【解説】

トウガラシの辛味と痛みとエネルギー代謝

川端二功, 伏木 亨

トウガラシの辛味は痛覚を刺激することが知られていたが、カプサイシンレセプターの発見により辛味と痛みの関係についての知見が飛躍的に広がった。カプサイシンレセプターはカプサイシンだけでなく熱や酸も受容する。カプサイシン同様、無辛味トウガラシ成分カプシエイトもカプサイシンレセプターを活性化し、体脂肪の蓄積を抑制することが推察されている。辛くないのに生理作用が発現するメカニズムはいまだ明らかになっていない。

トウガラシはその強烈な辛味によって我々に爽快感を与えてくれる。辛味の本体はカプサイシン (capsaicin) と呼ばれる無色結晶性のアルカロイドである。トウガラシは果実だけでなく、カレーライスをはじめ様々な食品に含まれており、食生活には欠かせないものとなっている。日本では年間5,000トン以上も輸入され消費されている。辛味は味ではない。辛味物質は痛覚、温覚などの味覚以外の感覚を刺激していると考えられている。辛味と痛みは密接に関係していることが知られていたが、辛味と痛みの共通の受容体が発見されて以来、飛躍的にこの分野の研究が進展している。本稿では辛味と痛みの共通の受容体と、トウガラシ辛味物質およびその関連化合

物が有する有用な生理作用について解説する。

「辛味」と「痛み」と「熱」に1つの受容体が関わっている：カプサイシンレセプター TRPV1 の発見

1997年、カプサイシン投与による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を指標にしてカプサイシンレセプター遺伝子がクローニングされた⁽¹⁾。アミノ酸配列から6回膜貫通型のイオンチャネルであると推定された。リガンドであるカプサイシンは、バニリル (vanillyl) 基を有することから類縁物質とともにバニロイド (vanilloid) と称されているので、クローニングされたレセプターは当初 vanilloid receptor subtype 1 (VR1) と命名された。VR1はショウジョウバエの眼の光受容に関与する分子 TRP (transient receptor potential) と約20%の相同性をもっていることから、現在ではTRPサブファミリーTRPVに分類されTRPV1と呼ばれている。

TRPV1は熱にも酸にも応答する

細胞質のないパッチ膜のみのパッチクランプ法(→用語解説)による解析から、TRPV1は細胞内セカンドメッセンジャーを介さずにカプサイシンによって活性化されることがわかった。しかも、カプサイシンだけでな

Pungency and Pain Sensation of Chili Peppers
Fuminori KAWABATA, Tohru FUSHIKI, 京都大学大学院農学研究科

図1 ■ TRPV1 のチャネル開閉モデル

TRPV1 は通常はチャネルが閉じているが、カプサイシン、熱 (43℃以上)、プロトンなどのリガンドが作用するとチャネルが開き、陽イオンが流入する。陽イオン流入により脱分極し、細胞興奮が惹起される。カプサイシンは細胞膜を透過して細胞質側から TRPV1 に結合すると考えられている。膜脂質から誘導されるアナンダミド、リポキシゲナーゼ産物、NADA はカプサイシンと同様の部位に結合しチャネルを開かせると推定されている。後述するカプサイシン類似構造物質であるカプシエイトも、カプサイシンと同様の部位に結合しチャネルを開かせていると考えられている。

く 43℃を越える温度によっても活性化された⁽²⁾ (図1)。43℃は生体に痛みをひき起こす温度閾値とほぼ一致している。トウガラシと熱が同じ受容体 (イオンチャネル) に作用することを示唆する注目すべき発見であった。その後、この TRP ファミリーは痛みを感じるような高温に対してだけでなく、様々な温度域に対応していることが明らかとなった。固有の温度域ごとに別々のイオンチャネルが TRP ファミリーの中から相次いで発見されている。52℃以上の温度で活性化される TRPV2、35℃以上で活性化される TRPV4、28℃以下の低い温度で活性化されメントールの受容部位でもある TRPM8、17℃以下の温度で活性化され、マスタードに含まれるアリルイソチオシアネートの受容部位として最近注目を集めた TRPA1 など、すべての温度域をカバーする体内温度計のような機構を形成している。詳しくは富永の総説を参照されたい⁽³⁾。細胞外 pH の低下はカプサイシンや熱による TRPV1 活性化電流を増大させ、活性化温度閾値を

