マウスを用いた酒類飲用による酔いの評価

伊豆英恵*・後藤邦康

(独立行政法人酒類総合研究所)

平成 21 年 6 月 8 日受理

Behavioral Evaluation of Intoxication in Mice by Oral Administration of Alcoholic Beverages

Hanae IZU* and Kuniyasu GOTO

(National Research Institute of Brewing, 3-7-1 Kagamiyama, Higashi-hiroshima, 739-0046)

We attempted to evaluate differences in intoxication in mice after the administration of various alcoholic beverages. Measurements of locomotor activity and elevated plus-maze test in mice did not show differences in the extent of intoxication after oral administration of alcoholic beverages (sake, red wine, shochu, and whiskey ; approximately 15% alcohol, 1.2 g of alcohol/kg BW dosed single or twice). Changes in the concentrations of ethanol and acetaldehyde in blood and brain were very similar 0.5, 3, and 5 hours after the oral administration of alcoholic beverages (sake and shochu ; 15% alcohol, 2.4 g of alcohol/kg BW). There seems to be no differences in intoxication in mice after the administration of alcoholic beverages at the same doses with the same alcohol content.

Key words : 酔い, マウス, 高架式十字迷路, 自発運動量, エタノール代謝

緒 言

経口摂取したエタノールは消化されることなく、エタノールそのままの状態で体内に吸収されるという特徴がある¹⁾。エタノールは胃で約 30%，小腸上部で約 70%が吸収され、門脈より肝臓に運ばれる。肝臓では、主にアルコール脱水素酵素によってエタノールがアセトアルデヒドに代謝される。アセトアルデヒドは毒性の強い物質で悪心、拍動性頭痛、末梢血管拡張、心拍増加、吐き気、拡張期血圧の低下、顔面紅潮などの影響を与えることが知られている²⁾。このため、アセトアルデヒドはアルデヒド脱水素酵素によって酢酸まで代謝され、無毒化される。しかしながら、肝臓の処理能力には限界があり、過剰摂取によって代謝されなかったエタノールやアセトアルデヒドは血液によって、脳に運ばれ、様々な酔いの症状を引き起こすことにな

る。

エタノールは中枢神経抑制作用をもち、血中エタノール濃度に応じて様々な神経系症状を引き起こす。飲酒を開始し、血中エタノール濃度が低い時期には脱抑制作用によって行動活発化、興奮、発揚、多弁などの状態が引き起こされる。血中エタノール濃度が徐々に上昇しほろ酔いや酩酊状態になると、運動能力、感覚機能、思考判断力の低下がもたらされる。さらに泥酔状態になった場合、錯乱、昏迷、意識消失、昏睡に陥るなどして急性エタノール中毒が引き起こされる場合もある。このようにエタノールには神経興奮と抑制の二面的な作用があり³⁾、酔いは多面的な影響を生体に及ぼす¹⁾。このような酔った状態はエタノールによる GABA_A 受容体応答の昂進⁴⁾、NMDA 受容体の阻害⁵⁾などを介した中枢神経系への作用によってもたらされることが明らかにされている。

酒類の主成分はエタノールであるが、酒類にはエタノール以外にも、酒類独特の味や香りを付与する成分が含まれている。近年、これらのエタノール以外の成分が酔いと密接に関わるエタノール代謝やGABA_A受容体応答に影響を及ぼすことが報告されている。長谷場らは⁶⁾、ウイスキーの不揮発性成分が肝臓のアルコール脱水素酵素を抑制して酪酊を長引かせることを明らかにし、さらにウイスキーの熟成によってこの作用が強まることを示している。また、ウイスキーやビールの香気成分がGABA_A受容体応答を昂進し^{7,8)}、ウイスキーの熟成年数が長くなるにつれてこの作用が増強されることが報告されている⁹⁾。その他、GABA以外のGABA_A受容体応答を引き起こす成分を清酒が含んでいる可能性が示唆されている¹⁰⁾。

このように酒類成分がエタノール代謝や中枢神経系への作用を介して酔いに違いをもたらす可能性が示唆されているため、本研究では、酒類の飲用摂取によって酒類間に酔いの違いの有無があるかどうか、マウスを用いた行動実験¹¹⁾で比較検討を試みた。

