

「老化制御のための機能性食品」

日本老化制御研究所

所長 農学博士 越智宏倫

I. 緒言

現在、日本を筆頭に先進国においては、高齢化が急速に進み、医療費の増大が国家・企業の負担を重くし、国民の生活をも脅かし始めています。国連の人口統計によると、世界の人口は、21世紀末までに、100億になる前に頭打ちになるという見通しになっており、今後この傾向はますます深刻になってゆくことが予想されます。これらの課題を解決するためには、中高年者の快適加齢可能にし、生涯現役で、健やかに天寿を全うできるようにするという人類共通の究極の夢を実現することが、現在の社会に必須になっており、この分野での食品、栄養に期待される所は大きいものがあります。

老化制御には、老化機構の解明・制御手段の開発が必要になります。これには、老人学を始め、生物学、生化学、医学、臨床医学、衛生学、疫学、(社会)心理学、それに栄養学、化学等の広範な知識が総合されなければならないですが、老化のメカニズムが急速に解明され、老化度測定法の開発における急速な進展があり、それに伴い老化予防法も進歩してきており、老化制御が科学的に可能になってきております。

私共は、健康貢献の視点から、日本老化制御研究所を、日研フード株式会社の一部門として、1985年に設立し、老化制御の研究開発を始めました。それ以来、老化の測定法の開発と栄養による老化予防法の開発に焦点を当て、学問的成果の社会化、実用化を中心に、老化制御に取り組んで参りました。

現在では、最適栄養と最適運動を主体に、知識と実践があれば、85歳現役、健やかに、天寿を全うする目処がついてきています。

ここでは、「85歳現役、健やかに天寿を全う」をターゲットに、老化はどのような機構で進むのか、どのように老化を測定するのか、老化予防にどのような食品の機能が必要かなのか、老化を制御する食品、食生活はどんなものか、について、当所での研究開発成果も踏まえて、現時点で判っていることを紹介させて頂きます。

II. 老化制御：老化の要因と老化制御のポイント

1. 人間の寿命

老化は、生物学的老化と病的老化の二つに大別されます。生物学的老化とは、加齢に伴う細胞の生理的機能の減退と定義されています。この老化は生物ないし哺乳動物にとって避けられない宿命であり、永遠に若くというわけには行きません。それぞれに「限界寿命」というものが想定されています。ヒトの生物学的老化は30歳で既に始まっており、種としての、限界寿命は、120歳前後とされていることは周知の通りです〔文献1〕。

個別の人間になると、例えば持っている遺伝子等の因子によって決まってくる寿命即ち「天寿」があります。これは自分は本等何歳まで生きられるのかということですが、実際には、病気や生活習慣や環境により、老化が促進されて天寿を全うできずに死に至ることになります。このときの寿命が余命であり、その総平均が平均寿命になります。

今後平均寿命は更に、伸びてゆきます。現在の平均寿命80歳は、最適栄養と最適運動の実践で85歳に伸び、不足ホルモンの補給で100歳に、そして若返り化学物質の補給で120歳までは伸びると言われています。更には、22世紀には、遺伝子工学の技術の応用で160歳に、23世紀には、新しい革新的科学により、200歳以上という夢も不可能ではありません〔図1〕。しかしながら、現状では、現在のヒトの限界寿命は120歳という中での老化制御を対象に考えています。

2. 老化制御の目標

病的老化の具体的な病気の例としては、生活習慣病といわれる、動脈硬化症・高血圧・脳卒中・心不全などの循環器疾患、ガンや糖尿病、痴呆・パーキンソン病、白内障等の他、感染症があり、いずれも酸化的ストレスが関与していることが明らかにされてきています。免疫関連疾患も老化の大きな要因になります。病気にならないまでも、生活習慣に起因する酸化的ストレスや、水・空気・土壤・衣食住等の環境汚染による老化促進が老化の大きな要因になっています。老化制御は、こういった後天的な老化を予防克服して、快適加齢を実現し、生涯現役を目指すということを目標としているといえます。

