

原著報文

イワシ由来ペプチド含有食品の正常高値血圧、 高血圧に対する効果

梶本 修身*、関 英治**、箴島 克裕**、松井 利郎***、
松本 清***、箴島 豊****、平田 洋*****、藪根 光晴*****、
川崎 晃一*****

未治療の正常高値血圧、軽症および中等症高血圧者に対するイワシ由来ペプチド (Valyl-Tyrosine) 含有食品の placebo 対照二重盲検摂取試験を実施した。検討対象は、イワシ由来ペプチド含有食品摂取群 (男/女=26/18、平均年齢 49 ± 11 歳、収縮期血圧/拡張期血圧= $148.3 \pm 11.1/92.1 \pm 13.8$ mmHg、以下、試験食群) 44 名および placebo 食品摂取群 (男/女=29/15、平均年齢 50 ± 10 歳、収縮期血圧/拡張期血圧= $147.6 \pm 10.4/92.1 \pm 11.9$ mmHg 以下、placebo 群) 44 名の計 88 名であった。試験食群には、Valyl-Tyrosine を $400 \mu\text{g}$ 含有する錠剤型食品 (1000 mg/day) を毎朝摂取させた。また、placebo 群には、ペプチドを含まない同型・同色の錠剤を同量摂取させた。その結果、摂取開始後より試験食群で収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP) とともに有意な血圧低下が認められた (SBP: 140.0 ± 10.4 mmHg (2 週間後)、 138.1 ± 12.2 mmHg (4 週間後)、 137.1 ± 9.8 mmHg (6 週間後)、 133.5 ± 9.1 mmHg (8 週間後)、 134.4 ± 10.8 mmHg (10 週間後)、 134.7 ± 11.4 mmHg (12 週間後)、DBP: 82.7 ± 9.6 mmHg (8 週間後)) (Dunnett's test, SBP: $p < 0.01$ (2 週間後)、 $p < 0.001$ (4 週間後 - 12 週間後)、DBP: $p < 0.05$)。一方、placebo 群では摂取開始後に収縮期血圧あるいは拡張期血圧において有意な変化はみられず、収縮期血圧においては両群の血圧変動パターンが有意に異なることが示された (ANOVA: $p < 0.01$)。さらに、摂取期間中、空咳や試験食に起因すると思われる有害事象は一切みられなかった。以上より、イワシ由来ペプチド含有食品が、未治療の正常高値血圧、軽症および中等症高血圧者の血圧コントロールに有効であることが示された。

キーワード：高血圧、イワシ由来ペプチド、Valyl-Tyrosine (VY)、血圧値

Hypotensive effects of food containing peptide derived from sardine muscle hydrolyzate, in subjects with high-normal, or hypertension

*大阪外国語大学保健管理センター

〒562-8558 大阪府箕面市粟生間谷東8-1-1大阪外国語大学保健管理センター助教授室

**仙味エキス株式会社 研究開発部 〒795-0021 愛媛県大洲市平野町野田779-2

***九州大学大学院農学研究院 〒812-8581 福岡県福岡市東区箱崎6-10-1

****九州女子大学 〒807-8586 福岡県北九州市八幡西区自由ヶ丘1-1

*****岡山大学医学部第3内科 〒700-0914 岡山県岡山市鹿田町2-5-1

*****総合医科学研究所

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2千里ライフサイエンスセンター17階

*****九州産業大学 健康・スポーツ科学センター 〒813-8503 福岡県福岡市東区松香台2-3-1

Osami Kajimoto*, Eiji Seki**, Katsuhiko Osajima**, Toshiro Matsui***,
Kiyoshi Matsumoto***, Yutaka Osajima****, Hiroshi Hirata*****,
Mitsuharu Yabune*****, and Terukazu Kawasaki*****

We investigated the effects of food containing the Valyl-Tyrosine, a short chain peptide derived from sardine muscle hydrolyzate, on systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP) in a placebo-controlled, double-blind clinical trial. The subjects enrolled were individuals with normal-high, mild or moderate hypertension who were not on medication and randomly divided into two test groups: the food containing peptide derived from sardine muscle hydrolyzate group and placebo group (peptide group; male/female=26/18, 49 ± 11 years of age, SBP/DBP=148.3 ± 11.1/92.1 ± 13.8 mmHg vs. placebo group; male/female=29/15, 50 ± 10 years of age, SBP/DBP=147.6 ± 10.4/92.1 ± 11.9 mmHg). The food (1000 mg/day) containing Val-Tyr (400 µg/1000 mg) or placebo was given for 12 weeks and physiological and biochemical data were obtained. The results revealed that both SBP and DBP were significantly lowered in peptide group after the initiation of administration (SBP: 140.0 ± 10.4 mmHg (2 W), 138.1 ± 12.2 mmHg (4 w), 137.1 ± 9.8 mmHg (6 W), 133.5 ± 9.1 mmHg (8 w), 134.4 ± 10.8 mmHg (10 W), 134.7 ± 11.4 mmHg (12 w); DBP: 82.7 ± 9.6 mmHg (8 W)) (Dunnett's test: SBP $p < 0.01$ (2 W), $p < 0.001$ (4 W-12 W), DBP $p < 0.05$). In contrast, SBP and DBP in placebo group did not change during the test period, leading to a significant difference in blood pressure between the two groups on SBP (ANOVA $p < 0.01$). Also, no adverse reactions such as dry cough, digestive tract symptoms or abnormal changes were observed in laboratory data. Thus our present observations demonstrate that the food containing peptide derived from sardine muscle hydrolyzate is potentially useful for the control of blood pressure in subjects with normal-high, mild or moderate hypertension who are not on medication.

