

## 栄養成分を中心とした感染症予防のシステマティックレビュー

分担研究者 千葉 剛 (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所 食品保健機能研究部 部長  
研究協力者 種村菜奈枝 (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所 食品保健機能研究部 室長  
西島千陽 (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所 食品保健機能研究部 研究員

### 研究要旨

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の拡大を受けて、その予防における食事や運動の重要性が増している。新型コロナウイルスのワクチンや効果的な治療法がない現時点において、感染の予防は何より重要であり、バランスの良い食事により、免疫機能を維持することが重要である。その一方で、特定の栄養素や食品成分が免疫機能の維持・向上に良いといった根拠のない情報があふれている。そこで、本研究では以下の3つの調査研究を行った。

#### （1）栄養成分に関するシステマティックレビュー

日本人の食事摂取基準 2020 年版に記載されている栄養成分（ビタミン 13 種、ミネラル 13 種）の摂取による上気道感染症との関連について、システマティックレビューを行った。具体的には 2020 年 11 月までに 4 つのデータベース（Cochrane Central Register、MEDLINE、EMBASE、医学中央雑誌）において、全 925 報が検索された。スクリーニングの結果、ビタミン A、C、D、E、亜鉛、カルシウム、セレン、鉄について検討した 77 報が抽出された。これらの栄養素の内、ビタミン D については、欠乏・不足の状態の上気道感染症の感染リスクが高く、補充によりそのリスクが低減される可能性が示唆された。その他の栄養素については、限定的な条件（対象者）での効果が報告されているものの、現時点においては感染症予防のための積極的な摂取を推奨するエビデンスとするには十分ではないと考えられる。

#### （2）免疫機能に関連した機能性表示食品の精査

機能性表示食品制度においては、これまで特定保健用食品では認められてこなかった機能を表示した製品が数多く届出されており免疫系に関連した製品も届出されている。そこで、2020 年 12 月までに届け出された免疫系に関連した製品を抽出した。その結果、免疫に関連する製品は全 46 製品、機能性関与成分は 11 種（内 5 種はプロバイオティクス）であった。また、表示している機能は、「目、鼻の不快感の軽減（32 製品）」「肌（顔）の乾燥による不快感（2 製品）」「免疫機能の維持（12 製品）」であった。このうち、「免疫機能の維持」においては症状だけでなく、プラズマサイトイド樹状細胞の活性を指標として、機能性を評価していた。

#### （3）「健康食品」の安全性・有効性情報サイトにおける COVID-19 関連素材の精査

COVID-19 の拡大に伴い、特定の栄養素や食品成分が感染予防によいという情報が広がったことから、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所では、32 素材について根拠を調べ、研究所で運用する「健康食品」の安全性・有効性情報サイトにおいて、そのエビデンスレベルについて情報提供を行っている。本研究において、この 32 素材について 2020 年 12 月の時点で COVID-19 への研究が行われているのかを再調査した。その結果、ビタミン D、亜鉛、鉄の 3 素材において COVID-19 への研究報告が認められたが、残りの 29 素材については、現時点において研究報告は認められなかった。

以上、3 つの調査研究から、ビタミン D においては COVID-19 を含めた上気管感染症リスクと関連が認められ、特に不足した状態ではそのリスクが高くなることが示されているが、充足以上に摂取した場合の効果は現時点では明らかではない。また、その他の栄養素や食品成分においては、現時点では人を対象とした研究自体がされていない、もしくは十分ではない状態であるが、COVID-19 については、現在も多くの研究が行われていることから、今後のエビデンスの蓄積が期待される。

### A. 研究目的

中国湖北省武漢市において、2019 年に新型コロナウイルス（SARS-CoV2）による感染症が確認され新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease

2019: COVID-19）と命名された。COVID-19 は中国国内にとどまらず、世界各国に広がり、日本においても 2020 年 1 月に最初の感染者が確認されてから感染者は増加し、2020 年 4 月に最初のピ

ークを迎えた。その後、一度は収束傾向をみせたものの、8月に第2波、そして2020年12月時点で第3波を迎えており、感染者数は増加の一途をたどっている。

COVID-19に対して、現在、世界中でワクチンおよび治療薬の開発が進んでおり、一部の国でワクチン接種が始まっているが、日本においては、未だに有効なワクチンおよび治療薬はない。そのため、感染の拡大防止に、国を挙げての対策も重要であるが、個人における対策も重要となる。個人における感染予防として手洗い、うがい、マスクの着用が有効である。さらには不要不急の外出を控え、三密（密閉、密集、密接）を避けるなど普段の行動も重要となる。また、身体を健康な状態に保つことも重要である。COVID-19においては高齢者や基礎疾患を有する人では重症化リスクが高いことがわかっているが、基礎疾患をなくすことは難しい。その一方で、感染症予防および重症化予防には免疫機能が深く関与しており、栄養の不足は免疫機能の低下を招き、感染リスクを高めることが知られている。免疫機能を保つためには、普段の食事や運動が重要であることは明らかであり、バランスの良い食生活や、適度な運動を行い、十分な睡眠をとる事が求められる。

しかしながら、普段の生活においてもバランスの良い食生活を送ることは意外と難しく、さらには非常事態宣言下など、行動に制限がかけられた状況ではなおさらである。そのなかで、特定の栄養成分や食品素材が「免疫機能の維持・向上に良い」「COVID-19を予防する」などといった情報があふれていることから、その情報を信じて、特定の製品を購入・利用している消費者もいる。しかしながら、現時点で、COVID-19の予防に効果が示されている食品（成分）はない。科学的根拠のない製品の利用は消費者の経済的負担を増すだけでなく、反って、食事バランスが悪くなったり、特定成分の過剰摂取につながったりするため、体調不良の原因となる可能性もある。特に、ビタミンやミネラルなどの栄養成分の場合、いくら摂っても安全との思いから過剰に摂取した場合、そのリスクは高くなる。

2015年より機能性表示食品制度が出来たことから、これまで特定保健用食品では認められてこなかった機能を表示した製品が数多く届出されており、2020年12月時点でその数は3500品目を超えている。その中で、特に注目されているのが免疫系に対する機能を謳ったものである。2020年6月に「本品には、プラズマ乳酸菌（*L. lactis* strain Plasma）が含まれます。プラズマ乳酸菌はプラズマサイトイド樹状細胞（pDC）に働きかけ、健康な人の免疫機能の維持に役立つことが報告され

ています。」という内容の機能性を表示した製品が届出されて注目を集めた。その一方で、これまでも「目や鼻の不快感」「肌（顔）の乾燥による不快感（ムズムズ感）」など免疫系に関連する機能性表示食品も届出・販売されている。機能性表示食品における免疫機能への期待が高まっていることから、消費者がCOVID-19の予防の一環として機能性表示食品を活用する可能性もある。

さらに、COVID-19の拡大、特に第一波の段階で、様々な食品成分が「COVID-19を予防する」などと謳って販売されており、消費者庁はこれまでに「新型コロナウイルスに対する予防効果を標榜する商品の表示に改善を要請および消費者へ注意喚起」を3度行っており、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所でも、「健康食品」の安全性・有効性情報サイト（以下HFNet）において、インターネット上でCOVID-19に対する予防効果をうたっていた32素材について、エビデンスのレベルを精査し、情報提供を行っている。

COVID-19の予防において、免疫機能を良い状態に保つことが重要である。そのためには、バランスの良い食事が有効であるが、その一方で、特定の栄養素、食品成分が免疫の機能維持に関与していることも報告されている。そこで本研究において、以下の3つについて検討を行う。

- (1) 栄養成分（ビタミン・ミネラル）による上気道感染症（免疫系）感染リスクへの影響についてシステマティックレビューを行う。
- (2) 免疫機能に関連した機能性を表示した機能性表示食品の根拠論文を精査し、根拠論文で測定されている免疫マーカーを検証する。
- (3) HFNetにおいて「感染予防によいと話題になっている食品・素材」として情報を掲載している32素材について、COVID-19に関する研究報告の検索を行う。

## B. 研究方法

### 1) 栄養成分に関するシステマティックレビュー

本レビューは、International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) に登録したプロトコル (ID: CRD4202022530) およびシステマティックレビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目 (PRISMA 声明) に従い実施した。本研究では、日本人の食事摂取基準 2020 年版に収載されているビタミン 13 種（ビタミン A、D、E、K、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、ナイアシン、パントテン酸、葉酸、B<sub>12</sub>、ビオチン、C）およびミネラル 13 種（カルシウム、リン、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、鉄、亜鉛、銅、セレン、マンガン、ヨウ素、クロム、モリブデン）について上気道感染症の予防効果を検討した観察研究および介入

研究を対象とした。本研究における PICO/PECO 基準は表 1 の通りである。

論文の検索は、電子データベース MEDLINE、EMBASE、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) および医学中央雑誌を用いて 2020 年 11 月に行った。言語は英語と日本語に限定し、キーワードは、生命科学用語 (MeSH) とともに、フリーテキストワードとして「upper respiratory tract」、「common cold」、「influenza」、「corona」、「infection」、「prevent」、「prophylaxis」、「inciden\*」、「risk」、「supplement」、「nutri\*」、「diet」および各ビタミン名と化合物名、ミネラル名を組み合わせた。また、既報の総説を用い、引用文献リストからハンドサーチを行った。

論文のスクリーニングは、表 1 に基づき、二人のレビュアーが独立して題名および抄録を精査 (一次スクリーニング)、その後、本文を精読 (二次スクリーニング) して行った。一次、二次ともに、二人のスクリーニング結果を突合し、採択・不採択が一致しない場合には協議により解決した。

## 2) 免疫機能に関連した機能性表示食品の精査

2020 年 12 月までに消費者庁へ届出された免疫機能に関連した機能性表示食品について、消費者庁ホームページ内の「機能性表示食品の届出情報検索」 (<https://www.fld.caa.go.jp/caaks/cssc01/>) を用い、機能性関与成分、製品名、表示しようとする機能性の情報を抽出した。さらに各製品における根拠論文を精査し、免疫機能に関する指標 (IgA、IgE、IgG、IgM、ヒスタミン、炎症性サイトカイン、NK 細胞、好中球、好酸球、Th1/Th2 比、pDC) への影響に関する記載の有無について確認した。

## 3) HFNet における COVID-19 関連素材の精査

HFNet 内の「感染予防によいと話題になっている食品・素材について (更新中)」 (<https://hfnet.nibiohn.go.jp/notes/detail.php?no=2142>) に掲載中の 32 素材について、COVID-19 に関する研究報告を PubMed にて検索を行った (2020 年 12 月 10 日最終確認)。人を対象とした論文に限定した上で、一次検索として各素材名 + COVID-19 で検索を行い、二次検索として「Clinical Study」、「Clinical Trial」、「Meta-Analysis」、「Observational Study」、「Randomized Controlled Trial」でフィルターをかけて検索を行った。検索された論文について精査した。三次検索として、二次検索で検索された論文を入手し内容を確認した。

