

I ケルセチンの生活習慣病予防機能

1. はじめに（コホート研究）

内臓脂肪蓄積に加えて、高血糖、脂質代謝異常、高血圧のうちの2つ以上を併せ持つ症候群であるメタボリックシンドロームは、食事や運動等の生活習慣に起因し、心疾患の発症危険度を大きく高める。実際、赤身の肉や加工肉に加えて高脂肪の乳製品や甘いものを多く食べる西洋型の食事は、肥満やメタボリックシンドロームを引き起こし、2型糖尿病や心筋梗塞のリスクを高めることが報告されている。またその一方で、野菜や果物、精製していない穀類、新鮮な魚やシーフード、旬の食物を多く食べ、油はオリーブ油が主体である地中海型食は、肥満やメタボリックシンドロームを予防して心血管疾患のリスクを低下させると考えられている。

ケルセチンは野菜、果物、茶等に広く含まれるフラボノイドである（図1）。フラボノイドの摂取と生活習慣病との関連について、これまでに欧米で複数の前向きコホート研究が行われた。これらのコホート研究では、食品摂取頻度調査表を用いた調査と、各食品のフラボノイド含量のデータベースからフラボノイドの摂取量を推定して、フラボノイドの摂取量と心血管疾患等のリスクとの関係を検討しており、ケルセチンやケンフェロール等を含むフラボノールの摂取量の多い人では、冠動脈性心疾患で死亡する割合が低いこと等を報告している¹⁾。Knektらは約1万人を対象としたフィンランドの調査において、ケルセチンの摂取量の多い人で虚血性心疾患での死亡率や喘息の発生率が低いこと、また男性では肺がんの発症率が低いことを報告した²⁾。

2. ケルセチンの摂取量の推定

一方、日本では東北地方の女性を対象にした横断研究が行われ、3日間の食事

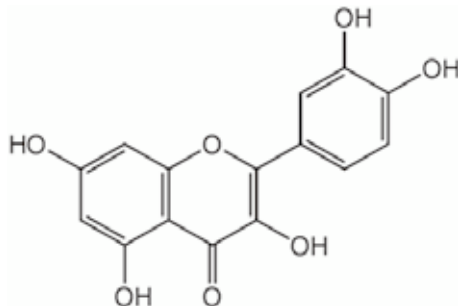


図1 ケルセチンの構造式

調査の結果から、ケルセチンは主にタマネギから摂取され、一日の摂取量は 9.3 ± 7.4 mg であったこと、またケルセチンの摂取量と血中総コレステロール及び LDL コレステロール値との間に負の相関があったことが報告されている³⁾。

筆者は、現在のケルセチンの摂取状況を明らかにするため、札幌医科大学と共同で摂取量調査を行った。札幌医科大学医学部では1976年から北海道地域一般住民を対象とした長期コホート研究(端野・壮瞥研究)を行い、メタボリックシンドロームの実態を明らかにするとともに、重症化予防のための特定健康診断や保健指導を行っている。そこで、北海道有珠郡壮瞥町において、平成25年度の一般住民特定健康診断受診者を対象とした食事調査を行った⁴⁾。この調査では食品摂取頻度調査表を用いて、特定健康診断前の6~7月によく摂取され、ケルセチン含量が多いことが予想される食品の摂取頻度と1回の摂取量を調査した。またこの時期に合わせて壮瞥町住民がよく利用する壮瞥町の農産物直売所や、近接する伊達市の大型スーパーで食品を入手してケルセチン含量を測定した。ケルセチンの測定は、タマネギに準じた方法で、配糖体を加水分解して総量を測定した⁵⁾。

その結果、6~7月に入手した食品では、ルチン(ケルセチン-3-ルチノシド)を多く含むアスパラや、サニーレタス、タマネギ、ピーマン、ロメインレタスのケルセチン含量が高かった。タマネギはケルセチン含量が高いことが知られているが、この時期のタマネギでは、11 mg/100 mg 新鮮重と低く、ピーマンと同程度であった。これらの値を用いて、食事調査を実施した20~93才の570名(男性210名、女性360名。平均年齢65才。)について、摂取量を計算したところ、ケルセチンの一日当たりの推定摂取量は、0.5~56.8mg。平均値及び中央値は16.2 mg 及び 15.5 mg であった。また、男性よりも女性の摂取量が多く、年齢が高い程、やや摂取量が多くなる傾向がみられた(図2)。また、ケルセチンの主な摂取源は緑茶であり、タマネギやアスパラ、トマト等からも多く摂取されていた(図3)。また12月にも41~91才の60名(男性24人、女性36人。平均年齢60才。)を対象とした調査を行った。季節に合わせて調査票の項目を修正し、12月によく食べる食品のケルセチン含量を測定した。冬季に測定した食品の中では、タマネギのケルセチン含量が最も高く41.9 mg/100 g 新鮮重であった。この時期のタマネギは北海道産であり、日本のタマネギのケルセチン含量約10-50 mg/100 mg 新鮮重のうち、北海道産では約30-50 mg/100 mg 新鮮重とケルセチンを多く含むことが明らかになっている。ケルセチンの推定摂取量は1日3.7~109.1 mg。平均値及び中央値は18.3及び16.1 mg であった。また冬季において、ケルセチンは主にタマネギ及び緑茶から摂取されていた(図3)。

