

酒類中の成分が GABA レセプターに与える効果

アルコール飲料が生体に及ぼす影響は多岐にわたるが、最近その香気成分が注目され、神経受容体、特に GABA_A レセプターに対する効果について著者らにより検討されてきた。本稿では中枢神経の受容体機構との関連からウイスキー、ビール、カフェインに対する GABA_A レセプターの応答に関する新しい知見を紹介していただいた。

青 島 均

1. はじめに

地域特有の原料を用いて作られた多くの種類の酒が、昔から広く人々に愛飲されて、心身をリラックスさせてきた。酒の主成分はエタノールで、酔いはエタノールによるイオンチャネル型 γ -アミノ酪酸受容体 (GABA_A 受容体) やグリシン受容体応答の昂進¹⁾、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体の阻害²⁾、G タンパク質で活性化される内側整流性の K⁺ チャネルの開口^{3,4)} などを通じた中枢神経系への作用により引き起こされるものと考えられている。エタノール濃度がさらに高くなると、電位依存性の Na⁺ チャネルなどにも作用すると考えられている。しかし酒にはさまざまな種類があり、エタノールを単に薄めたものとは異なる独特の風味や味わいを持っている。その風味はエタノール以外の香気成分などの微量成分により決まると思われる。

GABA_A 受容体は主要な抑制性の神経伝達物質受容体で、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸、神経ステロイド、麻酔薬など多くの薬物が作用してその応答を強める^{5,6)}。その程度に応じて、安らぎ、精神安定、睡眠、麻酔効果が生じることが知られ、気分に影響する物質の主要な作用対象である⁷⁾。また視床下部からの副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンの放出を GABA_A 受容体シナプスが抑制的に調節しているため、抗ストレス作用にも関与している⁸⁾。

アフリカツメガエル卵母細胞に GABA_A 受容体の

RNA を注入して発現させ、香気成分など多くの物質の応答への効果を測定してきた⁹⁻¹¹⁾。多くの香気成分は薬物ほどの強い効果はないが、薬物と同様に GABA_A 受容体応答を昂進させた。ウイスキーの香気成分の効果を測定したところ、多くの成分が受容体の電気応答を昂進させることを見出した¹²⁾。さらにウイスキー自身も GABA_A 受容体応答を昂進させ、その作用は熟成年数と共に強まった¹³⁾。これは熟成過程で樽中の成分がウイスキーにより抽出されるためと思われる。香気成分の多くは脂溶性であるため、血液中に取り込まれ血液脳関門を通過して脳内に入って GABA_A 受容体応答を昂進させれば、安らぎをもたらす可能性がある。これが熟成年数の長いウイスキーが珍重される一つの理由かもしれない。

中国のワインとも呼ばれる「和酒」は、酒にクコを加えた薬用酒である。このジエチルエーテル抽出物は GABA_A 受容体応答を昂進させた¹⁴⁾。ビールは大麦の麦芽を用いて発酵させ、ホップを加えて作成する。ここでビールの抽出物やホップに含まれる成分の GABA_A 受容体応答への効果を検討したところ、GABA_A 受容体応答の昂進が見られた¹⁵⁾。

2. 香りの安らぎ効果

飲食物の味わいは味覚によると考えられているが、飲食物にとって香りは非常に重要である。よく言われるように、果物ジュースを、目をつぶり、鼻をつまんで飲むと、どの果物のジュースか識別できない。茶、

Effect of Fragrant Components in Liquors on the Response of GABA_A Receptors

Hitoshi AOSHIMA (*Applied Molecular Bioscience, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University*)

コーヒー、酒などの嗜好飲料の品質の評価も味覚だけでなく香りが重要視されている。香りの刺激は脳の本能や情動を司る大脳辺縁系に直接入力されるため、昔の記憶をよみがえらせる効果があり、プルースト効果と呼ばれている¹⁶⁾。朝の味噌汁の香りは子供のころの食卓風景を思い出させることがあろう。また好き嫌いを判断する扁桃体が大脳辺縁系にあるため、匂いは嗅いだ瞬間、好きな香りか嫌いな臭いか本能的に判断される。

香りは嗅覚系を通して作用すると一般的に受け止められている。例えばグレイプフルーツの香りをラットに嗅がせると交感神経系を刺激し、エネルギー消費を増加させてラットの体重を減少させる¹⁷⁾。一方ラベンダーの香りは副交感神経系を活性化し、脂肪分解を抑制してラットの体重を増加させる¹⁸⁾。香りの脳内への効果はポジトロン断層法や近赤外線分光法などの非侵襲的測定法により観測されている。香りは嗅覚系が順応することによって刺激は長期間は続かず、体内に取り込まれて作用する可能性も示唆されてきた。しかし体内に吸収された場合、どのような機構でどのような効果が生じるのかは全く分からないままであった。この総説では、香りが脳内に取り込まれて神経伝達物質受容体、特にGABA_A受容体に作用する可能性を提案する。

香りの効果はこの他に、嗅覚系以外の五感（視覚、聴覚、触覚）や運動による効果との組み合わせ、さらに香りが安らぎをもたらすという思い込み、プラシーボ効果も考えられる。香りの研究の現状については、詳しくは拙著「香りの科学はどこまで解明されたかーアロマセラピー・森林浴・嗜好飲料ー」を参照されたい¹⁹⁾。

精神に作用する物質としては、統合失調症やうつ病

の治療薬（向精神薬）、ヘロイン、コカイン、マリファナなどの麻薬を思い起こす人が多いだろう。従って香りが脳内に取り込まれて気分に影響する可能性については違和感を持つ方も多いと思われる。しかし私たちが、日頃摂取する嗜好品には脳内に作用する生理活性物質を第1表のように必ず含み、それゆえ程度に差はあるけれど脳内の報酬系に働いて日常的に嗜好品を摂取するのである。

香りの多くは高級アルコールで酒の主成分エタノールの仲間である。嗅覚系における閾値を見ても、高級化するに従って閾値は小さくなり、作用が強まる。香りは酒のように多量に摂取することはないけれど、高級化によって受容体への効果ははるかに強まるため、気分に影響する可能性が考えられる。高級化すると脂溶性が高まり、血液に取り込まれて血液脳関門を透過しやすくなり脳内の受容体に作用しやすくなる。具体的な作用は後に詳しく述べる。

3. GABA 受容体とは

今でも彼女のハートを射止めるというように、精神や人格は心臓にあるという考えがアリストテレスの時代にはあったが、現在気分は脳によって決まるというのは誰もが受け入れる説だろう。人の脳には一千億を越える神経細胞が存在し、神経細胞上はチャネルの開閉による電気シグナルが、神経細胞間（シナプス）は化学物質を介した化学的シグナルによって情報が伝達されている。シナプスにおける化学的伝達の異常が精神病を引き起こし、シナプス伝達の長期的変化が記憶形成の基と考えられている⁵⁾。

