

水溶性フラボノイド配糖体 α G-ルチンの 消化管吸収機構

松本 恵¹⁾ 原 博²⁾

Abstract

Flavonoids are polyphenols that are found in many foods and which function as antioxidants in the body. However, the mechanisms for absorption of polyphenolic compounds remain unclear. The recently-manufactured quercetin glycoside α G-rutin is a water-soluble glucose adduct of rutin (quercetin-3- β -glucosyl-rhamnose) and this compound is 1,000 times dissolubility is higher than rutin. This review describes how the intestinal absorption and metabolism of α G-rutin *in vivo*, *in situ* and *in vitro*. α G-rutin is transported through the intestinal mucosa both *in vivo* and *in vitro*, and demonstrated that a considerable proportion of the α G-rutin was absorbed as the intact glycoside via the paracellular pathway. In addition, α G-rutin is absorbed more efficiency than either quercetin or rutin and that a high plasma concentration can be maintained by supplying rutin α G-rutin in combination in *in vivo* study. Thus, α G-rutin will be an effective source of quercetin and expected to be beneficial as antioxidant for human health.

1. はじめに

食品に含まれる植物成分のなかには、生体の防御機能を向上させて疾病の防止や回復、老化抑制などの作用をもつ成分があることが明らかになってきた(1-3)。また、近年、様々な疾病や老化の要因と考えられている活性酸素、フリーラジカルに対する防御機能を有する機能性成分、いわゆる抗酸化性物質が注目され、これらの生体内における働きも徐々に明らかになりつつある(4-6)。

ポリフェノール化合物は広く植物界に分布し、果実の外皮や種子中に多く存在する二次代謝産物であり、分子内にフェノール性水酸基を複数有する化合物群の総称であり、強い抗酸化活性を持つことでも知られている。ポリフェノール化合物にはアントシアニン、カテキンなどのフラボノイドやタンニン、フェノール酸などが含まれるが、その中でフラボノイド化合物はその様々な生理機能で特に注目されている(6-8)。なかでも、カテキン類やアントシニン類はサプリメントや特定保健用食品として用いられるようになってきた。これらのフラボノイド化合物の生体での利用効果を評価する場合、消化管から吸収される際にそのままの構造で吸収され標的組織に移行するのか、あるいは代謝されて別の構造となるのか明らかにしなければならない。しかし、フラボノイド化合物の吸収メカニズムの解明は、ビタミン類やカロテノイド類と比較して、未だ不明な点も多い。その理由に、食品に含まれる量が微量であること、また、吸収量が少ないことなどが挙げられる。フラボノイド化合物を食品として摂取した後の生体成分中の濃度は非常に低いため、この低濃度のフラボノイド化合物を検出するためには、従来のHPLCなどでは、検出限界、分離能の問題点があった。また、フラボノイド化合物は、腸管から吸収され、血液中に放出されると、ある種のタンパク質と結合したり、酵素により加水分解される可能性がある(9)。また、生体では速やかにアセチル化、メチル化、硫酸抱合、グルクロン酸抱合などの代謝を受

1) Megumi MATSUMOTO 北海道大学創成科学共同研究機構
2) Hiroshi HARA 藤女子大学人間生活学部食物栄養学科

け、移動していることが考えられる(10、11)。このため、フラボノイド化合物の吸収メカニズムを詳細に調べるためには、フラボノイドを摂取した後の消化管内や、吸収後、生体内で代謝された化合物を経時的にその分子構造の変化を観察し、かつ、正確に定量分析を行うことが必要である。