低下させる。炎症などの組織の酸性化は TRPV1 の活性化温度閾値を下げるのである。

カプサイシンや酸は TRPV1 の活性化温度域を 43℃から体温以下にまで下げる可能性があり、そのような条件では体温すら熱い刺激になることになる。カプサイシンがホットと形容されること、痛みを生じることと符合している。pH が 6.0 を下回ると直接 TRPV1 が活性化される⁽²⁾ (図1)。

TRPV1 欠損マウスでは、カプサイシンによる侵害刺激反応や熱刺激感受性が低下したという報告がなされている⁽⁴⁾ ことから、個体レベルでも TRPV1 が多刺激侵害レセプターとして機能していることが確認されている。

TRPV1 は中枢神経系にも発現しているが、中枢神経ではカプサイシン、熱、酸などの侵害性刺激がリガンドになっているとは考えにくい。内因性のリガンドの候補として、カンナビノイドであるアナンダミド (anandamide)⁽⁵⁾ やリポキシゲナーゼ (lipoxygenase; LOX) 産物⁽⁶⁾、N-arachidonoyl dopamine (NADA)⁽⁷⁾ などが示唆されている。いずれも組織が傷害を受けたときに放出されると考えられているが、生理的な作用には高濃度が必要で、これらが実際に内因性のリガンドであるかどうかは検討の余地がある。

用語解説

パッチクランプ法: 細胞膜にガラス微小管ピペットを高抵抗で密着させ、その先端開口部の微小膜領域 (パッチ膜) に含まれるイオンチャネルを通るイオン電流を計測する方法。パッチ膜を破って全細胞膜を流れるイオン電流も測定できる。

呼吸交換比: ある時間内の CO₂ 排出量と O₂ 消費量の比 (CO₂/O₂) をいう。呼吸交換比が 1 に近づけば糖質の消費が多いことを示し、0.7 に近づくと脂質が多く消費されていることを示す。

心拍変動パワースペクトル解析法: 心拍変動の周波数領域を分析し、自律神経活動を交感神経活動と副交感神経活動とに分離して評価することのできる方法

TRPV1 の活性化や制御に関わる部位

熱、温度、カプサイシンという 3 つの異なる刺激を TRPV1 は受容している。受容機構を明らかにするために TRPV1 の点変異体やキメラ体を用いた解析が進めら

図2 ■ TRPV1 の活性化や制御に関わる部位

TRPV1 は6回膜貫通型の非選択性陽イオンチャネルである。図中のアルファベットはアミノ酸の一文字表記であり、Sはセリン、Tはトレオニン、Yはチロシン、Mはメチオニン、Eはグルタミン酸を示す。数字はN末端側から数えた場合のアミノ酸の順番を示す。S116はPKAリン酸化部位であり、TRPV1の脱感作抑制に関与している。T144およびT370はPKAリン酸化部位であり、TRPV1の感受性増大に関与している。S502およびS800はPKCリン酸化部位であり、TRPV1の感受性増大および再感作に関与している。Y511およびT550はカプサイシン結合部位である。M547はバニロイド結合部位である。E600はカプサイシンや熱に対するTRPV1感受性のプロトンによる増大に関与している。E648はプロトン結合部位である。768~801はカルモジュリン (CaM) 結合部位である。カルモジュリンが結合しTRPV1が脱感作する。786~828はPIP₂結合部位であり、TRPV1を抑制している⁽³⁰⁾。

