

## 健常者の感覚運動フィルター機構に対する L-テアニンの影響

太田深秀<sup>1)</sup>, 若林千里<sup>1)</sup>, 松尾淳子<sup>1)</sup>, 木下裕紀子<sup>1)</sup>, 堀 弘明<sup>1)</sup>,  
服部功太郎<sup>1)</sup>, 篠山大明<sup>1)</sup>, 寺石俊也<sup>1)</sup>, 大部聡子<sup>1)</sup>, 小澤隼人<sup>2)</sup>,  
大久保勉<sup>2)</sup>, 功刀 浩<sup>1)</sup>

Miho Ota, Chisato Wakabayashi, Junko Matsuo, Yukiko Kinoshita, Hiroaki Hori,  
Kotaro Hattori, Daimei Sasayama, Toshiya Teraishi, Satoko Obu, Hayato Ozawa,  
Tsutomu Okubo, Hiroshi Kunugi

L-テアニンは日本で1950年に玉露から発見されたアミノ酸の一種である。これまでの研究からL-テアニンは認知機能に影響を及ぼすことが明らかになっている。これまでに我々のグループは、感覚運動フィルター機構の指標の1つであるプレパルス抑制試験 (PPI) をMK-801により障害したマウスにL-テアニンを投与するとPPIが改善することを明らかにした。今回我々は健常被験者を対象にL-テアニンがもつPPIへの影響を検討した。14名の被験者(男性7名, 女性7名, 平均年齢31.0±7.0歳)を対象に, 各被験者にL-テアニンを0, 200, 400, もしくは600 mgの計4回, 単回摂取をしていただき, 内服後90分のPPIを測定した。被験者には摂取量がわからないように行った。その結果, 200 mg, 400 mgを摂取した際には, プラセボのみを摂取したときと比較してPPI抑制率に改善がみられた。しかし600 mgを摂取したときには有意な改善は認められなかった。他にstartleに対する反応性や, 繰り返し検査による習慣性はL-テアニン摂取量と有意な関連は認められなかった。このことからL-テアニンはある一定の濃度範囲においてPPIを改善する効果を示すことが明らかとなった。

<索引用語: グルタミン, L-テアニン, NMDA, プレパルス抑制試験,  
感覚運動フィルター機構>

### はじめに

L-テアニンは緑茶から発見されたアミノ酸であり, 緑茶葉に含まれている全アミノ酸のうち約50%を占める。これは緑茶葉の乾燥重量のうちの1~2%に該当しており, 緑茶一杯にL-テアニンはおよそ8~30 mgほど含まれている<sup>6)</sup>。

L-テアニンは構造上グルタミン酸と類似しており, その作用としてグルタミン酸系神経に関与

することが知られている<sup>9,21,41)</sup>。さらにL-テアニンはセロトニンやドパミン系神経にも関与しており<sup>12,13,28,40,44)</sup>、先行研究から認知機能や気分への影響も指摘されている<sup>21,42,43)</sup>。

ラットを用いた動物実験でも認知機能をよくする働きが明らかになっており, 特に記憶や関連付け学習の成績上昇が報告されている<sup>21,44)</sup>。しかしヒトの認知機能への影響を検討した研究は少な

著者所属: 1) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部 2) 太陽化学株式会社

本論文は, PCN誌に掲載された最新の研究論文<sup>24)</sup>を編集委員会の依頼により, 著者の1人が日本語で書き改め, その意義と展望などにつき加筆したものである。