実験方法

1. 実験動物

9週齢のC57BL/6NCrCrj雄性マウス(日本チャールスリバー社)を購入後、動物飼育室で飼育順応させて体重23g以上のマウスを自発運動量測定、高架式十字迷路試験、血中エタノール及びアセトアルデヒド濃度の測定に用いた。マウスは5~6匹ずつ、ペーパーチップ床敷を敷いたポリカーボネート製ケージ(30×20×15cm)に入れ、飼料と水道水を自由摂取させて飼育した。飼料はAIN-76配合(オリエンタル酵母工業(株))に基づく、25%(w/w)カゼイン食を用いた(25%カゼイン、51.5%コーンスターチ、5%シュクロース、8%セルロース、6%大豆油、3.5%ミネラル類、1%(いずれもw/w)ビタミン類)。動物実験室内は12時間毎の明暗(明期;0時より12時、暗期;12時より0時)、室温23°Cおよび湿度60%に調節した。

2. 自発運動量の測定

装置 自発運動量は赤外線ビームセンサー式のACTIMO自発運動量測定装置(ACTIMO-100, バイオリサーチセンター)を用いて測定した。装置にポリカーボネート製ケージ(30×20×15cm)をセット

し、1つのケージに1匹のマウスを入れて測定を行った。

酒類投与スケジュール 次の2通りの方法によってマウスに酒類を投与し、自発運動量を測定した。(1)アルコール度15%の酒類(アルコール換算で1.2g/kg体重)を1回、胃ゾンデを用いて経口投与し、自発運動量を測定した(Fig. 1a, Single)。(2)アルコール度15%の酒類(アルコール換算で1.2g/kg体重)を2回、経口投与して自発運動量を測定した(Fig. 1a, Twice)。アルコール度数の高い酒類は割水して15%とし、実験に用いた。対照群には酒類の代わりに生理食塩水を経口投与した。

実験手続き 酒類投与18時間前より絶食を開始し、自発運動量を測定した(Fig. 1a)。水は自由摂取とし、自発運動量測定の1時間前までにマウスを測定装置へ移して環境に順応させ、測定を行った。

3. 高架式十字迷路試験

装置 実験に使用した高架式十字迷路は床上40cmにあり、直行する4本のアーム(6×30cm)とそれらが交差する部分のプラットホーム(9×9cm)から構成されている。2本のオープンアーム(高さ2cmのふち付き)には側壁がないが、2本のクローズドアームは灰色不透明の側壁(高さ10cm)付きでその他の床も灰色不透明となっている。

酒類投与スケジュール 高架式十字迷路試験開始の1時間前と2時間前にアルコール度15%の酒類(アルコール換算で1.2g/kg体重)を胃ゾンデを用いて経口投与した(Fig. 1b)。アルコール度数の高い酒類は割水して15%とし、実験に用いた。対照群には酒類の代わりに生理食塩水を経口投与した。

実験手続き 水は自由摂取させたが、酒類投与30分前から高架式十字迷路試験終了までマウスは絶食とした(Fig. 1b)。マウスを十字迷路のプラットフォーム部分に置き、頭をopen部分に向けて試験を開始し、10分間、オープンとクローズのそれぞれのアームへの進入回数と滞在時間を観察、記録した。プラットフォームから四肢全部がアーム部分に出た場合をアームへの移行として判定した。

4. 血中や脳のエタノール及びアセトアルデヒド濃度の測定

酒類をマウスに経口投与し、血中や脳のエタノール及びアセトアルデヒド濃度をガスクロ気化平衡法(ア

Experiment	Administration of alcoholic beverages	Feeding condition	Scheme
a) Locomotor activity	1.2 g of alcohol/kg BW <i>p.o.</i> (15% Alcoholic beverages) Single (A1) Twice (A1 and A2)	Fasted	<p>Single: -18 h 0</p> <p>Twice: -18 h -1 h 0</p>
b) Elevated plus-maze	1.2 g of alcohol/kg BW <i>p.o.</i> (15% Alcoholic beverages) Twice (A1 and A2)	Fasted 0.5 hr before administration	

Fig. 1 Experimental schemes for measurement of locomotor activity and elevated plus-maze test.

Conditions for alcoholic beverage administration (A 1, A 2) and feeding in measurements of locomotor activity (a) and elevated plus-maze test (b) are shown.