シナプスに放出された神経伝達物質には、電位を上昇させる興奮性の物質と電位を下げる抑制性の物質とがあり、それぞれ興奮性受容体、抑制性受容体に結合

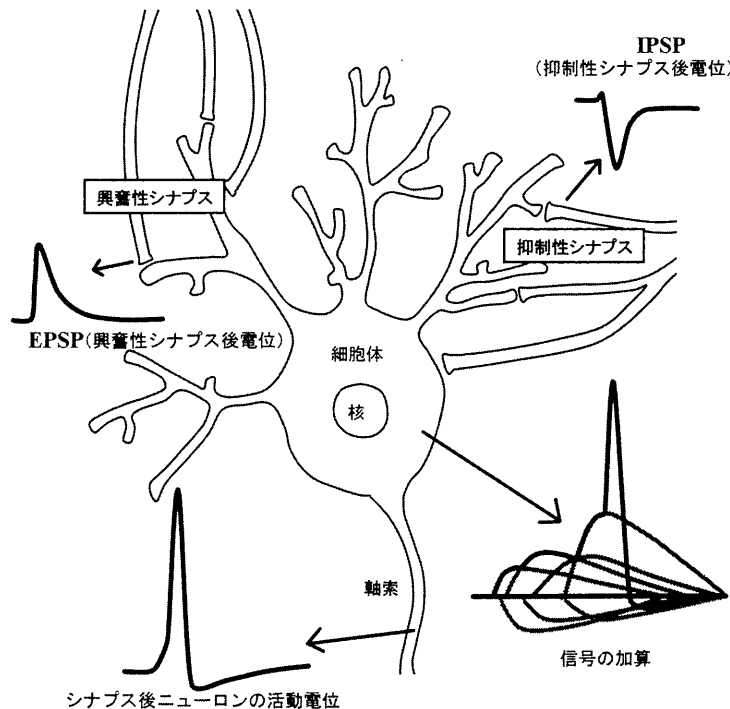
第1表 嗜好品などに含まれる生理活性物質と作用対象

嗜好品	生理活性物質	作用対象
タバコ	ニコチン	ニコチン性アセチルコリン受容体
酒	エタノール	GABA _A 受容体、NMDA受容体 カプサイシン受容体、K ⁺ チャネル
茶、コーヒー	カフェイン	アデノシン受容体、リアノジン受容体 GABA _A 受容体、ホスホジエステラーゼ
唐辛子	カプサイシン	カプサイシン（温）受容体
ペパーミント	メントール	メントール（冷）受容体
ワサビ	アリルイソチオシアネイト	アリルイソチオシアネイト受容体

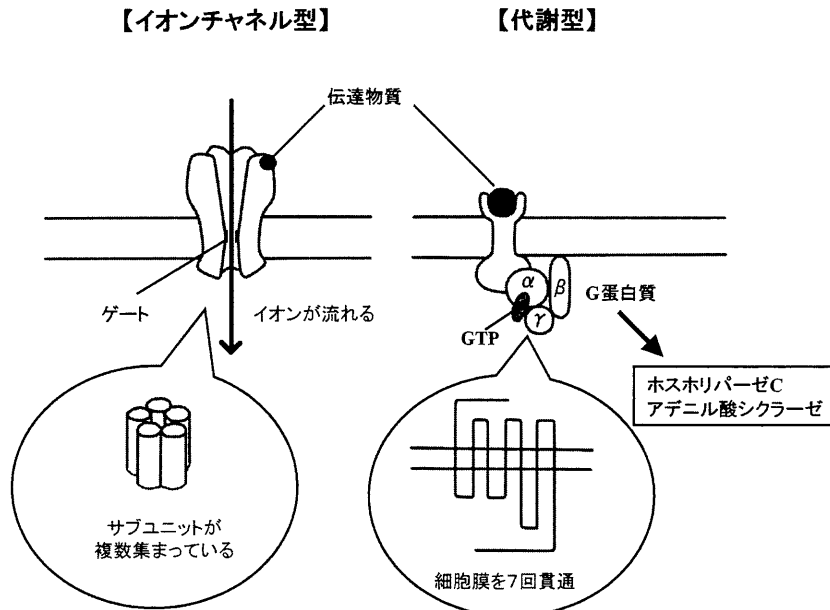
して作用する。代表的な興奮性の受容体はグルタミン酸受容体で薬理的違いから、NMDA受容体とAMPA受容体が存在する。一方代表的な抑制性の受容体はGABA受容体である。神経細胞には数千から数万のシナプスからのシグナルの入力があり、加算されて閾値電位を超えると神経細胞が興奮して電気シグナルを他の神経細胞に伝達する（第1図）^{19,20)}。

受容体はその構造や働きからイオンチャネル型と代謝型（Gタンパク質介在型）とに分類できる（第2図）⁹⁾。同じ伝達物質に対して、これらの二つの型が存在することが多い。イオンチャネル型の受容体は、分子自体がチャネルを持ち、伝達物質が結合すると直ちに開閉し、非常に速い伝達を行い、脳内の主要な情報伝達を担っている。一方代謝型はGタンパク質を介してリパーゼやアデニル酸シクラーゼを活性化し、複数の反応を経て徐々に働き、神経伝達を修飾している。GABA受容体において、イオンチャネル型はGABA_A受容体、代謝型はGABA_B受容体と呼ばれる。GABA_A受容体は脳など中枢神経系に、GABA_B受容体は腸など末梢神経系にも存在する⁹⁾。

GABA_A受容体には α , β , γ , δ , ϵ , π などの種類とそのイソ型が存在し、十数種類のサブユニットが様々な組み合わせでヘテロ五量体を作っていると考えられている⁹⁾。組み合わせによってGABAの受容体への結合力などが異なることが分かっている。この受容体にGABAが結合するとCl⁻チャネルが開いて膜電位を低下させる。この受容体は気分に影響する薬物の主要な作用対象で、精神安定剤、睡眠薬や麻酔薬はこの応答を強めて神経細胞の興奮を抑制して、安らぎ、睡眠、麻酔効果を引き起こすことが知られている⁷⁾。伝達物質のGABAを摂取すると、受容体が活性化されて同様の効果が生じるだろうか。実は一般的に伝達物質を摂取しても脳の働きには影響しないと考えられている。多くの伝達物質は食品に含まれているため、それらが血液中に取り込まれそのまま脳内に入っては我々の精神活動は大きく揺らいでしまう。水溶性の伝達物質は血液脳関門を自由には透過できず、輸送体により選択的に取り込まれている。従って食品を通していくらGABAを摂取してもGABA_A受容体を介した安らぎ効果は期待できない。しかし、イボテングタケ



第1図 シナプスにおける、興奮性、抑制性シグナルの加算と活動電位の発生（文献19からの転載）



第2図 イオンチャネル型と代謝型受容体の構造
(文献19からの転載)

に含まれる脂溶性のムシモールは脳内に取り込まれ、GABA_A受容体を活性化して中毒症状を引き起こす。

GABAを多量に含むギャバロン茶などには血圧を下げる働きがあると言われている。ヤクルト(株)の早川らは本態性高血圧症ラットを用いた実験で、GABAが腸間動脈血管のGABA_B受容体に作用して、血圧を上昇させるノルアドレナリンの血中への放出を抑制することを見出した²¹⁾。従って大量にGABAを摂取することにより、血圧の上昇を抑制し、交感神経系の活性化を抑える可能性も考えられる。

