γ -アミノ酪酸を添加したジャガイモスナック菓子の 高血圧自然発症ラットにおける血圧降下作用

野口智紀[§], 中村和哉, 永井 武*, 勝田真一*, 古賀秀徳

カルビー株式会社 R&D グループ基礎研究チーム

* 財団法人日本食品分析センター多摩研究所安全性試験部

Antihypertensive Effects of GABA-Enriched Potato Snacks in Spontaneously Hypertensive Rats

Toshinori Noguchi[§], Kazuya Nakamura, Takeshi Nagai*,
Shin-ichi Katsuda* and Hidenori Koga

R & D Group Research and Design Development Engineering Center, Basic research Team,
Calbee Foods Co., LTD, 23-6, Kiyohara-kougyoudanchi, Utsunomiya-Shi, Tochigi 321-3231

* Department of Biological Safety Research Japan Food Research Laboratories
Tama Laboratory, 6-11-10, Nagayama, Tama-Shi, Tokyo 206-0025

We previously reported that gamma aminobutyric acid (GABA) was contained in potato and potato snacks. In addition, it is well known that potato contains abundant amounts of potassium. It is therefore expected that potato containing GABA and potassium will have a reductive effect on blood pressure.

In this study, the effects of a single oral administration of potato snacks on blood pressure (BP) in spontaneously hypertensive rats (SHR) and normal-blood-pressure rats (WIST) were investigated. The concentrations of plasma GABA and GABA contained in potato snacks were measured by HPLC, and blood pressure was measured by the tail-cuff method.

After 30 minutes, plasma GABA concentration was transiently increased in GABA-enriched potato snacks as well as GABA standard solution. Moreover, 4-8 hours after administration of certain types of snack product made mainly from potato (placed on the market), a significant lowering of SBP and DBP was observed in SHR, but no effects were observed in WIST. In contrast, a product made mainly from wheat flour (not containing GABA) had no influence on BP. Furthermore, ingestion of GABA-enriched potato snacks (1.7 mg/kg b.w.) resulted in a reduction in SBP to about 35 mmHg.

These results show that GABA from potato snacks is absorbed and may be detected in plasma, and has a dose-related reductive effect on BP.

(Received Oct. 5, 2006 ; Accepted Nov. 29, 2006)

Keywords : potato, GABA, blood-pressure

キーワード : ジャガイモ, γ -アミノ酪酸, 血圧

わが国における高血圧患者は約 3300 万人と推定されている。厚生労働省の「平成 16 年国民生活基礎調査の概況」によると通院者率のトップは高血圧症によるものであり、また同省「平成 15 年度国民健康・栄養調査」においても 60 歳代で 30%, 70 歳代以上では半数近くが降圧薬を服用しているのが実態である¹⁾。このように高血圧の発症率は加齢とともに上昇し、まさに「国民病」であるとも考えられる。

近年、メタボリックシンドロームの診断基準として、ウエスト周囲径（男性 85/女性 90 cm 以上）に加えて収縮期血圧（最大値） ≥ 130 mmHg かつ/また拡張期血圧（最小値） ≥ 85 mmHg と定められている。高血圧は血管内皮障害、虚血性心疾患、脳卒中、腎不全など多くの疾患のリスクファクターであり、その予防および治療は非常に重要である。

現在、高血圧の治療には利尿剤、Ca 拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤、交感神経抑制剤などによる薬物による治療が主に行われているが、薬物療法にはしばしば副作用が生じる可

〒321-3231 栃木県宇都宮市清原工業団地 23-6 実験研究棟

* 〒206-0025 東京都多摩市永山 6-11-1

[§] 連絡先 (Corresponding author), t_noguchi@calbee.co.jp

能性があり、緊急的な治療が必要とされる場合を除いては、薬物療法に先立って生活習慣の改善などを行うことが望まれる。特に正常高血圧者および軽症高血圧者に対しては、薬物治療に頼らない予防が重要であると考えられている。

こうした中、食品由来の機能性成分を利用して生活習慣病の予防に役立つ製品が開発されている。「血圧が高めの方」に対しては、サーディンペプチド^{2)~4)}、カゼインドデカペプチド⁵⁾、かつお節オリゴペプチド⁶⁾、カルピス酸乳^{7)~9)}などの ACE 阻害ペプチドや、副交感神経系を刺激して血圧を下げる杜仲茶配糖体¹⁰⁾¹¹⁾を使用した食品が既に特定保健用食品の表示許可を受けている。

