【解説】

【2018年農芸化学技術賞】

GABAの生産技術の確立と高機能食品の市場開発

ユニークな機能性食品素材“GABA”はどのようにして生まれたか？

堀江健二，渡部和哉，坂下真耶，山津敦史

近年，機能性表示食品をはじめとしてさまざまな食品のパッケージに見かけることが多くなった「GABA」の文字。GABA（ギャバ）は野菜や果物などに含まれるアミノ酸の一種であるが，さまざまな機能が報告されていることから機能性食品への応用が広がっている。GABAはもともと医薬品として用いられていたが，食薬区分の見直しにより食品としての活躍の場が広がった。しかし，医薬品としてはGABAは化学合成法で作られていたが，食品として使うには，化学合成ではなく，安心して使える天然由来のGABAが求められた。われわれは，天然由来の高純度GABAを開発するにあたり，食品由来の乳酸菌を用いた大量生産技術の確立から，独創的な機能性の研究，そしてさまざまな食品にGABAを配合する際の応用技術まで，GABAに関する包括的な研究開発を行ってきた。本稿ではどのようにしてGABAを開発し，どのようにして市場を開拓してきたかについて解説する。

はじめに

GABA (gamma-aminobutyric acid) はその名前が示すとおり γ -位にアミノ基をもつアミノ酸の一種であり，タンパク質を構成しない非タンパク質性アミノ酸である。GABAは神経伝達物質として動物の脳などに分布しており，ヒトにおいては抑制性の神経伝達物質として極めて重要な役割を果たしていることが知られている⁽¹⁾。しかしながら，GABAは決して特殊な物質ということではなく，野菜や果物，穀物など身近な食物にも含まれており，われわれは知らず知らずのうちに毎日の食事からある程度のGABAを摂取している。

近年，健康にもともと関心の高い中高年世代に加え，若い世代においても美容や健康への意識が高まり，健康を気にする消費者が増加している。特定保健用食品や機能性表示食品をはじめとするさまざまな機能性食品が市場に流通するなかで，GABAが配合された機能性食品を目にすることがあると思われる。GABAはストレス緩和，疲労感の軽減，睡眠の質の改善，血圧抑制などの機能が報告されており，これらの効果を期待してチョコレートなどの菓子，サプリメントや飲料などさまざま

Establishment of GABA Production Technology and Market Development of the GABA-Containing Functional Foods: How Was the Unique Functional Food Material “GABA” Born ?
Kenji HORIE, Kazuya WATABE, Maya SAKASHITA, Atsushi YAMATSU, 株式会社ファーマフーズ

◆◆◆ コ ラ ム ◆◆◆

植物におけるGABAの役割

ヒトがGABAを摂取すると、ストレスが緩和されたり、リラックスしたりする効果があることが報告されています。また、GABAはヒトをはじめとする動物の体内に存在し、神経伝達物質として重要な働きをしていることが知られています。神経伝達物質とは、シナプス（神経細胞間あるいは神経細胞とほかの細胞の間の接合部位）で情報伝達を担う物質のことを指します。特に哺乳類では、GABAは抑制性の神経伝達物質として、興奮を抑える働きがあります。しかし、別の種類の動物では抑制性ではなく興奮性の神経伝達物質として働いているのではないかと、あるいは、一つの動物の体内でも部位によって異なる働きがあるのではないかと、GABAのさまざまな可能性が調べられています。

GABAは神経をもたない植物や微生物の体内にも存在しています。神経をもたないので動物のような神経伝達物質としての役割はなさそうですが、ではいったいこれらの生物におけるGABAの役割はどの

ようなものなのでしょうか？ 植物におけるGABAの役割について、いろいろな役割が考えられていますが、その一つに「ストレスの緩和」があります。植物は、もちろん、人間のようなイライラや不安といったストレスを感じることはありませんが、温度や土壌環境など周囲の環境の異常が生育を妨げる要因（＝ストレス）になります。植物はストレスを受けると細胞質内のpHが酸性化することがあります。生体内でGABAを作る反応はグルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）によって触媒される、グルタミン酸から二酸化炭素を脱炭酸する反応で、このときに水素イオンを消費します。したがって、GABAを作る反応を行うことで細胞質のpHを中性側に戻す働きがあります。外部からのストレスで細胞質が酸性化するのを、GABAを作ることで緩和する、というわけです。細胞質内で作られたGABAはコハク酸セミアルデヒドを経てコハク酸に代謝され、クエン酸回路に合流して無駄なく利用されます。人間でも、植物でも、ストレスの緩和にGABAが役立っていると考ええると面白いですね。

