

スパイスの化学受容と機能性

川 端 二 功*

Fuminori Kawabata

1. はじめに

スパイスは、独特の感覚、風味を食事に与え、我々の食生活を豊かなものになっている。また、おいしさだけでなく、食欲を促し、消化を促進させる働きなど、多くの優れた機能性をもつ食材である。本総説では、このようなスパイスの辛味や香りの受容メカニズムとその機能性について筆者らが明らかにしてきた知見もまじえながら解説する。

2. スパイス成分の受容メカニズム

1) 辛味は痛み

辛味はうま味、甘味、苦味、酸味、塩味のような基本五味には含まれておらず、基本五味とは受容メカニズムが異なる。辛味の受容体は1997年にDavid Juliusらのグループによって発表され、vanilloid receptor 1 (VR1)と命名された¹⁾。VR1はtransient receptor potential (TRP)チャネルファミリーに属することから、現在ではtransient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)と呼ばれている。感覚神経の末端に発現するTRPV1は、トウガラシの辛味成分であるカプサイシンによって活性化される非選択的陽イオンチャネルであることがわかった。非常に興味深いことに、TRPV1はカプサイシンだけではなく、43℃以上の温度刺激や酸(H⁺)によっても活性化される多刺激受容型のイオンチャネルであることがわかった (TRPV1の詳細については別の総説を参照されたい²⁾)。TRPV1は辛味刺激と熱刺激が同時に加わると、単独で刺激した場合よりも活性化されることが示されており、これがトムヤムクンなどの温かいスープではトウガラシの辛味がより強く感じられるメカニズムである。

TRPV1は口腔内の感覚神経だけでなく、全身の感覚神経に発現しており、主に温度感覚と痛みの受容に関与している。43℃という温度は、痛みと感じ始める温度であり、TRPV1が痛みの受容体として機能していることを示している。辛いスパイスを食すると、口腔内の感覚神経に発現するTRPV1で辛味成分が受容され痛みと温度感覚が刺激されるとともに、スパイス自身の香りと相まって独特の風味がもたらされ、それらの情報を脳で統合しておいしさを認識していると考えられる。

2) 様々なスパイス成分がTRPV1を活性化する (生姜、黒コショウ、クローブ、山椒)

辛味受容体TRPV1を活性化するのはカプサイシンだけではない。岩崎らは、生の生姜の成分であるジンゲロール、熱した生姜に含まれる成分のショーガオール、ジンゲロールやショーガオールの分解産物であるジンゲロンがTRPV1を活性化することを示した³⁾。また、黒コショウの成分であるピペリン⁴⁾とその関連化合物⁵⁾、クローブの成分であるオイゲノール⁶⁾がTRPV1を活性化することが報告されている。これらのことから、生姜や黒コショウの辛味、及びクローブの刺激的な香味はTRPV1によって受容されていると考えられる (表1)。

菅井らは、山椒の成分であるサンショオールがTRPV1を活性化させることを明らかにした⁹⁾。サンショオールとカプサイシンの辛味の強度の違いは、官能評価による判定 (スコーピル値)と、TRPV1発現細胞の活性化強度の測定において大まかな関連性が見られ、サンショオールはカプサイシンに比べて非常に低辛味であることがわかった。しかしながら、山椒は辛味だけでなく麻酔薬のような痺れを同時にもたらすことから、TRPV1のみで受容されているのではないと予想される。実際、Bautistaらは麻酔薬のターゲット分子であるカリウムチャネルのKCNK3とKCNK18をサンショオール (hydroxy- α -sanshool)が抑制することにより、痛覚だけではなく触覚に分類される感覚神経をも活性化することを示した¹⁰⁾。このようにスパイスの受容メカニズムはTRPチャネルだけで説明できるものではないことがわかりつつある。

3) ペパーミントの爽快感とワサビのツンとした香り

スパイスは辛味だけでなく様々な感覚を我々に与えてくれる。ペパーミントは爽快感や清涼感をもたすが、これはペパーミントに含まれるメントールがTRPM8という受容体に作用して感じられる^{11,12)}。また、ワサビのツンとした香り (痛み)はTRPA1という受容体に、すりおろしたワサビから生成されるアリルイソチオシアネート (allyl isothiocyanate, AITC)が作用して感じられる¹³⁾。TRPM8とTRPA1はTRPV1と同じTRPチャネルファミリーに属するイオンチャネル型受容体であり、これらの受容体は温度刺激も受容する。これらは温度感受性TRPチャネルと呼ばれ、哺乳類では冷たい温度域から熱い温度域までをカバーする9種類のTRPチャネルが報告されている (温度感受性TRPチャネルについての詳細は富永の総説を参照

