



シルクフィブロイン長期摂取による 脂質代謝改善効果の検証：

無作為化二重盲検クロスオーバー試験

渡會伸治¹⁾ / 渡會雪絵²⁾ / 吉川育矢³⁾ / 長島孝行⁴⁾ / 板倉弘重⁵⁾

はじめに

食事によるエネルギー摂取が日常動作やエネルギー消費を上回ると余分なエネルギーは脂肪として体に蓄えられる。脂肪は、体に欠かせない必要なエネルギー源として筋肉などで使われるが、過剰になると中性脂肪値が上昇して脂質異常症、肥満、脂肪肝、動脈硬化など生活習慣病の発症リスクが高くなっていくことが知られている。過剰な中性脂肪を体内に貯めないようにするためには、日常生活でバランスのとれた食事と運動を心がけて生活習慣を見直しながら健康食品をうまく取り入れることが大切になってくる。

健康食品には、肝臓に働きかけて中性脂肪の合成を抑えたり分解したりするタイプ、体に付いた脂肪を減らすタイプ、すでに付いてしまった内臓脂肪を減らすタイプ、食後に中性脂肪が上昇するのを抑制するタイプ等様々な効果が期待できる食品や食品成分が報告されている^{1)~8)}。

シルクフィブロインは、蚕の繭からとれるシルクプロテインのフィブロインのみを特殊な製法により分離精製し、分子量約38万の高分子フィブロインを限外ろ過して分子量を約25万にしたものである^{9)~12)}。その特性は多孔性の3次元構造を有し、体内で消化され難い難消化性の無味無臭のタンパク

質である。

シルクフィブロインの有効性と安全性については、これまでに実施された臨床試験で、シルクフィブロインには脂質代謝能や糖代謝能を改善させる作用があり、自覚的・自覚的でない症状に臨床問題となる所見は観察されず安全性が確認されている^{13)~15)}。シルクフィブロインの1日摂取量として、1包中内容量10gのゼリータイプのシルクフィブロイン（シルクフィブロインとして200mg含有）を1日3回毎食前に摂取することを推奨している。

本試験では、シルクフィブロインゼリーを1回1包1日3回毎食前に8週間連続摂取してシルクフィブロインが中性脂肪をはじめ脂質代謝にどのような影響を及ぼすかを検証するために、経過観察中の成人男女で、中性脂肪値が150~400mg/dL、他に糖尿病、高血圧等の合併症がなく、服薬経験のない者を対象に無作為化二重盲検クロスオーバー試験を実施した。

対象と試験方法

1. 試験実施体制および被験者選択

本試験は、石川町内科クリニック倫理審査委員会での審査および承認（承認日：2015年9月29日）を得て実施した。本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、対象者には試験実施前に試験責任医師から説明文を配布し、試験の目的と方法について十分な説明を行い、書面による同意を得て実施した。被験者は、同意取得時の年齢が20歳以上の男女とし、中性脂肪値は人間ドック学会と健保連の中性脂肪値の基準範囲より400mg/dL以上の要

1) 石川町内科クリニック 院長
2) 石川町内科クリニック 医師
3) ドクターセラム株式会社 代表取締役
4) 東京農業大学農学部農学科 教授
5) 芝浦スリーワンクリニック 名誉院長

表1 被験食品の原材料および栄養成分

原材料	シルクフィブロイン (シルクタンパク質), 果糖ぶどう糖液糖, 還元澱粉糖化物, ピーチ濃縮果汁, 米胚芽・大豆発酵抽出エキス, ゲル化剤 (キサンタンガム, ローカストビーンガム, カラギーナン, ペクチン), 酸味料, 香料
栄養成分 (1包 10g 当たり)	エネルギー 8.6 kcal, タンパク質 0.19 g, 脂質 0.01 g, 炭水化物 2 g, ナトリウム 14.4 mg

