β -クリプトキサンチンの抗ストレス作用における性差の可能性

海野けい子,^{*,a} 野田誠紀,^b 川崎洋平,^b 井口和明,^a 山田 浩^b

Possible Gender Difference in Anti-stress Effect of β -Cryptoxanthin

Keiko Unno,^{*,a} Shigenori Noda,^b Yohei Kawasaki,^b Kazuaki Iguchi,^a and Hiroshi Yamada^b

^aDepartment of Neurophysiology, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka; 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan; and ^bDivision of Drug Evaluation & Informatics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka; 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan.

(Received January 19, 2016; Accepted March 28, 2016)

Beta-cryptoxanthin [β -CRX, (3R)- β , β -caroten-3-ol] is a provitamin A and a potent antioxidant that is abundant in Satsuma mandarin orange (*Citrus unshiu* MARC.), which is the most popular fruit in Japan. The anti-stress effect of β -CRX on humans was evaluated in fifth-year university students during both routine daily life at the university and at pharmacy practice. The study design was a double-blind group comparison and participants ($n=20$; female 12, male 8) were randomly assigned to β -CRX-rich orange juice or placebo (β -CRX was removed from orange juice) groups. β -CRX or placebo juice (125 mL, once a day, after breakfast) were consumed from 10 d prior to the pharmacy practice and continued for 10 d into the practice period. To assess participants' anxiety, the state-trait anxiety inventory test was carried out before the pharmacy practice. Salivary α -amylase activity (sAA) was measured as a marker of sympathetic nervous system activity. In the placebo-group, sAA in the evening (post-practice sAA) tended to be higher than sAA in the morning (pre-practice sAA) during both routine daily life at the university and during pharmacy practice. In the β -CRX-group, the increase of post-practice sAA was suppressed in females. These results suggested that β -CRX has an anti-stress effect, at least, in females.

Key words—anti-stress effect; β -cryptoxanthin; gender difference; mandarin orange; pharmacy practice; salivary amylase activity

緒 言

適度なストレスはよい刺激を生体にもたらすが、長期にわたるストレスや過度のストレスは、様々な疾病の発症や進行¹⁻⁴⁾及び老化に深く影響を及ぼすことから、⁵⁾ 日々の生活の中で過剰なストレス応答を抑制し、ストレス蓄積を予防することは重要である。食品あるいは食品由来の成分の中から、抗ストレス作用を示すものが科学的に明らかとなれば、食生活の改善を通して、ストレス関連疾患やストレスに起因する老化促進の予防に結びつくと考えられる。温州ミカンに豊富に含まれている色素成分の β -クリプトキサンチン (β -cryptoxanthin; β -CRX) は、ビタミン A 前駆体としての作用⁶⁾のほかに、強い抗酸化活性を示すことから加齢に伴う脳の機能低

下を予防すること、⁷⁾ 2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、脂肪肝、骨粗鬆症、更年期障害、乳がん等のリスク軽減に関与することが報告されている。⁸⁻¹⁴⁾ また、雄マウスに縄張り意識を利用したストレスを負荷すると副腎が有意に肥大するが、¹⁵⁾ β -CRX 摂取群では副腎の肥大が抑制され、 β -CRX は抗ストレス作用を示すことが実験動物において見出された (未発表データ)。そこで本研究では、 β -CRX の新たな作用として「抗ストレス作用」に着目し臨床研究を行った。

生体がどの程度ストレスを感じているのかを評価する 1 つの方法として、唾液アミラーゼ活性 (salivary α -amylase activity; sAA) を指標とする方法を用いた。sAA は交感神経-副腎髄質系 (sympathetic nervous-adrenomedullary system; SAM system) の神経活動を評価するための指標になると考えられている。¹⁶⁻¹⁸⁾ sAA は生理的及び心理的ストレスに反応して速やかに活性が上昇し、¹⁹⁻²²⁾ 感度よく非侵襲的