フラボノイド化合物の Quercetin やその配糖体の Rutin は、発ガン抑制効果や動脈硬化抑制効果を持つことが報告されている(12、13)。この化合物類は、植物界に広く分布し、とくにそばやタマネギに多く含まれていることが知られており(14-17)、安価に購入しやすいため、比較的、生体内における吸収動態に関する研究も進められている(18-22)。Quercetin は植物中では糖と β 結合している配糖体として存在することが多い。Quercetin-3-O- β -D-glucoside (以下 Quercetin-3-glucoside) は、これまで、消化管から吸収される際のメカニズムとして、消化管上皮細胞膜の糖輸送担体を介するか、アグリコンまで分解されて細胞膜を通過するという細胞内を通過して血中へ放出される経路が有力であるとされてきた。しかし、生体内において、Quercetin と糖との結合部位や糖の種類が吸収メカニズムに対して大きく影響を与えていることが予想されるようになってきて、その吸収経路は細胞内だけでなく、細胞間経路(タイトジャンクション)も注目されるようになってきた。(23、24)。タイトジャンクションは、細胞と細胞を架橋して、バリアー機能を果たしている部分であるが、水やナトリウムの他に、ペプチドなどがこのタイトジャンクションを介して輸送されることが報告されており、比較的大きい分子量の分子も通過することができるのではないかと考えられ、研究が進められるようになった(25)。また、中鎖脂肪酸やオリゴ糖にタイトジャンクションを開く作用があることも明らかになった(26、27)。Mineo らは、機能的オリゴ糖が、このタイトジャンクションを開くことによって、カルシウムの腸管吸収が増加することを明らかにしている(28)。フラボノイド配糖体のとくに水溶性の高い一部の化合物もこの経路を介して吸収されている可能性が考えられ、筆者らは α G-rutin の消化管吸収とタイトジャンクションの関係を報告している(29)。本総説では溶解性や安定性が高められた水溶性フラボノイド配糖体の α G-rutin を中心として、機能的成分として注目されるフラボノイド配糖体の消化管吸収メカニズムについて最近の動向を概説する。

2. フラボノイド配糖体の吸収動態研究の最近の動向

フラボノイド化合物の生体内吸収動態は、その溶解性や安定性によっても、大きく影響を受けることが考えられ、化合物によってそのメカニズムが異なることが考えられる。そのため、吸収動態の違いが食品として摂取した後の生体内利用性にも影響を与えることが考えられ、フラボノイド化合物の生体内での吸収メカニズムを詳細に明らかにすることは重要である。しかし、ケルセチン配糖体のなかでも、最も吸収動態についての報告例の多い Quercetin-3-O- β -D-glucoside (以下 Quercetin-3-glucoside) についても詳細な吸収機構に関しては一定の見解が得られていない。Caco-2 細胞を用いた試験において、Quercetin-3-glucoside は、SGLT1 (Sodium dependent glucose transporter 1) を介して配糖体のままで輸送されることが報告されている(22)。また、ラットを用いた *in situ* と *in vivo* の試験では Quercetin-3-glucoside は小腸粘膜のラクトース-フロリジン水解酵素(LPH)によってアグリコンへ分解された後、輸送されることが報告されており(30-31)、Caco-2 細胞とラットの試験では吸収メカニズムについて一致しない。その他の化合物としては、Quercetin のC環の3位にRutinoseが結合した配糖体のRutinは非常に水に溶けにくい。そのため、小腸では吸収されにくく、盲腸まで達してから腸内細菌によって配糖体が分解されてアグリコン部分が一部吸収されると考えられ(32-35)、このことが、Rutinの生体内利用能が低い理由となっている。また、加工特性の面でもAnthocyaninのような水溶性の高いフラボノイド配糖体は熱やpHの変化に弱く、構造が壊れやすい(36-38)。一方、QuercetinやRutinのような熱やpHの変化に強く安定な化合物は水に非常に溶けやすく、食品として応用することが難しい。そこで最近では、QuercetinやRutinにGlucoseなどの糖を酵素処理によって付加して溶解性を改善した食用色素が開発されるようになってきた。 α G-rutinはその一つとして、Rutinのグルコース残基の3位に酵素処理法によってグルコースを一分子結合させ、水溶性を高めた化合物である。Quercetin、