更に、健康指標との関係を検討した。高血圧等で治療中の者を除外し、年齢を調整した偏相関分析を行った結果、偏相関係数-0.145 ($p=0.008$) でケルセチン摂取量が多いと拡張期血圧が低い傾向にあることが明らかになった。追跡調査が可能になれば、ケルセチン摂取と健康との関係がより明確になるだろう。

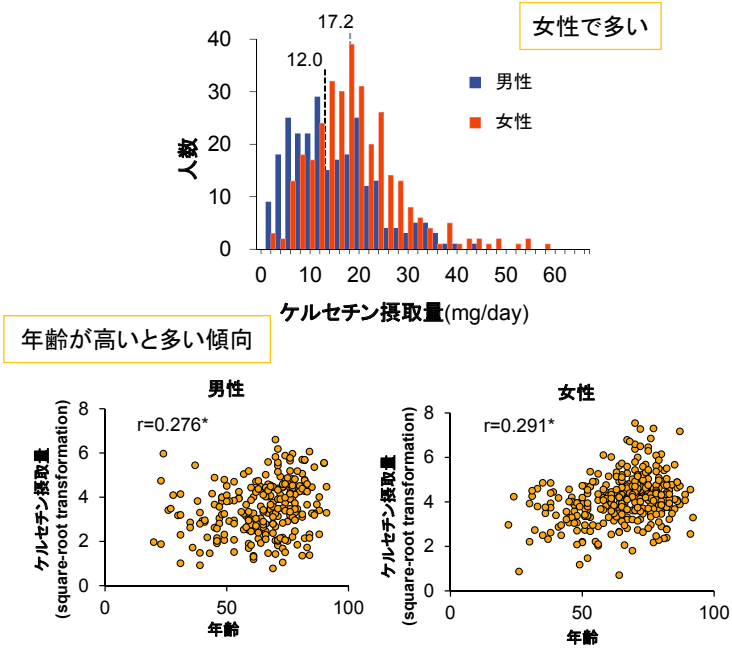


図2 北海道壮警町住民の夏季(6~7月)におけるケルセチンの推定摂取量
 r , 相関係数, $p < 0.0001$ Pearson correlation test

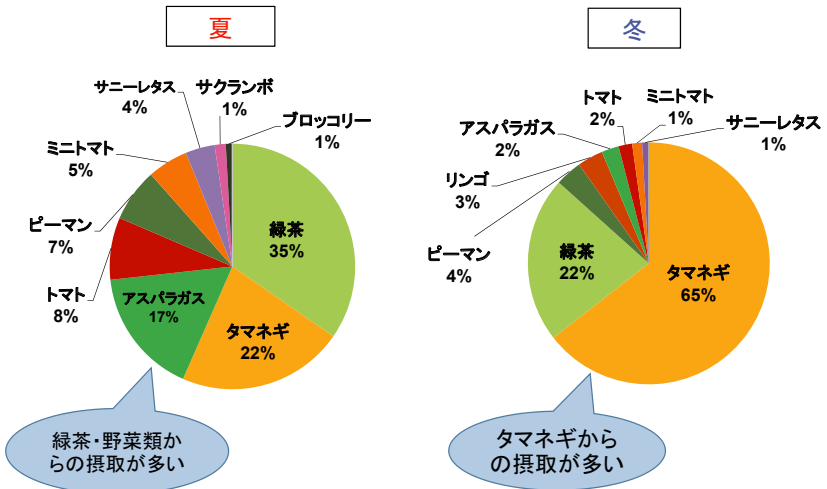


図3 ケルセチン摂取に寄与する夏季及び冬季の食品

3. モデルマウスを用いたケルセチンの機能性評価

このように、少ないながらも疫学調査でケルセチンが生活習慣病予防に有効であることを示唆する結果が得られている一方で、細胞レベルや試験管レベルではケルセチンの様々な作用機構が報告されている。筆者らは *in vivo* でのケルセチンの生活習慣病予防機構を明らかにするため、動物モデルを用いた検討を行った。

3.1. ケルセチンの糖尿病改善効果⁶⁾

ストレプトゾトシンはインスリンを産生する膵臓の β 細胞の細胞死を誘導してインスリンを低下させ、マウスに糖尿病を誘発する。そこでまず、ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルマウスにケルセチン含有飼料を摂取させた。その結果、0.5%ケルセチン含有飼料を2週間摂取することにより、糖尿病により上昇した血糖値が低下し、低下したインスリン濃度は上昇して、糖尿病の症状が改善された(図4)。0.5%ケルセチン含有飼料を2週間摂取した後の血中のケルセチン濃度を、代謝産物を加水分解して測定してした結果は、約 $20 \mu\text{M}$ であった。ヒトがタマネギ 200-300 g を1週間摂取した後の血中濃度は $0.08\text{-}1.88 \mu\text{M}$ と報告