# C. 研究結果

## 1) 栄養成分に関するシステマティックレビュー

ビタミン 13 種、ミネラル 13 種による上気道感染症リスクへの影響について、2020 年 11 月までに 4 つのデータベースで文献検索を行ったところ、MEDLINE 364 件、EMBASE 268 件、Cochrane 166 件、医中誌 116 件の合計 914 件が検索された。またハンドサーチにより 11 件が検索された。全 925 件を対象に重複論文の削除後、タイトルおよび要旨を精査し、100 件が該当すると判断した (内 1 報は入手不可)。一次スクリーニング後に入手した論文を精査し、上気道感染症ではない、複合剤のため個別栄養素の評価が出来ないなどの論文 23 件を除いた 77 件を対象とすると、ビタミン 4 種 (ビタミン A、ビタミン C、ビタミン D、ビタミン E)、ミネラル 4 種 (亜鉛、カルシウム、セレン、鉄) についての報告が認められたことから、その内容を報告する。

## 1-1) ビタミン A: 13 報 (介入研究 9 報、コホート研究 3 報、症例対照研究 1 報)

介入研究 9 報の内 8 報が乳児・小児で検討したものであり、残りの 1 報が中・高齢者で検討されたものであった。中・高齢者においては  $\beta$  カロテンの摂取は上気道感染症のリスクに影響は認められなかった<sup>1)</sup>。乳児・小児を対象とした研究においては、5 報が上気道感染症の罹患率もしくは症状の持続期間を抑制していたが<sup>2-6)</sup>、1 報は影響が認められず<sup>7)</sup>、2 報はリスクが増加していた<sup>8,9)</sup>。なお、このうち 1 報は気道感染症として、上気道感染と下気道感染を併せて解析がされていた<sup>4)</sup>。

コホート研究において、小児を対象とした研究では血中ビタミン A 濃度との関連は認められておらず<sup>10)</sup>、高齢者を対象とした研究では、血中の  $\beta$  カロテン濃度が低いほど風邪症状の罹患率が増加するという報告<sup>11)</sup>がある一方で、高齢の喫煙者においては  $\beta$  カロテンの摂取量が低いほど風邪の罹患率が低かった<sup>1)</sup>。一方、症例対照研究では、小児の急性気道感染症が重症な人において、血中のビタミン A 濃度が低いことが示されていた<sup>12)</sup>。

日本人を対象とした研究はなかった。

以上の結果、ビタミン A については血中濃度が低いとリスクが高く、乳児・小児においてはビタミン A の摂取により上気道感染症リスクを低減させる可能性が示されている。しかしながら、中・高齢者においては現時点では上気道感染症リスク低減との関連は認められておらず、条件によっては、反ってリスクを高める可能性が示唆された。

## 1-2) ビタミン C: 15 報 (介入研究 12 報、コホート研究 3 報)

介入研究 12 報においては、未成年 (6-17 歳) を対象とした試験が多く、他の栄養素と異なり、乳

児や高齢者を対象とした研究がほとんどないという特徴が見られた。12 報中 8 報ではビタミン C 摂取により上気道感染症の罹患率もしくは症状の持続期間を抑制していたが<sup>13-20</sup>、4 報ではビタミン C 摂取の影響は認められなかった<sup>21-24</sup>。なお、2 報<sup>19,23</sup>は気道感染症として、上気道感染と下気道感染を併せて解析がされていた。

コホート研究においては、いずれも成人を対象としており、1 報において食事からのビタミン C の摂取量と上気道感染症のリスク低減が女性でのみ認められており<sup>25</sup>、1 報では関連は認められなかった<sup>26</sup>。高齢の喫煙者においてはビタミン C の摂取量が低いほど風邪の罹患率が低かった<sup>1</sup>。

日本人 (40-69 歳、244 名) を対象とした試験においては、5 年間 50 mg/日摂取した群 (120 名、平均年齢 58.7±0.7 歳) に比較して、500 mg/日摂取した群 (124 名、平均年齢 56.3±0.7 歳) において上気道感染症の罹患率 (OR 0.36, 95%CI:0.13-0.99) および、風邪症状の内の鼻水の持続期間 (P=0.03) を抑制していた<sup>13</sup>。

以上の結果、ビタミン C については摂取により上気道感染のリスクを低減する可能性があるが、その試験の多くが未成年で検討されていること、また、条件によっては、反ってリスクを高める可能性が示唆された。

#### 1-3) ビタミン D: 36 報 (介入研究 21 報、コホート研究 11 報、症例対照研究 4 報)

介入研究 21 報においては乳児から高齢者まで幅広く検討されているが、運動選手<sup>27-29</sup>やミリタリー<sup>30</sup>など特殊な対象者で検討したものが含まれていた。21 報中 9 報でビタミン D 摂取による上気道感染症の罹患率の低減が認められたが<sup>27,29,31-38</sup>、11 報では影響は認められず<sup>28,30,39-47</sup>、1 報ではビタミン D 摂取により上気道感染症の罹患率が増加していた<sup>32</sup>。なお、3 報<sup>38,45,47</sup>は気道感染症として、上気道感染と下気道感染を併せて解析がされていた。

症例対照研究 4 報中 3 報は COVID-19 を対象とした研究であったため、「1-10) COVID-19」にて詳細を記載する。COVID-19 の 3 報を除いたコホート研究・症例対照研究 12 報では乳幼児から高齢者まで幅広い対象で検討されていた。このうち 8 報で血中ビタミン D 濃度と上気道感染症の感染リスクとの間に関連性が認められており<sup>10,48-54</sup>、4 報で関連は認められなかった<sup>55-57</sup>。

日本人を対象とした研究は全 4 報であった。子供 (6~15 歳) を対象とした介入研究では、ビタミン D3 の摂取によりインフルエンザ A の感染リスクの低下が認められたが (RR 0.58, 95%CI: 0.34-0.99; P=0.04)、インフルエンザ B に対して影響は認められなかった (RR 1.39, 95%CI: 0.90-2.15; P

=0.13)<sup>36</sup>。一方、ビタミン D 欠乏もしくは不足状態 ( $\leq 75$  nmol/L) にある中・高齢者 (45~74 歳) を対象とした介入研究では、カルシフェジオール (25(OH)D) 摂取による上気道感染症への罹患率 (P=0.675) および罹患期間 (P=0.061) に影響は認められなかった<sup>42</sup>。60 歳以上の施設高齢者 148 名を対象としたコホート研究においては、呼吸器感染症に罹患している人ほど、血中ビタミン D 濃度が低値であることが示されていたが (P<0.001)<sup>53</sup>、インフルエンザ感染者を対象としたケースコントロール研究においては、血中ビタミン D 濃度とインフルエンザの感染リスクとの間に関連は認められなかった<sup>58</sup>。

以上の結果、ビタミン D については日本人に対する検討も含めて、上気道感染症リスクを低減させるという報告と、関連が認められなかったという報告があるが、ビタミン D 欠乏もしくは不足状態は上気道感染症リスクと関連が示唆され、欠乏もしくは不足状態を改善することによりリスクを低減させる可能性が示唆される。

#### 1-4) ビタミン E: 5 報 (介入研究 3 報、コホート研究 2 報)

介入研究 3 報はいずれも 50 歳以上の中・高齢者を対象とした研究であり、内 2 報において、ビタミン E の摂取による感染への影響は認められておらず<sup>1,59</sup>、残りの 1 報はインフルエンザ症状の持続期間や重症化のリスクを上げた<sup>60</sup>。コホート研究においては、食事によるビタミン E の摂取量は感染リスクと関連せず<sup>25</sup>、高齢の喫煙者においてはビタミン E の摂取量が低いほど風邪の罹患率が低かった<sup>1</sup>。

日本人を対象とした研究はなかった。

以上の結果、ビタミン E については現時点では上気道感染症のリスク低減との関連は認められておらず、条件によっては、反ってリスクを高める可能性が示唆された。

#### 1-5) 亜鉛: 14 報 (介入研究 12 報、コホート研究 2 報)

介入研究 12 報は空軍士官学校生を対象とした 1 報<sup>61</sup>を除いて、いずれも乳児・小児 (1 ヶ月齢~10 歳) を対象としたものであり、成人や高齢者を対象に検討した論文は見当たらなかった。

12 報中 5 報では亜鉛摂取により上気道感染症の罹患率もしくは症状の持続期間、重症化を抑制していたが<sup>62-66</sup>、7 報では亜鉛摂取の影響は認められなかった<sup>6,8,61,67-70</sup>。なお、1 報<sup>70</sup>は気道感染症として、上気道感染と下気道感染を併せて解析がされていた。

コホート研究においては、乳児<sup>10</sup>および成人<sup>26</sup>を対象とした報告が各 1 報であり、いずれも亜鉛

摂取による影響は認められていない。

日本人を対象とした研究はなかった。

以上の結果、亜鉛については、上気道感染症のリスクを低減させるという報告と、関連が認められなかったという報告があるものの、いずれも乳児・小児を対象としたものであり、成人における影響は明らかではない。

#### 1-6) カルシウム： 1 報（コホート研究 1 報）

当該論文は日本人（60 歳以上の施設高齢者）148 名を対象とした研究であり、血中カルシウム濃度（ $p=0.092$ ）およびカルシウム摂取量（ $p=0.261$ ）と気道感染症の感染リスクとの間に関連は認められなかった<sup>53</sup>。

以上の結果、カルシウムについては現時点では上気道感染症のリスク低減との関連は認められていない。

#### 1-7) セレン： 1 報（コホート研究 1 報）

当該論文は COVID-19 感染者（ドイツ）を対象とした研究であり、COVID-19 感染者の内、生存者に比較して死亡者において血中セレン濃度が低かった<sup>71</sup>。

日本人を対象とした研究はなかった。

以上の結果、セレンについては現時点では COVID-19 の重症化と関連する可能性が示唆されるが、上気道感染症のリスク低減との関連は明らかではない。

#### 1-8) 鉄： 4 報（介入研究 4 報）

いずれの試験も乳児もしくは小児を対象としたものであり、内 3 報では鉄摂取による風邪症状の発症に影響は認められていない<sup>3,72,73</sup>。残りの 1 報に関しても、鉄摂取による風邪症状の罹患率および症状の持続期間に影響は認められていないが、風邪による学校の欠席日数を増加させていた<sup>74</sup>。

日本人を対象とした研究はなかった。

以上の結果、鉄については現時点では上気道感染症のリスク低減との関連は認められておらず、条件によっては、反って症状を悪化させる可能性が示唆された。

#### 1-9) その他

その他のビタミン（ビタミン K、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、ナイアシン、パントテン酸、葉酸、ビオチン）、ミネラル（リン、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、銅、マンガン、ヨウ素、クロム、モリブデン）において、上気道感染症との関連を検討した報告は検索されなかった。

