

## 口腔カンジダ症に対して改善効果が期待される機能食品

安部 茂、二宮 健太郎、石島 早苗  
高橋 美貴、丸山 奈保、羽山 和美

帝京大学医真菌研究センター

### 要 旨

老人における口腔カンジダ症および呼吸器炎症性疾患患者における吸入ステロイド薬の使用に伴う咽頭・食道カンジダ症は、症例が非常に多い疾患であり、しかも一部の患者では難治性となる。また、シェーグレン症候群に伴う唾液分泌低下などでも深刻な口腔カンジダ症が問題となっている。これら粘膜カンジダ症は、主として常在菌である *Candida albicans* が、宿主の低下した防御能をくぐり抜け、粘膜表面に菌糸状発育することで発症する。*C. albicans* は、消化管常在菌であるため、完全に除菌することは困難であり、抗真菌薬によって一時的に症状が改善した場合であっても、その投与の終了に伴い再発したり、投与が長期にわたると薬剤耐性菌の出現による難治化が問題となる。したがって、食品などによる本症に対する新たな代替治療法の開発が求められている。私達はすでにマウス口腔カンジダ症および咽頭カンジダ症のモデルを作成し、*C. albicans* の過剰増殖による白苔形成などの症状を起こさせ、その数値化を可能とした。この実験系を用いて、食品のなかから、ある種のテルペノイド、芳香族アルコールなどの精油成分、ポリフェノール、乳酸菌などが本症を改善することを明らかにし、それを臨床的に用いるための条件検討をしてきた。その研究状況を紹介した。

Key words: マウス口腔カンジダ症モデル, *Candida albicans*, 食品添加物

### 序 文

*Candida* 属酵母は広くヒトの皮膚・粘膜に生息する常在菌であり、通常は病原性を示さない。しかし、宿主生体防御能の低下などに伴い、深在性及び表在性カンジダ症をひき起こす<sup>1)</sup>。口腔および咽頭、食道カンジダ症は、シェーグレン症候群に伴う唾液分泌の低下、糖尿病、抗生物質や免疫抑制剤の長期投与、口腔衛生管理の低下等にもない好発する疾患である。現在、本疾患に対する療法として抗真菌剤が使用されているが、一時的には治癒するものの、多くの場合、発症させた誘因が持続する限り再発が見られ、時として難治化がみられる。さらに、強く免疫能が低下した患者では、治療薬の口腔粘膜塗布が無効となり、しかも薬剤の長期使用に伴い耐性菌が出現し、薬剤抵抗性の病態を示すようになる。一方、高齢者、とくに義歯装着者に見られる口腔カンジダ症、ステロイド吸入剤使用者に見られる咽頭・食道カンジダ症は、易感染性をひき起こす原因を取り除くことは難しい場合が多い。これらのことから