* 安田女子大学家政学部管理栄養学科
(Faculty of Human Ecology, Yasuda Women's University)

表 1. 温度感受性 TRP チャネルを活性化するスパイスとその活性化成分、及び各スパイスの味わいの特徴

温度感受性 TRP チャネル	活性化温度閾値	スパイス	活性化成分	各スパイスの味わいの特徴 ^{7,8)}
TRPV1	43℃ <	トウガラシ	カプサイシン	舌を焼くような刺激的な辛味
		‘CH19 甘’	カプシエイト (カプシノイド)	ピーマン様の香りと無辛味
		生姜	ジンゲロール, ショーガオール, ジンゲロン	新鮮さ, 花, 柑橘, 木, ユーカリのにおいが混じった爽やかな香りとシャープな辛味
		黒コショウ	ピペリン	新鮮さ, 柑橘, 木, 温かさ, 花のにおいが混じった総合的な香りとキレの鋭い辛味
		クローブ	オイゲノール	強く甘い香りと舌を刺すような刺激的な苦味と辛味
		山椒	サンショオール	すがすがしい香りと, ヒリヒリ, ジンジンするような痺れをもたらす独特の辛味
TRPV3	32~39℃ <	ワサビ	アリルイソチオシアネート	鼻に抜ける鋭く軽やかな辛味
		タイム	チモール	清涼感のある強い香りと突き刺すようなスパシーな苦味
		オレガノ	カルバクロール	樟脳に似た野性味豊かな強い香りと淡い苦味
		サボリー	カルバクロール	タイムよりさらに強い独特の香りと刺激的な苦味
		クローブ	オイゲノール	強く甘い香りと舌を刺すような刺激的な苦味と辛味
TRPM8	<28℃	ペパーミント	メントール	清涼感のある爽やかな独特の香り
		ローレル	シネオール	木, 花, ユーカリ, クローブのにおいがうまく調和した香りとわずかな苦味
		ローズマリー	シネオール	木, 松, 花, ユーカリ, クローブなどのにおいが混じった強い香りとほろ苦い風味
TRPA1	<17℃	ワサビ	アリルイソチオシアネート	鼻に抜ける鋭く軽やかな辛味
		シナモン	シンナムアルデヒド	清涼感のあるキリリとした芳香と甘味にわずかに辛味が絡み合った独特の風味
		ニンニク	アリシン, ジアリルジスルフィド	強烈な独特の香り
		ミョウガ	Miogadial, Miogatrial	独特の香りと苦味
		黒コショウ	ピペリン	新鮮さ, 柑橘, 木, 温かさ, 花のにおいが混じった総合的な香りとキレの鋭い辛味

されたい¹⁴⁾。前述のとおり、カプサイシンの熱感¹⁴⁾は 43℃ 以上の温度を感知する TRPV1 を活性化することによってもたらされ、メントールの清涼感¹⁵⁾は 28℃ 以下の温度を感知する TRPM8 を活性化することによってもたらされる (表 1)。これらのスパイス成分が温度感受性 TRP チャネルを活性化することで、あたかも温度が変化したかのように感じるのである。

シナモンの成分であるシンナムアルデヒド¹³⁾ やニンニクの成分であるアリシンやジアリルジスルフィド¹⁵⁾ は 17℃ 以下の温度を感知する TRPA1 によって受容されることが報告されている。また、近年では岩崎らによってミョウガの成分である Miogadial 及び Miogatrial が TRPA1 を強く活性化することが報告されている¹⁶⁾。さらに、黒コショウの成分であるピペリンやその関連化合物は TRPV1 だけでなく TRPA1 をも活性化することがわかっている⁵⁾ (表 1)。しかしながら TRPA1 を活性化するスパイス成分はメントールのような冷感をもたらさないことから、TRPA1 が本当に冷刺激を受容するかどうかについては決着がつかない。

4) オレガノ、サボリー、クローブ、タイムは温熱受容体 TRPV3 で受容される

温度感受性 TRP チャネルの一つであり約 30℃ 以上の温かい温度域を受容する TRPV3 は感覚神経よりも上皮に多く発現しており、口腔上皮及び鼻上皮にも発現が見られる¹⁷⁾。オレガノ、サボリー、クローブ、タイムといったスパイス (ハーブ) の香り成分であるカルバクロール、オイゲノール、チモールがこの TRPV3 を活性化することが報告され¹⁷⁾、これらのハーブがもたらす温熱感覚が TRPV3 の活性化で一部説明できることがわかった (表 1)。

3. スパイスの健康機能性

スパイスが世界中で食べられてきた理由は辛味の刺激や独特の風味がもたらす嗜好性だけでなく、食品を衛生的に保つ抗菌作用なども大きな理由の一つであろう。しかしながら、もっとも大きな理由はスパイスが持つ健康機能性ではないだろうか。古くから健康機能を発揮することを目的に、自然療法の一環としてスパイスが用いられてきた。近年の機能栄養学の発展により、スパイスが様々な機能性をもつことが実験科学的に示され、古くから利用されてきた