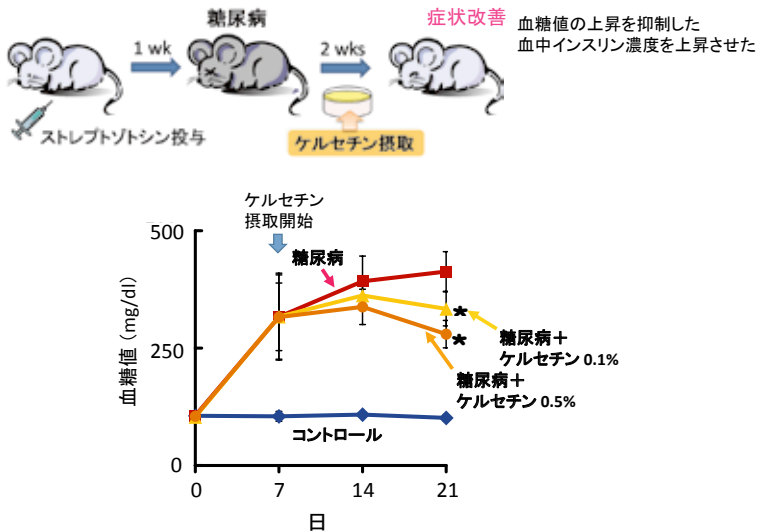


図4 ケルセチンはストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスの糖尿病の症状を改善する

ストレプトゾトシンを腹腔内投与して1週間後に糖尿病を誘発したマウスに、ケルセチン 0, 0.1または0.5%を含む飼料を2週間摂取させた。

されている⁷⁾。個人差は大きいですが、マウスを用いた本試験ではその約10倍～250倍の血中濃度で明確な効果が示されたといえる。またこのとき、DNAマイクロアレイを用いて肝臓の遺伝子発現を網羅解析すると、糖尿病モデルマウスでは、肝障害に関わる炎症、ストレス、アポトーシス（細胞死）等のカテゴリーに含まれる遺伝子発現が上昇し、タンパク質の代謝や生合成に関わる遺伝子発現が低下して、肝障害が起こっていると予想された。実際、障害を受けている肝臓組織を断片化DNAを標識するTUNEL法で染色すると、糖尿病により肝障害が生じ、ケルセチン摂取により改善されていた（図5）。またケルセチンは細胞周期を停止させ、細胞死を誘導するCdkn1a等の遺伝子セットの発現誘導を抑制した。これらの遺伝子発現は酸化ストレスで誘導されることが明らかになっている。ケルセチンは膵臓においても、細胞周期制御因子のCdkn1aの発現誘導を抑制しており、膵臓及び肝臓で酸化ストレスを抑制し、Cdkn1aの誘導を抑制することによって、膵臓及び肝臓の細胞死を抑制し、膵臓の機能や肝障害を改善すると考えられた（図6）。

3.2. ケルセチンの肥満・メタボリックシンドローム改善効果

次に、よりヒトでの発症機構に近い食餌性肥満モデルマウスを用いて、ケルセチンによる肥満・メタボリックシンドローム予防効果を検討した。高脂肪・高ショ糖・高コレステロール食である西洋型食は、マウスにおいても肥満やメタボリックシンドロームを引き起こす。そこで、西洋型食に0.05%の割合でケルセチ

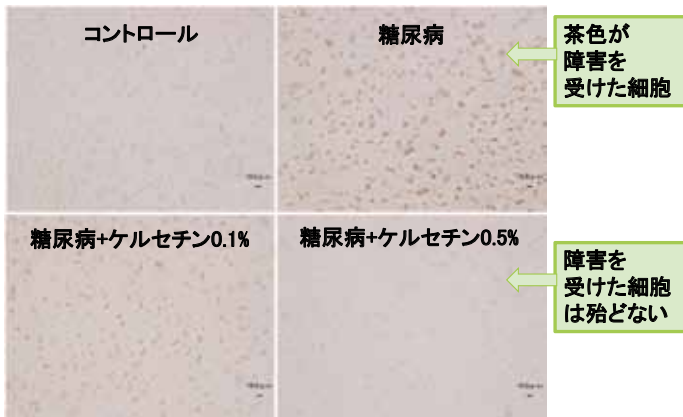


図5 ケルセチンはストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスの肝障害を改善する
 ストレプトゾトシンを腹腔内投与して1週間後に糖尿病を誘発したマウスに、ケルセチン0.1または0.5%を含む飼料を2週間摂取させた後、肝臓組織をTUNEL法で染色した。

ンを添加して C57BL/6J マウスに摂取させたところ、20 週後には西洋型食で誘導される体重や脂肪重量の増加が抑制され、高血糖や血中のインスリン濃度、コレステロール濃度の上昇が改善された⁸⁾。また、血中や肝臓の酸化ストレスマーカーの上昇は抑制され、肝臓への脂肪蓄積が改善された (図7)。0.05%のケルセチンを添加した西洋型食を20週間摂取した後のケルセチンの血中濃度は約 $14\mu\text{M}$ で

