九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

特定保健用食品”杜仲葉配糖体”の降圧機序とその臨床応用

川崎, 晃一
Institute of Health Science, Kyushu University

上園, 慶子
Institute of Health Science, Kyushu University

中沢, 慶久
Technical and Planning Department, Hitachi Zosen Corporation

https://doi.org/10.15017/697

出版情報：健康科学. 22, pp.29-36, 2000-02-10. 九州大学健康科学センター
バージョン：
権利関係：

—総 説—

特定保健用食品“杜仲葉配糖体”の降圧機序とその臨床応用

川 﨑 晃 一　上 園 慶 子　中 沢 慶 久*

Antihypertensive Mechanism of Food for Specified Health Use : "Eucommia leaf glycoside" and its clinical application

Terukazu KAWASAKI, Keiko UEZONO and Yoshihisa NAKAZAWA*

Abstract

Eucommia is a native Chinese medical herb. The cortex of eucommia has long been used as an antihypertensive medicine. "Eucommia leaf glycoside" is a substance extracted from the leaf. A cooling drink has been prepared from the extracts and named 'Tochu 120'. Eucommia leaf glycoside was listed as a food for specified health use in 1997. Its antihypertensive mechanism is thought to involve an agonistic effect on the parasympathetic system based on results of several animal experiments. A double-blind placebo-controlled clinical study of 103 subjects with either high normal blood pressure (BP) or mild hypertension was conducted by means of both casual BP measurement and 24-hour ambulatory BP monitoring. A long-term clinical study was also performed for two years. In these studies, 'Tochu 120' was found to have mild antihypertensive effects and neither side effects nor adverse effects was observed in either clinical study. These results suggest that 'Tochu 120', a food for specified health use, is useful for non-pharmacological treatment of mildly hypertensive subjects including those who have high normal BP.

Key words : hypertension, antihypertensive effect, Eucommia leaf glycoside, prevention of hypertension, non-pharmacological treatment

(Journal of Health Science, Kyushu University, 22 : 29−36, 2000)

1．はじめに

1993年のNatureに、『日本は食品と医薬品の境界に踏みこんできた』と紹介され[25]、世界的に注目された特定保健用食品は、平成3年の法制度化以来、すでに150品目を越す商品が許可され、市場には80品目の商品が販売されている。厚生省は、特定保健用食品を生活習慣病の一次予防を行う食品として、積極的に食生活に組み込むよう推奨している。その中で、高血圧症の予防や適正な血圧の維持を目指して「血圧が高めの方に適した食品」の表示許可を受けた特定保健用食品は6品目存在し、そのうち4品目が市場で販売されている。すでに、一般市場で見かける‘アミールS’[2]や‘SPマリン’[3,4]などは、血圧が気になる人々の食生活へ組み込まれてきつつある。

血圧に関して特定保健用食品の認可を受けたこれら

Institute of Health Science, Kyushu University 11, Kasuga 816-8580, Japan
*Technical and Planning Department, Hitachi Zosen Corporation, Innoshima, Hiroshima 722-2396, Japan

6品目のうち5品目は、乳製品または魚類由来のペプチドを利用したアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害による降圧作用機序を有するものである。しかし、あとの1品目は樹皮「Eucommia Cortex」が生薬で利用される「杜仲」の葉から抽出されたエキスを杜仲葉配糖体として用いたもので、他の品目とは異なった降圧作用機序を持っている。

杜仲葉配糖体を含有する特定保健用食品には、平成8年に許可された日立造船の‘杜仲120’と、平成11年に許可された山之内製薬の‘山之内杜仲ドリンク’の2種類がある。ここでは、前者の杜仲葉配糖体について、その降圧作用機序と臨床応用成績を紹介する。

2．杜仲葉の食経験と特性

特定保健用食品は、食品としての形態がいわゆる「明らかな食品」であって、錠剤などのものはその範疇に入らないとされている。また、古来から食生活の中に組み込まれてきた食品でなければならないとされている。

杜仲葉は、現在では「杜仲茶」などの健康食品として多く食されているが、中国西部の民族学的調査によると「羌族」などの少数民族で古くから茶や粥として食べられてきたことが知られている。その最大摂取量は杜仲葉エキスで20 g/day（葉重量に換算して約100 g）の記述があり[1,7,22]、これらの記述に関する限り、摂取量と安全性については問題のないことが示唆されている。また、杜仲の安全性が高い論拠のひとつとして、現存種が1属1種であることがあげられる。これは、種内変異の幅が小さく含有成分の質的量的偏りが少ないことから、遺伝学的観点からも安定した素材として取り扱うことができると判断されるからである。

