

# ミルクチョコレートとビターチョコレートの 経口投与が自律神経活動と生理機能に与える影響

永井 克也  
(大阪大学 名誉教授)

## 1. はじめに

筆者らはこれまでウレタン麻酔ラットを用いて、1) グレープフルーツ精油の匂い刺激が白色脂肪組織、褐色脂肪組織、副腎や腎臓の交感神経活動を促進し、胃副交感神経活動を抑制して脂肪分解、体温（熱産生）、血圧、血糖を上昇させ、食慾を抑制する（1-3）、2) ラベンダー精油の匂い刺激が白色脂肪組織、褐色脂肪組織、副腎や腎臓の交感神経活動を抑制し、胃副交感神経活動を促進して脂肪分解、体温（熱産生）、血圧、血糖を低下させ、食慾を促進する（4、5）、などの結果を得ている。また、第12回チョコレート・ココア国際栄養シンポジウムではカカオの香りによる匂い刺激の自律神経活動と生理機能に対する影響について報告した。そこで、今回は江崎グリコ株式会社製のミルクチョコレートとビターチョコレートの経口投与がラットの自律神経活動と生理機能に与える影響について検討した。

## 2. 副腎を支配する交感神経活動と血圧に対するミルクチョコレートとビターチョコレートの経口投与効果

これまでチョコレートには癒し効果があると言われている。癒し効果があるものは通常副腎交感神経活動を低下させる。そこで、先ずウレタン麻酔ラットを使用する自律神経活動の電気生理学的測定法（1、6）により、副腎交感神経活動（adrenal sympathetic nerve activity、ASNA）に対するミルクチョコレートとビターチョコレートの経口投与効果について検討した。実験には40℃に熱して溶解したミルクチョコレートとビターチョコレートを、それぞれ、1ml予め口腔内に挿入したカニューレにより経口投与し、ASNAの変化を電気生理学的に測定した。なお、対照群のラットには40℃に熱した水1mlを投与した。経口投与前5分間のASNAの絶対値（0分値）を100%として経口投与後5分毎の平均値を計算して得られた百分率の値の平均値±標準誤差を図1に示す。対照実験としての水の経口投与はASNAを若干ではあるが徐々に上昇させた（図1）。それに対してミルクチョコレートの経口投与は徐々に著明にASNAを低下させた（図1）。統計検定を行うと対照水投与時のASNAの値と比較してミルクチョコレート投与時のASNAの値は有意に（ $P<0.0005$ ,  $F=49.6$  by ANOVA）低値をとることが明らかとなった。一方、ビターチョコレートの経口投与は徐々に著明にASNAを上昇させた（図1）。統計検定を行うと対照水投与時のASNAの値と比較してビターチョコレート投与時のASNAの値は有意に（ $P<0.0005$ ,  $F=46.0$  by ANOVA）高値を取ることが分かった。これら3群の経口投与前5分間のASNAの絶対値の平均値（0分値）（水投与群、 $175 \pm 5$ ；ミルクチョコレート群、 $161 \pm 42$ ；ビターチョコレート群、 $164 \pm 24$  spikes/5 sec）の間にはMann-Whitney U-testにて有意差が認められなかった。これらの事実はミルクチョコレートの経口投与が副腎髄質からのアドレナリン分泌の減少を引き起こす癒し効果があることを示唆している。一方、ビターチョコ

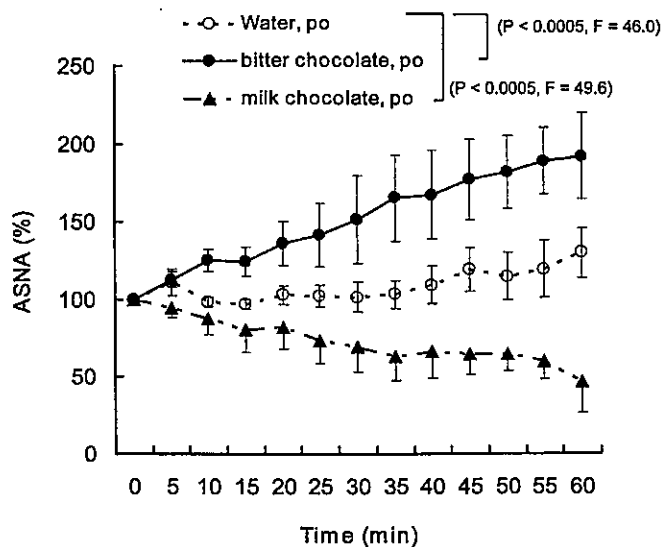


図1：ミルクチョコレートとビターチョコレート（1ml）の経口（per os、po）投与による副腎交感神経活動（adrenal sympathetic nerve activity、ASNA）の変化。ASNAは経口投与前（0分）の値を100%としたときの百分率で示しており、数値は5分毎の平均値±標準誤差で示している。統計学的計算は群として検定する分散分析法（analysis of variance、ANOVA）にて行った。2つの実験群のASNAの0分値の間にはMann-Whitney U testにより統計学的有意差はなかった。