れつつある⁽⁸⁾。カプサイシン感受性が低いと予想されていたウサギの後根神経節cDNAライブラリーから、ラットのTRPV1 (rTRPV1) と86%の相同性を有するoTRPV1がクローニングされた。oTRPV1は酸と熱によって活性化されるが、カプサイシンや、バニロイドでありカプサイシンよりも強力なTRPV1アゴニストであるresiniferatoxin (RTX) によっては活性化されないことがわかった。カプサイシンによるTRPV1活性化に関与しているという報告があるrTRPV1の第3,4膜貫通領域をoTRPV1に導入したキメラ体を作製したところ、キメラ体はカプサイシンによって活性化された。ヒトのTRPV1 (hTRPV1) の同領域を導入したキメラ体もカプサイシンによって活性化された。ウサギとラットおよびヒトのTRPV1第3,4膜貫通領域のアミノ酸残基の違いに着目し、点変異体を作製して検討したところ、ウサギのTRPV1の550番目のイソロイシンをトレオニンに置き換えるだけでラットやヒトのTRPV1と同等のカプサイシン感受性が観察された。熱と酸に対する感受性は変化しなかった。547番目のメチオニンはカプサイシン感受性には影響を与えないものの、RTX感受性にとって重要な残基の一つであることが推定された。以上のことからTRPV1の550番目のトレオニンおよび547番目のメチオニンがバニロイド感受性に関与していることが推察される。

その他、カプサイシン結合部位⁽⁹⁾、酸による活性化部位やカプサイシンおよび熱の感受性増大に関わる部

位⁽¹⁰⁾、感受性の調節に関わるリン酸化部位^(11,12)などに関連があると思われるアミノ酸残基が明らかになっている (図2)。

炎症性疼痛と TRPV1

TRPV1欠損マウスでは炎症性痛覚過敏の低下が観察されたという報告があり⁽¹³⁾、TRPV1が疼痛に関わっている証拠が報告されている。組織傷害によって細胞が破壊されるとATPが漏出する。富永らは、代表的な疼痛物質であるATPによるTRPV1の活性化機構を詳細に検討している。ATPによってTRPV1のカプサイシン活性化の濃度依存曲線が低濃度側へシフトする⁽¹⁴⁾。また、活性化温度閾値も約43℃から約35℃にまで低下した。35℃は体温以下である。つまり、体温がTRPV1を活性化してしまう。炎症時の痛みは体温が痛いということもできる。ATPは代謝型レセプターであるP2Yレセプターを介してプロテインキナーゼC (PKC) を活性化しTRPV1をリン酸化することで炎症性疼痛を発生させる。ATPと同様に、ブラジキニンもPKCを介してTRPV1の温度閾値を32℃にまで低下させることが報告されている⁽¹⁵⁾。PKCを介する経路のみならず、ホスファチジルイノシトール4,5-二リン酸 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; PIP₂) による抑制の解除によるもの⁽¹⁶⁾、リボキシゲナーゼ産物を介したもの⁽¹⁷⁾など、いくつかの経路も想定されているが、生理的にどれが重