医療・要精検域を除く軽度異常域, 要経過観察・生活改善域とされる 150 ~ 400 mg/dL とした。他に合併症がなく服薬経験のない者, また, 文書による同意取得能力を有し, 試験責任医師により「適格 (疾病がない)」と判断され, 以下の除外基準に該当しない者 24 名を選択した。

《除外基準》

- ① 本試験開始前 4 カ月 (120 日) 以内に他の治療, 臨床試験に参加した者
- ② 薬物乱用の既往または疑いがある者
- ③ 中性脂肪値を下げる薬を服用している者
- ④ 1 カ月 (30 日) 以内に中性脂肪値を下げる特定保健用食品を摂取している者
- ⑤ 試験責任医師によって過度のアルコールおよびカフェインを摂取していると判断された者
- ⑥ 被験食品の原材料等にアレルギーの既往または疑いがある者
- ⑦ スクリーニング検査および摂食前検査のバイタルサイン値が, 最高血圧 150 mmHg \leq または最低血圧 90 mmHg \leq , 心拍数 100 bpm < または < 40 bpm に該当する者
- ⑧ 急性疾患を有する者
- ⑨ 腎機能障害を有する者 (血清クレアチニンが 1.2 mg/dL 以上または無尿症)
- ⑩ 臨床的に重大な肝疾患を有する者
- ⑪ スクリーニング検査, 摂食前検査で貧血傾向がみられる者
- ⑫ 被験食品摂食前 1 カ月以内または 4 カ月以内にそれぞれ 200 mL および 400 mL を超える採血 (献血など) をされた者
- ⑬ 臨床試験中に試験責任医師の指示に従えない者, または臨床試験を完了させることがないと疑われる者
- ⑭ 臨床試験終了時まで禁煙ができない者
- ⑮ その他, 試験責任医師が本試験参加に「不適

と判断された者

なお, 石川町内科クリニックで, 診察 (問診), 身体計測, 血圧, 脈拍, 体温測定, 採血, 採尿, 心電図検査を実施し, 被験者管理等の試験実施体制を整備した。

2. 試験食品および摂取方法

被験食品は, 長島らの方法 (製法特許 第 4074923 号) に従って作製した⁹⁾ 1 包宛内容量 10 g のゼリータイプでシルクフィブロインとして 200 mg を含有したものをを用いた。被験食品の原材料および栄養成分量を表 1 に示した。プラセボ食品は, 被験食品と外見上見分けがつかないように調整し, 味, 香り, 色調, 内容量も被験食品に合わせた。試験食品の摂取方法は, 1 回 1 包を 1 日 3 回毎食前に 8 週間連続摂取とした。

3. 試験デザイン

試験は, 無作為化二重盲検クロスオーバー試験とした。すなわち, 第三者が作成した割付け表に従って無作為に被験者を A 群と B 群の 2 群に分け, 摂取前期では A 群に被験食品, B 群にはプラセボ食品を摂取させた。2 週間の摂取休止期間の後, 摂取後期として, A 群にはプラセボ食品を, B 群に被験食品を摂取させた。

スクリーニング検査では, 身体計測, 血圧・脈拍・体温測定, 心電図検査, 胸部 X 線検査, 採血, 採尿, 診察 (問診) の後, 対象者全員に被験食品 1 包を摂取させて, アレルギー反応の有無を確認した。また, 血液検査は株式会社保健科学, 尿検査は石川町内科クリニックにて実施した。

試験期間中, 被験者には食事, 運動等通常の生活習慣を維持することを義務づけ, 症状日誌に自覚症状および過度の食事や運動をした場合の内容などを記録させ, 問診時に臨床責任医師が確認した。また, 試験食品摂取終了後 2 週間の経過観察期間を設けて自覚症状発現等の有無を確認するために 2 週間