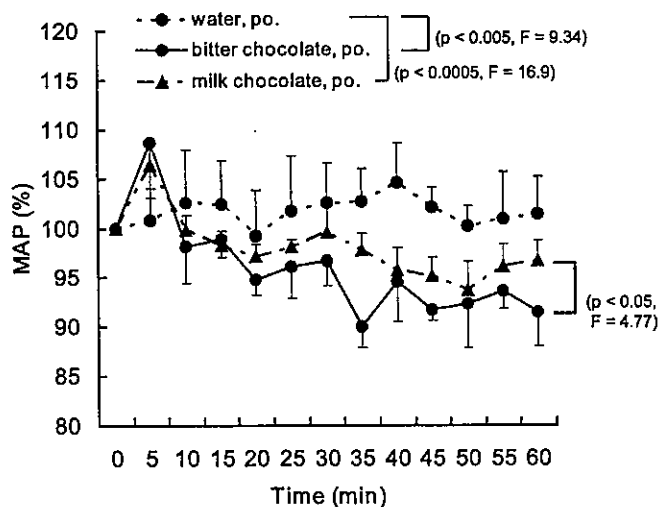


図2：自然発症性高血圧ラットにおけるミルクチョコレートとビターチョコレートの（1ml）の経口投与による血圧（mean arterial pressure、MAP）の変化。MAPは経口投与前（0分）の値を100%としたときの百分率で示しており、数値は5分毎の平均値±標準誤差で示している。統計学的計算は分散分析法（analysis of variance、ANOVA）にて行った。2つの実験群のASNAの0分値の間にはMann-Whitney U testにより統計学的有意差はなかった。

チョコレートの経口投与は副腎髄質からのアドレナリン分泌を促進するので、通常は血糖や血圧を上昇させて身体を覚醒させ元気にする効果を持つことが考えられた。

そこで、次に自然発症性高血圧ラットの血圧（mean arterial pressure、MAP）に対するミルクチョコレートとビターチョコレートの経口投与効果について検討した。予め大腿動脈に挿入したカニューレと圧トランスデューサーを用いて血圧を測定し、口腔に挿入したカニューレからミルクチョコレートとビターチョコレートを無麻酔下に経口投与し、血圧の変化を測定した。図2にその結果を示す。経口投与前5分間のMAPの絶対値の平均値（0分値）を100%として経口投与後5分毎の

平均値を計算して得られた百分率の値の平均値±標準誤差として結果を示している（図2）。対照実験として行った水投与群のMAPは若干であるが上昇した（図2）。それに対してミルクチョコレート投与群およびビターチョコレート投与群の何れの群のMAPも徐々に低下した（図2）。統計検定を行うと対照水投与時のMAPの値と比較してミルクチョコレート投与時のMAPおよびビターチョコレート投与時のMAPは何れも有意に（水投与群vs.ミルクチョコレート投与群、 $P < 0.0005$ ,  $F = 16.9$  by ANOVA；水投与群vs.ビターチョコレート投与群、 $P < 0.005$ ,  $F = 9.34$  by ANOVA）低値をとることが明らかとなった。また、チョコレート投与群のMAPの値を統計検定により比較したところ、ビターチョコレート投与群のMAP値の方がミルクチョコレート投与群のMAP値よりも有意に（ $P < 0.05$ ,  $F = 4.77$  by ANOVA）低値をとることが明らかとなった（図2）。これら3群の経口投与前5分間のMAPの絶対値の平均値（0分値）（水投与群、 $176 \pm 0.3$ ；ミルクチョコレート群、 $187 \pm 19$ ；ビターチョコレート群、 $172 \pm 11$  mmHg）の間にはMann-Whitney U-testにて有意差は認められなかった。ASNAを低下させ、血圧を上昇させるアドレナリン分泌が抑制されると考えられるミルクチョコレートの経口投与が血圧を低下させることは理解出来るが、ASNAを上昇させてアドレナリン分泌を促進すると考えられるビターチョコレートもまた、ミルクチョコレートよりも強く血圧を下降させる作用を持つことが明らかになった。このメカニズムについては今後の検討が待たれる。