図3 ■ TRPV1 の感受性増大による炎症性疼痛発生メカニズム

ATP やブラジキニンが Gq タンパク質共役型受容体 (Gq protein-coupled receptor ; GPCR) に結合するとホスホリパーゼ Cβ (PLCβ) が活性化され、PLCβ は PIP₂ をジアシルグリセロール (diacylglycerol ; DAG) とイノシトール三リン酸 (inositol 1,4,5-trisphosphate ; IP₃) に分解する。PIP₂ による抑制が解除されるので TRPV1 の感受性が増大する。また、DAG は PKC を活性化する。PKC が TRPV1 をリン酸化することで TRPV1 の感受性が増大する。さらに PKC はホスホリパーゼ A₂ (phospholipase A₂ ; PLA₂) を活性化する。活性化された PLA₂ によって膜脂質からアラキドン酸が産生される。リポキシゲナーゼによりアラキドン酸からリポキシゲナーゼ産物が産生される。リポキシゲナーゼ産物は TRPV1 を直接活性化する。TRPV1 は PKA によってもリン酸化され、感受性が増大する。また、プロトンによっても感受性が増大する。⊕は TRPV1 活性化および活性増強を示し、⊖は TRPV1 の抑制を示している。[N] は TRPV1 の N 末端を示し、[C] は C 末端を示している。組織傷害によって放出された ATP やブラジキニンによって TRPV1 の感受性が増大し、通常の体温によって痛みが惹起される。

要であるかについては明らかでない (図3)。

カプサイシンによる鎮痛作用

カプサイシンは痛みを惹起する一方で、鎮痛作用も有する。カプサイシンに曝露された感覚神経終末が脱感作することで、その後の侵害刺激に対する反応性が低下するとされている。プロテインキナーゼ A (PKA) による 116 番目のセリンのリン酸化が TRPV1 の脱感作抑制に関与しているという報告や⁽¹⁸⁾、Ca²⁺/カルモジュリン (calmodulin ; CaM) 複合体の TRPV1 の C 末端領域への結合が脱感作を惹起するという報告がある⁽¹⁹⁾ (図2)。

また最近、PKC 活性化による TRPV1 の 502 番目と 800 番目のセリンのリン酸化が TRPV1 の脱感作後の再感作に関与していることが報告された⁽²⁰⁾ (図2)。これらのアミノ酸をアラニンに置換すると脱感作からの回復が起こらない。高濃度のカプサイシン連続投与によって脱感作させた後根神経節細胞を、PKC 活性化剤である phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) で処理すると、部分的にカプサイシン感受性が回復する。この PMA 処理による TRPV1 の再感作はカプサイシンのアンタゴニ

ストであるカプサゼピンや PKC のインヒビターによって抑制される。

辛くない (痛くない) カプサイシン類縁体の生理作用

カプサイシンは交感神経の活性化、脂肪代謝の促進などの作用を有しており、エネルギー代謝に強い影響を与える食品成分として食品機能の面から注目されてきた。ラットを用いた実験では、6 mg/kg のカプサイシンの長期投与が体脂肪の蓄積を有意に抑制することが報告されている。また、ヒトを用いた実験でも、酸素消費量の増加が観察されている。

カプサイシンによる褐色脂肪組織での交感神経系の活性化に伴う脱共役タンパク質 (uncoupling protein ; UCP) 発現誘導が体熱産生を増強する。エネルギー代謝が亢進し体熱産生が増加した結果として、体重および体脂肪が減少する⁽²¹⁾。

カプサイシンは顕著な生理作用を有するが、その強い辛味のために生理的効果を得るための必要量を摂取するのは困難である。近年、無辛味でありながらカプサイシンと同等の生理作用を有する類縁体が見つかってきてい

図4 ■ カプサイチン、カプサイエイトの構造

る。その中の代表的なものがカプサイエイトである（図4）。筆者らの研究室で行なわれた研究を含め、辛い（痛くない）カプサイエイトに関する研究を紹介する。

カプサイエイトの発見

京都大学の矢澤らがタイから導入した辛いトウガラシのなかに辛いものがないものが少数観察され、育種によって辛いものがない品種が固定されCH19Sweetと命名された⁽²²⁾。感受性の高いヒトでは数本の摂取で発汗するなど、生理的効果の伺える現象が観察された。その後、CH19Sweetに含まれている生理活性を担う化合物の構造が決定され、カプサイエイトと命名された⁽²³⁾。カプサイエイトはカプサイチン分子中の酸アミド結合がエステル結合に変わったものである（図4）。カプサイエイトの化学的特徴としては、カプサイチンよりも疎水性が高いこと、および水の存在下で分解されやすいことがあげられる。