表2 試験デザイン

	摂取前	摂取前期				摂取休止期間 2週間	摂取後期				経過観察期間 2週間	終了
		0 W	2 W	4 W	8 W		0 W	2 W	4 W	8 W		
同意の取得	○											
スクリーニング検査	○											
来院, 問診, 身体測定, 血液・尿検査		○	○	○	○	○	○	○	○			
試験食品摂取	A 群	← 被験食品 →				← プラセボ食品 →						
	B 群	← プラセボ食品 →				← 被験食品 →						
症状日誌記録		← →				← →						
電話によるフォローアップ												○

表3 解析対象被験者の背景

検査項目	単位	全体 (n=22)	A 群 (n=11)	B 群 (n=11)	P 値
性別 (男/女 [*])	名	(15/7)	(6/5)	(9/2)	0.170
年齢	歳	47.9 ± 2.70	48.4 ± 3.9	47.5 ± 4.0	0.871
身長	cm	165.25 ± 2.27	161.88 ± 2.86	168.61 ± 3.35	0.142
体重	kg	72.48 ± 3.78	72.1 ± 5.86	72.86 ± 5.06	0.922
BMI	kg/m ²	26.30 ± 1.06	27.1 ± 1.64	25.48 ± 1.38	0.454
中性脂肪値	mg/dL	232.8 ± 27.8	228.8 ± 44.9	236.8 ± 35.0	0.890
総コレステロール	mg/dL	219.1 ± 7.7	217.6 ± 9.9	220.5 ± 12.3	0.856
LDL コレステロール	mg/dL	125.8 ± 7.0	131.9 ± 10.8	119.6 ± 9.2	0.397
HDL コレステロール	mg/dL	57.5 ± 5.4	50.6 ± 5.0	64.4 ± 9.3	0.209

数値は平均値 ± 標準誤差 t-検定 (*: χ^2 検定)

目に電話でフォローアップを行った。試験デザインを表2に示した。

4. 有効性評価

1) 主要評価項目

空腹時中性脂肪値を試験食品摂取前後の変化量で評価した。

2) 副次的評価項目

HDL コレステロール, LDL コレステロール, 総コレステロールを試験食品摂取前後の変化量で評価した。

5. 安全性評価

有害事象を, 医師による問診, 症状日誌および血液検査値 (白血球数, 赤血球, 血色素量, ヘマトクリット, 血小板数, リンパ球, 白血球分画, 空腹時血糖値, AST, ALT, γ -GTP, ALP, 総ビリルビン, 総タンパク, アルブミン, 尿酸, クレアチニン, 尿素窒素) ならびに尿検査値 (ウロビリノーゲ

ン, 蛋白, 糖, 潜血) から評価した。

6. 統計解析

数値は, 平均値 ± 標準誤差で示し, すべての検定は両側検定で行い有意水準は5%未満とした。統計解析ソフトは, JMP 12.0.1 (SAS Institute Inc.) を用いた。

結 果

1. 被験者

被験者は中性脂肪値が150 ~ 400 mg/dL, 他に合併症や服薬経験ならびに被験食品にアレルギー反応がなく, 同意を取得した20歳以上の男女で, 試験責任医師により「適格 (疾病がない)」と判断された24名を選択した。今回の試験においては, このうちA群とB群の被験者各1名がそれぞれ摂取直後に腹部膨満感, 下痢を訴え, 試験継続困難を理由に辞退したため, 試験責任医師の了承を得てこれを