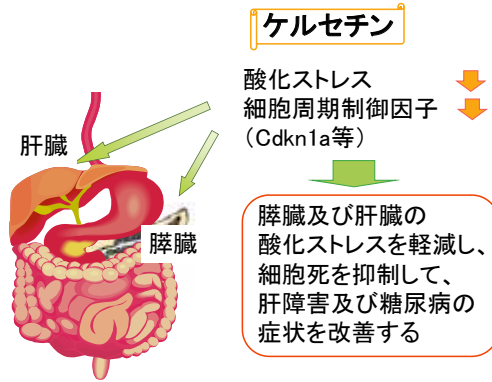


図6 遺伝子発現解析の結果等から予想されたケルセチンの糖尿病改善効果の作用機構

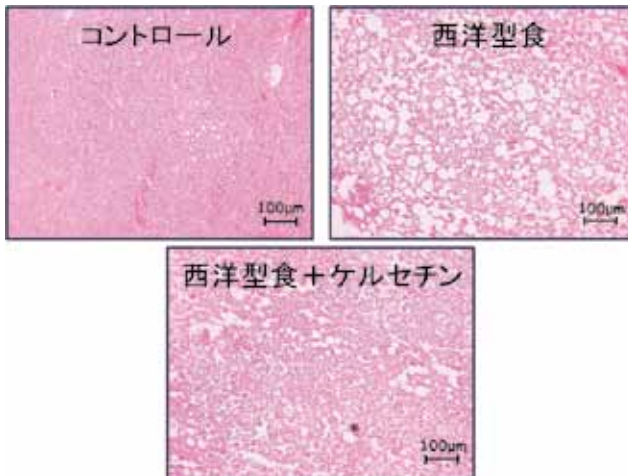


図7 ケルセチンは西洋型食摂取による肝臓の脂肪蓄積を抑制する C57BL/6J マウスにコントロール食、西洋型食または0.05%ケルセチンを含む西洋型食を20週間摂取させ、肝臓の組織染色を行った(白い部分が脂肪)。

あった。DNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析では、西洋型食により脂肪蓄積に関わる転写因子 PPAR γ の誘導と関連する遺伝子発現の変動、ミトコンドリア機能低下に関わる遺伝子発現変化をはじめとする 1126 遺伝子の有意な発現変動が認められたが、ケルセチンで改善が予想された経路はミトコンドリア機能に関するもののみだった。そこで、脂肪肝に関連する脂質やグルコースの代謝及び抗酸化に関わる遺伝子発現を RT-PCR 法により個々に測定した結果、ケルセチンは西洋型食で誘導されるもののうち、脂肪蓄積に関わる PPAR γ とその標的分子である CD36、更に脂肪酸合成に関わる転写因子の SREBP1c の遺伝子発現を抑制した。また西洋型食で抑制されるもののうち、脂肪酸の β 酸化に関わる転写因子の PPAR α 、糖新生に関わる phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)、抗酸化酵素であるカタラーゼやグルタチオンペルオキシダーゼ 1 (GPX1) の遺伝子発現を誘導した。このうち、特に PPAR α と GPX1 の発現は摂取 8 週後で既に改善されており、過酸化脂質のマーカーも摂取 8 週後で有意に抑制されていた。酸化ストレスは脂肪蓄積を促進し、インスリン耐性を悪化させることが知られている。ケルセチンは肝臓において、まず酸化ストレスを軽減し、また脂肪酸の β 酸化に関わる遺伝子発現を改善する。そして、続いて脂肪蓄積に関わる遺伝子発現を改善して、徐々に脂肪蓄積を抑制すると考えられた (図 8)。

ケルセチンは西洋型食による内臓脂肪重量の増加を抑制したため、西洋型食に 0.05% のケルセチンを添加して 18 週間摂取させた後の精巣周囲脂肪組織の遺伝子発現を網羅解析した。その結果は肝臓とは異なり、ケルセチンは西洋型食で

