

平成15年度

# 辛味成分への嗜好性と代謝亢進に関する研究

## 脳波・自律神経からみた食品機能

森谷敏夫・\*永井成美

(京都大学大学院人間・環境学研究科, \*岡山県立大学保健福祉学部栄養学科)

### 緒言

健康寿命を延伸し、生涯を通じて高い健康レベルを維持するためには、生活習慣、中でも食生活の果たす役割は大きく食品や食品成分の持つ機能を解明し、健康増進に役立てる試みは意義深いと思われる。辛味成分による代謝亢進の機序はこれまで動物実験(多量投与)による報告が主であったが、最近我々は「ヒト」が「通常の食事の範囲内」での辛味成分を摂取した場合にも自律神経、特に交感神経を介した食後の熱産生を増大させることを明らかにした<sup>1-3)</sup>。

George Bray<sup>4)</sup>により提唱されたMONA LISA (Most Obesities kNown Are Low In Sympathetic Activity) 仮説、即ち、交感神経活動の低下と肥満とが密接に関連しているという考えは動物実験などから支持されてきた。しかし、ヒトを対象とした研究では、未だ統一した見解が得られていないのが現状である。これは、被験者の選択基準(年齢、身体組成、肥満歴、内分泌代謝疾患の有無)や実験条件が異なるだけでなく、ヒトを対象とした適切な自律神経機能評価法、特にエネルギー消費量や熱産生能力を反映する交感神経活動の測定法が確立されておらず、各研究者が従来の指標(血中または尿中カテコラミン濃度、カテコラミン回転率、筋交感神経活動等)を用いて実験を行い、得られた結果を解釈していることに起因していると思われる。本研究は、心拍変動パワースペクトル解析で我々が世界で初めて同定した熱産

生に關与する交感神経活動評価方法<sup>5)</sup>を用いて、自律神経活動動態とともにエネルギー代謝の時系列解析を行うことにより、交感神経活動と肥満の関係を明らかにしようとするものである。

ところで、いわゆる「中年太り」という現象にみられるように、加齢や閉経に伴う自律神経活動の低下は肥満と強く関連しているが、食品成分や栄養素比率、不規則な食事摂取パターンなどによっても熱産生に關与する自律神経活動が影響を受ける可能性が考えられる。その一方で、肥満しにくい食事の条件としては、「代謝の促進」だけでなく、「美味しさや心地よさ」などの精神的満足感を併せ持つことも重要な要素である。

本研究は、自律神経活動を亢進させる可能性が示唆されているトウガラシの辛味成分(カプサイシン)<sup>1,3)</sup>、カフェイン<sup>6-9)</sup>及びレモン、グレープフルーツなどのかんきつ類に着目し、脳波・自律神経活動動態への影響や「代謝亢進」との関連を探り、ひいては香辛料辛味成分の肥満予防効果についての検討を行うものである。

### 1. 方 法

#### 1.1 エネルギー代謝及び自律神経活動評価法

我々はすでに心拍変動パワースペクトル解析を用いた自律神経活動定量化の手法を確立しており、肥満研究への応用も行っている。その研究成果は健常成人、糖尿病、肥満症、高血圧症、心疾患患者、及び小児を対象にした研究で国際誌に数多く発表している<sup>1-3), 5, 7, 10-13)</sup>。心拍変動による

自律神経機能評価の原理は、交感神経及び副交感神経機能がそれぞれ特定の周波数帯域の心拍変動に反映されることに基づいている。具体的には、心電図 R - R 間隔の時系列データを 2 Hz に変換し、心拍変動スペクトル解析には数値フィルターを用い DC 成分とトレンドを除去し、ハンミング・タイプのデータ窓を経て心拍変動の中に含まれる周期的成分の周波数やその強さ（パワー）を高速フーレー変換（FFT）によりパワースペクトル（周波数とエネルギーとの関係で表す曲線）として求めた。心拍変動スペクトルを分離・定量化するため、主として二つの周波数帯域（0.04 ~ 0.15 Hz, LF・0.15 ~ 0.4 Hz（安静時）, 0.15 ~ 0.8 Hz（運動負荷時）, HF）及びその総和（TOTAL）のスペクトル積分値を求め、先行研究にしたがって、LF を交感神経、FH を副交感神経活動の評価の基準とし、LF と FH の比を SNS index（交感神経活動指標）として用いた。