4. エタノールの作用

酒は飲み方によっては、交通事故やアルコール中毒など社会的に非常に大きな問題を引き起こすため、エタノールの急性および慢性的作用は非常に詳しく研究されてきた。エタノールの摂取によって、私たちの気分は非常に影響されることは多くの人々が実感されておられるだろう。エタノールはニコチンとは異なり、複数の受容体やチャネルに作用することが報告されている。GABA_A受容体、グリシン受容体、セロトニン受容体のなかの5HT₂受容体の応答を強める。一方、グルタミン受容体のなかのNMDA受容体を阻害する。

この受容体は記憶の形成に重要なため、酒を飲んだときの約束は記憶に残らず当てにならないと言われる所以である。また、Gタンパク質で活性化される内側整流性のK⁺チャネルやカプサイシン受容体を開口させる。エタノール濃度が高くなると、電位依存性のNa⁺チャネルなどを阻害することも知られている。これらの作用はいずれも脳内の神経細胞の興奮を抑制する方向に働くが、神経細胞は神経回路網を形成しているため、抑制シナプスを持つ神経細胞の抑制が強めれば興奮を引き起こすことになり、それほど単純ではない。しかし、GABA_A受容体応答を強める薬物は結果的に脳内を鎮静化させる。

これらのなかで生理的な血中エタノール濃度(酒気帯び運転; 6.5 mM, 泥酔 54 mM)で影響されるのは、シナプス外に存在する特定の組み合わせ($\alpha\beta\delta$)のGABA_A受容体と考えられている²²⁾。シナプスに多く存在する受容体は $\alpha\beta\gamma$ の組み合わせのもので、60 mMのエタノールで初めて影響される。それに対して $\alpha_4\beta_3\delta$ の受容体は、3 mM程度のエタノールで応答が昂進される。後に述べるように、エタノールの効果はGABA濃度が低いほど大きくなる。シナプスにおいては神経末端から放出されるGABAの濃度は0.3

mM とかなり高くなると推定されている。それに対してシナプス外では、再吸収されずに残る GABA の濃度は常に低く、エタノールの効果は大きくなると考えられる。多分、エタノールの仲間である香り成分もこの受容体に作用して効果を示すと考えられる¹⁹⁾。

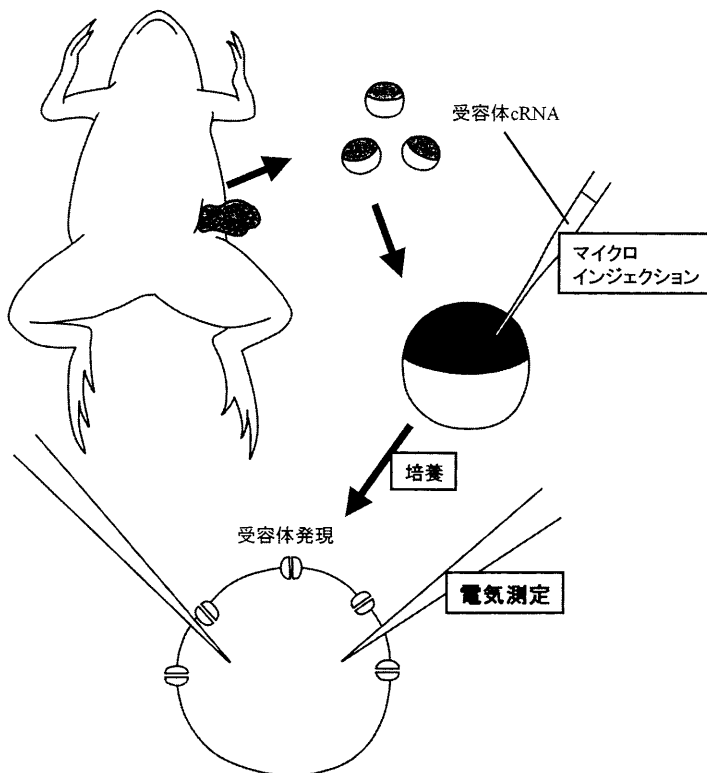
エタノールは GABA_A 受容体にのみ特異的に作用するわけではないため、酒による酔いの症状は GABA_A 受容体に特異的な薬物とは異なり、飲む量に応じて複雑になる。最終的には麻酔作用が強まり、特に飲酒に慣れていない新入生など急性アルコール中毒で亡くなる危険性がある。

脳への作用はポジトロン断層法 (PET) など非侵襲的測定法により、飲酒によって脳のどの部分が活性化されるか測定されている。酒を飲むとまず運動機能や視覚に關与する小脳の活動が低下する。次に報酬系がある大脳辺縁系が活性化され、酒が快感をもたらすとともに中毒性を持つものと推定される¹⁹⁾。

5. 卵母細胞での受容体の発現

エタノールや薬物の受容体への効果は神経細胞や培養細胞を用いて直接測定することもできるが、神経細胞は小さく複雑な形をしているため、繰り返し薬物を与えて応答を測定するのは難しい。また、受容体には一般的に複数の型があるため、どの型の受容体なのか決めるのも困難である。

アフリカツメガエルの卵母細胞は直径 1 mm 以上の球形で、遺伝子の注入や電気応答の測定が容易である (第 3 図)¹⁹⁾。卵母細胞は普通の細胞の千倍以上のリボソーム (mRNA を基にタンパク質を合成する小器官) を持つため、注入した外来の遺伝子からそのタンパク質を合成 (翻訳) する能力を持っている。受容体や輸送体のクローニングされた遺伝子の活性の確認や部位特異的変異の影響を測定するのに広く使用されてきた。複数の型のなかで特定のものをだけ発現できるため、異なるイソ型の薬理学的な違いも比較できる。



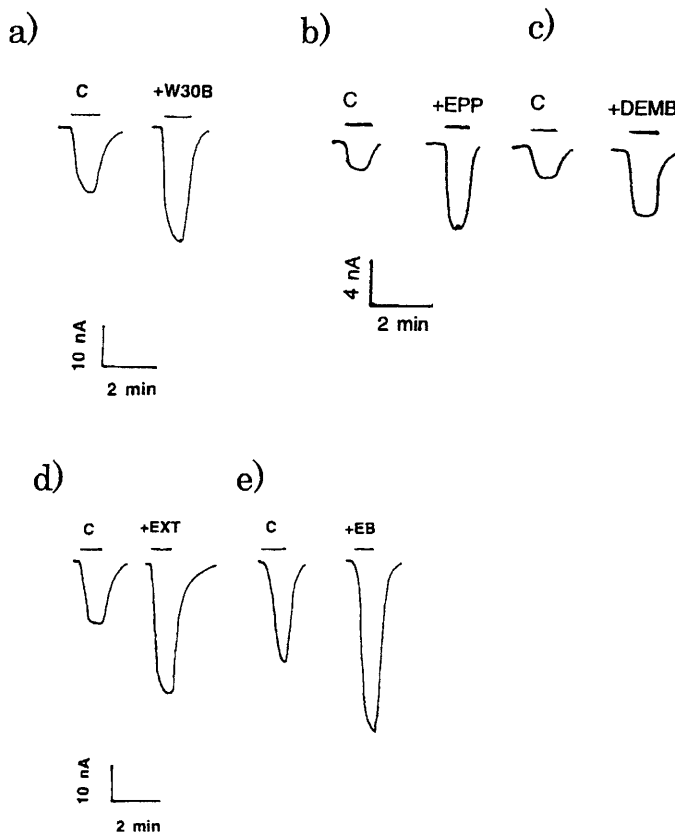
第 3 図 アフリカツメガエル卵母細胞の発現系を用いた受容体の実験法 (文献 19 からの転載)