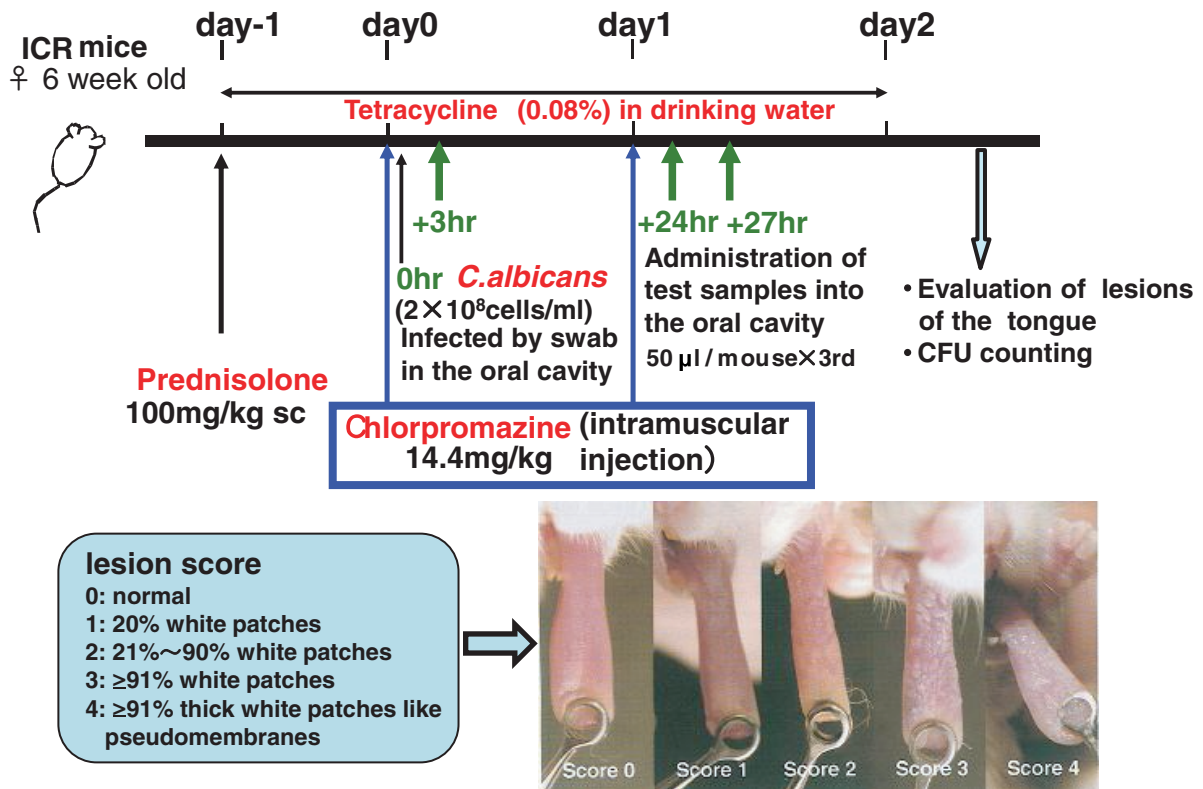
抗真菌薬に代わる機能性食品などで、日常生活で持続的に利用可能な新たな防御法の開発が必要とされている状況である。

これらの問題を解決するために、私たちはすでに、マウス口腔カンジダ症モデルを作成し<sup>2)</sup>、それを用いて食品による予防・治療の可能性を検討してきた。ここでは、その最近の成果を中心に研究の現状を報告したい。なお、本テーマの一部については、すでに著者が2004年に論じているので<sup>1)</sup>、本稿では、おもにそれ以後の知見を記述する。

### 1. 口腔カンジダ症モデル

上述のように、口腔カンジダ症の発症は、口腔内での *Candida* の病原性と広い意味でのヒトの生体防御機能との相互作用でおこり、その病態も決まってくる。従って、予防・治療の研究開発には適切な動物モデル実験系の構築が必要である。そこで我々は、ICRマウスを用いた口腔カンジダ感染モデル実験系を作成した<sup>2)</sup>。その方法をFig.1に示す。

Fig.1 マウス口腔カンジダ症モデル作成と舌症状スコア判定



この感染モデルの特徴は、*Candida albicans* 感染時にクロルプロマジンを投与することによって安静状態にさせ、容易に綿棒で*Candida*をマウス舌に塗布することができるようにしたことである。安静状態は約3時間程度持続し、その間マウスの動作が極端に少なくなり、舌の動きも少なくなる。それとともに、舌の乾燥も認められることから、唾液分泌も抑制されるものと推定されている。したがって、クロルプロマジンによる口腔カンジダ症の発症原因は、免疫機能抑制、機械的定着促進および唾液分泌抑制などが複雑に絡んでいるものと推定される。このモデルでは、菌接種3時間後には*Candida*は菌糸を舌表面上皮に侵入させることを舌表面組織の解析によって明らかにしている<sup>3)</sup>。本実験モデルは、安価に入手できるICRマウスを用いて、一回の感染操作で症状を示す感染動物が比較的容易に作製できる点で、他に類をみない。さらに、あらかじめ、マウスに抗炎症ステロイド剤プレドニゾロンを投与することにより症状を持続させ、飲料水中に抗生物質塩酸テトラサイクリンを含有させ細菌の増殖を抑え、*Candida*菌量を増加させることで、この感染モデルを確実なものにしている。