ジレント 6890 ガスクロマトグラフ, 7694 ヘッドスペースサンプラー) で測定した¹²⁾。酒類投与の前日よりマウスを絶食させ、酒類投与 1 時間前より絶水とした。マウスにアルコール度 15% の酒類 (アルコール換算で 2.4 g/kg 体重) を経口投与し、投与後 0.5, 3, 5 時間後に血液や脳を採取後、血中エタノール及びアセトアルデヒド濃度を PCA 法に準拠して測定した^{6,12)}。血液は採取後、6 倍量の氷冷 PCA 試薬 (0.6 N 過塩素酸, 30 mM チオ尿素, 0.1 mM EDTA・2 Na) を加え、激しく混合して遠心 (3000 rpm・10 分・4 度) した後、上清をサンプルとした。脳は摘出後、液体窒素で凍結し、6 倍量の氷冷 PCA 試薬を加えてホモジナイズして遠心 (3000 rpm・10 分・4 度) した後、上清をサンプルとした。内部標準は *n*-プロパノールを用いた。

5. 酒類サンプル

清酒 (普通酒), 焼酎 (麦焼酎), ウイスキー, 赤ワインの市販製品を使用して投与実験を行った。アルコール度数が高い焼酎とウイスキーはアルコール度 15% に割水した後、実験に用いた。

6. 統計的有意差の検定

測定値は平均±標準誤差 (SEM) で示した。一元配置分散分析後に Tukey-Kramer の HSD 検定を行なって危険率が 5% 以下の場合に有意差があると判定した。

なお、本実験は独立行政法人酒類総合研究所動物実験委員会の承認を受け、独立行政法人酒類総合研究所動物実験実施規程に従って実施した。

実験結果

1. 酒類摂取の自発運動量への影響

マウスに清酒, 赤ワイン, 焼酎, ウイスキーなどの

酒類を胃ゾンデで経口投与し、投与後の自発運動量への影響を見ることによって酒類飲用の酔いへの影響を調べた。アルコール度15%の清酒、焼酎、ウイスキー（赤ワインのみ14%）をアルコール換算1.2 g/kg体重で単回投与したところ（Fig. 1 a, single），投与3～6時間後、各酒類摂取群の運動量が対照群の64～80%に減少する傾向が見られたが有意ではなかった（Fig. 2）。また、各酒類摂取群の中では運動量に違いは見られなかった（Fig. 2）。次に、より多量の酒類を投与して影響を見るため、アルコール度15%の各酒類をアルコール換算1.2 g/kg体重で2回投与したところ（Fig. 1 a, twice），投与3～6時間後、各酒類摂取群の運動量が対照群の38～55%に有意に減少した（Fig. 3 a）。しかしながら、各酒類摂取群の中で運動量に違いは見られなかった（Fig. 3 a）。これと同条件で清酒と焼酎を投与し（Fig. 1 a, twice），13時間後まで運動量への影響を調べた。この結果、投与3～13時間後、両酒類摂取群で運動量が対照群の36～55%に有意に減少したが、清酒群と焼酎群で運動量への影響に違いはなかった（Fig. 3 b）。

2. 酒類摂取のエタノール代謝への影響

マウスに清酒と焼酎を胃ゾンデで経口投与後、血中及び脳のエタノール・アセトアルデヒド濃度の経時変化を測定し、エタノール代謝への影響を調べた。アルコール度15%の清酒または焼酎をアルコール換算2.4

g/kg体重で単回投与したところ、0.5, 3, 5時間後の血中及び脳のエタノール・アセトアルデヒド濃度の変動に両群で違いは見られなかった（Fig. 4 a-d）。

3. 酒類摂取の高架式十字迷路試験への影響

マウスに清酒、焼酎、ウイスキーを胃ゾンデで経口投与し、高架式十字迷路試験を行って酒類飲用の酔いへの影響を調べた。アルコール度15%の清酒、焼酎、ウイスキーをアルコール換算1.2 g/kg体重で2回経口投与し（Fig. 1 b），高架式十字迷路試験を行った。この結果、各酒類摂取群でオープンアーム滞在時間（Fig. 5 a）とオープンアーム侵入回数（Fig. 5 b）がそれぞれ対照群の3.0～3.4倍と3.4倍に有意に増加しており、酒類飲用によってリラックス効果が高まることがわかった。また、各酒類摂取群で効果に違いは見られなかった。

考 察

同アルコール度の各種アルコール飲料を純アルコール換算で等量、マウスに経口投与して自発運動量測定と高架式十字迷路試験を行い、アルコール飲料間の酔いの違いを調べた。この結果、清酒、赤ワイン、焼酎、ウイスキー摂取後の自発運動量に違いは見られなかったこと（Fig. 2, 3），清酒、焼酎、ウイスキー摂取後の高架式十字迷路試験で違いが見られなかったことから（Fig. 5），同アルコール度で同量飲酒した場合に

Fig. 2 Effects of alcoholic beverage intoxication on spontaneous locomotor activity in mice.

