

イワシタンパク質由来ペプチドを配合した野菜果実飲料の軽症高血圧者，正常高値血圧者および正常血圧者に対する降圧効果と安全性の評価

川崎，晃一
九州産業大学健康・スポーツ科学センター

陳，建君
ネスレ日本株式会社ニュートリション事業部

福島，洋一
ネスレ日本株式会社ニュートリション事業部

毛涯，歌織
ネスレ日本株式会社ニュートリション事業部

他

<https://doi.org/10.15017/7218243>

出版情報：福岡醫學雑誌. 93 (10), pp.208-218, 2002-10-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



原 著

イワシタンパク質由来ペプチドを配合した野菜果実飲料の 軽症高血圧者, 正常高値血圧者および正常血圧者に対する 降圧効果と安全性の評価

*九州産業大学 健康・スポーツ科学センター, **ネスレ日本株式会社ニュートリション事業部

仙味エキス株式会社研究開発部, *中村学園大学, *****九州大学大学院農学研究院

川崎 晃一*, 陳 建君**, 福島 洋一**, 毛涯 歌織**

関 英治***, 箴島 克裕***, 伊藤 和枝****, 松井 利郎*****, 松本 清*****

Antihypertensive Effect and Safety Evaluation of Vegetable Drink with Peptides Derived from Sardine Protein Hydrolysates on Mild Hypertensive, High-normal and Normal Blood Pressure Subjects

Terukazu KAWASAKI*, Chen JIAN JUN**, Yoichi FUKUSHIMA**, Kaori KEGAI**, Eiji SEKI***
Katsuhiro OSAJIMA***, Kazue ITOH****, Toshiro MATSUI*****, Kiyoshi MATSUMOTO*****

* Center for Health and Sports Science, Kyushu Sangyo University, 2-3-1
Matsuka-dai, Higashi-ku, Fukuoka 813-8503, Japan

** Nestlé Japan Ltd., 7-1-15 Goko-dori, Chuo-ku, Kobe 651-0087, Japan

*** Research Laboratories, Senmi Ekisu Co., Ltd., 779-2 Noda,
Hirano-cho, Ozu 795-0021, Japan

**** Nakamura Gakuen University, 5-7-1, Befu Jonan-ku, Fukuoka 814-0104, Japan

***** Bioscience and Biotechnology, Graduate
School of Agriculture, Kyushu University, 6-10-1
Hakozaki, Higashi-ku, Fukuoka 812-8581, Japan

Abstract A randomized double-blind placebo-controlled study was conducted on 63 subjects to determine the antihypertensive effect of a vegetable drink in which sardine protein hydrolysates containing a dipeptide, Valyl-Tyrosine (VY), were incorporated. The subjects, consisting of people with mild hypertension, high-normal blood pressure and normal blood pressure, were randomly divided into test (male/female=25/6, average age 50.1 ± 10.4 years old) and control groups (26/6, 49.0 ± 5.0). Each subject in the test group was given 195 g of the vegetable drink containing 0.5 g of sardine peptides (sardine protein hydrolysates) with 0.4 mg of VY (test drink) once a day for 13 weeks in a row, and subjects in the control group were given the same amount of the vegetable drink without sardine peptides (control drink) in the same manner. In the test group, 40 subjects with mild hypertension or high-normal blood pressure ($130 \text{ mmHg} \leq \text{systolic blood pressure (SBP)} < 160 \text{ mmHg}$ and/or $80 \text{ mmHg} \leq \text{diastolic blood pressure (DBP)} < 100 \text{ mmHg}$) showed a significant decrease in SBP, from $142.0 \pm 10.3 \text{ mmHg}$ at the start of the test to $134.4 \pm 11.1 \text{ mmHg}$ during the first week of the test period, after which similar values were seen throughout the test period (13 weeks). Compared to the control group, the difference in SBP from baseline was statistically significant in the test group throughout the intake period. DBP also decreased significantly from $88.0 \pm 7.9 \text{ mmHg}$ at baseline to $83.5 \pm 8.6 \text{ mmHg}$ after 13 weeks. In the control group, SBP and DBP were $140.8 \pm 8.4 \text{ mmHg}$ and $90.5 \pm 6.6 \text{ mmHg}$ respectively at the start of the test, and neither decreased during the test period. In subjects with normal blood pressure, neither those in the test group nor those in the control group showed a significant change in SBP and DBP during the test period.

An excessive ingestion test was performed on 25 subjects with hypertension, mild hypertension, high-normal blood pressure, and normal blood pressure by giving 585 g (3 times the recommended amount of intake) of the test drink for 14 days in a row. As a result, a significant decrease of blood pressure was observed in the hypertension, mild hypertension and high-normal blood pressure groups, but no excessive decline in blood pressure or any side-effects were associated with any subjects during the test period. In the groups with normal blood pressure, the excessive ingestion of the test drink did not affect blood pressure. In these two studies, physical check-ups and biochemical analyses of blood and urine were also conducted in all subjects, and no abnormalities were observed. These results suggest that the test drink containing sardine protein hydrolysates exhibited the antihypertensive effect in only the subjects with mild hypertension or high-normal blood pressure. No adverse effects were observed in either hypertensive or normotensive subjects.

Key words: randomized double-blind, placebo-controlled study, Valyl-Tyrosine, sardine peptides, blood pressure, antihypertensive effect, vegetable drink

はじめに

わが国には、WHOの血圧区分による高血圧者が少なくとも3000万人はいるといわれている。高血圧の90%以上を原因不明の本態性高血圧症が占め、加齢とともに発症率が増加していくこともよく知られている²²⁾。最近JNC-VI³⁰⁾やWHO/ISH³⁾あるいはわが国における高血圧治療ガイドライン²²⁾にも明示されている通り、正常高値血圧は、高血圧領域へ移行しやすいグループとして位置づけられ、軽症高血圧グループも高血圧の治療対象として、あるいは更なる重症化予防のターゲットとして注目されている。このグループを含めると、高血圧症予防・治療を喚起すべき人々は30歳以上の国民の半数近くを占める。

近年、生活習慣病の予防に食品由来の機能性成分を利用しようという試みが行われ^{18~10)}、アンジオテンシンI変換酵素(ACE)阻害活性を有する成分として、カゼイントリプシン分解物²⁹⁾、かつお節サーモライシン分解物²⁾、ラクトリペプチド⁴⁾、サードンペプチド²¹⁾²²⁾などが、また副交感神経系を刺激する作用を有する成分として杜仲葉エキス³¹⁾が単離され、すぐれた降圧効果を有する機能性食品として開発されてきた。これらを配合した食品のいくつかは、血圧が高めの方に適した特定保健用食品として厚生労働省より許可されている。しかし、消費者が毎日無理なく摂取できる食品はまだ数少ない。

サードンペプチドは、*Bacillus licheniformis* 由

来のアルカリプロテアーゼによるイワシの加水分解物により得られる、官能特性に優れた強力なACE阻害活性を有するペプチドであり¹⁸⁾²¹⁾²⁸⁾、Valyl-Tyrosine (VY)を活性指標成分とする²⁰⁾²⁶⁾。サードンペプチドを含有した清涼飲料を軽症高血圧者を含む健康な成人に与える4週間クロスオーバー摂取ヒト試験において、有意な血圧降下作用が認められている¹³⁾¹⁴⁾。