3．杜仲葉に含まれる栄養成分と機能成分

杜仲葉に含まれる栄養成分をTable 1に示した。杜仲葉は植物片の粉砕物としてみた場合、特徴的な成分はみられないが、カリウム・カルシウムなどのミネラルが豊富に入っていることが報告されており、その塩基は有機酸と結合していることから易吸収形態のもと考えられる[29]。杜仲葉から抽出した杜仲葉配糖体に含まれる化合物は、イリドイド類（Iridoid）、フラボノイド（Flavonoid）、フェノール類（Phenolic Derivative）、トリテルペノイド類（Triterpenoid）が単離・同定されている[8,13,14,26]（Fig.1）。

その中でイリドイド類のgeniposidic acidは、杜仲葉配糖体中の含有量も多く、血圧降下作用の薬効に関わる特徴的な成分である。特定保健用食品としての品質評価はこのgeniposidic acidをメルクマールとしてHPLCで定量するように規格基準が定められている。その他現時点までに、杜仲葉のエキスから分離同定された化学成分は22種類が報告されている[17]。

Table 1　Nutritional quality of Eucommia leaf and leaf glycoside

Constituents	Unit	leaf (Tochu tea)	leaf glycoside	Analytical method
Water	g/100g	4.7	5.3	Drying by heating method
Protein	〃	14.1	1.4	Kjeldahl method for nitrogen
Lipid	〃	3.8	0.1	Soxhlet method using ethyl ether
Fiber	〃	16.5	0.0	Henneberg Stoman method
Ash	〃	7.3	14.7	Direct burning method
Tannin	〃	3.3	7.0	Folin-denis method
Sugar	〃	50.4	71.5	Other method *
Ascorbic acid	mg/100g	ND	ND	HPLC method
Caffeine	〃	ND	ND	〃
P	〃	203	395	Molybdenium blue colorimetric method
Fe	〃	65.7	7.8	Atomic absorption method
Ca	〃	992	2060	〃
Na	〃	5.2	13.1	〃
K	〃	1450	4780	〃
Mg	〃	289	754	〃
Zn	〃	2.9	2.4	〃

ND : not detected
* : sugar = 100−(water+protein+lipid+fiber+ash+caffeine+tannin)