### 3. 胃副交感（迷走）神経活動に対するミルクチョコレートとビターチョコレートの経口投与効果

次に、胃副交感（迷走）神経活動（gastric vagal nerve activity、GVNA）に対するミルクチョコレートとビターチョコレートの経口投与効果について検討した。経口投与前5分間のGVNAの絶対値の平均値（0分値）を100%として経口投与後5分毎の平均値を計算して得られた百分率の値の平均値±標準誤差を図3に示す。対照実験として行った水1mlの経口投与はGVNAに殆ど影響を与えなかったのに対して、ミルクチョコレート1mlの経口投与はGVNAを著明に低下させ、ビターチョコレート1mlの経口投与はGVNAを徐々に顕著に上昇させた（図3）。統計検定を行うと対照水投与

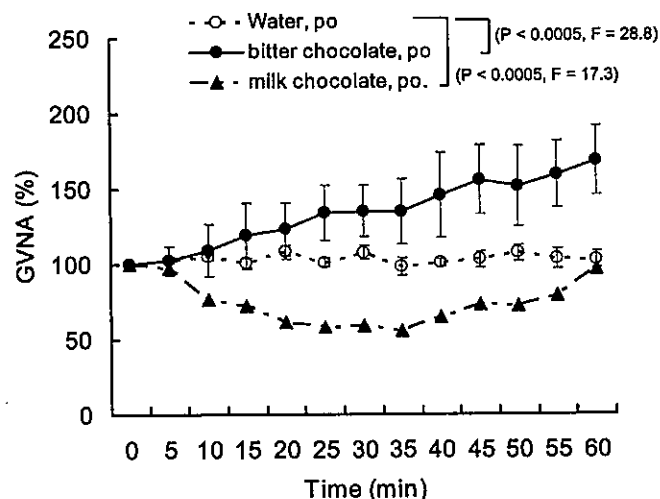


図3：ミルクチョコレートとビターチョコレート（1ml）の経口投与による胃副交感神経活動（gastric vagal nerve activity、GVNA）の変化。GVNAは経口投与前（0分）の値を100%としたときの百分率で示しており、数値は5分毎の平均値±標準誤差で示している。統計学的計算は分散分析法（analysis of variance、ANOVA）にて行った。2つの実験群のASNAの0分値の間にはMann-Whitney U testにより統計学的有意差はなかった。

時のGVNAの値と比較して、ミルクチョコレート投与時のGVNAの値は有意に ( $P < 0.0005$ ,  $F = 17.3$  by ANOVA) 減少しており、ビターチョコレート投与時のGVNAは有意に ( $P < 0.0005$ ,  $F = 28.8$  by ANOVA) 増加していた (図3)。これら3群の経口投与前5分間のGVNAの絶対値の平均値 (0分値) (水投与群、 $237 \pm 42$ ; ミルクチョコレート群、 $227 \pm 67$ ; ビターチョコレート群、 $210 \pm 71$  mmHg) の間にはMann-Whitney U-testにて有意差が認められなかった。消化管の蠕動や消化・吸収能を高めるGVNAをミルクチョコレートが抑制することは、ミルクチョコレートには消化・吸収を抑制し、二次的に食欲を抑制する作用があるのかも知れない。一方、GVNAを促進するビターチョコレートには便通を改善し、消化・吸収能を高めて食欲を亢進させる作用があることが示唆される。

#### 4. 褐色脂肪組織交感神経活動と体温に対するミルクチョコレートとビターチョコレートの経口投与効果

更に、熱産生 (体温) に対する影響を検討するために、ウレタン麻酔ラットの肩甲間褐色脂肪組織を支配する交感神経の活動 (brown adipose tissue sympathetic nerve activity、BAT-SNA) に対するミルクチョコレートとビターチョコレートの経口投与効果について検討した。経口投与前5分間のBAT-SNAの絶対値の平均値 (0分値) を100%として経口投与後5分毎の平均値を計算して得られた百分率の値の平均値  $\pm$  標準誤差を図4に示す。対照実験としての水1mlの経口投与はBAT-SNAを実験期間の60分間の後半に若干低下させるだけであった (図4)。これに対して、ミルクチョコレート1mlの経口投与はBAT-SNAを著明に低下させ、ビターチョコレート1mlの経口投与はBAT-SNAを著しく上昇させた (図4)。統計検定を行うと対照水投与時のBAT-SNAの値と比較して、ミルクチョコレート投与後のBAT-SNAの値は有意に ( $P < 0.0005$ ,  $F = 14.9$  by ANOVA) 減少しており、ビターチョコレート投与後のBAT-SNAの値は有意に ( $P < 0.0005$ ,  $F = 16.8$  by ANOVA) 増加していた (図4)。これら3群の経口投与前5分間のBAT-SNAの絶対値の平均値 (0分値) (水投与群、 $232 \pm 41$ ; ミルクチョコレート群、 $242 \pm 60$ ; ビターチョコレート群、 $127 \pm 10$  spikes/5 sec)