く、L-テアニンと認知機能との関連はいまだ明らかにされていない<sup>10,14,26,27</sup>。

プレパルス抑制 (prepulse inhibition : PPI) は、突然に強い感覚刺激を動物に与えることで生じる瞬目反射などの驚愕反応が、その強い刺激の直前に比較的弱い刺激 (プレパルス) を先行させることで、抑制される現象をいう。PPI は、先行する小さな刺激の情報を直後の強大な刺激から保護するための自動的、不随意的な抑制システムである感覚運動フィルター機構の指標と考えられている<sup>2</sup>。PPI はドパミン系神経に対する薬剤のほか、NMDA 受容体拮抗薬であるアマンタジンやケタミン、MK-801、フェンサイクリジンなどによっても変化することが知られており、このことから PPI はドパミン系およびグルタミン酸系神経により調整されているものと推測されている<sup>3,7,8,32,34,35</sup>。しかし NMDA 受容体拮抗薬による PPI の変化は、その薬剤の投与量や投与方法により一様ではない<sup>3,7,8,32,34</sup>。疾患を対象とした研究では、PPI は皮質-線条体-視床-橋回路が障害されるような神経疾患、特に統合失調症で低下することが知られている<sup>33,37,39</sup>。我々はこれをアジア人を対象とした統合失調症研究において世界に先がけて発見しており、このことから統合失調症などでは感覚運動フィルター機構の障害があるとされる<sup>16</sup>。

我々は先行研究において、MK-801 により障害されたマウスの PPI が L-テアニンの投与により改善することを明らかにしている<sup>35</sup>。しかしこれまでにヒトの PPI に対する L-テアニンの影響をみた研究はなく、PPI の向上に適した投与量の検討が必要である。今回我々は健常被験者の PPI に対する L-テアニンの影響を検討した。

## I. 研究の方法および結果

### 1. 対象と方法

対象は健常成人 14 名 [男性 7 名, 女性 7 名, 平均年齢  $31.0 \pm 7.0$  歳, 平均 body mass index (BMI) =  $22.5 \pm 2.8$ ]。参加者は精神科医 (MO, HH, or TT) による日本語版 Mini-International Neuro-

psychiatric Interview (MINI) を受け<sup>25,30</sup>、精神疾患の既往がないことや精神科通院歴がないこと、また問診から中枢神経疾患や頭部外傷の既往がないことを確認された。本研究は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会による承認を受けており、研究参加に際しては文書で同意を得た。

被験者は L-テアニンを別日に計 4 回摂取した。各被験者は 1 回につき、1 粒 50 mg の L-テアニンを含む錠剤 (サンテアニン, 太陽化学株式会社) もしくはプラセボを合計 12 錠、L-テアニンの総量として 0, 200, 400, 600 mg のうちのいずれかの量を無作為な順番で摂取した。L-テアニンの血中半減期は 58~74 分であるため、洗い出し期間として 2 日以上をもうけた<sup>38</sup>。ラットによる研究では L-テアニンの経口摂取後 0.5~2 時間に血中濃度が最大となっており<sup>36</sup>、また投与後 1.5 時間で脳血流関門を通過し脳内で検出されている<sup>12</sup>。ヒトを対象とした研究でも L-テアニン経口摂取後 0.5 時間から脳の活動に変化が生じることが報告されている<sup>17,23</sup>。これらを受け、今回の研究では PPI 試験の 1.5 時間前に L-テアニンの経口摂取を行った。

L-テアニンの末梢血中濃度を調べるために PPI 試験の直前に採血を行い、血漿中の L-テアニンの濃度を AccQ-Tag 試薬を用いた AccQ-Tag アミノ酸分析法 (Waters Corp., Milford, MA, USA) により測定を行った。

プレパルス抑制試験は先行論文の方法に準じて Startle Reflex Test Unit for Humans (小原医科産業) を用いて測定した<sup>16,23</sup>。検査 20 分前より 2 名の喫煙被験者には喫煙を禁じた。装置内には背景ノイズ (Background : BG) として 70 dB の音を流した。BG 下で 3 分間馴化させた後、テストでは最初のブロックとして驚愕反応を引き起こす 115 dB, 40 msec の音刺激 (パルス刺激) のみを 5 回、次に 2 番目のブロックとしてパルス刺激のみ、およびパルス刺激の 60 または 120 msec 前に 86 または 95 dB, 20 msec の音刺激 (プレパルス刺激) を加えたトライアルを各 5 回、第 3 ブロックとして 115 dB, 40 msec のパルス刺激のみを 5