スパイスの健康機能性の科学的根拠がわかりつつある。以下ではスパイス研究から派生してきた無辛味トウガラシ成分カプシノイドの健康機能性と、スパイスによる体温調節作用、及び AITC による糖質代謝亢進作用について筆者らが明らかにしてきた知見を中心に概説する。

1) 辛味センサー TRPV1 を標的とした機能性食品成分カプシノイド

1980 年代に入り、辛味成分であるカプサイシンにエネルギー代謝亢進作用¹⁸⁾ や体脂肪蓄積抑制作用¹⁹⁾ があることや、その吸収と代謝²⁰⁾、カプサイシン類縁体の生理活性²¹⁾ などについて京都大学の岩井らのグループが次々と発表した。これらの研究が基盤となり、スパイスの摂取とエネルギー代謝には密接な関連があることが示唆された。

カプサイシンがエネルギー代謝を高めることはわかったが、実際にヒトが体脂肪を減らす目的で有効量のカプサイシンを長期的に摂取することはその強烈な辛味により困難であると考えられた。1989 年に矢澤らによって辛くないトウガラシの品種である 'CH19 甘' が育種によって選抜固定された²²⁾。'CH19 甘' にはカプシエイト、ジヒドロカプシエイト、ノルジヒドロカプシエイトという新規のカプサイシン類似化合物群（総称してカプシノイド群）が含まれていることが古旗らによって同定された^{23,24)}。面白いことに、これらのカプシノイド群は辛くないにも関わらず辛いカプサイシンと同程度にマウスのエネルギー代謝を亢進させることがわかった^{25,26)}。カプシエイトはカプサイシンのアミド結合がエステル結合に置換された構造をもっており、窒素原子が酸素原子に変わっただけで辛くなる（カプサイシンの辛味の約 1000 分の 1）という性質を持つ。

富永らのグループは、TRPV1 を強制発現させた細胞においてカプシエイトがカプサイシンと同程度に TRPV1 を活性化させることをパッチクランプ法により明らかにした²⁷⁾。辛味受容体 TRPV1 をカプシエイトは活性化するが、なぜ辛くないのか？なぜエネルギー代謝を高めるのか？といった疑問が残る。筆者らは辛くないのにエネルギー代謝が高まるメカニズムを追求した。

2) カプシノイドは胃腸管の TRPV1 を刺激する

野生型のマウスにカプシノイドを投与するとエネルギー代謝の指標である酸素消費量が増大したが、TRPV1 ノックアウトマウスではそのような変化は見られなかった（図 1）。このことから、カプシノイドは TRPV1 を介してエネルギー代謝を高めることが示唆された²⁸⁾。

麻酔下のマウスの空腸にカプシノイドを投与すると、熱産生の指標である直腸温度と肩甲骨間褐色脂肪組織温度が上昇した。さらに空腸における TRPV1 発現部位である腸間膜動脈神経を除神経したマウスにカプシノイドを空腸投与しても体温が上昇しないことから、カプシノイドは腸間膜動脈神経に発現する TRPV1 を介して熱産生を高めていることを明らかにした（図 2）。また、胃の幽門を結紮した

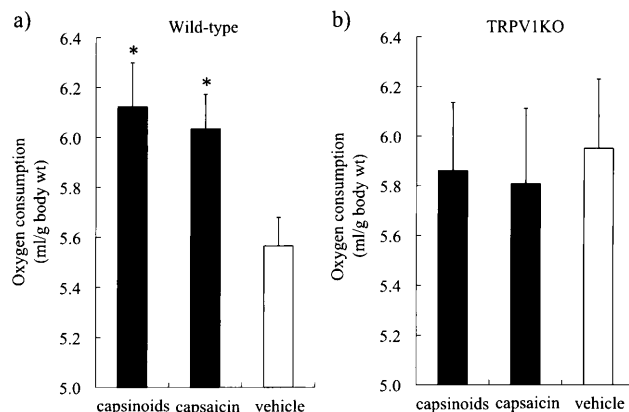


図 1. カプシノイド (10 mg/kg of body wt)、カプサイシン (10 mg/kg of body wt) 胃内投与後 3 時間の酸素消費量の積算量

a) Wild-type マウス (n=16) b) TRPV1KO マウス (n=14)

データは平均値±標準誤差

*vehicle 群と比較して有意差あり ($p < 0.05$)