さらに近年、血圧降下成分として γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid ; 以下 GABA) が注目されている。GABA は 1961 年に Takahashi らによって血圧上昇抑制作用を示すことが見出された¹²⁾。その後の研究から、この血圧上昇抑制メカニズムは血管拡張作用¹³⁾、交感神経抑制作用^{14)~16)}、また抗利尿ホルモン分泌抑制作用¹⁷⁾¹⁸⁾ などによるものであると報告されている。この GABA は動物、植物、微生物など自然界に広く分布するアミノ酸の一種であり、これまで発芽玄米の成分として広く知られていたが、その他にも野菜、茶葉、発酵食品に多く含まれており、我々の食生活の中で通常摂取している食品成分のひとつであることが明らかとなってきた。また、この他の GABA の生理作用として脳機能改善作用があることが報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。脳内に高濃度に存在するアミノ酸として発見され²¹⁾、抑制性の神経伝達物質として作用することによって、不安状態や、興奮を緩和して精神安定作用をもたらすなどの報告がされている²²⁾²³⁾。

これまでに我々は、ジャガイモ（加工用品種、生食用品種、および有色品種）において、新鮮重量 100 g あたり 16~61 mg の GABA を含み、また数種のジャガイモ原料スナック菓子においては製品 100 g あたり 50~70 mg の GABA が含まれていることをすでに報告している²⁴⁾。またジャガイモはカリウム含有量が比較的高いことも広く知られており、ジャガイモを主原料として、その水分を除去した食品では GABA、およびカリウム含有量が比較的高くなることが想定されることから、血圧降下作用の可能性が期待できると考えられる。

そこで本研究では、ジャガイモを主原料としている既存製品、およびジャガイモが本来保有している GABA に加え、さらに GABA を強化したモデル的なジャガイモ主原料菓子のそれぞれをラットに強制単回経口投与をして、GABA の体内への吸収性、およびその血圧降下作用について検討を行った。

実 験 方 法

1. 試験動物

正常血圧モデルラット (BrlHan : WIST 系@Jlc, 雄 ; 以

下 WIST) は実験 (1) の GABA 吸収試験では 6 週齢を、また実験 (2) の血圧試験では 12 週齢の動物を供し、それぞれ日本クレア株式会社から購入した。試験液投与時の体重、収縮期血圧 (SBP)、および拡張期血圧 (DBP) はそれぞれ (1) 151.4 ± 1.3 g, (2) 314.1 ± 2.7 g, 121.6 ± 1.7 mmHg (SBP), 88.4 ± 1.8 (DBP) であった。

また、高血圧自然発症雄ラット (SHR/Izm 系, 12 週齢, 雄 ; 以下 SHR) は日本エスエルシー株式会社から購入した。血圧試験 (2)、および (3) に供した動物の試験時の体重、血圧はそれぞれ (2) 283.4 ± 2.8 g, 178 ± 2.6 mmHg (SBP), 130.0 ± 3.3 mmHg (DBP), (3) 300.1 ± 3.2 g, 186.1 ± 2.4 mmHg (SBP) であった。

両種の動物とも、購入後約 1~2 週間の予備飼育を行って一般状態に異常がないことを確認した後、試験に供した。試験動物はポリカーボネート製ケージに各 4 匹収容し、室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、照明時間 12 時間/日に設定した飼育室にて飼育を行った。

飼料は (マウス、ラット用固形型飼料 ; ラボ MR ストック、日本農産工業株式会社) および飲料水 (水道水) は自由に摂取させた。試験液の投与は、投与前夜から絶食を行い、体重を測定した後、各試験液は胃ゾンデを用いて強制単回経口投与した。