著者らは野菜ジュースをベースにサードンペプチドを配合し、飲みやすい飲料を新たに開発した。本飲料は、食品として数ヶ月以上の長期にわたって摂取されることが想定され、長期摂取による降圧効果の確認が必要と思われる。また、食品は薬品と異なり、医師の監督がない状況で摂取が行われる場合も起こるため、十分な安全性が確保される必要がある。そこで、本研究では、本飲料の長期摂取降圧効果と安全性を評価することを目的として、二重盲検法による13週間連続摂取対照比較試験と、摂取目安量の3倍量過剰摂取試験を、正常血圧者から中等症高血圧者までの成人を対象として実施した。

実験方法

1) 被験者

試験の主旨、方法等について十分な説明を行ったうえで、試験の被験者として参加することに文書により同意したボランティアの中で、収縮期血圧(SBP)160 mmHg以上180 mmHg未満、および/または拡張期血圧(DBP)100 mmHg以上110

mmHg 未満の中等症高血圧者, SBP 140 mmHg 以上 160 mmHg 未満, および/または DBP 90 mmHg 以上 100 mmHg 未満の軽症高血圧者, SBP 130 mmHg 以上 140 mmHg 未満, および/または DBP 80 mmHg 以上 90 mmHg 未満の正常高値血圧者, および SBP 130 mmHg 未満かつ DBP 80 mmHg 未満の健康な日常生活を営む正常血圧成人男性および閉経後の女性を対象に, 臨床試験を実施した。本試験は, ヘルシンキ宣言の精神に則り, 札幌協立病院にて同病院の治験審査委員会の承認のもとに実施された。

2) 試験食品

野菜果汁をベースに糖質, 酸味料および香料を加え, 一本 195 g 当たり, VY 0.4 mg を含むサードンペプチド 500 mg を配合したものを試験飲料とした。また, サードンペプチドを除いた同じ配合の飲料を対照飲料とした。両飲料のラベルは同じものを用い識別不能にした。試験飲料の栄養成分値は 1 本当たり, 水分 181.8 g, タンパク質 1.0 g, 脂質 0.0 g, 灰分 0.6 g, 炭水化物 15.9 g, 熱量 71 kcal, 食物繊維は検出せず(検出限界 0.1 g/100 g), カリウム 215 mg, ナトリウム 24 mg, カルシウム 9.8 mg, マグネシウム 8.0 mg, マンガン 88 μ g, 亜鉛 62 μ g, 銅 41 μ g であった。

3) 試験プロトコール

(1) 二重盲検法による 13 週間連続摂取試験(試験 1)

軽症高血圧者, 正常高値血圧者, および正常血圧者の計 63 名(男性 49 名, 女性 14 名)を対象に二重盲検法による対照比較試験を実施した。対象を無作為に 2 群にわけ, 試験飲料摂取群 31 名には試験飲料を, また, 対照飲料摂取群 32 名には対照飲料を 13 週間毎日朝食前に摂取させた。観察期を含む全期間中, 自覚症状を調査し, 摂取前, 摂取 1, 2, 4, 6, 8, 10 および 13 週後の朝, 試験食品を摂取する前に, 採尿を行い, 体重・血圧・脈拍測定および医師による問診を行なった。血圧・脈拍は熟練した医師または看護師が自動血圧計(BP-203RV II, 日本コーリン社製)を用いて, 最低 5 分間の安静後, 左上腕にて座位で 3 回ずつ測定した。個々の血圧・脈拍値は 3 回の平均値を採用した。また採血は血圧測定後に行った。試験期間中は, 試験飲料または対照飲料の摂取以外の食生活は, それまでとできる限り変えないよ

うに指導し, 試験開始前と 6 週目および 13 週目にそれぞれ 3 日間の食事内容について, 24 時間思い出し法による食事調査を実施した。

(2) 2 週間過剰摂取試験(試験 2)

中等症高血圧者 5 名, 軽症高血圧者 6 名, 正常高値血圧者 6 名, 正常血圧者 8 名の計 25 名の成人男女(男性 23 名, 女性 2 名)を対象とし, 1 人あたり試験飲料毎日 3 本(585 g)を朝食前に 2 週間連続摂取させた。摂取開始前および終了時に, 採血, 採尿, 体重, 血圧, 脈拍の測定および医師による問診を試験 1 と同様の方法にて行った。

4) 統計解析

初期値との比較検討で, 正規性が認められるデータについては, 対応のある t-検定を, 正規性が認められないデータについては Wilcoxon 符号付き順位検定を用いて, 統計学的に解析した。測定ポイントおよび期間を通じての群間比較検討にはそれぞれノンパラメトリック Mann-Whitney 検定および二元配置分散分析検定(ANOVA)を用いた。全ての値は平均値±標準偏差で表記した。有意水準は両側検定で危険率 5 %未満とした。

実 験 結 果

1) 二重盲検法による 13 週間連続摂取試験(試験 1)

軽症高血圧者(n=28), 正常高値血圧者(n=12), および正常血圧者(n=23)の計 63 名被験者群において, 1 人当たり試験飲料または対照飲料を毎日 1 本(195 g)ずつ, 13 週間にわたる摂取試験を実施した。試験途中において脱落者はなかった。Table 1 に示すように, 軽症高血圧者 14 名, 正常高値血圧者 6 名および正常血圧者 11 名から構成される試験飲料摂取群(n=31)と, 軽症高血圧者 14 名, 正常高値血圧者 6 名および正常血圧者 12 名からなる対照飲料摂取群(n=32)においては, 平均年齢・体格・血圧・脈拍値, 家族歴, 生活習慣などに有意な群間の差は認められなかった。

摂取期間における各群の血圧推移の測定結果を Fig. 1 に示した。軽症高血圧者および正常高値血圧者($130 \text{ mmHg} \leq \text{SBP} < 160 \text{ mmHg}$ および/または $80 \text{ mmHg} \leq \text{DBP} < 100 \text{ mmHg}$)においては, 試験群の SBP の平均値が, 摂取直前(0 週)の $142.0 \pm 10.3 \text{ mmHg}$ から, 摂取後すべての時点で有意に低下し, 1, 2, 4, 6, 8, 10 および 13