^a静岡県立大学薬学部統合生理学講座, ^b静岡県立大学薬学部医薬品情報解析学講座

*e-mail: unno@u-shizuoka-ken.ac.jp

に測定が行えることから,²³⁾ 本研究では sAA を測定することにより, β -CRX の抗ストレス作用を評価した。

方 法

1. 臨床研究参加者 静岡県立大学薬学部 5 年生の健康ボランティア 20 名(女性 12 名, 男性 8 名)を対象とした。参加する被験者には, 研究担当者より研究内容について十分に説明を行い, 本人の自由意思による文書同意が得られてから臨床研究を実施した。参加する被験者に対するプライバシーは十分に配慮した。個人情報に関しては連結可能な匿名化を行い, 個人情報が外部に漏洩しないよう細心の注意を払った。被験者は β -CRX を高めたミカン果汁摂取群 (β -CRX 群) と, ミカン果汁から β -CRX を除いたプラセボ果汁摂取群 (プラセボ群) との 2 群に割付け, 二重盲検群間比較試験を行った。割付けは静岡県立総合病院創薬育薬研究室データマネジメントセンターで実施した。

本研究は世界医師会「ヘルシンキ宣言」(2013 年 10 月フォルタレザ改訂) 及び厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(2014 年 12 月公布) に則り, 参加する被験者の人権及び福利を十分に配慮して実施した。本研究の開始にあたっては, 事前に静岡県立大学研究倫理審査委員会の承認を得た (承認番号 26-50)。また本研究は, UMIN 臨床試験登録システムに登録した (UMIN00001716S)。

2. 臨床研究の実施 本臨床研究は 2015 年 4 月 30 日から 5 月 19 日までの 20 日間実施した。この期間中, 前半の 10 日間 (4/30-5/9) は大学での生活期間であり, 後半の 10 日間 (5/10-5/19) が病院・薬局での実務実習期間であった。臨床研究開始前に, 状態不安の程度の指標として STAI テスト [Form-X, 三京房株] を行った。STAI テストは状態不安・特性不安に関する自記式質問紙で, その妥当性が十分に検討されている。²⁴⁾ 本研究では, 状態不安に関する 20 項目の質問を実施した。評価点が高いほど, 現時点での不安の程度が高いことを意味する。

臨床研究期間中, 起床後並びに実習終了後に, 毎日 sAA を測定しストレスの指標とした。また, β -CRX を高めたミカン果汁あるいはプラセボ果汁 (125 mL) のいずれかを, 1 日 1 回朝食後に摂取し

た。被験者は試験期間中, ミカン果汁あるいは β -CRX を含むと思われる食品の摂取を控えた。また毎日, 体調, 主観的ストレス, 実習の達成度, 食事摂取の有無, 睡眠時間を記録した。体調は「非常によい」から「不良」までの 5 段階で記録した。主観的ストレスは, 実習終了時に感じた状態を visual analogue scale (VAS) で自己評価した。チェック表にある 0-10 までの目盛りをつけた線分上で, 全くストレスを感じなかった場合を「0」とし, 非常に強いストレスを感じた場合を「10」として, 実習終了時の自分の精神状態にあった位置に印をつけた。実習の達成度は「十分できる」から「不十分」までの 5 段階で自己評価した。

3. 唾液アミラーゼ活性 (sAA) の測定 生理的なストレス状態は, sAA を測定することにより評価した。これは基質である 2-chloro-4-nitrophenyl-4-O- β -D-galactopyranosylmaltoside が, 競合阻害作用を示す maltose 存在下で唾液アミラーゼによって加水分解され, 反応ストリップ [ニプロ株] が白色から黄色に変色することを利用している。²³⁾ 起床時及び実習終了時に, 専用チップで唾液を採取しアミラーゼモニター [ニプロ株] を使用して測定した。アミラーゼが 1 分間に還元糖 1 μ mol を産生する活性の単位を 1 U とした (NC-IUBMB, 1992)。20 日間の試験期間の中で, 大学での生活及び病院・薬局で実習を行った日の sAA 値を, 解析に使用した。

4. ミカン果汁 β -CRX を高めたミカン果汁は, 1 本 (125 mL) のボトル中にミカン 3 個分の β -CRX が含まれている市販の製品 [アシタノカラダ, 株えひめ飲料] を使用した。プラセボ飲料は, 遠心及び限外濾過膜による処理により β -CRX を除いた試験用ミカン果汁 [株えひめ飲料] を用いた。ミカン果汁中の β -CRX の濃度は 3.30 mg/125 mL であった。一方プラセボ飲料中の β -CRX の濃度は, 検出限界 (0.008 mg/100 g) 以下であった。本試験ではミカン果汁及びプラセボ飲料はいずれも白色の容器に入っているものを使用し, 被験者には区別がつかないようにした。

5. 統計処理 被験者背景の集計において, 連続型のデータは平均値 $\pm$ 標準誤差を示した。sAA を目的変数として, 二元配置分散分析により比較を行った。さらに, Tukey-Kramer 法による多重比較

を行った. sAA の変化量については, プラセボ及び β -CRX 群間で分散分析とともに t 検定を行った. すべての仮説検定において, 有意水準は 5% とした. なお統計処理は SAS®9.4 (SAS Institute Inc., Cary) を使用して行った.