症状として明確な舌の白苔をスコア化した。白苔は、旺盛な菌糸形発育をしめす*C. albicans*菌体から

なるが、組織解析から、その部分での炎症性細胞の集積<sup>3)</sup>、炎症性サイトカインの産生が示唆されている (Okada M *et al.* 論文投稿中)。本症は、抗真菌薬であるフルコナゾール、イトラコナゾールあるいはアムホテリシンBの口腔内塗布により、口腔内の*Candida*生菌数が減少するだけでなく、白苔もほとんど認められない正常に近い舌の状態になることが確認されている。さらに、口腔カンジダ症に付随して生じる食道カンジダ症も化学療法施行時には、治癒が認められる<sup>4), 5)</sup>。

以下に、口腔カンジダ症に有効性が期待される食品およびヒトが日常生活で利用可能な手段について紹介する。

## 2. 菌糸形発育を抑制する食品成分および植物精油

口腔カンジダ症に対する生体防御で特徴的なことは、正常な状態の口腔では、食物の咀嚼、唾液分泌、飲料などの液体の物理的流れがあり、口腔粘膜などに付着しないものは基本的に流し去られ、食道を通り胃に達し、胃酸で殺菌されることである。従って*Candida albicans*などの起因菌が、組織付着性を有し侵入しうるか否かが、口腔カンジダ症の発症に大

きく影響する。発育形態として二形性をとる *C. albicans* では、酵母形よりも菌糸形発育のほうが組織付着性並びに侵襲性をもつことがよく知られている<sup>1)</sup>。事実、このマウス感染モデルでも、菌糸形発育を誘導するN-acetylglucosamineを口腔内に投与すると、口腔カンジダ症は増悪すること<sup>6)</sup>、菌糸形発育を抑制する種々の化合物を同様に投与すると感染を防御するように働くことが報告されている<sup>7)</sup>。

このタイプの食品ならびに食品添加物として用いられる物質としては、植物より得られる精油や脂肪酸などがある。植物精油をはじめ、多くのテルペノイドを含む低分子揮発成分が、*Candida* の菌糸形発育に対して抑制作用を示すことが明らかにされている<sup>8)</sup>。これら天然物のカンジダ症に対する治療効果の共通点は、症状の改善が顕著に認められることである。しかしながら、菌体を殺菌する活性が弱いために、生菌数をColony Forming Units (CFU) で測定すると、症状の改善と乖離し、菌数減少がみとめにくい場合がある。その効果を微生物学的に明確にするため、CFU測定用の生体試料にトリプシン処理を行い、菌体を組織から分散させた。その結果、菌体を含む生体試料中の生菌量も測定できるようになり、治療効果を菌数減少で評価できるようになった (Hayama K *et al.* 論文投稿中)。また、これら天然物の成分は、高濃度では病原性細菌に対しても抗菌活性を強く示すことから<sup>9)</sup>、<sup>10)</sup>、口腔衛生全般への改善効果が期待される。

植物精油のなかでもっとも刺激性の少ない精油の一つであるティートリー油の効果も、口腔カンジダ症モデルで検討している<sup>11)</sup>。感染後、3回4%のティートリー油を塗布されたマウスでは、顕著な治療効果が見られた。特筆すべきこととして、アゾール耐性でフルコナゾールが効きにくい*C. albicans* に対しても著効をみせた点がある。ティートリー油中の有効成分は、テルピネン4オールであり、このテルペノイドアルコールは組織浸透性が強いことから、今後、免疫抑制の強い患者で見られる侵襲性の高い口腔カンジダ症に効果を発揮することが期待される。これら植物精油は、ティートリー油に限らず、ゼラニウム油などもすみやかに口腔カンジダ症の症状を改善する。その効果の一部には、これらの精油の抗炎症作用が関連すると推定される。実際これらのオイルは、低濃度で炎症性サイトカインTNF $\alpha$ に対する好中球の応答反応を抑制し、好中球の炎症部位への集積を阻止する<sup>12)</sup>、<sup>13)</sup>。