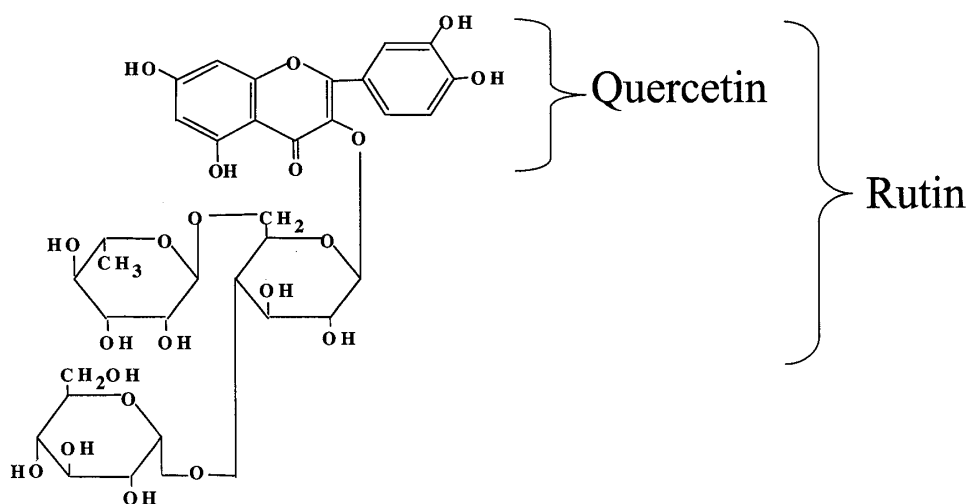


Figure 1. Structure of α G-rutin.

Rutin、 α G-rutinの構造はFig. 1に示した。このことによって従来水に溶けにくく、食品への利用が難しかったRutinが飲料などへ幅広く利用できるようになった。筆者らはRutinにグルコースが一分子、結合したことで、溶解性が大きく変化したことから吸収メカニズムにも影響を及ぼすことが考えられたため、 α G-rutinに注目してラットを用いた試験をいくつか用いて、吸収メカニズム調べ、報告している。

3. α G-rutinの消化管吸収メカニズム

生体内での抗酸化性など生理効果をもつQuercetinやRutinの供給源として期待することができる α G-rutinの吸収メカニズムを明らかにするために、筆者らはまず、 α G-rutinの小腸上皮での吸収・代謝を調べる実験としてユッシングチャンバーによるラットの消化管剥離粘膜の α G-rutinの輸送を調べた(39)。その結果、 α G-rutinは剥離した胃、空腸、回腸、盲腸、結腸の粘膜をインタクトなまま吸収されることが確認された。これまでに*in vivo*の実験においてRutinは胃や小腸では吸収されにくく、大腸まで到達してから腸内細菌によって分解されてアグリコンのQuercetinが一部吸収されると考えられてきた(34、35)。 α G-rutinが胃や小腸でインタクトなまま輸送されることが明らかになったことから、 α G-rutinは経口摂取した際にRutinと比較して、より速やかに吸収されることが示唆された。また、 α G-rutinを粘膜側へ添加し、30分間インキュベートした後、粘膜側溶液中にはRutinが生じていたことから、 α G-rutinは小腸の粘膜側の酵素によってRutinへ分解されたことが示唆された。 α G-rutinのアグリコンであるQuercetinやQuercetinの抱合体はどの部位の粘膜、漿膜側のインキュベート後からも検出されなかった。このことは、Quercetin-3-glucosideをはじめとした他のケルセチン配糖体と異なり、LPHによる分解作用を受けないという報告(40)と一致し、 α G-rutinが小腸粘膜酵素ではアグリコンへ分解されず、また、抱合化などの代謝も受けないことが示唆された。

これまでに、Quercetin-3-glucosideはCaco-2細胞を用いた実験において、SGLT1を介して輸送されることが報告されているが、 α G-rutinは糖の数が多く、分子量も大きいので、同じような輸送単体を介した経路は考えにくい(41)。また、 α G-rutinの輸送量は、とくに小腸と盲腸において粘膜側へ添加した α G-rutinの濃度に依存して直線的に増加した(Fig. 2)。これは、細胞間経路(タイトジャンクション)を介した拡散による輸送の特徴である(25、26)。そこで、筆者らは、さらに α G-rutinの吸収経路について、タイトジャンクションとの関係を明らかにするために、すでにタイトジャンクションを開く効果が明らかにされている、di-D-fructose-1,2':2,3'-dianhydride(DFAIII)(28)の α G-rutinの輸送に及ぼす影響を調べた。その結果、DFAIIIを粘膜側へ添加することによって、 α G-rutinの輸送量が空腸、回腸、盲腸のいずれにおいても増加したため、インタクトな α G-rutinの輸送はタイトジャンクションを介し