#### 1-10) COVID-19

今回の調査において、COVID-19 について検討

している論文が 4 報あった。内 1 報はコホート研究であり COVID-19 感染者において、生存者に比較して死亡者において血中セレン濃度が低いことを示したものである<sup>71</sup>。しかしながら、セレンについては、上気道感染との関連を検討した論文はないことから、COVID-19 の感染もしくは重症化にどの程度関与しているのかは明らかでない。

残りの 3 報は症例対照研究で、いずれもビタミン D について検討したものである。Ye K らは COVID-19 非感染者に比較し感染者で、また感染者のなかでも軽症・中等症患者に比較し重症患者において血中ビタミン D 濃度が低いことを報告している。またビタミン D 欠乏（ $<50 \text{ nmol/L}$ ）が COVID-19 重症化のリスクであること（OR 15.18, 95%CI:1.23-187.45,  $P=0.034$ ）を報告している<sup>75</sup>。同様に Kaufman HW らは血中ビタミン D 濃度が低いほど感染の割合が高いことを報告しており、血中ビタミン D 濃度と COVID-19 陽性率との負の関連（OR 0.984 per ng/mL increment, 95%CI:0.983-0.986,  $P<0.001$ ）を報告している<sup>76</sup>。

一方、Ferrari D らの報告においては COVID-19 感染者と非感染者の間に血中ビタミン D 濃度に差は認められていない。これは、COVID-19 感染者と非感染者のいずれにおいても 70%以上が 30 ng/mL 未満であったことが原因であった可能性が考えられる<sup>77</sup>。

#### 2) 免疫機能に関連した機能性表示食品の精査

2020 年 12 月末までに免疫機能に関連した機能性表示食品は 46 製品届出されており、機能性関与成分は 11 種（内 5 種はプロバイオティクス）であった（表 2）。

機能性表示食品の根拠は最終製品を用いた臨床試験（RCT）もしくは最終製品または機能性関与成分におけるシステマティックレビューで示すことが可能である。最終製品を用いた RCT で根拠を示していたのは、46 製品中 5 製品（機能性関与成分 4 種）のみであった。

表示している機能性の内訳は、目、鼻に関連するものが最も多く 32 製品（70%）であり、機能性関与成分は 9 種類であったが、メチル化カテキンが 20 製品を占めた。それ以外では、肌に関連するものは 2 製品（4%）で機能性関与成分はアカシア樹皮由来プロアントシアニジンのみであり、免疫機能の維持に関連するものは 12 製品（26%）で機能性関与成分はプラズマ乳酸菌（*L. lactis* strain Plasma）のみであった。

各製品の根拠資料の内容を精査したところ、目、鼻に関連する食品および肌に関連する食品においては、機序となる免疫マーカーについては、ほとんどが測定されていない、もしくは測定されていても関与成分摂取の影響は認められていない

状況であった（表 3-1）。一方、免疫機能の維持に関連する食品においては、pDC の活性化について評価がされていたが、それ以外の免疫マーカーに対する効果は測定されておらず、測定され、かつ影響が認められているものはごく一部であった（表 3-2）。

### 3) HFNet における COVID-19 関連素材の精査

HFNet に掲載している 32 素材について COVID-19 の研究報告を PubMed において検索を行った（表 4）。その結果、各素材において COVID-19 に関連した研究報告はビタミン D で最も多く 162 報、次いで亜鉛 60 報、ビタミン C 52 報、鉄 44 報、プロバイオティクス 29 報であった（一次）。しかしながら、その多くはレビューや基礎研究などであったことから、臨床試験、RCT などの検索フィルターをかけたところ、ビタミン、ミネラルの 5 素材でいくつか報告が認められたものの、それ以外の 27 素材では報告は認められなかった（二次）。フィルター検索により検索された報告を取り寄せて内容を精査した結果について詳細を記載する（三次）。

#### 3-1) ビタミン A

フィルター検索により 1 報が検索されたが、COVID-19 患者を対象とした試験プロトコルの登録論文であり、現時点でビタミン A の影響を検証した報告は見当たらなかった。

#### 3-2) ビタミン C

フィルター検索により 4 報が検索されたが、いずれも COVID-19 患者を対象とした試験プロトコルの登録論文であった。なお、その内の 2 報は治療薬の対象（プラセボ）としてビタミン C を投与するものであり、現時点でビタミン C の影響を検証した報告は見当たらなかった。

#### 3-3) ビタミン D

フィルター検索により 7 報が検索されたが、その内 1 報は COVID-19 について検討したものではなく、また、もう 1 報は COVID-19 患者を対象とした試験プロトコルの登録論文であったため、最終的に 5 報となった。その内、2 報については日照時間と COVID-19 による死亡率を解析したものであり、負の相関が認められている<sup>78,79</sup>。しかし、いずれの論文も血中のビタミン D レベルは測定されていない。血中のビタミン D レベルとの関連を見た論文は 2 報報告されており、1 報では COVID-19 患者において、ビタミン D が欠乏もしくは不足していることを示しているが、その後の重症化に関連は認められなかった<sup>80</sup>。もう 1 報は、血中ビタミン D レベルと COVID-19 の感染および死亡に負の相関が認められたことを報告している<sup>81</sup>。介入研究は 1 報のみで、COVID-19 患者に対してビタミン D (calcifediol) を投与したところ、

重症化（ICU 治療）のリスクの低下を認めている<sup>82</sup>。

#### 3-4) 亜鉛

フィルター検索により 3 報が検索されたが、その内 2 報は COVID-19 患者を対象とした試験プロトコルの登録論文であったため、最終的に 1 報となった。COVID-19 患者に対して薬物治療と同時に亜鉛を摂取させてその効果を検証したところ、亜鉛の摂取により、重症化（ICU 治療、気管挿管）のリスクおよび死亡率（ホスピスを含む）の低下が認められた<sup>83</sup>。

#### 3-5) 鉄

フィルター検索により 3 報が検索されたが、その内 1 報はレビューであったため、最終的に 2 報となった。その内、1 報では COVID-19 患者においては、鉄の欠乏もしくは貧血状態であることを認め、また血清フェリチン濃度と COVID-19 の重症化と相関を認めている<sup>84</sup>。もう一報は COVID-19 重症患者（ICU 治療）の過程における鉄および鉄代謝関連マーカーの挙動について観察したものである。感染症と鉄代謝異常とは関連性があることから、新しい COVID-19 の治療戦略となることを述べているが、鉄の摂取等については検討されていない<sup>85</sup>。

#### 3-6) その他

その他 27 成分の内、プロバイオティクスやオリーブ葉エキスなどは COVID-19 との関連について多くの報告が認められたが、現段階では臨床試験や観察試験でその影響を検証した報告は検索されなかった。

## D. 考察

### 1) 栄養成分に関するシステマティックレビュー

新型コロナウイルスの感染予防もしくは重症化予防に種々の栄養素、さらには食品素材がよいという情報が種々のメディアにおいて見受けられる。新型コロナウイルスをはじめとする感染症予防には個々人の免疫機能が深くかかわっており、免疫機能を維持するには栄養状態を良好に保ち、健康な状態を維持することが最善である。そのため、公的機関からはバランスの良い食事を摂取し、適度な運動を行い、睡眠をしっかりとることが推奨されている。しかしながら、ビタミン D をはじめ、特定の栄養素が免疫機能に深くかかわっていることも報告されている。そこで、本研究ではビタミン・ミネラルと上気道感染症のリスクとの関連について検討した。

その結果、ビタミン 13 種、ミネラル 13 種の内、ビタミン 4 種（ビタミン A、C、D、E）、ミネラル 4 種（亜鉛、カルシウム、セレン、鉄）のみ上気道感染症との関連を検討した報告が認められ、その

中でも、ビタミン A、ビタミン C、ビタミン D、亜鉛に関する報告が多く見受けられた。

各栄養素と対象者には特徴が見られ、ビタミン A においては、乳児・小児を対象とした研究が多く、ビタミン C においては成人を対象としており、効果があるという報告と効果が認められなかったという報告があり、一定した結果は得られていない。そのため、これらのビタミンについては、対象者の特性や食環境が影響している可能性が高い。一方、ビタミン D においては、論文数も多いこともあり乳児から高齢者まで幅広く検討されていた。ビタミン D に関しても効果が得られたという報告と効果が認められなかったという報告があるものの、傾向としては、欠乏もしくは不足状態にある人では上気道感染症の感染リスクは高く、充足している人ではそのリスクは低いと考えられる。しかしながら、充足している人がさらに摂取した場合については検証されておらず、ビタミン D においては日本人の食事摂取基準においても耐用上限量が定められていることから、過剰摂取には注意が必要である。

亜鉛においては、発展途上国における乳児・幼児に対する下痢への効果を検討している試験において、同時に上気道感染（風邪症状）への効果を検討している報告が多かった。これらの国々では、毎年何百万という子どもたちが重度の下痢に苦しみ、多くが脱水によって死亡している。世界保健機関（World Health Organization : WHO）と国連児童基金（United Nations Children's Fund : UNICEF）は、小児の下痢に対して 1 日あたり 10 ～ 20 mg の亜鉛を推奨している。下痢を起こした場合、ビタミンやミネラルの吸収も低下する。おそらく、亜鉛による上気道感染症のリスクの低減は直接的な作用ではなく、下痢を改善することにより、ビタミン D をはじめとする他の栄養素の吸収が改善し、免疫機能の改善につながっていることが考えられる。

本研究の限界点として次の点が挙げられる。本システマティックレビューは上気道感染症を対象としているが、この結果が COVID-19 にも対応するものかは明らかではない。COVID-19 の原因とされる新型コロナウイルスは、これまでのコロナウイルスとも異なることから、注意が必要である。現在、COVID-19 に対する栄養成分の関与について研究が盛んに行われているが、未だ世界中で COVID-19 患者は増加中であり、有効なワクチンや治療法が確立していない段階であるため、十分なデータが得られるにはもう少し時間が必要であると考えられる。また、免疫機能の維持にはタンパク質も重要であることから、微量栄養素の摂取だけでなく、タンパク質の摂取状況についても考慮する必要がある。