同様な活性を有するテルペノイドは他にもあるが、もっともよく検討されているテルペノイドアルコールはファルネソールの活性である。ファルネソール

は*C. albicans* 自身が産生するクォーラムセンシング物質として知られているが、植物由来物質としてはバラ油などの花精油に含まれている。久島らは、ファルネソールをわずか1.25  $\mu\text{mol}$ 口腔内に複数回投与するだけで、口腔カンジダ症の症状が改善されることを示している<sup>7)</sup>。この改善作用の機序の中心は、菌糸形発育の抑制であるが、ファルネソールには、食細胞の活性酸素産生を介したアポトーシス誘導能があり、それが白血球の機能抑制を介して抗炎症作用を発揮して症状が改善される可能性も残っている<sup>14)</sup>。

さらに、高橋、井上らは、広範な植物の抽出物の*Candida* に対する作用を調べた結果、ドクダミ抽出液が強く*Candida* の菌糸形発育を阻止すること、その有効成分がカプリン酸であることを見いだした<sup>15)</sup>。カプリン酸は10個の炭素原子を持つ直鎖飽和脂肪酸であり、ヤシ油などにも多量に含まれている。口腔カンジダ症モデルでも治療効果を示すことから、今後の開発が特に期待されるものの一つである。

### 3. 真菌の発育全般を抑制する食品

植物由来の精油成分に含まれる芳香族アルコールないし芳香族アルデヒドは、若干、テルペノイドと性質を異にして、酵母形*C. albicans* に対しても強力な抗菌活性を示す。特に、田口らは日常よく食べられるハーブ類の抗真菌活性を調べ、クローブ、ワサビ、シナモンなどが、*C. albicans* の菌糸形及び酵母形の発育を抑制することを見いだした<sup>16)</sup>、<sup>17)</sup>、<sup>18)</sup>。クローブは、有効成分として芳香族アルコールのオイゲノール、シナモンは芳香族アルデヒドのシンナムアルデヒドを含むために、殺菌活性が強い。クローブ油は、マウス口腔カンジダ症モデルでマウスの口腔内に投与すると口腔カンジダ症が防御されるだけでなく、胃内に直接投与すると、胃内のカンジダ生菌数も減少させることを明らかにした<sup>16)</sup>。このことは、このタイプの食品は、口腔内に限らず消化管のカンジダ発育を制御できる可能性を示している。しかしながら、これらは抗菌活性が強いものの、口腔内で味わう場合には独特の刺激性があり、食品として実用化するためには、より少量で有効性を発揮する条件の検討が必要であった。

田口らは、50°C程度の温度条件を加えることで、シンナムアルデヒドを含むシナモン抽出物が、低濃度で*C. albicans* の発育能を低下させることを見いだした。また45°Cの条件では、シンナムアルデヒドの有効濃度を2分の1ないし4分の1に減ずることが可能であることが示唆された。以上のことから、日常生活への利用としては50°C程度のハーブ茶としてシナ

モンティーを飲むことが、効果的な実用的摂取法として期待されている (Taguchi Y *et al.* 論文投稿中)。

羽山らは、果実であるライチの種子より得られるポリフェノールを、低分子化し吸収性を向上させた食品オリゴノールについて検討を加え、*C. albicans* の菌糸形発育を抑制し、口腔カンジダ症モデルにおいても治療効果を発揮することを報告している<sup>19)</sup>。その効果は、アゾール耐性の*C. albicans* によるカンジダ症にも有効であることを確認している (Hayama K *et al.* 未発表論文)。オリゴノールは、すでに食品として安全性が世界的に認められており、黄色ブドウ球菌などの細菌に対する抗菌活性もあり、活性酸素除去能、抗炎症効果も有ることから<sup>9)</sup>、今後、カンジダ症のみならず口腔ケア全般に適用されるものと期待される。

#### 4. 菌糸に結合して *Candida* の組織への付着を阻止する食品

腔カンジダ症については、腔内に共存する乳酸菌がその発症に防御的に働くことと菌叢形成が広く認められている。しかしながら、その有効性の発現機序は、環境の酸性度が関与していると推定はされているものの確かな根拠はなかった。一方、丸山らは、実験的マウス腔カンジダ症において、腔内での本菌の組織付着性を低下させると治療に結びつくことを示している<sup>20)</sup>。