Key words: hypertension, sardine muscle, peptide, Valyl-Tyrosine (VY), blood pressure

Journal of Nutritional Food, 6(2), 65-82, 2003

1. はじめに

WHO/ISH (1999) および日本高血圧学会 (2000) による高血圧治療ガイドラインでは、血圧の正常範囲 (収縮期血圧/拡張期血圧) を、130 mmHg/85 mmHg 未満、至適血圧を 120 mmHg/80 mmHg 未満と定義している¹⁾²⁾。最近の国民栄養調査 (1999 年) によると男女とも 60 歳以上ではその 6 ~ 7 割が高血圧者であるという結果が報告されており³⁾、今後高齢化が進むにしたがって、高血圧者の増加による医療費高騰は大きな社会問題にも発展する可能性すら考えられる。このような社会的背景から、近年、血圧が高めの方を対象とした特定保健用食品が数多く許可されている。主な成分としては、アンジオテンシン変換酵素 (ACE)

の阻害作用を介して降圧作用を示すペプチド類、副交感神経の活性を高めることを介して作用する杜仲茶配糖体⁴⁾などがある。ペプチドとしては、サーディンペプチド⁵⁾⁶⁾、カゼインドデカペプチド⁷⁾、カルピス酸乳⁸⁾⁹⁾、かつお節オリゴペプチド¹⁰⁾が関与成分として特定保健用食品に配合されている。サーディンペプチドについては、イワシ筋肉由来のアルカリ性たん白水解物の中に Lys-Trp、Met-Tyr、Arg-Val-Tyr など 11 種の ACE 阻害活性ペプチドが存在することが *in vitro* 系の実験で示され¹¹⁾⁻¹³⁾、特に、イワシ筋肉水解物由来のペプチド Valyl-Tyrosine では、ラットに対する投与試験¹⁴⁾¹⁵⁾ およびヒトに対する摂取試験¹⁶⁾¹⁷⁾ で適度な血圧降下作用が実証されている。これらを受けて、仙味エクス株式会社は「イワシ由来ペプチド

表1 被験者選択基準

選択基準	
(1)	収縮期血圧 130 ~ 179 mmHg、拡張期血圧 85 ~ 109 mmHg の者
(2)	血圧に影響のある医薬品を投与されていない者
除外基準	
(1)	緊急的な降圧療法を必要とする者
(2)	脳血管障害の症候のある者
(3)	心不全患者および心筋梗塞の既往のある者
(4)	心房細動および重篤な不整脈のある者
(5)	高度の腎機能障害のある者 (血清クレアチニン 4.0 mg/dl 以上)
(6)	高度の肝機能障害のある者
(7)	コントロール困難な糖尿病患者
(8)	高度の貧血 (ヘモグロビン量 7 g/dl 未満) のある者
(9)	妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のある者
(10)	アレルギー症状を示す恐れのある者
(11)	その他、試験担当医師が本試験の対象として不相当と判断した者

含有食品」を開発し、血圧の気になる方を対象とした特定保健用食品として表示許可を受け、既に販売している。

今回、仙味エクス株式会社において、その錠剤タイプの新たな食品が開発されたことから、そのヒトにおける有効性および安全性を確認する目的で、未治療の正常高値血圧、高血圧の方に対し、placebo を対照とした二重盲検法による 12 週間連続摂取試験を実施し、その血圧に対する効果について検証した。

2. 方法

1) 対象

対象は、高血圧症 WHO/ISH の血圧の定義・分類 (1999) の正常高値、Grade 1 (軽症)、Grade 2 (中等症) の一部に該当する者とした (血圧値: 収縮期血圧 130 ~ 179 mmHg、拡張期血圧 85 ~ 109 mmHg)。対象の選定にあたっては、総合医科学研究所の「未治療被験者デー

タバンク (登録者数 2862 名)」に登録された一般成人の中から、試験開始までの 2 ヶ月間に少なくとも 3 回以上、総医研クリニック (院長 宮塚健) で診察を受け、その診察記録が条件の血圧値を満たし、かつ表 1 に示す除外基準をクリアしていることを条件とした。さらに、その条件に合致した被験者の中から、試験参加の意志があり、かつ最終の予備検査においても血圧条件を満たした正常高値血圧者 26 名、軽症高血圧者 45 名、中等症高血圧者 18 名の計 89 名をエントリーした。試験に直接参加しない医師 (平田 洋 岡山大学第 3 内科助教授) が 89 名を、収縮期血圧、拡張期血圧、年齢、性別などにおいてマッチングするよう 2 群に分けた。しかし、試験開始後に、表 2 に示す脱落基準に記載した個人的理由で最後まで試験に参加しなかった者 1 名が脱落し、最終的に評価の対象となった被験者数は、88 名 (平均年齢 49.7 ± 10.7 歳、正常高値血圧者 26 名、軽症高血圧者 44 名、中等

表2 検討対象からの脱落基準と脱落数

(1) 被験食あるいは試験に全く無関係な理由で、受診が1週間以上遅延した場合	1名
(2) 被験食あるいは試験に全く無関係な理由で、規定された受診日の範囲に来院することが困難となった場合 (長期出張・長期勤務の場合、来院忘れ、転居、不慮の事故、被験食品と明らかに因果関係のない病氣入院など)	0名
(3) 被験食摂取期間中、被験食品の1日分完食回数を10% (1日/10日)以上の頻度で怠った場合	0名
(4) 試験期間中、禁止された非日常的な著しい暴飲暴食などの事実が判明した場合	0名
(5) 被験食に起因する有害事象以外の理由で、採血および検査行為が著しく困難となった場合	0名
(6) 検査上のトラブルなどでデータの信頼性に大きな問題が生じた場合	0名
(7) その他、脱落扱いとすることが適当と考えられる明らかな理由がある場合	0名

表3 被験者の背景

群	試験食群	placebo群
被験者数	44	44
(男性)	(26)	(29)
(女性)	(18)	(15)
正常高値血圧者	13	13
軽症高血圧者	21	23
中等症高血圧者	10	8
年齢 (歳)	49.3 ± 11.1	50.1 ± 10.4
身長 (cm)	161.9 ± 10.2	162.8 ± 9.7
体重 (kg)	66.1 ± 14.7	69.3 ± 13.1
肥満指数 (BMI)	25.3 ± 6.2	26.2 ± 4.8
収縮期血 (mmHg)	148.3 ± 11.1	147.6 ± 10.4
拡張期血 (mmHg)	92.1 ± 13.8	92.1 ± 11.9
脈拍数 (beats/分)	67.2 ± 8.1	69.6 ± 7.5