2. GABA 濃度の測定

各検体中、および血漿中の GABA 含有量は 75% エタノールによる還流抽出法で抽出し²⁴⁾、HPLC にて定量した²⁵⁾。

3. 試験液の調製および投与

(1) GABA の吸収試験

GABA の生体内への吸収を観察するために、グルタミン酸を原料に酵素醗酵精製法によって調製された「GABA 協和」(協和発酵工業株式会社製、純度 99.0 以上、パウダー状) を添加し、GABA を強化したモデル的なジャガイモ主原料菓子を焼成により調製した。各ジャガイモ主原料菓子は、粉碎機を用いて粉碎した。これらに注射水を加え、ホモジナイザー (KINEMATICA) を用いて均一にし、各試験液を調製した。また、GABA 協和は同様に注射水に溶解した (以下 GABA 標準品溶液)。GABA 含有量としてそれぞれ 125 mg/ml の試験液を調製し、100 mg/kg body weight (b.w.) の用量で WIST に投与して GABA の吸収試験を実施した。また、その対照として同用量の GABA 溶液を投与する群を設定した。各試験溶液は胃ゾンデを用いて強制単回経口投与をして 0, 30, 60, 90, 120, 150 分後に各投与動物から 3 匹ずつをとり、エーテル麻酔下で腹大動脈から全採血し、ヘパリンで凝固阻止した後血漿を得た。血漿中の GABA 濃度は上述の方法に従って測定した。

(2) ジャガイモ主原料菓子、および小麦粉主原料菓子試料の調製と投与

間食 (おやつ) 時にスナックの最適な摂取量として 200 kcal が推奨されている。そこで、ジャガイモ主原料菓子、

Table 1 Administration of potato- and flour-based snacks equivalent to 200 kcal

	Amount of equivalent to 200 kcal (mg/kg b.w.)	Concentration of sample solution (mg/ml)	Dose of sample solution (ml/kg b.w.)	Concentration of GABA in 200 kcal (mg/kg b.w.)
Sample A (potato)	800	40	20	0.4
Sample B (potato)	680	34	20	0.3
Sample C (potato)	720	36	20	0.2
Sample D (wheat flour)	1 000	50	20	0

Table 2 Intake of GABA-enriched potato snacks, including GABA concentrations

	Concentration of GABA in potato snack (mg/g)	Concentration of sample solution (mg/ml)	Dose of sample solution (ml/kg b.w.)	Administration of GABA in potato snack (mg/kg b.w.)
Sample I	0	100	8.3	0
Sample II	1	100	8.3	0.83
Sample III	2	100	8.3	1.7
GABA standard	1.7	0.2	8.5	1.7

および小麦粉主原料菓子を 200 kcal 相当の摂取した際の血圧への影響について検討を行った。

本実験にはジャガイモを主原料とした加工食品 (Sample A, Sample B, Sample C), および小麦粉を主原料とした加工食品 (Sample D) を上述と同様に注射水に溶解し, 試験液とした。Table 1 にこれら 4 種類の 200 kcal 相当投与量, 試験液濃度, および GABA の濃度を示した。調製した試験液を SHR および WIST に強制単回経口投与し, 試験液投与前, 並びに投与 4, 8 および 24 時間後に SBP, DBP を測定した。

(3) GABA 強化ジャガイモ主原料菓子試料の調製

GABA による血圧への影響を検討するために, GABA 含有量が異なるモデル的なジャガイモ主原料菓子を GABA 吸収試験 (1) と同様の焼成によって調製をした。GABA を含まない Sample I は原料のジャガイモを薄くスライスした後, 温水洗浄にて GABA を除去し, また Sample II, III は GABA を添加して GABA 含有量を強化した。

Sample I, Sample II, Sample III を上述と同様に注射水に溶解し, 試験液とした。Table 2 にこれら 3 種類のジャガイモ主原料菓子中の GABA 濃度, 試験液濃度, および投与した GABA 濃度を示した。また, モデル菓子の対照として GABA 標準品溶液 (1.7 mg/kg b.w.) 投与群を設定した。そして, 調製した試験液を SHR に強制単回投与し, 試験液投与前, 並びに投与 2, 4, 8 および 24 時間後に SBP を測定して血圧への影響について検討を行った。

4. 血圧測定

血圧測定は, 非観式自動血圧測定装置 BP-98A (Softron) を用いて, tail-cuff 法により収縮期血圧, および拡張期血圧を測定した。血圧測定は 1 匹につき 3 回行い, その平均

値を収縮期血圧, 拡張期血圧とした。また, それぞれの測定時間における血圧から投与前の血圧値を減じ, 平均値, および標準誤差を算出して, 各群における収縮期血圧, および拡張期血圧変化を比較した。