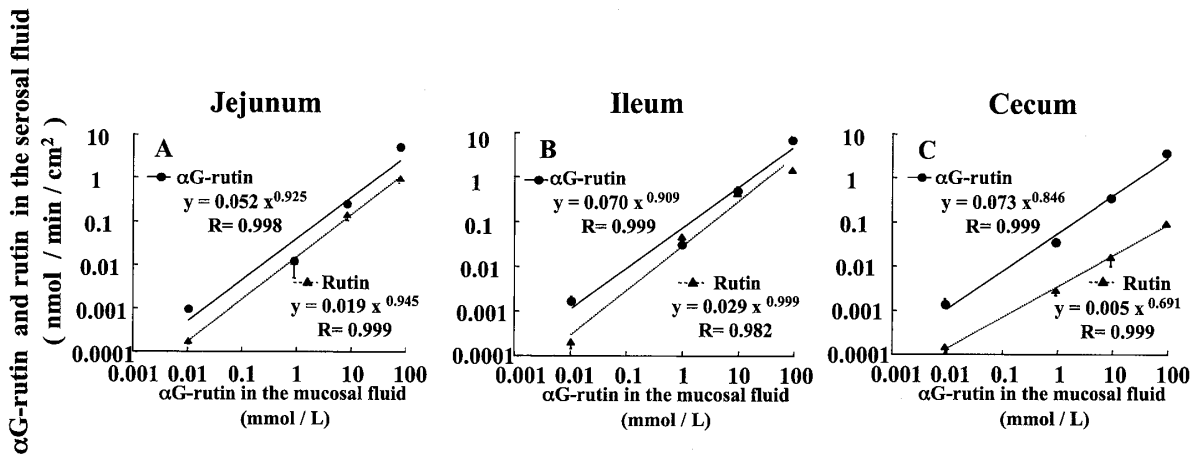


Figure 2. The transport and hydrolysis of α G-rutin for 30 min by the isolated mucosa of the rat jejunum (A), ileum (B) and cecum (C). Fresh HBS was applied to the serosal bath and 0.01, 1, 10 or 100 mmol / L of α G-rutin-HBS was applied to the mucosal bath and incubation for 30 min at 37°C. Value are means \pm SEM, n = 7.

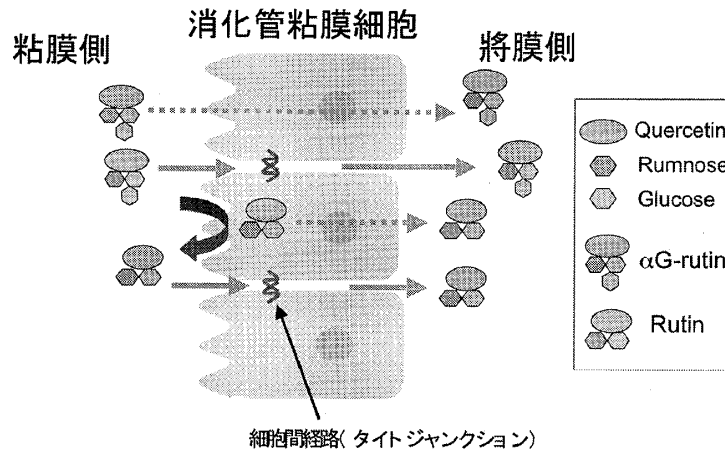


Figure 3. Mechanism of intestinal absorption of α G-rutin.