回, 合計 35 回行った。得られたデータから, 以下の式に従い驚愕強度, PPI, 驚愕馴化を算出した。

$$\text{驚愕強度} = P_1$$

$P_1$  : 第 1 ブロックのパルス刺激の単独提示時の  
驚愕強度最大値の平均

$$\text{PPI} (\%) = [1 - (pP/P_2)] \times 100$$

$P_2$  : 第 2 ブロックのパルス刺激の単独提示時の  
驚愕強度最大値の平均

pP : プレパルス刺激 (86 or 90 dB) とパルス刺  
激の連続提示時の驚愕強度最大値の平均

$$\text{驚愕馴化} = [1 - (P_3/P_1)] \times 100$$

$P_3$  : 第 3 ブロックのパルス刺激の単独提示時の  
驚愕強度最大値の平均

L-テアニンの %PPI への影響を検討するために繰り返しのある Quade's rank analysis of covariance (ANCOVA) を行い, 被験者内因子としてパルス刺激-プレパルス刺激間隔, プレパルス刺激音量を, 被験者間因子として性別を入力し, 共変量として年齢と体重を用いた。その後の検定には多重比較として Bonferroni 補正を用い  $p < 0.05$  を統計的有意とした。L-テアニンの驚愕強度, 驚愕馴化への影響を検討するために繰り返しのある ANCOVA を行い, 被験者間因子に性別を, 共変量として年齢と体重を用いた。

さらに末梢血中の L-テアニン濃度と %PPI, 驚愕強度, 驚愕馴化との関連を年齢を制御因子とした偏相関により解析し, また末梢血中の L-テアニン濃度と L-テアニンの経口摂取量との関係を Spearman の順位相関係数を用いて解析した。解析には SPSS ver. 20 を用いた。

## 2. 結果

図 1 にパルス刺激-プレパルス刺激間隔, プレパルス刺激音量, L-テアニン摂取量毎の %PPI を記載する。プレパルス刺激音量と %PPI の間 ( $F = 26.2, d.f. = 1, p < 0.001$ ) とパルス刺激-プレパルス刺激間隔と %PPI との間 ( $F = 14.8, d.f. = 1, p = 0.002$ ) に統計的に有意な効果を認めた。プレパ

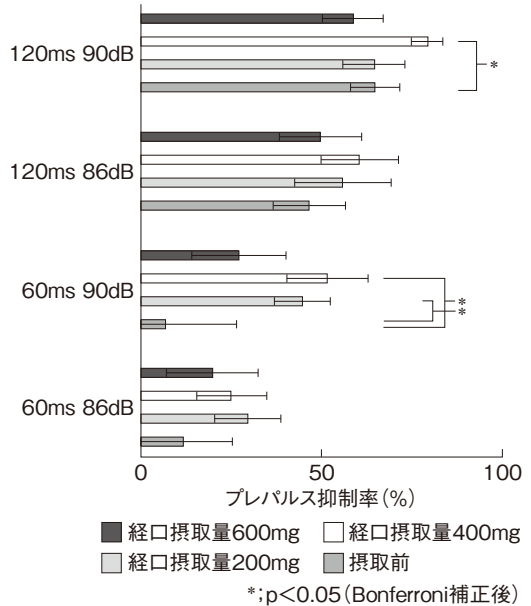


図 1 Repeated measures ANCOVA による %PPI と L-テアニンの経口摂取量との関連の検討  
Error bar ; 標準偏差

ルス刺激音量と L-テアニン摂取量との間には有意な交互作用 ( $F = 3.0, d.f. = 3, p = 0.044$ ) を認めたがパルス刺激-プレパルス刺激間隔と L-テアニン摂取量の間には交互作用が認められなかった ( $F = 0.7, d.f. = 3, p = 0.55$ )。性別とパルス刺激-プレパルス刺激間隔 ( $F = 0.2, d.f. = 1, p = 0.69$ ) やプレパルス刺激音量 ( $F = 0.8, d.f. = 1, p = 0.39$ ) との間には有意な相互作用は認められなかった。