平均値±標準偏差

not significant : placebo群との比較 (t-test)

症高血圧者18名)であった。表3に、イワシ由来ペプチド含有食品摂取群(以下、試験食群)とplacebo摂取群(以下、placebo群)の被験者背景を示す。両群間の被験者背景に有意な差は認められなかった。

なお、本試験に際しては、ヘルシンキ宣言に従い、総合医科学研究所と総医研クリニックの合同倫理委員会(委員長 弁護士 井上昌治)の承認の下に、試験開始前に被験者に対して試験内容および方法などについて医師より十分な説明を行い、文書による同意を得

たうえで実施した。

2) 被験食

試験食は、仙味エキス株式会社が製造した「イワシ由来ペプチド含有食品」である。イワシ由来ペプチドは、Kawasakiら¹⁶⁾と同様の方法で製造した。対照であるplaceboは、風味、外観などにおいて試験食と区別がつかないように設計した。被験食は、1錠250mgで、1回4錠を朝食時あるいは朝食後に摂取させた。試験食には、1日摂取量1000mg中、VY

を400 μ g含むイワシ由来ペプチド500mgの他、 γ -糖脂肪酸エステル、甘味料（ステビア）、還元麦芽糖水飴、結晶セルロース、セラックが配合されていた。試験食の成分は、100g中に、水分2.9g、たんぱく質43.5g、脂質3.3g、灰分2.4g、炭水化物47.8g、ナトリウム646mgでエネルギー量は395kcalであった。一方、placeboは、イワシ由来ペプチドを除いて試験食と同じ原材料を使用し、その食品成分は、100g中水分3.3g、たんぱく質44.2g、脂質3.5g、灰分1.6g、炭水化物47.4g、ナトリウム566mgでエネルギー量は398kcalであった。

3) 試験スケジュール

試験は、placeboを対照としたイワシ由来ペプチド含有食品の二重盲検試験とし、2002年3月2日から7月6日にかけて実施された。摂取期間は、試験食の有効性および安全性を明確に把握するために12週間とした。また被験食以外の影響を除外するため、摂取開始前2週間および摂取終了後4週間の計6週間の観察期間を設けた。1日の摂取時期は、朝食時あるいは朝食後1回とした。ただし、摂取期間中の検査日においては、検査来院3～4時間前に被験食と水を摂取させ、他の食事の摂取を禁止した。

4) 検査方法

(1) 血圧・脈拍数・身長・体重

血圧・脈拍数は摂取開始2週間前、摂取開始1週間前、摂取開始日、摂取開始2週間後、4週間後、6週間後、8週間後、10週間後、12週間後（摂取終了）、摂取終了2週間後、4週間後の計11回測定した。体重は、摂取開始

2週間前、摂取開始日、摂取開始4週間後、8週間後、12週間後（摂取終了）、摂取終了4週間後の計6回測定した。身長は、摂取開始2週間前のみ測定し、肥満指数（BMI）を算出した。血圧および脈拍数は、最低10分間の安静（坐位）の後、熟練した看護師が被験者の利き腕と反対側の腕で脈拍数、血圧の順でそれぞれ2回ずつ測定を行い、2回目の値を測定値とした。

(2) 血液検査および尿検査

血液検査は、摂取開始日、摂取開始4週間後、8週間後、12週間後（摂取終了）、摂取終了4週間後の計5回、尿検査は、摂取開始日、摂取開始8週間後、12週間後（摂取終了）の計3回行った。

血液検査項目は、アンジオテンシンII、血漿レニン活性（PRA）、血漿レニン濃度（PRC）、アルドステロン、ACE、血球成分（赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板数）、血糖値、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比（A/G ratio）、GOT、GPT、 γ -GTP、LDH、ALP、総ビリルビン、クレアチニン、尿酸、BUN、Na、K、Cl、Ca、Mg、HbA_{1c}、総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロールとした。血液検査は、総医研クリニックにおいて、前日午後9時以降の飲食を避けた空腹状態で、午前11時までに採血を終え、臨床検査会社（三菱化学BCLグループ：株式会社サカイ生化学研究所）にて測定を行った。また、血液検査においては、血清蛋白成分、血清脂質値およびレニン・アンジオテンシン系マーカーへの影響をできる限り排除するため、最低10分以上の安静状態を維持した後、坐位にて採血を行った。尿検査は、他の全検査終了後、空腹

表4 血圧および脈拍数の推移

群	前観察期間		摂取開始日 (摂取前)	摂取期間中			
	摂取開始2週間前	摂取開始1週間前		摂取2週間後	摂取4週間後	摂取6週間後	
収縮期血圧 (mmHg)	試験食群	148.3 ± 11.1	146.7 ± 10.3	145.4 ± 11.1	140.0 ± 10.4**	138.1 ± 12.2****	137.1 ± 9.8*****
	placebo群	147.6 ± 10.4	145.3 ± 11.1	146.3 ± 12.6	144.1 ± 11.8	144.2 ± 10.8	144.2 ± 13.8
拡張期血圧 (mmHg)	試験食群	92.1 ± 13.8**	88.3 ± 11.4	86.8 ± 12.3	85.1 ± 11.5	84.1 ± 10.9	83.7 ± 10.8
	placebo群	92.1 ± 11.9	88.9 ± 13.4	89.8 ± 12.8	88.5 ± 8.9	89.1 ± 13.6	88.6 ± 13.2
脈拍数 (/分)	試験食群	67.2 ± 8.1	67.4 ± 8.1	67.5 ± 7.9	67.8 ± 8.2	66.9 ± 8.3	68.2 ± 7.7
	placebo群	69.6 ± 7.5	69.6 ± 7.2	68.6 ± 7.4	69.3 ± 7.3	68.6 ± 6.8	69.1 ± 7.8

