

GABA の生産技術の確立と 高機能食品の市場開発



① 株式会社ファーマフーズ 生産管理部 堀 江 健 二
 ② 株式会社ファーマフーズ 生産管理部 渡 部 和 哉
 ③ 株式会社ファーマフーズ 営業部 山 津 敦 史
 ④ 株式会社ファーマフーズ 開発部 坂 下 真 耶

はじめに

GABA (gamma-aminobutyric acid) は抑制系の神経伝達物質として哺乳動物の脳や各器官など全身に分布しており¹⁾、ヒト体内において極めて重要な役割を果たしている生体内アミノ酸の一つである。

日本において、GABA は近年まで頭部外傷後遺症に対する脳代謝促進用の医薬品として使用されており²⁾、化学合成法で作られていた³⁾。2001年に厚生労働省による食薬区分の変更がなされ、GABA が一般食品として使用できるようになってからは、天然由来GABA 高含有の発芽玄米やお茶などの食品が注目されるようになった。しかし、一般的に食品で摂取できるGABA 含量は1食あたり数mg程度と摂取量が少なく、高機能な健康食品として普及するには、合成ではなく、天然由来の安全でかつ高純度なGABA 素材の開発と応用技術が望まれていた。そこで我々はGABA が幅広く機能性食品として普及する為に、3つの実用化研究(技術開発)に取り組んだ。(1)食品として安全に食することができる高純度GABA の大量製造技術の研究、(2)GABA 摂取による新規生理機能性の研究、(3)幅広い応用・市場開拓を可能にするアプリケーションの開発研究である。これらの基礎及び応用研究に取り組んだ成果により、GABA を広く人々の健康増進に貢献する素材へと高める事ができた。

1. 食品としての高純度GABA の大量製造技術の研究

我々は様々な発酵食品を調べる中で、伝統的な発酵漬物である“キムチ”にGABA が極めて多く含有する事を見出した。キムチは乳酸菌で発酵する事により作られる食品であるが、キムチ中の乳酸菌のスクリーニングを進める中で、低pH環境下で非常に高いGAD (glutamate decarboxylase) 酵素活性を示し、また高濃度のグルタミン酸塩存在下の条件でも菌が増殖する極めて特殊な乳酸菌を見出した(図1, 2)。本菌について16S rRNA系統解析による菌同定を試みた結果、新種の菌である事が判明、本菌を *Lactobacillus hilgardii* K-3株と命名した(京都府中小企業技術センター共同研究)。本菌は菌の増殖と同時にグルタミン酸をGABA に効率よく変換する特有の性質を併せ持つ事が判明し、これらの特性を生かしGABA の大量生産を試みた。

一方で、大量生産の発酵過程ではpH が急激に上昇し菌の生育を阻害する等多くの解決すべき問題が発生した。これらの問題点を解決するべくpH の連続的コントロール及び発泡抑制、更には食品由来の乳化剤の添加など発酵条件の検討を重ねる事

で飛躍的に高濃度GABA 粉末「ファーマギャバ® (PharmaGABA®)」を作り出す事に成功した。なお本乳酸菌K-3株は、食経験豊富な漬物から発見されたこと、及びGABA 抽出物の毒性試験の結果から食品としての安全は担保されており、結果、本成功により高濃度のGABA を食する事が可能となった。今日では乳酸菌による発酵GABA は広く普及しているが、我々は乳酸菌発酵によるGABA の大量生産と市場開拓をいち早く確立する事ができた。更に現在では、過飽和結晶法を用いた精製工程を設ける事により、純度約99%のGABA 粉末の大量製造方法も確立した。

2. 高濃度GABA 摂取による新規生理機能性の研究

GABA は経口摂取による血圧抑制効果^{4,5)}が知られていたが、その他の機能に関してはほとんど注目されていなかった。我々はGABA が抑制系アミノ酸であることに着目し研究した結果、GABA の経口摂取によるリラックス効果ならびに抗ストレス効果を初めて見出した(日本農芸化学会発表(2002年))。抗ストレス効果の試験は、各種動物試験で有効性を確認した後、その結果を基に人による各種試験を実施した。その一つとして日本一の吊り橋である「谷瀬の吊り橋(奈良県)」(全長300m、高さ54m)を高所恐怖症の被験者が渡る事で負荷したストレスを