プレパルス刺激音量が 90 dB であった場合, %PPI は L-テアニンにより有意に変化することが明らかとなった。パルス刺激-プレパルス刺激間隔を 60 ms にした場合には, L-テアニンを 200 mg 摂取させたとき ( $p = 0.048$ ) と 400 mg 摂取させたとき ( $p = 0.014$ ) に %PPI が改善した。パルス刺激-プレパルス刺激間隔を 120 ms にした場合には, L-テアニンを 400 mg 摂取させたとき ( $p = 0.033$ ) に %PPI の改善が認められた。図 1 に示すように L-テアニンの摂取量と %PPI の変化率には非直線的な関連が認められた。

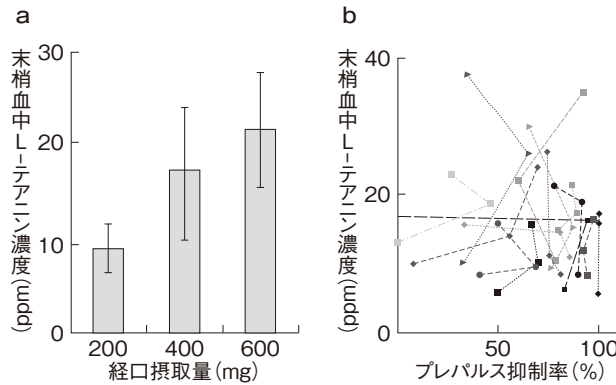


図2 末梢血中のL-テアニン濃度とL-テアニンの経口摂取量、および%PPIとの関連

- a : 末梢血中のL-テアニン濃度とL-テアニンの経口摂取量との関連 ( $p < 0.001$ )。Error bar ; 標準偏差  
 b : 末梢血中のL-テアニン濃度と%PPIとの関連。各被験者がL-テアニンを摂取した際の末梢血中のL-テアニン濃度と%PPIを散布図に記載した。しかし末梢血中のL-テアニン濃度と%PPIとの間に明らかな関連は認められなかった。

末梢血中のL-テアニン濃度は経口摂取量と正の相関が認められた ( $p < 0.001$ , 図2a)。しかし、全被験者の末梢血中のL-テアニン濃度とプレパルス抑制率の間には関連は認められなかった (図2b)。

## II. 考 察

今回我々は、L-テアニンを200 mgおよび400 mg単回摂取すると%PPIは改善するが、600 mgの摂取では%PPIは改善しないことを明らかにした。つまりL-テアニンはある一定濃度でのみ%PPIの改善作用を発揮するものといえる。ヒトを対象としたL-テアニンの%PPIの改善効果の解明は今回が初めての報告である。

L-テアニンの効能は、その化学的構成がグルタミン酸に類似していることに帰するものと推測される。L-テアニンはアミノメチルホスホン酸 (AMPA) 受容体やN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体に弱い親和性をもつことが知られている<sup>41,42</sup>。PPIはNMDA受容体の拮抗薬であるフェンサイクリジンやMK-801により障害を受けることが報告されている<sup>17</sup>。しかしNMDA受

容体の共作動薬であるグリシンも健常者のPPIを障害することもいわれている<sup>15</sup>。

上記とは異なるNMDA受容体の拮抗薬、ケタミンやメマンチンはPPIを障害するとも改善するとも報告されている<sup>3,7,22</sup>。ケタミンにおいてはその影響が、投与量や投与方法により変わるといわれている<sup>1,5,11,18,19</sup>。現在、グルタミン酸作動性神経系におけるケタミンの影響は用量に依存していると考えられている。ラットを対象とした報告で、低用量のケタミンは前頭前野でのグルタミン酸作動性神経系の活動を増加させることが指摘されている<sup>31</sup>。他の報告でもグルタミン酸はドーパミン系、セロトニン系やノルアドレナリン系の神経系に対して賦活する方向にも抑制する方向にも作用することがいわれている<sup>20</sup>。このことから、グルタミン酸作動性神経系がもつ感覚運動フィルター機構に対する影響は、基底にあるグルタミン酸の濃度に依存しているものと推測される。もし低用量のケタミンが本来の作用とは逆にグルタミン酸の放出を賦活するように働いたなら、グルタミン酸作動性神経系は抑制されPPIは改善される<sup>22</sup>。つまり今回明らかになった、L-テアニンがある一定