群	摂取期間中			後観察期間		
	摂取8週間後	摂取10週間後	摂取12週間後 (摂取終了)	摂取終了2週間後	摂取終了4週間後	
収縮期血圧 (mmHg)	試験食群	133.5 ± 9.1*****	134.4 ± 10.8*****	134.7 ± 11.4*****	139.3 ± 14.0**	141.0 ± 18.0
	placebo群	144.4 ± 14.0	144.6 ± 12.0	144.8 ± 13.3	143.3 ± 11.9	144.6 ± 15.2
拡張期血圧 (mmHg)	試験食群	82.7 ± 9.6***	84.0 ± 10.9*	83.0 ± 10.9**	86.8 ± 14.6	87.2 ± 11.7
	placebo群	88.9 ± 9.8	90.1 ± 12.8	91.8 ± 12.9	90.5 ± 13.6	92.6 ± 15.8
脈拍数 (/分)	試験食群	66.3 ± 6.6*	66.8 ± 7.2	67.0 ± 8.1	67.1 ± 8.4	67.9 ± 7.6
	placebo群	69.5 ± 7.3	69.7 ± 7.0	68.4 ± 6.9	69.0 ± 7.7	69.3 ± 6.7

平均値±標準偏差

- * : p<0.05 placebo群との比較 (t-test)
- ** : p<0.01 placebo群との比較 (t-test)
- *** : p<0.001 placebo群との比較 (t-test)
- * : p<0.05 摂取期間中における摂取開始日との比較 (ANOVA & Dunnett's test)
- ** : p<0.01 摂取期間中における摂取開始日との比較 (ANOVA & Dunnett's test)
- *** : p<0.001 摂取期間中における摂取開始日との比較 (ANOVA & Dunnett's test)
- ** : p<0.01 観察期間前後における摂取開始日との比較 (paired t-test)

状態で採取した尿を用いて検査を行った。糖、蛋白、ウロビリノーゲンおよび潜血については試験紙法で、また尿中 Na、Cl、K およびクレアチニンについては前述の臨床検査会社に委託して定量的に測定した。さらに、川崎らが開発したスポット尿を用いた24時間尿中 Na・K 排泄量推定法を用いて、Na および K の1日推定排泄量を求めた¹⁸⁾¹⁹⁾。すなわち、検査来院時に採取した尿中に含まれるクレアチニン・Na・K 値と、年齢・性別・体重・身長から導いた尿中クレアチニン排泄量予測値から、川崎らの考案した計算式によって24時間尿中 Na、K の排泄量を推定する方法である。その計算式は、以下の通りである²⁰⁾²¹⁾。

24時間尿中クレアチニン排泄量 (PRCr) 推定式

$$\text{男性: PRCr (mg/day)} = -12.63 \cdot \text{年齢 (歳)} + 15.12 \cdot \text{体重 (kg)} + 7.39 \cdot \text{身長 (cm)} - 79.9$$

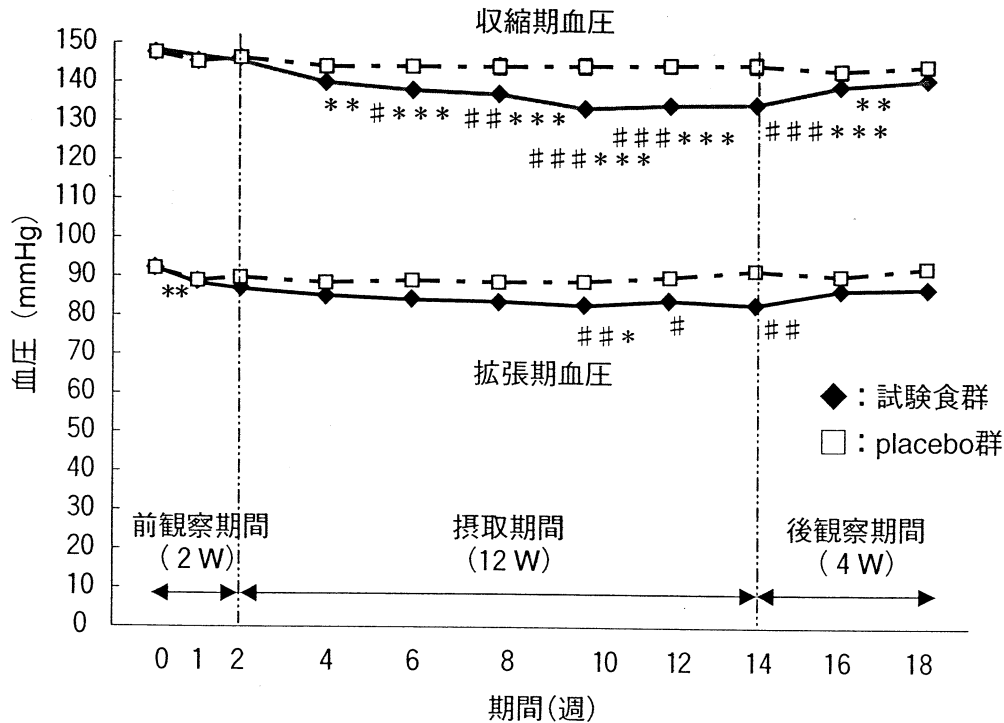
$$\text{女性: PRCr (mg/day)} = -4.72 \cdot \text{年齢 (歳)} + 8.58 \cdot \text{体重 (kg)} + 5.09 \cdot \text{身長 (cm)} - 74.9$$

$$\text{X Na (mEq/day)} = \text{PRCr} \cdot \text{スポット尿中 Na (mEq/l)} / \text{スポット尿中クレアチニン (mg/l)}$$

$$\text{X K (mEq/day)} = \text{PRCr} \cdot \text{スポット尿中 K (mEq/l)} / \text{スポット尿中クレアチニン (mg/l)}$$

$$\text{1日尿中 Na 推定排泄量 (mEq/day)} = 0.513 \cdot (\text{X Na}) + 58.3$$

$$\text{1日尿中 K 推定排泄量 (mEq/day)} = 0.406 \cdot (\text{X K}) + 20.6$$



平均値±標準誤差

- # : $p < 0.05$ placebo 群との比較 (t -test)
- ## : $p < 0.01$ placebo 群との比較 (t -test)
- ### : $p < 0.001$ placebo 群との比較 (t -test)
- * : $p < 0.05$ 摂取開始日との比較 (ANOVA & Dunnett's test)
- ** : $p < 0.01$ 摂取開始日との比較 (ANOVA & Dunnett's test)
- *** : $p < 0.001$ 摂取開始日との比較 (ANOVA & Dunnett's test)

