品成分の作用がインフルエンザを予防できる可能性が考えられる。ただし上気道におけるウイルス感染後の細胞内への侵入は早いため、短い間隔でうがいをしないと確実な防御手段にはならない可能性が高い。本研究で用いたクロモジエキス配合飴には、プロアントシアニジンが含まれることからインフルエンザウイルスの増殖抑制活性も有すると考えられ、本研究においてはインフルエンザウイルス感染後の効果もあったものと考えられる。さらに飴という形状についてもうがいよりも長時間咽頭部に成分が留まる事が予測されるため効果的な手段であると考えられる。

研究限界

本研究では被験者全員が予防接種を受けていることから、試験品単独によるインフルエンザ予防効果については検証できなかった。従って試験品のインフルエンザ予防効果は予防接種の上乗せ効果として位置づけられる。今回の試験では、インフルエンザA型とB型に対して型による効能の違いがみられ、A型に対してのみ有効性が確認された。その理由については今回の試験では明らかにできなかった。

安全性評価

クロモジエキスについては、細菌を用いた復帰突然変異試験にて異常なし、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験にて染色体構造異常の誘発なし、ラット骨髄幼若赤血球に対する小核誘発作用及び骨髄細胞への増殖抑制作用にて染色体異常の誘発なし・骨髄抑制なし、ラット13週間反復経口投与毒性試験にて異常がないことを確認した。本研究条件下ではクロモジエキスを配合した試験飴の摂取で有害事象は認められなかったことから、安全性に問題はないと考えられた。

結論

本研究の結果から、ワクチン接種後の上乗せ効果として、クロモジエキス配合餡の摂取がインフルエンザ罹患者数を減少させる可能性が示唆された。さらにこの効果は非特異的にウイルスを不活化させたり、ウイルスの増殖を抑制したりすることにより毎年多様に変異する季節性インフルエンザの予防にもつながる可能性が考えられた。

謝辞

本研究の一部は、総合科学技術・イノベーション会議のSIP(戦略的イノベーション創造プログラム 研究課題番号14533567)「次世代農林水産産業創造技術」(農研機構生研

センター委託研究)より支援を受け実施された。本研究を行うにあたり、参加して下さった被験者の方々へ心より御礼申し上げます。本研究の一部は「薬理と治療」¹⁸⁾にて発表した。

利益相反申告

本研究を実施するにあたりSIP研究協力企業として養命酒製造株式会社より研究支援を受けた。

参考文献

- 厚生労働省. 平成29年度 今冬のインフルエンザ総合対策について. 2017年11月15日掲載.
- Kashiwagi T, Hamada N, Iwahashi J, et al. Emergence of new influenza A viruses which carry an escape mutation of the HLA-B27-restricted CTL epitope of NP in Japan. *Microbiol Immunol.* 2000; 44: 867-870.
- Uchida T, Taneichi M. Application of surface-linked liposomal antigens to the development of vaccines that induce both humoral and cellular immunity. *Jpn J Infect Dis.* 2014; 67: 235-244
- Watanabe Y, Arai Y, Kawashita N, et al. Characterization of H5N1 influenza virus quasispecies with adaptive hemagglutinin mutations from single-virus infections of human airway cells. *J Virol.* 2018 May 14; 92(11).
- Fujikura Y, Kawano S, Kouzaki Y, et al. Mortality and severity evaluation by routine pneumonia prediction models among Japanese patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia. *Respir Investig.* 2014; 52: 280-287.
- Sunagawa S, Iha Y, Taira K, et al. An epidemiological analysis of summer influenza epidemics in Okinawa. *Intern Med.* 2016; 55: 3579-3584.
- Hayashi K, Yoshida H, Sato Y, et al. Histopathological findings of lung with A/H1N1pdm09 infection-associated acute respiratory distress syndrome in the post-pandemic season. *Jpn J Infect Dis.* 2017; 70: 197-200.
- 山崎 哲, 齋藤玲子. 新潟市における2009-2010年の新型インフルエンザ(パンデミック(H1N1)2009)の流行について: 地域保健医療行政の立場からの分析と今後のパンデミック対応への教訓. *新潟医学会雑誌.* 2017; 131: 333-349.
- Yagi M, Takabe W, Matsumi S, et al. Biochemistry of Kuromoji (*Lindera umbellata*) extract: Anti-oxidative and anti-glycative actions. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 329-340.
- Yagi M, Takabe W, Matsumi S, et al. Screening and selection of anti-glycative materials: Kuromoji (*Lindera umbellata*). *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 317-328.
- 劉 文泰. 本草品彙精要. p.551, 商務印書館, 上海, 1956. (中国語)
- 林七雄, 古前 恒. くろもじの化学生態学. *香料.* 1976; 115: 31-40.
- Morimoto S, Nonaka G, Nishioka I, et al. Tannins and related compounds. XXIX. Seven new methyl derivatives of flavan-3-ols and 1,3-diarylpropan-2-ol from *Cinnamomum cassia*, *C. obtusifolium* and *Lindera umbellata* var. *membranacea*. *Chem Pharm Bull.* 1985; 33: 2281-2286.
- 滝沢信夫. *Lindera* 属の成分研究(第1報)クロモジ近縁植物のフラボノイド成分. *生薬学雑誌.* 1984; 38: 194-197.
- Ezaki N, Kato M, Takizawa N, et al. Pharmacological studies on *Lindera umbellata* Ramus: IV. Effects of condensed tannin related compounds on peptic activity and stress-induced gastric lesions in mice. *Planta Med.* 1985; 51: 34-38.
- 芦部文一朗, 松見 繁, 丸山 徹也, 他. クロモジの各種ウイルス増殖阻害活性. *日本薬学会第138年会要旨集* 2018. (抄録)
- 養命酒製造株式会社. 養命酒製造株式会社. 免疫機能改善用組成物: クロモジ. 特開2018-95594 (P2018-95594A). 平成30年6月21日.
- 伊賀瀬道也, 松見 繁, 下出昭彦, 他. クロモジエキスのインフルエンザ予防効果について: 無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験. *薬理と治療.* 2018; 46: 1369-1373.
- 国立感染症研究所. インフルエンザ2016/17シーズン. 病原微生物検出情報. 2017; 38: 209-230.
- 国立感染症研究所. インフルエンザ予防株. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2066-idsc/related/584-atpcs002.html>
- Ames BN, McCann J, Yamasaki E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutat Res.* 1975; 31: 347-364.
- Maron DM, Ames BN. Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. *Mutat Res.* 1983; 113: 173-215.
- 柴原俊一, 青儀 巧, 金子悦子, 他. OPC-13340の変異原性試験: 細菌を用いる復帰突然変異試験, 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験およびマウスを用いる小核試験. *薬理と治療.* 1993; 21: 1431-1443.