濃度でのみ%PPIの改善作用を発揮する理由の1つとして、グルタミン酸作動性神経系がもつ両面的な働きによるものが挙げられた。

L-テアニンが200 mgと400 mgの摂取量で効果を呈したという結果は、NMDA受容体の拮抗薬でありドパミン受容体の作動薬でもあるメマンチンと同様の結果であった<sup>4,7)</sup>。ヒトおよびラットを対象とした研究において、低用量のメマンチンはPPIの改善効果を呈し、高用量のメマンチンはPPIを障害した<sup>7)</sup>。このことから、ドパミン作動薬としての機能とNMDA受容体拮抗薬としての機能出現が投与量と関連している、つまり低用量ではメマンチンはNMDA受容体拮抗薬として作用し、高用量ではドパミン受容体作動薬として機能するものと推測された。L-テアニンはグルタミン酸受容体に親和性をもつことが知られており<sup>41,42)</sup>、一方脳内におけるドパミンやセロトニン、γ-アミノ酪酸(GABA)濃度を上昇させることが報告されている<sup>40,43,44)</sup>。しかしL-テアニンがグルタミン酸作動性神経系やドパミン作動性神経系にどれほどの割合で作用するかはいまだ明らかとなっていない。NMDA受容体拮抗薬によるPPIの障害はドパミン受容体拮抗薬であるハロペリドールのみでは改善しないことから<sup>29)</sup>、PPIはドパミン作動性神経系によってのみ制御されているわけではないといえる。つまりL-テアニンの効能がある一定濃度でのみ認められた理由の1つとして、L-テアニンが複数の神経系に同時に影響を及ぼしていることも挙げられた。

今回の検討では末梢血中のL-テアニンの濃度とPPIとの間に相関は認められなかった。その理由として、健常者と比較すると統合失調症などの皮質-線条体-視床-橋回路が障害されるような疾患において障害されるとみなされているPPIだが、各健常被験者の間でもPPIは大きくばらついていた。このためL-テアニンの改善効果よりも被験者間のPPIのばらつきの方が大きかったなどの理由が考えられた。

## おわりに

### ——本論文の意義と今後の展望——

今回の論文では健常被験者のPPIに対するL-テアニンの影響を検討した。L-テアニンを200 mgおよび400 mg単回摂取すると%PPIは改善するが、600 mgの摂取では%PPIは改善しないことを明らかにした。つまりL-テアニンはある一定濃度でのみ%PPIの改善作用を発揮するものといえる。この理由の1つとして、グルタミン酸作動性神経系がもつ両面的な機能によるものが推測された。先行研究ではL-テアニンの認知機能や気分への影響も指摘されている<sup>21,42,43)</sup>。これらの結果を受け、今後はうつ病などの気分障害や、認知機能障害、PPIの障害を呈する統合失調症などの治療に応用し、サプリメントによる臨床症状の改善効果を検討することを計画している。このため、まずL-テアニンを長期投与した場合の安全性の確認と有効投与量の設定が必要であろう。

### 利益相反

なお、本論文に関して太陽化学株式会社からの試薬提供と血中テアニン濃度の測定、および研究委託費の提供を受けた。共同著者のうち小澤隼人、大久保勉は太陽化学株式会社の職員である。しかし、研究デザイン、データの解析には太陽化学株式会社は関与していない。その他の著者については、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Abel, K. M., Allin, M. P., Hemsley, D. R., et al. : Low dose of ketamine increases prepulse inhibition in healthy men. *Neuropharmacology*, 44 ; 729-737, 2003
- 2) Braff, D. L., Geyer, M. A. : Sensorimotor gating and schizophrenia : human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry*, 47 ; 181-188, 1990
- 3) Braff, D. L., Geyer, M. A., Swerdlow, N. R. : Human studies of prepulse inhibition of startle : normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)*, 156 ; 234-258, 2011
- 4) Carlsson, A., Hanssen, L. O., Waters, N., et al. : A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 174 : 2-7, 1999
- 5) de Bruin, N. M. W. J., Ellenbrock, B. A., Cools, A. R., et al. : Differential effects of ketamine on gating of

auditory evoked potentials and prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacology*, 142 ; 9-17, 1999