結 果

1. 大学及び実務実習時の sAA の変化 本臨床研究期間に被験者らは大学で 2-6 日間生活し, 病院・薬局で 7-8 日間の実習を行った. それらの日の起床時及び実習終了時に測定した sAA の全データを用い, 群間で比較を行った. その結果プラセボ群では, 大学での生活及び病院・薬局での実習終了後の sAA (post-sAA) は, 起床時の sAA (pre-sAA) に比べ有意ではないが, 高い傾向にあることが示された [Fig. 1(a), $p=0.588$]. 大学での sAA の変化と, 病院・薬局での実務実習中での sAA の変化には違いは認められなかった. β -CRX 群でも同様に pre-sAA に対し post-sAA が高い傾向にあることが示されたが [Fig. 1(b), $p=0.742$], プラセボ群と同様にそれらの変化には大学及び実務実習とで違いが認められなかった.

2. β -CRX 摂取の効果 β -CRX 群について, 男性と女性に分けて sAA 値の変化を調べた. その結果女性の場合プラセボ群では, 大学及び病院・薬局での post-sAA は起床時の pre-sAA に比べ高まる傾向にあったが [Fig. 2(a), $p=0.649$], β -CRX 群では post-sAA 値の上昇が抑制されていた. 一方男性では pre-sAA 値がプラセボ群と β -CRX 群で異なっていたが, プラセボ群及び β -CRX 群で post-sAA が高い傾向にあった [Fig. 2(b), $p=0.646$].

大学及び実務実習とで sAA の変化に違いが認められなかったことから両者のデータをまとめ, 男性と女性に分けて pre-sAA と post-sAA の変化量について分散分析を行った. その結果, プラセボ群及び β -CRX 群で有意差が認められた (女性 $p=0.036$, 男性 $p=0.047$). そこで pre-sAA に対する post-sAA の増加の程度について検定を行った結果, プラセボ群の女性及びプラセボ・ β -CRX 両群の男性では sAA が有意に増加していたが (プラセボ群女性 16.6 ± 4.1 , プラセボ群男性 7.5 ± 2.4 , β -CRX 群男性 18.4 ± 4.8 , $p < 0.003$), β -CRX 群の女性では有意な増加は認められなかった (5.7 ± 3.0 , $p =$

Fig. 1. Salivary α -Amylase Activity (sAA) of the Participants during Daily Life at the University and at Pharmacy Practice

(a) Placebo; (b) β -CRX group. sAA was measured in participants at the university for 10 d prior to pharmacy practice for 10 d. The study design was a double-blind group comparison and participants ($n=20$; female 12, male 8) were randomly assigned to the placebo group (β -CRX was removed from orange juice) or to the β -CRX-rich orange juice group. sAA was measured in participants in the morning after waking up (pre-practice, gray bar) and in the evening after practice (post-practice, black bar). The levels of sAA on unassigned days were not included in the analysis. Data are expressed as mean $\pm$ S.E.M.

0.052). これらのことから, 女性では β -CRX 摂取により post-sAA の増加が抑制されることが示された.

主観的ストレスについて男性と女性に分けて, 大学及び病院・薬局でのストレス感に違いがあるか調べた. 主観的ストレスは, 大学での生活及び病院・薬局での毎日の実習終了時に記述された全データを用い, 群間で比較を行った. その結果女性では病

Fig. 2. The Difference in sAA between Females and Males

The level of sAA in females (a, $n=12$; placebo 6, β -CRX 6) was expressed as pre-practice sAA (gray bar) and post-practice sAA (black bar) during university life and pharmacy practice. Similarly, sAA in males (b, $n=8$; placebo 4, β -CRX 4) was expressed during university life and pharmacy practice. Data are expressed as mean $\pm$ S.E.M.

院・薬局実習時にプラセボ群に比べ β -CRX 群で主観的ストレスが抑制される傾向にあった (Table 1). 一方男性においては, β -CRX 摂取の効果はみられなかった. 主観的ストレスにおいても, β -CRX 摂取の効果に女性と男性とで違いがある可能性が示唆された.

