

ヒトへのガンマアミノ酪酸 (GABA) 投与によるリラックス および免疫増進効果

*アダハム M. アブダウ^a、S. 東口^a、K. 堀江^a、M. 金^a、H. 八田^b、H. 横越^c

^a 株式会社ファーマフーズ研究所 (京都)

^b 京都女子大学食物栄養学科 (京都)

^c 静岡県立大学食品栄養科学部 (静岡)

2006年2月6日受付

2006年5月2日修正

2006年5月27日受理

要約：ヒトにおけるストレス負荷時の、GABA 経口投与によるリラックス効果及び免疫に関する効果を検討するため、二つの実験を行った。最初の実験では、GABA 投与が 13 人の被験者の脳波に及ぼす影響について検討した。各被験者について水、GABA、L テアニンを投与した後、脳波図について調べた。投与より 60 分後、水および L テアニン投与に比べ、GABA 投与では α 波の有意な上昇が見られ、ベータ波は減少した。これらの所見により、GABA はリラックス状態を引き起こすだけでなく、不安を軽減する効果もあることが示唆された。二番目の実験では、ストレス状態にある被験者の免疫に対する GABA 投与のリラックス効果及び抗不安効果について検討した。8 人の高所恐怖症である被験者を、プラセボ群、GABA 投与群の 2 つの群に分け、吊り橋を渡るというストレスを加えた。渡橋中、被験者の唾液中の免疫グロブリン A (IgA) を観察した結果、プラセボ群では IgA の顕著な減少が観察されたが、一方、GABA 投与群においては有意な高値が見られた。結論として、GABA が自然由来のリラックス誘発剤として効果的に作用したことが裏付けられ、投与後一時間以内では、リラックス状態を促し不安を抑える効果があることがわかった。さらに、GABA 投与により、ストレス時における免疫が増強されることが示唆された。

キーワード：ガンマアミノ酪酸、脳波、リラクゼーション、ストレス、免疫、免疫グロブリン A (IgA)

*連絡先：アダハム M. アブダウ 株式会社ファーマフーズ研究所 〒615-8245 京都市西京区御陵大原 1-4-9

TEL.: +81 75 394 8605; FAX: +81 75 394 8889; E-mail: adham@pharmafoods.co.jp

0951-6433/06/\$17.00 C2006-IUBMB/IOS Press and the authors. All rights reserved

1. はじめに

ガンマアミノ酪酸 (GABA) は、天然の多くの食物に低レベルで存在するが、発酵食品においては高レベルで含有されているものもある。ある種の乳酸菌を利用して高濃度の自然由来の GABA を生産することが可能であり (13)、近年、GABA はその健康に及ぼす効果から種々の食品において機能性食品素材として利用されている。

GABA は、中枢神経系における主要な抑制性神経伝達物質のひとつであり、またこれまで種々の抹消組織において見出されている (3,12)。GABA は、運動器系における一時求心性繊維のシナプス前抑制を調節し、また運動ニューロン抑制のシナプス後形成にも関与することが知られている (1)。アミノ酸系神経伝達物質は、中枢神経の機能において必須であり (CNS)、数千分の 1 秒単位で素早い反応や作用を起こし、脳機能や神経系の疾患において重要な役割を果たしている (20)。

さらに、GABA は中枢神経外の組織においても、心臓血管機能調整 (5, 6, 24, 28)、ガン細胞の転移抑制 (16, 21)、ラットにおける下垂体機能調整や成長ホルモン生成 (4, 22)、哺乳類の受精 (10)、そして腎機能調整 (12) など、様々な生理学的役割を担っている。また、GABA または L テアニンアミノ酸のような GABA の効果を強化し得る物質が、情緒障害を安定させる上で重要な役割を果たしていることもよく知られている (14)。

脳波の測定には脳電図 (EEG) が使用され、各脳波パターンがそれぞれ異なった気分や意識の状態と相関していた。アルファ波は基本的な 4 つの脳波 (デルタ波、シータ波、アルファ波、ベータ波) の一つであり、これらの脳波が脳波図に表示された。アルファ波は覚醒時に見られ、リラックスした無理のない覚醒状態を表す。ベータ波は、多大なストレスに晒された時に見られ、精神集中することが困難な状態である。それゆえ、アルファ波が高くベータ波が低い状態が、リラックス、覚醒、抗ストレス、集中力アップ状態の指標と見なされてきた (18, 27)。