6) de Mejia, E. G., Ramirez-Mares, M. V., Puangpraphant, S. : Bioactive components of tea : cancer, inflammation and behavior. *Brain Behav Immun*, 23 ; 721-731, 2009

7) Duncan, E. J., Madonick, S. H., Parwani, A., et al. : Clinical and sensorimotor gating effects of ketamine in normals. *Neuropsychopharmacology*, 25 ; 72-83, 2001

8) Geyer, M. A., Krebs-Thomson, K., Braff, D. L., et al. : Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia : a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)*, 156 ; 117-154, 2001

9) Goto, T., Yoshida, Y., Amano, I., et al. : Chemical composition of commercially available Japanese green tea. *Food Ingrid J Jpn*, 170 ; 46-51, 1996

10) Haskell, C. F., Kennedy, D. O., Milne, A. L., et al. : The effects of L-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood. *Biol Psychol*, 77 ; 113-122, 2008

11) Johansson, C., Jackson, D. M., Zhang, J., et al. : Prepulse inhibition of acoustic startle, a measure of sensorimotor gating : effects of antipsychotics and other agents in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 52 ; 649-654, 1995

12) Juneja, L. R., Chu, D., Okubo, T., et al. : L-theanine, a unique amino acid of green tea and its relaxation effect in humans. *Trends in Food Science & Technology*, 10 ; 199-204, 1999

13) Kakuda, T., Nozawa, A., Sugimoto, A., et al. : Inhibition by theanine of binding of [3H] AMPA, [3H] kainate, and [3H] MDL 105,519 to glutamate receptors. *Biosci Biotechnol Biochem*, 66 ; 2683-2686, 2002

14) Kakuda, T. : Neuroprotective effects of theanine and its preventive effects on cognitive dysfunction. *Pharmacol Res*, 64 ; 162-168, 2011

15) Keith, V. A., Mansbach, R. S., Geyer, M. A. : Failure of haloperidol to block the effects of phencyclidine and dizocilpine on prepulse inhibition of startle. *Biol Psychiatry*, 30 ; 557-566, 1991

16) Kunugi, H., Tanaka, M., Hori, H., et al. : Prepulse inhibition of acoustic startle in Japanese patients with chronic schizophrenia. *Neurosci Res*, 59 ; 23-28, 2007

17) Mansbach, R. S., Geyer, M. A. : Effects of phencyclidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 2 ; 299-308, 1989

18) Mansbach, R. S., Geyer, M. A. : Effects of phency-

clidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 2 ; 299-308, 1989

19) Mansbach, R. S. : Effects of NMDA receptor ligands on sensorimotor gating in the rat. *Eur J Pharmacology*, 202 ; 61-66, 1991

20) Moghaddam, B., Adams, B., Verma, A., et al. : Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine : a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci*, 17 ; 2921-2927, 1997

21) Nathan, P. J., Lu, K., Gray, M., et al. : The neuropharmacology of L-theanine (N-ethyl-L-glutamine) : a possible neuroprotective and cognitive enhancing agent. *J Herb Pharmacother*, 6 ; 21-30, 2006

22) O'Neill, B. V., Croft, R. J., Mann, C., et al. : High-dose glycine impairs the prepulse inhibition measure of sensorimotor gating in humans. *J Psychopharmacol*, 25 ; 1632-1638, 2011

23) Ota, M., Sato, N., Matsuo, J., et al. : Multimodal image analysis of sensorimotor gating in healthy women. *Brain Res*, 1499 ; 61-68, 2013

24) Ota, M., Wakabayashi, C., Matsuo, J., et al. : Effect of L-theanine on sensorimotor gating in healthy human subjects. *Psychiatry Clin Neurosci*, 68 (5) ; 337-343, 2014

25) Otsubo, T., Tanaka, K., Koda, R., et al. : Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry Clin Neurosci*, 59 ; 517-526, 2005