図1 正常高値血圧者を含む軽症および中等症高血圧者に対するイワシ由来ペプチド含有食品摂取群(試験食群)および placebo 食品摂取群(placebo 群)の収縮期血圧および拡張期血圧の変動

(3) 診察・問診

摂取開始2週間前、摂取開始日、摂取4週間後、8週間後、12週間後(摂取終了)、摂取終了4週間後の計6回測定した。

(4) 統計処理

表中の測定値は、平均値±標準偏差、図は平均値±標準誤差で示した。血圧、脈拍数、体重および肥満指数(BMI)については、摂取開始日から摂取期間中について、2元配置の分散分析を実施し交互作用と主効果について解析した。また、必要に応じてDunnettによる多重比較検定あるいは対応のあるt検定を実施

した。血液検査および尿検査結果については、摂取開始日と摂取期間において対応のあるt検定を実施し、さらに placebo 群と試験食群の間については対応のないt検定を実施した。なお、いずれの検定においても、有意水準は両側検定で5%以下とした。

3. 結果

1) 血圧および脈拍数

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数の経時的推移を表4に示す。2元配置分散分析の結果、

表5 体重および肥満指数 (BMI) の推移

群	前観察期間 摂取開始 2週間前	摂取開始日 (摂取前)	摂取期間中			後観察期間	
			摂取 4週間後	摂取 8週間後	摂取 12週間後	摂取終了 4週間後	
体重 (kg)	試験食群	66.1 ± 14.7	66.0 ± 14.7	66.0 ± 14.8	66.2 ± 14.9	66.3 ± 14.9	66.3 ± 14.8
	placebo 群	69.3 ± 13.1	69.3 ± 13.2	69.3 ± 13.3	69.1 ± 13.4	69.1 ± 13.5	69.0 ± 13.3
肥満指数 (BMI)	試験食群	25.3 ± 6.2	25.3 ± 6.2	25.3 ± 6.3	25.4 ± 6.2	25.4 ± 6.3	25.4 ± 6.2*
	placebo 群	26.2 ± 4.8	26.2 ± 4.9	26.2 ± 4.8	26.1 ± 5.0	26.1 ± 5.0	26.1 ± 4.9

平均値 ± 標準偏差

not significant : placebo 群との比較 (t-test)

* : $p < 0.05$ 摂取開始日との比較 (paired t-test)

収縮期血圧において placebo 群および試験食群間と時間による変動パターンに交互作用の存在が確認され、両被験食の血圧変動パターンが異なることが示された (ANOVA : $p < 0.001$, 図1)。また摂取開始4週間後、6週間後、8週間後、10週間後、12週間後 (摂取終了) において、試験食群が placebo 群に対して有意に低い血圧値 (t-test 摂取4週間後 : $p < 0.05$ 、摂取6週間後 : $p < 0.01$ 、摂取8週間後、10週間後、12週間後 : $p < 0.001$) を示した。さらに試験食群においては、摂取開始時 145.4 ± 11.1 mmHg であった収縮期血圧は、摂取2週間後 140.0 ± 10.4 mmHg、摂取4週間後 138.1 ± 12.2 mmHg、摂取6週間後 137.1 ± 9.8 mmHg、摂取8週間後 133.5 ± 9.1 mmHg、摂取10週間後 134.4 ± 10.8 mmHg に有意に低下し、摂取12週間後も 134.7 ± 11.4 mmHg と摂取終了まで適度な降圧効果を持続した (Dunnett's test 摂取2週間後 : $p < 0.01$ 、摂取4週間後、6週間後、8週間後、10週間後、12週間後 : $p < 0.001$)。また、摂取終了2週間後においても、摂取開始日と比して有意な低下が認められた (paired t-test : $p < 0.01$)。

拡張期血圧では交互作用は認められなかったが、摂取8週間後、10週間後、12週間後において、placebo 群に比して有意な低下を示し

た (t-test 摂取10週間後 : $p < 0.05$ 、摂取8週間後、12週間後 : $p < 0.01$)。さらに、摂取開始時 86.8 ± 12.3 mmHg であった拡張期血圧は、摂取8週間後 82.7 ± 9.6 mmHg と有意な低下が認められ、摂取12週間後も 83.0 ± 10.9 mmHg と摂取終了まで適度な降圧効果を持続した (Dunnett's test : $p < 0.05$)。さらに、摂取開始日と摂取開始2週間前 (前観察期間) においても有意な差が認められた (paired t-test : $p < 0.01$, 図1)。

なお、脈拍数においては、交互作用は認められず、摂取開始後は両被験食間に有意差はなく、また各被験食において摂取終了後の変化も認められなかった。

2) 体重および肥満指数 (BMI)

体重および肥満指数 (BMI) の経時的推移を表5に示す。体重および肥満指数において2元配置による分散分析を行った結果、交互作用はなく、placebo 群との有意な差は認められなかった。しかし、肥満指数において試験食群が摂取開始日と比して、摂取終了4週間後 (後観察期間) に有意な差が認められた (paired t-test : $p < 0.05$)