STAI 値は, 臨床研究開始前に各被験者が 1 回行ったテスト結果を用い, 群間で比較を行った. 健康状態及び睡眠時間は, 大学での生活及び病院・薬局での毎日の実習終了時に記述された全データを用い, 群間で比較を行った. 実習の達成度は, 病院・

薬局での実務実習終了時に記述された全データに基づき, 群間で比較を行った. その結果, 状態不安の程度を示す STAI 値, 健康状態, 実習の達成度, 睡眠時間の平均値は, 女性・男性間, 並びにプラセボ・ β -CRX 群で有意な違いは認められなかった (Table 1).

3. sAA 値の個人差とストレス感受性 sAA には個人差があることから, 男性と女性に分けて, 大学での生活及び病院・薬局実習時の pre-sAA 及び post-sAA について各被験者の平均値を求め, pre-sAA と post-sAA の関係を調べた. その結果プラセボ群及び β -CRX 群の両者において, pre-sAA が高い人ほど post-sAA も高いことが明らかとなった (Fig. 3; a, $p<0.001$; b, $p=0.007$). このことから pre-sAA が高い人ほど, ストレスを感じ易いことが示された. しかし pre-sAA が高い人でも β -CRX を摂取していた女性では, プラセボ群に比べ post-sAA が低いことが示された [Figs. 3(a) and (b); a, $y=1.827x-16.09$; b, $y=0.683x+16.89$]. 一方男性ではプラセボ群と β -CRX 群の間で pre-sAA の分布に違いはあるものの, pre-sAA と post-sAA との相関性には大きな違いはみられなかった [Figs. 3(c) and (d); c, $y=1.066x+6.169$; d, $y=1.340x+2.936$]. このことから, 女性では β -CRX 摂取により post-sAA の増加が抑制されることが示された.

Post-sAA の値と主観的ストレスとの相関性を比較した結果, β -CRX 摂取群の女性では sAA が高い被験者ほど主観的ストレスが高く, 有意な相関性が見い出された [Fig. 4(b), $p=0.040$]. 一方プラセボ群では主観的ストレスの値に比べ, sAA が高い値を示す被験者がいたことから, 有意な相関性は認められなかった [Fig. 4(a), $p=0.466$].

考 察

1. 実務実習におけるストレス 通常 sAA は起床時に低く,²⁵⁾ 日中の活動状況に従い値が上昇すること,²⁶⁻²⁸⁾ またストレスがほとんどない環境下では, sAA はほとんど変化しないことが報告されている.²⁹⁾ 実務実習が開始された初期 (2011 年) の頃に行われた研究では, 実務実習時には大学での生活時に比べ, sAA 並びに主観的ストレスが有意に高まっていた.³⁰⁾ しかし本試験の被験者たちでは, 実

Table 1. STAI, Subjective Stress and Other Data of Female and Male Participants

	Practice	Female		Male	
		Placebo	β -CRX	Placebo	β -CRX
Number		6	6	4	4
STAI		38.00 ± 2.31	42.00 ± 4.07	38.00 ± 4.56	39.25 ± 6.61
Subjective stress	University	4.54 ± 0.18	4.04 ± 0.97	3.91 ± 0.84	4.98 ± 1.22
	Pharmacy	5.27 ± 0.82	4.26 ± 0.88	4.86 ± 1.11	6.00 ± 0.66
Physical condition	University	2.82 ± 0.13	2.57 ± 0.21	2.78 ± 0.11	2.35 ± 0.51
	Pharmacy	2.55 ± 0.19	2.45 ± 0.25	3.07 ± 0.28	2.25 ± 0.48
Achievement emotion	Pharmacy	2.86 ± 0.25	2.57 ± 0.39	2.93 ± 0.33	2.43 ± 0.49
Sleep time	University	5.98 ± 0.33	6.25 ± 0.20	5.88 ± 0.30	7.10 ± 0.50
	Pharmacy	6.23 ± 0.17	6.11 ± 0.16	5.91 ± 0.25	6.91 ± 0.38

Each data represents mean $\pm$ S.E.M.

Fig. 3. Correlation between Pre- and Post-practice sAAs

(a) Female placebo-group; (b) female β -CRX-group; (c) male placebo-group; (d) male β -CRX-group. Each point of sAA, which represents the mean value of each participant, was calculated from sAA during university life and pharmacy practice. Data are expressed as mean $\pm$ S.E.M.