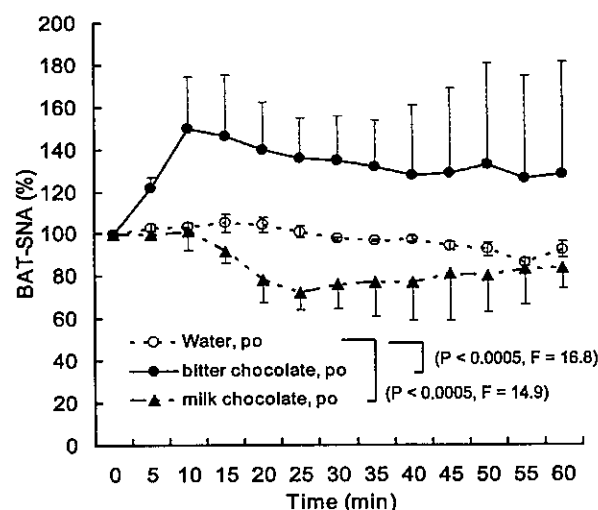


図4：ミルクチョコレートとビターチョコレート (1ml) の経口投与による褐色脂肪組織交感神経活動 (brown adipose tissue sympathetic nerve activity、BAT-SNA) の変化。BAT-SNAは経口投与前 (0分) の値を100%としたときの百分率で示しており、数値は5分毎の平均値  $\pm$  標準誤差で示している。統計学的計算は分散分析法 (analysis of variance、ANOVA) にて行った。2つの実験群のASNAの0分値の間にはMann-Whitney U testにより統計学的有意差はなかった。

の間にはMann-Whitney U-testにて有意差が認められなかった。これらの事実はミルクチョコレートを経口投与が体温を低下させ、ビターチョコレートの経口投与が体温を上昇させることを示唆している。

そこで、次に体温に対するミルクチョコレートとビターチョコレートの経口投与効果について検討した。予め、ケタミン麻酔下でサーミスターをラットの肩甲間褐色脂肪組織の上の背中皮下に埋込み、テレメトリー装置を用いて水、ミルクチョコレートもしくはビターチョコレート1mlを経口投与した後の体温の変化を測定した。図5にその結果を示す。結果は経口投与前5分間の体温の絶対値の平均値(0分値)からの体温の変化量( $\Delta^{\circ}\text{C}$ )の値の平均値 $\pm$ 標準誤差として示している(図5)。対照実験として行った水経口投与群の体温を最初やや低下させたが、その後、元の値付近に止めた(図5)。それに対してミルクチョコレート経口投与群では体温が著しく低下し、ビターチョコレート経口投与群では体温が著しく上昇した(図5)。統計検定を行うと対照水投与時の体温の値と比較してミルクチョコレート投与時の体温は有意に( $P < 0.0005$ ,  $F = 17.29$  by ANOVA)低下し、ビターチョコレート投与時の体温は有意に( $P < 0.0005$ ,  $F = 47.3$  by ANOVA)上昇することが明らかとなった。これら3群の経口投与前5分間の体温の絶対値の平均値(0分値)(水投与群、 $37.4 \pm 0.39$ ; ミルクチョコレート群、 $38.2 \pm 0.28$ ; ビターチョコレート群、 $37.0 \pm 0.36^{\circ}\text{C}$ )の間にはMann-Whitney U-testにて有意差が認められなかった。