## 2) 免疫機能に関連した機能性表示食品の精査

2015 年 4 月より機能性表示食品の制度が開始され、特定保健用食品では認められなかった機能性を表示した製品が次々と届出されている。しかしながら、直接的な免疫機能を訴求した機能性については、ガイドラインにより注意点が記載されていたこともあり、届出されていなかった。そんな中、かなり早い段階で、メチル化カテキンを機能性関与成分として、「ほこりやハウスダストによる目や鼻の不快感を緩和します。」という機能を表示した製品が届出された。最初の製品は臨床試験にて根拠が示されているが、その内容を見ると、免疫機能に関連するマーカーに影響は認められていないが、最終的な症状を緩和することで、機能性が示されている。その後、その他の機能性関与成分が同様の機能性を有するとして届出されているが、いずれも最終的な症状で評価しており、免疫機能に関連するマーカーは測定されていない、もしくは測定していても機能性関与成分の摂取による影響は認められていない。ただし、届出された根拠資料を確認すると、機序としてはこれらの免疫機能に関連するマーカーの変動について *in vitro* や *in vivo* による研究結果を用いて説明されている。免疫マーカーは症状や体調によっても変動することが考えられ、測定の難しさはあるかもしれないが、機序として説明をするからには、これらのマーカーについても測定をした上で得られた結果について考察すべきであると考ええる。

免疫に関する機能を直接言えないことから、症状の緩和について遠回しの表現がされていたが、2020 年 3 月に閣議決定された健康・医療戦略において、「健康の維持・増進や健康リスクの低減に係る食品の機能性等を表示できる制度を適切に運用するとともに、機能性表示食品等について科学的知見の蓄積を進め、免疫機能の改善等を通じた保健用途における新たな表示を実現することを目指す。」ことが示された。これを受けてかどうかは明らかではないが、2020 年 6 月にプラズマ乳酸菌を機能性関与成分とし、「免疫機能の維持」を直接表示した製品が初めて届出され、消費者庁に受理されている。これは、根拠論文 6 報を用いたシステマティックレビューにより、プラズマ乳酸菌を摂取することで pDC を活性化することを示している。現在、「免疫機能の維持」を表示した製品はプラズマ乳酸菌を関与成分とした製品に限定されているが、その注目度から、今後、他の成分においても届出されてくることが予想される。

市場には、機能性表示食品以外の製品においても、免疫機能の向上や風邪・インフルエンザ予防効果を連想させるうたい文句で販売されている

製品が見受けられる。少なくとも機能性表示食品においては臨床試験もしくはシステマティックレビューによりその機能が示されていることから、根拠の示されていないいわゆる健康食品よりは効果が得られる可能性は高い。しかしながら、現時点においては COVID-19 をはじめとする感染症予防につながるのかは明らかではないため、消費者による誤認・拡大解釈には注意が必要である。

本研究の限界点として次の点が挙げられる。機能性表示食品においては、各事業者により臨床試験もしくはシステマティックレビューが行われており、その根拠として用いられている論文のみを精査している。各機能性関与成分の根拠論文は 1~6 報のみであり、またメタ分析もされていないことから、エビデンスレベルとして十分であるとは言えない状況である。さらに、各関与成分の根拠として用いられていない論文報告（病者を対象とした論文など）については、本研究の対象外であるため、上気道感染症患者について罹患期間の短縮や重症化予防については検討していない。現時点では機能性表示食品は疾病の予防・治療は対象外であることから、あくまでも医薬品としての研究が必要である。

### 3) HFNet における COVID-19 関連素材の精査

COVID-19 の拡大に伴って、インターネットでは様々な食品素材において感染予防に良いという情報が流布され、感染予防効果を謳ったサプリメントも販売されていたことから、消費者庁は国民に対して注意喚起を行った。また、日本だけでなく海外においても同様の現象が起きており、各国の公的機関から注意喚起が出されている。そこで、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所では、インターネット上で COVID-19 に対する予防効果の標ぼうが認められた 32 素材について、エビデンスのレベルを精査し、国民への情報提供を行っている。その結果、いずれの素材においても、調査時点で COVID-19 に対する効果を検証した報告は見当たらなかった。しかしながら、インターネット上では、インフルエンザの予防効果を根拠として、COVID-19 にも予防効果があるという情報も見受けられたため、対象を広げて、インフルエンザ、上気道感染に対する効果を調べた。その結果、ビタミン D、亜鉛、エキナセア、プロバイオティクス、プレバイオティクス、ミドリムシ、ラクトフェリン、緑茶において、予防効果が認められたという報告があった。その一方で効果が認められなかったという報告もあり、また、効果のなかった結果はそもそも論文にしない、または掲載されにくいというバイアスもあるため、その評価には注意が必要である。

この中で、ビタミン D については研究が多く、

急性呼吸器感染症に対するメタアナリシスも行われている<sup>86</sup>。その結果、ビタミン D 摂取は急性呼吸器感染症のリスクの低減と関連が認められている。しかしながら、同論文内で行われているサブ解析を見ると、血中のビタミン D (25-hydroxyvitamin D) レベルが 25 nmol/L 未満では有意であるが、25 nmol/L 以上では関連は認められていない。つまり、ビタミン D が欠乏している人では感染のリスクが高く、そこにビタミン D を補充することで感染リスクの低下が期待できるが、ビタミン D の欠乏がない人が摂取しても、効果は得られないことを示している。また、ビタミン D に関しては、食事からの摂取だけではなく、紫外線により皮膚でも合成されることから、日照によっても影響を受ける特殊な栄養素である。今回の調査においても、日照時間と COVID-19 による死亡率に負の相関を認めた論文が報告されている<sup>78,79</sup>。緊急事態宣言下では不要な外出の自粛が要請され、日に当たる時間も減った可能性が高い。そのような場合においては、一時的にサプリメントの利用も効果的である可能性がある。しかしながら、ビタミン D においては食事摂取基準において耐容上限量も設定されていることから、安易なサプリメントの利用、また過度に期待した過剰摂取には注意が必要である。

その他の成分においても感染症リスクの低減が報告されていることから、使用する製品、期間、量、対象者によっては効果が得られる可能性がある。しかしながら、特定の成分だけを摂取していれば効果が得られるわけではなく、バランスの良い食事を心がけ、栄養の過不足の無い状態でプラス・オンすることで効果が期待できると考えるのが適切である。

本研究の限界点として次の点が挙げられる。当該データベースで取り上げた素材は、主にインターネット上で話題になった素材について検証をしており、COVID-19 に対する効果が検証されている素材を網羅しているわけではない。また、今回の論文検索は PubMed のみを用いていることから、EMBASE 等、他のデータベースに報告されている論文がある可能性を否定できない。

## E. 総括

以上、3 つの研究より、ビタミン D については、COVID-19 を含めた上気道感染症に対する研究が数多くなされており、ビタミン D の欠乏 (20 ng/mL 未満) もしくは不足 (20 - 30 ng/mL) 状態が感染のリスクを高め、充足状態 (30 ng/mL 以上) に保つことが感染予防に重要であると考えられる。しかしながら、ビタミン D だけを摂取していても、他の栄養素が不足してしまえば、健康状態は悪化してしまう。また、ビタミン D は日照によっても

皮膚で合成される特殊な栄養素であることから、安易にサプリメントを利用するのではなく、日頃の食事を見直すとともに、適度な日光浴も取り入れることが推奨される。緊急事態宣言下では、外出自粛が求められているが、マスクを着用する、人との距離を適切に保つなどの感染対策を行ったうえで散歩などを取り入れることで、ビタミンDの不足だけでなく、運動不足やストレスの解消にもつながると考えられる。一方、それ以外の成分においては、一部のビタミン・ミネラルにおいて可能性が示唆されているものの、積極的に摂取する根拠は十分とはいえない。

COVID-19の感染者は現在も増え続け、一人一人が感染予防のための行動を行う事が感染拡大に重要である。その中で、種々の食品成分に対して、免疫機能の維持、さらにはCOVID-19予防効果が期待されている。今後は、分担研究1（パンデミック時における国民の食事・栄養に対する意識・認識）、分担研究2（メディアにあふれる情報の特徴や見分け方）の結果を踏まえて、感染症予防に対する食事・栄養のエビデンスを国民に適切に伝えることで、感染症予防に資する情報提供のあり方を検討していく必要があると考える。COVID-19の一日も早い収束を期待するが、変異種も確認されており、また、新たなウイルス感染症が発生する可能性もある。日頃からバランスの良い食生活を心がけ、栄養状態を良好に保つことが、感染のリスクを最小限に抑えるために有効である。

## F. 参考文献

- 1 Harri, Hemila, Jaakko, Kaprio, Demetrius, Albanes, P, Heinonen Olli & Jarmo, Virtamo. Vitamin C, vitamin E, and beta-carotene in relation to common cold incidence in male smokers. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* **13**, 32-37 (2002).
- 2 M, Rahman M *et al.* Acute respiratory infections prevent improvement of vitamin A status in young infants supplemented with vitamin A. *The Journal of nutrition* **126**, 628-633 (1996).
- 3 Ke, Chen *et al.* Effect of simultaneous supplementation of vitamin A and iron on diarrheal and respiratory tract infection in preschool children in Chengdu City, China. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* **29**, 1197-1203 (2013).
- 4 B, Kartasasmita C, O, Rosmayudi, W, Deville & M, Demedts. Plasma retinol level, vitamin A supplementation and acute respiratory infections in children of 1-5 years old in a developing country. Respiratory Diseases Working Group. *Tubercle and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* **76**, 563-569 (1995).
- 5 Z, Long Kurt, L, Rosado Jorge, L, DuPont Herbert, Ellen, Hertzmark & Ignacio, Santos Jose. Supplementation with vitamin A reduces watery diarrhoea and respiratory infections in Mexican children. *The British journal of nutrition* **97**, 337-343 (2007).
- 6 I, Kartasurya Martha, Faruk, Ahmed, W, Subagio Hertanto, Z, Rahfiludin Muhammad & C, Marks Geoffrey. Zinc combined with vitamin A reduces upper respiratory tract infection morbidity in a randomised trial in preschool children in Indonesia. *The British journal of nutrition* **108**, 2251-2260 (2012).
- 7 L, Rahmathullah, A, Underwood B, D, Thulasiraj R & C, Milton R. Diarrhea, respiratory infections, and growth are not affected by a weekly low-dose vitamin A supplement: a masked, controlled field trial in children in southern India. *The American journal of clinical nutrition* **54**, 568-577 (1991).
- 8 Z, Long Kurt, Yura, Montoya, Ellen, Hertzmark, I, Santos Jose & L, Rosado Jorge. A double-blind, randomized, clinical trial of the effect of vitamin A and zinc supplementation on diarrheal disease and respiratory tract infections in children in Mexico City, Mexico. *The American journal of clinical nutrition* **83**, 693-700 (2006).
- 9 K, Stansfield S, M, Pierre-Louis, G, Lerebours & A, Augustin. Vitamin A supplementation and increased prevalence of childhood diarrhoea and acute respiratory infections. *Lancet (London, England)* **342**, 578-582 (1993).
- 10 Ahmed, A.M.S. *et al.* Association between serum Vitamin D, retinol and zinc status, and acute respiratory infections in underweight and normal-weight children aged 6-24 months living in an urban slum in Bangladesh. *Epidemiology and Infection* **144**, 3494-3506 (2016).
- 11 M, van der Horst-Graat Judith, J, Kok Frans & G, Schouten Evert. Plasma carotenoid concentrations in relation to acute respiratory infections in elderly people. *The British journal of nutrition* **92**, 113-118 (2004).
- 12 L, Dudley, G, Hussey, J, Huskissen & G, Kessow. Vitamin A status, other risk factors and acute respiratory infection morbidity in children. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* **87**, 65-70 (1997).
- 13 S, Sasazuki *et al.* Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition* **60**, 9-17 (2006).
- 14 M, Baird I, E, Hughes R, K, Wilson H, E, Davies J & N, Howard A. The effects of ascorbic acid and flavonoids on the occurrence of symptoms normally associated with the common cold. *The American journal of clinical nutrition* **32**, 1686-1690 (1979).
- 15 Michael, Van Straten & Peter, Josling. Preventing