Table 1 Subject profile

	13-week double blind placebo-controlled study Daily intake: 1 pack (195g)				2-week excessive ingestion study Daily intake: 3 packs (585g)
	Mild hypertensive and high-normal blood pressure group		Normotensive group		Excessive ingestion group ^{c)}
	Test drink ^{a)}	Control drink ^{b)}	Test drink ^{a)}	Control drink ^{b)}	
No. of subjects (Male/Female)	20 (16/4)	20 (17/3)	11 (9/2)	12 (9/3)	25 (23/2)
Age (years)	51.8±9.4	52.0±9.9	47.1±11.9	43.8±11.2	44.9±13.9
Height (cm)	165.1±8.0	169.3±9.0	167.6±9.5	165.3±7.5	169.5±5.7
Weight (kg)	63.7±9.6	65.0±12.4	65.7±14.7	58.1±8.0	64.9±9.0
Body mass index (kg/m ²)	23.6±2.8	23.1±3.2	24.1±4.1	21.4±2.5	21.4±4.4
Alcohol consumption (%)	17/20 (85)	14/20 (70)	10/11 (91)	8/12 (67)	23/25 (92)
Smoking habit (%)	9/20 (45)	8/20 (40)	6/11 (55)	7/12 (58)	13/25 (52)
Hypertension family history [+] (%)	8/20 (40)	7/20 (35)	3/11 (27)	3/12 (25)	6/25 (24)
Systolic blood pressure (mmHg)	142.0±10.3	140.8±8.4	111.4±7.8	113.4±11.2	140.3±5.6
Diastolic blood pressure (mmHg)	88.0±7.9	88.4±6.6	70.6±5.3	71.7±5.6	85.2±6.2
Pulse rate (beats/min)	72.1±16.2	72.7±11.6	68.0±10.9	69.8±11.3	68.7±7.2

Mean ± SD

- a) Test drink group n=31: Normotensive group (n=11): SBP<130 mmHg and DBP<80 mmHg
High-normal blood pressure group (n=6): 130 mmHg≤SBP<140 mmHg and/or 80 mmHg≤DBP<90 mmHg
Mild hypertensive group (n=14): 140 mmHg≤SBP<160 mmHg and/or 90 mmHg≤DBP<100mmHg
- b) Control drink group n=32: Normotensive group (n=12): SBP<130 mmHg and DBP<80 mmHg
High-normal blood pressure group (n=6): 130 mmHg≤SBP<140 mmHg and/or 80 mmHg≤DBP<90 mmHg
Mild hypertensive group (n=14): 140 mmHg≤SBP<160 mmHg and/or 90 mmHg≤DBP<100mmHg
- c) Excessive ingestion group n=25: Normotensive group (n=8): SBP<130 mmHg and DBP<80 mmHg
High-normal blood pressure group (n=6): 130 mmHg≤SBP<140 mmHg and/or 80 mmHg≤DBP<90 mmHg
Mild hypertensive group (n=6): 140 mmHg≤SBP<160 mmHg and/or 90 mmHg≤DBP<100mmHg
Hypertensive group (n=5): 160 mmHg≤SBP<180 mmHg and/or 100 mmHg≤DBP<110mmHg

週の順にそれぞれ 134.4±11.1 mmHg, 134.5±10.3 mmHg, 134.1±11.9 mmHg, 133.8±10.9 mmHg, 132.8±9.5 mmHg, 134.0±10.6 mmHg, 132.7±12.0 mmHg となった。0 週に対する SBP の変動値は 2, 8, 10 および 13 週において、それぞれ -7.5±9.1 mmHg, -9.4±6.0 mmHg, -8.3±6.5 mmHg ならびに -9.8±10.9 mmHg と低下し、対照群の -0.4±9.3 mmHg, -3.8±9.4 mmHg, -3.2±9.5 mmHg ならびに -3.2±9.2 mmHg に比べ、有意に低下した。全試験期間を通じて、対照群との群間比較においても SBP の有意な低下が認められた (ANOVA $p=0.017$)。一方、対照群においては、摂取 0 週の SBP 平均値は 140.8±8.4 mmHg であり、13 週まで有意な血圧の変動は認められなかった。DBP について、試験群では 0 週の 88.0±7.9 mmHg から、摂取後 1, 8, 10, 13 週の順に 84.8±8.2 mmHg ($p<0.01$), 84.2±8.0 mmHg ($p<0.05$), 84.7±7.2 mmHg ($p<0.05$), 83.5±8.6 mmHg ($p<0.05$) に有意に低下した。これに対して、対照群においては、0 週の 90.5±6.6 mmHg から、13 週

まで有意な低下は認められなかった。正常血圧群 (SBP<130 mmHg かつ DBP<80 mmHg) においては、試験群、対照群の順に摂取直前の SBP/DBP が 111.4±7.8/70.6±5.3 mmHg, 113.9±11.8/71.8±5.7 mmHg であったが、両群とも摂取後 1 週以降、13 週まで有意な低下は認められなかった。

試験群の中の軽症高血圧群および正常高値血圧群のそれぞれの血圧推移を Fig. 2 に示した。本試験飲料の長期摂取により、両群とも平行した血圧推移が見られた。すなわち、軽症高血圧群では、試験飲料摂取後、SBP と DBP のいずれも 1 週目から有意に低下しはじめ、13 週まで持続的かつ有意な血圧低下が認められた。血圧下げ幅は平均で SBP -10.8~-7.6 mmHg, DBP -5.6 mmHg~-3.8 mmHg であった。また、正常高値血圧群では、SBP の平均値は全期間を通じて、0 週より低値を示し、8 週、10 週、13 週で、0 週に対して有意に低下した。DBP は 0 週に対して、低下傾向を示した。血圧下げ幅は平均で SBP -7.4~-1.8 mmHg, DBP -3.1~0 mmHg であった。血圧の