石島らは、*C. albicans* 培養時に、各種乳酸菌を加え共培養して影響を観察した結果、乳酸菌とくに *Streptococcus*<sup>21)</sup> 或いは *Enterococcus* の一部が、*Candida* の菌糸に優先的に付着し、本菌の培養基盤への付着を阻止することをみいだした。さらに乳酸菌を、マウス口腔カンジダ症モデルで口腔内に与えると、口腔カンジダ症が防御されることを明らかにした (Ishijima S *et al.* 未発表論文)。

この研究結果は、口腔内には連鎖球菌をはじめ多くの細菌が存在していることと考え合わせると、健康人における口腔カンジダ症発症防御にも、乳酸菌が防御的に働いていることを推定させる。さらには、腔カンジダ症に対する防御機構として *Candida* と細菌の付着反応が重要性を持ちうることを示唆しているかもしれない。いずれにせよ、菌糸の組織付着性を低下させる乳酸菌などの発酵食品は、今後、現在進められている口腔カンジダ症の予防・治療法の開発の一手段となりうると期待される。

#### 5. 免疫増強活性を有する食品

粘膜での感染防御に働く生理的因子として、リゾチーム、ラクトフェリンなどがよく知られている。ラクトフェリンはそれ自体で $Fe^{3+}$ と結合し、微小環境中の自由鉄濃度を低下させることにより、微生物発育を抑制する。また、ラクトフェリンは、生体側の主要防御因子の一つである好中球と共同して *Candida* の発育を阻止することが知られている。高倉らは、口腔カンジダ症モデルで感染防御効果を発揮することを明らかにした<sup>22)</sup>。

直接 *Candida* の発育を阻止する抗真菌剤などの薬剤は、投与後1~2日で効果をあらわすのに対し、ラクトフェリンの口腔カンジダ症の防御効果は、5~6日であらわれてくる。また、ラクトフェリンは口腔内の *Candida* と直接接しない胃ゾンデ投与でも口腔カンジダ症の発症抑制に働くことから、宿主免疫能を介した防御効果を示すと考えられる。実際その免疫学的機序を調べてみると、ラクトフェリン摂取は、口腔領域の防御と関係する頸部リンパ節の感染後にみられるリンパ球数の減少を緩和し、そのリンパ球のコンカナバリンA反応性等のT細胞機能を活性化することがわかった<sup>23)</sup>。したがって現時点では、ラクトフェリン摂取は、その効果が全身的に働き、免疫能の改善を通して粘膜疾患である口腔カンジダ症に治療効果を示すものと考えられる。

#### 6. 唾液の分泌を促進させる食品

唾液中には、菌糸形発育して培養基盤などに定着した *C. albicans* を遊離させる活性が存在し、それがタンパク性因子であることが知られている<sup>24), 25)</sup>。さらに奥羽大学の清浦らは、その因子を含む正常ヒト唾液が、マウス口腔カンジダ症の発症を抑制しうることを見いだしている<sup>26)</sup>。したがって、唾液分泌の促進は、単なる口腔洗浄効果だけでなく、より積極的に菌を組織から剥離させ、口腔カンジダ症の治療効果を高めることが期待される。唾液の分泌を促進させる食品を用いた治療研究は遅れているが、咀嚼回数の増加による唾液分泌の促進の試みを含め、口腔カンジダ症の予防策として今後期待がもてる分野であると考えている。

#### 7. 補助的に働く食品などその他

まだ食品としての認知はできていないが、分子量8万のタンパク質であるラクトフェリンのN末端分解産物ペプチド、ラクトフェリシンは抗菌ペプチドと

しての性質をもち *Candida* を含め各種微生物に対して抗菌活性を示す。ラクトフェリシンも口腔カンジダ症モデルで感染防御効果をしめすことが明らかにされている<sup>27)</sup>。

粘膜での感染防御に働くと考えられる抗菌ペプチドである各種ディフェンシンなども、一部は、このマウス口腔カンジダ症モデルに有効であることが示されている (Hayama K *et al.* 未発表論文)。ペプチドの抗菌活性は、一般的に血漿などの塩濃度の高い環境では抑制されるが、口腔粘液など塩濃度の比較的に低い環境では発揮されやすい。