- the common cold with a vitamin C supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Advances in therapy* **19**, 151-159 (2002).
- 16 Kyung, Kim Tae, Kyung, Kim Tae, R, Lim H & S, Byun J. Vitamin C supplementation reduces the odds of developing a common cold in Republic of Korea Army recruits: randomised controlled trial. *BMJ military health* (2020).
  - 17 S, Johnston Carol, M, Barkyoub Gillean & S, Schumacher Sara. Vitamin C supplementation slightly improves physical activity levels and reduces cold incidence in men with marginal vitamin C status: a randomized controlled trial. *Nutrients* **6**, 2572-2583 (2014).
  - 18 W, Anderson T, H, Beaton G, P, Corey & L, Spero. Winter illness and vitamin C: the effect of relatively low doses. *Canadian Medical Association journal* **112**, 823-826 (1975).
  - 19 Coulehan, J. L., Reisinger, K. S., Rogers, K. D. & Bradley, D. W. Vitamin C prophylaxis in a boarding school. *N Engl J Med* **290**, 6-10, doi:10.1056/nejm197401032900102 (1974).
  - 20 Carr, A. B., Einstein, R., Lai, L. Y., Martin, N. G. & Starmer, G. A. Vitamin C and the common cold: using identical twins as controls. *Med J Aust* **2**, 411-412 (1981).
  - 21 W, Constantini Naama *et al.* The effect of vitamin C on upper respiratory infections in adolescent swimmers: a randomized trial. *European journal of pediatrics* **170**, 59-63 (2011).
  - 22 W, Anderson T, G, Suranyi & H, Beaton G. The effect on winter illness of large doses of vitamin C. *Canadian Medical Association journal* **111**, 31-36 (1974).
  - 23 L, Coulehan J *et al.* Vitamin C and acute illness in Navajo school children. *The New England journal of medicine* **295**, 973-977 (1976).
  - 24 Miller, J. Z. *et al.* Therapeutic effect of vitamin C. A co-twin control study. *Jama* **237**, 248-251 (1977).
  - 25 Elinor, Fondell, Olle, Balter, J, Rothman Kenneth & Katarina, Balter. Dietary intake and supplement use of vitamins C and E and upper respiratory tract infection. *Journal of the American College of Nutrition* **30**, 248-258 (2011).
  - 26 Takkouche, Bahi *et al.* Intake of vitamin C and zinc and risk of common cold: A cohort study. *Epidemiology* **13**, 38-44 (2002).
  - 27 Jung, Hyun Chul, Seo, Myong-Won, Kim, Sung Woo, Song, Jong Kook & Lee, Sukho. Vitamin D3 supplementation reduces the symptoms of upper respiratory tract infection during winter training in vitamin D-insufficient taekwondo athletes: A randomized controlled trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **15**, 2003 (2018).
  - 28 Inbal, Mayan *et al.* Thymus Activity, Vitamin D, and Respiratory Infections in Adolescent Swimmers. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* **17**, 571-575 (2015).
  - 29 Gal, Dubnov-Raz *et al.* Vitamin D supplementation and upper respiratory tract infections in adolescent swimmers: a randomized controlled trial. *Pediatric exercise science* **27**, 113-119 (2015).
  - 30 Ilkka, Laaksi *et al.* Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *The Journal of infectious diseases* **202**, 809-814 (2010).
  - 31 Zhou, Jian *et al.* Preventive effects of Vitamin D on seasonal influenza A in infants: A multicenter, randomized, open, controlled clinical trial. *Pediatric Infectious Disease Journal* **37**, 749-754 (2018).
  - 32 R, Martineau Adrian *et al.* Double-blind randomised controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of acute respiratory infection in older adults and their carers (ViDiFlu). *Thorax* **70**, 953-960 (2015).
  - 33 Mark, Loeb *et al.* Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. *Influenza and other respiratory viruses* **13**, 176-183 (2019).
  - 34 A, Ginde Adit *et al.* High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Geriatrics Society* **65**, 496-503 (2017).
  - 35 Jr, Camargo Carlos A *et al.* Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* **130**, e561-e567 (2012).
  - 36 Mitsuyoshi, Urashima *et al.* Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *The American journal of clinical nutrition* **91**, 1255-1260 (2010).
  - 37 C, Goodall Emma *et al.* Vitamin D3 and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *BMC infectious diseases* **14**, 273 (2014).
  - 38 Bergman, P. *et al.* Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open* **2**, doi:10.1136/bmjopen-2012-001663 (2012).
  - 39 Mary, Aglipay *et al.* Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. *JAMA* **318**, 245-254 (2017).
  - 40 R, Murdoch David *et al.* Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: the VIDARIS

- randomized controlled trial. *JAMA* **308**, 1333-1339 (2012).
- 41 Mitsuyoshi, Urashima, Hidetoshi, Mezawa, Miki, Noya & Jr, Camargo Carlos A. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial. *Food & function* **5**, 2365-2370 (2014).
  - 42 Y, Shimizu, Y, Ito, K, Yui, K, Egawa & H, Orimo. Intake of 25-Hydroxyvitamin D3 Reduces Duration and Severity of Upper Respiratory Tract Infection: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Comparison Study. *The journal of nutrition, health & aging* **22**, 491-500 (2018).
  - 43 M, Li-Ng *et al.* A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiology and infection* **137**, 1396-1404 (2009).
  - 44 R, Rees Judy *et al.* Vitamin D3 supplementation and upper respiratory tract infections in a randomized, controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **57**, 1384-1392 (2013).
  - 45 Robert, Scragg. The Vitamin D Assessment (ViDA) study - Design and main findings. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* **198**, 105562 (2020).
  - 46 Rolf, Jorde *et al.* Vitamin D supplementation did not prevent influenza-like illness as diagnosed retrospectively by questionnaires in subjects participating in randomized clinical trials. *Scandinavian journal of infectious diseases* **44**, 126-132 (2012).
  - 47 Simpson, Steve *et al.* Weekly cholecalciferol supplementation results in significant reductions in infection risk among the vitamin D deficient: results from the CIPRIS pilot RCT. *BMC Nutrition* **1**, 7, doi:10.1186/2055-0928-1-7 (2015).
  - 48 A, Ginde Adit, M, Mansbach Jonathan & Jr, Camargo Carlos A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine* **169**, 384-390 (2009).
  - 49 Ilkka, Laaksi *et al.* An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *The American journal of clinical nutrition* **86**, 714-717 (2007).
  - 50 Miao, Hong *et al.* Association of vitamin D supplementation with respiratory tract infection in infants. *Maternal & child nutrition* **16**, e12987 (2020).
  - 51 Michelle, Science *et al.* Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **57**, 392-397 (2013).
  - 52 R, Sabetta James *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PloS one* **5**, e11088 (2010).
  - 53 Akiko, Kuwabara, Naoko, Tsugawa, Misora, Ao, Junko, Ohta & Kiyoshi, Tanaka. Vitamin D deficiency as the risk of respiratory tract infections in the institutionalized elderly: A prospective 1-year cohort study. *Clinical nutrition ESPEN* **40**, 309-313 (2020).
  - 54 J, Berry Diane, Kathryn, Hesketh, Chris, Power & Elina, Hypponen. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *The British journal of nutrition* **106**, 1433-1440 (2011).
  - 55 Scullion, Luke *et al.* No association between vitamin D and acute respiratory tract infections amongst elite New Zealand rugby players and rowers. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* **88**, 8-15 (2018).
  - 56 A, Om *et al.* 25-Hydroxyvitamin D supplementation and health-service utilization for upper respiratory tract infection in young children. *Public health nutrition* **20**, 1816-1824 (2017).
  - 57 Steinar, Robertsen, Hasse, Melbye & Guri, Grimnes. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and symptoms of respiratory tract infection in a Norwegian population: the Tromso Study. *Public health nutrition* **17**, 780-786 (2014).
  - 58 Nanri, Akiko *et al.* Association of serum 25-hydroxyvitamin D with influenza in case-control study nested in a cohort of Japanese employees. *Clinical Nutrition* **36**, 1288-1293 (2017).
  - 59 SN, Meydani *et al.* Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA* **292**, 828-836 (2004).
  - 60 M, Graat Judith, G, Schouten Evert & J, Kok Frans. Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: a randomized controlled trial. *JAMA* **288**, 715-721 (2002).
  - 61 V, Veverka Donald *et al.* Use of zinc supplements to reduce upper respiratory infections in United States Air Force Academy cadets. *Complementary therapies in clinical practice* **15**, 91-95 (2009).
  - 62 Vakili, Rahim, Vahedian, Mohammad, Khodaei, Gholam-Hossian & Mahmoudi, Mahmoud. Effects of zinc supplementation in occurrence and duration of common cold in school aged children during cold season: A double-blind placebo-controlled Trial. *Iranian Journal of*