- 24) 坂間厚子. 『「健康食品」の安全性確保に関する検討会報告書』と安全性評価. イルシー. 2009; 96: 29-30.
- 25) Kobayashi K, Pillai KS, Sakuratani Y, et al. Evaluation of statistical tools used in short-term repeated dose administration toxicity studies with rodents. *J Toxicol Sci.* 2008; 33: 97-104.
- 26) Shibui Y, Sakai R, Manabe Y, et al. Comparisons of L-cysteine and D-cysteine toxicity in 4-week repeated-dose toxicity studies of rats receiving daily oral administration. *J Toxicol Pathol.* 2017; 30: 217-229.
- 27) 厚生労働省. 反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正について. 医薬審議会報告 1999; 655.
- 28) 愛媛県ホームページ. 愛媛県における定点からのインフルエンザ患者報告数 (2017/2018 シーズン). <https://www.pref.ehime.jp/h25115/kanjyo/topics/influ1718/index1718.html>
- 29) 鶴留ゆかり, 城野洋一郎. 4 価のインフルエンザワクチンについて: その期待される効果. *インフルエンザ.* 2016; 17: 93-99.
- 30) 中島 啓, 青島正大. 4 価インフルエンザワクチン: 23 価肺炎球菌ワクチンとの同時接種・逐次接種の有効性を含めて. *感染と抗菌薬.* 2017; 20: 309-313.
- 31) Tsurudome Y, Kimachi K, Okada Y, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults: a phase II, open-label, uncontrolled trial in Japan. *Microbiol Immunol.* 2015; 59: 597-604.
- 32) 蓮井正樹, 藤澤裕子, 中村英夫, 他. 小学生におけるインフルエンザ A・B 間の相対的ワクチン効果. *小児科臨床.* 2018; 71: 303-309.
- 33) 脇坂 浩, 富島美佐. 血液透析施設における 2015/2016 インフルエンザワクチン接種と予防投与の実態と予防効果. *看護実践の科学.* 2018; 43: 76-81.
- 34) Joshi SS, Su X, D'Souza DH. Antiviral effects of grape seed extract against feline calicivirus, murine norovirus, and hepatitis A virus in model food systems and under gastric conditions. *Food Microbiol.* 2015; 52: 1-10.
- 35) 清島潤子, 堀 徹治, 保井久子. マウスにおけるグアバ葉熱水抽出物のインフルエンザウイルス感染性阻止作用. *日本食品化学学会誌* 2001; 8: 11-16.
- 36) Ueda K, Kawabata R, Irie T, et al. Inactivation of pathogenic viruses by plant-derived tannins: Strong effects of extracts from persimmon (*Diospyros kaki*) on a broad range of viruses. *PLoS One.* 2013; 8: e55343.
- 37) Dai J, Wang G, Li W, et al. High-throughput screening for anti-influenza A virus drugs and study of the mechanism of procyanidin on influenza A virus-induced autophagy. *J Biomol Screen.* 2012; 17: 605-617.
- 38) Lee JW, Kim YI, Im CN, et al. Grape seed proanthocyanidin inhibits mucin synthesis and viral replication by suppression of AP-1 and NF- κ B via p38 MAPKs/JNK signaling pathways in respiratory syncytial virus-infected A549 cells. *J Agric Food Chem.* 2017; 65: 4472-4483.
- 39) 岩田雅史, 戸田真佐子, 中山幹男, 他. 紅茶エキスのうがいによるインフルエンザ予防効果. *感染症学雑誌.* 1997; 71: 487-94.
- 40) Ide K, Yamada H, Matsushita K, et al. Effects of green tea gargling on the prevention of influenza infection in high school students: A randomized controlled study. *PLoS One.* 2014; 9: e96373.
- 41) Ide K, Yamada H, Kawasaki Y. Effect of gargling with tea and ingredients of tea on the prevention of influenza infection: A meta-analysis. *BMC Public Health.* 2016; 16: 396.
- 42) Ide K, Kawasaki Y, Akutagawa M, et al. Effects of green tea gargling on the prevention of influenza infection: An analysis using Bayesian approaches. *J Altern Complement Med.* 2017; 23: 116-120.