私たちは最初ラットの脳からポリ(A)+RNAを精製し、様々な神経伝達物質受容体を発現させ、食品添加物の影響を測定してきた。そのなかで食品フレーバーがGABA_A受容体応答を昂進することを見出し、広く香りの効果を測定してきた²³⁾。これらの効果はクローニングされた牛の脳のGABA_A受容体の α_1 , β_1 サブユニットのcRNAを注入して発現させた受容体応答でも同様な効果が得られたことから、この型の受容体を用いて香りの効果を測定してきた¹²⁾。

6. GABA_A受容体応答の昂進と作用機構

第4図にウイスキー (a), ウイスキーの香気成分 (b, c), ビールのペンタン抽出物 (d), ビールに含まれるエステル (e) によるGABA_A受容体応答の昂進例を示した。ウイスキーやビールに含まれる多くの香り成分は同様にGABA_A受容体応答を昂進させた。

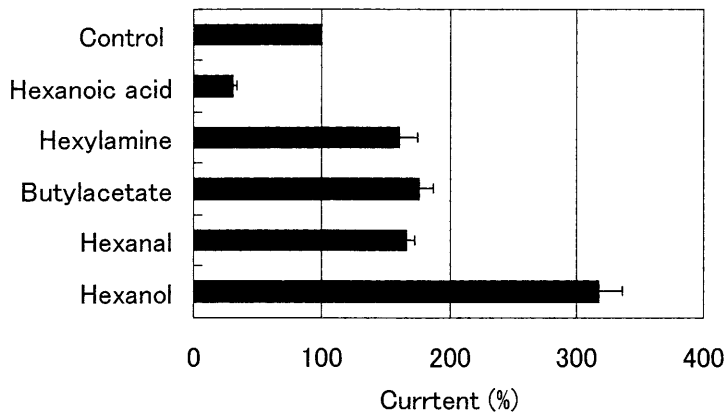
どのような化合物が応答を昂進するか炭素数6個の様々な特性基を持つ化合物の効果を測定したところ、アルコールが最も効果が大きかった (第5図)¹²⁾。逆にカルボン酸になると拮抗的に阻害された。次に炭素



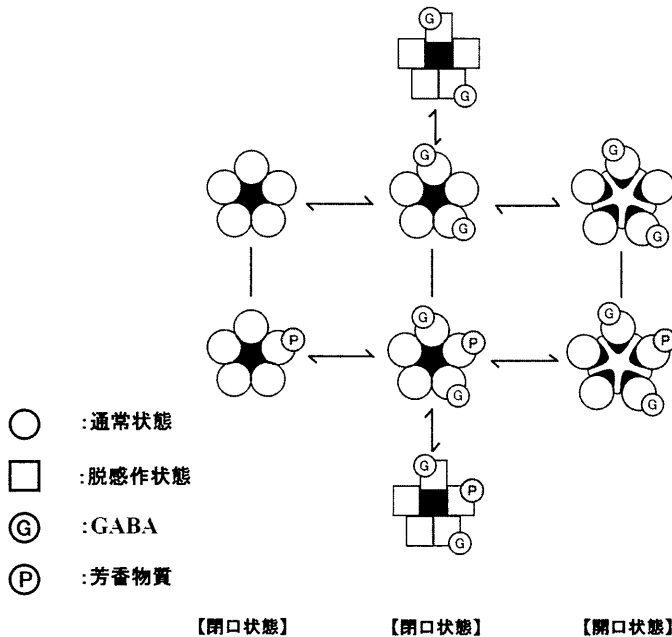
第4図 酒やその成分によるGABA_A受容体応答の昂進例

CはコントロールのGABAのみによる応答で、そこにa) 30年熟成後のブレンドウイスキー, b) エチルフェニルプロパノエイト, c) 1,1-ジエトキシ-3-メチルブタン, d) ビールのペンタン抽出物, e) エチルブタノエイト, をGABA液に添加したときの応答。応答の昂進は、Cの応答を100%として、添加したときの応答を%で表す。

(文献12, 13, 15から引用, 米国化学会から掲載許可取得)



第5図 特性基の応答昂進への影響
GABA, 化合物の濃度は 10 μ M, 5 mM。



第6図 GABA_A 受容体応答の昂進機構
(文献 19 からの転載)

鎖の長さが異なるアルコールについて測定したところ、長くなる（高級化）と共に応答の昂進が強まった。直鎖でなく芳香環を持つフェノールも応答を昂進したことから²⁴⁾、疎水性基部分の特異性は小さかった。ところが水酸基の数が増えると効果は減少し、ポリフェノールになると応答が阻害された²⁵⁾。

次に GABA の濃度を変えて測定すると、芳香物質は GABA の濃度応答曲線を低濃度側に移動させた¹¹⁾。

これは、麻酔剤の作用と同様である。この結果は、芳香物質が受容体に結合すると GABA の受容体への結合力が増加するという第6図のモデルで説明される¹¹⁾。

エタノールや麻酔薬は部位特異的変異や化学修飾法により α , β サブユニットの2番目の膜貫通領域の部位に結合するものと考えられている⁷⁾。芳香物質の結合部位は直接には明らかにされていないが、エタノールや麻酔薬と同じ部位に結合するものと思われる。

7. ウイスキーの香り

ウイスキーは大麦芽をアルコール発酵させ、蒸留した後に榿樽で熟成させるとシングルモルトウイスキーができる。大麦芽にトウモロコシを加えてアルコール発酵させ、蒸留して熟成させるとグリーンウイスキーができる。シングルモルトウイスキーとグリーンウイスキーを混ぜるとブレンドウイスキーができる。

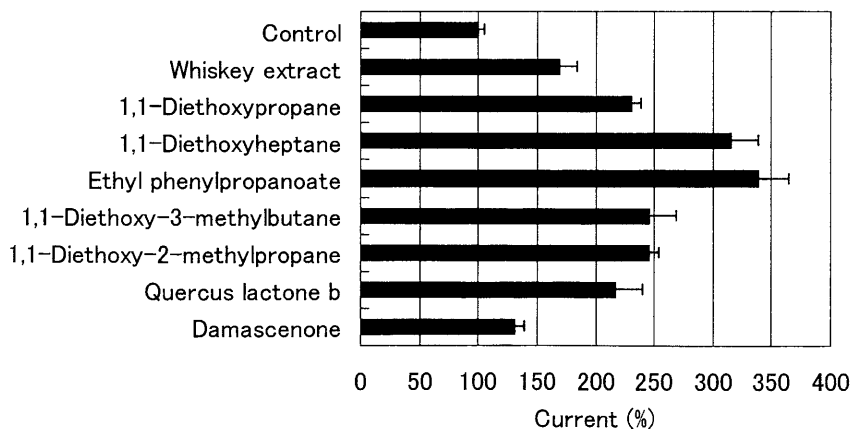
蒸留した直後のウイスキーは無色透明で、臭いも荒々しくきつくそのままでは飲めないけれど、榿樽中で長年熟成させると、色は琥珀色に変わり香りはまろやかになる。熟成年数の長いウイスキーは一本百万円というように非常に高価で売られることもある。これらの変化は榿樽から様々な成分がウイスキー中に溶け出し、さらにゆっくりした化学反応が進行するためと思われる。