ていることが示唆された (Fig. 3) (39)。また、ラットの小腸結紮ループを用いた *in situ* の試験においても、同様に DFAIII によってインタクトな α G-rutin の吸収が増加することも確認された。以上より、 α G-rutin は従来、フラボノイド配糖体の吸収経路として知られてきた細胞内経路とは異なる細胞間経路を介して吸収されると考えられる。

4. α G-rutin の吸収動態

これまでフラボノイド化合物の吸収動態に関する *in vivo* の研究は、ヒトやラットを用いた試験がいくつか報告されているが、その多くはフラボノイド化合物を経口摂取した後の循環血中についてしか調べていない。また、ラットを麻酔下で *in situ* の試験に供したり採血したりしているため、非生理的な条件で実験していることになる。このため、フラボノイド化合物の詳細な吸収動態について明らかにするためには、その実験系に問題点が多かった。筆者らは、これらの点を考慮し、 α G-rutin の吸収メカニズムを明らかにするために、ラットに門脈カテーテルを留置する手術を施し、無麻酔、無拘束下の生理的な条件で経時的に採血する実験系を用いた試験結果を報告している (42)。その結果、 α G-rutin を投与した後の門脈血中には、インタクトな α G-rutin、Quercetin、Rutin と Quercetin の抱合体が検出され、 α G-rutin は配糖体のまま腸管から吸収され、速やかにアグリコンに分解、抱合化されることを明らかに

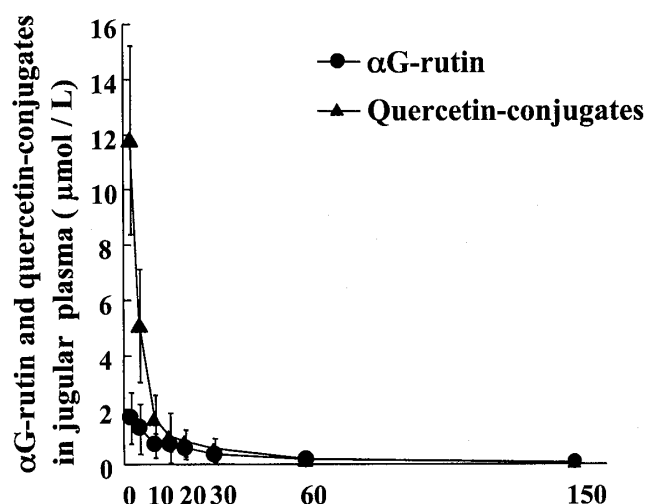


Figure 4. Concentrations of α G-rutin and quercetin-conjugates in the jugular plasma of rats instilled with α G-rutin. Jugular blood was collected at 2, 5, 10, 15, 20, 30, 60 and 150 min after instillation of the α G-rutin solution ($5 \mu\text{mol} / 0.5 \text{mL} / \text{rat}$) to the portal vein. Value are means \pm SEM, $n = 9$.

した。また、Quercetin と Quercetin の抱合体が門脈血中から検出された濃度は α G-rutin や Rutin よりも高濃度で、 α G-rutin を投与した 150 分後の腹部大動脈血からは Quercetin の抱合体のみが検出され、配糖体あるいは Quercetin アグリコンは検出されなかった。Quercetin アグリコン、または Quercetin-3-glucoside は、これまでに主に小腸の粘膜細胞内や肝臓において速やかにグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体に代謝されることが報告されている (43、44)。筆者らのラットに頸静脈と門脈にカテーテルを留置し、門脈内に直接注入した α G-rutin の肝臓での代謝物を頸静脈血を採取して調べた実験では、 α G-rutin は速やかに Quercetin 抱合体に変換された (Fig. 4)。これらのことから、吸収された α G-rutin は肝臓で Quercetin へ分解された後、抱合体に変換されることが示された。