5. 統計学的解析

すべての測定値は平均±標準誤差 (mean±S.E.) で示した。群間比較として, 一元配置の分散分析 (ANOVA) を行った。ANOVA により有意差が見られた場合は, 多重比較として Dunnett 法により投与群との比較を行った。いずれも有意差は $p < 0.05$ を統計学的に有意であると判定した。

実験結果および考察

(1) GABA の吸収性

GABA 強化ジャガイモ主原料菓子, および GABA 標準品溶液両群とも投与 30 分後に血中 GABA 濃度が最大となり, それぞれ $8.5 \mu\text{g/ml}$, $8.0 \mu\text{g/ml}$ とほぼ同値であった。また, 両群とも同様な血中動態を示し, 投与 150 分後では定常状態に戻る一過性の挙動を示した (Fig. 1)。これまでの報告から GABA の経口投与によりヒト²⁶⁾, および犬¹⁹⁾ では投与 1 時間後, ラット²⁷⁾ では 30 分から 1 時間後に血中 GABA 濃度が最大となり, その後徐々に減少することが確認されている。さらに, GABA 強化ジャガイモ主原料菓子投与群は GABA 標準品溶液投与群比べて投与 60 分後において有意に血中 GABA 濃度が高い状態で維持されていた。

これは, 最終的に GABA の投与濃度が同一であったとしても, GABA 単体で摂取するのとは異なり, ジャガイモ本来の GABA と強化した GABA の混在によって生体内への吸収が緩やかになり, 比較的長時間にわたって血中の GABA 濃度が高い状態で保持されと考えられた。

Fig. 1 Time course of plasma GABA concentration after oral administration of GABA

Plasma GABA patterns after oral administration of 100 mg/kg b.w. GABA-enriched potato snacks and GABA standard, respectively. Each time point represents the mean $\pm$ S.E. for 3 animals.

* $p < 0.05$ compared with the value for the GABA standard.

Fig. 2 Time course of SBP and DBP in spontaneously hypertensive rats (SHR) after administration of certain types of snack

Effect of a single oral administration of certain types of snack product made mainly from potato (Samples A, B, C) and made mainly from wheat flour (Sample D) on blood pressure in SHR. Each time point represents the mean $\pm$ S.E. for 4 animals.

* $p < 0.05$ compared with the value obtained for Sample D.

(2) ジャガイモ主原料菓子、および小麦粉主原料菓子投与による血圧への影響

これまで、既存ジャガイモ主原料菓子に GABA が含まれていることを明らかにし、報告してきた²⁴⁾。また、食育などの観点からおやつ時の最適な摂取カロリーとして 200 kcal を推奨している。そこで、200 kcal 相当量のジャガイモ主原料菓子、および小麦粉主原料菓子摂取時の血圧への影響について SHR, WIST ラットを用いて検討を行った。SHR ラットではジャガイモ主原料菓子である Sample A, B の投与両群とも検体投与 4~8 時間後に SBP, DBP とともに 15 から 20 mmHg 程度の降圧効果があることを確認した (Fig. 2)。また、Sample C では投与 8 時間後に降圧作用を示すものの、明確な効果は見られなかつ

た。また、WIST ラットに同用量の検体を投与したところ、Sample A, B, C のいずれの投与群および SBP, DBP においても著明な血圧変化は観察されなかった (Fig. 3)。また、GABA をほとんど含まない小麦粉を主原料とした菓子 (Sample D) においても降圧効果は SHR, および WIST 両ラットにおいて全く観察されなかった。

これらの結果から、一定量以上の GABA を含有するジャガイモ主原料菓子の摂取によって血圧を降下させる作用があることが示唆された。

これまでの報告から、GABA は高血圧者のみに作用し、GABA が血圧を正常値以下に下げた事例は報告されていない。また、健康人に GABA を 1 ヶ月間毎日 3 g を摂取させた場合でも、血圧の低下を示さないことが報告されてい

Fig. 3 Time course of SBP and DBP after administration of potato snacks in normal-blood-pressure rats (WIST)

Effect of a single oral administration of certain types of snack product made mainly from potato (Sample A, B, C) on blood pressure in WIST. Each time point represents the mean $\pm$ S.E. for 4 animals.