文献 28) を改変

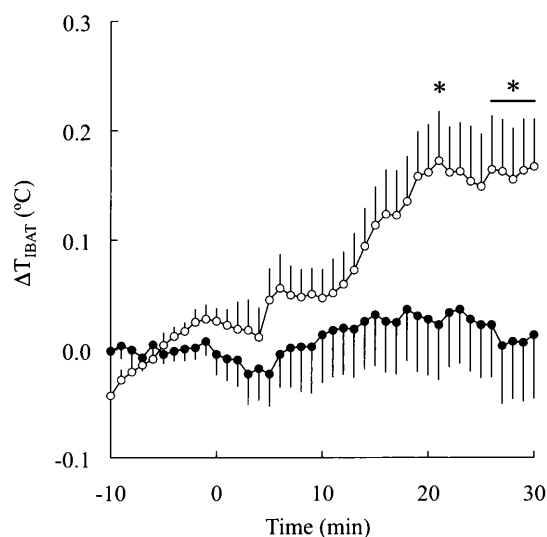


図 2. 腸間膜動脈神経除神経マウス (●) 及び偽手術マウス (○) にカプシノイド (50 mg/kg of body wt) を空腸投与した時の肩甲骨間褐色脂肪組織 (IBAT) 温度変化 (n=10-11)

データは平均値±標準誤差 *2 群間に有意差あり ($p < 0.05$)

文献 28) を改変

マウスの胃にカプシノイドを投与したところ、空腸投与と同様に熱産生が高まることを明らかにした。つまり、辛いカプシノイドは口腔内の TRPV1 には作用しないが、胃や小腸の TRPV1 に作用することでエネルギー代謝を高めることがわかった。その後胃腸管の TRPV1 がカプシノイドの作用点であることは小野らによっても確認され、胃腸管からの情報を伝達する迷走神経を切除したラットではカプシノイド胃内投与による交感神経活動の活性化反応が消失することが示された²⁹⁾。

口腔内の上皮細胞は多層であるため、上皮下の感覚神経に存在する TRPV1 にはカプシノイドはカプサイシンのよ

うに到達できない。これはカプシノイドがカプサイシンよりも疎水性が高いことで細胞膜の脂質二重層にトラップされるからである。一方で胃や小腸の上皮細胞は単層であるため、疎水性の高いカプシノイドであっても上皮下の神経末端に存在する TRPV1 に容易に到達できると考えられている。

カプシノイドはカプサイシンに比べて水溶液中で不安定であり、消化液中で分解が進むと考えられる。実際にカプシノイドを経口投与しても門脈血中や循環血中では全く検出されない³⁰⁾。この体内動態の研究からもカプシノイドの生理作用発揮のための作用部位が胃腸管の TRPV1 であることが支持された。一方でカプサイシンは口腔では辛味を惹起し、胃腸管にも作用するだけでなく、一部は吸収され循環血中を経て全身に作用する。辛いトウガラシを摂取すると心拍数や血圧が一過性に上昇するが、カプシノイドを含む‘CH19 甘’をヒトが摂取しても心拍数や血圧の上昇はみられない³¹⁾。カプシノイドは胃腸管の TRPV1 のみに作用するため、そのような心拍数や血圧の上昇がみられないと推察される。カプシノイドは限られた部位の TRPV1 に作用することで、辛味を感じないばかりか心拍数や血圧の上昇といった刺激性の反応が見られない、優れた機能性を持つエネルギー代謝促進成分であると言える。

3) カプシノイドのヒトでの有効性と運動との類似

筆者らは厳密な食事コントロールをした被験者に対してカプシノイドを含む‘CH19 甘’の果実数本を朝、昼、夕食時に2週間摂取させた。その結果、‘CH19 甘’群ではコントロール群に比べて体重及び体脂肪率が有意に減少することを明らかにした(図3)³²⁾。井上らは、一日当たり10mgのカプシノイドを2週間摂取させることでBMIが25以上の肥満者の安静時エネルギー代謝量と脂質代謝量に増大傾向が見られることを報告している³³⁾。また、Snitker らは一日当たり6mgのカプシノイドを被験者に12週間摂取させたところ、腹腔内脂肪が有意に減少することを報告している³⁴⁾。さらに、米代らは褐色脂肪が検出される被験者に対して9mgのカプシノイドを摂取させることでエネルギー