な一般食品の形でGABAを配合した食品が開発され、販売されている。現在では、認知度を得たこともあって、これらの製品が店頭に並んでいることはごく普通のことに思えるが、その背景には素材としてのGABAの開発から、最終製品をいかにして消費者に訴求するかまで、さまざまな技術とアイデアが詰め込まれている。

GABA開発の経緯

日本において、GABAは近年まで頭部外傷後遺症に対する脳代謝促進用の医薬品として使用されており⁽²⁾、化学合成法で作られていた。しかし、2001年に厚生労働省による食薬区分の見直しが行われ、GABAが一般食品成分として使用できるようになった。GABAには血圧上昇を抑制する作用があることが知られており^(3,4)、GABAが機能性食品として利用されることが期待された。GABAを比較的高い濃度で含む発芽玄米やお茶などの食品が注目され、健康のためにGABAを摂取するという考え方が広まり始めた。しかし、一般的な食品で摂取できるGABAは1食あたり数mg程度と少なく、高い機能性をもつ食品として普及するには、高純度のGABA素材の開発とそれを食品へ応用する技術が必要であった。また、これはGABAに限ったことではない

が、食品として毎日口にするものに対しては、天然由来のGABAを求める声が多くあった。

このような背景から、われわれは機能性成分としてのGABAに非常に大きなポテンシャルを感じ、GABA高含有食品素材の開発を決意した。当時すでに存在していたGABA素材とは差別化できるGABAを開発すること、そして、幅広く機能性食品として普及させることを念頭に、3つのポイントを課題として取り組んだ。すなわち、(1) 食品として安全に摂取することができる化学合成品でない高純度GABAの大量生産技術の開発、(2) GABAの摂取で得られる生理機能についての研究、(3) さまざまな食品へGABAを配合するための応用技術の開発である。

高純度GABAの大量生産技術の開発

さまざまな食品を調べるなかで、伝統的な発酵食品である漬物の中にGABAが極めて多く含有することを見いだした。漬物は乳酸菌により発酵され熟成する食品であるが、その発酵の過程で乳酸菌によりGABAが作り出されていた。GABAは生体内ではグルタミン酸脱炭酸酵素（GAD: glutamate decarboxylase）によりグルタミン酸が脱炭酸されることで生成するため（図1）、この漬物中の乳酸菌は高いGAD活性をもつと考えられ

た。また、乳酸菌を用いた発酵法によるGABAの生産は、化学合成でないGABAの生産方法としては理想的であると考えられ、京都府中小企業技術センターと共同で漬物からGABA産生乳酸菌を単離した。16S rRNA系統解析の結果、本菌は*Lactobacillus hilgardii* K-3株と同定された(図2)。K-3株は低pH環境下で非常に高いGAD活性を示し、またグルタミン酸塩が高濃度で存在する環境でも菌の増殖を示した。これまでに知られていたGABA産生菌は、基質となるグルタミン酸塩の濃度が高くなると増殖が阻害されて一定濃度以上のGABAを作ることができなかったが、K-3株はグルタミン酸塩の濃度が高くなっても菌が増殖し、高濃度のGABAを作り出すことが可能であった(図3)。このK-3株の特性

図1 ■ GADによるグルタミン酸のGABAへの変換反応

図2 ■ *Lactobacillus hilgardii* K-3株

図3 ■ *L. hilgardii* K-3株のGABA変換効率

を生かし、K-3株を用いたGABAの大量生産を試みた。

大量生産においては、まずタンクにグルタミン酸などの基質とK-3株を入れて発酵を行う。K-3株のもつGADの活性は低pH領域で高い活性を示したが、発酵の過程で進むグルタミン酸のGABAへの変換反応はプロトンを消費する反応であるため(図1)、発酵が進むにつれて培地中のpHが上昇していく。このため、GADの活性が低くなり、GABAの生産効率が悪化する問題があった。そこで、pHの連続的コントロール技術を開発し、最適なpHで発酵を進めることでこの課題を解決した。そのほか、菌の生育促進に最適な培地成分の検討など、実機生産における最適化を進めた。最終的には、粉末状の高濃度GABA素材「ファーマギャバ® (PharmaGABA®)」の生産に成功した。生産に用いる乳酸菌K-3株は食経験豊富な漬物から単離され、また、日本人に馴染みの深い発酵法を用いた製法で造られたものであるため、化学合成品にあった心理的な抵抗感のない天然由来のGABAを造り出すことができた。また、各種安全性試験を行って安全性に全く問題のないことを確認し、本製品の食品としての安全性を担保した。現在では、過飽和結晶法を用いた精製工程を設けることにより、純度95%以上のGABAの大量生産方法も確立し、GABAの含有量によって数種類のラインナップを取りそろえている。