HF は呼吸によって生じる心拍のゆらぎで心臓副交感神経によって媒介され、その振幅値は心臓副交感神経活動を反映する事が神経系の薬理ブロックや動物実験での神経節切除の実験結果から明らかになっている。一方、LF は安静時では交感神経活動を主に反映するが、血圧調節がこのスペクトル帯域で行われている可能性を示唆している。

エネルギー代謝については、呼気ガス測定装置及び研究室で開発した独自のプログラムを用いて、酸素消費量、二酸化炭素生産量、換気量、呼吸商を 15 秒ごとに測定した。

### 1.2 脳波解析法

脳波は国際規格の 10 - 20 方法のうち、頭頂部（Cz）及び前頭部（Fz）の 2 電極を用いて測定した。心電図同様、高速フーレー変換（FFT）によりパワースペクトル（周波数とエネルギーとの関係で表す曲線）として求めた。その中で、リラクゼーションの指標である  $\alpha$  波（8 - 13 Hz）に着目

し、その振幅と、全脳波に占める  $\alpha$  波の割合を、リラクゼーションの指標とした。

### 1.3 統計解析

全てのデータは、統計ソフト（SPSS 11.5J）を用いて、解析し、P 値が 0.05 より小さい場合に、統計学的に優位な差であると判断した。

## 2. 結果及び考察

### 2.1 カプサイシン摂取とエネルギー代謝

最初の実験ではカプサイシン（150 mg）またはプラセボカプセルの経口摂取が安静時及び軽負荷運動時（安静と乳酸作業閾値の 50% 運動強度）の自律神経活動とエネルギー代謝に及ぼす効果について 10 名の男子大学生で実験を行った。その結果、安静時及び運動時の心拍数には有意差が認められなかった。しかし、カプサイシン摂取後では運動負荷中の呼吸商の有意な低下（ $0.92 \pm 0.02$  vs.  $0.94 \pm 0.02$ ,  $p < 0.05$ ）と脂質消費量の有意な増加（ $0.17 \pm 0.04$  vs.  $0.12 \pm 0.04$  g/min,  $p < 0.05$ ）が認められた（[図 1](#), [図 2](#) 参照）。これらの結果から、運動前のカプサイシン摂取はプラセボ投与時に比較して運動中の自律神経活動低下を顕著に抑制するとともに、運動中の脂質酸化の増加をもたらす有用な食品成分であることが示唆された。

### 2.2 カフェインの脳波及び自律神経活動への影響

被検者は一般男子大学生 8 名（年齢  $23.8 \pm 1.3$  歳、体重  $63.8 \pm 2.9$  kg、身長  $172.9 \pm 1.8$  cm）で、安静時の CM<sub>5</sub> 誘導の心電図、呼気ガス、脳波を実験開始から終了まで連続記録した。また、測定 2 時間前からは、飲食、運動を禁止した。

実験では同じ被験者が三種類の 150 ml の温飲料（コーヒー、デカフェネイテッドコーヒー、さ湯）を 3 日間に分けてランダムに摂取し、摂取前後、及び 30、60、90 分後に測定した。コーヒーには約 100 mg のカフェインが含まれている。