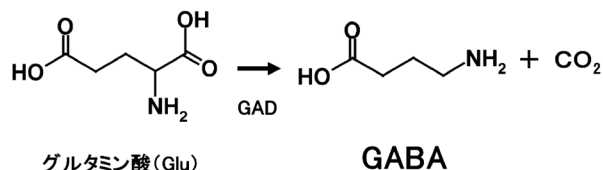


図1 グルタミン酸からGABA への変換

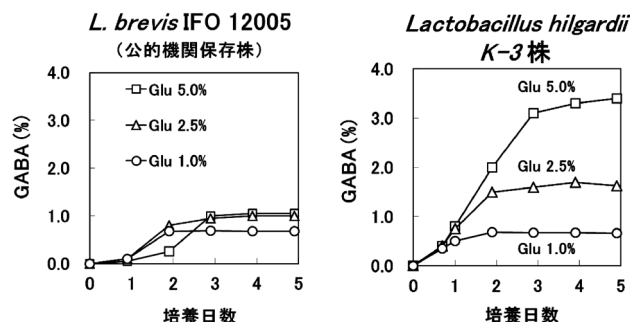


図2. GABA への変換効率

GABA の生産能が比較的高い公的機関保存株に比べK-3株はグルタミン酸からGABA への変換効率が高い

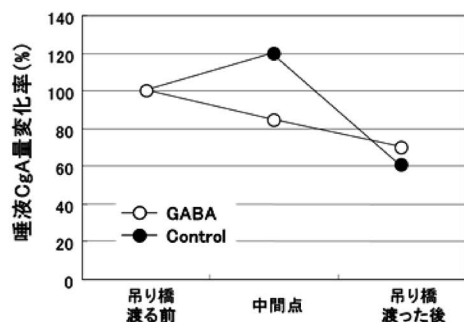


図3. 吊り橋（谷瀬の吊り橋）によるストレス負荷試験

計測するという斬新な試験を2大学（静岡県立大学、京都女子大学）と共同で実施した。ストレスマーカーとしては唾液中のコルチゾール、IgA などに加え、精神的なストレスの指標として唾液クロモグラニン A (CgA) に着目し、その有用性を見出した（図3）。本手法を取り入れる事により、GABA を配合した食品のヒトでの効果を科学的に、かつ身近な方法で検出出来た結果、GABA のリラックス効果や抗ストレス効果は幅広く認知される様になった。

更に、子供や老人のストレスにも着目し、学習塾ならびに老人施設と協力し GABA が受験生や老人の精神的ストレスを緩和する事を検証した。また、抗ストレスなどの機能のみにとどまらず、更なる機能として睡眠効果も見出した。睡眠効果に関しては、脳波計（スリープウェル™）を用いて GABA 摂取による深睡眠（ノンレム睡眠）に与える影響のデータを取得し、睡眠の質改善に与える効果を示した。2015年には GABA の成長ホルモン分泌促進効果に着目し、ホエイプロテインと同時に摂取した際の筋肉への影響についてデータを取得し、国際学会（2016年（米国））で発表を行い GABA の新規機能分野を切り開いた。

3. アプリケーション技術研究と市場の拡大

2006年 GABA 高配合チョコレートの上市をきっかけに、飲料、コーヒー、ヨーグルトなど PharmaGABA® 配合商品が数多く世に出回る事になり、約10年間をかけ GABA プームを作り上げた。配合商品形態による効果検証も大学との共同研究により実証、学会（日本農芸化学会）での発表ならびに特許も取得した。2015年4月からスタートした「機能性表示食品」においては、GABA を配合する事で「精神的ストレスの緩和」を表記した健康食品が日本で初めて受理され、発売する事となった。本件をきっかけに GABA を使用した機能性表示食品の登録件数が急速に増え、現在では当該製品が機能性表示食品全体の約1割以上に当たる 140件（2018年1月23日現在）となつて

いる。GABA を用いたヘルスクレームは現在4項目あり、1) 抗ストレス、2) 抗疲労、3) 睡眠改善ならびに 4) 高血圧抑制作用に関して機能性表示食品への届出が可能となった。我々の生理機能研究成果ならびにアプリケーションの研究の成果により、GABA はサプリメントの応用から菓子、飲料、そして米、麺、ハム等広く一般食品へ広がり日本での市場を伸ばしている。

また、GABA は日本国内だけでなく海外市場においても広く展開している。米国では FDA の GRAS (The Generally Recognized as Safe) の認証を取得（2008年）、北米のマーケットリサーチで PharmaGABA® がアミノ酸部門No.1 の売上となった（2012年）。台湾では、PharmaGABA® が初めて台湾政府から食品許認可を受けた（2009年）。中国でも、新資源食品の許認可を受け（2009年）中国初の保健食品（サプリメント）が上市され（2016年）、更に本サプリは中国において 2020年オリンピックの公式サプリとなった（2017年）。タイでは、タイ FDA から食品素材としての許認可を取得、PharmaGABA® を配合した食品の販売が開始された（2013年）。以上、我々が開拓した応用技術開発により、海外では大手メーカーの飲料、サプリメント、食品等で広く発売され、大きな新市場を作り上げている。

おわりに

このように、我々が確立した GABA の開発技術や数々のエビデンスデータは、多くの人々の健康増進に大いに貢献している。結果、この20年で国内外の大きな新市場を作り上げ、GABA として年間 100 t (PharmaGABA® 20% 製剤換算) となる世界一の出荷量を達成した。

(引用文献)

- 1) Awapara J., Free gamma-aminobutyric acid in brain. J. Biol. Chem., 185, 35 (1950)
- 2) 武田文和, 他 頭部外傷の後遺障害に対するガンマロンの治療効果—二重盲検法による検討—. 薬理と治療, 7(1), 249 (1979)
- 3) J. Tafel and M. Stern, Ber., 16, 643-649 (1900)
- 4) H. Takahashi, M. Tiba, M. Iino and T. Takayasu, The effect of gamma-aminobutyric acid on blood pressure. Jpn. J. Physiol., 5, 334-341 (1955)
- 5) KAC. Elliot and F. Hobbiger, Gamma aminobutyric acid: circulatory and respiratory effects in different species: re-investigation of the anti-strychnine action in mice. J. Physiol., 146, 70-84 (1959)

謝 辞 本賞に支部推薦頂きました日本農芸化学会関西支部・支部役員の先生方に深く感謝致します。また、GABA の機能性研究の推進にあたり、ご助言、ご指導を賜りました元静岡県立大学・横越英彦教授、近畿大学・米谷俊教授、松下記念病院・山根哲郎病院院長ならびに乳酸菌の分離・実用化に関しご協力賜りました元京都府中小企業技術センター・早川潔研究開発課長、京都府中小企業技術センター・上野義栄主任研究員に深く感謝申し上げます。また本技術の基礎、応用研究ならびに国内外の市場開拓にご尽力頂きました株式会社ファーマフーズの関係者の皆様に深く感謝申し上げます。