ウイスキーのペンタン抽出物およびウイスキー中に存在することが確認された香り物質の GABA_A 受容体応答への効果を測定したところ、効果に差はあるけれど第7図のように全て応答を昂進した¹²⁾。応答昂進の濃度依存性を測定したところ、第8図のようにエタノールに比べて低い濃度で効果が生じ作用も強いことが示された。ウイスキー中の香り成分の量はエタノールに比べるとはるかに少ないけれど、効果ははるかに大きいことから香りが GABA_A 受容体を通して気分に影響する可能性がある。

GABA_A 受容体応答への効果が大きいエチルフェニルプロパノエイトとジエトキシヘプタンの、GABA_A 受容体アンタゴニスト（阻害剤）のペンテトラゾール注射による痙攣発現時間への影響を測定した¹²⁾。特にエチルフェニルプロパノエイトは有意に延長させ、これはペンテトラゾールによる GABA_A 受容体応答の阻害に対して応答を昂進させることにより、痙攣の開始を遅らせたものと思われる。

次にウイスキーそのものが GABA_A 受容体応答に与える効果を測定した¹³⁾。GABA 液にサントリー（株）から供与されたウイスキーを加えると応答が昂進された。蒸留直後のウイスキーはわずかに応答を昂進したが、熟成期間と応答の昂進の関係を検討したところ、第9図のようにウイスキーによる応答の昂進は熟成期間と共に増加した。このような応答の昂進は市販されている様々な種類のウイスキーでも程度に差はあるけれど確認された。なお、熟成によってウイスキーは香りだけでなく色も変わるが、色の変化は第10図のように抗酸化活性の増加を伴うことがわかった²⁶⁾。

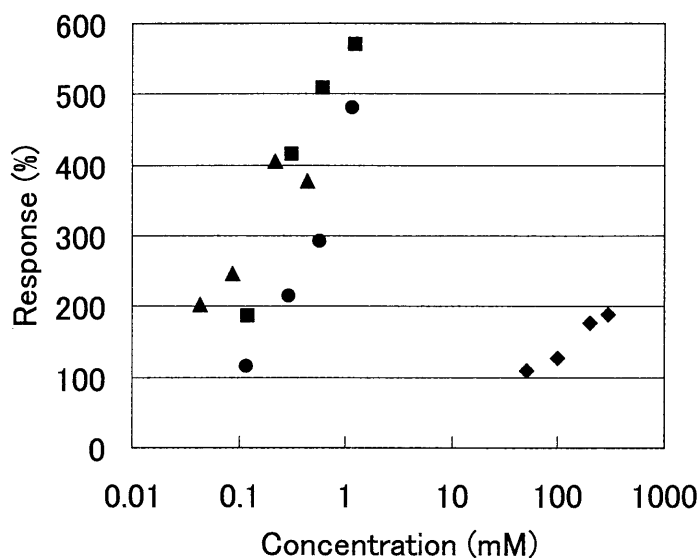
杉樽に日本酒を詰めて樽酒として販売されている。酒類研究所の宇都宮博士との共同研究で、樽酒の GABA_A 受容体応答への効果を測定したが²⁷⁾、有意な効果は見られなかった。樽酒の場合には、樽に1~2週間だけ詰めるために、受容体に影響するほどの量の香り成分は日本酒に抽出されないものと考えられる。短期間であっても抗酸化活性は有意な増加が見られた



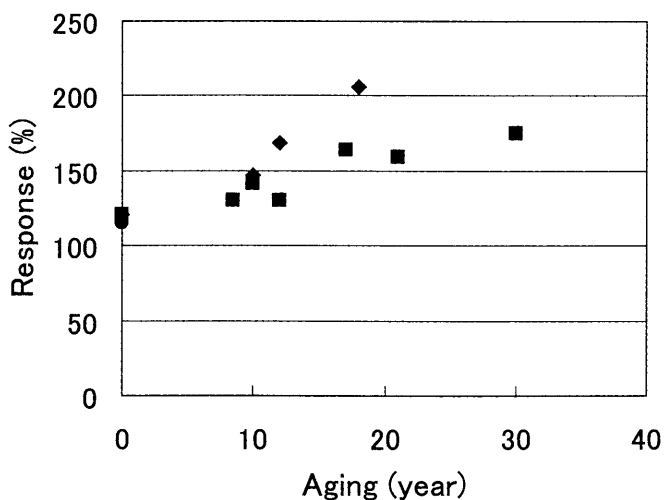
第7図 ウイスキー香り成分による GABA_A 受容体応答の昂進

GABA は 10 μM, 香り成分は 0.02 % (V/V) で測定した。

(文献 12 から引用, 米国化学会から掲載許可取得)



第8図 GABA_A 受容体応答の昂進の香りの濃度依存性
 GABA は 0.25 μM で測定した。
 ◆：エタノール，●：ケルカスラクトン b，■：エチルフェニル
 プロパノエイト，▲：1,1-ジエトキシヘプタン。
 (文献 12 から引用，米国化学会から掲載許可取得)

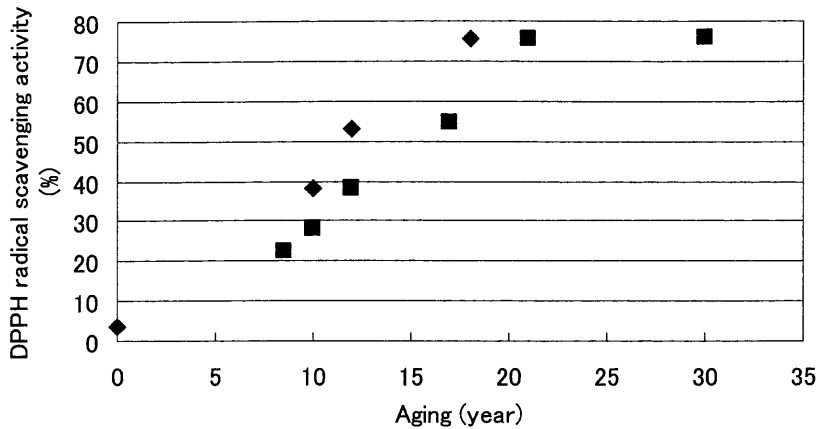


第9図 ウイスキーの熟成による GABA_A 受容体応答昂進の増加
 GABA は 0.25 μM，ウイスキーは 1% (V/V) で測定した。
 ◆：シングルモルトウイスキー，■：ブレンドウイスキー
 (文献 13 から引用，米国化学会から掲載許可取得)