Fig. 4 Time course of SBP after administration of GABA-enriched potato snack in SHR

Effect of a single oral administration of GABA-enriched potato snacks and GABA standard on blood pressure in SHR. Each time point represents the mean $\pm$ S.E. for 4 animals.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared with the value obtained for Sample I.

る²⁸⁾²⁹⁾。本実験で用いた WIST ラットは正常血圧動物であり、WIST ラットを用いて得られた結果はこれまでのヒト試験による知見と一致した。

(3) GABA 強化ジャガイモ主原料菓子試料投与による血圧への影響

Sample III (GABA 1.7 mg/kg b.w.)、および GABA 標準品溶液 (GABA 1.7 mg/kg b.w.) を投与した群では 2～8 時間後に SBP が 20～40 mmHg 程度低下する著明な血圧降下作用が観察された (Fig. 4)。また、Sample II (GABA 0.83 mg/kg b.w.) 投与群においては投与 2 時間後に 15 mmHg 程度の降圧傾向を示すものの、その降圧程度は Sample III や GABA 標準品溶液と比較してわずかであり、また 2 時間以降では降圧効果は観察されなかった。一方、Sample I (GABA を含まない) を投与した群では、他の

GABA を含む検体投与によって 2～4 時間後に血圧低下がみられたような効果は観察されなかった。また、いずれの投与群においても 24 時間後に SBP は投与前の血圧付近まで戻ることが観察された。

これまで GABA の投与による血圧降下作用のメカニズムとして、血管への直接的な作用、神経節の遮断、抗利尿ホルモン分泌抑制などの報告があり、新しい知見では、末梢の交感神経系を介したメカニズムが示唆されている¹⁵⁾。交感神経系の活動が高まると血管が収縮し、血圧が上昇する。GABA は、感神経終末に存在する GABA_B レセプターと結合することにより、感神経系の神経伝達物質であるノルアドレナリンの放出を抑制し、感神経の興奮を抑えることで血圧の上昇を防ぐとされている¹⁴⁾¹⁵⁾。このように、現在降圧剤として広く用いられている ACE 阻害剤とは異なる

るメカニズムで降圧作用を示す。また、ACE 阻害剤の副作用としての服用者の 20~30% が空咳を生じる事を考慮すると、正常高値血圧者には GABA 摂取による降圧が有効ではないかと考えられる。

本実験では SBP が平均 180 mmHg の SHR においてジャガイモ主原料菓子、および GABA 強化ジャガイモ主原料菓子を投与した後の血圧への影響について検討を行った。

GABA 投与量が 0.3~0.83 mg/kg では 15 mmHg 程度の降圧作用がみられ、また 0.83~1.7 mg/kg では 35 mmHg 程度の降圧効果がみられた。以上これらを考慮して、ヒト (体重 60 kg) に摂取させた場合 100 mg 程度の GABA 強化ジャガイモ主原料菓子を摂取することによって明確な血圧降下作用が期待できるものと考えられる。

一方、GABA 摂取による降圧効果は、醗酵乳で 10 mg/day⁽³⁰⁾⁽³¹⁾、錠菓では 80 mg/day⁽³²⁾ に設定されているが、これらの食品を摂取した際の血中 GABA 濃度に関する報告はない。試験食の形態による吸収や体内動態に差があった場合に、血中 GABA 濃度への影響がどの程度生じるかは議論されていなく、また血中の GABA 濃度がどの程度で著明な降圧効果が得られるのか等の基礎的な部分が不明である。本試験では塩分、糖分、脂質などと共に摂取した GABA 量であり吸収の差が生じている可能性も否定できない。

本試験は検体の単回投与による検討であり、GABA を含む検体投与 24 時間後に SBP が投与前の血圧付近まで戻ることが観察された。Inoue ら⁽²⁸⁾、および大森ら⁽³³⁾の報告によると継続して GABA を投与することによって血圧の上昇を顕著に抑制することから、本検体も継続投与によって同効果を示すものと考えられる。また、継続投与の場合ではその用量が減少する可能性も推察された。

要 約

ジャガイモを主原料としている既存製品、および GABA を添加したモデル的な GABA 強化ジャガイモ主原料菓子のそれぞれをラットに強制単回経口投与による GABA の体内への吸収性、および血圧に対する GABA の影響について検討をし、以下の結果を得た。