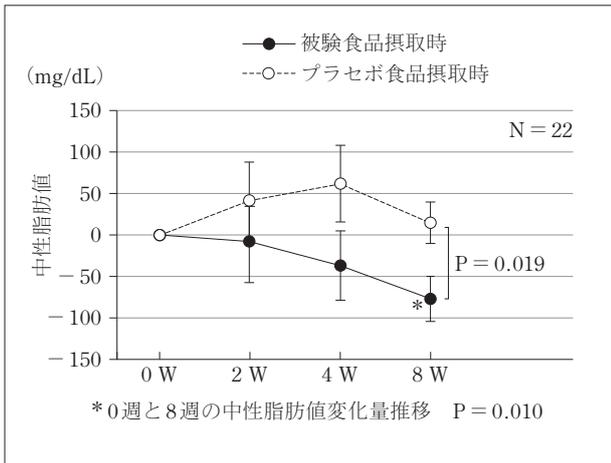


図1 中性脂肪値変化量推移

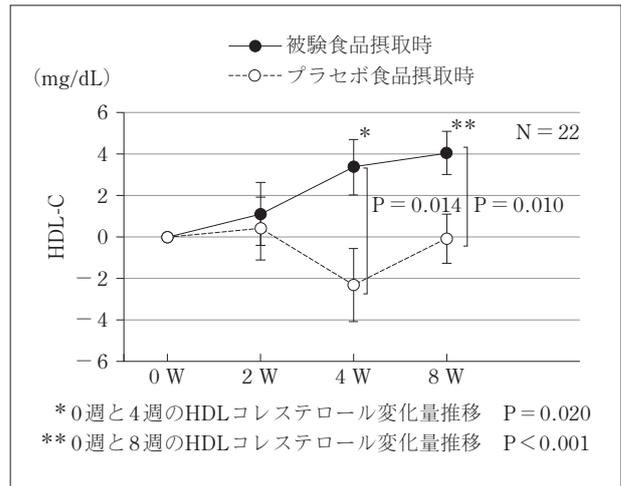


図2 HDL コレステロール変化量推移

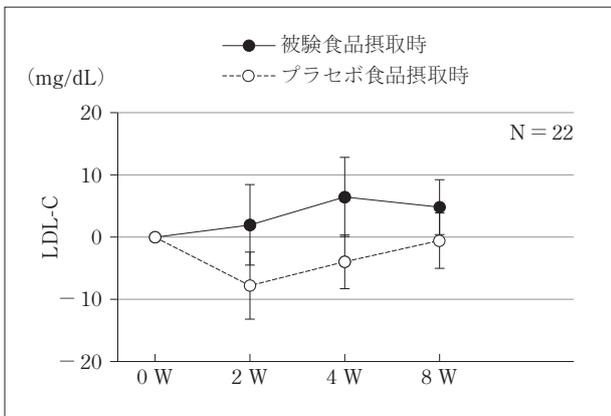


図3 LDL コレステロール変化量推移

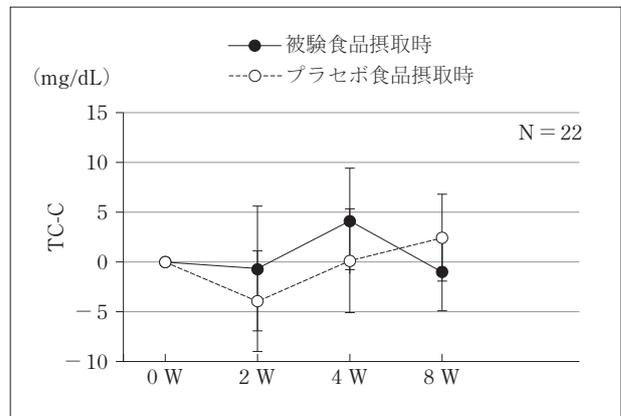


図4 総コレステロール変化量推移

脱落とした。その結果、A群11名、B群11名の合計22名が試験食品の摂取を完了した。その後2週間の経過観察を設けて、この機関に発現した症状の有無を確認するため電話によるフォローアップを行い、この22名が試験責任医師によって最終的に「適格」と判断されたため、解析対象被験者として確定し、その後割付け表を開鍵した。表3に解析対象被験者の背景を示した。解析対象被験者は、いずれの項目においてもA群とB群の間に有意差を認めなかった。