Panel shows cumulative locomotor activity for 6 h after the start of locomotor activity measurement. Mice received alcoholic beverages (sake, red wine, shochu and whiskey) orally once prior to the test session (1.2 g of alcohol/kg BW) (Fig. 1 a, single). Each point shows the cumulative value $\pm$ SEM. $n=7-10$.

Fig. 3 Effects of alcoholic beverage intoxication on spontaneous locomotor activity in mice.

Panels a) and b) show cumulative locomotor activity for 6 h and 13 h, respectively, after the start of locomotor activity measurements. Mice received alcoholic beverages (sake, red wine, shochu and whiskey) orally twice prior to the test session (1.2 g of alcohol/kg BW) (Fig. 1 a, twice). Each point shows the cumulative value $\pm$ SEM. Values with asterisks are significantly different from the control group at $p < 0.05$ by the Tukey-Kramer HSD test. $n = 10$.

は各アルコール飲料間で酔いへの影響に差がないことが示唆された。また、清酒と焼酎を同アルコール度で同量飲酒摂取させて0.5～3時間後の血中及び脳内のエタノール・アセトアルデヒド濃度の変動にも違いがないことから (Fig. 4), アルコール飲料による酔い方の違いにほとんど差がないことが示唆された。

これまでヒトを用いた酔いの研究では主に血中、呼気エタノール濃度を酔いの指標とし^{13,14)}、このほか、心拍変動と血圧¹⁵⁾、平衡バランスや開脚時片足立ち時間^{13,14)}を調べることによってエタノール摂取の影響を評価している。以上のように血液や呼気以外の数値を指標として酔いの評価が可能であるが、エタノール感受性の個人差や体調変動の個体差の問題、倫理的側

面からヒトでの酔いの試験は難しい一面がある。ヒトを被験者として酔いの評価をする場合のこれらの問題を解決するために、これまで実験動物を用いた研究が数多く行われてきた。エタノールを動物に投与して血中エタノール・アセトアルデヒド・酢酸濃度^{6,16)}、肝臓ADH・ALDH活性の測定¹²⁾によってエタノール代謝の解析を行ったり、心拍変動や直腸温などの生理計測¹⁷⁾や行動実験で酔いの程度を評価している。行動的評価として正立試験¹⁸⁾、自発運動量測定^{11,19)}、高架式十字迷路試験^{11,20)}、オープンフィールドテスト²¹⁾、催吐性試験や条件性味覚嫌悪²²⁾、テールフリックテストやホットプレートテスト¹⁷⁾、ロタロッド¹⁸⁾が用いられてきた。本研究でもヒトにおける個人差や

Fig. 4 Ethanol and acetaldehyde concentrations in the blood and brain after the oral administration of alcoholic beverages to mice.

Mice received alcoholic beverages (sake and shochu) orally once (2.4 g of alcohol/kg BW). Blood and brain samples were collected 0.5, 3, and 5 h after the administration, and concentrations of ethanol and acetaldehyde were measured. All values reported are mean $\pm$ SEM. $n=5-6$.

個体差の問題、倫理的側面の問題点を解消するため、マウスで自発運動量測定と高架式十字迷路試験を行って酔いの評価を試みた。エタノールは運動量を低用量では促進、高用量では抑制することから¹⁹⁾、自発運動量測定によって軽度の酔いから、泥酔状態まで、あらゆる状態の酔いを調べることができる^{11,19)}。また、高架式十字迷路試験はげっ歯類が高い位置にある解放された場所を嫌う習性を利用し、マウスやラットの不安水準を測定するための試験として開発された。高架式十字迷路試験は抗不安薬等のスクリーニングに用いられるが、エタノールによる抗不安及びリラックス作用の評価系としても一般的に用いられている^{11,20)}。