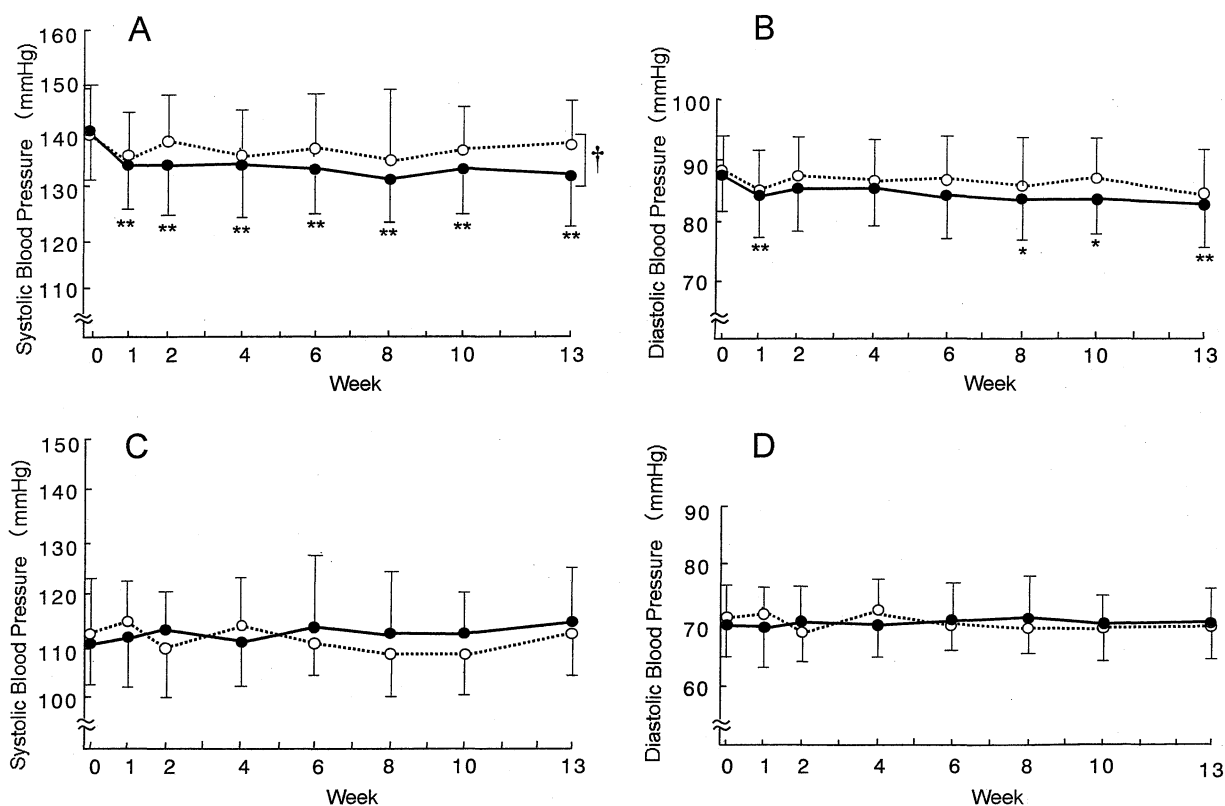


Fig. 1 Effect on blood pressure of vegetable drink containing sardine peptides
The upper graphs, A and B, depict mild hypertensive and high-normal blood pressure subjects with $130 \text{ mmHg} \leq \text{SBP} < 160 \text{ mmHg}$ and/or $80 \text{ mmHg} \leq \text{DBP} < 100 \text{ mmHg}$. Test drink group (—●—, $n=20$); Placebo drink group (···○···, $n=20$). The lower graphs, C and D, depict normotensive subjects with $\text{SBP} < 130 \text{ mmHg}$ and $\text{DBP} < 80 \text{ mmHg}$. Test drink group (—●—, $n=11$); Placebo drink group (···○···, $n=12$). Data represent the mean $\pm$ SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: vs. week 0 (paired t-test); † $p < 0.05$: vs. placebo (unpaired t-test)

降下度は血圧が高い者ほどより大きい傾向が認められた。

試験飲料の13週連続摂取前後の血液分析の結果をTable 2に示す。軽症高血圧群および正常高値血圧群または正常血圧群のいずれにおいても、分析項目の中で摂取前後に有意な変化を認めたが、すべて基準値範囲内での変動であり、臨床問題となる変化ではなかった。期間中、心身の異常と思われる所見は全く認められず、空咳の発生もなかった。この結果から本試験飲料の長期連続摂取は安全であることが確認された。

食事調査から、期間中の食塩ならびに栄養成分の摂取量に有意な変動は認められなかった。

2) 2週間過剰摂取試験 (試験2)

本試験飲料の安全性について調べるために、医薬品などの降圧剤を服用していない中等症高血圧

患者5名、軽症高血圧者6名、正常高値血圧者6名、正常血圧者8名、計25名の被験者に対して、試験飲料を毎日3本(585g)、2週間連続摂取させた。その結果、Table 3に示すように、摂取直前のSBP/DBPは中等症高血圧者、軽症高血圧者、正常高値血圧者の順に $169.2 \pm 3.8/104.3 \pm 5.4 \text{ mmHg}$, $153.9 \pm 3.8/93.0 \pm 8.0 \text{ mmHg}$, $132.5 \pm 2.4/78.9 \pm 6.4 \text{ mmHg}$ から、それぞれ2週後の $150.9 \pm 8.7/96.3 \pm 4.4 \text{ mmHg}$, $139.2 \pm 6.3/85.4 \pm 8.0 \text{ mmHg}$, $126.2 \pm 5.8/76.0 \pm 3.5 \text{ mmHg}$ に有意に低下した。期間中、もっとも低い血圧を示した被験者(正常高値血圧者)のSBPは117 mmHgであり、試験飲料の3倍量過剰摂取による過度な血圧の低下はなかった。一方、正常血圧者に対しては、3倍量の摂取によっても有意な血圧の変動は認められなかった。また、体重、血液生化学検

Table 2 Blood analysis of the subjects who ingested the test drink

	Reference values	Mild hypertensive and high-normal blood pressure group (n=20)		Normotensive group (n=11)	
		0-week	13-week	0-week	13-week
Hematological findings					
White blood cell (/μl)	3900~9800	6173±1871	5518±1520	6635±1394	6705±1017
Red blood cell (×10 ⁴ /μl)	427~570	471±41	457±45**	470±40	444±40**
Hemoglobin (g/dl)	13.6~17.6	14.9±1.5	14.3±1.39	14.8±1.5	14.8±1.24
Hematocrit (%)	39.8~51.8	44.7±4.0	43.0±4.07**	42.7±4.3	41.3±3.6**
MCV (fl)	82.7~102	94.9±4.8	94.4±4.6	94.1±3.5	92.9±2.6
MCH (pg)	28~34.6	31.6±2.1	31.3±1.8	31.4±1.0	31.1±0.98
MCHC (%)	31.6~36.6	33.3±1.0	33.4±0.9	33.4±0.9	33.2±0.7
Platelet (×10 ⁴ /μl)	13.1~36.2	21.4±3.1	21.2±3.5	22.5±6.4	22.0±6.9
Baso (%)	0~3	0.6±0.4	0.7±0.4	0.6±0.3	0.6±0.3
Eosino (%)	0~10	2.5±1.9	2.6±1.3	2.2±1.9	3.0±2.2
Neutro (%)	44~72	57.8±9.2	57.3±8.2	59.7±10.4	60.3±9.0
Lympho (%)	18~59	33.1±8.1	32.9±8.0	31.7±10.3	30.4±7.1
Mono (%)	0~12	6.1±1.3	6.5±1.7	5.9±1.8	5.8±1.7
Biochemical findings					
Total protein (g/dl)	6.5~8.3	6.77±0.31	6.68±0.39	6.81±0.23	6.74±0.36
Albumin (g/dl)	3.8~5.3	4.19±0.27	4.08±0.31*	4.10±0.16	4.02±0.19
Total-bilirubin (mg/dl)	0.2~1.0	0.76±0.26	0.68±0.24	0.58±0.15	0.64±0.16
AST (IU/l)	8~38	21.3±5.4	23.4±5.0*	19.2±4.0	24.1±7.8*
ALT (IU/l)	4~43	23.9±15.5	26.4±16.5	22.1±10.1	31.3±23.0
ALP (IU/l)	110~354	215±41.7	213±45.5	242±49.3	256±96.2
LDH (IU/l)	180~450	309±41.3	306±40.0	282±28.8	293±27.5
γ-GTP (IU/l)	16~84	45.1±44.8	55.7±45.9**	38.1±33.5	48.5±45.9
LAP (IU/l)	30~70	51.7±10.4	51.4±11.1	46.0±9.5	50.4±17.9
CPK (IU/l)	38~196	161±117	114±63*	110±52	100±48
Total-cholesterol (mg/dl)	130~219	198±23	198±30	187±34	192±42
LDL-cholesterol (mg/dl)	70~139	124.9±26.9	117.5±26.1	116.8±29.3	109.7±29.1
HDL-cholesterol (mg/dl)	40~77	50.9±12.0	50.2±12.2	52.6±10.9	48.5±14.3
Triglyceride (mg/dl)	30~149	120.4±98.0	144.9±142.0	100.5±73.0	143.8±107.3
Uric acid (mg/dl)	3.5~7.7	5.45±1.35	6.03±1.58*	4.94±1.26	5.08±1.05
Blood urea nitrogen (mg/dl)	8~22	13.6±2.6	15.6±2.7*	15.1±4.3	15.4±1.4
Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.00±0.18	0.96±0.19*	0.95±0.19	0.95±0.22
Na (mEq/l)	135~150	143.3±1.5	143.4±1.7	142.3±1.8	142.4±1.5
K (mEq/l)	3.5~5.3	3.92±0.37	3.80±0.28	3.88±0.21	3.75±0.20
Cl (mEq/l)	98~110	104.2±2.0	103.4±2.3	103.7±1.7	103.3±1.7
Ca (mEq/l)	4.2~5.7	4.51±0.18	4.48±0.16	4.46±0.14	4.40±0.16
Mg (mg/dl)	1.4~2.6	2.20±0.15	2.17±0.14	2.20±0.13	2.22±0.13
Fe (μg/dl)	58~188	100.7±26.6	100.9±32.7	89.4±25.1	97.4±22.1
Blood glucose (mg/dl)	60~110	91.0±9.7	95.0±18.0	88.2±6.2	89.9±15.3
Hemoglobin A1c (%)	4.3~5.8	5.03±0.47	5.06±0.42	4.96±0.29	4.79±0.18
1,5-AG (μg/ml)	15~45	23.1±6.7	22.4±6.2	27.8±7.7	27.5±6.8
Insulin (μU/ml)	3~15	5.5±3.5	12.7±16.9	9.6±11.9	15.9±3.6