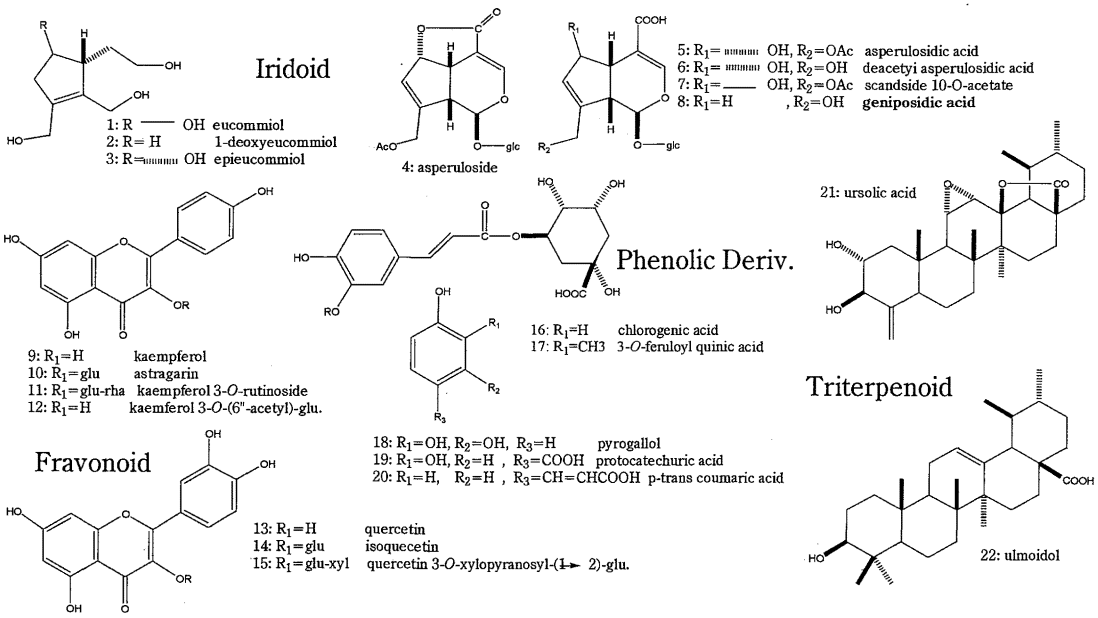

Fig. 1　Compounds from Eucommia leaf glycoside

4．杜仲葉配糖体の毒性学的評価

杜仲葉配糖体を用いた遺伝毒性学的観点からの安全性評価は、細菌を用いる復帰突然変異試験およびげっ歯類に対する変異原性試験が行われ、いずれも陰性と判定されている。従って、ヒトに対する遺伝的障害性およびガン原性は極めて小さいと結論されている[16]。急性・慢性毒性試験では、単回投与毒性において、10,000mg/kg で一過性の軟便が生じるが、半数致死量は雌雄ラットとも 10,000mg/kg 以上であると判定され、実際上無毒と考えられている。連続経口投与毒性試験および回復試験では、6,000mg/kg 群の雌雄ラットの投与試験中に流涎および軟便が認められたが一過性であり、杜仲葉配糖体の渋味による二次的反応と推定されている。軟便は投与 3 日目から 14 日までみられたがその後は回復し、回復試験では全くみられていない。その他、体重および摂餌量、病理学的検査などで特記すべき異常は認められておらず、連続摂取時の杜仲葉配糖体の毒性学的無影響量は 1,900mg/kg、影響量は6,000mg/kg で、その変化は回復性試験の結果からも可逆性のものと考察されている[10]。

5．杜仲葉配糖体の前臨床と作用機序

前臨床学的評価では、*in vivo, in vitro* での降圧作用が難波ら[10,21] によって報告されている。また、中沢ら[13,18] は疾患モデル動物である高血圧自然発症ラット (SHR) を用いた経口自由摂取による実験から、杜仲葉配糖体は用量増加に依存して血圧上昇の抑制作用を有することを明らかにした。また、杜仲葉配糖体の給餌を中止した場合、血圧は明らかな上昇を示し、その降圧作用は可逆的作用であることが判明した。さらに、降圧作用の発現時期は用量増加に依存することも明らかにしている (Fig. 2)。その他、心拍数および体重への影響は見られず、また、一般症状にも異常が認められないことから、血圧上昇抑制作用を示す摂取量で

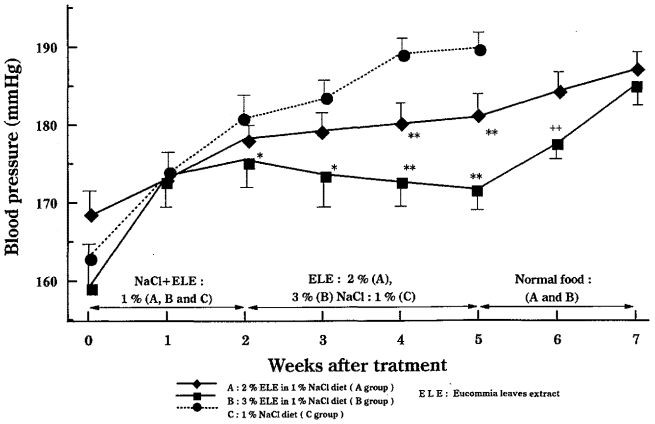

Fig. 2　Effect of Eucommia leaf extract on blood pressure in SHR

*, ** : Significant difference from the 1% NaCl diet at $p<0.05$, $p<0.01$, respectively (Student's t-test).
The food containing both 1%ELE and 1%NaCl was given in A, B and C group, respectively, as a control diet for 2 weeks and then the concentration of ELE was increased from 1% to 2% (A group) and 3% (C group) for the following 3 weeks.

の有害作用（副作用）は皆無と考察している。

総括すると、*in vivo, in vitro* の実験系や疾患モデルの SHR に対する杜仲葉エキスの経口摂取では、用量に依存した血圧上昇抑制作用があり、しかもその薬効発現の時期は用量増加により早まる傾向があった。

降圧作用機序に関する報告では、難波らのグループは杜仲葉の水性分画物が副交感神経系へのアゴニストである作用機序を報告している[10,21]。中沢らの降圧作用に関する急性実験では、覚醒イヌおよびラットのいずれにも一過性の降圧作用がみられ、種差は認められなかった[16,17,19]。その他、杜仲葉配糖体の降圧作用は、SHR と正常ラット（WKY）に静脈内投与（iv）により比較した場合、高血圧症の SHR に対して感受性が強く、また杜仲葉配糖体の主成分である geniposidic acid でも iv では同様の結果を示したことから、降圧作用を有する主要成分は geniposidic acid であろうと推定している（Fig. 3）。

また、代表的な ACE 阻害剤であるカプトプリルと杜仲葉配糖体の ACE 阻害活性を比較した。ACE の測定には、ACE の基質に hipuryl-L-histidyl-L-leucine（HHL）を用い、生成物である馬尿酸の生成量を分光光度計で測定した。その結果、Fig. 4 に示すように杜仲葉配糖体の ACE 阻害活性はカプトプリルのそれの 1/10 以下であり、降圧の主な作用機序は ACE 阻害活性を介したものではないと判断した。すなわち、杜仲葉配糖体の *in vivo* および *in vitro* の実験結果から、ムスカリン様アセチルコリン受容体を介した副交感神経系の刺激によるものが主な降圧作用機序と考えられる。その他の作用機序のひとつとして、Ca 拮抗作用などが関与していることも報告されている[20]。