3. 老化の機構

老化の構造について考えると、①遺伝子情報の発現もしくは生体成分の損傷をきっかけとして、②細胞の老化、③器官・組織の老化、④生理機能の老化を経て、⑤固体の老化が起きていると考えられます。老化のきっかけになる遺伝的情報としては、遺伝的疾病発現情報の他、分裂回数の時計となるテロメア長、細胞の損傷が修復不能になった場合に発現するアポートシス信号等があります。老化のきっかけになるもう一つのファクターとして、生体成分の損傷及びそれに伴う生理的機能の低下があり、これを引き起こすものとしては、活性酸素群による酸化的ストレスであることが判ってきています。即ち、老化の基本的なメカニズムがあつて、酸化的ストレスが更に老化を推進するという図式になります。

活性酸素は、本来、生体にとって必要なもので、ミトコンドリアにおけるエネルギー生産時や、生体異物を攻撃分解する際等に生じています。体内で消費される2%程度、ガン患者などの中には10%に達する酸素が酸化力の高い活性酸素になっているといわれています。この活性酸素は酸化的ストレスになり、非特異的無差別に生体成分を攻撃し、脂質、蛋白質、酵素、遺伝子DNA等の生体成分に損傷を与え、結果としてガン・生活習慣病等の疾病、老化の主要因になっています。

4. 生体内酸化的ストレスとその防御

1) 酸化的ストレスによる傷害の抑制

老化を防止するには、酸化的ストレスによる傷害を制御することと、免疫力の維持向上を計ることが大切であります。酸化的ストレスによる傷害を抑制するには、

- ①活性酸素の発生レベルを下げる
- ②活性酸素等酸化的ストレスを抑制・消去する
- ③酸化的損傷の修復をする

ことが大切です。③酸化的損傷の修復については、現状では、未解明の部分が多く、ここ

では、①、②について述べます。

2) 活性酸素発生の抑制

次のような活性酸素の発生しやすい行動を避けることが肝要になります。

- ・薬を摂ったとき
- ・沢山食べたとき
- ・激しい運動をしたとき
- ・たばこの煙や排ガスを吸い込んだとき
- ・太陽光線に当たったとき
- ・放射線を浴びたとき
- ・ストレスを感じたとき
- ・ウイルスや細菌が体内に侵入したとき
- ・お酒を飲んだとき
- ・虚血還流したとき等

3) 酸化的ストレスの抑制・消去

生体内で生じる活性酸素などによる酸化的ストレスに対して、生体内には、防御システムとしての抗酸化システムがあります。

一つは、活性酸素消去に働く酵素群で、SOD（スーパーオキシドジスムターゼ）、グルタチオンペルオキシダーゼ、カタラーゼといった一連の酵素群があります。この機能の発現のためには、これらの酵素の活性発現に必要な、Cu、亜鉛、セレン、マンガン等の微量元素の維持補給が必要になります。

もう一つは、食べ物から摂取するビタミン類や、スーパービタミンと呼ばれるフラボノイド、アントシアニン、カテキン等の抗酸化物質が、活性酸素による酸化的ストレスの解消に働いています。従ってこれらの抗酸化機能を有する食品因子が体内で不足をきたさないようにしてやることが酸化的ストレスを抑え込む力になります。

4) 生体内酸化的ストレスとその防御システムとのバランス [図3]

老化が進むかどうかは、①酸化的ストレスの原因となる活性酸素のレベルと ②酸化的ストレスを抑え込む抗酸化システムのレベルとのバランスによって決まると言えます。即ち、活性酸素が発生しやすい生活習慣になっていたり、抗酸化物質を摂取しない食生活になってしまえば、活性酸素による酸化的ストレスが優勢になり、生体成分の損傷が大きくなり、結果として生活習慣病になりやすく、また老化が進むことになります。逆に、活性酸素の発生が少なくなる生活をして、抗酸化システムを強化する生活をすれば、若さを維持し、ガン等の疾病にもなりにくうことになるわけです。

5. 老化予防のための老化度の検出手段

1) 従来の老化度測定法の功績と限界

ヒトの老化を予防する上で、老化機構を解明し、予防を可能にするデータの蓄積が必要になり、このために、加齢による老化の測定が必須であります。また、具体的な個人別の老化予防を実現するためには、老化を制御することが必要です。老化を制御する上では検出-アクション-検出のサイクル（老化予防制御サイクル）が成立の要件になります。このためにも老化の測定が重要な位置を占めます。