補助的作用があるものとして、粘性を与える増粘剤として使われる食品添加物のメチルセルロースは、カンジダ症の患部である口腔に有効成分を長時間保持するために用いることができる。田口らは、シナモン抽出物の水溶液は、流動性が高く口腔内に留まりにくいので、それに1%メチルセルロースを添加し、粘性を加えてマウスに投与した結果、マウス舌組織内へのシナナムアルデヒドの吸収量の増加とともに、治療効果の改善が見られることを報告している<sup>28)</sup>。

## おわりに

このように、実験室レベルでは、口腔カンジダ症に対する有望な予防・治療法が報告されている。今後、これらの中から臨床的にもっとも有効で安全性の高い方法を明らかにしていきたい。

## 謝辞

本研究の一部は、日本学術振興会 (科学研究費基盤研究C15590401) 及び、National Institute of Health (USA) PI: Cannon RD, 漢方医薬研究振興財団、山崎香辛料振興財団、日本アロマ環境協会及び、つくし奨学金の助成によるものである。

## 参考文献

- 1) 安部 茂: マウス口腔カンジダ症モデルの開発とその応用. *Jpn.J.Med.Mycol*, 45 (4) : 227-234, 2004
- 2) Takakura N, Sato Y, Ishibashi H, Oshima H, Uchida K, Yamaguchi H, Abe S: A novel murine model of oral Candidiasis with local symptoms characteristic of oral thrush. *Microbiol Immunol*, 47: 321-326, 2003
- 3) Hisajima T, Ishibashi H, Yamada T, Nishiyama Y, Yamaguchi H, Funakoshi K, Abe S: Invasion process of *C.albicans* to tongue surface in early stages of experimental murine oral candidiasis. *Med Mycol*, 46: 697-704, 2008
- 4) Ishibashi H, Uchida K, Nishiyama Y, Yamaguchi H, Abe S: Oral administration of itraconazole solution has superior efficacy in experimental oral and oesophageal candidiasis in mice than its intragastric administration. *J Anticmicrob Chemothe*, 59: 317-320, 2007
- 5) Ishibashi H, Hisajima T, Hu W, Yamaguchi H, Abe S: A murine model of esophageal Candidiasis with local characteristic symptoms. *Microbiol Immunol*, 51(5): 501-506, 2007
- 6) Ishijima SA, Hayama K, Takahashi M, Holms AR, Cannon RD, Abe S: N-acetylglucosamine increases symptoms and fungal burden in a murine model of oral candidiasis. *Med.Mycol.* (posted online on 23 Aug 2011)
- 7) Hisajima T, Maruyama N, Tanabe Y, Ishibashi H, Yamada T, Makimura K, Nishiyama Y, Funakoshi K, Oshima H, Abe S: Protective effects of farnesol against oral candidiasis in mice. *Microbiol Immunol*, 52: 327-333, 2008
- 8) 安部 茂、佐藤祐一、井上重治、石橋弘子、丸山奈保、滝沢登志雄: 植物精油、とくにレモングラス精油および構成テルペノイドcitralの抗 *Candida albicans* 作用. *Jpn.J.Med.Mycol*, 44 (4) : 285-291, 2003
- 9) 若命浩二、西岡浩、坪井孝幸、羽山和美、安部茂: 低分子化ポリフェノールの抗菌および美容作用. *フレグランスジャーナル*, 37 (11): 65-68, 2009
- 10) 井上 重治、内田 勝久、安部 茂: 植物精油70種の成分と抗菌活性の相関, 27, (7): 265-273, 2006
- 11) Ninomiya K, Maruyama N, Inoue S, Ishibashi H, Takizawa T, Oshima H, Abe S: The essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil) and its main component, terpinen-4-ol protect mice from experimental oral candidiasis, *Biol Pharm Bull*, Accepted, 2012
- 12) Abe S, Maruyama N, Hayama K, Inoue S, Oshima H, Yamaguchi H: Suppression of neutrophil recruitment in mice by geranium essential oils. *Mediators of inflammation*, 13(1): 21-24, 2004
- 13) Maruyama N, Sekimoto Y, Ishibashi H, Abe S, *et al.*: Suppression of neutrophil accumulation