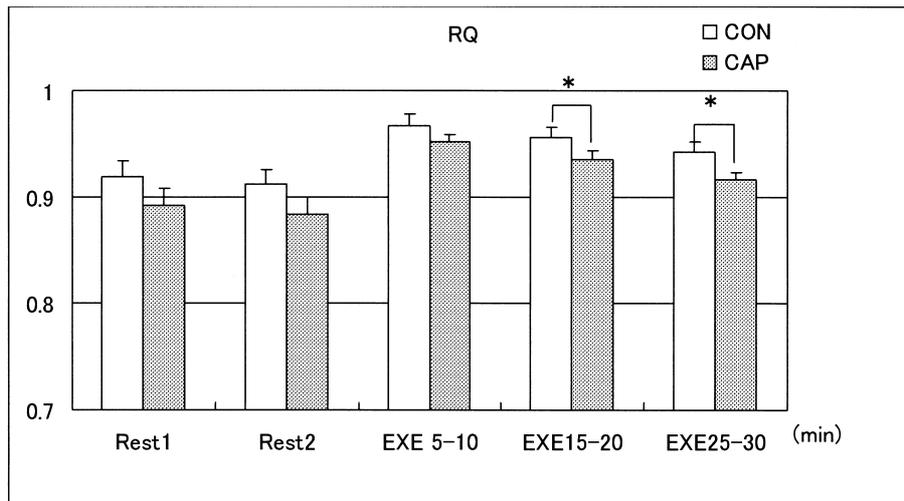


図1 軽負荷運動中のカプサイシン (CAP) またはプラセボ (CON) カプセル摂取が呼吸商に与える影響。\*  $P < 0.05$

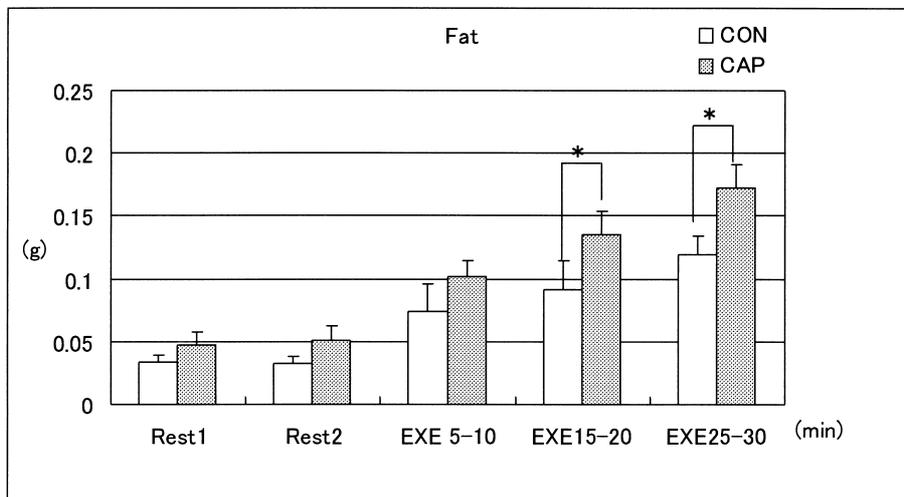


図2 軽負荷運動中のカプサイシン (CAP) またはプラセボ (CON) カプセル摂取が脂質消費量に与える影響。\*  $P < 0.05$

1回の測定は、5分とし、最初の4分間に、心電図及び呼気ガスを、残りの1分間で脳波を測定した。心電図のスペクトル解析への影響を避けるため、最初の4分間は電子メトロノームにより、呼吸を0.25Hzに合わせ、脳波への影響を避けるため、残りの1分間は、無音閉眼で測定を行った。心電図と呼気ガスは、自律神経活動動態の評価に、脳波は心身のリラクゼーションの評価に用いた。

その結果、総自律神経活動を反映する心拍変動パワースペクトルのTOTALパワーは、両コーヒーの摂取後、顕著にその時間効果がみられた(図3)。一方、副交感神経活動については、コーヒー

の摂取後のみにその時間効果が認められた(図4)。脂肪代謝の指標である呼吸商についても、コーヒーの摂取後では、さ湯の摂取後に比べて、顕著に低下した。このことから、コーヒーの顕著な脂質代謝の亢進作用が実験的に確認できた。

図5は脳波の解析に用いた脳波デコンポジション解析結果の例である。この図は高速フーレー変換によって得られた脳波周波数パワースペクトルを逆フーレー変換により、任意の周波数帯域のみを源信号から抽出してプロットしたものである。その結果、リラクゼーションの指標である波が脳波に占める割合に関しては、さ湯の摂取後、有意にその減衰が認められたが、両コーヒー摂取後