- Pediatrics* **19**, 376-380 (2009).
- 63 M, McDonald Christine *et al.* Daily Zinc but Not Multivitamin Supplementation Reduces Diarrhea and Upper Respiratory Infections in Tanzanian Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Journal of nutrition* **145**, 2153-2160 (2015).
  - 64 F, Sempertegui *et al.* Effects of short-term zinc supplementation on cellular immunity, respiratory symptoms, and growth of malnourished Equadorian children. *European journal of clinical nutrition* **50**, 42-46 (1996).
  - 65 S, Martinez-Estevéz N, N, Alvarez-Guevara A & E, Rodriguez-Martinez C. Effects of zinc supplementation in the prevention of respiratory tract infections and diarrheal disease in Colombian children: A 12-month randomised controlled trial. *Allergologia et immunopathologia* **44**, 368-375 (2016).
  - 66 Kurugöl, Z., Akilli, M., Bayram, N. & Koturoglu, G. The prophylactic and therapeutic effectiveness of zinc sulphate on common cold in children. *Acta Paediatr* **95**, 1175-1181, doi:10.1080/08035250600603024 (2006).
  - 67 W, Some Jerome *et al.* Effect of zinc added to a daily small-quantity lipid-based nutrient supplement on diarrhoea, malaria, fever and respiratory infections in young children in rural Burkina Faso: a cluster-randomised trial. *BMJ open* **5**, e007828 (2015).
  - 68 A, Barffour Maxwell *et al.* Effects of therapeutic zinc supplementation for diarrhea and two preventive zinc supplementation regimens on the incidence and duration of diarrhea and acute respiratory tract infections in rural Laotian children: A randomized controlled trial. *Journal of global health* **10**, 010424 (2020).
  - 69 T, Ruel M, A, Rivera J, C, Santizo M, B, Lonnerdal & H, Brown K. Impact of zinc supplementation on morbidity from diarrhea and respiratory infections among rural Guatemalan children. *Pediatrics* **99**, 808-813 (1997).
  - 70 B, Sampaio Danile L *et al.* Zinc and other micronutrients supplementation through the use of sprinkles: impact on the occurrence of diarrhea and respiratory infections in institutionalized children. *Jornal de pediatria* **89**, 286-293 (2013).
  - 71 Moghaddam, Arash *et al.* Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients* **12**, 1-13 (2020).
  - 72 G, Heresi *et al.* Effect of supplementation with an iron-fortified milk on incidence of diarrhea and respiratory infection in urban-resident infants. *Scandinavian journal of infectious diseases* **27**, 385-389 (1995).
  - 73 Ke, Chen *et al.* Effect of vitamin A, vitamin A plus iron and multiple micronutrient-fortified seasoning powder on infectious morbidity of preschool children. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* **27**, 428-434 (2011).
  - 74 Linda, Malan, Jeannine, Baumgartner, C, Calder Philip, B, Zimmermann Michael & M, Smuts Cornelius. n-3 Long-chain PUFAs reduce respiratory morbidity caused by iron supplementation in iron-deficient South African schoolchildren: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention. *The American journal of clinical nutrition* **101**, 668-679 (2015).
  - 75 Kun, Ye *et al.* Does Serum Vitamin D Level Affect COVID-19 Infection and Its Severity?-A Case-Control Study. *Journal of the American College of Nutrition*, 1-8 (2020).
  - 76 W, Kaufman Harvey, K, Niles Justin, H, Kroll Martin, Caixia, Bi & F, Holick Michael. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PloS one* **15**, e0239252 (2020).
  - 77 Ferrari, Davide & Locatelli, Massimo. No significant association between vitamin D and COVID-19. A retrospective study from a northern Italian hospital. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* (2020).
  - 78 Lansiaux, É, Pébaÿ, P. P., Picard, J. L. & Forget, J. Covid-19 and vit-d: Disease mortality negatively correlates with sunlight exposure. *Spat Spatiotemporal Epidemiol* **35**, 100362, doi:10.1016/j.sste.2020.100362 (2020).
  - 79 Moozhipurath, R. K., Kraft, L. & Skiera, B. Evidence of protective role of Ultraviolet-B (UVB) radiation in reducing COVID-19 deaths. *Sci Rep* **10**, 17705, doi:10.1038/s41598-020-74825-z (2020).
  - 80 Pizzini, A. *et al.* Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19-A Prospective Analysis from the CovILD Registry. *Nutrients* **12**, doi:10.3390/nu12092775 (2020).
  - 81 Padhi, S., Suvankar, S., Panda, V. K., Pati, A. & Panda, A. K. Lower levels of vitamin D are associated with SARS-CoV-2 infection and mortality in the Indian population: An observational study. *Int Immunopharmacol* **88**, 107001, doi:10.1016/j.intimp.2020.107001 (2020).
  - 82 Entrenas Castillo, M. *et al.* "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol* **203**, 105751, doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105751 (2020).
  - 83 Carlucci, P. M. *et al.* Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol* **69**, 1228-1234, doi:10.1099/jmm.0.001250 (2020).
  - 84 Sonnweber, T. *et al.* Persisting alterations of iron

homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res* **21**, 276, doi:10.1186/s12931-020-01546-2 (2020).

- 85 Bolondi, G. *et al.* Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: an observational cohort study. *World J Emerg Surg* **15**, 41, doi:10.1186/s13017-020-00323-2 (2020).
- 86 Martineau, A. R. *et al.* Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Bmj* **356**, i6583, doi:10.1136/bmj.i6583 (2017).

## G. 研究発表

なし

## H. 知的所有権の取得状況

なし

## I. 健康危機情報

なし

表1 本研究における PICO/PECO および文献検索範囲、除外基準

| PICO/PECO | 検索範囲                                                                                                                                                                                                        | 除外基準                                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 対象集団      | 健康な人集団（年齢、人種、社会的地位、地域の制限なし）<br>症例対照研究では上気道感染症の感染者                                                                                                                                                           | 病者、妊婦の摂取による新生児への影響を検討したもの             |
| 介入/暴露     | 介入：ビタミン A、D、E、K、B <sub>1</sub> 、B <sub>2</sub> 、B <sub>6</sub> 、ナイアシン、パントテン酸、葉酸、B <sub>12</sub> 、ビオチン、C、カルシウム、リン、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、鉄、亜鉛、銅、セレン、マンガン、ヨウ素、クロム、モリブデン（医薬品、サプリメント、強化食品）<br>暴露：日常の食品摂取による上記栄養成分の摂取 | 経口以外の投与経路、うがい、複合栄養剤など単一の栄養成分を評価できないもの |
| 比較対象      | 非摂取または低用量摂取群                                                                                                                                                                                                |                                       |
| 評価項目      | 上気道感染症の罹患率、曝露率、症状持続期間、隔離期間、重症度                                                                                                                                                                              | ワクチン接種時の免疫反応への影響、                     |
| 研究デザイン    | 無作為化比較試験、準無作為化比較試験、比較試験、症例対照研究、コホート研究、横断研究                                                                                                                                                                  | 症例報告、動物試験                             |
| 報告の種類     | 原著論文                                                                                                                                                                                                        | 総説、レター、会議報告                           |