2. 無作為化二重盲検クロスオーバー法の妥当性

第三者が作成した割付け表に従って無作為に被験者をA群とB群の2群に分け、摂取前期ではA群に被験食品、B群にはプラセボ食品を摂取させた。2週間の摂取休止期間の後、摂取後期として、A群にはプラセボ食品を、B群に被験食品を摂取させた。試験食品摂取後8週間までの変化量の中性脂肪

値について、順序効果と時期効果を検定(2標本t-検定)したところ、P値はそれぞれP = 0.979およびP = 0.130でいずれも有意ではなく、また、HDLコレステロール、LDLコレステロール、総コレステロール変化量についても同様に検定(2標本t-検定)した結果、本試験はクロスオーバーデザインとして適切に評価できるものと判断された。

3. 有効性評価

図1に中性脂肪値変化量推移を示した。被験食品摂取群の中性脂肪値変化量は、プラセボ食品摂取群に比べて、摂取後2週間(2W)、4週間(4W)、8週間(8W)のすべての時点で低下傾向であり、摂取8週間後の時点では統計学的に有意に低値を示した(P = 0.019)。また、被験食品摂取群における群内比較においても、同時点で、摂取前(0W)に比べて統計学的に有意な低値を示した(P < 0.01)。HDLコレステロール変化量推移について、被験食

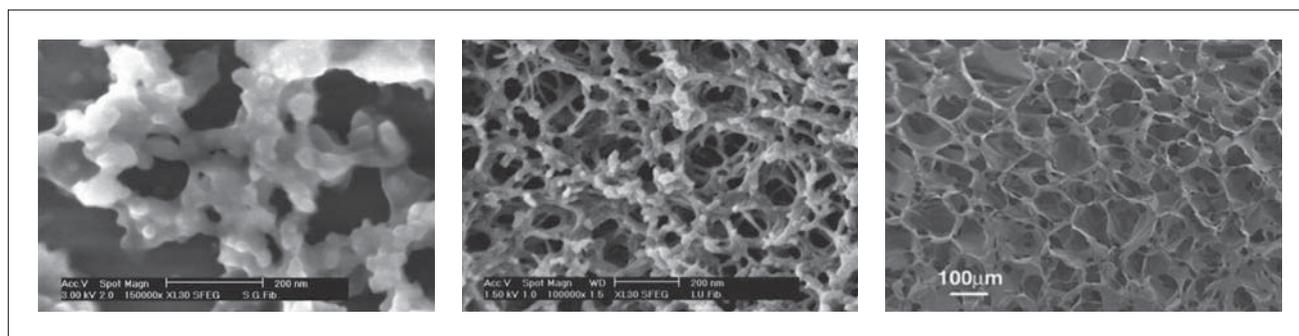


写真1 シルクフィブロインの多孔性構造(電顕)

品群では摂取後より上昇し、摂取4週間後および摂取8週間後にプラセボ食品群に比べて有意な上昇が確認され、群内比較においては、摂取4週間および摂取8週間で有意な上昇を示した(図2)。総コレステロールおよびLDLコレステロール変化量の推移では、両群ともに試験期間中大きな変動はなく、両群間で有意な差は確認されなかった(図3, 図4)。

4. 安全性評価

試験食品摂取開始直後、2名の被験者にそれぞれ腹部膨満感(被験食品摂取時)と下痢(プラセボ食品摂取時)が一過性に発現した。試験食品との関連性は試験責任医師により不明と判断されたが、症状は軽度で摂取を中止することですぐに症状が消失し、経過は良好であった。その他の被験者については、臨床上問題となるような他覚的所見および自覚症状は認められなかった。また、肝機能、腎機能などの血液検査値ならびに尿検査値に異常と判断される所見は確認されなかった。