26) Park, S. K., Jung, I. C., Lee, W. K., et al. : A combination of green tea extract and l-theanine improves memory and attention in subjects with mild cognitive impairment : a double-blind placebo-controlled study. *J Med Food*, 14 ; 334-343, 2011

27) Ritsner, M. S., Miodownik, C., Ratner, Y., et al. : L-theanine relieves positive, activation, and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder : an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-center study. *J Clin Psychiatry*, 72 ; 34-42, 2011

28) Sadzuka, Y., Sugiyama, T., Suzuki, T., et al. : Enhancement of the activity of doxorubicin by inhibition of glutamate transporter. *Toxicol Lett*, 123 ; 159-167, 2001

29) Seeman, P., Caruso, C., Lasaga, M. Memantine

agonist action at dopamine D2High receptors. *Synapse*, 62 ; 149-153, 2008

30) Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., et al. : The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) : the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 ; 22-57, 1998

31) Swerdlow, N. R., Bakshi, V., Waikar, M., et al. : Seroquel, clozapine and chlorpromazine restore sensorimotor gating in ketamine-treated rats. *Psychopharmacology*, 140 ; 75-80, 1998

32) Swerdlow, N. R., Weber, M., Qu, Y., et al. : Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl)*, 199 ; 331-388, 2008

33) Swerdlow, N. R., van Bergeijk, D. P., Bergsma, F., et al. : The effects of memantine on prepulse inhibition. *Neuropsychopharmacology*, 34 ; 1854-1864, 2009

34) Swerdlow, N. R., Eastvold, A., Karban, B., et al. : Dopamine agonist effects on startle and sensorimotor gating in normal male subjects : time course studies. *Psychopharmacology*, 161 ; 189-201, 2002

35) Swerdlow, N. R., Stephany, N., Shoemaker, J. M., et al. : Effects of amantadine and bromocriptine on startle and sensorimotor gating : parametric studies and cross-species comparisons. *Psychopharmacology*, 164 ; 82-92, 2002

36) Unno, T., Suzuki, Y., Kakuda, T., et al. : Metabolism of theanine, gamma-glutamylethylamide, in rats. *J Agric Food Chem*, 47 ; 1593-1596, 1999

37) van Berckel, B. N., Oranje, B., van Ree, J. M., et al. : The effects of low dose ketamine on sensory gating, neuroendocrine secretion and behavior in healthy human subjects. *Psychopharmacology (Berl)*, 137 ; 271-281, 1998

38) Van der Pijl, Chen, L., Mulder, T. P. J. : Human disposition of l-theanine in tea or aqueous solution. *J Funct Foods*, 2 ; 239-244, 2010

39) Wakabayashi, C., Numakawa, T., Ninomiya, M., et al. : Behavioral and molecular evidence for psychotropic effects in L-theanine. *Psychopharmacology (Berl)*, 219 ; 1099-1109, 2012

40) Yamada, T., Terashima, T., Wada, K., et al. : Theanine, r-glutamylethylamide, increases neurotransmission concentrations and neurotrophin mRNA levels in the brain during lactation. *Life Sci*, 81 ; 1247-1255, 2007

41) Yamada, T., Terashima, T., Honma, H., et al. : Effects of theanine, a unique amino acid in tea leaves, on memory in a rat behavioral test. *Biosci Biotechnol Biochem*, 72 ; 1356-1359, 2008

42) Yokogoshi, H., Terashima, T. : Effect of theanine, r-Glutamylethylamide, on brain monoamines, striatal dopamine release and some kinds of behaviour in rats. *Nutrition*, 16 ; 776-777, 2000

43) Yokogoshi, H., Mochizuki, M., Saitoh, K. : Theanine-induced reduction of brain serotonin concentration in rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, 62 ; 816-817, 1996

44) Yokogoshi, H., Kobayashi, M., Mochizuki, M., et al. : Effect of theanine, r-glutamylethylamide, on brain monoamines and striatal dopamine release in conscious rats. *Neurochem Res*, 23 ; 667-673, 1998