「清酒は悪酔いしやすい」、「清酒は少しでも酔う」というイメージがあることが報告されている²³⁾。しかしながら、今回の結果より、同アルコール度で純アルコール換算で同量の飲酒をした場合、各酒類間で酔いの程度に違いはなく、清酒が酔いやすい特徴を持っている訳ではないことが示唆された。また、摂取後の血中・脳内のエタノール及びアセトアルデヒド濃度も清酒や焼酎摂取後で違いがなく、清酒だけが特にエタノール代謝に悪い影響を与える訳ではないことも示唆さ

れた。以上のことから、酒類摂取による酔いについての第一要因は「どれだけアルコール量を摂取したか」であると考えられた。清酒は焼酎やウイスキーのように割水せずにそのままを飲む場合がほとんどであり、飲酒時に比較的、アルコール度が高いものを飲んだ結果、多量のアルコール分を摂取するため、酔いが深くなっているとも推測しうる。こういった清酒の摂取方法の特徴から、他の酒類に比べて酩酊状態が生じやすくなり、「清酒は酔いやすく、悪酔いしやすい」といったイメージが定着してしまった可能性がある。

これまでも酒類間の酔いの違いの有無については様々な評価方法を用いて検討が重ねられてきたが、一定の見解は得られていない。コンジェナー成分（悪酔い成分の1つと考えられているフーゼル油を含む）の少ないジンやウォッカよりも、コンジェナー成分の多いウイスキー、ブランデー、ワインを摂取した方が悪酔いしやすいという報告がある²⁴⁻²⁷⁾。その一方、バーボンとウォッカの間に酔いの違いがないなど、コンジェナーの多少は影響がないという報告もある^{28,29)}。同じ飲酒条件でも、測定方法によって酔いの程度に差異が出る場合と出ない場合がある^{15,25,27)}。また、ヒト

Fig. 5 Effects of alcoholic beverage intoxication on an elevated plus-maze test performance for mice.

Panels a) and b) show the percentages of time spent in the open arm and number of the open-arm entries, respectively, during the 10-min test session after the administration of various alcoholic beverages (sake, shochu, and whiskey). Mice received alcoholic beverages orally twice at 1 and 2 h prior to the test session (1.2 g of alcohol/kg BW) as shown in Fig. 1 b. Values with asterisks are significantly different from the control group at $p < 0.05$ by the Tukey-Kramer HSD test. $n = 7-9$.

を被験者とした場合、同条件で測定を行っても、エタノール感受性の違いで異なった結果が得られる場合がある¹⁵⁾。これらの複数の要因が混乱を招いた原因となっているように思われる。

湯浅らは¹⁵⁾、アルコールパッチテスト陰性（酒に強いタイプ）7名と陽性（酒に弱いタイプ）5名を被験者として8種類のアルコール飲料を用いて飲酒試験をし、心拍変動スペクトルで酔いの評価を行った。この結果、飲酒後の血圧変化、心拍変動及び交感神経・副交感神経活動の変化がアルコール飲料間で異なることを明らかにし、酒類によって酔いの状態に違いがあると推測した。一方、湯浅らの飲酒後の呼気アルコール

濃度の測定試験においては、酒類間と消失速度や消失までの時間に差は見いだせておらず、本研究と同様な結果が得られている。前述したが、このように測定方法の違いで酔いの検出のされ方が異なる可能性がある。呼気アルコール濃度では差がない場合でも、心拍変動スペクトルでは酒類間の酔いの違いがとらえられており、心拍変動スペクトルを調べる方がより感度よく差異が検出されていると考えられる。カテコールアミンは循環器系に影響を与えて心拍数増加、血管拡張、体温上昇に関与する。湯浅らの実験でも示されたように、アルデヒド脱水素酵素の活性型と不活性型で飲酒後のカテコールアミンの動態が異なることが知られてい

る³⁰⁾。不活性なアルデヒド脱水素酵素活性のため、血中アセトアルデヒド濃度が上昇してカテコールアミン濃度の上昇をもたらす、心拍数増加や血圧低下をきたす。また、カテコールアミン作動系に関連した遺伝子多型がアルコール摂取後の血中カテコールアミン濃度、心拍や血圧変化などに影響することも明らかにされており³¹⁾、これらの遺伝子多型による影響はこの測定手法で個人差をもたらす原因の1つであると推測される。