GABAの新しい生理機能の研究

GABAが食品として使えるようになった当時、GABAの機能性としては血圧を下げる効果が知られていたが、そのほかの機能に関してはほとんど注目されていなかった。われわれはGABAが抑制系の神経伝達物質であることに着想を得て、GABAにストレス緩和効果やリラックス効果があるのではないかと仮説を立てた。また、その仮説を検証するための手段としての

マーカーの確立を目指し、脳波、唾液中のコルチゾール、IgA などに加え、クロモグラニン A に着目し、その有用性を見いだした。本手法を取り入れることにより、GABA を配合した食品のヒトでの効果を客観的に、かつ非侵襲的方法で検証できるようになった。具体的には、健康な成人に GABA 100mg を経口摂取させると、脳波 (α 波) がプラセボに対して有意に高値を示すことを見いだし、GABA のリラクゼーション効果を明らかにした⁽⁵⁾。また、同じく脳波を指標とした研究で、計算問題によるストレスを被験者に負荷した場合、GABA 100mg を事前に摂取した群の被験者の脳波がプラセボ群に対して有意に高値を示し、GABA が計算問題のストレスを緩和することを示した⁽⁶⁾。ストレスおよび疲労感を検証した研究としては、GABA 25 または 50mg を配合したスポーツ飲料を被験者に摂取させたのち、計算問題を解かせてストレスを与えた実験がある⁽⁷⁾。GABA 25, 50mg 群ともに摂取 30 分後のクロモグラニン A、コルチゾールといったストレスマーカーがプラセボに対して有意に低値を示し、また、GABA 50mg 群では Visual analogue scale (VAS) を用いて評価した主観的疲労感の値が有意に低値を示したことから、GABA にはストレス緩和効果、疲労感軽減効果があることを明らかにした。さらに、GABA 28mg を配合したコーヒー飲料を被験者に摂取させた研究では、計算問題によるストレスを負荷したところ、クロモグラニン A および VAS を用いた主観的疲労感の値がプラセボに対し有意に低値を示したことから、GABA のストレス緩和、疲労感軽減効果を改めて実証した⁽⁸⁾。

ユニークな実験としては、生活橋としては日本一長く怖い吊り橋と言われる谷瀬の吊り橋 (奈良県、全長 300m、高さ 54m) を被験者が渡り、被験者にかかるストレスを計測するという試験がある⁽⁹⁾ (図 4)。事前に GABA を摂取していた被験者は、吊り橋の中間地点での IgA がプラセボに比べて有意に低値を示し、吊り橋でのストレスを GABA が軽減することを示した。この斬新な試験は静岡県立大学、京都女子大学と共同で実施した。機能性の食品を開発し販売していくにあたっては、学術的な検証に耐えうるエビデンスを取得することが重要と考え、上記のように多くの GABA のストレス緩和、リラックス効果に関する論文を発表した。しかしながら、同時に、食品はあらゆるモノの中でも最も消費者に近い存在であり、消費者が理解できない説明は意味をなさないと考える。一般の方にも理解できる、あるいは、興味をもってもらえるエビデンスの取得を心がけ、吊り橋での試験をはじめとして、満員電車のストレスの

図 4 ■ 吊り橋によるストレス負荷試験

検証やお笑い芸人との共同研究として笑いの生理効果の検証など、さまざまな独創的な検証を行ってきた。結果として、GABA のストレス緩和効果は幅広く認知されるようになった。