Fig. 4. Correlation between Post-practice sAA and Subjective Stress
Female placebo-group (a), and female β -CRX-group (b). Data are expressed as mean $\pm$ S.E.M.

務実習時に sAA 並びに主観的ストレスが有意に変化するには至らなかった。また、大学での生活と実務実習中での sAA の変化は同程度であったことから、両者でのストレスの程度にはほとんど違いがなかったことが示された。被験者が異なることもあるが、実務実習を開始した初期に比べ、学生も病院・薬局の指導薬剤師にも余裕が出てきていることが、実務実習のストレス軽減につながっていると考えられる。

2. β -CRX の抗ストレス作用における性差

女性及び男性被験者の両者において、pre-sAA と post-sAA の間に非常に高い相関性があることが認められ、pre-sAA が高い人ほどストレスを感じやすい人であることが示された。しかし β -CRX の抗ストレス作用を調べている中で、女性の被験者では post-sAA の増加が抑制され、女性では β -CRX 摂取によりストレスが軽減されることが示唆された。一方男性では β -CRX 摂取による有意な効果が認められなかったが、本研究では被験者数が少ないため更なる検討が必要である。

血清中のプロビタミン A カロチノイド (α -及び β -カロテン, β -CRX) 量は女性に比べ、男性では有意に低いことが報告されている。^{31,32)} このとき、プロビタミン A ではないカロチノイド (ルテイン, ゼオキサンチン及びリコペン) 量には女性・男性間で違いはみられていないことから、 β -CRX を含むプロビタミン A カロチノイドに関してのみ、その吸収に性差があると考えられている。このような違

いが、 β -CRX の抗ストレス作用においても関与している可能性が推察される。

3. 主観的ストレスと sAA sAA は生理的及び心理的ストレスに応答して変化することが報告されている。¹⁹⁻²²⁾ これまでに、緑茶に含まれるアミノ酸の 1 つであるテアニンについて抗ストレス作用を評価した結果、sAA、主観的ストレス、及び不安感の指標である STAI 値との間には有意な相関関係があることを見出し、sAA がストレス感受性の個人差の指標となること、また主観的ストレス及び STAI 値の測定は重要な補助データとなることを示した。³⁰⁾ 本研究においても、sAA の個人差並びに朝夕での変化を利用した評価は、ストレス指標として優れた方法であることが示唆された。

また β -CRX 摂取群の女性では、テアニン摂取のときと同様に、post-sAA の変化と主観的ストレスとの間に有意な相関性が認められた。一方プラセボ群では、主観的ストレスの値に比べ sAA が高い値を示す被験者がいたことから、実習時には被験者が思っている以上に身体ストレス応答は高まっていたと考えられる。 β -CRX 摂取により女性では身体の過剰なストレス応答が抑制されていたことが示唆されたが、 β -CRX の作用に性差がある可能性については、更なる検討が必要である。