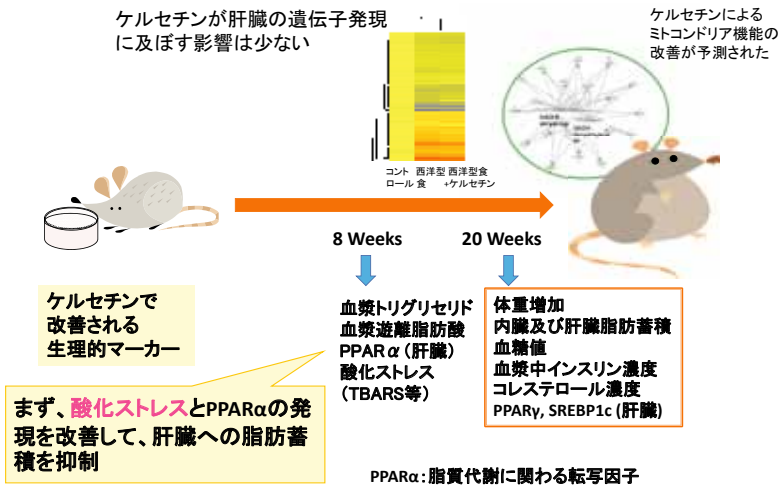


図 8 食餌性肥満モデルマウスにおけるケルセチンの脂肪肝改善効果

誘導される内臓脂肪組織の遺伝子発現変化を良く改善した(図9)。コントロール食、西洋型食またはケルセチン添加西洋型食を摂取したマウスの脂肪組織の間では、4657 遺伝子の発現が有意に異なっており、パスウェイ解析 (Ingenuity Pathway Analysis, Ingenuity Systems) の結果から、西洋型食摂取により変化する 154 の生物学的機能のうち、104 の機能がケルセチンで改善されることが予想された。内臓脂肪の蓄積に伴い、脂肪組織中にはマクロファージが増加、活性化される。脂肪細胞やマクロファージが産生する炎症性サイトカイン $TNF-\alpha$ の増加は、全身の炎症を引き起こし、主なインスリン耐性の原因となると考えられている。最近では、リンパ球の T 細胞や B 細胞、NK 細胞、樹状細胞、マスト細胞等の免疫細胞の増加や活性化がマクロファージの増加・活性化や炎症に関わっていることが明らかになってきた。遺伝子発現解析の結果は、西洋型食により誘導されるマクロファージ、T 細胞、B 細胞、NK 細胞、樹状細胞及びマスト細胞等の免疫細胞の増加や活性化を、ケルセチンが抑制することを示していた(図9)。脂肪組織をマクロファージのマーカーで染色すると、西洋型食を摂取することにより脂肪細胞周囲に蓄積したマクロファージが、ケルセチンを摂取することにより減少していることがわかる(図10)。またケルセチンは、西洋型食による精巣周囲脂肪組織の酸化ストレスマーカーの上昇を抑制するが、遺伝子発現解析の結果は、西洋型食で誘導される活性酸素種の産生に関わる遺伝子発現を抑制していた(図9)。この他、ケルセチンは脂肪蓄積に伴うミトコンドリアの機能低下を改善することが、遺伝子発現解析とミトコンドリア DNA 含量の測定から明らかになった(図11)。このようにケルセチンは内臓脂肪組織において、マクロ

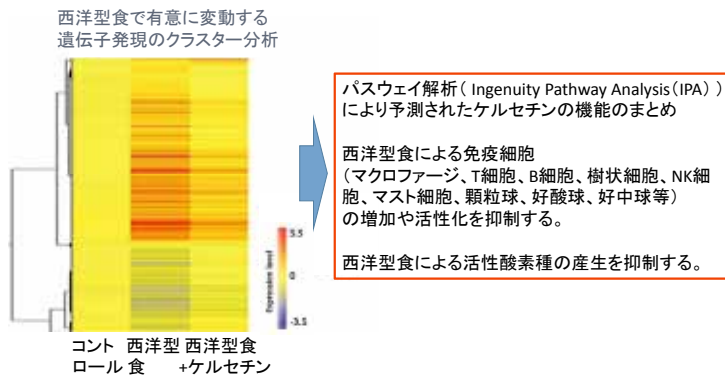


図9 西洋型食で変動する内臓脂肪組織の遺伝子発現のクラスター分析及びパスウェイ解析によりケルセチンで改善が予測された生物学的機能

マウスにコントロール食、西洋型食、0.05%ケルセチン含有西洋型食を18週間摂取させた後、DNAマイクロアレイを用いて精巣周囲脂肪組織の遺伝子発現を網羅解析した。赤は発現量が増加した遺伝子、青は発現量が低下した遺伝子。

ファージや T 細胞等の様々な免疫細胞の増加・活性化，及び脂肪蓄積に伴う活性酸素種の増加を抑制して，メタボリックシンドロームの改善に寄与すると考えられる（図 12）。

0.05%のケルセチンを含む西洋型食を 18 週間摂取したマウスの血中では，メチル化，グルクロン酸化あるいは硫酸化された代謝産物が高濃度に存在するが，グルクロン酸あるいは硫酸で抱合体化されていないケルセチン及びイソラムネチン（ケルセチンの 3' 位が O-メチル化された化合物）は存在しない。また，精巢周囲脂肪組織には，それぞれ約 187 及び 75 pmol/g と比較的 low 濃度のケルセチン及びイソラムネチンが検出された他，僅かに抱合体化されていないケルセチン及びイソラムネチンも検出された。特にメチル化によりケルセチンの抗酸化能は

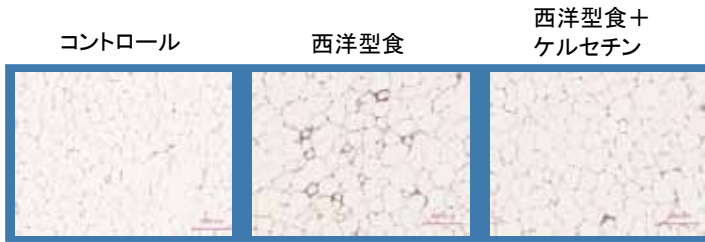


図 10 ケルセチンは西洋型食による内臓脂肪組織へのマクロファージの蓄積を抑制する

マウスにコントロール食，西洋型食，0.05%ケルセチン含有西洋型食を 18 週間摂取させた後，マクロファージに特異的に発現する膜タンパク質を抗体染色した。

パスウェイ解析によりケルセチンで改善が予想された標準経路

標準経路	P値	発現変動した遺伝子の割合
マクロファージ・単球における Fcγ レセプターを介した貪食	7.39E-09	30/92 (0.326)
ミトコンドリア機能障害	3.09E-07	34/136 (0.25)
補体システム	4.42E-06	11/23 (0.478)
ヘルパーT細胞のCD28シグナル経路	4.61E-06	28/110 (0.255)
ナチュラルキラー細胞のシグナル伝達	3.28E-05	23/98 (0.253)