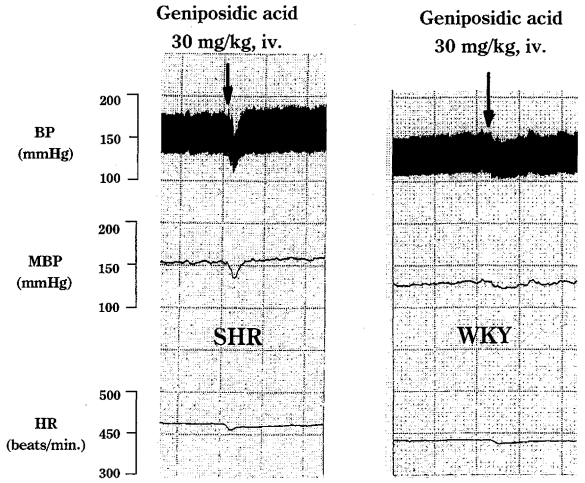

Fig. 3　Effect of geniposidic acid on blood pressure (BP), mean blood pressre (MBP) and heart rate (HR) in anesthetized spontaneously hypertensive rat (SHR) and Wister Kyoto rat(WKY)
(unpublished data)

6．杜仲葉配糖体の臨床評価

1）中国での臨床評価

中国では、杜仲葉の臨床評価は 1970 年代から盛んに研究されており、これまでに少なくとも 3 グループで実施されている。その背景は、文革の影響による経済混乱から合成薬の入手がうまく行かず、降圧用の生薬のひとつとして利用していた杜仲樹皮をヒントに、毎年容易に入手できる杜仲葉にたどり着いたものと推察される。

中国における杜仲葉の臨床用量は抽出したエキス量に換算して 10～30 g / 日であり、服用期間は 1～5 ヶ月の長期にわたっている。被験者数は 30～621 名と様々であるが、その治験からは降圧作用の有効性と、血液学的検査、随伴症状、心電図などの結果から安全性を評価している[5,6,26]。現在でも中国西部ではこれら杜仲葉由来の製剤が降圧薬として処方されている[23]。

2）日本での臨床評価

日本人における臨床評価では、上園らが臨床的に健康な日常生活を送っている 103 名の男女（73:30 名）、平均年齢 48±7 歳を対象に二重盲検比較対照試験を行った[27]。プラセボ飲料飲用 2 週（プラセボ期）後の収縮期血圧（SBP）で、130mmHg 以上の血圧高値群とそれ未満の正常血圧群の 2 群に分けて比較すると、血圧高値群ではプラセボ期に比べ、杜仲葉配糖体飲用群（杜仲飲用群）で、飲用後 4，6，8 週間目に SBP および平均血圧（MBP）が有意な低下を示した（Fig. 5）。

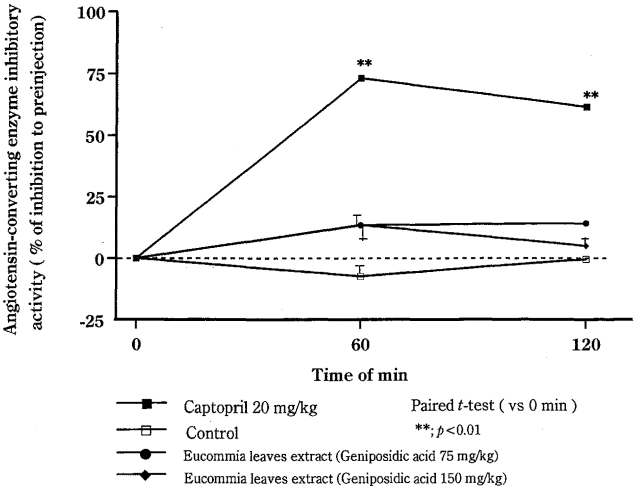

Fig. 4　ACE inhibitory action of Eucommia leaf glycoside　(unpublished data)