結 論

温州ミカンに豊富に含まれている β -CRX にはストレスを軽減する効果があることが、女性被験者に

において示唆された。

謝辞 本研究は JSPS 科研費 15K00828 及び果樹試験研究推進協議会の助成を受け行われたものです。また、本研究に協力して頂いた被験者の皆様に感謝いたします。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- Kim J. E., Cho B. K., Cho D. H., Park H. J., *Acta Derm. Venereol.*, **93**, 387–393 (2013).
- Martocchia A., Stefanelli M., Falaschi G. M., Toussan L., Rocchietti March M., Raja S., Romano G., Falaschi P., *Recent Pat. CNS Drug Discov.*, **8**, 79–87 (2013).
- Hamer M., *Psychosom. Med.*, **74**, 896–903 (2012).
- Bellinger D. L., Lubahn C., Lorton D., *J. Immunotoxicol.*, **5**, 419–444 (2008).
- Unno K., Fujitani K., Takamori N., Takabayashi F., Maeda K., Miyazaki H., Tanida N., Iguchi K., Shimoi K., Hoshino M., *Free Radic. Res.*, **45**, 966–974 (2011).
- Burri B. J., *J. Sci. Food Agric.*, **95**, 1786–1794 (2015).
- Unno K., Sugiura M., Ogawa K., Takabayashi F., Toda M., Sakuma M., Maeda K., Fujitani K., Miyazaki H., Yamamoto H., Hoshino M., *Biol. Pharm. Bull.*, **34**, 311–317 (2011).
- Sugiura M., Nakamura M., Ogawa K., Ikoma Y., Yano M., *BMJ Open Diabetes Res. Care*, **3**, e000147 (2015).
- Sugiura M., Nakamura M., Ogawa K., Ikoma Y., Yano M., *Br. J. Nutr.*, **114**, 1674–1682 (2015).
- Ozaki K., Okamoto M., Fukasawa K., Iezaki T., Onishi Y., Yoneda Y., Sugiura M., Hinoi E., *J. Pharmacol. Sci.*, **129**, 72–77 (2015).
- Sugiura M., *Yakugaku Zasshi*, **135**, 67–76 (2015).
- Ni Y., Nagashimada M., Zhan L., Nagata N., Kobori M., Sugiura M., Ogawa K., Kaneko S., Ota T., *Endocrinology*, **156**, 987–999 (2015).
- Granado-Lorencio F., de Las Heras L., Millán C. S., García-López F. J., Blanco-Navarro I., Pérez-Sacristán B., Domínguez G., *Genes Nutr.*, **9**, 428 (2014).
- Pouchieu C., Galan P., Ducros V., Latino-Martel P., Hercberg S., Touvier M., *Nutr. Cancer*, **66**, 980–988 (2014).
- Unno K., Iguchi K., Tanida N., Fujitani K., Takamori N., Yamamoto H., Ishii N., Nagano H., Nagashima T., Hara A., Shimoi K., Hoshino M., *Exp. Physiol.*, **98**, 290–303 (2013).
- Skosnik P. D., Chatterton R. T. Jr., Swisher T., Park S., *Int. J. Psychophysiol.*, **36**, 59–68 (2000).
- Chatterton R. T. Jr., Vogelsong K. M., Lu Y., Ellman A. B., Hudgens G. A., *Clin. Physiol.*, **16**, 433–448 (1996).
- Nater U. M., Rohleder N., *Psychoneuroendocrinology*, **34**, 486–496 (2009).
- Almela M., Hidalgo V., Villada C., van der Meij L., Espín L., Gómez-Amor J., Salvador A., *Biol. Psychol.*, **87**, 421–429 (2011).
- Nater U. M., Rohleder N., Gaab J., Berger S., Jud A., Kirschbaum C., Ehlert U., *Int. J. Psychophysiol.*, **55**, 333–342 (2005).
- Nater U. M., La Marca R., Florin L., Moses A., Langhans W., Koller M. M., Ehlert U., *Psychoneuroendocrinology*, **31**, 49–58 (2006).
- Rohleder N., Nater U. M., Wolf J. M., Ehlert U., Kirschbaum C., *Ann. NY Acad. Sci.*, **1032**, 258–263 (2004).
- Yamaguchi M., Kanemori T., Kanemaru M., Takai N., Mizuno Y., Yoshida H., *Biosens. Bioelectron.*, **20**, 491–497 (2004).
- Iwata N., Mishima N., Shimizu T., Mizoue T., Fukuhara M., Hidano T., Spielberger C. D., *Ind. Health*, **36**, 8–13 (1998).
- Adam E. K., Till Hoyt L., Granger D. A., *Biol. Psychol.*, **88**, 170–173 (2011).
- Nater U. M., Rohleder N., Schlotz W., Ehlert U., Kirschbaum C., *Psychoneuroendocrinology*, **32**, 392–401 (2007).
- Wingenfeld K., Schulz M., Damkroeger A., Philippson C., Rose M., Driessen M., *Biol. Psychol.*, **85**, 179–181 (2010).
- Out D., Granger D. A., Sephton S. E., Segerstrom S. C., *Psychoneuroendocrinology*, **38**, 367–375 (2013).
- Yamaguchi M., Deguchi M., Miyazaki Y., *J. Int. Med. Res.*, **34**, 152–159 (2006).

-
- 30) Unno K., Tanida N., Ishii N., Yamamoto H., Iguchi K., Hoshino M., Takeda A., Ozawa H., Ohkubo T., Juneja L. R., Yamada H., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **111**, 128–135 (2013).
- 31) Olmedilla B., Granado F., Blanco I., Rojas-Hidalgo E., *Am. J. Clin. Nutr.*, **60**, 106–110 (1994).
- 32) Xiang J., Nagaya T., Huang X. E., Kuriki K., Imaeda N., Tokudome Y., Sato J., Fujiwara N., Maki S., Tokudome S., *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, **9**, 413–416 (2008).