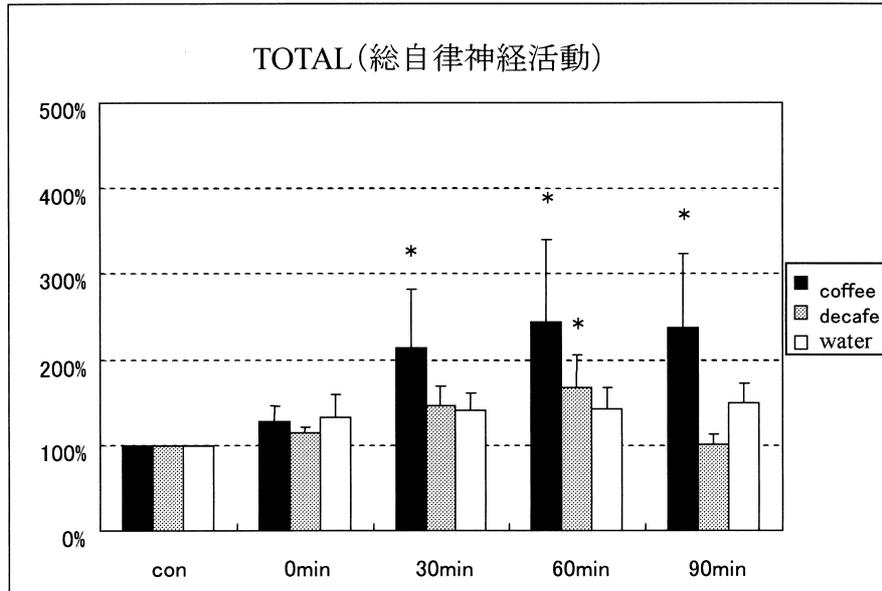


図3 コーヒー、デカフェネイテッドコーヒ、さ湯摂取における総自律神経活動の変化。\*  $P < 0.05$

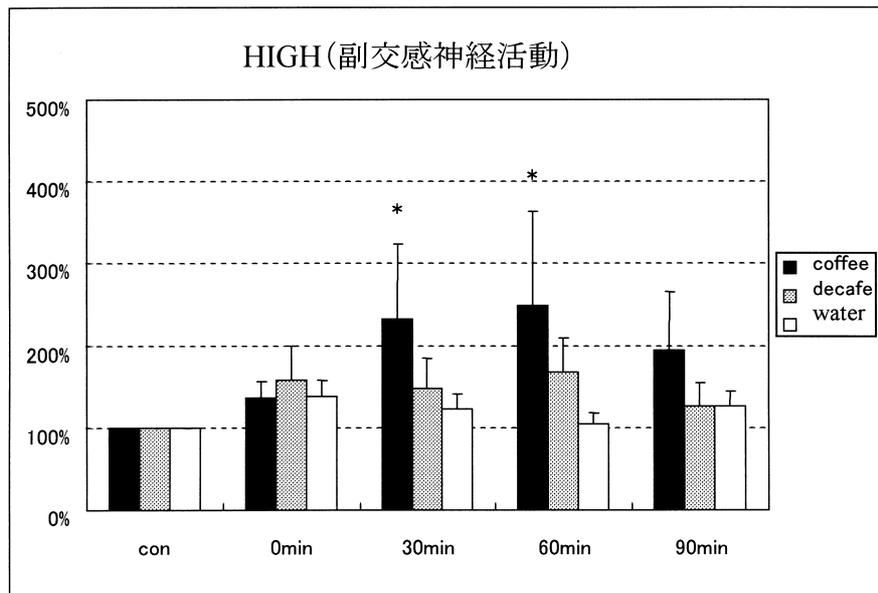


図4 コーヒー、デカフェネイテッドコーヒ、さ湯摂取における副交感神経活動の変化。\*  $P < 0.05$

には、有意な低下はみられなかった(図6)。

以上の結果から、コーヒー中のカフェインが交感神経活動、副交感神経活動の両方を増強することが確認された。また、コーヒー特有の物質(特有の香り、苦味など)が総自律神経活動を増強し、脂質代謝を高める可能性が示唆された。また、間接的にはあるが、コーヒー特有の物質が、リラクゼーション効果を持つことが示された。

### 2.3 レモン・グレープフルーツ摂取と自律神経活動動態

自律神経系は交感・副交感神経活動のバランスにより制御され、生体の活動・休息に伴う概日リズムを有するが、都市化などの“環境の突然の変異”によるバランスの崩れがエネルギー代謝に影響し代謝性疾患を惹起するとの仮説が近年提唱されている<sup>14)</sup>。一方、ラットではレモンやグレープフルーツの香りが交感神経を興奮させることが報