長谷場らは⁹⁾、ウイスキーの熟成過程によって増加する成分が存在することに着目し、これらの成分がエタノール代謝を抑制し、酩酊を増強することを明らかにした。青島らは⁷⁻⁹⁾、ウイスキーやビールの香気成分に着目し、GABA_A 受容体応答をこれらが昂進することを示した。また、湯浅らは¹⁵⁾、清酒という1つのカテゴリーの中でも、純米酒、吟醸酒、普通酒、にごり酒など成分的に大きく異なったタイプの清酒が存在することに着目し、これらで酩酊の状態が異なることを示した。筆者らも、吟醸酒特有の香気成分が抗不安作用を高めることを報告している³²⁾。このように各酒類に特有の成分に着目したり、同じカテゴリーの酒類の中でも成分的に際立った特徴を持つタイプに着目することによって、異なる酔いへの影響が見いだされてきている。これらの試験結果は用いた実験手法によっては、ヒトや動物などの生体で結果が実際に反映されるかどうか、飲用した場合に効果があるかどうか、実際に酒類に含まれる濃度で効果があるかどうかなどについて将来的に検討する必要があると言える。

今回、マウスに同アルコール度のアルコール飲料を等量、経口投与し、自発運動量測定と高架式十字迷路試験を行うことによって、酒類間での酔い方に違いがないことを明らかにした。このことから、酔いにとってもっとも影響を与えるのは摂取したアルコール量であることが示唆された。この一方、近年、上述した通り、酒類成分が酔いへ影響を与えるという詳細な検討が報告されてきている。酒類成分の影響は摂取したアルコールの影響に比べると相対的に小さいものであるかもしれないが、酒類成分による酔い心地の違いが酒類の嗜好へ影響を及ぼすことも想定され（深い酔いが好み、あまり酔いたくないなど）、非常に興味深い。同じ酒類カテゴリーの中にも、非常に多くのバラエティがある。例えば、清酒と言えば、純米酒、吟醸酒、樽酒などがあるが、さらに細分化すれば生もとや山廃、

古酒などがある。焼酎で言えば、原料、蒸留方法、貯蔵期間・方法の違いから、様々なタイプがある。このことから考えても、これまでの検討のように単純に酒類間で比較を行うことは難しいと考えられる。同じ酒類カテゴリーの中でも、特定成分を特徴的に多く含むタイプについては酔いに関しても異なった挙動を示す可能性があり、今後、注意深く検討を加えていきたい。

要 約

酒類の飲用摂取によって酒類間に酔いの違いの有無があるかどうか、マウスを用いた行動実験によって検討を行った。

- 1) 清酒、赤ワイン、焼酎、ウイスキーをほぼ同じアルコール度（15%）にそろえ、純アルコール換算で同量飲酒（1.2g/kg 体重を1回または2回投与）させたが、各酒類摂取群間で摂取後の自発運動量に違いは見られなかった。
- 2) 清酒と焼酎を同アルコール度（15%）にそろえ、純アルコール換算で同量飲酒（2.4g/kg 体重を1回投与）させ、摂取後0.5, 3, 5時間後の血中及び脳内のエタノール・アセトアルデヒド濃度を調べたが、変動に違いは見られなかった。
- 3) 清酒、焼酎、ウイスキーを同じアルコール度（15%）にそろえ、純アルコール換算で同量飲酒（1.2g/kg 体重を2回投与）させ、高架式十字迷路試験でリラックス効果を調べたが、各酒類摂取群間で作用の程度に違いは見られなかった。

文 献

- 1) 平山宗宏, 石井裕正, 高石昌弘監修, アルコールと健康（社団法人アルコール健康医学協会, 東京）（2005）
- 2) 井尻巖：日本法医学雑誌, **53**, 285-295（1999）
- 3) R. A. Deitrich, T. V. Dunwiddie, R. A. Harris, and V. G. Erwin : *Pharmacol. Rev.*, **41**, 489-537（1989）
- 4) K. A. Wafford, D. M. Burnett, T. V. Dunwiddie, and R. A. Harris : *Science*, **249**, 291-293（1990）
- 5) D. M. Lovinger, G. White, and F. F. Weight : *Science*, **243**, 1721-1724（1989）
- 6) T. Haseba, K. Mashimo, J. Sugimoto, S. Sato, and Y. Ohno : *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **31**, 77