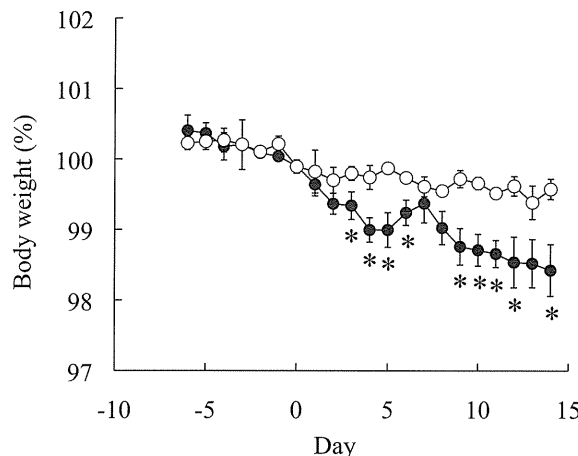


図3. ‘CH19 甘’ 摂取群 (●) 及びコントロール群 (○) の体重変化 (n=5-7)

摂取前3日間の体重の平均値を100%とした。

データは平均値±標準誤差 *2群間に有意差あり ($p < 0.05$)

文献 32) を改変

代謝が高まることを報告した³⁵⁾。これらの一連の研究によってカプシノイドによるエネルギー代謝亢進作用はヒトにおいても有効であることが確認されている。前述のようにカプシノイドは消化管から循環血中へ全く移行しないことから、6~10 mg という微量のカプシノイドが胃や小腸の TRPV1 を活性化することで褐色脂肪組織での熱産生を亢進させたことになる。以上のことから、胃腸管の TRPV1 はエネルギー代謝を高めるための鍵分子であると推察される。カプシノイド以外のスパイス成分も胃腸管の TRPV1 に作用しエネルギー代謝を高めている可能性が考えられるため、各スパイス成分での網羅的な解析がまたれる。

カプシノイド投与は脂質代謝を高めることから、運動前にカプシノイドを投与することで運動時の脂質代謝が亢進し、グリコーゲンの消費が抑えられて運動持久力が高まるのがマウスを用いた強制水泳運動の系で明らかとなった³⁶⁾。また、カプシノイド投与による体重減少作用は、筋



図4. カプシノイドの生理作用とその作用機序

重量の増加を伴う様な継続的な運動によるダイエットと類似しており、基礎代謝を高める健康的な痩せ方であることがマウスを用いた実験でわかった³⁷⁾。さらに、カロリー制限によるダイエットとは異なり、ダイエット後のリバウンドが少ない理想的な体重減少であることも side by side の比較実験で示した³⁸⁾。継続的にカプシノイドを摂取することで交感神経系が活性化された状態になり、基礎代謝が高まることで体重及び体脂肪が減少すると考えられる。カプシノイドの生理作用とその作用機序について図4にまとめた。

4) スパイスによる体温調節作用

スパイスは古来より身体を温める効果や冷ます効果を期待して利用されてきたが、科学的なエビデンスはあまりなかった。1998年に、カプサイシンをラットに皮下投与すると熱産生の指標である肩甲骨間褐色脂肪組織温度と熱放散の指標である尻尾温度が同時に独立したメカニズムで上昇することが報告された³⁹⁾。すなわち、カプサイシンの皮下投与は身体を温める作用（熱産生）と身体を冷ます作用（熱放散）を同時に引き起こすということである。カプサイシンが熱放散や熱産生に対して影響を与えたことから、筆者らは温度感受性 TRP チャンネルを活性化するその他のスパイス成分も熱放散や熱産生に対して影響を与えるのではないかと、すなわちスパイスによって体温調節が可能ではないかという仮説を立てた。

筆者らは、麻酔下のマウスに 43℃ 以上の熱刺激を受容する TRPV1 を活性化するカプサイシンを投与したところ、以前の報告³⁹⁾と同様に熱産生と熱放散が同時に観察された（表2）⁴⁰⁾。熱産生反応はカプサイシンによるエネルギー代謝亢進作用を反映しており、熱放散反応は我々が辛いものを食べた時に顔が赤くなったり汗をかいたりする反応を反映していると思われる。約 30℃ 以上の温熱刺激受容体 TRPV3 のアゴニストであるチモールやカルバクロールの胃内投与では熱放散も熱産生も観察されなかった。一方で 28℃ 以下の涼冷刺激受容体である TRPM8 のアゴニストであるメントールやシネオールを胃内投与すると熱放散作用

は観察されず、褐色脂肪組織や体深部での熱産生が高まった。17℃ 以下の冷刺激受容体である TRPA1 のアゴニストである AITC やシンナムアルデヒドを投与すると、熱放散が抑制され、熱産生が高まることがわかった（表2）。これらの結果は、熱い温度を受容する受容体（TRPV1）をスパイスで活性化させると体を冷ます方向に体温調節がかかり、冷たい温度を受容する受容体（TRPM8, TRPA1）を活性化させると体を温める方向に体温調節がかかるということを示しており、生体の体温を一定に保つ上では合目的な反応であると言える。ただしカプサイシンによる熱産生の亢進は体温を一定に保とうとする機構とは逆の作用であるため、体温調節とは異なる何らかの生理的意義があると思われる。