- (1) GABA 強化ジャガイモ主原料菓子の投与 30 分後に血中 GABA 濃度が最大となった。
- (2) GABA 強化ジャガイモ主原料菓子 (ジャガイモ主原料菓子) 投与 2~8 時間後において顕著な血圧降下作用が観察された。
- (3) GABA の投与濃度依存的な血圧降下作用を示した。
- (4) 高血圧自然発症ラット (SHR) では、血圧降下作用が観察されたが、正常血圧ラット (WIST) では影響は認められなかった。

文 献

- 1) 厚生労働省国民健康・栄養調査報告 平成 15 年、第一出版

(2006)。

- 2) 松井利郎, 川崎晃一, 食品タンパク質由来の機能性ペプチドによる血圧低下作用—I ワシペプチド (Val-Tyr) による降圧食品の開発を中心として, 栄養誌, **53**, 77-85 (2000)。
- 3) 梶本修身, 関 英治, 成島克裕, 松井利郎, 松本 清, 成島 豊, 平田 洋, 藪根光晴, 川崎晃一, イワシ由来ペプチド含有食品の正常高血圧, 高血圧に対する効果, 健康・栄養食品研究会, **6**, 65-82 (2003)。
- 4) 梶本修身, 関 英治, 成島克裕, 土田 浩, 松井利郎, 松本 清, 成島 豊, 平田 洋, 藪根光晴, 川崎晃一, イワシ由来ペプチド含有錠菓の正常高血圧, 高血圧に対する効果, 健康・栄養食品研究会, **2**, 83-98 (2003)。
- 5) 関屋宗一郎, 小林義雄, 喜多英一, 今村吉水, 戸山靖一, カゼインのトリプシン加水分解物の高血圧症に対する効果および副作用について, 栄養誌, **45**, 513-517 (1992)。
- 6) 藤田裕之, 安本良一, 長谷川晶康, 大嶋一徳, かつお節オリゴペプチドによるヒトボランティアに対する血圧降下作用 (II), 薬理と治療, **25**, 2161-2165 (1997)。
- 7) Hata, Y., Yamamoto, M., Ohni, M., Nakajima, K. and Nakamura, Y., A placebo-controlled study of the effects of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects, *Am. J. Clin. Nutr.*, **64**, 767-771 (1996)。
- 8) 梶本修身, 中村康則, 屋田祐一, 森口盛雄, 平田 洋, 高橋丈生, 乳酸の軽症および中等症高血圧者に対する降圧効果, 栄養誌, **54**, 347-354 (2001)。
- 9) 梶本修身, 黒崎貴弘, 水谷 潤, 池田なぎさ, 金子京子, 相原浩太郎, 藪根光晴, 中村康則, 「ラクトトリペプチド (VPP, IPP)」を含有する液状ヨーグルトの軽症高血圧に対する有用性の検討, 健康・栄養食品研究, **5**, 55-66 (2002)。
- 10) 中沢慶久, 田頭栄治郎, 中田千登世, 中村隆典, 浅海正吉, 小田切則夫, 今井玲子, 吉井利郎, 野原稔弘, 杜仲葉エキスの血圧降下に関する研究 (第 1 報) 自然発症高血圧ラットによる血圧上昇抑制作用, *Nat. Med.*, **51**, 392-398 (1998)。
- 11) 上野慶子, 川崎晃一, 阿部 功, 鎌山俊太郎, 天本敏昭, 中沢慶久, 中田千登世, 鬼塚重則, 杜仲葉エキスの血圧に対する効果, *Ther. Res.*, **18**, 570-573 (1997)。
- 12) Takahashi, H., Sumi, M. and Koshino, F., Effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) on normotensive or hypertensive rats and men, *Jpn. J. Physiology*, **11**, 89-95 (1961)。
- 13) Billingsley, M., Suria, A., Gilman, R., Shokes, L. and Shahvari, M., Evidence for GABA involvement in the peripheral control of blood pressure and vascular resistance. *Brain Res. Bull.*, **5**, 329-333 (1980)。
- 14) Kimura, M., Hayakawa, K. and Sansawa, H., Involvement of γ -aminobutyric acid (GABA) B receptors in the hypotensive effect of systemically administered GABA in spontaneously hypertensive rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, **89**, 388-394 (2002)。
- 15) Hayakawa, K., Kimura, M. and Kamata, K., Mechanism underlying γ -aminobutyric acid-induced antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **438**, 107-113 (2002)。
- 16) Fujimura, S., Shimakage, H., Tanioka, H., Yoshida, M., Suzuki-Kusaba, M., Hisa, H. and Satoh, S., Effects of GABA on noradrenaline release and vasoconstriction induced by renal nerve stimulation in isolated perfused rat kidney. *Br. J. pharmacol.*, **127**, 109-114 (1999)。
- 17) Iovino, M., De Caro, G., Massi, M., Steardo, L. and Poenaru, S., Muscimol inhibits ADH release induced by hypertonic sodium chloride in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **19**, 335-338 (1983)。
- 18) Horn, E.M., Shonis, C.A., Holzwarth, M.A. and Waldrop,