不安やストレスが我々の免疫力を減少させることは、周知の通りである。それゆえ、アルファ波が高くベータ波が低い人は低不安状態であり、より強い免疫システムを持つと考えられる。唾液中の IgA の測定は、ヒトの免疫状態を調べる上で簡易かつ便利な方法とされている (23)。IgA は、ウイルス感染や細菌付着から上気道粘膜を守り、虫菌を防ぐ上で重要な役割を果たしていることが報告されている (25)。一方で、神経症的傾向や不安状態にある人は、IgA の基本値が低いことがわかっている (7, 9)。さらに、いくつかの研究では、リラックス状態が唾液中の IgA の有意な高値を導くことが証明されている。換言すれば、唾液中の IgA 値の測定は、ヒトにおける免疫や情緒状態を示すものとして有用であると考えられる (2, 8, 26)。

ストレス状態下では、GABA のような代謝産物は消耗されるがゆえに、これらの代謝産物に代わる追加的な栄養素が必要である。栄養素の量は個人によって異なり、これらの栄養分を食品のみから摂取することは困難と思われることから、それに代わるものとして、機能性食品や健康補助食品からこれらの栄養分を摂取するという考え方がある。

本実験の目的は、ストレス状態下にあるヒトの唾液中 IgA 値を測定すると共に、健康な被験

A. M. アブダウら/ ガンマアミノ酪酸 (GABA) によるリラックスおよび免疫増進効果

者のアルファ波とベータ波に与える GABA 経口投与の効果について検討することである。

2. 試験材料および試験方法

2-1 実験 I : 脳波試験

13 人の健康な被験者 (男性 : 7 女性 : 6 年齢 : 21~35 歳) に、本実験参加について十分なインフォームド・コンセントを与え、被験者には行動障害、薬物・アルコール乱用、糖尿病、その他の疾病の既往歴や既存疾患の無いことを確認した。全ての被験者が、体重、身長、体格について正常範囲内であった。なお、実験の 2 時間前より、飲食及び喫煙禁止とした。

本実験では、静岡県立大学食品栄養科学部により多目的用脳波図テレメーター (NEC 社製) が承認され使用された。脳波図は、3 つの被験物質投与前と投与後に各々記録された。各被験物質は、次の順序で被験者に投与された。(i) 200ml の蒸留水のみ (ii) 特殊な乳酸菌を用いて自然発酵し精製した GABA100mg (ファーマギャバ : 株式会社ファーマフーズ社製) を含む蒸留水 200ml (iii) 200mg の L テアニンを含む蒸留水 200ml である。3 つの投与実験は、7 日間の間隔において実施された。脳波図は、被験者が目を閉じ安静を保った状態で記録された。脳波データは、投与前、投与後 0, 30, 60 分後に 5 分間計測された。アルファ波及びベータ波は、投与前と投与後との値の間を百分率として計算した。アルファ波/ベータ波比は、アルファ波とベータ波との百分率値の間の比として計算した。

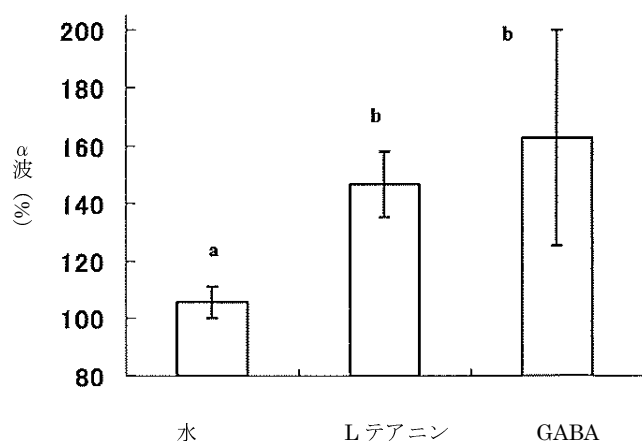


図 1. 脳波図 (EEG) で計測された水 (コントロール)、L テアニン、ガンマアミノ酪酸 (GABA) 投与後の α 波生成割合の変化。値は 3 つの測定時 (投与の 0, 30, 60 分後) の脳波割合の平均 \pm SEM とした。異なる文字が付された値は $p < 0.05$ で有意差ありとした。