老化予防のためのデータを集める方法としては、若者から老年者まで、なるべく多数の集団で種々の検査を一度に実施し、加齢による検査値の変化をみる横断的(Cross-sectional)老化度測定法が一般に行われてきています。また、一方、或る集団の一人一人を長期にわたって追跡し、実際に年月の経過とともに検査の値がどのように変わって行くかを観察してゆく縦断的(Longitudinal)老化度測定法というものがあります。これらの方は、それぞれ長所、短所があるとしても、老化機構解明と老化予防のマーカー、要因を見つけ出すという点で有用で、活用されている情報を数多く提供してきており、また今後もその重要性は変わらないものです〔文献2〕。

しかしながら、従来の老化度測定法で見つけられたマーカー、要因を活用することはできても、個人別の具体的な老化予防という後者の視点で見ると、小回りがきかない点があることは否めません。

2) 酸化的ストレス測定による個人別老化力の検出

老化及びガン・生活習慣病の機構解明が明らかにしてきた、酸化的ストレスが老化及びガン・生活習慣病の大きな要因になっているという事実から、この酸化的ストレスを測定する方法があれば、個人別具体的な老化制御を可能にできることになります。

現在の生活習慣が良い状態で老化しにくいものか、それとも悪い状態で老化しやすい方向に向かっているのかを知ったり、或いは、生活習慣を変えたときに、果たして改善されているのかどうかを知ることができなければ、老化予防・制御はできません。酸化的ストレスのレベルを知る手段としては、活性酸素によって損傷を受けた生体成分の濃度を測定する方法があります。その場合の条件としては

- ①損傷物が活性酸素による酸化的ストレスによってしか生成せず、しかもストレスの大きさに比例して生成するものであること
- ②生成した損傷物が、生体内で代謝されず、また蓄積されず排出されるものであることが必要になります。この条件にあったものが、核酸の酸化的障害物の一つである8-OH d G (8-ハイドロキシ-デオキシ-グアノシン)です。

筆者は、8-OH d Gを特異的なモノクローナル抗体を採取・製造し〔文献6〕、名古屋大学大澤教授等と共同研究を進め、8-OH d Gを定量するELISAキットを開発しました。これにより、酸化的ストレスの大きさを尿などで測定できることになり、個人別の総合的な老化力(老化加速度)の検出ができるようになりました。

また、筆者等は、更に、個人別に、より具体的に詳しく改善指針を得るために、酸化的ストレスプロファイル(OSP; Oxidative Stress Profile: 後述)を米国の姉妹研究所であるGENOX CORPORATIONと共に開発しました。

これらにより、老化の促進力を把握し、老化力の検出結果をフィードバックし、老化の速度が速そうであれば、生活習慣の一部修正、環境改善などにより、老化の予防を行い、その効果を確認しながら快適加齢を実現する老化予防・制御のサイクルを、成立させることができますようになってきましたことになります〔図2〕。

3) 8-OH d G測定による酸化的ストレスの評価と老化制御

a. DNA酸化損傷物 8-ハイドロキシデオキシグアノシン (8-OH d G)

8-OH d Gは、活性酸素などの酸化的ストレスにより、デオキシグアノシン(dG)の8位が酸化されたものです。活性酸素などの酸化的ストレスにより、DNA中で酸化され

た8-OH d Gは、修復酵素で正常なd Gに入れ替わって切り出され、血液を経て最終的に尿中に排泄されてきます〔文献4, 5, 6〕。従って、尿中の8-OH d Gのレベルを測定すれば、生体内の酸化的ストレスのレベルの大きさ、変化を知ることができます。

カトラーは、体重当たりの尿中に排泄される8-OH d Gの量が大きいほど、即ち、核酸に対する酸化的ストレスが高い種ほど、寿命が短くなるという関係を見つけています〔文献7〕。またアルコールを投与したラットの肝臓中の8-OH d Gはやはり高くなり、アルコール摂取により酸化的ストレスが高くなることが判ります〔文献8〕。また、運動の後での、尿中の8-OH d Gは、運動前に比し高くなり、運動により酸化的ストレスが高くなることが判っています。

b. 酸化的ストレス測定と生活習慣の評価〔図4〕

尿中の8-OH d Gのレベルを測定すれば、体内の酸化的ストレスのレベルの変化を知ることができます。即ち、もし、いつ検査しても、尿中の8-OH d Gレベルが高ければ、体内の総合的酸化的ストレスが高く、生活習慣を修正する必要があります。また、尿中の8-OH d Gレベルが低ければ、体内の総合的酸化的ストレスは低く、老化促進力は弱く、疾病になりにくい状態であり、好ましい生活習慣になっていると一次的に判断されます。後者の場合、体調が良ければ問題は少ないですが、体調や、生化学的指標が悪い場合は、8-OH d GをDNAから切り出す修復酵素系の活性が低いとか、代謝系の異常がある可能性もありますので、OSP等で詳細を検査してみる必要があります。