- T.G., Decrease in glutamic acid decarboxylase level in the hypothalamus of spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.*, **16**, 625-633 (1998).
- 19) 脳代謝促進剤 ガンマロン錠 医薬品取扱説明書 (日本標準商品分類番号 8725199).
- 20) 柴田考行, 脳損傷急性期における脳循環・代謝についての実験的研究, 脳と神経, **19**, 231-242 (1967).
- 21) Robers, E. and Frankel, S., Gamma-Aminobutyric acid in brain : its formation from glutamic acid., *J. Biol. Chem.*, **187**, 55-63 (1950).
- 22) 園田久泰, 乳酸菌発酵由来 γ -アミノ酪酸の機能性～更年期障害及び初老期精神障害に対する効果～, *FOOD Style 21*, **5**, 92-96 (2001).
- 23) Manyan, B., Katz, L., Hare, T.A., Gerber, J.C. and Grossman, M.H., Levels of γ -aminobutyric acid in cerebral fluid in various neurologic disorders, *Arch. Neurol.*, **37**, 352-355 (1980).
- 24) 中村和哉, 奈良一寛, 野口智紀, 大城哲也, 古賀秀徳, ジャガイモと加工食品の GABA 含量, *食科工*, **53**, 514-517 (2006).
- 25) Schwarz, E.L., Roberts, W.L. and Pasquali, M., Analysis of plasma amino acids by HPLC with photodiode array and fluorescence detection. *Clin. Chim. Acta.*, **354**, 83-90 (2005).
- 26) 塚田裕三, 脳の生化学と臨床応用, *日本医師会雑誌*, **42**, 571-579 (1959).
- 27) 堀江健二, 東口伸二, 横越英彦, GABA の免疫および心の健康に及ぼす影響, *FOOD Style 21*, **7**, 64-68 (2003).
- 28) Inoue, K., Shirai, T., Ochiai, H., Kasao, M., Hayakawa, K., Kimura, M. and Sansawa, H., Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing γ -aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives. *Euro. J. Clin. Nutr.*, **57**, 490-495 (2003).
- 29) 風見大司, 小倉長雄, 福地敏彦, 辻 啓介, 穴沢麻梨, 前田浩明, γ -アミノ酪酸配合和風調味料の軽症高血圧者, 正常高血圧者を含む健常者に対する降圧作用, *食科工*, **49**, 409-415 (2001).
- 30) 梶本修身, 平田 洋, 西村 明, GABA 乳酸はっ酵乳製品の正常血圧および軽症高血圧に対する長期摂取時の有効性と安全性, *健康・栄養食品研究*, **6**, 51-64 (2003).
- 31) 梶本修身, 平田 洋, 中川聡史, 梶本桂考, 早川和仁, 木村雅行, GABA 含有はっ酵乳製品の正常高値血圧者に対する降圧効果, *食科工*, **51**, 79-86 (2004).
- 32) Matusbara, F., Ueno, H., Tadano, K., Suyama, T., Imaizumi, K. and Suzuki, K., Effects of GABA supplementation on blood pressure and safety in adults with mild hypertension. *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **30**, 963-972 (2002).
- 33) 大森正司, 矢野とし子, 岡本順子, 津志田藤二郎, 村井敏信, 樋口満, 嫌気処理茶 (ギャバロン茶) による血圧上昇抑制作用, *農化*, **61**, 1449-1451 (1987).
- (平成 18 年 10 月 5 日受付, 平成 18 年 11 月 29 日受理)