A. M. アブダウら/ ガンマアミノ酪酸 (GABA) によるリラックスおよび免疫増進効果

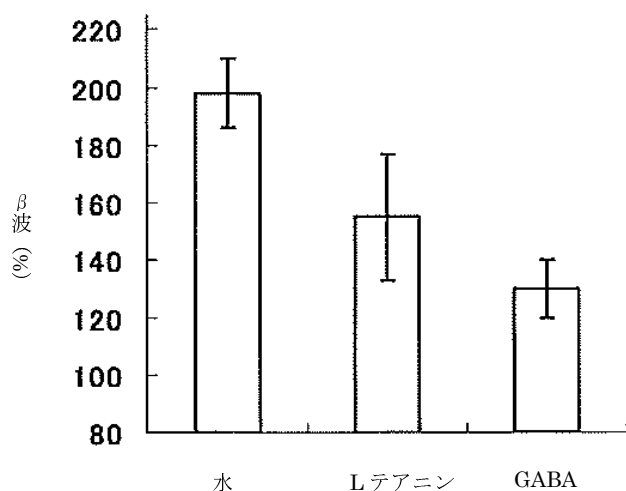


図2. 脳波図 (EEG) で計測された水 (コントロール)、Lテアニン、ガンマアミノ酪酸 (GABA) 投与後のβ波生成割合の変化。値は3つの測定時 (投与の0, 30, 60分後) の脳波割合の平均±SEMとした。

2-2 実験II: 吊り橋試験 (唾液中 I g A値測定)

8人の高所恐怖症で既存疾患の無い健康的な被験者 (男性: 5 女性: 3 年齢 25~30歳) を対象に、リラックス、ストレス及び免疫反応の指標として、唾液中の I g A値について検討した。ストレス負荷実験として、被験者は奈良県にある高さ 54m、長さ 300m、幅 2m の吊り橋 (十津川橋) を渡った。被験者には無作為に ID 番号を付し、グループ分けについてはいかなる情報も与えず、プラセボ群あるいは試験物質投与群に割り当てた。

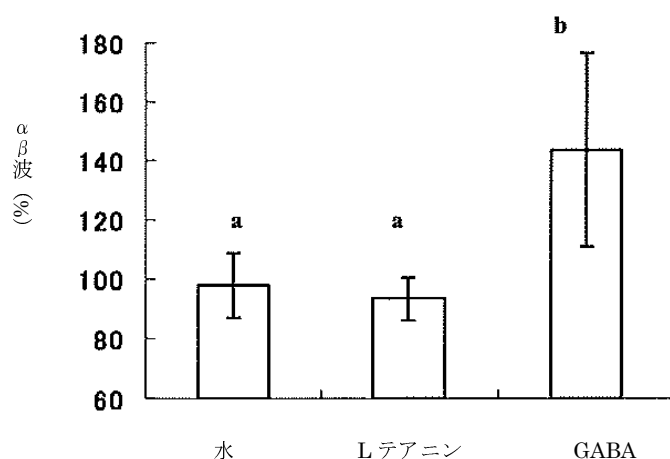


図3. 脳波図 (EEG) で計測された水 (コントロール)、Lテアニン、ガンマアミノ酪酸 (GABA) 投与後のα波/β波割合の変化。値は3つの測定時 (投与の0, 30, 60分後) のα波/β波割合の平均±SEMとした。異なる文字が付された値は $p < 0.05$ で有意差ありとした。

A. M. アブダウら/ ガンマアミノ酪酸 (GABA) によるリラックスおよび免疫増進効果

唾液は、(i) 渡橋開始時 (ii) 渡橋中 (iii) 渡橋終了頃の 3 つの時点で、唾液の分泌を促すため 1～2 分間、脱脂綿を被験者に噛ませて採取した。唾液吸収後、各脱脂綿はプラスチック製の栓のある容器に密閉し、遠心分離機にかけた後、検定まで -20°C で保存した。唾液採取への影響を避けるため、試料の採取前 60 分以内は飲食禁止、24 時間以内は飲酒禁止とし、口腔衛生を心がけ歯磨きまたは歯の検査を禁止とした。IgA 濃度は、前述のようにヒト IgA 酵素免疫測定法 (ELISA) 定量キット (Bethyl 研究所社製 (アメリカ)) により計測した(9)。