5. フラボノイドの将来性

フラボノイド化合物の生理機能の解析とそれに伴う吸収動態の研究は、ここ数年に、消化管での吸収量と構造の相関や、その他の食品成分との相互作用について注目されるようになってきた。Ioku らは Quercetin と Quercetin-3-glucoside と α G-rutin をラットに長期摂取させ、 α G-rutin が最も吸収量が高かったことを報告している (33)。このことから、同じアグリコンの Quercetin を分子内に持っても、結合する糖の種類と位置の違いによって消化管での吸収メカニズムが異なり、長期にその影響が及ぶことが考えられ、 α G-rutin は Quercetin の供給源として他の Quercetin 配糖体と比較して、有益であると考えられる。また、筆者らの研究で、機能性のオリゴ糖 DFAIII が小腸での α G-rutin の吸収を促進したが、オリゴ糖は大腸発酵を促進する働きがあることも知られており (45、46)、長期にフラボノイド配糖体とオリゴ糖を混合して摂取した場合に、フラボノイド配糖体のバイオアベイラビリティがオリゴ糖の大腸への影響によって変化することが考えられる。このような観点からの研究がさらに進展し、フラボノイド化合物の生理効果をより効率的に活用できる方法が明らかになることを期待する。

6. 謝辞

本稿をまとめるにあたり、御指導、御助言を頂きました、藤女子大学人間生活学部食物栄養学科の知地英征教授、葛西隆則教授に心から深謝致します。また、研究を進めるにあたり尽力頂きました北海道大学大学院農学研究院博士後期課程の松川典子さんに心から御礼申し上げます。

引用文献

1. Jeong-Hwa C, Bok-Kyeong C, Soon-Jae R. (1998) Effect of green tea catechin on hepatic microsomal phospholipase A₂ activities and changes of hepatic phospholipids species in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 44: 673-683.
2. Miyake Y, Yamoto K, Tsujihara N, Osawa T. (1998) Protective effects of lemon flavonoids on oxidative stress in diabetic rats. *Lipids* 33: 689-695.
3. Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. (2004) Polyphenol: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 727-747.
4. Vinson JA, Su X, Zubik L, Bose P. (2001) Phenol antioxidant quantity and quality in foods:fruits. *J. Agric. Food Chem.* 49: 5315-5321.
5. Rechner AR, Wagner E, Van Buren L, Van De Put F, Wiseman S, Rice-Evans CA. (2002) Black tea represents a major source of dietary phenolics among regular tea drinkers. *Free Radic. Res.* 36: 1127-1135.
6. Grønder-Pedersen L, Rasmussen SE, Bugel S, Jørgensen LV, Dragsted LO, Gundersen V, Sandstrøm B. (2003) Effect of diets based on foods from conventional versus organic production on intake and excretion of flavonoids and markers of antioxidative defense in humans. *J. Agric. Food Chem.* 51: 5671-5676.
7. Tadao K. (1999) Chemical reactivities of oxygen molecules. *Life Sci. Nutr. Health* 4:4-10.
8. Koo SI, Noh SK. (2007) Green tea as inhibitor of the intestinal absorption of lipids: potential mechanism for its lipid-lowering effect. *J. Nutr. Biochem.* 18: 179-183.
9. William H, Habing M, Pabst J, William B, Lakob Y. (1969) Glutathion S-transferases. *J. Bio. Chem.* 244: 6049-6055.
10. Okuda T, Mori K, Hatano T. (1985) Relationship of the structures of tannins to the binding activities with hemoglobin and methylene blue. *Chem Pharm. Bul.* 33: 1424-1433.