考 察

いわゆる健康食品は、その機能性によって病気に罹患していない人の健康の維持および増進を期待する目的で摂取されるものである。健康の状態や生活習慣病発症のリスクは、血液検査値に基づいて診断治療指針が策定されていて、血液検査値の正常高値ないし軽度～中等度異常は、健康障害を引き起こすリスクが高いと考えられる。しかし、合併症など他に危険因子がない場合は、リスクが低いと判断されて生活習慣の改善や食事、運動、休養などの見直しで経過観察が行われる。日本人間ドック学会と健保連は、150万人のメガスタディの結果から中性脂肪値の基準範囲を新たに発表している¹⁶⁾。それによると、中性脂肪値が150～199 mg/dLを軽度異常域、

200～399 mg/dLは要経過観察・生活改善域、400 mg/dL以上で要医療・要精検域としている。要医療・要精検域であっても、医療機関で精査し、生活改善の上再検査で判断すべきで、必ずしも直ちに薬剤治療を意味するものではないとしている。本試験では中性脂肪およびコレステロールに対するシルクフィブロインの有効性を検証するために、中性脂肪値が150 mg/dL～400 mg/dLで、他に合併症などの危険因子がなく、服薬経験のない要経過観察下にある、病気ではない成人男女を被験者として選択して無作為化二重盲検クロスオーバー試験を実施した。シルクフィブロインは、多孔性の3次元構造を有し、体内で消化され難い難消化性の無味無臭のタンパク質である(写真1)。その構造は、10数種類のアミノ酸が交互に連結してできており、グリシンが44.5～58%、アラニン29.3～31%が含まれる^{17) 18) 22)}など他のタンパク質食品にはみられない特徴的なアミノ酸組成を持っているため、生体調節作用を持つ機能性食品として期待でき、新しい素材としてこれまでに注目を集めてきた。

本試験ではシルクフィブロイン摂取時の中性脂肪値変化量が、摂取直後から低下傾向にあり、摂取8週間後ではプラセボ食品と比べて有意($P=0.019$)な低値を示した。また、シルクフィブロイン摂取時単独でも、摂取前に比べて摂取8週間後に有意($P<0.01$)な低値が確認された。HDLコレステロール(HDL-C)について、シルクフィブロイン摂取時には、摂取4週間後および摂取8週間後にはプラセボ摂取時に比べて有意となり、シルクフィブロイン摂取時単独でも、摂取前に比べて摂取4週間後および摂取8週間後に有意に高値を示した。LDLコレステロール(LDL-C)、総コレステロール(TC-C)では、シルクフィブロイン摂取時において

試験期間を通して大きな変動は観察されず、また両群間で有意な差は確認されなかった。以上より、シルクフィブロインには、中性脂肪を下げ、HDL コレステロールを上昇させる作用があることが示唆された。

上野らは、シルクフィブロイン1包を1日3回毎食前に1カ月間摂取させたところ、摂取前高値(150 ≤ 399 mg/dL)の被験者の中性脂肪値が有意に減少し、また長期(6カ月)摂取でも摂取直後から中性脂肪値の下降が観察されて、その下降は4カ月目で有意となり、また、安全性に与える影響もなかったと報告している^{13) 14)}。阿部らはヒト大腸がん由来細胞 Caco-2 を用いてヒト小腸透過性試験モデルを構築し、シルクフィブロインの主なアミノ酸であるグリシン、アラニン、セリンを指標としてシルクフィブロインの透過性試験を Hidalgo らの方法¹⁹⁾ に準じて実施したところ、シルクフィブロインは、体内摂取により消化液分解を受けて腸管内で吸収されるが、その吸収率は3.23%であると報告している²⁰⁾。これは、シルクフィブロインが、難消化性のため大部分は消化されず大腸に到達し脂肪を吸着してそのまま体外に排泄させる働きがあることが考えられた。上野らは、シルクフィブロインには、体内の一部の脂肪およびコレステロールをシルクフィブロインの孔に取り込み、吸着してそのままシルクフィブロインと一緒に体外に排出される働きがあると報告している¹³⁾。平尾らは、ラットの実験で、シルクフィブロインは胆汁酸の糞便排泄量増加作用により血清総コレステロール濃度および肝臓総コレステロール濃度を有意に低下させ、また赤血球・肝臓におけるカタラーゼ活性に上昇傾向がみられたことが、血清・肝臓における脂質過酸化物の低下傾向の要因の一つと考えて、シルクフィブロインが脂質濃度の改善に有効であると報告している²¹⁾。また、陳らはシルクフィブロインで確認された血中コレステロール濃度上昇抑制作用は、難消化性のために未消化ペプチドが胆汁酸と相互作用することで腸肝循環を阻害するためと報告している²²⁾。本試験において、シルクフィブロインの持つ多孔性の3次元構造と難消化性によりシルクフィブロインの中性脂肪低下作用とHDLコレステロール上昇作用が確認された。このことは、シルクフィブロインに脂質代謝の改善が期待できるものと考えられた。