2-3 統計処理

データ値は、平均 \pm SEM とした。統計処理には対応のない t 検定が用いられ、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

3. 結果と考察

3-1 実験 I: アルファ波とベータ波の変化

アミノ酸神経伝達物質は中枢神経機能に必須であり、様々な受容体の活性化を通して実際に個々の中枢神経に影響を与えている。アミノ酸系神経伝達物質系の機能障害は情緒障害の病態生理に関わっており、アミノ酸系神経伝達物質の機能障害を改善することが情緒障害を治癒する上で重要であることが、改めて検討されている (14)。GABA は重要な抑制系の神経伝達物質の一つであり、哺乳類の中枢神経や末梢組織に随所に見られる (3, 19)。血漿中及び脳脊髄液中の GABA 濃度は、情緒障害のある患者において減少することが示唆されており、同様に検視研究でも、情緒障害が皮質領域の GABA 濃度の減少と関連があることが示唆されている。我々は動物実験を行い、経口投与された GABA が、ラットにおいて抗不安効果を持ち得るというデータを入手した (未公表データ)。この所見は、ヒトに対する GABA 経口投与の抗ストレス効果探究への更なる可能性を示唆している。

脳波図 (EEG) は、多くのニューロンの潜在的変化に反応する脳の細胞外液における電位変化を検知している。電位変化の強さは、直接、ニューロン活動の程度に相関している。脳波はその周波数によって、アルファ波 (8~13Hz より低値)、ベータ波 (13Hz より高値)、シータ波 (4~8Hz より低値)、デルタ波 (4 Hz より低値) の 4 つのタイプに分けられ、脳波のタイプによって、各々、精神状態が異なる。デルタ波とシータ波は、それぞれ、深い眠り、また眠りの初期段階において観察される。アルファ波はリラックスして緊張状態にない場合に見られ、一方ベータ波は、ストレス状況下において精神集中することが困難な場合に観察される。それゆえ、アルファ波とベータ波は、ヒトにおける覚醒、リラックス、集中、ストレス、不安状態の指標として用いられる (18, 27)。脳波データは、GABA の経口投与から 0, 30, 60 分後に、血中 GABA 濃度プロファイルに基づいて計測された。我々のこれまでの実験では、体重 100g 当たり 100mg の GABA を経口投与された Wistar 系の雄ラットの場合、投与から 30 分後に血中 GABA 濃度がピ

A. M. アブダウら/ ガンマアミノ酪酸 (GABA) によるリラックスおよび免疫増進効果

ークを示し、投与後 60 分までは高い値を維持し、その後減少し始めた。実験は 11 日間連続投与して行われ、血中 GABA 濃度はほとんど同じであった (未公表データ)。それゆえ、血中 GABA 濃度は高いが、脳波を計測する方法が採用された。

本実験結果では、コントロールに比べ、GABA100mg の投与によりアルファ波の有意な増加が見られた (図 1)。一方で、同容量の GABA 投与により、ベータ波の有意な減少が観察された (図 2)。これらの結果から、GABA 摂取にはリラックス効果及び抗不安効果があることが示唆された。我々の予備実験では、200mg の GABA 摂取によりアルファ波の有意な増加、ベータ波の有意な減少が観察されたため (未公表データ)、本実験では 100mg 投与の場合について検討した。

これまでの研究では、脳波図上に表れるアルファ波と心身状態の相関関係 (18, 27) が示唆されている (18, 27)。本実験では、GABA 投与後に観察された脳波図上の変化について、水投与の場合と比べて、心身症的症状に関してリラックス状態にあることが示唆された。我々の知る限りでは、本実験が、GABA 投与がヒトにおいて有意にリラックス状態を促し不安を抑制することを証明した最初の報告である。

一方、L テアニンとは主として緑茶に見られるアミノ酸であり、歴史的にリラックス効果のある素材として知られている。近年、L テアニンが脳中のアルファ波を上昇させることが報告されている (11, 15)。L テアニンの推奨摂取量は 200mg と報告されており、安静時においてリラックス効果のあることが証明されている。しかしながら、同容量の L テアニンが、健康な被験者において有意な抗不安効果を持つことは証明されていない (15)。