しかし、プラセボ群には有意差が認められなかった。

また、杜仲葉配糖体による降圧効果を携帯型自動連続測定装置（ABPM-630，日本コーリン）を用いて30分ごとに上腕にて測定した。志願者45名中測定を完了した被験者は39名（平均年齢50±8歳）、男女（26：13名）であった。杜仲飲用群では、24時間平均、昼間活動中および夜間就床中のSBPが、プラセボ期に比して平均1～3 mmHg有意に低下した（Fig. 6）。杜仲飲用群内の血圧変動は、男性より女性が、血圧レベルの高い人が低い人より降圧度の程度が大きい傾向が認められた。なお、プラセボ群は8週間目に24時間平均血圧および昼間活動中の血圧がともに有意に上昇していた[28]。これらの臨床成績から、杜仲葉配糖体は随時血圧および24時間血圧のいずれにおいてもSBPを有意に低下させ、その作用は極めて緩序であると評価した。

3）長期にわたる臨床応用

著者らは、平成8年に特定保健用食品として許可を受けた杜仲葉配糖体を含有した当該飲料：商品名「杜仲120」の追跡調査を行っている。調査は社会生活に支障がない境界域高血圧症の成人志願者を対象に、当該品の長期間飲用における降圧効果および高血圧に伴う諸症状の改善効果、ならびに忍容性と安全性について、有効性・有用性・安全性の評価を行っており、その臨床追跡調査2年間分について概略を紹介する。

試験飲料は、「杜仲120」(杜仲葉配糖体0.8 g、杜仲葉12 g、ゲニポシド酸30 mg/50 mlを含有する清涼飲料水50 ml）と、プラセボドリンク（当該品と色、味、香り等で識別不能なドリンク）を用いた。試験は、単純盲検食後反復飲用試験で「杜仲120」飲用群30名、プラセボドリンク飲用群20名の2群による比較試験とした。飲用量は、1日当たり3本（150ml）とし、朝、昼、夕食後に各50mlずつ飲用した。なお、プラセボドリンクは同様に朝、昼、夕食後に各50mlずつを半年間飲用した。

調査および検査項目と施行時期は、血圧・脈拍・体重・質問表を1ヶ月毎、尿電解質を3ヶ月毎、問診・診察、臨床検査を半年毎に実施した。血圧は月1回曜日と時刻はできる限り一定とし、自動血圧測定装置（BP 88：日本コーリン社製）を用いて、毎回5分以上安静後に、坐位で5回、臥位で3回、立位で3回測定した。脈拍数は血圧測定時に自動血圧測定装置により測定し、体重も血圧測定時に測定した。

「杜仲120」群とプラセボ群は、InitialのSBP(147±2 vs 139±6mmHg；$p \fallingdotseq 0.14$)、拡張期血圧（DBP：92±2 vs 88±4mmHg；$p \fallingdotseq 0.59$）のいずれも、群間に有意差のない条件で開始した。試験開始時の平均年齢は47歳であり、平均体重は70 kgであった。平成9年2月開始から約2年間の経過評価を、「杜仲120」とプラセボ群の両群の試験開始時を対象に有意差検定を行った。

(1) 降圧作用の有効性

「杜仲120」の降圧作用は座位測定の4，5回目の血圧を採用し平均して評価した。Fig.7に示すとおり、プラセボ群と比較して、SBP、DBPともに有意な降圧（$p<0.05$及び$p<0.01$）を示した。また、降圧作用はSBPにおいて顕著であった。季節変動による降圧作用の変動は、気温上昇期と気温下降期で比較した

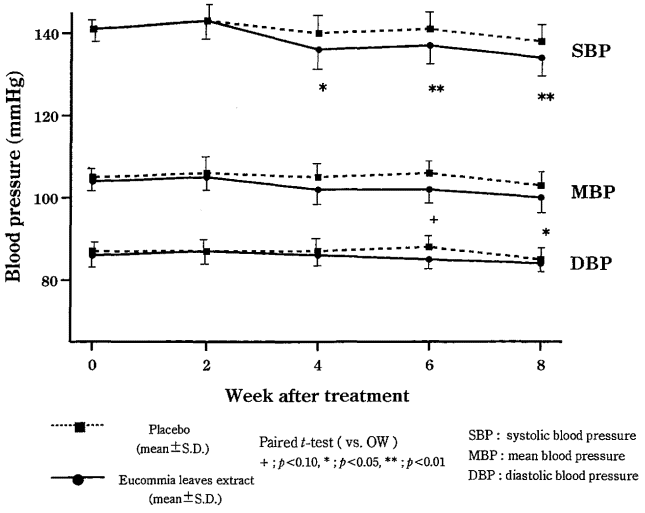

Fig. 5　Effect of Eucommia leaf extract drink and placebo drink on blood pressure[27]