表 6-1 血液検査値結果 I

項目	基準値	群	摂取開始日 (摂取前)	摂取期間中			後観察期間
				摂取 4 週間後	摂取 8 週間後	摂取 12 週間後 (摂取終了)	摂取終了 4 週間後
アンジオテンシン II (pg/ml)	9 - 47	試験食群 placebo 群	25.0 ± 19.6 24.8 ± 29.2	20.3 ± 25.7 25.1 ± 31.8	29.6 ± 33.0 38.5 ± 82.1	42.1 ± 41.1** 39.5 ± 46.8**	43.2 ± 80.9 48.2 ± 129.2
ACE 活性 (IU/l)	7.7 - 29.4	試験食群 placebo 群	11.5 ± 3.9 11.5 ± 3.6	11.5 ± 3.8 11.7 ± 3.2	11.9 ± 4.0* 11.4 ± 3.5	11.1 ± 3.7 11.2 ± 3.4	11.0 ± 3.8 11.3 ± 3.5
アルドステロン (ng/dl)	2 - 21	試験食群 placebo 群	9.7 ± 4.0 11.0 ± 5.9	9.2 ± 4.8 11.0 ± 6.6	9.4 ± 4.1 11.5 ± 8.2	10.5 ± 4.6 12.5 ± 7.6*	11.8 ± 5.3** 12.4 ± 6.4*
血漿レニン活性 (ng/ml/hr.)	0.2 - 3.9	試験食群 placebo 群	1.99 ± 1.63 1.82 ± 1.21	1.62 ± 1.08* 1.80 ± 1.15	2.10 ± 1.37 2.25 ± 1.72**	1.65 ± 1.17 1.75 ± 1.11	1.52 ± 0.97* 1.81 ± 1.71
血漿レニン濃度 (pg/ml)	2.5 - 63.7	試験食群 placebo 群	8.4 ± 5.4 8.6 ± 6.2	6.7 ± 4.7** 7.9 ± 5.6	7.9 ± 5.3 12.1 ± 13.9*	10.6 ± 9.1 13.5 ± 11.6**	10.7 ± 5.7** 12.1 ± 9.9**
尿素窒素 (mg/dl)	7.0 - 23.0	試験食群 placebo 群	13.2 ± 2.9 13.5 ± 3.7	13.9 ± 3.8 13.8 ± 3.7	13.4 ± 3.6 13.6 ± 4.1	13.2 ± 3.1 14.3 ± 4.2	13.8 ± 3.4 15.0 ± 4.3**
クレアチニン (mg/dl)	0.6 - 1.5	試験食群 placebo 群	0.99 ± 0.19 0.99 ± 0.18	0.98 ± 0.20 1.02 ± 0.19**	0.98 ± 0.17 0.99 ± 0.19	0.96 ± 0.18** 1.01 ± 0.24	0.98 ± 0.17 1.03 ± 0.23**
尿酸 (mg/dl)	2.0 - 7.5	試験食群 placebo 群	5.99 ± 1.55 5.95 ± 1.39	5.78 ± 1.44 5.93 ± 1.49	5.88 ± 1.61 5.90 ± 1.39	6.21 ± 1.64 6.07 ± 1.40	6.19 ± 1.58* 6.23 ± 1.50**
ナトリウム (mEq/l)	135 - 147	試験食群 placebo 群	140.4 ± 1.7 140.6 ± 1.6	140.4 ± 1.8 140.3 ± 1.6	141.5 ± 1.6*** 141.6 ± 1.6***	141.2 ± 1.7** 140.8 ± 1.6	141.0 ± 1.9* 140.9 ± 1.6
カリウム (mEq/l)	3.5 - 5.0	試験食群 placebo 群	4.43 ± 0.39 4.41 ± 0.34	4.67 ± 0.49*** 4.65 ± 0.64**	4.19 ± 0.37*** 4.24 ± 0.49*	4.43 ± 0.37 4.48 ± 0.42	4.51 ± 0.40 4.40 ± 0.45
塩素 (mEq/l)	97 - 107	試験食群 placebo 群	101.9 ± 1.9 101.8 ± 1.7	102.4 ± 1.8 102.4 ± 1.8*	102.0 ± 1.8 102.4 ± 2.0*	104.3 ± 1.9*** 103.8 ± 2.0***	104.1 ± 2.1*** 104.1 ± 1.6***
マグネシウム (mg/dl)	1.5 - 2.8	試験食群 placebo 群	2.33 ± 0.17 2.38 ± 0.17	2.33 ± 0.19 2.33 ± 0.16*	2.16 ± 0.14*** 2.19 ± 0.16***	2.30 ± 0.15 2.35 ± 0.14*	2.27 ± 0.16** 2.33 ± 0.18*
カルシウム (mg/dl)	8.5 - 11.0	試験食群 placebo 群	9.37 ± 0.33 9.42 ± 0.45	9.24 ± 0.35** 9.28 ± 0.41*	9.09 ± 0.35*** 9.08 ± 0.39***	9.19 ± 0.32** 9.24 ± 0.36**	9.16 ± 0.29*** 9.14 ± 0.39***
総コレステロール (mg/dl)	130 - 220	試験食群 placebo 群	219.3 ± 35.3 224.4 ± 36.3	210.2 ± 36.2* 214.6 ± 33.5**	222.3 ± 39.6 225.6 ± 35.9	209.4 ± 35.4** 214.8 ± 29.9**	212.5 ± 34.5 216.0 ± 35.8*
HDL-コレステロール (mg/dl)	35 - 90	試験食群 placebo 群	55.7 ± 11.2 54.8 ± 13.1	54.3 ± 10.1 53.0 ± 12.4*	53.9 ± 9.3 52.9 ± 12.4*	55.7 ± 11.0 54.4 ± 13.9	48.1 ± 8.2*** 46.9 ± 10.7***
中性脂肪 (mg/dl)	40 - 150	試験食群 placebo 群	126.8 ± 71.8 157.5 ± 89.4	125.1 ± 83.4 147.4 ± 115.8	135.6 ± 67.8 163.4 ± 119.9	124.2 ± 76.6 160.7 ± 100.6	132.7 ± 69.5 144.9 ± 82.3

平均値 ± 標準偏差

not significant : placebo 群との比較 (*t*-test)* : $p < 0.05$ 摂取開始日との比較 (paired *t*-test)** : $p < 0.01$ 摂取開始日との比較 (paired *t*-test)*** : $p < 0.001$ 摂取開始日との比較 (paired *t*-test)

3) 血液検査

血液検査の結果を表 6 に示す。

(1) 血漿レニン活性、血漿レニン濃度、ACE 活性、アンジオテンシン II、アルドステロン

血漿レニン活性は、試験食群において摂取 4 週間後で有意な低下を示したが (paired *t*-test : $p < 0.05$)、摂取終了 4 週間後においても有意な低下が認められた (paired *t*-test : $p < 0.05$)。一方、placebo 群においては、摂取 8 週間後において有意な上昇が認められた (paired *t*-test : $p < 0.01$)。血漿レニン濃度は、試験食群において摂取 4 週間後に有意な低下を示したが (paired *t*-test : $p < 0.01$)、摂取終了 4 週間後 (後観察期