- in mice by cutaneous application of geranium essential oil. *J Inflamm (Lond)*, 2(1):1, 2005
- 14) Abe S, Tsunashima R, Iijima R, Yamada T, Maruyama N, Hisajima T, Abe Y, Oshima H, Yamazaki M: Suppression of anti-*Candida* activity of macrophages by a quorum-sensing molecule, farnesol, through induction of oxidative stress. *Microbiol Immunol*, 53: 323-330, 2009
- 15) 井上重治、高橋美貴、安部茂：日本産弱芳香性ハーブの新規なハーブウォーター（芳香蒸留水）のカンジダ菌系系発現阻害と増殖阻害活性, *Jpn. J. Med. Mycol*, 53(1): 33-40, 2012
- 16) 田口裕基、小宮真由美、石橋弘子、井上重治、山口英世、新井亮、安部茂: スパイス及びハーブの試験管内での*Candida albicans* の菌系系発育抑制作用およびそれらのマウス腸管内*Candida* 定着に対する効果, *応用薬理*, 64: 53-57, 2003
- 17) Taguchi Y, Ishibashi H, Takizawa T, Abe S, *et al.*: Protection of oral or intestinal Candidiasis in mice by oral or intragastric administration of herbal food, clove (*syzygium aromaticum*). *Jpn.J.Med.Mycol*, 46(1): 27-33, 2005
- 18) Taguchi Y, Takizawa T, Ishibashi H, Sagawa T, Arai R, Inoye S, Yamaguchi H, Abe S: Therapeutic effects on murine oral candidiasis oral administration of cassia(*Cinnamomum cassia*) preparation. *Jpn.J.Med.Mycol*, 51: 13-21, 2010
- 19) 羽山和美、石橋弘子、北舘健太郎、山崎正利、安部茂: 口腔カンジダ症に対するOligonol の効果. *Jpn.J.Med.Mycol*, 51: 137-142, 2010
- 20) Maruyama N, Takizawa T, Ishibashi H, Hisajima T, Inoue S, Yamaguchi H, Abe S: Protective activity of geranium oil and its component, geraniol, in combination with vaginal washing against vaginal candidiasis in mice. *Biol. Pharm.Bull*, 3(8): 1501-1506, 2008
- 21) Ishijima SA, Hayama K, Burton J, Reid G, Okada M, Matsushita Y, Abe S: Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on the *in vitro* growth of *Candida albicans* and its protective effect on oral candidiasis model. *AEM*, 78(7), 2012
- 22) Takakura N, Wakabayashi H, Ishibashi H, Abe S, Teraguchi S, Yamaguchi H, Abe S: Oral lactoferrin treatment of experimental oral candidiasis in mice. *Antimicrob Agents Chemother*, 47 (8): 2619-2623, 2003
- 23) Takakura N, Wakabayashi H, Ishibashi H, Yamauchi K, Teraguchi S, Tamura Y, Yamaguchi H, Abe S: Effect of orally administered bovine lactoferrin on the immune response in the oral candidiasis murine model: *J Medical Microbiol*, 54: 495-500, 2004
- 24) Kamagata-Kiyoura Y, Abe S, Yamaguchi H, Nitta T: Detachment activity of human saliva *in vitro* for *Candida albicans* cells attached to a plastic plate. *J Infect Chemother*, 9 (3): 215-220, 2003
- 25) Kamagata-Kiyoura Y, Abe S, Yamaguchi H, Nitta T: Reduced activity of *Candida* detachment activity in saliva of the elderly. *J Infect Chemother*, 10: 59-61, 2004
- 26) Kiyoura Y, Abe S: Protective effects of human saliva on experimental murine oral candidiasis. *J Infect Chemother*, 10: 253-255, 2004
- 27) Tanaka T, Okutomi T, Wakabayashi H, Ishibashi H, Tansho S, Ninomiya K, Yamaguchi H, Ono Y, Abe S: Condition for effective inhibition of *Candida albicans* growth by lactoferricin B and its therapeutic activity with fluconazole against oral candidiasis in mice. *MMR*, 2(1):33-41, 2011
- 28) Taguchi Y, Hayama K, Okada M, Sagawa T, Arai R, Abe S: Therapeutic effects of cinnamaldehyde and potentiation of its efficacy in combination with methylcellulose on murine oral candidiasis. *Jpn.J.Med.Mycol*, 52: 145-152, 2011