Mean $\pm$ SD

*p<0.05, **p<0.01: vs. 0-Week (paired t-test)

Table 3 Blood pressure of the subjects who did “excessive ingestion testing”

Subjects (n=25)	Blood pressure (BP: mmHg)	0-week	1-week	2-week
Normotensive group (n=8)	Systolic BP	115.3±6.8	113.2±6.4	112.2±6.6
	Diastolic BP	71.4±4.1	70.1±5.7	69.1±6.8
High-normal BP group (n=6)	Systolic BP	132.5±2.4	127.5±7.3	126.2±5.8*
	Diastolic BP	78.9±6.4	77.6±4.7	76.0±3.5
Mild hypertensive group (n=6)	Systolic BP	153.9±3.8	134.6±7.6*	139.2±6.3*
	Diastolic BP	93.0±8.0	84.1±8.1*	85.4±8.0*
Hypertensive group (n=5)	Systolic BP	169.2±3.8	161.5±9.2	150.9±8.7*
	Diastolic BP	104.3±5.4	101.5±6.3	96.3±4.4

Mean±SD, *p<0.05: vs. 0-week (Wilcoxon signed-ranks test)

査からも試験飲料摂取による異常は全例で認められなかった (Table 4)。血液生化学検査において、いくつかの項目について摂取前後有意な変動がみられたが、すべて基準値範囲内での変動であり、臨床上問題となる変化ではなかった。医師による問診の結果、自他覚症状のいずれにも異常は認められなかった。以上の結果より、本試験飲料は、正常高値血圧者および高血圧者の血圧を降下させるのに有効であると共に、過度な血圧低下や副作用もなく、一時的に過剰摂取を行っても安全性に特に問題がないことが確認された。

考 察

高血圧症は血圧が高く維持された結果、脳卒中や心不全あるいは腎臓病などの合併症を引き起こす原因となる。高血圧を予防し血圧を管理することが今後ますます重要となる。薬物療法に関しては、近年、ACE 阻害薬²³⁾などの降圧薬が開発され、現在広く用いられているが、これらの降圧薬は高血圧患者の血圧コントロールや症状改善に優れた効果⁷⁾¹⁶⁾を示す一方、空咳²⁵⁾やまれに腎機能障害などの副作用が認められている。一般的に降圧薬療法は副作用やコンプライアンスなど Quality of Life の面で問題があるのも事実である。著者らは、漁獲量も豊富で古くから食されているイワシタンパク質のアルカリプロテアーゼ分解物より見出した ACE 阻害活性の高いペプチド⁵⁾¹⁸⁾²¹⁾²⁸⁾をカラム処理により苦味を取り除き¹⁷⁾、長期間毎日無理なく摂取できる、有効かつ副作用が認められない機能性食品素材サーデンペプチドを開発した。本試験飲料は、野菜果汁の混合汁をベースとした摂取許容性の高い野菜果実飲料であり、1本 195 g 当たりサーデンペプチド 0.5 g (有効成分

VY として 0.4 mg) が配合されており、1日1本の飲用で明らかな降圧効果が証明された。

サーデンペプチドによる血圧低下作用については既に多くの試験報告^{8~10)13~15)18~21)24~28)}があるが、二重盲検法による長期摂取試験が報告されていないことから、本試験飲料の有効性評価には、正常高値血圧者を含む軽症高血圧者を対象として、二重盲検法による13週間連続摂取試験を実施し

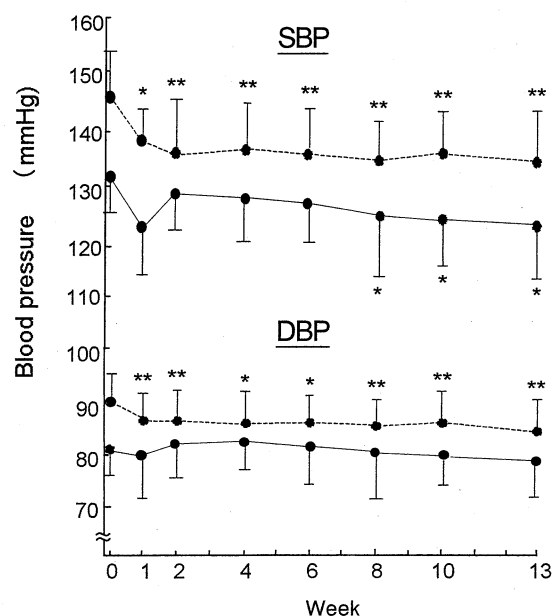


Fig. 2 Blood pressure of the mild hypertensive subjects and the high-normal blood pressure subjects in the test drink group
Mild hypertensive subjects (---●---, n=14); High-normal blood pressure subjects (—●—, n=6). Data represent the mean±SD, *p<0.05, **p<0.01: vs. week 0 (paired-test)

Table 4 Blood analysis of the subjects who did “excessive ingestion testing”