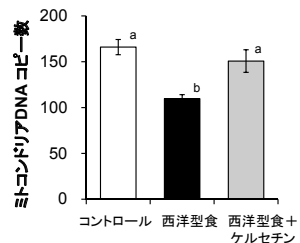
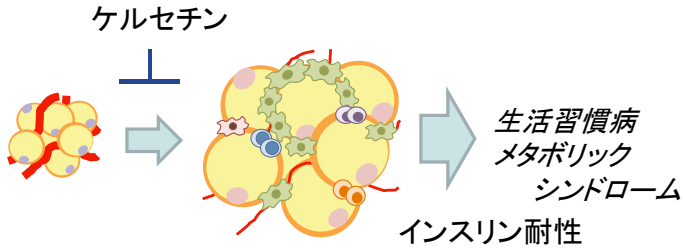


図 11 ケルセチンは内臓脂肪組織におけるミトコンドリアの機能障害を改善する

マウスにコントロール食，西洋型食，0.05%ケルセチン含有西洋型食を 18 週間摂取させた後，精巢周囲脂肪組織のミトコンドリア DNA コピー数を測定した。表は，遺伝子発現の網羅解析によりケルセチンで改善が予想された標準経路。



ケルセチンは、

- ・免疫細胞(マクロファージ、T細胞等)の増加・活性化を抑えて脂肪組織の炎症を抑制する
- ・脂肪の蓄積に伴う活性酸素種の増加を抑制する
- ・ミトコンドリアの機能障害を改善する

図 12 食餌性肥満モデルマウスにおけるケルセチンのメタボリックシンドローム予防効果のまとめ

低下するものの、血中及び組織中のケルセチン代謝産物もある程度の抗酸化能を維持していることが報告されており、これらの代謝産物が組織における活性酸素種の増加を抑制すると考えられる。

3.3. ケルセチンの高濃度摂取の影響

ケルセチンは *in vitro* で変異原性を示すが、ヒトでの発がん性はないとみなされている。これまでのところ、ケルセチン摂取によるヒトでの深刻な副作用は報告されていない。しかし、動物実験では、高濃度摂取によるプロオキシダント作用や甲状腺機能への影響が検討されている。筆者らは、ケルセチンの長期過剰摂取の影響を検討するため、標準飼料 (AIN93G) に肥満・メタボリックシンドローム改善に有効であった 0.05%、及びその 20 倍の 1%ケルセチンを添加して、C57BL/6J マウスに 20 週間摂取させた⁹⁾。その結果、0.05%及び 1%ケルセチンは標準食を摂取した正常マウスの体重、肝臓重量、内臓脂肪重量及び血糖値、血中脂質濃度等の血中因子に影響を及ぼさなかった。また、DNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現網羅解析からは、0.05%及び 1%ケルセチンは肝臓の遺伝子発現プロファイルに影響を及ぼさないことが明らかになった。これまでの研究から、動物モデルにおけるケルセチンの糖尿病や肥満・メタボリックシンドローム改善・予防効果には酸化ストレス抑制効果が関与していることが明らかになっている。そこで、血中及び組織中の酸化ストレスマーカーを測定した結果、1%ケルセチン含有飼料を摂取したマウスでは、血中、肝臓、内臓脂肪組織及び小腸で酸化ストレス低下作用を示していた (図 13)。また肝臓及び内臓脂肪組織では、

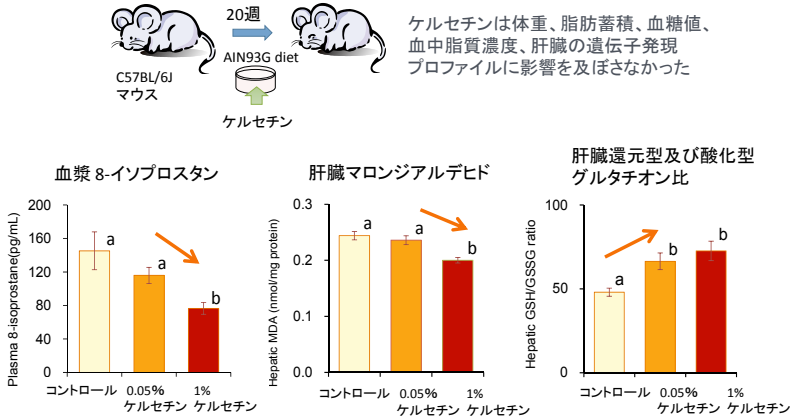


図 13 ケルセチンは正常マウスにおいて血中及び肝臓の酸化ストレスを軽減する
マウスに 0.05% または 1% ケルセチン含有飼料を 20 週間摂取させた後、血中及び肝臓の酸化ストレスマーカーを測定した。