c. 8-OH d G測定ELISAキット

筆者等は、8-OH d Gに特異的なモノクローナルの製造に成功し、この抗体を用いて、生体成分中の8-OH d Gを測定できるELISA(Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)キットを開発しました〔文献10〕。これを用い人及び動物の尿・血清・細胞培養液中で8-OH d Gを測定できる他、組織中DNA中の8-OH d Gも測定できるようになってきました。応用分野としては、

- ①老化推進力（老化加速度）の測定、
- ②老化予防・制御サイクルにおける検出ツール
- ③生体内の総合的酸化的ストレスの評価
- ④ガン・生活習慣病や老化予防のための情報提供
- ⑤食品及び飲料の抗酸化機能のヒトを含めた生体での評価
- ⑥紫外線による皮膚の傷害予防物質の検索
- ⑦治療法、投薬の副作用の評価
- ⑧生活習慣の総合的及び個別評価

等があり、いずれも疾病・老化予防に役に立つことが期待されます。

d. 8-OH d Gキットによる抗酸化茶摂取の効果

8-OH d Gキットを使用して、当研究所で開発した老化制御食品の一つである抗酸化性の高いインスタント緑茶（抗酸化茶として販売中）を健常者49名に3ヶ月間飲用して尿中に排出される8-OH d Gの量を測定した実験結果があります。

抗酸化性の高いインスタント緑茶を飲用すると尿中に排泄される8-OH d Gは減少します。このことから、抗酸化物を摂取することにより、酸化的ストレスによる細胞内のDNAの損傷を軽減できることが示唆されます〔文献11〕。

6. 老化予防のための生活因子

老化予防因子として、食生活（栄養）、運動、睡眠、生活態度・行動、社会的活動、環境などがあります。これらの各要因につき、酸化的ストレスが小さくなるように、免疫力が強化される方向に選択修正してゆき、また、活性酸素が発生しやすい行動を避けることがキーポイントになります。

- a. 食生活・栄養：詳しくは、後述しますが、栄養バランスのとれた食事、抗酸化食品の摂取、免疫強化食品の摂取が有用です。食べ過ぎや、深酒、喫煙などは、活性酸素を発生させますので、避けることが望ましくなります。
- b. 運動：適度な運動、ストレッチ・有酸素運動・筋肉刺激運動を食事時間との関係でタイミング良く行うことが有用です。個人にとって激しい運動や、逆に運動不足も避けることが必要です。
- c. 睡眠：自分のスタイルにあったもので十分な睡眠をとることが有用ですが、寝不足、また、寝過ぎも避けることが望ましくなります。
- d. 生活態度・行動：夢・希望や、挑戦目標を持ち適度なストレスにすること、明るく前向きに、趣味を持ち、笑いのある生活が老化をよせつけないことになります。過度のストレス、逆にストレスのない生活は、老化を促進します。
- e. 社会活動も重要な因子で、生涯現役でいることが、長寿につながる因子です。社会活動も、ボランティア活動や、家庭内の役割があること等も有用であるようです[文献9]。
- f. 環境因子も重要で、環境ホルモン、ダイオキシンなどによる、水、空気、土壤の汚染が進み、近い所でも、建材、塗料等からの有害物質が出る場合もあり、また電気製品で便利になった分だけ電磁波などの発生する機会も増えてきており、これらにも留意した対策が必要あります。また積極的に、色・光・香り・ビューテラピー等を取り入れることも老化予防につながります。

II. 老化予防に関する食品機能と食品、食生活

1. 抗酸化機能

抗酸化食品の代表は野菜・果実類です。これは、ビタミン類、ミネラル類等の抗酸化物質を豊富に含み、また間接的な活性酸素発生防止効果を持つ食物纖維を含みます。植物類は太陽に曝されて成長するわけで、この為その内部には活性酸素が常に発生しております。自然の摂理として、当然植物はこれを除去す抗酸化物質を内部に用意しています。野菜・果実類は、ビタミンCやビタミンE、更には、カロチンといった優れた抗酸化ビタミンを内包しており、この他にも、ゴマにはセサミノール・セサモール、トマトにリコピン、レモンにエリオシトリン、イチゴ・ブルーベリーにアントシアニン、大豆にイソフラボノイド、ハーブ・スパイスにクルクミン、ユーカリにエラーグ酸等の抗酸化力の高く、ガン予防効果の見つけられている物質が含まれています。