実験は胃内投与で行っており、各種スパイス成分が胃腸管の温度感受性 TRP チャンネルに作用することで体温調節反応が惹起されているかもしれない。今後各チャンネルのノックアウトマウス等を用いて作用点を詳細に検討する必要がある。スパイスによる体温調節作用を明らかにすることで、スパイスの古くて新しい利用法を探っていきたい。

5) AITC による糖質代謝亢進作用

森らは、TRPA1 アゴニストである AITC が熱産生を亢進させたことから⁴⁰⁾、エネルギー代謝に対しても影響を与えていると考えた。マウスに AITC を胃内投与すると、酸素消費量には影響を与えないものの糖質酸化量が増大することを明らかにした⁴¹⁾。この糖質酸化量の増大が TRPA1 を介しているかどうかをノックアウトマウスで検証したところ、TRPA1 ノックアウトマウスでは反応が消失せず、意外にも TRPV1 ノックアウトマウスでその反応が消失した。TRPV1 強制発現細胞に AITC を作用させたところ、AITC が TRPV1 を活性化させることも新たに見出した（表1）。ワサビ由来成分である AITC が TRPV1 を介して糖質酸化量を増大させることがわかったが、同じく TRPV1 を活性化するカプサイシン投与では糖質酸化量ではなく脂質酸化量が亢進するので、TRPV1 の活性化が糖質代謝亢進に単純に結びつくわけではないと思われる。スパイスとエネルギー代謝の関係の全容解明にはまだまだ時間がかかりそうである。

4. 最後

スパイス成分の化学受容とその機能性について概説した。本総説がスパイス研究の現状を理解して頂く一助となれば幸いである。我々の食生活にはなくてはならないスパイスは、温度感受性 TRP チャンネルに働きかけることで辛味や香味を感じさせるとともに、様々な生理作用をもたらしていると考えられる。このようなスパイスを今後ともおいしく食していきたいものである。

カプシノイド及び温度感受性 TRP チャンネルの研究は京

表2. 温度感受性 TRP チャンネルの活性化成分が体温調節反応に与える影響⁴⁰⁾

TRP チャンネル活性化成分	熱 産 生	熱 放 散
TRPV1 ・ カプサイシン	高まる	高まる
TRPV3 ・ カルバクロール ・ チモール	変化なし	変化なし
TRPM8 ・ メントール ・ シネオール	高まる	変化なし
TRPA1 ・ AITC ・ シンナムアルデヒド	高まる	抑制される

都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻栄養化学研究室の伏木亨教授のご指導の下で行ったものである。また、岡崎統合バイオサイエンスセンター細胞生理部門の富永真琴教授との共同研究によって研究を進展させることができた。両先生及び両研究室の共同研究者の皆様に深謝致します。