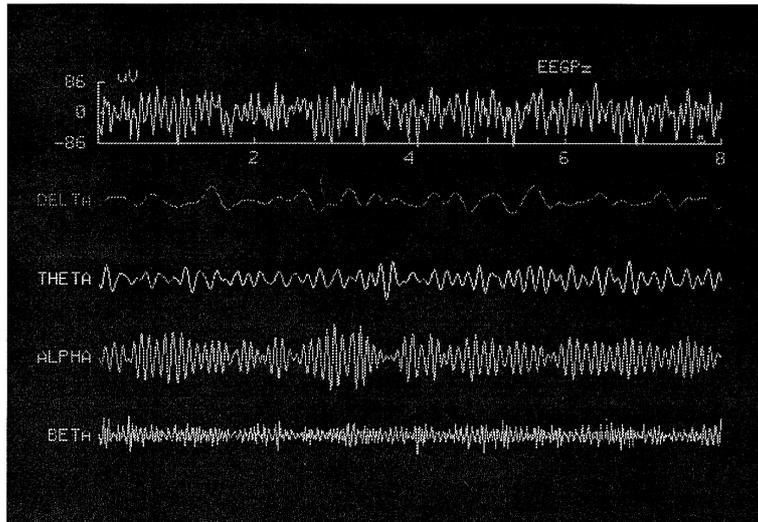


図5 脳波デコンポジションによる各周波数帯域毎の波形分離結果

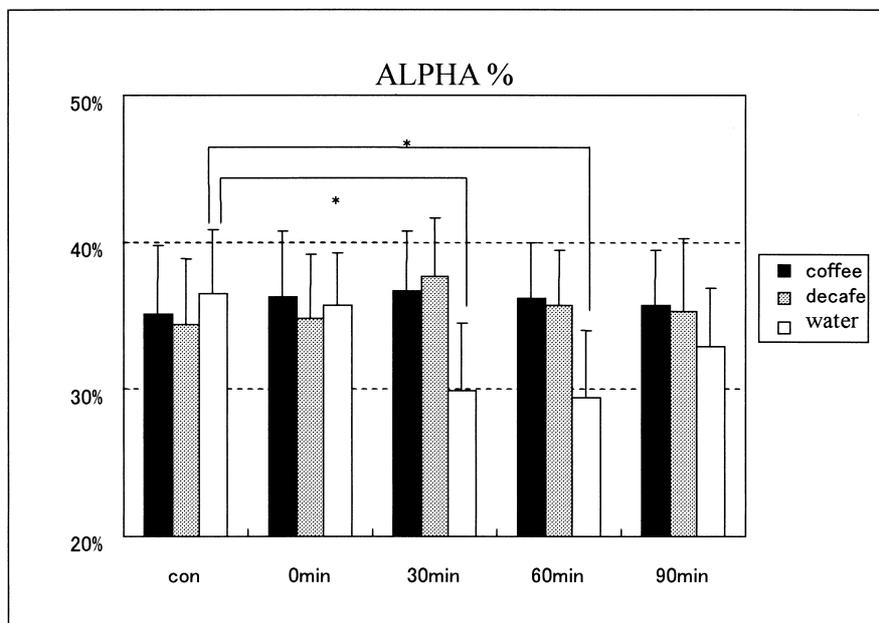


図6 コーヒー、デカフェネイテッドコーヒー、さ湯摂取に伴うアルファ波成分の変化。\*  $P < 0.05$

告されているが、ヒトでの作用は不明な点が多い。本研究では、レモン、グレープフルーツ摂取がヒトの交感神経活動に及ぼす影響について、朝の自律神経活動動態に着目して検討した。

実験では、非肥満・非喫煙の若年女性13名(21.2 ± 0.4歳, BMI: 20.1 ± 1.5kg/m<sup>2</sup>)に、同じエネルギー、容量に調整した、ブドウ糖溶液(対照:CT), グレープフルーツ果汁(GJ), グレープフルーツ果肉(GF), レモン果肉(LE)を別々の日の朝9時にランダムな順序で負荷した。安静時及び摂取後

60分まで心電図を記録し、心拍変動解析により交感(SNS index)・副交感神経活動指標(PNS index)を求めた。

その結果、試験食負荷後のSNS indexは、CTでは変化せず、レモン、グレープフルーツ負荷後に有意な上昇が認められ(Time effect,  $p < 0.001$ , Meal effect,  $p < 0.05$ ), その程度はLE, GF, GJの順に高かった(図7)。