この他、鳥肉・イクラ・タラコ・牛タン・鰻・貝類に含まれるプリン体から生成される尿酸は、痛風を招かない範囲内で高いほど抗酸化力が強くなり、過酸化脂質の生成を抑える働きをもつことが最近新たに知られた事実です。

こうした一連の抗酸化物質は、活性酸素自体や、それが生体におよぼす障害を取り除くのを先ず第1の仕事とし、次に老化のサビである過酸化脂質の生成を抑える働きを行い、

私たちのからだを健康で若々しいものに維持して行く途を開いてくれます。また抗酸化物質は、免疫能を低下させない機能も有しています。免疫力を維持できれば、疲労に強いスタミナづくりが可能になり、わかさをキープできます。

マンガン、亜鉛、銅、セレニウムといった抗酸化微量ミネラルの有用性は最近特に脚光を浴びることになりました。私たちのからだにとって不可欠の栄養素で抗酸化能は勿論免疫能のアップにも預かって力ある働きをすることが知られてきています。

2. 免疫賦活機能

老化を防ぎ長寿であるためには、免疫能の維持が重要である。長寿地域で有名な沖縄の100歳以上老人の免疫能が、他地域の80歳老人より高いことからも窺えます。ストレスにより免疫能が低下することが知られており、ストレス解消が免疫能維持に有効な因子になっている。

免疫賦活物質としては、乳酸菌やキノコに含まれる多糖類、糖蛋白がある。サルノコシカケ科のキノコやクロレラの細胞壁である多糖類、 β -1,3-グルカン、椎茸に含まれるレンチナン、豆類や朝鮮人参に含まれるサポニンなどが代表的なものである。乳蛋白ラクトフェリンは抗体産生能を高め、植物体に含まれるレクチンはT細胞を活性化する。 β -カゼインなど食品タンパク質の加水分解ペプチドにもマクロファージの活性を上昇させるものがある。

栄養状態と免疫能の関連は密接なものがあり、栄養過剰でも、栄養不足でも、免疫能が低下する。びりどきしん、葉酸、ビタミンA・C・Eの不足は、細胞性免疫を低下させ、抗体反応を減少させる。亜鉛欠乏は、リンパ腺の萎縮、胸腺ホルモンの低下をきたし、Tキラー細胞活性も低下させるが、過剰でも好中球機能やリンパ球応答を低下させる。特に高齢者の免疫低下は、部分的に栄養欠乏に関連していることが示唆される。

従って、必須微量栄養素の最低所要量を毎日補給すると共に、予防的な食事をすることが老化予防に有効である。

III. 老化を制御する食生活

1. 低エネルギー食

「腹八分」が健康の秘訣であること、これは我々の古人が残してくれた素晴らしい知恵です。過食は肥満をもたらすだけでなく、活性酸素の発生を増やし、酸化的ストレスによる老化を促進することになります。

米国のマッケイ等は食べたいだけ食べさせたラットと、栄養バランスを取った上で、量に一定の制限を加えたラットとでは、制限食のラットの方がはるかに長生きしたという結果を出しています。また制限食ラットは、毛のツヤも良く、生殖活動もより長期にわたり活発であると報告しています。また、同じく米国のウィスコンシン大学のバインドルヒは、摂取カロリーを減らす食事制限を行うことにより、マウスの寿命が伸びるということを報告しています〔文献12〕。また、寿命40歳のアカゲザルを用いたエネルギー制限食実験が進んでおり、20年経ったところで、制限食のサルは元気で、糖尿病、心臓病による死亡率は、制限食で5分の1になっています〔文献13〕。

2. ビタミン・ミネラル・プロファイル

酸化的ストレスの抑制・解消と免疫能のアップに抗酸化ビタミンと抗酸化微量ミネラルが必要であります（II. 2. 抗酸化機能の項参照）。これらは同時に過剰にあっては、逆効果になります。すべからく、不足しているもののみ摂取するという適量摂取という考え方が必要であります。このため、体中のビタミン・ミネラルを少量のサンプルで安価に測定するビタミン・ミネラル・プロファイルを開発中であります。