辛いカプサイエイト、CH19Sweetによるエネルギー代謝亢進、体脂肪蓄積抑制作用

カプサイチン、カプサイエイトをマウスに経口投与すると、酸素消費量が両者とも上昇する。血中のアドレナリン、グルコース、および遊離脂肪酸も両者とも上昇する。血中トリグリセリド濃度は両者で減少する。また、カプサイチン、カプサイエイトを経口投与で2週間毎日摂取させたところ、両者で白色脂肪組織重量が減少した。これらのことから、カプサイエイトはカプサイチンと同様に脂質の代謝回転を上げ、エネルギー代謝を増加させ、体脂肪蓄積を抑制することがわかる⁽²⁴⁾。

ヒトを用いてCH19Sweetを長期摂取させた実験でその効果が明らかとなった。生のCH19Sweet数本を朝、昼、晩の3回にわたってカロリー計算で決められた食事と一緒に摂取したところ、体重減少効果が確認された。体脂肪率および体脂肪量も減少した。空腹時の呼吸交換比（→用語解説）はCH19Sweet長期摂取により低下し

た。このことから、CH19Sweet長期摂取によって脂質利用が高まっていることが推察される。また、CH19Sweet摂取により交感神経活動が亢進し、副交感神経活動が抑制されることが心拍変動パワースペクトル解析法（→用語解説）により明らかになった。この交感神経活動の亢進がエネルギー消費の亢進に関与していると推察される。また、交感神経活動の亢進と体重減少が相関していることも明らかとなった。自律神経活動の測定によって事前にCH19Sweetに対する感受性の高さを調べれば、長期摂取の効果がある程度予想できることになる。このようなCH19Sweetの生理作用は、CH19Sweetに含まれているカプサイエイトによって惹起されている（投稿準備中）。

カプサイエイトをマウスに経口投与すると体内温度が上昇する。TRPV1のアンタゴニストであるカプサゼピンを経口投与5分前に腹腔内に投与したところ、体温の上昇が抑えられた。これらのことから、カプサイエイトの体温上昇作用はカプサイチンと同様TRPV1を介して惹起されていることが推察される⁽²⁵⁾。また、ヒトにおいてもCH19Sweetの単回摂取によって酸素消費量が上昇し、深部温度ならびに表面温度が上昇した⁽²⁶⁾。カプサイエイトをマウスに2週間毎日摂取させたところ、褐色脂肪組織のUCP1 mRNA およびUCP1タンパク質の発現量が増加していた。また、白色脂肪組織のUCP2 mRNAが増加した⁽²⁷⁾。

カプサイチン投与によりマウスの持久運動能力が増強される⁽²⁸⁾。マウスにカプサイエイトを単回で経口投与することにより脂肪酸の遊離が促進され、このタイミングで持久運動を開始すると、持久力の指標である限界遊泳時間が顕著に延長された（投稿中）。

辛いものになぜ身体はホットになるのか

上述のように、カプサイチンとカプサイエイトは共通の生理作用を有しているが、辛味（痛み）という点で大きく異なっている。一見、辛味と生理作用が独立しているように見える不思議な実験結果である。

エネルギー代謝変化などの生理作用の発現には辛味と同様にTRPV1が関与していることは明らかである。TRPV1のアンタゴニストであるカプサゼピンの投与やTRPV1をノックアウトしたマウスではカプサイエイトに対するこれらの生理作用が観察されない。飯田、富永らはパッチクランプ法により、カプサイエイトがカプサイチンと同等にTRPV1を活性化すること、およびその作用はカプサゼピンによって抑制されることを報告した⁽²⁹⁾。