11. Walle T. (2007) Methylation of dietary flavones greatly improves their hepatic metabolic stability and intestinal absorption. *Mol. Pharm.* 6: 826-832.
12. Hara H, Kiriya S. (1991) In vivo evaluation of free chymotrypsin activity in the lumen using benzoyl-L-tyrosyl-D-aminobenzoic acid in portal cannulated rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 37: 379-388.
13. Dihal AA, de Boer VC, van der Woude H, Tilburgs C, Bruijntjes JP, Alink GM, Rietjens IM, Woutersen RA, Stierum RH. (2006) Quercetin, but not its glycosidated conjugate rutin, inhibits azoxymethane-induced colorectal carcinogenesis in F344 rats. *J. Nutr.* 136: 2862-2867.
14. Slimestad R, Fossen T, Vågen IM. (2007) Onions: a source of unique dietary flavonoids. *J Agric Food Chem.* 55: 10067-10080.
15. Hubbard GP, Wolfrum S, de Vos R, Bovy A, Gibbins JM, Lovegrove JA. (2006) Ingestion of onion soup high in quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in man: a pilot study. *Br J Nutr.* 96: 482-488.
16. Dietrych-Szostak D, Oleszek W. (1999) Effect of processing on the flavonoid content in buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Möench) grain. *J Agric Food Chem.* 47: 4384-4387.
17. Fabjan N, Rode J, Kosir IJ, Wang Z, Zhang Z, Kreft I. (2003) Tartary buckwheat (*Fagopyrum tataricum* Gaertn.) as a source of dietary rutin and quercitrin. *J Agric Food Chem.* 51: 6452-6455.
18. Manach C, Morand C, Texier O, Favier M L, Agullo G, Demigne C, Regeat F, Remesy C. (1995) Quercetin metabolites in plasma of rats fed diets containing rutin or quercetin. *J. Nutr.* 125: 1911-1922.
19. Crespy V, Morand C, Besson C, Manach C, Demigne C, Remesy C. (2001) Comparison of the intestinal absorption of quercetin, phloretin and their glucosides in rats. *J. Nutr.* 131: 2109-2114.
20. Wolfrum S, Block M, Ader P, Quercetin-3-glucoside is transported by the glucose carrier SGLT1 across the brush border membrane of rat small intestine. (2002) *J. Nutr.* 132: 630-635.
21. Hollman PC, de Vries JH, van Leeuwen SD, Mengelers MJ, Katan MB. (1995) Absorption of dietary quercetin glucosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.* 62: 1276-1282.
22. Walgren RA, Walle UK, Walle T. (1998) Transport of quercetin and its glucosides across human intestinal epithelial Caco-2 cells. *Biochem. Pharmacol.* 55: 1721-1727.
23. Tanaka Y, Taki Y, Sakane T, Nadai T, Sezaki H, Yamashita S. (1995) Characterization of drug transport through tight-junctional pathway in Caco-2 monolayer: comparison with isolated rat jejunum and colon. *Pharm. Res.* 12: 523-528.