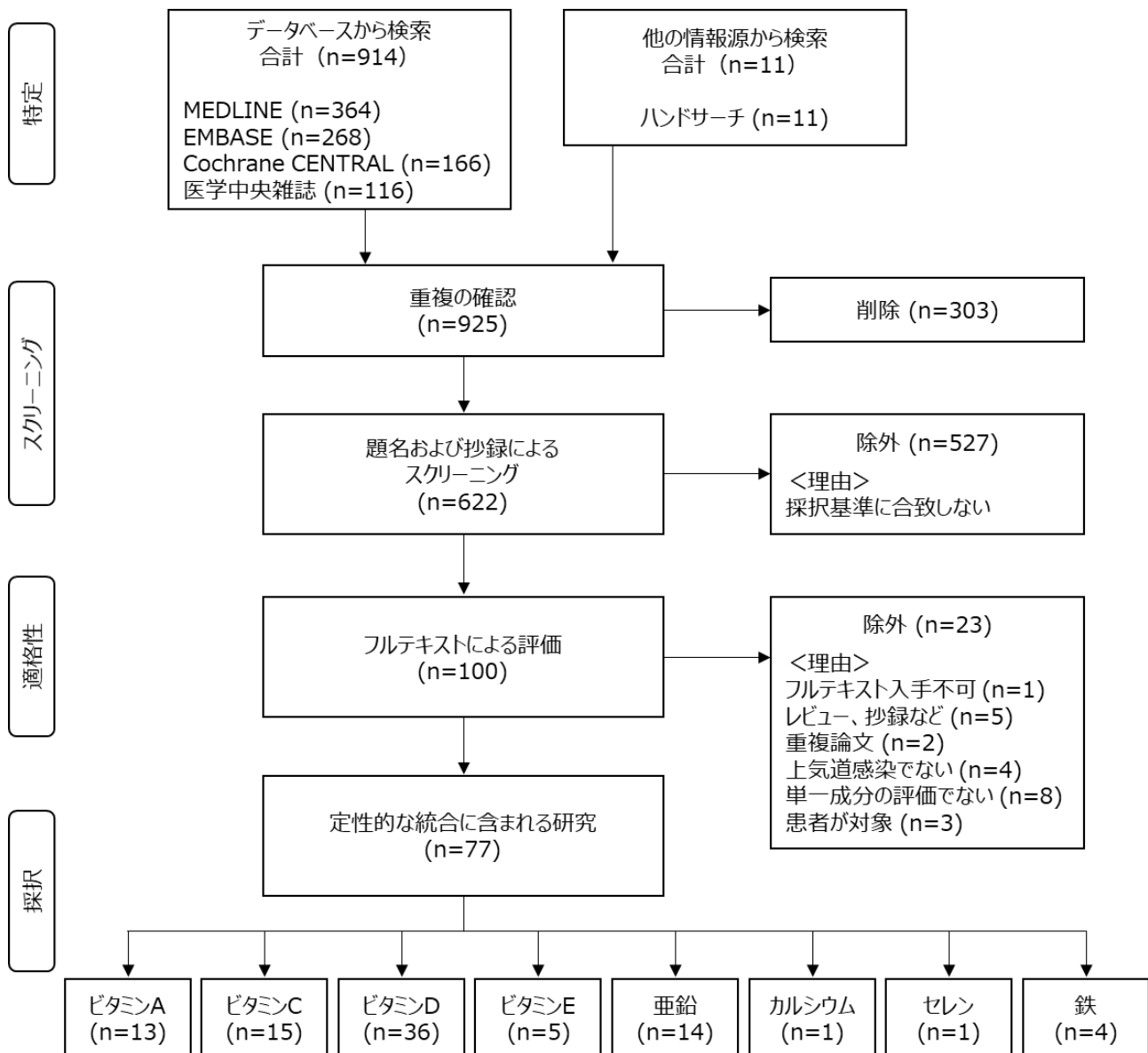


図1 論文採択までの PRISMA フローチャート

表2 免疫に関連した機能を表示している機能性表示食品一覧（2020年12月末まで）

| 機能性関与成分                                  | 届出番号 | 製品名                 | 機能性表示                                                                                                                         | 根拠デザイン | 根拠論文                                                                                                                              |
|------------------------------------------|------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| メチル化カテキン<br>(エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート) | A69  | アサヒ めめはな茶           | 本品には、メチル化カテキンが含まれるので、ほこりやハウスダストによる目や鼻の不快感を緩和します。                                                                              | RCT    | ・日本食品新素材研究会誌 2005 8(2) 65-80                                                                                                      |
|                                          | A67  | べにふうき緑茶ティーバッグ       | 本品にはメチル化カテキン（エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート）が含まれます。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。                              | SR     | ・日本食品新素材研究会誌 2005 8(2) 65-80<br>・健康・栄養食品研究 2004 7(2) 15-30<br>・日本臨床栄養学会雑誌 2005 27(1) 33-51<br>・Cytotechnology 2007 55(2-3) 135-42 |
|                                          | B45  | べにふうきスティックタイプ       | 本品には、メチル化カテキン（エピガロカテキン-3-o-(3-o-メチル)ガレート）が含まれます。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。                             |        |                                                                                                                                   |
|                                          | B46  | べにふうき粉末茶            | 本品にはメチル化カテキン（エピガロカテキン-3-o-(3-o-メチル)ガレート）が含まれます。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。                              |        |                                                                                                                                   |
|                                          | B47  | べにふうきティーパック         | 本品にはメチル化カテキン（エピガロカテキン-3-o-(3-o-メチル)ガレート）が含まれます。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。                              |        |                                                                                                                                   |
|                                          | B121 | まるごと健康粉末茶 べにふうき     | 本品にはメチル化カテキン(エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート)が含まれます。メチル化カテキンは、ほこりやハウスダストなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。                              |        |                                                                                                                                   |
|                                          | B145 | 天使の健康 べにふうき緑茶ティーバッグ | 本品には、メチル化カテキン(エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート)が含まれます。メチル化カテキン(エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート)は、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。 |        |                                                                                                                                   |
|                                          | C242 | 健康べにふうき茶            | 本品にはメチル化カテキン（エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート）が含まれます。メチル化カテキンには、ハウスダストやほこりなどによる鼻や目の不快感を軽減することが報告されています。                             |        |                                                                                                                                   |
|                                          | C370 | べにふうき緑茶             | 本品にはメチル化カテキン（エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート）が含まれます。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。                              |        |                                                                                                                                   |
|                                          | C371 | べにふうき緑茶（国産）         | 本品にはメチル化カテキン（エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート）が含まれます。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。                              |        |                                                                                                                                   |
|                                          | C372 | お茶の力 べにふうき ティーバッグ   | 本品には、メチル化カテキン（エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート）が含まれます。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。                             |        |                                                                                                                                   |
|                                          | C380 | べにふうき釜炒り茶ティーバッグ     | 本品にはメチル化カテキン（エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート）が含まれます。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。                              |        |                                                                                                                                   |
|                                          | D396 | お抹茶ラテ               | 本品にはメチル化カテキン（エピガロカテキン-3-O(3-O-メチル)ガレート）が含まれています。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。                             |        |                                                                                                                                   |

|                                     |      |                         |                                                                                                     |     |                                            |
|-------------------------------------|------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------|
|                                     | D550 | 鹿児島産べにふうき緑茶             | 本品には、メチル化カテキン（エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート）が含まれています。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。 |     |                                            |
|                                     | D593 | 静岡県産べにふうき釜炒り茶ティーバッグ     | 本品にはメチル化カテキン（エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート）が含まれます。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。    |     |                                            |
|                                     | D615 | 静岡県産べにふうき釜炒り茶粉末スティック    | 本品にはメチル化カテキン（エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート）が含まれます。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。    |     |                                            |
|                                     | E361 | お茶の力 べにふうき 粉末茶          | 本品には、メチル化カテキン（エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート）が含まれます。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。   |     |                                            |
|                                     | F364 | べにふうき粉末緑茶               | 本品にはメチル化カテキン（エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート）が含まれます。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。    |     |                                            |
|                                     | F365 | べにふうき粉末緑茶 個分包           | 本品にはメチル化カテキン（エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート）が含まれます。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。    |     |                                            |
|                                     | F366 | べにふうき緑茶 ティーバッグ          | 本品にはメチル化カテキン（エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート）が含まれます。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。    |     |                                            |
| 宮古ビデンス・ピロ<br>ーサ由来カフェー酸              | B37  | 宮古B P（ビーピー）             | 本品には宮古ビデンス・ピローサ由来カフェー酸が含まれます。宮古ビデンス・ピローサ由来カフェー酸には目や鼻の不快感を軽減する機能があることが報告されています。                      | SR  | ・応用薬理 2014 86(5-6) 73-7                    |
|                                     | B234 | ビデンスタブレットEX（イー<br>エックス） | 本品には宮古ビデンス・ピローサ由来カフェー酸が含まれます。宮古ビデンス・ピローサ由来カフェー酸には目や鼻の不快感を軽減する機能があることが報告されています。                      |     |                                            |
|                                     | B263 | 宮古B P（ビーピー）ドリンク         | 本品には宮古ビデンス・ピローサ由来カフェー酸が含まれます。宮古ビデンス・ピローサ由来カフェー酸には目や鼻の不快感を軽減する機能があることが報告されています。                      |     |                                            |
| 大豆発酵多糖類（大<br>豆水溶性食物繊維と<br>して）       | D349 | 四季爽快                    | 本品には、大豆発酵多糖類（大豆水溶性食物繊維として）が含まれるので、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を緩和します。                                     | RCT | ・応用薬理 2018 94(3-4) 43-51                   |
| ローズマリン酸                             | F109 | エゴマの葉                   | 本品にはローズマリン酸が含まれます。ローズマリン酸には、花粉やハウスダスト、ホコリなどによる目の不快感を軽減することが報告されています。目の不快感が気になる健常な方に適しています。          | SR  | ・Exp Biol Med (Maywood) 2004 229(3) 247-54 |
| 赤シソ由来ロスマリ<br>ン酸                     | D513 | ピュアペリラ                  | 本品には赤シソ由来ロスマリン酸が含まれます。赤シソ由来ロスマリン酸には目の不快感を軽減することが報告されています。                                           | SR  | ・Exp Biol Med (Maywood) 2004 229(3) 247-54 |
| 「L-92 乳酸菌」 (L.<br>acidophilus L-92) | D176 | ハナエール乳酸菌                | 本品には「L-92 乳酸菌」 (L. acidophilus L-92) が含まれます。「L-92 乳酸菌」は、ホコリやハウスダストなどによる鼻の不快感を軽減することが報告されています。       | SR  | ・薬理と治療 2018 46(3) 355-62                   |
|                                     | F343 | ハナエール乳酸菌                | 本品には「L-92 乳酸菌」 (L. acidophilus L-92) が含まれます。「L-92 乳酸菌」は、ホコリやハウスダストなどによる鼻の不快感を軽減することが報告されています。       |     |                                            |

|                                   |      |                                                        |                                                                                                                                                                                                           |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L. helveticus SBT2171<br>(乳酸菌ヘルベ) | E9   | 乳酸菌ヘルベヨーグルト ドリンクタイプ 100g                               | 本品には L. helveticus SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) が含まれるので、目や鼻の不快感を緩和します。                                                                                                                                                | RCT | ・ Functional Foods in Health and Disease 2019 9(1) 52-77                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 酢酸菌 GK-1(G. hansenii GK-1)、GABA   | E407 | ディアレ                                                   | 本品には酢酸菌 GK-1(G. hansenii GK-1)と GABA が含まれます。酢酸菌 GK-1 は、花粉、ホコリ、ハウスダストなどによる鼻の不快感を軽減することが報告されています。 GABA は、仕事や勉強による一時的な精神的ストレスや疲労感を軽減する機能があることが報告されています。                                                      | SR  | ・ 薬理と治療 2019 47(3) 461-7                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| ビフィズス菌 BB536                      | F513 | 森永ビヒダスヨーグルト KF (ケーエフ)                                  | 本品にはビフィズス菌 BB536 が含まれます。ビフィズス菌 BB536 には、花粉、ホコリ、ハウスダストなどによる鼻の不快感を軽減する機能や、大腸の腸内環境を改善し、腸の調子を整える機能が報告されています。                                                                                                  | SR  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ J Investig Allergol Clin Immunol 2006 16(2) 86-93</li> <li>・ Clin Exp Allergy. 2006; 36(11): 1425-1435</li> <li>・ Allergol Int 2007 56(1) 67-75</li> <li>・ 薬理と治療 2020 48(6) 1049-55</li> </ul>                                                                                              |
|                                   | F514 | 森永ビヒダスヨーグルト KF (ケーエフ) ドリンクタイプ                          | 本品にはビフィズス菌 BB536 が含まれます。ビフィズス菌 BB536 には、花粉、ホコリ、ハウスダストなどによる鼻の不快感を軽減する機能や、大腸の腸内環境を改善し、腸の調子を整える機能が報告されています。                                                                                                  |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| アカシア樹皮由来プロアントシアニジン                | E5   | アカポリ肌ケア                                                | 本品にはアカシア樹皮由来プロアントシアニジンが含まれるので、肌 (顔) の乾燥による不快感 (ムズムズ感) がある成人において、肌 (顔) の乾燥を緩和して肌 (顔) の潤いを守るのを助け、肌 (顔) の保湿力 (バリア機能) を守る機能があり、不快感を改善する機能があります。肌 (顔) の乾燥が気になる方、肌 (顔) の乾燥による不快感 (ムズムズ感) がある方に適した食品です。          | RCT | ・ Biosci Biotechnol Biochem 2019 83(3) 538-50                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                   | E506 | アカポリ肌ムズケア                                              | 本品にはアカシア樹皮由来プロアントシアニジンが含まれるので、肌 (顔) の乾燥による不快感 (ムズムズ感) がある成人において、肌 (顔) の乾燥を緩和して肌 (顔) の潤いを守るのを助け、肌 (顔) の保湿力 (バリア機能) を守る機能があり、不快感 (ムズムズ感) を改善する機能があります。肌 (顔) の乾燥が気になる方、肌 (顔) の乾燥による不快感 (ムズムズ感) がある方に適した食品です。 |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ブラズマ乳酸菌 (L. lactis strain Plasma) | F181 | キリン i MUSE (イミューズ) 水                                   | 本品には、ブラズマ乳酸菌 (L. lactis strain Plasma) が含まれます。ブラズマ乳酸菌は pDC (ブラズマサイトイド樹状細胞) に働きかけ、健康な人の免疫機能の維持に役立つことが報告されています。                                                                                             | SR  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 薬理と治療 2015 年 43; 10:1465-72</li> <li>・ Br J Nutr. 2015 114(5):727-33</li> <li>・ Journal of Functional Foods. 2016 24:492-500</li> <li>・ Clin Immunol. 2013 149(3):509-18</li> <li>・ Journal of Functional Foods. 2017 35:513-521</li> <li>・ J Int Soc Sports Nutr. 2018 15(1):39</li> </ul> |
|                                   | F182 | キリン i MUSE (イミューズ) レモン                                 | 本品には、ブラズマ乳酸菌 (L. lactis strain Plasma) が含まれます。ブラズマ乳酸菌は pDC (ブラズマサイトイド樹状細胞) に働きかけ、健康な人の免疫機能の維持に役立つことが報告されています。                                                                                             |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                   | F183 | キリン i MUSE (イミューズ) ヨーグルトテイスト                           | 本品には、ブラズマ乳酸菌 (L. lactis strain Plasma) が含まれます。ブラズマ乳酸菌は pDC (ブラズマサイトイド樹状細胞) に働きかけ、健康な人の免疫機能の維持に役立つことが報告されています。                                                                                             |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                   | F184 | キリン i MUSE professional (イミューズプロフェッショナル) ブラズマ乳酸菌サプリメント | 本品には、ブラズマ乳酸菌 (L. lactis strain Plasma) が含まれます。ブラズマ乳酸菌は pDC (ブラズマサイトイド樹状細胞) に働きかけ、健康な人の免疫機能の維持に役立つことが報告されています。                                                                                             |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                   | F186 | キリン i MUSE (イミューズ) ブラズマ乳酸菌サプリメント                       | 本品には、ブラズマ乳酸菌 (L. lactis strain Plasma) が含まれます。ブラズマ乳酸菌は pDC (ブラズマサイトイド樹状細胞) に働きかけ、健康な人の免疫機能の維持に役立つことが報告されています。                                                                                             |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                   | F383 | 免疫サポート チュアブルタイプ                                        | 本品には、ブラズマ乳酸菌 (L. lactis strain Plasma) が含まれます。ブラズマ乳酸菌は pDC (ブラズマサイトイド樹状細胞) に働きかけ、健康な人の免疫機能の維持に役立つことが報告されています。                                                                                             |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|      |                                  |                                                                                                           |
|------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| F385 | 免疫サポート 粉末タイプ                     | 本品には、プラズマ乳酸菌（L. lactis strain Plasma）が含まれます。プラズマ乳酸菌は pDC（プラズマサイトイド樹状細胞）に働きかけ、健康な人の免疫機能の維持に役立つことが報告されています。 |
| F392 | 小岩井 i MUSE（イミューズ）生乳（なまにゅう）ヨーグルト  | 本品には、プラズマ乳酸菌（L. lactis strain Plasma）が含まれます。プラズマ乳酸菌は pDC（プラズマサイトイド樹状細胞）に働きかけ、健康な人の免疫機能の維持に役立つことが報告されています。 |
| F393 | 小岩井 i MUSE（イミューズ）ドリンクヨーグルト       | 本品には、プラズマ乳酸菌（L. lactis strain Plasma）が含まれます。プラズマ乳酸菌は pDC（プラズマサイトイド樹状細胞）に働きかけ、健康な人の免疫機能の維持に役立つことが報告されています。 |
| F432 | 小岩井 ヨーグルト i MUSE（イミューズ）プラズマ乳酸菌   | 本品には、プラズマ乳酸菌（L. lactis strain Plasma）が含まれます。プラズマ乳酸菌は pDC（プラズマサイトイド樹状細胞）に働きかけ、健康な人の免疫機能の維持に役立つことが報告されています。 |
| F433 | 小岩井 のむヨーグルト i MUSE（イミューズ）プラズマ乳酸菌 | 本品には、プラズマ乳酸菌（L. lactis strain Plasma）が含まれます。プラズマ乳酸菌は pDC（プラズマサイトイド樹状細胞）に働きかけ、健康な人の免疫機能の維持に役立つことが報告されています。 |
| F607 | 小岩井 Ca（シーエー）家族プラズマ乳酸菌プラス         | 本品には、プラズマ乳酸菌（L. lactis strain Plasma）が含まれます。プラズマ乳酸菌は pDC（プラズマサイトイド樹状細胞）に働きかけ、健康な人の免疫機能の維持に役立つことが報告されています。 |