ストレス緩和効果に続き、GABA の機能性として睡眠の質の改善効果も見いだした。GABA を摂取した日の夜の睡眠および翌朝の目覚めが良いということは、実際の体感として多くの方から声をいただいていた。GABA はストレスを緩和するが、ストレスが原因で睡眠の質が悪くなっているとすれば、GABA は睡眠の質を改善することも期待できる。われわれはこれを科学的に検証するためヒト臨床試験を行った。介護老人保健施設に入所している高齢者を対象に、夜寝る前に 100mg の GABA を摂取することで睡眠の質に関する QOL の向上や頻尿の改善効果が期待できることを示した⁽⁹⁾。さらに、小型脳波計を用いた検証によって、GABA 100mg を就寝 30 分前に摂取することで、入眠潜時、ノンレム睡眠時間、起床時の気分などがプラセボと比較して有意に改善することを示し、GABA が寝つきや深い眠りを改善し睡眠の質の向上に寄与することを明らかにした⁽¹⁰⁾。

近年ではホエイプロテインと同時に摂取した際の筋肉肥大効果について米国で発表を行うなど、常に GABA の新しい可能性を探究している。また、GABA のリーディングカンパニーの果たすべき責任として、これらの機能性のメカニズムの解明など基礎的研究にも力を入れている。これらの研究が、GABA のエビデンスに説得力をもたせ、製品および企業としての価値を高めることにつながると考えている。

さまざまな食品への応用研究と市場の開拓

開発された GABA は粉末状の食品原料であり、これ

を食品メーカーが各種食品へと加工応用する。したがって、GABAの市場を開拓していくにあたり、各種食品にGABAを配合した際の、味、色、物性への影響や食品中でのGABAの安定性に関する各種加工データは非常に重要である。加工時の熱のかかり方、pH、GABAと化学反応を起こす可能性のある成分、賞味期限（時間経過）など考慮すべきパラメータはたくさんあり、食品によってこれらの条件は千差万別である。そこで、GABAを提案したいメーカーの製品をまず研究し、その特性を考慮したうえでこれらのデータを網羅的に取得した。また、GABAを配合した際に問題が起こるのであれば、その解決策を検討した。これにより、GABAをさまざまな食品に配合する技術を確立し、さまざまな形態の食品に、ストレス緩和、睡眠の質改善、血圧抑制など多彩なGABAの機能性を組み合わせた、ほかにないコンセプトの食品の提案が可能となった。

市場拡大という意味では、2015年4月からスタートした機能性表示食品制度の利用も重要なポイントである。機能性表示食品は、特定保健用食品と同じく機能性の表示が認められた食品であり、この制度を利用することで商品の特性、利点を消費者に訴求しやすくなるメリットがある。GABAは単一の低分子化合物であり食品中の定量分析が可能であること、豊富な食経験や各種安全性試験により安全性が確認されていること、機能性の科学的根拠となりうる文献が豊富であること、などから機能性表示食品制度を利用しやすい素材であり、この制度を利用した多くのGABA配合食品が開発された。実際に、精神的ストレスの緩和効果などを表示した食品が消費者庁に届出され、販売されており、GABAを機能性関与成分とした機能性表示食品の届出件数は、機能性表示食品全体（1,560件）の1割以上に当たる183件（2018年11月1日現在⁽¹¹⁾）となっている。これらの機能性表示食品で表示されている機能性は、ストレスを緩和する機能をはじめとして、疲労感を軽減する機能、睡眠の質を改善する機能および高めの血圧を下げる機能などがあるが、これは今までに報告されてきたGABAの機能性に関する研究がその科学的根拠となっており、われわれの研究が活かされている。

おわりに

生理機能研究ならびに応用技術研究により、GABAはサプリメントをはじめとして菓子、飲料、そして米、麺、みそ汁、ハムなどの毎日の食卓に登るような一般食品へ拡がり、日本において大きな機能性食品市場を形成

することとなった。また、GABAは日本国内だけでなく海外においても広がっている。米国、台湾、中国、タイなどにおいて当局の許認可を受け、GABAを配合した飲料、サプリメント、一般食品などが数多く販売されている。

このように、今でこそ認知度と市民権を得ているGABAであるが、その開発の裏側には、モノを作る技術の開発だけでなく、独創的な機能性というコンセプトを与え、お客様が使いやすいよう応用データを取りそろえるといったソフト面のサポートがあった。GABAの開発を通じて、ものづくりはモノを作るだけでなくコンセプトや訴求の仕方までを一つのパッケージとして作るものであるということを強く教えられ、われわれのものづくりの原点としている。