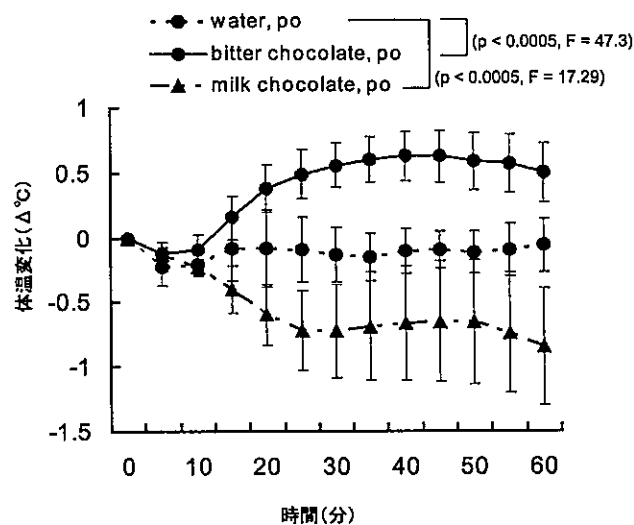


図5：ミルクチョコレートとビターチョコレート(1 ml)の経口投与による体温の変化。体温は経口投与前(0分)の値を100%としたときの百分率で示しており、数値は5分毎の平均値 $\pm$ 標準誤差で示している。統計学的計算は分散分析法(analysis of variance、ANOVA)にて行った。2つの実験群のASNAの0分値の間にはMann-Whitney U testにより統計学的有意差はなかった。

#### 4. まとめ

以上の結果を表1にまとめる。実験動物としてラットを用いた本研究では、ミルクチョコレートの経口投与が、1) 副腎交感神経活動を減少させて血圧を低下させる(図1・2)、2) 胃迷走(副交感)神経活動を減少させる(図3)、3) 褐色脂肪組織交感神経活動を減少させて体温を低下させる(図4・5)、並びに、ビターチョコレート経口投与が、1) 副腎交感神経活動を増加させるが血圧は低下させる(図1・2)、2) 胃迷走(副交感)神経活動を増加させる(図3)、3) 褐色脂肪組織交感神経活動を増加させて体温を上昇させる(図4・5)、などを引き起こすことが明らか

となった。

ミルクチョコレートの経口投与は副腎交感神経活動を減少させるので、その結果として副腎髄質からの昇圧ホルモンであるアドレナリン分泌が低下するので血圧が下降することは理解出来る。しかしながら、副腎交感神経活動を増加させるビターチョコレートの経口投与もまた血圧を低下させることはこの結果のみでは理解出来ない。血圧は心臓の拍出量だけで決定されるのではなく、末梢血管の収縮や拡張によっても調節されるので、末梢血管に対するビターチョコレートの効果についてもまた検討してみる必要が有るのかもしれない。

胃迷走神経活動をミルクチョコレートの経口投与は低下させ、ビターチョコレートの経口投与は上昇させる。このことはミルクチョコレートは消化管の蠕動や消化・吸収能を低下させて食欲を抑制する効果があることを示唆する。これに対してビターチョコレートは消化管の蠕動を促進して便通を改善し、消化・吸収を促進して二次的に食欲を亢進させる効果を持つことを示唆する。

褐色脂肪組織交感神経活動をミルクチョコレートの経口投与は低下させ、ビターチョコレートの経口投与は上昇させる。これらの事実はミルクチョコレートが褐色脂肪組織での非共役蛋白質(UCP-1)を介する熱産生を抑制して体温を低下させるので、体温降下が必要な入眠を促進する効果をもつと考えられる。一方、ビターチョコレートは褐色脂肪組織でのUCP-1を介する熱産生を促進するので体温を上昇させるため、体温上昇が促進する覚醒状態や知的・肉体的能力を亢進させる効果を持つことを示唆する。これらの結果はミルクチョコレートを睡眠前に摂取すると入眠を促進し、ビターチョコレートを朝摂取すると覚醒状態を高めて精神的・肉体的能力を高めるということになるを示唆するのかもしれない。

以上のようなミルクチョコレートとビターチョコレートによって引き起こされる効果の差異は如何なる理由によるのであろうか？その一つの答えは恐らくカカオマスの量が前者は15%であり、後者が37%であることにあると思われる。今後、この点も含めて更なる検討が必要と思われる。

## 文献

- 1) A. Nijijima & K. Nagai, Exp. Biol. Med. 228: 1190-1192, 2003.
- 2) J. Shen et al. Neurosci. Lett. 380: 289-294, 2005.
- 3) M. Tanida et al. Brain Res. 1058: 44-55, 2005.
- 4) J. Shen et al. Neurosci. Lett. 383: 188-193, 2005.
- 5) M. Tanida et al. Neurosci. Lett. 398: 155-160, 2006.
- 6) M. Tanida et al. Am. J. Physiol. 288: R447-R455, 2005.

表1 ミルクチョコレートとビターチョコレートの経口投与効果

自律神経	ミルクチョコレート	ビターチョコレート
副腎交感神経活動	↓	↑
褐色脂肪組織交感神経活動	↓	↑
胃副交感神経活動	↓	↑
体温	↓	↑
血圧	↓	↓