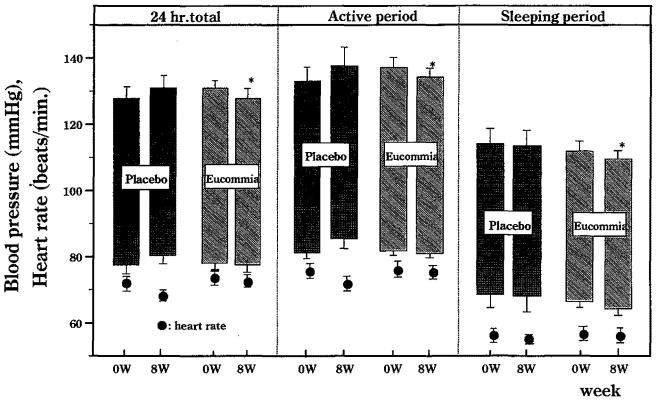

Fig. 6　Effect of Eucommia leaf extract drink (Tochu 120) on 24-hr ambulatory blood presure and heart rate(unpublished data)
*$p<0.05$ (vs. 0W)

Table 2 Effect of Eucommia leaf glycoside drink (Tochu 120) on hematological and biochemical variables

Constituents	Standard unit	Initial	2-month	6-month	12-month	18-month
No. of subjects		20	19	20	19	17
WBC	$4.0\text{–}9.0\times10^3/mm^3$	6.5 ± 0.4	6.3 ± 0.3	6.6 ± .4	6.3 ± 0.5	5.8 ± 0.3
RBC	$4.5\text{–}5.5\times10^6/mm^3$	4.87 ± 0.07	4.91 ± 0.07	4.76 ± 0.07	4.89 ± 0.06	4.72 ± 0.08
Ht	40–52 %	45.0 ± 0.6	45.7 ± 0.8	44.9 ± 0.7	47.5 ± 0.6*	45.1 ± 0.8
Platelet	$130\text{–}220\times10^3/mm^3$	233 ± 10	238 ± 10	221 ± 8	234 ± 9	211 ± 8
T-Chol.	130–220 mg/dl	196 ± 6	209 ± 5*	190 ± 6	205 ± 6	192 ± 6
HDL-Chol.	30–70 mg/dl	61 ± 3	66 ± 3	51 ± 3*	61 ± 3	53 ± 3*
TG	28–160 mg/dl	111 ± 12	140 ± 21	181 ± 37	116 ± 14	137 ± 24
GOT	8–28 IU/dl	22 ± 1	22 ± 1	22 ± 1	23 ± 2	20 ± 1
GPT	3–35 IU/dl	28 ± 2	25 ± 2	26 ± 3	25 ± 3	21 ± 2
γ-GTP	16–84 IU/dl	67 ± 14	56 ± 10	55 ± 7	64 ± 12	47 ± 11
Uric acid	3.0–7.5 mg/dl	6.0 ± 0.3	6.1 ± 0.3	6.6 ± 0.4*	5.8 ± 0.3	6.0 ± 0.4
Na	135–147 mEq/l	143 ± 0	143 ± 1	142 ± 0*	144 ± 0*	137 ± 6
K	3.5–5.1 mEq/l	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.3 ± 0.1	4.3 ± 0.1	4.3 ± 0.0
FBS	<100 mg/dl	102 ± 2	104 ± 4	97 ± 3	101 ± 4	98 ± 3

mean ± SE, * : $p<0.01$ (vs Initial)

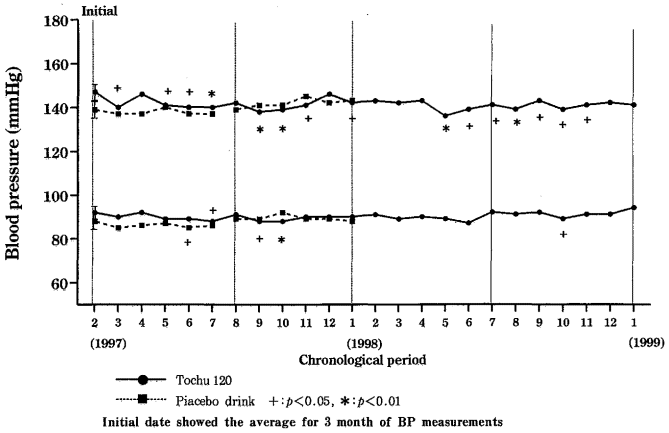

Fig. 7 Effect of Eucommia leaf extract drink (Tochu 120) and Placebo on blood pressure (unpublished data)

場合、大きな差は見られなかった。

「杜仲 120」飲用中の2年間の血圧変動は、SBP では観察期より上昇することはなく、穏やかな血圧降下作用を示した。また、DBP は不変であった。観察期から6，12，18ヶ月経過した時点での血圧は－4～－8 mmHg の下降が認められた。