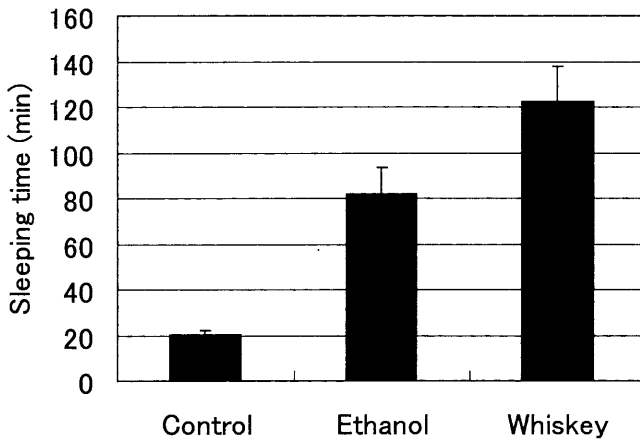
のは興味ある結果である。焼酎も 2~3 年樽で熟成させたものが販売されている。しかし，ウイスキーが 8 年以上熟成させるのに比べて期間が短く，有意な

GABA_A 受容体応答への効果は測定されなかった。

ペントバルビタールは GABA_A 受容体応答を強めて睡眠薬として働くことが知られている。マウスにウ



第10図 ウイスキーの熟成による抗酸化活性の増加
 抗酸化活性は、2.5%ウイスキーの、1,1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジル (DPPH) ラジカルの捕捉活性により評価した。
 ◆：シングルモルトウイスキー，■：ブレンドウイスキー
 (文献26から引用，米国化学会から掲載許可取得)



第11図 エタノール，ウイスキーと睡眠薬併用によるマウスの睡眠時間の延長
 マウスに睡眠薬のペントバルビタール Na (50 mg/kg) を注射する30分前から，エタノールあるいはウイスキーを，呼吸を通して与えてマウスの睡眠時間を測定した。
 (文献13から引用，米国化学会から掲載許可取得)

ウイスキーあるいはウイスキーに含まれているエタノール (43%) 量と同じ濃度のエタノール水溶液を，呼吸を通して与えた後に，ペントバルビタールを注射してマウスの睡眠時間への効果を測定した¹³⁾。その結果，エタノールを与えるとマウスの睡眠時間は増加した。ウイスキーはエタノールの効果よりもさらに強まった。

第11図の結果は，酒と睡眠薬を併用すると作用が強まって危険と言われる根拠であり，ウイスキーのエタノール以外の微量成分がさらに睡眠効果を強めることを示している。

8. ビールの香り

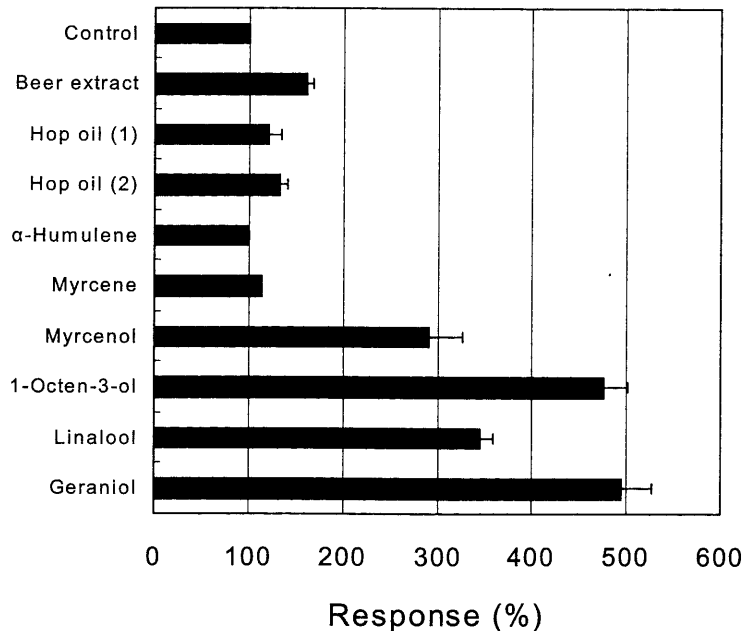
酒には醸造酒とそれを蒸留した蒸留酒の二種類がある。GABA は穀類の胚芽に多量に含まれているため、日本酒やビールなどの醸造酒には普通 GABA が含まれている。それに対してウイスキーや焼酎など蒸留酒は蒸留過程で水溶性の GABA は蒸留されず、GABA を含まない。

ビールは醸造酒のため、GABA を含みビール自身が GABA_A 受容体応答を引き起こす。そこでビールの香り成分の GABA_A 受容体応答への効果を測定するために、ビールのペンタン抽出を行い、脂溶性成分の効果を測定した。ペンタン抽出した後に、ペンタンを吸引除去し、残渣を少量のエタノールに溶かして GABA_A 受容体応答への効果を測定した。ビールのペンタン抽出成分は図 4 d) に示すように応答を昂進した¹⁵⁾。

酒の香り成分にはアルコール発酵によって生成する炭素数 4~5 個のフーゼルアルコールがある。これらのアルコールは GABA_A 受容体応答を昂進させる。

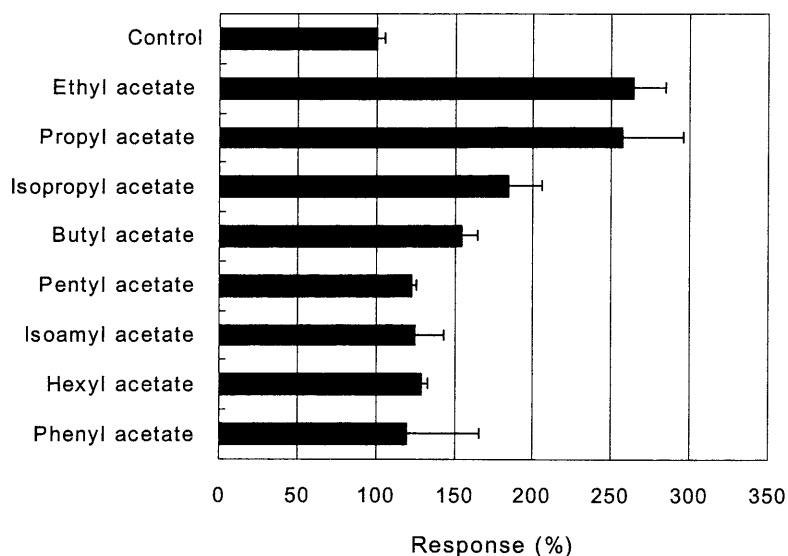
ビールの場合にはさらにホップからの成分が寄与する。ホップにはリナロール、ゲラニオール、1-オクテン-3-オールなどの香り成分が含まれる²⁸⁾。またミルセンが加熱過程で酸化されてミルセノールが生成することも考えられる。これらの香り成分はいずれも第 12 図のように GABA_A 受容体応答を昂進させた。