また、本試験では、2名の被験者にシルクフィブロイン摂取時、プラセボ食品摂取時に、それぞれ腹部膨満感と下痢が発現した。いずれも一過性で、症状の程度も軽く、摂取を中止することですぐに症状が消失し経過も良好であった。試験食品との関連性は不明であったが、臨床問題となるものではないと判断された。その他の被験者については、シルクフィブロインに起因する有害事象は発現せず、肝機能、腎機能などの血液検査値ならびに尿検査値に異常と判断される所見は確認されなかった。以上のことから、本試験の条件下でのシルクフィブロインの安全性は確認されたものと考えられた。

結 論

シルクフィブロインとして200 mg/包を含有するシルクフィブロインゼリーを1回1包1日3回毎食前に8週間連続摂取させたときの脂質代謝に対する影響を検証するために無作為化二重盲検クロスオーバー試験を実施した。

その結果、中性脂肪値変化量は、シルクフィブロイン摂取直後から低下傾向が観察され、摂取8週間後ではプラセボ食品と比べて有意(P=0.0188)な低値を示した。また、シルクフィブロイン単独でも、摂取8週間後には摂取前に比べて有意(P=0.0099)な低値が確認された。また、HDLコレステロール(HDL-C)について、シルクフィブロインによる推移は、摂取後より上昇がみられ、摂取4週間後および摂取8週間後のそれぞれに有意な上昇が確認されたことから、シルクフィブロインに脂質代謝の改善が期待できるものと考えられた。

安全性について、脱落した2名を除く、解析対象被験者でシルクフィブロインに起因する有害事象は発現せず、理学的検査、血液生化学的検査および尿検査の各測定値に臨床問題となる異常は確認されなかった。