TRPV1 以外に新規のカプシエイト受容部位がある可能性もゼロではないが、未だに発見されてはいない。

口腔内の TRPV1 は辛味を発生する。一方、生理作用は口腔内のみならず消化管や臓器のすべての TRPV1 が受容部位の候補である。口腔内とそれ以外の部位で TRPV1 周辺環境、特にカプシエイトの受容体近傍への到達後の安定性などが異なると考えれば、辛味と生理作用が乖離する現象は一応の説明が可能である。

カプサイシンは口腔、眼、皮膚および足底皮下に投与するといずれも辛味および痛み関連行動を惹起するが、飯田、富永らはカプシエイトが足底皮下のみにおいて痛み関連行動を惹起することを報告している⁽²⁹⁾。受容体は同じであっても臓器によって挙動が異なる可能性がある。カプシエイトはカプサイシンに比べて水溶液中で不安定であり、疎水性が高いために口腔、眼、および皮膚表面投与では神経終末の TRPV1 まで到達できないが、皮下投与によって神経終末付近に直接投与すると TRPV1 に受容される可能性がある。それでは、生理的な作用はどこで受容されるのであろうか。経口投与したカプシエイトはインタクトな形では血液中には検出されない。したがって脳に到達する可能性は低い。おそらく、消化管が生理作用発現の場であると思われるが、辛くないのに温かい現象を合理的に説明するためには今後さらなる研究が必要である。

カプシエイトに関する研究は京都大学農学研究科栄養化学研究室で行なわれたものである。また、痛みに関しては自然科学研究機構岡崎総合バイオサイエンスセンター生命環境研究領域富永真琴教授の一連の総説を参考にさせていただいた。感謝いたします。