	Reference values	Normotensive group (n=8)		High-normal blood pressure group (n=6)		Mild hypertensive group (n=6)		Hypertensive group (n=5)	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Hematological findings									
White blood cell (/μl)	3900~9800	6602±1432	6131±1277	5482±1319	4820±827	6175±2486	6298±2459	5950±1418	5544±1526
Red blood cell (×10 ⁴ /μl)	427~570	511±18	498±24*	489±41	467±34*	483±46	479±52	478±37	486±35
Hemoglobin (g/dl)	13.6~17.6	15.7±0.5	15.2±0.6*	15.4±1.2	14.7±0.9	14.5±1.3	14.3±1.26	14.9±1.1	15.0±0.83
Hematocrit (%)	39.8~51.8	46.4±1.2	45.0±1.48**	46.0±3.6	44.7±2.58	44.5±2.8	43.9±2.93	44.6±3.1	45.1±2.75
MCV (fl)	82.7~101.6	90.8±3.0	90.5±3.6	94.3±3.3	95.8±4.4	92.8±9.6	92.3±9.3	93.4±2.3	92.8±1.9
MCH (pg)	28~34.6	30.6±0.9	30.5±1.0	31.5±0.9	31.6±1.36	30.3±3.9	30.2±3.9	31.1±1.1	31.0±1.24
MCHC (%)	31.6~36.6	33.8±0.6	33.8±0.3	33.5±0.7	33.0±0.5**	32.5±1.1	32.7±1.1	33.3±0.5	33.3±1.0
Platelet (×10 ⁴ /μl)	13.1~36.2	21.6±3.0	22.5±4.3	22.6±5.1	23.1±5.0	24.4±7.1	24.0±6.6	24.1±4.9	23.8±4.9
Baso (%)	0~3	0.1±0.3	0.7±0.3	0.6±0.4	0.6±0.5	0.9±0.4	0.9±0.5	0.7±0.2	0.8±0.2
Eosino (%)	0~10	2.6±1.2	3.3±1.4*	2.5±1.9	2.5±1.4	3.7±1.4	3.4±1.4	2.5±1.3	2.6±1.4
Neutro (%)	44~72	60.8±7.5	61.0±4.9	56.6±9.2	60.5±4.7	50.8±8.5	55.1±7.2	53.3±9.0	55.1±11.6
Lympho (%)	18~59	29.2±8.6	29.0±5.9	34.3±5.9	30.3±4.7	37.9±6.2	34.3±6.3	37.0±10.6	33.7±13.6
Mono (%)	0~12	6.6±1.0	6.1±1.1	6.0±2.2	6.1±0.4	6.8±2.1	6.3±1.6	6.6±1.9	7.8±2.8
Biochemical findings									
Total protein (g/dl)	6.5~8.3	7.13±0.32	6.85±0.33**	7.28±0.44	6.75±0.44**	7.13±0.34	7.03±0.29	7.30±0.23	7.24±0.38
Albumin (g/dl)	3.8~5.3	4.43±0.19	4.18±0.24**	4.52±0.34	4.12±0.28**	4.37±0.19	4.28±0.15	4.54±0.15	4.46±0.15
Total-bilirubin (mg/dl)	0.2~1	0.75±0.42	0.71±0.25	0.87±0.21	0.65±0.16*	0.68±0.21	0.65±0.19	0.94±0.28	0.78±0.30
AST (IU/l)	8~38	17.4±3.3	22.1±8.6	19.8±7.1	18.3±4.6	22.5±4.2	22.3±5.2	24.8±5.7	26.4±6.5
ALT (IU/l)	4~43	17.5±6.8	23.1±16.3	20.8±20.5	27.2±23.5	21.5±8.9	21.5±8.7	25.4±9.0	29.6±12.1
ALP (IU/l)	110~354	214±26.9	213±34.1	199±59.9	194±52.8	207±46.2	204±46.5	244±77.6	249±85.0
LDH (IU/l)	180~450	288±29.4	281±27.9	284±48.3	291±69.7	328±68.4	322±53.3	335±46.1	343±49.8
γ-GTP (IU/l)	16~84	20.0±5.8	23.0±8.4	26.2±12.1	25.3±12.1	38.0±14.0	37.3±13.2	84.4±47.3	91.6±48.7
LAP (IU/l)	30~70	48.3±2.1	45.9±4.5	49.7±3.5	46.0±2.4*	49.7±4.9	49.0±4.3	67.0±23.0	66.0±22.0
CPK (IU/l)	38~196	99±23	131±55	111±10	151±122	152±118	158±141	185±151	179±158
Total-cholesterol (mg/dl)	130~219	155±37	156±31	179±30	172±36	217±33	213±27	224±45	222±39
LDL-cholesterol (mg/dl)	70~139	99.0±35.0	97.3±30.8	110.8±27.4	102.5±35.2	127.7±28.8	126.0±23.4	131.8±43.0	132.8±34.8
HDL-cholesterol (mg/dl)	40~77	50.4±7.9	47.6±6.4	57.7±15.4	56.0±12.5	65.7±16.2	59.5±11.4	75.8±14.9	68.4±14.0**
Triglyceride (mg/dl)	30~149	70.1±21.3	70.6±26.2	77.2±28.3	79.2±32.1	121.7±55.2	116.5±62.4	100.8±21.4	101.6±46.1
Uric acid (mg/dl)	3.5~7.7	5.68±1.06	5.80±1.30	6.37±1.35	6.15±1.48	5.53±1.03	5.73±1.26	5.92±1.70	6.98±2.11*
Blood urea nitrogen (mg/dl)	8~22	12.3±3.1	12.0±5.1	11.5±4.4	13.2±3.8	18.6±4.9	17.6±4.3	13.3±3.4	13.9±2.2
Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.01±0.20	1.00±0.22	0.98±0.15	1.07±0.15*	1.15±0.20	1.12±0.19	1.08±0.27	1.06±0.22
Na (mEq/l)	135~150	144.3±1.4	142.0±1.1**	142.0±1.3	142.2±1.8	141.8±1.5	142.8±2.0	142.2±1.5	142.2±0.4
K (mEq/l)	3.5~5.3	3.93±0.37	3.84±0.26	3.88±0.51	3.95±0.21	4.18±0.40	4.20±0.56	4.10±0.50	4.24±0.35
Cl (mEq/l)	98~110	104.1±1.5	104.1±1.6**	101.3±1.9	103.7±2.4**	102.0±2.4	103.2±3.1	102.0±1.9	102.2±1.9
Ca (mEq/l)	4.2~5.7	4.70±0.11	4.48±0.09	4.75±0.23	4.50±0.2*	4.43±0.19	4.53±0.25	4.60±0.07	4.64±0.18
Mg (mg/dl)	1.4~2.6	2.14±0.12	2.13±0.13	2.17±0.12	2.12±0.15	2.37±0.19	2.28±0.08	2.22±0.19	2.22±0.15
Fe (μg/dl)	58~188	104.4±58.9	103.6±30.9	128.2±25.5	95.5±34.6	89.8±49.4	82.0±40.1	135.2±20.9	128.6±47.6
Blood glucose (mg/dl)	60~110	84.1±6.6	85.0±6.8	93.3±15.8	90.8±10.7	94.8±14.9	95.2±16.6	94.0±18.2	96.6±22.9
Hemoglobin A1c (%)	4.3~5.8	4.54±0.32	4.48±0.35	5.03±0.55	4.95±0.51	5.07±0.38	5.08±0.32	5.04±0.80	5.12±0.78

Mean $\pm$ SD

*p<0.05, **p<0.01: vs. Before (Wilcoxon signed-ranks test)

た。その結果、本試験対象者の収縮期、拡張期血圧のいずれも摂取開始から終了までの全摂取期間で、初期値に比し有意に低下した。血圧下げ幅は摂取前に対し平均でSBP-7.5~-9.8 mmHg (-5.3%~-6.9%), DBP-2.2~-4.7 mmHg (-2.5%~-5.3%)であった。絶対値を用いた群間の比較においても、13週で有意な差が見られた。サーデンペプチドを含有した従来品の1日1回摂取における降圧効果は、軽症高血圧者に対して摂取4週後でSBP-9.3 mmHg, DBP-5.2 mmHgであり¹³⁾、本試験飲料は従来品と同様の降圧効果を有し、試験飲料に含まれる野菜果汁は