抗酸化酵素であるカタラーゼやグルタチオンペルオキシダーゼの発現を誘導した。また、0.05%ケルセチン含有飼料を摂取したマウスにおいても、肝臓で弱い酸化ストレス低下作用が認められた。このように、ケルセチンの長期高濃度摂取では、これまでのところ明らかな有害作用は認められておらず、動物実験の結果は、ケルセチンが生体内において特に酸化ストレスの抑制に寄与することを示している。

3.4. ケルセチンの認知機能改善効果

認知症は要介護状態に至る主な原因であり、日本においては 460 万人、世界では 4500 万人を超えて急増している。しかし、認知症の主な原因であるアルツハイマー病には未だ確立された治療法がない。生活習慣病が認知症の発症に関わることが明らかになるにつれ、食生活を介した認知症の予防や認知機能の改善が期待されている。岐阜大の中川らは、食生活と関わりの深い GCN2 によるアミノ酸センサーシグナルとオートファジーを介してアルツハイマー原因物質アミロイド β を産生する新たなアルツハイマー病の発症メカニズムを明らかにした¹⁰⁾。さらにケルセチンがアミノ酸センサーシグナル経路に存在する eIF2 α のリン酸化を抑制してこの新規アミロイド β 産生経路を抑制し、アルツハイマーモデルマウスや正常老化マウスの認知機能を改善することを明らかにした^{11; 12)}。ケルセチンの認知機能改善効果に関する成果は、ケルセチンの生活習慣病予防機能と高含有農作物に関する農水省委託プロジェクト、及び認知機能障害予防作用を持つケルセチン高含有タマネギに関する農研機構プロジェクトにおいて得られたもの

である。現在、筆者も協力して軽度認知障害及び健常な高齢者を対象とした介入試験により、北海道農業研究センターで育成したケルセチン高含有タマネギ「クエルゴールド」の認知機能改善効果を検討している。

4. 終わりに（介入試験）

筆者らが実施中の介入試験は、ケルセチンを殆ど含まない白タマネギを比較対照として、約 50-100 mg のケルセチンを含むケルセチン高含有タマネギを摂取する試験である。摂取量調査の結果、一日当たりの推定ケルセチン摂取量は 0.5 ~ 109 mg, 平均及び中央値は約 15-18 mg であったことから、安全かつ有効性が期待できるケルセチン摂取量と考えられる。これまでにケルセチンの機能性に関して主にサプリメントを用いた介入試験が行われ、血圧低下作用等が報告されているが、その数は多くない。Egert らは 150 mg のケルセチンを含むカプセルを 6 週間摂取することにより BMI 25 以上の太り過ぎの人 (overweight) の収縮期血圧及び酸化 LDL 値が下がること、また 162 mg のケルセチンを含むタマネギの皮の抽出物を 6 週間摂取することにより太り過ぎから肥満 (obesity, BMI 30 以上) の高血圧患者の収縮期血圧が下がることを報告している¹³⁻¹⁵⁾。その他、Lee らは 100 mg のケルセチンを含むカプセルを 10 週間摂取した喫煙男性で、血清総コレステロール値、LDL コレステロール値、血糖値及び、収縮期及び拡張期血圧が低下したこと、また Pfeiffer らは 150 mg のケルセチンを 8 週間摂取した健常男性で、腹囲、収縮期血圧、血中トリアシルグリセロールが低下し、HDL コレステロールが増加したことを報告しているが、一方で、Javadi らは 500 mg のケルセチンを 8 週間摂取した関節リウマチの女性では、酸化ストレスマーカー及び血圧に変化はなかったとしている¹⁶⁻¹⁸⁾。このように、ケルセチンのサプリメントとしての有効性は未だ十分には明らかになっていない。コホート研究の結果が示すように、食事からのケルセチンの摂取が生活習慣病予防により有効であるかもしれない。介入試験や疫学調査及び動物試験等を更に進展させることにより、タマネギ等の食品から摂取するケルセチンの有効性や、有効な摂取方法及び作用機構の解明が期待できる。

謝辞

第 2 章及び 3 章の研究は、農林水産省委託「農林水産資源を活用した新需要創出プロジェクト」、農研機構「機能性をもつ農林水産物・食品開発プロジェクト」及び科研費基盤研究 (C) において実施した。

(食品機能研究領域 機能性評価技術ユニット 小堀 真珠子)