表 6-2 血液検査値結果 II

項目	基準値	群	摂取開始日 (摂取前)	摂取期間中			後観察期間
				摂取 4 週間後	摂取 8 週間後	摂取 12 週間後 (摂取終了)	摂取終了 4 週間後
白血球 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	40 - 90	試験食群	60.2 \pm 15.8	58.6 \pm 17.3	61.8 \pm 17.8	61.4 \pm 19.0	57.2 \pm 15.8
		placebo 群	62.1 \pm 21.3	58.8 \pm 17.9	60.3 \pm 16.9	63.0 \pm 15.6	59.9 \pm 16.3
赤血球 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	380 - 560	試験食群	490.1 \pm 44.3	489.3 \pm 42.7	483.6 \pm 44.5	473.2 \pm 43.8***	475.8 \pm 38.9***
		placebo 群	482.9 \pm 32.5	482.2 \pm 35.4	472.3 \pm 34.5***	464.8 \pm 34.3***	467.8 \pm 40.2***
ヘモグロビン量 (g/dl)	12.0 - 17.5	試験食群	14.9 \pm 1.5	15.0 \pm 1.3	14.6 \pm 1.4*	14.4 \pm 1.3***	14.4 \pm 1.2***
		placebo 群	14.9 \pm 1.0	15.0 \pm 1.2	14.5 \pm 1.1***	14.3 \pm 1.0***	14.4 \pm 1.2***
ヘマトクリット値 (%)	35.0 - 53.0	試験食群	44.7 \pm 3.6	44.6 \pm 3.5	45.6 \pm 3.8*	42.0 \pm 3.4***	43.3 \pm 2.9***
		placebo 群	44.8 \pm 2.5	44.8 \pm 2.9	45.3 \pm 3.0*	42.1 \pm 2.7***	43.3 \pm 3.1***
MCV (fl)	85 - 100	試験食群	90.9 \pm 4.2	90.9 \pm 3.8	93.8 \pm 4.0****	88.5 \pm 3.5****	90.6 \pm 4.0*
		placebo 群	92.6 \pm 4.2	92.5 \pm 4.1	95.7 \pm 4.1****	90.2 \pm 3.6****	92.3 \pm 4.0
MCH (pg)	28 - 34	試験食群	30.1 \pm 1.7	30.2 \pm 1.6	29.8 \pm 1.5	30.0 \pm 1.5	29.9 \pm 1.4
		placebo 群	30.5 \pm 1.7	30.8 \pm 1.8**	30.2 \pm 1.7*	30.4 \pm 1.7	30.4 \pm 1.6
MCHC (%)	31 - 35	試験食群	33.0 \pm 1.0	33.1 \pm 1.1	31.6 \pm 1.0***	33.8 \pm 1.1***	33.0 \pm 0.9
		placebo 群	32.8 \pm 0.7	33.1 \pm 1.0**	31.5 \pm 1.0***	33.5 \pm 1.0***	32.8 \pm 0.8
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	13 - 35	試験食群	25.1 \pm 6.4	24.7 \pm 6.1	23.9 \pm 5.5**	24.0 \pm 5.8*	24.4 \pm 6.1
		placebo 群	23.3 \pm 4.9	22.7 \pm 4.8	22.3 \pm 5.0**	22.6 \pm 4.5	22.8 \pm 4.8
総蛋白 (g/dl)	6.5 - 8.5	試験食群	7.50 \pm 0.40	7.33 \pm 0.37***	7.63 \pm 0.34*	7.27 \pm 0.34***	7.22 \pm 0.35***
		placebo 群	7.55 \pm 0.41	7.39 \pm 0.44**	7.59 \pm 0.46	7.35 \pm 0.40***	7.25 \pm 0.42***
アルブミン (g/dl)	3.8 - 5.4	試験食群	4.53 \pm 0.25	4.51 \pm 0.28	4.61 \pm 0.25*	4.38 \pm 0.23***	4.50 \pm 0.23
		placebo 群	4.54 \pm 0.24	4.54 \pm 0.23	4.59 \pm 0.26	4.43 \pm 0.25***	4.52 \pm 0.28
A/G ratio	1.1 - 2.0	試験食群	1.55 \pm 0.22	1.62 \pm 0.23***	1.55 \pm 0.19	1.54 \pm 0.21	1.68 \pm 0.26***
		placebo 群	1.53 \pm 0.18	1.62 \pm 0.23***	1.55 \pm 0.21	1.53 \pm 0.19	1.68 \pm 0.25***
血糖 (mg/dl)	60 - 110	試験食群	112.3 \pm 49.9	106.0 \pm 34.7*	109.1 \pm 46.6	107.8 \pm 38.3	105.0 \pm 35.8
		placebo 群	100.5 \pm 24.0	100.8 \pm 22.1	100.5 \pm 21.5	103.6 \pm 22.3*	105.6 \pm 25.8*
HbA _{1c} (%)	4.3 - 5.8	試験食群	5.20 \pm 1.40	5.41 \pm 1.44***	5.38 \pm 1.59***	5.45 \pm 1.35***	5.27 \pm 1.25
		placebo 群	4.96 \pm 0.82	5.17 \pm 0.81***	5.08 \pm 0.85**	5.19 \pm 0.80***	5.13 \pm 0.83***
GOT (AST) (IU/l)	8 - 40	試験食群	22.4 \pm 6.5	22.5 \pm 7.6	23.2 \pm 7.0	22.1 \pm 6.0	21.1 \pm 6.5
		placebo 群	25.5 \pm 9.6	24.3 \pm 8.7	25.2 \pm 12.6	24.6 \pm 10.8	23.6 \pm 11.0**
GPT (ALT) (IU/l)	5 - 35	試験食群	24.2 \pm 14.8	23.2 \pm 14.0	24.6 \pm 15.5	22.3 \pm 13.9*	22.7 \pm 15.2
		placebo 群	25.9 \pm 16.7	24.6 \pm 14.8	24.5 \pm 15.9	23.9 \pm 15.7*	22.8 \pm 14.5**
ALP (IU/l)	100 - 280	試験食群	234.9 \pm 60.0	232.9 \pm 64.4	238.2 \pm 57.2	229.9 \pm 56.9	222.0 \pm 55.7**
		placebo 群	220.7 \pm 58.5	219.0 \pm 58.6	222.1 \pm 58.8	220.1 \pm 56.5	216.3 \pm 61.0
γ -GTP (IU/l)	60 以下	試験食群	40.0 \pm 32.9	38.7 \pm 31.5	43.5 \pm 40.6	39.0 \pm 38.6	43.4 \pm 41.9
		placebo 群	48.2 \pm 41.5	47.2 \pm 39.4	47.2 \pm 39.6	44.1 \pm 39.5	45.3 \pm 41.1
LDH (IU/l)	180 - 460	試験食群	192.6 \pm 33.3	203.9 \pm 38.4***	186.5 \pm 30.7**	191.2 \pm 31.7	191.0 \pm 34.1
		placebo 群	199.1 \pm 30.4	214.0 \pm 69.6	198.6 \pm 87.1	190.9 \pm 33.1**	194.7 \pm 32.3
総ビリルビン (mg/dl)	0.2 - 1.0	試験食群	0.69 \pm 0.27	0.72 \pm 0.31	0.72 \pm 0.29	0.74 \pm 0.32	0.80 \pm 0.31**
		placebo 群	0.67 \pm 0.24	0.76 \pm 0.30**	0.73 \pm 0.27*	0.70 \pm 0.23	0.76 \pm 0.32*