フーゼルアルコールは有機酸と縮合して様々なエステルをビール中に生成する。サッポロビール (株) の金田らは脳波を測定し、エステルによりリラックス状態で生じる α 波が増加することを見出している²⁹⁾。またホップがリラックス効果を示し、リナロールが関与していると報告している³⁰⁾。これらは嗅覚系を通じた効果と考えられるが、これらの物質は GABA_A 受容体応答を昂進させることから興味深い。アルコールの場合は、炭素鎖が大きくなるにしたがって GABA_A 受容体応答への効果も強まった。そこで炭素鎖の異なるエステルの効果を測定したところ第 13 図に示すように、アルコールの場合とは逆に炭素鎖が大きくなるに従って受容体応答への効果は弱まった¹⁵⁾。なお、カルボン酸側の炭素鎖が大きくなっても同様な結果が得



第 12 図 ビールの香気成分による GABA_A 受容体応答の昂進
GABA は 0.25 μ M で測定した。香気成分濃度が異なるため、相互の比較には注意が必要である。

(文献 15 から引用、米国化学会から掲載許可取得)



第13図 アセチル基を持つ炭素数の異なるエステルによるGABA_A受容体応答の昂進

GABA, エステル濃度は, それぞれ1 μ M, 1 mM.
(文献15から引用, 米国化学会から掲載許可取得)

られた¹⁵⁾。

また, 睡眠薬とミルセノールを併用した場合には, マウスの睡眠時間を延長させた¹⁵⁾。

9. 香りのストレスホルモンへの効果

精神的あるいは肉体的なストレスが加わると視床下部を介して, 血中にストレスホルモン(副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン; CRH, 副腎皮質刺激ホルモン; ACTH, コルチゾール)やアドレナリン, ノルアドレナリンなどの神経伝達物質が放出され, その結果, 体温, 血糖値, 血圧, 心拍数, 呼吸数の上昇や瞳孔の拡張が生じることが明らかになっている⁸⁾。ストレスの指標としてこれらが測定されている。ストレスが長期に継続すると免疫力が低下することも明らかになっている。

ラットに拘束ストレスを与えると血中にACTH量が増加し, その増加はベンゾジアゼピン系の薬物, ジアゼパムの投与で抑制されることが子宮を除去したラット(ストレスを受けやすい更年期のメスのモデル)を用いて, 東京薬科大学の山田らにより測定された。同様なACTHの抑制効果は, レモン, カモミール, ラベンダー精油を, 呼吸を通してラットに与えても見

られた^{31,32)}。これは視床下部に投射しているGABAシナプスがCRCの放出を調節しているためと考えられる。すなわち, GABA_A受容体応答が薬物によって昂進されると視床下部からのCRCの放出が抑制されるためと考えられる⁸⁾。

私たちが山口大学教育学部の丹教授の指導を受けて, ラットに拘束ストレスを与えながら, 香りやエタノール, ウイスキーを, 呼吸を通して与えたときの血中ACTH量を放射標識した抗体を用いるIRMA法により測定した。GABA_A受容体応答を昂進させた香りはいずれも抑制傾向を示した。特にテルピネン-4-オールと1-オクテン-3-オールは有意な抑制効果を示した。山田らの実験ではリナロールは有意な効果を示したが, 私たちの実験では有意な効果は測定されなかったが, これは子宮を除去したラットはストレスを受けやすく, 私たちが用いたオスラットはストレスに抵抗力があり, 効果が小さくなったためと考えられる。

同様な効果はエタノールによっても測定された。ウイスキーとの比較を行ったが, データのばらつきが大きく有意な差は見られなかった。しかし, ウイスキーから抽出した香り成分が同様の実験で, 有意にストレスホルモンの放出を抑制することが山岡らにより報告

されている³³⁾。

10. カフェインとエタノールの併用と動物行動

香りはGABA_A受容体応答を昇進させ、カフェインによる覚醒作用を抑制することが予想される。そこで、国立環境研究所の梅津博士の指導を受けて、カフェインと香りを併用したときのマウスの移所運動活性への効果を、群大式アンビュロメーターを用いて測定した。ところが予想に反して第14図のようにテルピネン-4-オールを併用すると移所運動活性はさらに強まった³⁴⁾。測定したいずれの香りも同様の効果を示した。ジアゼパムやムシモールなどGABA_A受容体応答を昇進させる薬物をカフェインと併用しても、このような効果は見られなかった。従ってこの効果は香りのGABA_A受容体を通した効果ではないと思われる。

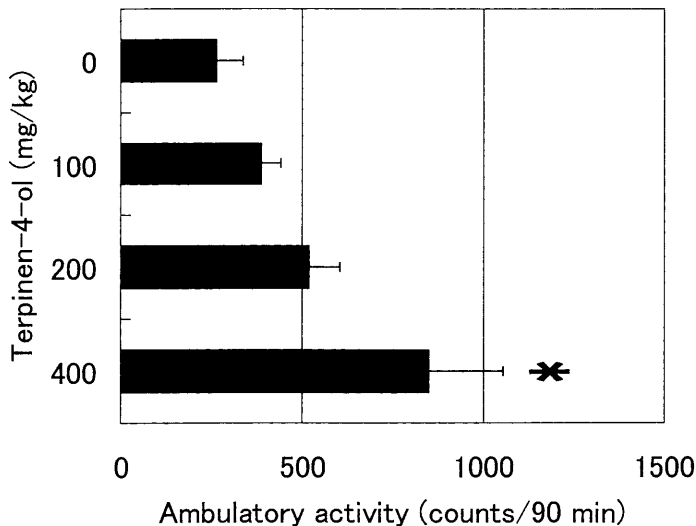
香りはエタノールの誘導体と考えることができるが、エタノールとカフェインを併用するとカフェインのみの投与に比べると運動活性が増加することが、栗原らによりすでに報告されている³⁵⁾。運動活性の増加はNMDA受容体のアンタゴニストであるMK-801とカ

フェインとの併用でも測定されている。エタノールは、記憶の形成に重要なNMDA受容体を阻害することが知られている。従って、香りとカフェインを併用した場合の覚醒作用の増強は、香りによるNMDA受容体阻害によって生じるのではないかと思われるが、詳細な機構は不明で、今後の研究が望まれる。

11. まとめと今後の課題

香りは嗅覚系を通して味覚と共に食品の味を支配しており、飲食物の味にとって香りは非常に重要である。香りはエタノールと同様に体内に取り込まれ、脳内の受容体、特にGABA_A受容体に作用することが示された。この作用は、精神安定剤、睡眠薬や麻酔薬と同様の効果である。しかし、薬物に比べるとその効果ははるかに小さく、生理的濃度で本当に効果が現れるのかは今後の研究課題である。香りは薬物に比べて作用ははるかに小さいけれど、それは副作用がないという利点でもある。

酒などの醸造食品の香りは、原料に含まれるもの、醸造過程で生成するもの、熟成やホップなどの添加に



第14図 カフェインとテルピネン-4-オールの併用による移所運動活性の増加

30分の順応期間の後に、オリーブオイルに溶かしたテルピネン-4-オールをマウスに腹腔投与し、10分後にカフェイン(10 mg/kg)を皮下注射してマウスの移所運動活性をアンビュロメーターで測定した。90分間の総活性を計算した。