文献

- 1) M. J. Caterina, M. A. Schumacher, M. Tominaga, T. A. Rosen, J. D. Levine & D. Julius: *Nature*, **389**, 816 (1997).
- 2) M. Tominaga, M. J. Caterina, A. B. Malmberg, T. A. Rosen, H. Gilbert, K. Skinner, B. E. Raumann, A. I. Basbaum & D. Julius: *Neuron*, **21**, 531 (1998).
- 3) 富永真琴: 日生誌, **65**, 130 (2003).
- 4) M. J. Caterina, A. Leffler, A. B. Malmberg, W. J. Martin, J. Trafton, K. R. Petersen-Zeitz, M. Koltzenburg, A. I. Basbaum & D. Julius: *Science*, **288**, 306 (2000).
- 5) P. M. Zygmunt, J. Petersson, D. A. Andersson, H. Chuang, M. Sorgard, V. Di Marzo, D. Julius & E. D. Hogestatt: *Nature*, **400**, 452 (1999).
- 6) S. W. Hwang, H. Cho, J. Kwak, S. Y. Lee, C. J. Kang, J. Jung, S. Cho, K. H. Min, Y. G. Suh, D. Kim & U. Oh: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 6155 (2000).
- 7) S. M. Huang, T. Bisogno, M. Trevisani, A. Al-Hayani, L. De Petrocellis, F. Fezza, M. Tognetto, T. J. Petros, J. F. Krey, C. J. Chu, J. D. Miller, S. N. Davies, P. Geppetti, J. M. Walker & V. Di Marzo: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 8400 (2002).
- 8) N. R. Gavva, L. Klionsky, Y. Qu, L. Shi, R. Tamir, S. Edenson, T. J. Zhang, V. N. Viswanadhan, A. Toth, L. V. Pearce, T. W. Vanderah, F. Porreca, P. M. Blumberg, J. Lile, Y. Sun, K. Wild, J. C. Louis & J. J. Treanor: *J. Biol. Chem.*, **279**, 20283 (2004).
- 9) S. E. Jordt & D. Julius: *Cell*, **108**, 421 (2002).
- 10) S. E. Jordt, M. Tominaga & D. Julius: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 8134 (2000).
- 11) P. K. Rathee, C. Distler, O. Obreja, W. Neuhuber, G. K. Wang, S. Y. Wang, C. Nau & M. Kress: *J. Neurosci.*, **22**, 4740 (2002).
- 12) M. Numazaki, T. Tominaga, H. Toyooka & M. Tominaga: *J. Biol. Chem.*, **277**, 13375 (2002).
- 13) J. B. Davis, J. Gray, M. J. Gunthorpe, J. P. Hatcher, P. T. Davey, P. Overend, M. H. Harries, J. Latcham, C. Clapham, K. Atkinson, S. A. Hughes, K. Rance, E. Grau, A. J. Harper, P. L. Pugh, D. C. Rogers, S. Bingham, A. Randall & S. A. Sheardown: *Nature*, **405**, 183 (2000).
- 14) M. Tominaga, M. Wada & M. Masu: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 6951 (2001).
- 15) T. Sugiura, M. Tominaga, H. Katsuya & K. Mizumura: *J. Neurophysiol.*, **88**, 544 (2002).
- 16) H. H. Chuang, E. D. Prescott, H. Kong, S. Shields, S. E. Jordt, A. I. Basbaum, M. V. Chao & D. Julius: *Nature*, **411**, 957 (2001).
- 17) J. Shin, H. Cho, S. W. Hwang, J. Jung, C. Y. Shin, S. Y. Lee, S. H. Kim, M. G. Lee, Y. H. Choi, J. Kim, N. A. Haber, D. B. Reichling, S. Khasar, J. D. Levine & U. Oh: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 10150 (2002).
- 18) G. Bhavé, W. Zhu, H. Wang, D. J. Brasier, G. S. Oxford & R. W. 4th Gereau: *Neuron*, **35**, 721 (2002).
- 19) M. Numazaki, T. Tominaga, K. Takeuchi, N. Murayama, H. Toyooka & M. Tominaga: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 8002 (2003).
- 20) S. Mandadi, M. Numazaki, M. Tominaga, M. B. Bhat, P. J. Armati & B. D. Roufogalis: *Cell Calcium*, **35**, 471 (2004).
- 21) T. Kawada, S.-I. Sakabe & K. Iwai: *J. Agric. Food. Chem.*, **39**, 651 (1991).
- 22) S. Yazawa, N. Suetome, K. Okamoto & T. Namiki: *Jpn. Soc. Hortic. Sci.*, **58**, 601 (1989).
- 23) K. Kobata, T. Toda, S. Yazawa, K. Iwai & T. Watanabe: *J. Agric. Food. Chem.*, **46**, 1695 (1998).
- 24) K. Ohnuki, S. Haramizu, K. Oki, T. Watanabe, S. Yazawa & T. Fushiki: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **65**, 2735 (2001).
- 25) K. Ohnuki, S. Haramizu, T. Watanabe, S. Yazawa & T. Fushiki: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, (Tokyo), **47**, 295 (2001).
- 26) K. Ohnuki, S. Niwa, S. Maeda, N. Inoue, S. Yazawa & T. Fushiki: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **65**, 2033 (2001).
- 27) Y. Masuda, S. Haramizu, K. Oki, K. Ohnuki, T. Watanabe, S. Yazawa, T. Kawada, S. Hashizume & T. Fushiki: *J. Appl. Physiol.*, **95**, 2408 (2003).
- 28) K. M. Kim, T. Kawada, K. Ishihara, K. Inoue & T. Fushiki: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **61**, 1718 (1997).
- 29) T. Iida, T. Moriyama, K. Kobata, A. Morita, N. Murayama, S. Hashizume, T. Fushiki, S. Yazawa, T. Watanabe & M. Tominaga: *Neuropharmacology*, **44**, 958 (2003).
- 30) A. Ferrer-Montiel, C. Garcia-Martinez, C. Morenilla-Palao, N. Garcia-Sanz, A. Fernandez-Carvajal, G. Fernandez-Ballester & R. Planells-Cases: *Eur. J. Biochem.*, **271**, 1820 (2004).