我々は、L テアニン摂取によるアルファ波の上昇を観察したが、GABA 投与の場合と比べ低程度であった (図 1)。また、L テアニン摂取では、GABA 投与に比べてベータ波の減少の割合が低かった (図 2)。さらに、アルファ波/ベータ波の割合は、リラックスと抗ストレスの調和状態を示すものとして計算されているが (18, 27)、水及び L テアニン投与の場合に比べて、GABA 投与後に有意に上昇し (図 3)、覚醒ときわめてリラックスした状態が融合した「リラックスした集中状態」であると考えられる (17)。

脳波図に現れた脳波変化の結果より、GABA 投与はリラックスを伴った覚醒状態を引き起こすだけでなく、ストレスや不安を軽減する効果があることが示唆された。

3-2 実験 II : 吊り橋試験 (唾液中 I g A 値測定)

唾液中の I g A (IgA) は、ウィルス感染や細菌付着から上気道粘膜を守り、虫菌を防ぐ上で重要な役割を果たしていることが報告されている (25)。強い不安状態にある被験者は I g A の基本値が低く、ストレス状況下では顕著な低下が見られる (7, 9)。リラックス状況下では、一貫して I g A 濃度が有意に上昇することが、いくつかの研究により示唆されている (2, 8, 23, 26)。唾液中の I g A の計測は、非観血的でありストレスの無い採取方法と考えられている。それゆえ、唾液中の I g A 濃度が、ヒトにおけるストレス/リラックス状態の指標として用いられている。

A. M. アブダウら/ ガンマアミノ酪酸 (GABA) によるリラックスおよび免疫増進効果

唾液は、遺伝性疾患、自己免疫疾患、悪性感染疾患、内分泌障害の診断材料として有用である。しかしながら、諸要素の結果への影響も考えられ得るため、サンプル摂取時期、量、口腔衛生、食事内容については特別な注意が払われた。被験者間の唾液量のばらつきを回避するため、唾液中 I g A の絶対濃度 ($\mu\text{g/ml}$) は、回帰分析によって決定された。I g A の産生量 ($\mu\text{g/min}$) は、絶対濃度に唾液の流量 (ml/min) を掛け合わせて計算した。

13 人の被験者の安静時唾液中 I g A 濃度に対する GABA 経口投与の効果を検討した我々の予備実験では、GABA 摂取から 90 分後に、I g A 濃度の有意な上昇が観察された (未公表データ)。それゆえ本実験では、ストレス負荷下のヒトの免疫に対する GABA 投与の効果について検討した。高所恐怖症である被験者が、吊り橋 (奈良県十津川) を渡ることによってストレス負荷を受ける実験を行った。橋は、日本一長い吊り橋として知られており、長さ 300m、高さ 54m、幅 2m である (図 4)。渡橋中及び渡橋終了頃に、プラセボ群では唾液中 I g A 値の顕著な低下が観察されたが、一方、GABA 投与群においては、渡橋中わずかに I g A 値が減少したものの、終了時頃には有意な上昇が見られた (図 5)。本実験結果より、GABA 投与は I g A 値の低下を抑制するだけでなく、ストレス負荷時にあっても濃度を上昇させる効果を持つことが示唆された。

不安とストレスは、心臓病、高血圧症、潰瘍、鬱病、免疫低下、その他の疾病に関連があると言われている (14)。さらに、蔓延している疾病の 75% 以上がストレスのメカニズムと相関関係があり、かかりつけ医への受診の 66% 以上がストレス関連障害であるとも言われている。不安やストレスの原因は個人個人により異なるが、ストレスに晒された場合、体内で変化が生じる箇所は同じである。ストレスは、内因性オピオイド、GABA、セロトニンシステムから神経調節因子を枯渇させるという報告がある。一方、ストレスはドーパミンやノルエピネフリン放出を増加させると言われている。そのような神経調節因子の変化は、不安や警戒状態が混ざり合った状態を生じさせる (14)。それゆえ、GABA 摂取によるリラックス及び抗不安効果は、実験 1 で示されたように、I g A 濃度を上昇させる原因となっていると考えられ、GABA 摂取は、ストレス負荷時においてもヒトの免疫強化に寄与していると思われる。