文 献

- 1) Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D. and Julius, D. (1998), The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway, *Nature*, **389**, 816-824
- 2) 川端二功, 伏木亨 (2005), トウガラシの辛味と痛みとエネルギー代謝, 化学と生物, **43**, 160-165
- 3) Iwasaki, Y., Morita, A., Iwasawa, T., Kobata, K., Sekiwa, Y., Morimitsu, Y., Kubota, K. and Watanabe, T. (2006), A non-pungent component of steamed ginger—[10]-shogaol—increases adrenaline secretion via the activation of TRPV1, *Nutr. Neurosci.*, **9**, 169-178
- 4) McNamara, F. N., Randall, A. and Gunthorpe, M. J. (2005), Effects of piperine, the pungent component of black pepper, at the human vanilloid receptor (TRPV1), *Br. J. Pharmacol.*, **144**, 781-790
- 5) Okumura, Y., Narukawa, M., Iwasaki, Y., Ishikawa, A., Matsuda, H., Yoshikawa, M. and Watanabe, T. (2010), Activation of TRPV1 and TRPA1 by black pepper components, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **74**, 1068-1072
- 6) Yang, B. H., Piao, Z. G., Kim, Y. B., Lee, C. H., Lee, J. K., Park, K., Kim, J. S. and Oh, S. B. (2003), Activation of vanilloid receptor 1 (VR1) by eugenol, *J. Dent. Res.*, **82**, 781-785
- 7) 香西みどり, 北山薫, 北山雅彦 (2008), 「第8章 植物由来の風味食材」, マギー キッチンサイエンス, 共立出版, 東京, pp. 390-421
- 8) 田部井満男 (2000), 第5章 スパイス図鑑, 「ハーブスパイス館」, 小学館, 東京, pp. 408-453
- 9) Sugai, E., Morimitsu, Y., Iwasaki, Y., Morita, A., Watanabe, T. and Kubota, K. (2005), Pungent qualities of sanshool-related compounds evaluated by a sensory test and activation of rat TRPV1, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **69**, 1951-1957
- 10) Bautista, D. M., Sigal, Y. M., Milstein, A. D., Garrison, J. L., Zorn, J. A., Tsuruda, P. R., Nicoll, R. A. and Julius, D. (2008), Pungent agents from Szechuan peppers excite sensory neurons by inhibiting two-pore potassium channels, *Nat. Neurosci.*, **11**, 772-779
- 11) McKemy, D. D., Neuhausser, W. M. and Julius, D. (2002), Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation, *Nature*, **416**, 52-58
- 12) Peier, A. M., Moqrich, A., Hergarden, A. C., Reeve, A. J., Andersson, D. A., Story, G. M., Earley, T. J., Dragoni, I., McIntyre, P., Bevan, S. and Patapoutian, A. (2002), A TRP channel that senses cold stimuli and menthol, *Cell*, **108**, 705-715
- 13) Jordt, S. E., Bautista, D. M., Chuang, H. H., McKemy, D. D., Zygmunt, P. M., Högestätt, E. D., Meng, I. D. and Julius, D. (2004), Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1, *Nature*, **427**, 260-265
- 14) 富永真琴 (2004), 温度受容の分子機構—TRP チャネル温度センサー—, 日本薬理学雑誌, **124**, 219-227
- 15) Bautista, D. M., Movahed, P., Hinman, A., Axelsson, H. E., Sterner, O., Högestätt, E. D., Julius, D., Jordt, S. E. and Zygmunt, P. M. (2005), Pungent products from garlic activate the sensory ion channel TRPA1, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 12248-12252
- 16) Iwasaki, Y., Tanabe, M., Kayama, Y., Abe, M., Kashio, M., Koizumi, K., Okumura, Y., Morimitsu, Y., Tominaga, M., Ozawa, Y. and Watanabe, T. (2009), Miogadial and miogadial with alpha,beta-unsaturated 1,4-dialdehyde moieties—novel and potent TRPA1 agonists, *Life Sci.*, **85**, 60-69
- 17) Xu, H., Delling, M., Jun, J. C. and Clapham, D. E. (2006), Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels, *Nat. Neurosci.*, **9**, 628-635
- 18) Kawada, T., Watanabe, T., Takaishi, T., Tanaka, T. and Iwai, K. (1986), Capsaicin-induced beta-adrenergic action on energy metabolism in rats: influence of capsaicin on oxygen consumption, the respiratory quotient, and substrate utilization, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **183**, 250-256
- 19) Kawada, T., Hagihara, K. and Iwai, K. (1986), Effects of capsaicin on lipid metabolism in rats fed a high fat diet, *J. Nutr.*, **116**, 1272-1278
- 20) Kawada, T., Suzuki, T., Takahashi, M. and Iwai, K. (1984), Gastrointestinal absorption and metabolism of capsaicin and dihydrocapsaicin in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **72**, 449-456
- 21) Watanabe, T., Kawada, T., Kato, T., Harada, T. and Iwai, K. (1994), Effects of capsaicin analogs on adrenal catecholamine secretion in rats, *Life Sci.*, **54**, 369-374
- 22) Yazawa, S., Suetome, N., Okamoto, K. and Namiki, T. (1989), Content of capsaicinoids and capsaicinoid-like substances in fruit of pepper (*Capsicum annuum* L.) hybrids made with 'CH-19 Sweet' as a parent, *Jpn. Soc. Hort. Sci.*, **58**, 601-607
- 23) Kobata, K., Todo, T., Yazawa, S., Iwai, K. and Watanabe, T. (1998), Novel capsaicinoid-like substances, capsiate and dihydrocapsiate, from the fruits of a nonpungent cultivar, CH-19 Sweet, of pepper (*Capsicum annuum* L.), *J. Agric. Food Chem.*, **46**, 1695-1697
- 24) Kobata, K., Sutoh, K., Todo, T., Yazawa, S., Iwai, K. and Watanabe, T. (1999), Nordihydrocapsiate, a new capsinoid from the fruits of a nonpungent pepper, *Capsicum annuum*, *J. Nat. Prod.*, **62**, 335-336
- 25) Ohnuki, K., Haramizu, S., Oki, K., Watanabe, T., Yazawa, S. and Fushiki, T. (2001), Administration of capsiate, a non-pungent capsaicin analog, promotes energy metabolism and suppresses body fat accumulation in mice, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **65**, 2735-2740
- 26) Sasahara, I., Furuhashi, Y., Iwasaki, Y., Inoue, N., Sato, H., Watanabe, T. and Takahashi, M. (2010), Assessment of the biological similarity of three capsaicin analogs (Capsinoids) found in non-pungent chili pepper (CH-19 Sweet) fruits, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **74**, 274-278
- 27) Iida, T., Moriyama, T., Kobata, K., Morita, A., Murayama, N., Hashizume, S., Fushiki, T., Yazawa, S., Watanabe, T. and Tominaga, M. (2003), TRPV1 activation and induction of nociceptive response by a non-pungent capsaicin-like compound, capsiate, *Neuropharmacology*, **44**, 958-967
- 28) Kawabata, F., Inoue, N., Masamoto, Y., Matsumura, S.,