サーデンペプチドの効果を妨げないことが判明した。また、長期摂取により、持続的な血圧低下作用が示され、本試験飲料の長期摂取効果も確認された。「特定保健用食品」として許可されている他の食品の場合、軽症高血圧者に対してカゼイントリプシン分解物20 g/日を4週間連続摂取し、SBP-4.6 mmHg, DBP-6.6 mmHgの血圧降下が認められている²⁹⁾。カゼイン由来ラクトリペプチドの場合、トリペプチドを含む95 ml/日の酸乳を8週間連続摂取した場合でSBP-14.1 mmHg, DBP-6.9 mmHg⁴⁾、かつお節オリゴペプチドについては、3 g/日の摂取4週後におよそ

SBP-10 mmHg, DBP-5 mmHg の降圧効果がそれぞれ認められている²⁾これらの食品による血圧低下作用に関する検討では、対照飲料との群間の比較がなされていないか²⁾²⁹⁾もしくは低下傾向⁴⁾が認められているのみであった。本試験飲料においては、測定ポイントにおける血圧実測値、血圧変動値の群間比較と、全摂取期間を通じての血圧変動値の群間比較の何れでも有意差が確認されたことから、本試験飲料は上述のペプチド含有食品と比較して、少なくとも同等か、それ以上の降圧効果を有し、かつ長期摂取においても持続的な有効性が期待できると考える。

今回の試験では、本試験飲料摂取後、13 週間の長期摂取期間にわたり、SBP と DBP のいずれに関しても、軽症高血圧者と正常高値血圧者との両群において、ほぼ平行的な血圧推移パターンが観察された (Fig. 2)。このことから、本試験飲料の摂取は軽症高血圧者または正常高値血圧者に対して、対象者の血圧値が違っても降圧作用を示すことが示唆された。しかし、初期値よりの血圧降下度は正常高値血圧者に比べ、軽症高血圧者の方がより大きく、対象者の血圧が高いほど、本試験飲料による血圧低下度が高いことが窺われた。また、正常血圧者への影響は殆ど認められなかった。降圧薬治療では、過度の血圧低下が懸念されることがあるが、本飲料では過度の血圧低下が見られず、安全性の面で重要な意味を持つと思われる。本試験飲料の安全性について、正常血圧者を対象に、1 日 1 本の 13 週間長期摂取試験および 1 日 3 本の 2 週間過剰摂取試験をも実施した。その結果、いずれの試験においても、血圧の低下が認められなかった。また、本食品を摂取することが多いと予想される正常高値血圧者、軽症高血圧者および中等症高血圧者の一部を対象とした 3 倍量 2 週間の過剰摂取試験においても、試験飲料による過度の血圧低下や副作用がないことも示された。以上の結果は、本試験飲料が、正常高値血圧者および高血圧者にのみ降圧効果を発揮し、正常血圧者に対して安全であることを示唆している。

今回の全被験者において、自覚症状、他覚的所見の異常はなく、臨床検査の結果についてもすべて基準値範囲内の変動であった。さらに注目すべきことは、ACE 阻害作用を有する試験飲料を長期間摂取した際に、常に懸念されている空咳が全く

認められなかったことである。また高 K 血症、肝機能障害等も全くみられなかった。これらの結果は、これまで行われたサーデンペプチドを配合した飲料のヒト摂取試験結果^{8)13~15)24)25)}と一致しており、本試験飲料の安全性については問題ないと考える。サーデンペプチドに含まれる VY は、アンジオテンシンの代謝産物として血漿中に存在している¹³⁾¹⁷⁾。この内因性 VY は、レニン・アンジオテンシン系におけるフィードバックシステムとして血圧を調節している可能性を示唆している¹³⁾。本試験飲料の降圧作用のメカニズムについては、VY による降圧効果は外因性 VY による一過性の VY の増加に加え、代謝生成が増大した内因性 VY による ACE 阻害効果も推察されている¹⁹⁾²⁵⁾。空咳などの問題が生じなかった理由の一つとして、こうした機序が関与している可能性が考えられる。

本試験飲料は、素材となるサーデンペプチドの嗜好性の高さと少量での有効性という優れた特徴を生かし、若年層から高齢者を含めた幅広い層のあらゆる生活環境に対応できるように、従来品にない野菜ジュースをベースとし、飲みやすい飲料として開発を行った。本試験飲料 1 本分 (195 g) の中に、カリウム 215 mg, マグネシウム 8.0 mg, カルシウム 9.8 mg が含まれている。これらのミネラルのいずれも降圧効果を有することが既に報告されている⁶⁾¹¹⁾¹²⁾。さらに JNV-VI やガイドライン 2000 にもその補助的効果が明記されている²²⁾³⁰⁾。勿論、これらのミネラル群だけで血圧を低下させるとは考えられないが、本試験飲料に含まれているミネラルがサーデンペプチドによる降圧効果にプラスに作用する可能性は十分考えられる。

13 週間という長期の試験期間中に試験飲料の嗜好性に起因して不快を訴えるものはなく、試験を中止した被験者がまったくなかったことは、機能性食品としてその効果を発現するための摂取継続性さらには携帯利便性からも有益であると考ええる。その血圧下降度は市販の ACE 阻害剤にははるかに及ばないものの、血圧が高めの人々の日常摂取のための機能性食品として、血圧の正常化、維持に極めて有効であり、高血圧進展の予防に、引いては医療費削減にも一部貢献するものと考ええる。

結 語

イワシタンパク質由来ペプチド（サーデンペプチド）を含有する野菜果汁飲料（試験飲料）の血圧に対する効果およびその安全性を評価するために、軽症高血圧者、正常高値血圧者と正常血圧者（男女計 63 名）を対象とした二重盲検法による 13 週間摂取試験と、中等症高血圧者、軽症高血圧者、正常高値血圧者および正常血圧者（男女計 25 名）を対象とした過剰摂取試験を実施した。

軽症高血圧者および正常高値血圧者に 0.4 mgVY を含むサーデンペプチドを配合した試験飲料を 1 日 1 本（195 g）、13 週間連続摂取させたところ、摂取後 1 週目から有意な降圧効果が認められ、摂取終了の 13 週目まで持続した。これに対して、サーデンペプチドを含まない対照飲料の場合、血圧の変動に有意差は認められなかった。試験飲料の安全性について、毎日 3 本、2 週間連続摂取させる過剰摂取試験を行ったところ、中等症高血圧者、軽症高血圧者、正常高値血圧者のいずれにおいても、有意な血圧低下が確認されたが、3 倍量過剰摂取により、過度の血圧低下やその他の副作用はなかった。また、正常血圧者に対しては、有意な血圧の変動をもたらしなかった。