引用文献

- 1) Peterson, J.J., Dwyer, J.T., Jacques, P.F., and McCullough, M.L. (2012). Associations between flavonoids and cardiovascular disease incidence or mortality in European and US populations. *Nutr Rev*, **70**(9), 491-508.
- 2) Knekt, P., Kumpulainen, J., Jarvinen, R., Rissanen, H., Heliövaara, M., Reunanen, A., Hakulinen, T., and Aromaa, A. (2002). Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr*, **76**(3), 560-568.
- 3) Arai, Y., Watanabe, S., Kimira, M., Shimoi, K., Mochizuki, R., and Kinai, N. (2000). Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. *J Nutr*, **130**(9), 2243-2250.
- 4) Nishimuro, H., Ohnishi, H., Sato, M., Ohnishi-Kameyama, M., Matsunaga, I., Naito, S., Ippoushi, K., Oike, H., Nagata, T., Akasaka, H., Saitoh, S., Shimamoto, K., and Kobori, M. (2015). Estimated daily intake and seasonal food sources of quercetin in Japan. *Nutrients*, **7**(4), 2345-2358.
- 5) Watanabe, J., Takebayashi, J., Takano-Ishikawa, Y., and Yasui, A. (2012). Evaluation of a method to quantify quercetin aglycone in onion (*Allium cepa*) by single- and multi-laboratory validation studies. *Anal Sci*, **28**(12), 1179-1182.
- 6) Kobori, M., Masumoto, S., Akimoto, Y., and Takahashi, Y. (2009). Dietary quercetin alleviates diabetic symptoms and reduces streptozotocin-induced disturbance of hepatic gene expression in mice. *Mol Nutr Food Res*, **53**(7), 859-868.
- 7) Moon, J.H., Nakata, R., Oshima, S., Inakuma, T., and Terao, J. (2000). Accumulation of quercetin conjugates in blood plasma after the short-term ingestion of onion by women. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, **279**(2), R461-R467.
- 8) Kobori, M., Masumoto, S., Akimoto, Y., and Oike, H. (2011). 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*, **55**(4), 530-540.
- 9) Kobori, M., Takahashi, Y., Akimoto, Y., Sakurai, M., Matsunaga, I., Nishimuro, H., Ippoushi, K., Oike, H., and Ohnishi-Kameyama, M. (2015). Chronic high intake of quercetin reduces oxidative stress and induces expression of the antioxidant enzymes in the liver and visceral adipose tissues in mice. *Journal of Functional Foods*, **15**, 551-560.
- 10) Ohta, K., Mizuno, A., Ueda, M., Li, S., Suzuki, Y., Hida, Y., Hayakawa-Yano, Y., Itoh, M., Ohta, E., Kobori, M., and Nakagawa, T. (2010). Autophagy impairment

- stimulates PS1 expression and gamma-secretase activity. *Autophagy*, **6**(3), 345-352.
- 11) Ohta, K., Mizuno, A., Li, S., Itoh, M., Ueda, M., Ohta, E., Hida, Y., Wang, M.X., Furoi, M., Tsuzuki, Y., Sobajima, M., Bohmoto, Y., Fukushima, T., Kobori, M., Inuzuka, T., and Nakagawa, T. (2011). Endoplasmic reticulum stress enhances gamma-secretase activity. *Biochem Biophys Res Commun*, **416**(3-4), 362-366.
 - 12) Hayakawa, M., Itoh, M., Ohta, K., Li, S., Ueda, M., Wang, M.X., Nishida, E., Islam, S., Suzuki, C., Ohzawa, K., Kobori, M., Inuzuka, T., and Nakagawa, T. (2015). Quercetin reduces eIF2alpha phosphorylation by GADD34 induction. *Neurobiol Aging*, **36**(9), 2509-2518.
 - 13) Egert, S., Bosy-Westphal, A., Seiberl, J., Kurbitz, C., Settler, U., Plachta-Danielzik, S., Wagner, A.E., Frank, J., Schrezenmeir, J., Rimbach, G., Wolfram, S., and Muller, M.J. (2009). Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr*, **102**(7), 1065-1074.
 - 14) Egert, S., Boesch-Saadatmandi, C., Wolfram, S., Rimbach, G., and Muller, M.J. (2010). Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. *J Nutr*, **140**(2), 278-284.
 - 15) Brull, V., Burak, C., Stoffel-Wagner, B., Wolfram, S., Nickenig, G., Muller, C., Langguth, P., Alteheld, B., Fimmers, R., Naaf, S., Zimmermann, B.F., Stehle, P., and Egert, S. (2015). Effects of a quercetin-rich onion skin extract on 24 h ambulatory blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese patients with (pre-)hypertension: a randomised double-blinded placebo-controlled cross-over trial. *Br J Nutr*, **114**(8), 1263-1277.
 - 16) Lee, K.H., Park, E., Lee, H.J., Kim, M.O., Cha, Y.J., Kim, J.M., Lee, H., and Shin, M.J. (2011). Effects of daily quercetin-rich supplementation on cardiometabolic risks in male smokers. *Nutr Res Pract*, **5**(1), 28-33.
 - 17) Pfeuffer, M., Auinger, A., Bley, U., Kraus-Stojanowic, I., Laue, C., Winkler, P., Rufer, C.E., Frank, J., Bosch-Saadatmandi, C., Rimbach, G., and Schrezenmeir, J. (2013). Effect of quercetin on traits of the metabolic syndrome, endothelial function and inflammation in men with different APOE isoforms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, **23**(5), 403-409.
 - 18) Javadi, F., Eghtesadi, S., Ahmadzadeh, A., Aryaeian, N., Zabihyeganeh, M., Foroushani, A.R., and Jazayeri, S. (2014). The effect of quercetin on plasma oxidative status, C-reactive protein and blood pressure in women with rheumatoid arthritis. *Int J Prev Med*, **5**(3), 293-301.