試験食負荷後の交感神経活動の上昇は、同じグレープフルーツでも果汁より果肉のほうが高く、

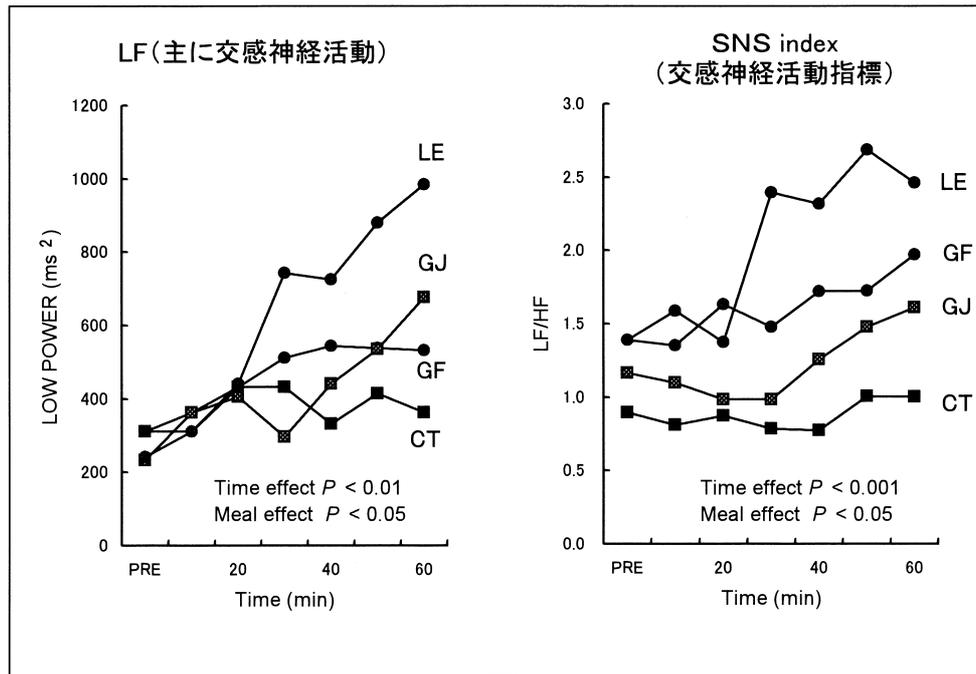


図7 レモン、グレープフルーツ摂取後の交感神経活動の変化

レモンで最も高かったことから、味、匂い両方の刺激を介して交感神経活動が亢進しているものと推察された。以上の結果はレモン、グレープフルーツ摂取が朝の自律神経バランスを交感神経優位に整える可能性を示唆するものである。

#### 2.4 アンジオテンシン 2型受容体遺伝子多

型(3826C/A)と自律神経活動,食塩摂取

アンジオテンシンは1型受容体(AT<sub>1</sub>)を介し血圧を上昇させるが,2型受容体(AT<sub>2</sub>)はAT<sub>1</sub>と拮抗して働くため,AT<sub>1</sub>とAT<sub>2</sub>の発現バランスが血圧調節に重要であると考えられている。AT<sub>2</sub>はX染色体上にコードされエクソン3の3'非翻訳領域でシトシンがアデニン置換した変異(3123C/A)が発見されており,変異と高血圧発症の関連は興味深い不明な点が多い。本研究ではヒトでのAT<sub>2</sub>変異と血圧調節を司る自律神経活動,食塩味覚閾値・摂取量との関連性を検討した。

実験では,非肥満の若年女性(20-23歳)53名を対象とした。安静時心電図を8分間測定し心拍変動パワースペクトル法により自律神経活動を定量化し,食塩味覚閾値は滴下法により0.1-1.0%

の10段階で評価した。心電図,味覚閾値,血圧測定は午前8:30-9:30に行った。1日食塩摂取量は2日間の食事記録の平均値とした。AT<sub>2</sub>3123C/A変異は口腔内頬粘膜をサンプルとしPCR-RFLP法で決定した。

その結果,被験者53名のうち正常型(CC)18名,変異型はヘテロ(AC)28名,ホモ(AA)7名で変異アリル頻度は0.40であった。各群間の血圧に差はなかった。AA群では自律神経全体の活動度を表すTP,レニン-アンジオテンシン系の活動を表すとされるVLF,交感神経活動を表すLFがCC+AC群よりも有意に高かったが(p<0.05),交感・副交感神経バランスを表すSNS・PNS indexには差がなく,AA群では自律神経活動全体の活動度が高く,CC+AC群よりも高いレベルで交感・副交感神経がバランスされていた(図8)。食塩味覚閾値には差がないにもかかわらず,AA群では食塩摂取量が有意に多かった(AA,5.5±0.8 vs. AC+CC,4.5±0.2g/1000kcal/day,p<0.05)。