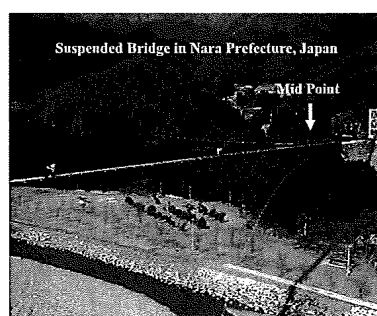


図 4. 奈良県十津川吊り橋 (高さ 54m、長さ 300m、幅 2m) 高所恐怖症である被験者は、この吊り橋を渡るストレス負荷実験を行った。

A. M. アブダウら/ ガンマアミノ酪酸 (GABA) によるリラックスおよび免疫増進効果

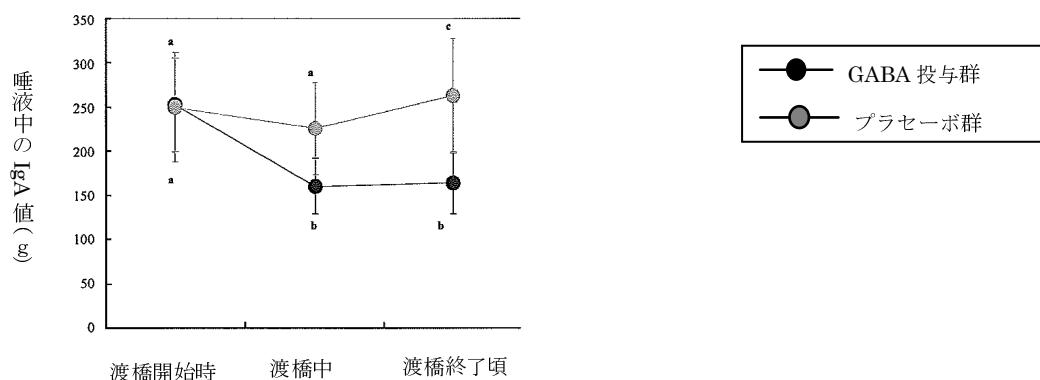


図5. 高所恐怖症である被験者の渡橋時の唾液中 I g A (IgA) 値

値は3回の測定時(渡橋前、渡橋中、渡橋終了時)における8人の被験者の唾液中 IgA 値の平均±SEM。

異なる文字が付された値は $p < 0.05$ で有意差ありとした。

4. 結論

ある種の乳酸菌を自然発酵して生成された、リラックス状態を促す天然由来のアミノ酸 GABA を経口投与することにより、投与から1時間以内ではストレス、心配、不安が軽減し、脳がより集中できる状態が作られることが示された。さらに、ストレス状況下であっても、GABA 投与のリラックス及び抗不安効果により、ヒトの免疫が強化され得ることも示唆された。

参考文献

- [1] D.R. Curtis and G. Lacey, GABA-B receptor-mediated spinal inhibition, *NeuroReport* 5 (1994), 540–542.
- [2] K.M. Dillon, B. Minchoff and K.H. Baker, Positive emotional states and enhancement of the immune system, *Int J Psychiat Med* 15 (1985), 13–18.
- [3] S.L. Erdo, Peripheral GABAergic mechanisms, *Trends Pharmacol Sci* 6 (1985), 205–208.
- [4] K. Gamel-Didelon, C. Corsi, G. Pepeu, H. Jung, M. Gratzl and A. Mayerhofer, An autocrine role for pituitary GABA: Activation of GABA-B receptors and regulation of growth hormone levels, *Neuroendocrinology* 76 (2002), 170–177.
- [5] F.J. Gordon and A.F. Sved, Neurotransmitters in central cardiovascular regulations: Glutamate and GABA, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 29 (2002), 522–524.
- [6] B. Gozlińska, H. Czyżewska-Szafran and A. Plaznik, Blood pressure and hypothalamic NA ± GABA interaction in spontaneously hypertensive rats (SHR): effect of administration DSP-4, *Acta Pol Pharm* 56 (1999), 245–248.
- [7] N.M. Graham, R.C. Bartholomeus, N. Tapoonpong and J.T. La-Brooy, Does anxiety reduce the secretion rate of secretory IgA in saliva? *Med J Australia* 148 (1988), 131–132.
- [8] R.G. Green and M.L. Green, Relaxation increases salivary immunoglobulin A, *Psychol Rep* 61 (1987), 623–629.