謝辞：GABAの機能性研究の推進にあたり、ご助言、ご指導を賜りました元静岡県立大学・横越英彦教授、近畿大学・米谷 俊教授、松下記念病院・山根哲郎病院長ならびに乳酸菌の分離・実用化に関しご協力賜りました元京都府中小企業技術センター・早川 潔研究開発課長、京都府中小企業技術センター・上野義栄主任研究員に深く感謝申し上げます。また本技術の基礎、応用研究ならびに国内外の市場開拓にご尽力いただきました株式会社ファーマフーズの関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

文献

- 1) J. Awapara, A. J. Landua, R. Fuerst & B. Seale: *J. Biol. Chem.*, **187**, 35 (1950).
- 2) 武田文和, 半田一郎, 狩野忠雄, 河野徳雄: 薬理と治療, **7**(1), 249 (1979).
- 3) 中村寿雄, 長谷川 節, 上野すぎ, 隈本正一郎, 松林恒夫, 安藤洋太郎, 木附京子, 大森正司, 木附徹雄: 薬理と治療, **28**(6), 529 (2000).
- 4) 福渡 靖, 佐藤信紘, 河盛隆造, 渡辺嘉朗, 吉田勝美, 劉 影, 松田和也, 藤井 明, 鶴澤昌好, 佐藤良二: 東方医学, **17**(3), 1 (2001).
- 5) A. M. Abdou, S. Higashiguchi, K. Horie, M. Kim, H. Hatta & H. Yokogoshi: *Biofactors*, **26**, 201 (2006).
- 6) A. Yoto, S. Murao, M. Motoki, Y. Yokoyama, N. Horie, K. Takeshima, K. Masuda, M. Kim & H. Yokogoshi: *Amino Acids*, **43**, 1331 (2012).
- 7) T. Kanehira, Y. Nakamura, K. Nakamura, K. Horie, N. Horie, K. Furugori, Y. Sauchi & H. Yokogoshi: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* (Tokyo), **57**, 9 (2011).
- 8) A. Yamatsu, Y. Yamashita, M. Yoneyama, K. Horie, M. Kim and H. Yokogoshi: 薬理と治療, **43**(4), 515 (2015).
- 9) A. Yamatsu, Y. Yamashita, K. Takeshima, N. Horie, T. Yamane and M. Kim: 薬理と治療, **41**(10), 985 (2013).
- 10) A. Yamatsu, Y. Yamashita, T. Pandharipande, I. Maru & M. Kim: *Food Sci. Biotechnol.*, **25**, 547 (2016).
- 11) 消費者庁: 機能性表示食品の届出情報検索, <https://www.fda.caa.go.jp/caaks/cssc01/>, 2018.

プロフィール

堀江 健二 (Kenji HORIE)

＜略歴＞1991年静岡県立大学食品栄養科学部卒業／1993年同大学生生活健康科学研究科修士課程修了／同年太陽化学株式会社総合研究所入社／1997年同総合研究所副主任研究員／2000年株式会社ファーマフーズ研究所入社／2010年同総合研究所開発部部長／2017年同総合研究所生産開発部部長，現在に至る＜研究テーマと抱負＞機能性食品素材の生理学的機能の解明，免疫食品の開発＜趣味＞旅行

渡部 和哉 (Kazuya WATABE)

＜略歴＞2003年北海道東海大学工学部生物工学科卒業／2005年同大学大学院理工学研究科修士課程修了／同年株式会社ファーマフーズ入社／2015年同総合研究所生産管理部部長，現在に至る＜研究テーマと抱負＞生産技術の確立＜趣味＞写真

坂下 真耶 (Maya SAKASHITA)

＜略歴＞2006年広島大学生物生産学部生物生産学科卒業／2008年同大学大学院生物圏科学研究科修士課程修了／同年株式会社ファーマフーズ入社／2017年同総合研究所開発部部長，現在に至る＜研究テーマと抱負＞健康寿命の延伸および生活の質向上に寄与する機能性食品素材の開発＜趣味＞酒蔵めぐり

山津 敦史 (Atsushi YAMATSU)

＜略歴＞2005年京都大学工学部工業化学科卒業／2007年同大学工学研究科合成・生物化学専攻修士課程修了／2013年株式会社ファーマフーズ入社／2018年同総合研究所開発部次長，現在に至る＜研究テーマと抱負＞GABAの機能性の探索と新規機能性食品素材の開発＜趣味＞楽器，山歩き

Copyright © 2019 公益社団法人日本農芸化学会
DOI: 10.1271/kagakutoseibutsu.57.207