3. 酸化ストレスプロファイル（O S P）

8-OHdGだけでは、一次的な評価はできるが、更に詳しく身体の中の状態を把握して、より細かな具体的な対策に結びつけるものとして、筆者は、米国にある姉妹研究所GENOXのカトラー博士と共に、酸化的ストレスプロファイル（O S P）を開発しました[図5]。

a. O S Pの成り立ち

ビタミン・ミネラルプロファイル分析、スクリーニングプロファイル、動脈硬化危険因子パネル、微量金属パネル、老化関連ホルモンパネル、更に総合的なものとして酸化的ストレスプロファイルがあります

b. O S P

80項目にのぼる項目について測定します。

構成は、次の4つの範疇から成り立っております。

- ①生体内活性酸素種の生成率、
- ②生体の活性酸素捕捉能及び脂質過酸化防止能
- ③生体の酸化的損傷レベル
- ④生体の酸化的損傷の除去と修復率

c. 健常者と非健常者とのO S P比較

非健常者は、酸化適損傷レベルが高いものが多く、生体の酸化適損傷の除去・修復能が低くなっています。

このようにO S Pにより具体的な弱点を明らかにすることができます、老化及び生活習慣病の予防に具体的なガイドラインが出せることを目標にしています。

4. 理想的食品ピラミッド

米国のNCIは食品によるガンの一時予防のための対策を発表しました。これはに日々の食生活において食品に含まれるガン予防物質を積極的に摂取すること、主として天然の抗酸化物を取ることで70歳になった時のガンを半減させようというのが趣旨です。その上の理想的な食品の摂取指針を公表しています。

抗酸化食品が若さ維持に有用であるからと言って、抗酸化食品の単品に拘るのでなく、上述の抗酸化物質を含む食品類を満遍なく食べて行くのが良く、豊富な種類の食品群を適正量づつ食べ続けて行くパターンを身につけることが、若さと健康を維持する第1の条件と言えます。

地球上の食べ物の中で最高なもの、それは母乳です。母乳に含まれる成分の内、特に、ビタミン類等の抗酸化物質、レンチナン・ペプチドグリカン等の免疫増強物質、乳糖・ビフィズス因子等の腸内有用細菌増殖因子、必須微量ミネラルの積極補給が必要です。

IV. 結語

老化制御で快適加齢を可能にし、85才現役で、健やかに天寿を全うする図式を下図にまとめました。生活習慣、環境を酸化的ストレスが小さくなり、免疫力が強化される方向に、また、活性酸素を発生させる行動を避ける方向に選択・修正してゆけば、老化を予防することができます。選択・修正に応じて、8-OH d G キットや、OSPで老化度を検出して、必要に応じて、自分の好みの方向に再修正してゆくことが可能です [図6]。

今後も、老化測定及び栄養による予防視点から、老化制御の仕組みの精度をアップして行きたいと考えています。

[参考文献]

1. Roy L. Walford; MAXIMUM LIFE SPAN, John Brockman Associates Inc., New York (1983)
2. 葛谷・下方編；老化に関する縦断的研究マニュアル、診断と治療社、1996
3. Okamoto, S., Ochi, H.; Chemical Abst., 129859a, 1992
4. Kasai,H. et al; Carcinogenesis, 7, 1849-1851, 1986
5. Fraga,C.,Ames,B.N.et al; Proceedings of the National Academy of Sciences of USA, 87, 4533-7, '90
6. Shigenaga, M.K., Ames, B.N.; Free Radical Biology & Medicine, 10, 211-6, '91
7. Cutler, R.G.; Human Longevity and Aging Ann. N.Y. Acd. Sci., 1-28, 1991
8. Cutler, R.G. et al; Oxidative Stress and Aging, 69-76, Birkhauser, 1995
9. 家森幸男：長寿の秘密、著法研社、1997
10. Toyokuni,S., Ochi,H., Osawa,T. et al; Laboratory Investigation, 76, 365-74, 1997
11. 越智宏倫；老化制御食品の開発, p290-294, 光琳, 1995
12. Weindruch, R. ;Scientific American 274, 32-38, 1996
13. Couzin, J. ; SCIENCE, 282(6 Nov.,1998), p1018