よるものが考えられる。従って、良質の原料、微生物、醗母やホップを用い、これらをいかに組み合わせるかが、消費者に受け入れられる酒を製造するうえで重要となる。

主要な嗜好飲料（緑茶²⁵⁾、ウーロン茶³⁶⁾、コーヒ³⁷⁾）や酒類（日本酒²⁷⁾、焼酎、和酒¹⁴⁾、ウイスキー^{12,13)}、ビール¹⁵⁾）、鯉節³⁸⁾などの香りのGABA_A受容体応答への効果はすでに測定し、現在新しい試料を探している。味噌、醤油や香辛料に興味を持っているが、強い香りを発する製品や酵母³⁹⁾などを提供いただけると幸いである。

嗜好飲料は日常的に継続して摂取する。ラットを用いた実験で、エタノールの摂取がGABA_A受容体やドーパミン (D3) 受容体の発現に影響すると報告されている⁴⁰⁾。シロイズナズナを用いた実験で、青葉アルコールは防御遺伝子を誘導することが見出されている⁴¹⁾。香りが嗅覚系を通してあるいは体内に取り込まれて作用した場合、体内の遺伝子発現に影響するのかわかも今後の興味ある課題といえよう。

謝辞

サントリー (株) 健康科学研究所好田裕史主任研究員、同木曾良信所長、国立環境研究所梅津豊司主任研究員、山口大学教育学部丹信介教授、山口大学農学部山田守教授、現クルナ大学 S. J. Hossain 准教授を始めとする研究室の皆様との協同研究をまとめたもので、皆様に感謝します。また、複数の図の本からの転載を許可していただきました、フレグランスジャーナル社津野田勲会長および重森芳枝さんに感謝します。

<山口大学大学院医学系研究科応用分子生命科学系専攻>

文 献

- 1) Wafford K. A., Birnett D. M., Dunwiddie T. V. et al.: *Science*, **249**, 291-293 (1990)
- 2) Lovinger D. M., White D. and Weight F. F.: *Science*, **243**, 1721-1724 (1989)
- 3) Lewohl J. M., Wilson W. R., Mayfield R. D. et al.: *Nature Neuroscience*, **2**, 1084-1090 (1999)
- 4) Kobayashi T., Ikedea K., Kojima H. et al.: *Nature Neuroscience*, **2**, 1091-1097 (1999)
- 5) Nicholls D. G.: 神経情報伝達のメカニズム,

青島均訳, シュプリンガー・フェアラーク東京, 東京, (1997)

- 6) Martin, D. L., and Olsen, R. W. (eds.) *GABA in Nervous System*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, (2000)
- 7) Chebib, M., and Johnston, A. R.: *Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 1427-1447 (2000)
- 8) 深田順一: からだの中からストレスをみる, 学会出版センター, 東京, pp 6-25 (2000)
- 9) Aoshima H.: *J. Neurochem.*, **66**, 1300-1305 (1996)
- 10) Aoshima H. and Hamamoto K.: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **63**, 743-748 (1999)
- 11) Aoshima H., Hossain S. J., Hamamoto K. et al.: *J. Biochem.*, **130**, 703, (2001)
- 12) Hossain S. J., Aoshima H., Koda H. and Kiso, Y.: *J. Agric. Food Chem.*, **50**, 6828-6834 (2002)
- 13) Koda H., Hossain S. J., Kiso Y. and Aoshima, H.: *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 5238-5244 (2003)
- 14) Aoshima H., Hossain S. J., Tanaka Y., and Wen, R.: *Alcohol Res.*, **9**, 7-11 (2004)
- 15) Aoshima H., Takeda S., Okita Y. et al.: *J. Agric. Food Chem.*, **54**, 2514-2519 (2006)
- 16) 林真一郎 (編) アロマセラピーの事典, 東京堂出版, 東京 (1998)
- 17) Shen, J., Nijijima, A., Tanida, M., et al.: *Neurosci. Lett.*, **380**, 289-294 (2005)
- 18) Shen, J., Nijijima, A., Tanida, M., et al.: *Neurosci. Lett.*, **383**, 188-193 (2005)
- 19) 青島 均: 香りの科学はどこまで解明されたかーアロマセラピー・森林浴・嗜好飲料ー, フレグランスジャーナル社, 東京 (2007)
- 20) 本郷利憲, 広重 力, 豊田順一, 熊田 衛 (編) 標準生理学 (第3版), 医学書院, 東京 (1993)
- 21) Hayakawa, K., Kimura, M., and Kamata, K.: *Eur. J. Pharmacol.*, **438**, 107-113 (2002)
- 22) Wallner, M., Hanchar, H. J., and Olsen, R. W.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 15218-15223 (2003)
- 23) Aoshima, H., and Tenpaku, Y.: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **61**, 2051-2057 (1997)
- 24) Aoshima, H., Hossain, S. J., Imamura, K., and Shingai, R.: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **65**,

- 2070-2077 (2001)
- 25) Hossain, S. J., Hamamoto, K., Aoshima, H., and Hara, Y.: *J. Agric. Food Chem.*, **50**, 3954-3960 (2002)
- 26) Aoshima, H., Tsunoda, H., Koda, H., and Kiso, Y.: *J. Agric. Food Chem.*, **54**, 2514-2519 (2006)
- 27) 折原佑輔, 和気洋子, 宇都宮仁, 青島 均: 醸協, **101**, 349-356 (2006)
- 28) Kishimoto, T., Wanikawa, A., Kagami, N., and Kawatsura, K.: *J. Agric. Food Chem.*, **53**, 4701-4707 (2005)
- 29) 金田弘拳, 小島英敏, 高塩仁愛, 吉田倫幸: *Aroma Res.*, **6**, 164-170 (2005)
- 30) 金田弘拳, 小島英敏, 渡 淳二: *Aroma Res.*, **6**, 362-367 (2005)
- 31) Yamada, K., Miura, T., Mimaki, Y., and Sashida, Y.: *Biol. Pharm. Bul.*, **19**, 1244-1246 (1996)
- 32) 山田健二: *Aroma Res.*, **5**, 371-375 (2004)
- 33) 山岡貞夫, 好田裕史, 木曾良信: ウイスキーの香りの生理作用 (抗ストレス食品の開発と展望, 横越英彦監修) pp. 304-309, シーエムシー出版, 東京 (2006)
- 34) 特許公開 2006-335674, 中枢神経興奮作用増強剤
- 35) 栗原 久: カフェインの科学, 学会出版センター, 東京 (2004)
- 36) Hossain, S. J., Aoshima, H., Koda, H., and Kiso, Y.: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68**, 1842-1848 (2004)
- 37) Hossain S. J., Aoshima H., Koda H. and Kiso, Y.: *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 7568-7575 (2003)
- 38) Mitou, M., Shigemori, Y., Aoshima, H., and Yokoyama, S.: *Food Chem.*, in press
- 39) 井上重治: 微生物と香り, フレグランスジャーナル社, 東京 (2002)
- 40) French, B. A., Dedes, J., Bardag-Gorce, F. et al.: *Exp. Mol. Pathol.*, **79**, 87-94 (2005)
- 41) Shiojiri, K., Kishimoto, K., Ozawa, R. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 16672-16676 (2006)