以上より、シルクフィブロインの中性脂肪低下機能ならびにHDLコレステロール上昇機能を有することが確認され、シルクフィブロインの脂質代謝改善機能が検証された。

利 益 相 反

本試験の費用は、ドクターセラム株式会社が負担した。

参 考 文 献

- 1) 田中泰史, 今富寛子, 瀧原孝宣, 他: 糖転移ヘスペリジン配合飲料の血清トリグリセリドに与える影響と安全性の評価. 薬理と治療, **38**: 553-568, 2010.
- 2) 原 祐司, 森口盛雄, 楠本 晶, 他: ポリフェノール強化ウーロン茶摂取による脂肪摂取後の血清トリグリセリド上昇抑制効果. 薬理と治療, **32**: 335-342, 2004.
- 3) 岸本由香, 若林 茂, 徳永勝人: 内臓脂肪蓄積に及ぼす難消化性デキストリン長期投与の影響. 日本食物繊維研究会誌, **4**: 59-65, 2000.
- 4) 廣中貴宏, 岸本由香, 松原啓滋, 他: 難消化性デキストリン配合茶飲料の脂質摂取後の血清中性脂肪上昇抑制効果. 薬理と治療, **36**: 445-451, 2008.
- 5) Sato Y, Higuchi A, Pan W: Effects of a daidzein-rich isoflavone aglycone extract on body composition in overweight premenopausal Japanese women. Clin Exp Pharmacology Physiology, **34**: S76-S78, 2007.
- 6) 小川哲弘, 門岡幸男, 生山 健, 他: *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (ガセリ菌 SP 株) 含有発酵乳の摂取による内臓脂肪低減効果のヒト臨床試験による検証. 《日本乳酸菌学会 2009 年度大会》研究発表, 平成 21 年 7 月.
- 7) 清水良樹, 北野 嶺, 松岡小百合, 他: 複合サプリメント (ギムネマ酸, キトサン, 緑茶エキス, 桑の葉エキス, インゲン豆エキス含有) 摂取による食後血中中性脂肪値上昇抑制効果検証試験—無作為化二重盲検クロスオーバー試験—. 薬理と治療, **43**: 1329-1338, 2015.
- 8) Singhal A, Lanigan J, Storry C, et al: Docosahexaenoic acid supplementation, vascular function and risk factors for cardiovascular disease: a randomized controlled trial in young adults. J Am Heart Assoc, **2**: 1-11, 2013.
- 9) Nagashima T, Akai H: Ultrastructure of liquid fibroin in the silk glands of silkworm, *Bombyx mori*. Int J Wild Silkmoth & Silk, **13**: 35-38, 1993.
- 10) Akai H, Nagashima T, Aoyagi S: Ultrastructure of posterior silk gland cells and liquid silk in indian tasar silkworm, *Antheraea mylitta drury* (Lepidoptera: saturniidae). Int J Insect Morphol Embryol **22**: 497-506, 1993.
- 11) Hess S, van Beek J, Pannell LK: Acid hydrolysis of silk fibroins and determination of the enrichment of isotopically labeled amino acids using precolumn derivatization and high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry, Analytic Biochem **311**: 19-26, 2002.
- 12) Hyun CK, Kim IY, Frost SC: Soluble fibroin enhances insulin sensitivity and glucose metabolism in 3T3-L1 adipocytes. J Nutr, **134**: 3257-3263, 2004.
- 13) Ueno H, Nagashima T, Yoshikawa I: Effect of silk fibroin on improvement of lipid and glucose metabolism in humans. Int J Integ Medicine, 25-31, 2011.
- 14) 上野紘郁, 長島孝行, 吉川育矢: シルクフィブロイン飲用による血清脂質, 糖代謝能への効果. FOOD Style **21**, **15**: 87-90, 2011.
- 15) 渡會伸治, 板倉弘重, 吉川育矢: シルクフィブロイン過剰摂取時の安全性の検証. 診療と新薬 **54**: 580-585, 2017.
- 16) 日本人間ドック学会: 新たな健診の基本検査の基準範囲 日本人間ドック学会と健保連による 150 万人のメガスタディー. 2014 年 4 月
- 17) Hess S, van Beek J, Pannell LK: Acid hydrolysis of silk fibroins and determination of the enrichment of isotopically labeled amino acids using precolumn derivatization and high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry. Anal Biochem, **311**: 19-26, 2002.
- 18) シルクサイエンス研究会 編: シルクの科学. pp.85-89, 朝倉書店, 東京, 1994.
- 19) Hidalgo IJ, Hillgren KM, Grass GM, et al: Characterization of the Unstirred Water Layer Caco-2 Cell Monolayers Using a Novel Diffusion Apparatus. Pharm Res, **18**: 222-227, 1991.
- 20) 阿部博幸, 長島孝行, 吉川育矢: シルクフィブロインによる糖尿病腎症における腎機能低下抑制作用の研究. 第 16 回国際個別化医療学会学術集会 (2013 年 5 月)
- 21) 陳 開利, 井浦克弘, 高野 亮, 他: ラットの血中コレステロール濃度低下に対するフィブロイン投与の効果. 日蚕雑, **62**: 56-60, 1993.