(2) 安全性の確認

質問票による調査では、「杜仲 120」と因果関係があると思われる有害作用は確認されなかった。Table 2 に 18ヵ月間における毒性学的観点から必要とされる血液学的・生化学的検査の臨床検査値を示した。2年間の臨床検査値の経過は変動範囲内であり、有害となる作用は確認されなかった。しかし、4例で血糖値上昇がみられ、摂取制限などの忌避処置を行ったが「杜仲 120」との因果関係は特定できなかった。さらに、前臨床試験においてストレプトゾトシン (STZ) を iv 投与したインシュリン依存性糖尿病ラットを作成し、杜仲葉配糖体および杜仲 120 投与時の血中グルコース濃度の変化による糖尿病発症との関連性を比較した。その結果、血中グルコース濃度には影響なく、STZ 投与によるインシュリン依存性糖尿病モデルと杜仲葉配糖体および杜仲 120 の因果関係は認められなかった。

また、同時に行った市販後調査 (PMS) の解析では、「杜仲 120」販売数約 200 万ケースに対する有害作用の問い合わせはなく、PMS に寄せられた質問は商品の購入に関するものであった。

以上のことから、「杜仲 120」の降圧効果および高血圧に伴う諸症状の改善、ならびに忍容性と安全性について行った2年間の有効性・安全性の評価では、上園らの報告と同じく緩徐な降圧作用を示していることが判明した。また、2年経過した時点でも有効性・有用性について耐性等は付加されていなかった。安全性については、有害作用につながる因果関係は得られなかった。

7．まとめ

我が国には 3000 万人の高血圧者がいるといわれて

いる。高血圧予備軍といわれる正常高値血圧者まで含めると、その数はおびただしい。これらの中で確実に薬物治療をしなければならない対象者は700万人未満であり、それ以外の大部分の人々は、薬物治療ではない、何らかの方法で血圧上昇を防止する努力が必要である。

薬を用いない境界域高血圧の人々に対して、非薬物療法を行うことはWHO/ISH 1999の管理指針や米国高血圧合同委員会第6次報告（JNC-Ⅵ）にみられるように、世界的に重要な処置と考えられている。しかし、低塩、運動、K、Caの適量摂取など高血圧を進展させないための生活習慣を変えても、中止すれば元に戻りこれらの継続は極めて困難と言える。

日本の特定保健用食品制度は、この非薬物療法の領域を、日常食する「食品」として摂取することによって、生活習慣病の一次予防に役立たせるための、世界に先駆けたすぐれた制度である。すなわち、生活の質（QOL）を損なわず日常の生活で高血圧の予防を行い、将来発症する可能性の高い高血圧を遅延させる、あるいは防止することができれば、QOLを向上させ、高騰する医療費などの低減につながり、国勢に大きく寄与するものである。

「血圧が高めの方に適した食品」として厚生大臣の許可を受けた「杜仲葉配糖体－杜仲120」を含む特定保健用食品は、多くの人々が生活習慣病の一次予防をおこなう上で有効であり、いにしえからいわれている“医食同源”そのものといえよう。生理活性を有する機能性食品の更なる創造と開発は、21世紀の重要かつ大きな課題である。

文　献

1）魏，呉 普述：神農本草経，商務印書館，1955，p.43.

2）Hata, Y., Yamamoto, M., Ohni, M., Nakajima, K. and Nakamura, Y.: A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. Am. J. Clin. Nutr.,64:767-771,1996.

3）Kawasaki, T., Seki E., Yoshida, M., Asada, K., Osajima, K., Matsui, T. and Osajima, Y.: Antihypertensive effect of Valyl-Tyrosine, a short chain peptide derived from sardine muscle hydrolyzate, on mild hypertensive subjects. (Submitted to J. Hum. Hypertens.)

4）川﨑晃一，関英治，筬島克裕，吉田真弓，浅田耕造，松井利郎，筬島　豊：イワシ蛋白質由来ペプチドの軽症高血圧者に対する降圧効果．健康・栄養食品研究，1 (2):1-10, 1998.

5）貴州省薬品検査所，貴州省中医研究所：杜仲叶代杜仲皮的研究 中草薬研究. 1978, p.59.

6）貴州省降圧剤臨床協作組（省薬品検査所，省中医研究所）:杜仲叶代杜仲皮的臨床研究 新医薬雑誌. 30,1978.

7）江蘇新医学院編 中薬大辞典：杜仲．小学館．1985, pp.1964-1967.

8）中田千登世，中沢慶久，鬼塚重則，菅谷美智子，田頭栄治郎：杜仲葉エキスの長期間投与毒性試験による安全性評価．日本生薬学会第42回年会講演要旨集. 1995, p.77.