全対象者について、摂取前後に行った理学的検査、血液生化学検査の結果、幾つかの項目に変動が認められたがいずれも基準範囲内の変動であり、臨床上問題となるものではなかった。医師による問診、自覚症状に異常はなく、さらに全摂取期間を通じ、空咳などの問題がまったく起こらなかったことも含め、試験飲料による臨床上の安全性に問題がないことが確認された。

以上の結果より、サーデンペプチドを配合した本試験飲料は、軽症高血圧者および正常高値血圧者の血圧を降下させるのに有効であり、日常摂取する食品として安全性には問題がないことが示された。

文 献

- 1) Arai S: Studies on functional foods in Japan—State of the art. *Biosci. Biotech. Biochem.* 60: 9–15, 1996.
- 2) 藤田裕之, 安本良一, 長谷川昌康, 大嶋一徳: かっお節オリゴペプチドによるヒトボランティアに対する血圧降下作用 (II). *薬理と治療*. 25: 2161–2165, 1997.
- 3) Guidelines Subcommittee: Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. *Hypertens. Res.* 16: 149–161, 1993.
- 4) Hata Y and 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.
- 5) Israili ZH, Hall WD: Cough angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: A review of the literature and pathophysiology. *Ann. Intern. Med.* 117: 234–242, 1992.
- 6) Itoh K, Kawasaki T and Nakamura M: The effect of high oral magnesium supplementation on blood pressure, serum lipids and related variables in apparently healthy Japanese subjects. *Br.J.Nutr.* 78: 737–750, 1997.
- 7) 金子好宏, 山田和生, 池田正男, 尾前照雄, 武田忠直, 塩之入洋, 増山善明, 熊原雄一, 国府達郎, 荒川規矩男: 本態性高血圧症に対する CS-552 (Captopril) 単独投与時の臨床効果. *医学のあゆみ*. 122: 62–85, 1982.
- 8) 川崎晃一: 循環器疾患と代替医療—とくに高血圧症を中心に—. *医学のあゆみ*. 191: 1135–1140, 1999.
- 9) 川崎晃一: 高血圧の食事療法—機能性食品の降圧効果—. *医学のあゆみ*. 189: 675–679, 1999.
- 10) 川崎晃一: 食からの健康支援—高血圧の一次予防を考える—. *健康支援*. 1: 1–14, 2000.
- 11) Kawasaki T, Itoh K and Kawasaki M: Reduction in blood pressure with a sodium-reduced, potassium- and magnesium-enriched mineral salt in subjects with mild essential hypertension. *Hypertens. Res.* 21: 235–243, 1998.
- 12) 川崎晃一, 伊藤和枝, 上園慶子: K 或いは Ca 補給による降圧とその限界. *Ther. Res.* 10: 2599–2605, 1989.
- 13) Kawasaki T, Seki E, Osajima K, Yoshida M, Asada K, Matsui T and Osajima Y: Anti-hypertensive effect of Valyl-Tyrosine, a short chain peptide derived from sardine muscle hydrolyzate, on mild hypertensive subjects. *J. Human. Hypertens.* 14: 519–523, 2000.
- 14) 川崎晃一, 関英治, 箴島克裕, 吉田真弓, 浅田耕造, 松井利郎, 箴島, 豊: イワシタンパク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: 62–71, 1998.

- 15) 川崎晃一, 関英治, 箴島克裕, 吉田真弓, 浅田耕造, 松井利郎, 箴島豊: 軽症高血圧者, 正常高値血圧者ならびに正常高値血圧者に対するイワシタンパク質由来ペプチドの降圧効果—プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験—. 臨牀と研究. 77: 1800-1808, 2000.
- 16) Kostis JB: The effect of enalapril on mortal and morbid events in patients with hypertension and left ventricular dysfunction. Am. J. Hypertens. 8: 909-914, 1995.
- 17) 松井利郎, 川崎晃一: 食品タンパク質由来の機能性ペプチドによる血圧降下作用—イワシペプチド (Val-Tyr) による降圧食品の開発を中心として—. 日本栄養・食糧学会誌. 53: 77-85, 2000.
- 18) Matsui T, Matsufuji H, Seki E, Osajima K, Nakashima M and Osajima Y: Inhibition of angiotensin I-converting enzyme by *Bacillus licheniformis* alkaline protease hydrolyzates derived from sardine muscle. Biosci. Biotechnol. Biochem. 57: 922-925, 1993.
- 19) Matsui T, Tamaya K, Matsumoto K, Seki E, Osajima K and Kawasaki T: The bioavailability antihypertensive small peptide, Val-Tyr, in human. J. Hypertens. 18 (Supp 4): s87, 2000.
- 20) Matsufuji H, Matsui T, Oshige S, Kawasaki T, Osajima K and Osajima Y: Antihypertensive effect of angiotensin fragments in SHR. Biosci. Biotechnol. Biochem. 59: 1398-1401, 1995.
- 21) Matsufuji H, Matsui T, Seki E, Osajima K, Nakashima M and Osajima Y: Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide in an alkaline protease hydrolyzate derived from sardine muscle. Biosci. Biotechnol. Biochem. 58: 2244-2245, 1994.
- 22) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン 2000 年版. p. 14, 杏林舎, 東京, 2000.
- 23) Ondetti MA, Rubin B and Cushman DW: Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. Science. 196: 441-444, 1977.
- 24) 関英治, 浅田耕造, 箴島克裕, 松井利郎, 箴島豊, 川崎晃一: イワシタンパク質由来ペプチドの軽症高血圧者ならびに正常高値血圧者に対する降圧効果. 健康・栄養食品研究. 3: 73-85, 2000.
- 25) Seki E, Kawasaki T, Osajima K, Tamaya K and Matsui T: Antihypertensive effect of sardine peptide, Val-Tyr, in normotensive and hypertensive subjects. J. Hypertens. 18 (Supp 4): s90, 2000.
- 26) 関英治, 川崎晃一, 吉田真弓, 箴島克裕, 玉屋圭, 松井利郎, 箴島 豊: イワシタンパク質由来ペプチドならびに Valyl-Tyrosine の降圧作用—高血圧自然発症ラットに対する効果—. 日本栄養・食糧学会誌. 52: 271-277, 1999.
- 27) 関英治, 箴島克裕, 松藤寛, 松井利郎, 箴島豊: 降圧作用を有するイワシ由来短鎖ペプチドの消化管プロテアーゼ耐性. 日本食品科学工学会誌. 43: 920-925, 1996.
- 28) 関英治, 箴島克裕, 松藤寛, 松井利郎, 箴島豊: Val-Tyr は消化管プロテアーゼ耐性なイワシ由来の ACE 阻害ペプチドである. 日本農芸化学会誌. 69: 1013-1020, 1995.
- 29) 関屋宗一郎, 小林義雄, 喜多英一, 今村吉水, 戸山靖一: カゼインのトリプシン加水分解物の高血圧症に対する効果および副作用について. 日本栄養・食糧学会誌. 45: 513-517, 1992.
- 30) The Joint National Committee: The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VI). Arch. Intern. Med. 157: 2413-2446, 1997.
- 31) 上園慶子, 川崎晃一, 阿部功, 鍵山俊太郎, 天本敏昭, 中沢慶久, 中田千登勢, 鬼塚重則: 杜仲茶エキスの血圧に対する効果. Ther. Res. 18: 570-573, 1997.