- S-82 S (2007)
- 7) S. J. Hossain, H. Aoshima, H. Koda, and Y. Kiso : *J. Agric. Food Chem.*, **50**, 6828-6834 (2002)
 - 8) H. Aoshima, K. Takeda, Y. Okita, S. J. Hossain, H. Koda, and Y. Kiso : *J. Agric. Food Chem.*, **54**, 2514-2519 (2006)
 - 9) H. Koda, S. J. Hossain, Y. Kiso, and H. Aoshima : *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 5238-5244 (2003)
 - 10) 折原佑輔, 和気洋子, 宇都宮仁, 青島均 : 醸協, **101**, 349-356 (2006)
 - 11) 伊豆英恵, 後藤邦康, 坂田省吾 : 動物心理学研究, **58**, 1-13 (2008)
 - 12) S. Tsukamoto, T. Kanegae, E. Isobe, M. Hirose, and T. Nagoya : *Nihon Arukōru Yakubutsu Igakkai zasshi*, **33**, 200-209 (1998)
 - 13) 浜野拓也, 西学, 伊藤禎司, 海老原淑子, 渡邊泰雄 : 応用薬理, **72**, 31-38 (2007)
 - 14) 中出浩二, 沼田正寛, 中村豊郎, 梶本修身 : 食肉の科学, **40**, 185-188 (1999)
 - 15) 湯浅 (長野) 智子, 清川良文, 若井芳則 : 醸協, **99**, 179-188 (2004)
 - 16) S. Tsukamoto, T. Sudo, S. Karasawa, T. Endo, N. Yajima, and S. Nishikawa : アルコール研究と薬物依存, **18**, 218-235 (1983)
 - 17) T. Kobayashi, K. Ikeda, H. Kojima, H. Niki, R. Yano, T. Yoshioka, and T. Kumanishi : *Nat. Neurosci.*, **2**, 1091-1097 (1999)
 - 18) D. S. Choi, M. G. Cascini, W. Mailliard, H. Young, P. Paredes, T. McMahon, I. Diamond, A. Bonci, and R. O. Messing : *Nat. Neurosci.*, **7**, 855-861 (2004)
 - 19) S. Tambour, V. Didone, E. Tirelli, and E. Quertemont : *Behav. Brain Res.*, **172**, 145-154 (2006)
 - 20) E. Quertemont, S. Tambour, P. Bernaerts, S. M. Zimatkin, and E. Tirelli : *Psychopharmacology (Berl)*, **177**, 84-92 (2004)
 - 21) Y. A. Blednov, M. Stoffel, S. R. Chang, and R. A. Harris : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **298**, 521-530 (2001)
 - 22) H. Hori, W. Fujii, Y. Hatanaka, and Y. Suwa : *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **27**, S 37-41 (2003)
 - 23) 鈴木昭紀 : 醸協, **95**, 310-317 (2000)
 - 24) F. Damrau, and E. Liddy : *J. Natl. Med. Assoc.*, **52**, 262-265 (1960)
 - 25) C. A. Brusch, C. M. Cerrato, P. N. Papas, and F. A. Straccia : *Am. J. Proctol.*, **6**, 140-144 (1955)
 - 26) R. S. Ryback, and P. J. Dowd : *Aerosp. Med.*, **41**, 429-435 (1970)
 - 27) K. Blum, R. S. Ryback, and I. Geller : *Q. J. Stud. Alcohol*, Suppl **5**, 62-66 (1970)
 - 28) H. B. Murphree, L. A. Greenberg, and R. B. Carroll : *Fed. Proc.*, **26**, 1468-1473 (1967)
 - 29) D. J. Schroeder, and W. E. Collins : *Aviat. Space Environ. Med.*, **50**, 879-887 (1979)
 - 30) J. Adachi, and Y. Mizoi : *Jpn. J. Pharmacol.*, **33**, 531-539 (1983)
 - 31) F. T. Nishimura, Y. Kimura, S. Abe, T. Fuknaga, J. Minami, H. Tanii, and K. Saijoh : *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **32**, 1937-1946 (2008)
 - 32) 伊豆英恵, 後藤邦康, 山田康枝 : 醸協, **103**, 807 (2008)