24. Lane ME, O'Driscoll CM, Corrigan OI. (1996) The relationship between rat intestinal permeability and hydrophilic probe size. *Pharm. Res.* 13: 1554-1558.
25. Salamat-Miller NT, Chittchang M, Mitra AK, Johnston TP. (2005) A randomly-coiled, high-molecular-weight polypeptide exhibits increased paracellular diffusion in vitro and in situ relative to the highly-ordered α -helix conformer. *Pharm. Res.* 22: 245-254.
26. Tomita M, Hayashi M, Awazu S. (1994) Comparison of absorption-enhancing effect between sodium caprate and disodium ethylenediaminetetraacetate in Caco-2 cells. *Biol. Pharm. Bull.* 17: 753-755.
27. Shimazaki T, Tomita M, Sadahiro S, Hyashi M, Awazu. (1998) Absorption-enhancing effect of sodium caprate and palmitoyl carnitine in rat and human colons. *Digestive diseases Sci.* 43: 641-645.
28. Mineo H, Hara H, Shigematsu N, Okuhara Y, Tomita F. (2002) Melibiose, difructose anhydride III and difructose anhydride IV enhance net calcium absorption in rat small and large intestinal epithelium by increasing the passage of tight junctions in vitro. *J. Nutr.* 132: 3394-3399.
29. Matsumoto M, Matsukawa N, Chiji H, Hara H. (2007) Difructose anhydride III promotes absorption of the soluble flavonoid α G-rutin in rats. *J. Agric. Food Chem.* 55: 4202-4208.
30. Day AJ, Dopont MS, Ridley S, Rhodes M, Rhodes M JC, Morgan MRA, Williamson G. (1998) Deglycosylation of flavonoid and isoflavonoid glycosides by human small intestine and liver β -glucosidase activity. *FEBS Lett.* 436: 71-75.
31. Day A J, Canada F J, Diaz J C, Kroon P A, Mclauchlan R, Faulds C B, Plumb G W, Morgan Michael R, Williamson G. (2000) Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. *FEBS Lett.* 468: 166-170.
32. Booth A N, Murray C W, Jones F T, Deeds H. (1956) The metabolic fate of rutin and quercetin in the animal body. *J. Biol. Chem.* 97: 233-241.
33. Ioku K, Pongpiriyadacha Y, Konishi Y, Takei Y, Nakatani N, Terano J. (1998) β -glucosidase activity in the rat small intestine toward quercetin monoglucosides. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 62: 1428-1431.
34. Nakagawa Y, Shtlar MR, Wender SH. (1965) Urinary products from quercetin in neomycin treated rats. *Biochem. Biophys. Acta* 97: 233-241.
35. Baba S, Furuta T, Fujioka M, Goromaru T. (1983) Studies on drug metabolism by use of isotopes XXVII: urinary metabolites of rutin in rats and the role of intestinal microflora in the metabolism of rutin. *J. Pharm. Sci.* 72: 1155-1158.
36. Felgines C, Talavera S, Texier O, Besson C, Fogliano V, Lamaison JL, Fauci L, Galvano G, Remesy C, Galvano F. (2006) Absorption and metabolism of red orange juice anthocyanins in rats. *Br. J. Nutr.* 95: 898-904.
37. Matsumoto M, Hara H, Chiji H, Kasai T. (2004) Gastroprotective effect of red pigments in black chokeberry fruit (*Aronia melanocarpa* Elliot) on acute gastric hemorrhagic lesions in rats. *J. Agric. Food Chem.* 52: 2226-2229.
38. Ariga T, Koshiyama I, Fukushima D. (1998) Antioxidative properties of procyanidins B-1 and B-3 from Azuki Beans in aqueous systems. *Agric. Biol. Chem.* 52: 2717-2722.
39. Matsumoto M, Matsukawa N, Chiji H, Hara H. (2004) A soluble flavonoid-glycoside, α G-rutin, is absorbed as glycosides in the isolated gastric and intestinal mucosa. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 68: 1929-1934.
40. Morand C, Manach C, Crespy V, Remesy C. (2000) Quercetin 3-D- β -glucoside is better absorbed than other quercetin forms and is not present in plasma. *Free Radic. Biol. Med.* 33: 667-676.
41. Gee J M, DuPont M S, Rhodes M J, Jhonson I T. (1998) Quercetin glucosides interact with the intestinal glucose transport pathway. *Free Radic. Biol. Med.* 25: 19-25.
42. Matsumoto M, Chiji H, Hara H. (2005) Intestinal Absorption and Metabolism of a Soluble Flavonoid, α G-Rutin, in Portal Cannulated Rats. *Free Radical Research.* 39:1139-1146.
43. Mullen W, Edwards CA, Crozier A. (2006) Absorption, excretion and metabolite profiling of methyl-, glucuronyl-, glucosyl- and sulpho-conjugates of quercetin in human plasma and urine after ingestion of onions. *Br. J. Nutr.* 96: 107-116.
44. Crespy V, Morand C, Manach C, Besson C, Demigne C, Remesy C. (1999) Part of quercetin absorbed in the small intestine is conjugated and further secreted in the intestinal lumen. *Am. J. physiol.* 277: 120-126.
45. Minamida K, Sujaya IN, Tamura A, Shigematsu N, Sone T, Yokota A, Asano K, Benno Y, Tomota

- F. (2004) The effect of di-fructofuranose-1,2':2,3'- dianhydride (DFAIII) administration on human intestinal microbiota. *J. Biosci. Bioeng.* 98: 244-250.
46. Minamida K, Shiga K, Sujaya IN, Sone T, Yokota A, Hara H, Asano K, Tomita F. (2005) Effect of difructose anhydride III (DFAIII) administration on rat intestinal microbiota. *J. Biosci. Bioeng.* 99: 230-236.