- [9] J. Hennig, P. Pössel and P. Netter, Sensitivity to disgust as an indicator of neuroticism: A psychological approach, *Pers Indiv Differ* 20 (1996), 589–596.
- [10] J.H. Hu, X.B. He, Q. Wu, Y.C. Yan and S.S. Koide, Biphasic effect of GABA on rat sperm acrosome reaction: involvement of GABA_A and GABA_B receptors, *Arch Androl* 48 (2002), 369–378.
- [11] L.R. Juneja, D. Chu, T. Okubo, Y. Nagato and H. Yokogoshi, L-theanine, a unique amino acid of green tea and its relaxation effect in humans, *Trends Food Sci Technol* 10 (1999), 199–204.
- [12] H.Y. Kim, T. Yokozawa, T. Nakagawa and S. Sasaki, Protective effect of γ -aminobutyric acid against glycerol-induced acute renal failure in rats, *Food Chem Toxicol* 42 (2004), 2009–2014.
- [13] N. Komatsuzaki, J. Shima, S. Kawamoto, H. Momose and T. Kimura, Production of γ -Aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus paracasei* isolated from traditional fermented foods, *Food Microbiol* 22 (2005), 497–504.
- [14] J. Krystal, G. Sanacora, H. Blumberg, A. Anand, D.S. Charney, G. Marek, C.N. Epperson, A. Goddard and G.F. Mason, Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments, *Mol Psychiatr* 7 (2002), S71–S80.
- [15] K. Lu, M.A. Gray, C. Oliver, D.T. Liley, B.J. Harrison, C.F. Bartholomeusz, K.L. Phan and P.J. Nathan, The acute effects of L-theanine in comparison with alprazolam on anticipatory anxiety in humans, *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 19 (2004), 457–465.
- [16] G.Y. Minuk, GABA and hepatocellular carcinoma, *Mol Cell Biochem* 207 (2000), 105–108.
- [17] T. Morinushi, Y. Masumoto, H. Kawasaki and M. Takigawa, Effect on electroencephalogram of chewing flavored gum, *Psychiat Clin Neuros* 54 (2000), 645–651.
- [18] T. Murata, Y. Koshino and M. Omori, Quantitative EEG study on Zen medication, *Jpn J Psychiat Neurol* 48 (1994), 881–890.
- [19] R.A. Nicol, R.C. Malenka and J.A. Kauer, Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system, *Physiol Rev* 70 (1990), 513–565.
- [20] J.W. Olney, Excitotoxic amino acids and neuropsychiatric disorders, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30 (1990), 47–71.
- [21] A. Opolski, M. Mazurkiewicz, J. Wietrzyk, Z. Kleinrok and C. Radzikowski, The role of GABA-ergic system in human mammary gland pathology and in growth of transplantable murine mammary cancer, *J Exp Clin Canc Res* 19 (2000), 383–390.
- [22] L. Pinilla, L.C. Gonzalez, M. Tena-Sempere and E. Aguilar, Cross-talk between excitatory and inhibitory amino acids in the regulations of growth hormone secretion in neonatal rats, *Neuroendocrinology* 73 (2001), 62–67.
- [23] S. Rohrmann, J. Hennig and P. Netter, Trait anxiety – Possible consequence for health, *German J Psychiatry* 3 (2000), 19–23.
- [24] F. Shizuka, Y. Kido, T. Nakazawa, H. Kitajima, C. Aizawa, H. Kayamura and N. Ichijo, Antihypertensive effect of γ -Amino butyric acid enriched soy products in spontaneously hypertensive rats, *BioFactors* 22 (2004), 165–167.
- [25] T.B. Tomasi, Secretory immunoglobulins, *New Engl J Med* 7 (1972), 500–506.
- [26] Y.R. van Rood, M. Bogaards, E. Goulmy and H.C. Houwelingen, The effects of stress and relaxation on the in vitro immune response in man: A meta-analytic study, *J Behav Med* 16 (1993), 163–181.
- [27] J. William and W. Harry, EEG alpha activity reflects emotional and cognitive processes, *Science* 228 (1985), 750–752.
- [28] J. Zhang and S.W. Mifflin, Receptor subtype specific effects of GABA agonists on neurons receiving aortic depressor nerve inputs within the nucleus of the solitary tract, *J Auton Nerv Syst* 73 (1998), 170–181.