以上の結果を考察すると,AT<sub>2</sub>遺伝子多型は中枢性の圧受容体反射調節機能を弱め,過敏な圧受

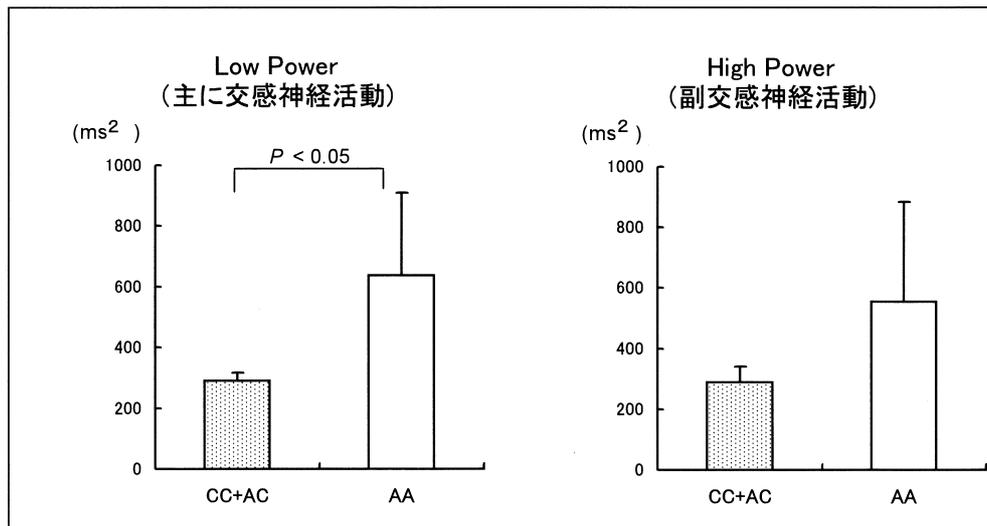


図8 アンジオテンシン 2型受容体変異と自律神経活動

容体反射と交感神経亢進により血圧上昇に働くが<sup>15)</sup>、若年健常者では変異(AA)を有していても自律神経機能が高いため血圧を下げる方向に代償的な調節が行われている可能性が考えられた。しかし、食塩味覚閾値が同程度でありながら食塩摂取量が多いことや、加齢に伴う自律神経機能低下により将来高血圧を発症する可能性が高いと考えられる。

#### 研究助成による成果

##### 論文

Nagai N, Hamada T, Kimura T, Moritani T. The effect of a high-carbohydrate meal on postprandial thermogenesis and sympathetic nervous system activity in boys with a recent onset of obesity. *Metabolism*, 54: 430-438, 2005.

##### 学会発表

永井成美, 坂根直樹, 森谷敏夫. レモン・グレープフルーツ摂取が自律神経活動動態に及ぼす効果. 第25回日本肥満学会(大阪市), 2004年発表.

永井成美, 坂根直樹, 藤原理恵, 藤下愛子, 森谷敏夫. アンジオテンシン 2型受容体遺伝子多

型(3123C/A)と自律神経活動, 食塩摂取の関連. 日本栄養・食糧学会講演要旨集: 186 (第59回日本栄養・食糧学会, 東京), 2005

##### 文献

- 1) Matsumoto T, Miyawaki C, Ue H, Yuasa Y, Miyatsuji A, Moritani T Effects of capsaicin-containing yellow curry sauce on sympathetic nervous system activity and diet-induced thermo genesis in lean and obese young women. *J Nutr Sci Vitaminol* 46:309-315, 2000
- 2) Matsumoto T, Miyawaki C, Ue H, Kanda T, Yoshitake Y, Moritani T Comparison of thermogenic sympathetic response to food intake between obese and non-obese young women. *Obes Res* 9:78-85, 2001
- 3) 永井成美, 森谷敏夫, 坂根直樹, 鳴神寿彦, 久下沼 裕. 香辛料辛味成分が小児の食事誘発性熱産生, 満腹感, 及び交感神経活動へ及ぼす影響. *肥満研究* 9:52-59, 2003
- 4) Bray GA Obesity, a disorder of nutrient partitioning. The MONALISA Hypothesis. *J Nutr* 121:1146-1162, 1991
- 5) Matsumoto T, Miyawaki T, Ue H, Kanda T, Zenji C, Moritani T Autonomic responsiveness to acute cold exposure in obese and non-obese young women. *Int J Obesity Relat Metab Disord* 23:1-8, 1999
- 6) Bangsbo J, Jacobsen K, Nordberg N, Christensen NJ, Graham T Acute and habitual caffeine ingestion and metabolic responses to steady-state exercise. *J Appl Physiol* 72:1297-1303, 1992