9）Nakamura, T., Nakazawa, Y., Onizuka, S., Tanaka, C., Yahara, S. and Nohara, T.: Studies on the constituents of Eucommia ulmoides Iridoids from the Leaves. Natural Medicines, 51(3): 275-277,1997.

10）難波恒雄，服部征雄，葉加南，馬永華，野村靖幸，金子周司，北村佳久，小泉保，片山和憲，盧偉：杜仲葉の研究 (1) 水分画物の一般薬理作用．和漢医薬学会誌, 3(2):89-97,1986.

11）Tanaka, C., Nakamura, T., Nakazawa, Y. and Nohara, T.: A new Triteroenoden from the leaves of Eucommia ulmoides Oliv., Chemical and Pharmacutical Bulletin, 45(8): 1379-1380,1997.

12）Nakamura, T., Nakazawa, Y., Onizuka, S., Tanaka, C., Yahara, S. and Nohara, T.: Aromatic Compounds from the Leaves of Eucommia ulmoides. Natural Medicines, 52(5): 160,1998.

13）中沢慶久，下山明美，鬼塚重則，太田三千雄，矢原正治，野原稔弘，田頭栄治郎，小田切則夫：杜仲葉水抽出物のSHRに対する降圧作用．日本生薬学会第40回年会講演要旨集, 1993, p.146.

14）中沢慶久，下山明美，鬼塚重則，矢原正治，野原稔弘，田頭栄治郎，東川國男，西山明子，谷嶋典子：杜仲葉水抽出物の安全性評価．日本生薬学会第40回年会講演要旨集. 1993, p.147.

15）中沢慶久：杜仲茶の機能研究の現状と展望．月刊フードケミカル, 9:72-78,1995.

16）中沢慶久，中田千登世，鬼塚重則，外村和也，丸橋

弘幸，小田切則夫，田頭栄治郎：杜仲葉エキスの前臨床における降圧作用メカニズム．日本生薬学会第42回年会講演要旨集，1995，p.78．

17) 中沢慶久，中村隆典，鬼塚重則，小田切則夫，田頭栄治郎：杜仲葉エキスの降圧作用に関する研究 主成分ゲニポシド酸の選択的降圧作用．日本生薬学会第43回年会講演要旨集 1996，p.224．

18) 中沢慶久，小田切則夫，今井玲子，吉井利朗，田頭栄治郎，中田千登世，中村隆典，浅海正吉，鬼塚重則，矢原正治，野原稔弘：杜仲葉エキスの血圧降下に関する研究（第1報）．Natural Medicines，51(5)：392–398，1997．

19) 中沢慶久，中村隆典，祖田真理子，鬼塚重則，茶木享二，田頭栄治郎：杜仲葉エキスの降圧作用に関する研究（2）．日本生薬学会第45回年会講演集，1998，p.176．

20) 中沢慶久：杜仲葉の機能性と保健への用途に関する研究．九州大学学位論文，1998，pp.11–26．

21) 野村靖幸，金子周司，北村佳久，東田道久，難波恒雄，服部征雄，葉加南：杜仲葉水抽出画分のラット脳および心臓レセプター・アデニル酸シクラーゼ系への作用．和漢医薬学会誌，3(3)：328–329，1986．

22) 秦振棟，呉養曽，干子清：杜仲皮与杜仲叶的比較研究 西北大学学報，自然科学版，1977，p.64．

23) 陝西省杜仲臨床視察協作組：杜仲叶代杜仲皮治療高血圧病621例臨床視察，陝西杜仲開発有限公司，1995，pp.19–54．

24) 下山明美，山抱基純，中沢慶久，矢原正治，野原稔弘：杜仲葉成分の研究．生薬学雑誌，47(1)：56–59，1993．

25) Swinbanks, D. and O'Brien, J.：Japan explores the boundary between food and medicine. Nature, 364:180,1993.

26) 劉 釣，李成網（鳳翔県医院）：杜仲叶，皮片治療高血圧病療比較．陝西中医，1980，p.27．

27) 上園慶子，川﨑晃一，阿部功，鍵山俊太郎，天本敏昭，中沢慶久，中田千登世，鬼塚重則：杜仲葉エキスの血圧に対する効果．Ther. Res.，18(2)：94–97，1997．

28) Uezono, K., Kawasaki, T., Amamoto, T., Abe, I., Nakazawa, Y. and Onizuka S.：Leaf extract of Eucommia ulmoides lowered blood pressure for 24 hours in borderline hypertensives. J. Hypertens., 16:252,1998.

29) 山抱基純，中沢慶久，下山明美，志摩宣行，松田光代，紙野康美：杜仲葉の成分分析．日立造船技報，51(1)：34–38，1990．