- Kimura, W., Kadowaki, M., Higashi, T., Tominaga, M., Inoue, K. and Fushiki, T. (2009), Non-pungent capsaicin analogs (capsinoids) increase metabolic rate and enhance thermogenesis via gastrointestinal TRPV1 in mice, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **73**, 2690-2697
- 29) Ono, K., Tsukamoto-Yasui, M., Hara-Kimura, Y., Inoue, N., Nogusa, Y., Okabe, Y., Nagashima, K. and Kato, F. (2011), Intragastric administration of capsiate, a transient receptor potential channel agonist, triggers thermogenic sympathetic responses, *J. Appl. Physiol.*, **110**, 789-798
- 30) Shirai, Y., Ueno, S., Nakayama, A., Ikeuchi, K., Ubukata, K., Mihara, R. and Bernard, B. K. (2010), Studies of the toxicological potential of capsinoids, XII: pharmacokinetic study of capsinoid-containing CH-19 Sweet extract in rats, *Int. J. Toxicol.*, **29**, 15S-21S
- 31) Hachiya, S., Kawabata, F., Ohnuki, K., Inoue, N., Yoneda, H., Yazawa, S. and Fushiki, T. (2007), Effects of CH-19 Sweet, a non-pungent cultivar of red pepper, on sympathetic nervous activity, body temperature, heart rate, and blood pressure in humans, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **71**, 671-676
- 32) Kawabata, F., Inoue, N., Yazawa, S., Kawada, T., Inoue, K. and Fushiki, T. (2006), Effects of CH-19 sweet, a non-pungent cultivar of red pepper, in decreasing the body weight and suppressing body fat accumulation by sympathetic nerve activation in humans, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **70**, 2824-2835
- 33) Inoue, N., Matsunaga, Y., Satoh, H. and Takahashi, M. (2007), Enhanced energy expenditure and fat oxidation in humans with high BMI scores by the ingestion of novel and non-pungent capsaicin analogues (capsinoids), *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **71**, 380-389
- 34) Snitker, S., Fujishima, Y., Shen, H., Ott, S., Pi-Sunyer, X., Furuhashi, Y., Sato, H. and Takahashi, M. (2009), Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications, *Am. J. Clin. Nutr.*, **89**, 45-50
- 35) Yoneshiro, T., Aita, S., Kawai, Y., Iwanaga, T. and Saito, M. (2012), Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans, *Am. J. Clin. Nutr.*, **95**, 845-850
- 36) Haramizu, S., Mizunoya, W., Masuda, Y., Ohnuki, K., Watanabe, T., Yazawa, S. and Fushiki, T. (2006), Capsiate, a nonpungent capsaicin analog, increases endurance swimming capacity of mice by stimulation of vanilloid receptors, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **70**, 774-781
- 37) Haramizu, S., Kawabata, F., Ohnuki, K., Inoue, N., Watanabe, T., Yazawa, S. and Fushiki, T. (2011), Capsiate, a non-pungent capsaicin analog, reduces body fat without weight rebound like swimming exercise in mice, *Biomed. Res.*, **32**, 279-284
- 38) Haramizu, S., Kawabata, F., Masuda, Y., Ohnuki, K., Watanabe, T., Yazawa, S. and Fushiki, T. (2011), Capsinoids, non-pungent capsaicin analogs, reduce body fat accumulation without weight rebound unlike dietary restriction in mice, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **75**, 95-99
- 39) Kobayashi, A., Osaka, T., Namba, Y., Inoue, S., Lee, T. H. and Kimura, S. (1998), Capsaicin activates heat loss and heat production simultaneously and independently in rats, *Am. J. Physiol.*, **275**, R92-R98.
- 40) Masamoto, Y., Kawabata, F. and Fushiki, T. (2009), Intragastric administration of TRPV1, TRPV3, TRPM8, and TRPA1 agonists modulates autonomic thermoregulation in different manners in mice, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **73**, 1021-1027
- 41) Mori, N., Kawabata, F., Matsumura, S., Hosokawa, H., Kobayashi, S., Inoue, K. and Fushiki, T. (2011), Intragastric administration of allyl isothiocyanate increases carbohydrate oxidation via TRPV1 but not TRPA1 in mice, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **300**, R1494-R1505