- 7 ) Hibino G, Moritani T, Kawada T, Fushiki T Caffeine enhances modulation of parasympathetic nerve activity in humans: Quantification using power spectral analysis. *J Nutr* 127:1422-1427, 1997
- 8 ) Nehlig A, Daval JL, Debry G Caffeine and the central nervous system: Mechanisms of action, biochemical, metabolic, and psycho stimulant effects. *Brain Res Brain Res Rev* 17:139-169, 1992
- 9 ) Nishijima Y, Ikeda T, Takamatsu M, Kiso Y, Shibata H, Fushiki T, Moritani T Influence of caffeine ingestion on autonomic nervous activity during endurance exercise in humans. *Eur J Apply Physiol* 87:475-480, 2002
- 10 ) Moritani T, Hayashi T, Shinohara M, Mimasa F, Shibata M Comparison of sympathovagal function among diabetic patients, normal controls and endurance athletes by heart rate spectral analysis. *J Sports Med Sci* 7:31-39, 1993
- 11 ) 永井成美, 坂根直樹, 森谷敏夫. 朝食欠食, マクロニュートリエントバランスが若年健常者の食後血糖値, 満腹感, エネルギー消費量, 及び自律神経活動へ及ぼす影響. *糖尿病* 48:761-770, 2005
- 12 ) Nagai N, Sakane N, Hamada T, Kimura T, and Moritani T. The effect of a high-carbohydrate meal on postprandial thermogenesis and sympathetic nervous system activity in boys with a recent onset of obesity. *Metabolism* 54:430-438, 2005
- 13 ) Nagai N, Sakane N, and Moritani T. Metabolic responses to high-fat or low-fat meals and association with autonomic nervous system activity. *J Nutr Sci Vitaminol* 51:355-360, 2005.
- 14 ) Kreier F, Yilmaz A, Kalsbeek A, Romijn JA, Sauerwein HP, Fliers E, and Buijsreier RM. Hypothesis: Shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic unbalance and the metabolic syndrome. *Diabetes* 52:2652-2656, 2003
- 15 ) Gross V, Plehm R, Tank J, Jordan J, Diedrich A, Obst M, Luftet FC. Heart rate variability and baroreflex function in AT<sub>2</sub> receptor-disrupted mice. *Hypertension* 40: 207-213, 2002

## Studies on various spices for preference and metabolic enhancement: food functions revealed by Electroencephalogram and autonomic nervous activities

Toshio Moritani and \*Narumi Nagai

( Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University and \*Department of  
Nutritional Science, Faculty of Health and Welfare, Okayama Prefectural University )

The purpose of this study was to investigate the effects of oral administration of capsaicin, caffeine, lemon, and grapefruit upon human autonomic nervous system ( ANS ) activity, energy metabolism, and electroencephalogram( EEG )changes with special reference to anti-obesity effect. Heart rate variability ( HRV ) and EEG power spectral analyses were employed to determine the autonomic nervous system activity and EEG alpha wave component. For HRV power spectral parameters, the TOTAL power ( overall ANS activity ) demonstrated the time effect after consumption of both coffee and decaffeinated trials (  $P < 0.05$  ) On the other hand, for LF power( sympathetic nerve activity )and HF( parasympathetic nerve activity ), the time effect was found only in coffee trial (  $P < 0.05$  ) In the coffee trial gas exchange ratio ( R ) values were significantly lower than those in the water trial (  $P < 0.05$  ), indicating the enhanced lipid metabolism. There was a significant decrease in the relative EEG alpha wave component, as an index of neural relaxation, for the water trial while no such deteriorating effect was observed for both coffee and decaffeinated coffee trials. Similarly, oral intake of lemon or grapefruit resulted in a significant increase in sympathetic nervous system activity index, suggesting a possibility that intake of lemon or grapefruit in the morning might enhance the ANS activity level and sympatho-vagal balance. Our results regarding the presence of angiotensin II receptor polymorphism( 3123C/A )and salt sensitivity, there was no significant differences in resting blood pressures and salt sensitivity among normal ( CC ), heterozygous ( AC ), and homozygous ( AA ) groups. However, AA group showed a significantly higher salt intake during a 2-day diet follow-up. These data suggest that slightly higher ANS activity observed for AA group might suggest a compensatory blood pressure regulation, but may lead to hypertension in the future as ANS activity declines with age.