RCT: Randomized-Controlled Trial, SR: Systematic Review

表 3-1 各根拠論文における免疫機能マーカーへの影響

| 機能性関与成分                                    | 根拠論文                                                   | IgG | IgM | IgA | IgE | ヒスタミン | 炎症性サイトカイン | NK 細胞 | 好中球 | 好酸球 | Th1/Th2 | 症状 |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-------|-----------|-------|-----|-----|---------|----|
| メチル化カテキン<br>(エピガロカテキン-3-O- (3-O-メチル) ガレート) | 健康・栄養食品研究 2004 7(2) 15-30                              |     |     |     | ×   | ×     |           | ×     | ×   |     |         | ○  |
|                                            | 日本臨床栄養学会雑誌 2005 27(1) 33-51                            |     |     |     | ×   |       |           | ×     | ×   |     | △       | △  |
|                                            | Cytotechnology 2007 55(2-3) 135-42                     | ×   |     |     |     |       |           |       |     |     |         | ○  |
|                                            | 日本食品新素材研究会誌 2005 8(2) 65-80                            | ×   | ×   | ×   | ×   | ×     |           | △     | △   |     |         | ○  |
| 宮古ビデンス・ピローサ由来カフェー酸                         | 応用薬理 2014 86(5-6) 73-7                                 |     |     |     |     |       |           |       |     |     |         | ○  |
| 大豆発酵多糖類<br>(大豆水溶性食物繊維)                     | 応用薬理 2018 94(3-4) 43-51                                |     |     |     | ×   |       |           |       |     | ×   |         | ○  |
| ロズマリン酸／<br>赤シソ由来ロズマリン酸                     | Exp Biol Med (Maywood) 2004 229(3) 247-54              |     |     |     | ×   | ×     | ×         |       | ○   |     |         | △  |
| L-92 乳酸菌                                   | 薬理と治療 2018 46(3) 355-62                                |     |     |     |     |       |           |       |     |     |         | ○  |
| L. helveticus SBT2171<br>(乳酸菌ヘルベ)          | Functional Foods in Health and Disease 2019 9(1) 52-77 |     |     |     | ×   |       |           |       |     |     |         | ○  |
| 酢酸菌 GK-1<br>(G. hansenii GK-1)             | 薬理と治療 2019 47(3) 461-7                                 |     |     |     |     |       |           |       |     |     |         | ○  |
| ビフィズス菌 BB536                               | J Invest Allergol Clin Immunol 2006 16(2) 86-93        |     |     |     | ×   |       | △         |       |     | ○   |         | ○  |
|                                            | Clin Exp Allergy. 2006; 36(11): 1425-1435.             |     |     |     | △   |       | △         |       |     | ×   |         | ○  |
|                                            | Allergol Int 2007 56(1) 67-75                          |     |     |     |     |       |           |       |     |     |         | ○  |
|                                            | 薬理と治療 2020 48(6) 1049-55                               |     |     |     | ×   |       |           |       |     | △   |         | △  |
| アカシア樹皮由来プロアントシアニジン                         | Biosci Biotechnol Biochem 2019 83(3) 538-50            |     |     |     |     |       |           |       |     |     |         | ○  |

○：プラセボ比較、△：前後比較、×：影響なし、空欄：測定値なし

表 3-2 各根拠論文における免疫機能マーカーへの影響

| 機能性関与成分                              | 根拠論文                                                                    | IgA | 炎症性サイトカイン | NK 細胞 | 好中球 | 単核球 | pDC | 症状 |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-------|-----|-----|-----|----|
| プラズマ乳酸菌<br>(L. lactis strain Plasma) | 薬理と治療 2015 年 43; 10:1465-72                                             |     |           |       |     | ○   | ○   | ○  |
|                                      | British Journal of Nutrition. 2015 114(5):727-33.                       |     | ×         |       |     | ○   | ×   | ○  |
|                                      | Journal of Functional Foods. 2016 24:492-500.                           |     | ○         | ×     | ×   |     |     | ○  |
|                                      | Clinical Immunology. 2013 149(3):509-18.                                |     | △         |       |     |     | ○   | ○  |
|                                      | Journal of Functional Foods. 2017 35:513-521.                           | ○   |           |       |     |     | △   | ○  |
|                                      | Journal of the International Society of Sports Nutrition. 2018 15(1):39 |     |           |       |     |     | ○   | ○  |

○：プラセボ比較、△：前後比較、×：影響なし、空欄：測定値なし

表4 HFNetに掲載されている食品・素材における COVID-19 に関連する論文 (2020 年 12 月時点)

| 素材名            | 一次  | 二次 | 三次 | 論文                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------|-----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ビタミン・ミネラル      |     |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ビタミン A         | 15  | 1  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ビタミン C         | 52  | 4  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ビタミン D         | 162 | 7  | 5  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• J Steroid Biochem Mol Biol 2020 Oct; 203: 105751</li> <li>• Nutrients. 2020 Sep 11; 12(9): 2775</li> <li>• Spat Spatiotemporal Epidemiol 2020 Nov; 35: 100362</li> <li>• Int Immunopharmacol 2020 Nov; 88: 107001</li> <li>• Sci Rep. 2020 Oct 19; 10(1): 17705</li> </ul> |
| 亜鉛             | 60  | 3  | 1  | • J Med Microbiol 2020 Oct; 69(10): 1228-1234                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 鉄              | 44  | 3  | 2  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• World J Emerg Surg 2020 Jun 30; 15(1): 41</li> <li>• Respir Res 2020 Oct 21; 21(1): 276</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
| セレン            | 21  | 0  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| その他            |     |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| エキナセア          | 2   | 0  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| エルダーベリー        | 4   | 0  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| オリーブ葉エキス       | 12  | 0  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 海藻             | 1   | 0  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| カテキン           | 3   | 0  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| カンナビジオール (CBD) | 3   | 0  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ケイ素 (シリカ)      | 7   | 0  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 重曹             | 1   | 0  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 水素水            | 0   | 0  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| タイム            | 0   | 0  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| タンポポ茶          | 0   | 0  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ティートリー         | 0   | 0  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 納豆             | 0   | 0  | 0  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                  |    |   |   |  |
|----------------------------------|----|---|---|--|
| ニコチアナミン                          | 0  | 0 | 0 |  |
| ニンニク                             | 3  | 0 | 0 |  |
| フコイダン                            | 2  | 0 | 0 |  |
| フランキンセンス（乳香）                     | 1  | 0 | 0 |  |
| プレバイオティクス（ $\beta$ -グルカン、オリゴ糖など） | 4  | 0 | 0 |  |
| プロバイオティクス（乳酸菌・ビフィズス菌など）          | 29 | 0 | 0 |  |
| ペパーミント                           | 1  | 0 | 0 |  |
| マヌカハニー                           | 0  | 0 | 0 |  |
| みそ、大豆                            | 0  | 0 | 0 |  |
| ミドリムシ（ユーグレナ）                     | 0  | 0 | 0 |  |
| ユーカリ                             | 2  | 0 | 0 |  |
| ラクトフェリン                          | 7  | 0 | 0 |  |
| 緑茶                               | 1  | 0 | 0 |  |

一次：フィルター無にて検索

二次：「Clinical Study」「Clinical Trial」「Meta-Analysis」「Observational Study」「Randomized Controlled Trial」フィルターにて検索

三次：論文内容を確認し、判定