平均値 \pm 標準偏差

- * : $p < 0.05$ placebo 群との比較 (t -test)
- * : $p < 0.05$ 摂取開始日との比較 (paired t -test)
- ** : $p < 0.01$ 摂取開始日との比較 (paired t -test)
- *** : $p < 0.001$ 摂取開始日との比較 (paired t -test)

間) においては、有意な上昇が認められた (paired t -test : $p < 0.01$)。一方、placebo 群においては摂取 8 週間後、12 週間後 (摂取終了) および摂取終了 4 週間後 (後観察期間) で有意な上昇が認められた (paired t -test 摂取 8

週間後 : $p < 0.05$ 、摂取 12 週間後および摂取終了 4 週間後 : $p < 0.01$)。

その他、ACE 活性、アンジオテンシン II、アルドステロンでは摂取期間中および摂取終了後において統計的有意な変化がいくつか認

表7 尿 pH と Na、K の 1 日推定排泄量

項目	群	摂取開始日 (摂取前)	摂取期間中	
			摂取 8 週間後	摂取 12 週間後 (摂取終了)
pH (基準値: 4.5 ~ 7.5)	試験食群	5.73 ± 0.85	5.74 ± 0.84	5.50 ± 0.73
	placebo 群	5.57 ± 0.79	5.93 ± 0.90*	5.77 ± 0.89
ナトリウム 1 日推定排泄量 (mEq/day)	試験食群	161.8 ± 71.7	155.8 ± 58.2	157.9 ± 62.1
	placebo 群	166.8 ± 86.4	167.6 ± 64.2	176.1 ± 90.6
カリウム 1 日推定排泄量 (mEq/day)	試験食群	45.1 ± 15.9	40.6 ± 9.0	38.0 ± 7.8**
	placebo 群	45.6 ± 23.0	42.4 ± 11.0	40.2 ± 9.7

平均値 ± 標準偏差

not significant: placebo 群との比較 (*t*-test)

*: $p < 0.05$ 摂取開始日との比較 (paired *t*-test)

** : $p < 0.01$ 摂取開始日との比較 (paired *t*-test)

められたが、いずれの項目においても基準範囲内の僅かな変化であり、症例別に検討した結果、異常変動は一切みられなかった。

(2) その他の検査値

種々の検査項目で測定日間において有意な変動が観察されたが、いずれも基準範囲内での変動であり、試験食群および placebo 群ともに同程度の変動を示していた。

総コレステロールおよび中性脂肪については、摂取 8 週間後に一時的に基準値を超えたが、摂取開始日と有意な差はみられず、また上昇は一時的であり摂取 12 週間後には摂取 8 週間後に比較して低下した。

次に、HbA_{1c} においては、摂取 4 週間後より有意な上昇を示したが、いずれも基準範囲内であり、かつ試験食群と placebo 群ともに上昇がみられた。

血糖値は試験食群で摂取 4 週間後に有意な低下がみられた。

4) 尿検査

各測定日の定量試験結果の推移を表 7 に、定性試験結果を表 8 に示す。

(1) 尿定量試験

Na の 1 日推定排泄量は、摂取期間中、有意な変化はみられなかった。K の 1 日推定排泄量は、摂取 12 週間後において摂取開始日に比べ有意に減少したが、placebo 群との有意な差は認められなかった。

また、酸性度においては、placebo 群で摂取 8 週間後に摂取開始日に比して有意な pH 上昇がみられたが、摂取 12 週間後には有意差のないレベルにまで回復していた。

(2) 尿定性試験

尿糖では、試験食群において、摂取 8 週間後、12 週間後に高重度陽性 (++++) が認められたが、試験食摂取以前からの所見であり、摂取 12 週間後で重度陽性を示した試験食群の 2 例は摂取開始日に認められた同一例であった。placebo 群においても、2 例中 1 例は摂取開始日から認められたが、残る 1 例については、摂取 8 週間後から認められた。

尿蛋白、潜血、ウロビリノーゲンにおいて、両群で摂取 12 週間後 (摂取終了) に軽度陽性 (+)、中等度陽性 (++)、もしくは重度陽性 (+++) が認められたが、いずれも摂取開始

表 8 試験紙法による尿検査結果

項目	正常範囲	群	摂取開始日 (摂取前)							
			生理	-	±	+	++	+++	++++	
			尿糖	(-)	試験食群 (例)	0	40	1	1	0
		placebo 群 (例)	0	42	0	1	0	1	0	
尿蛋白	(-) ~ (±)	試験食群 (例)	0	41	1	2	0	0	0	
		placebo 群 (例)	0	41	0	2	0	1	0	
潜血	(-)	試験食群 (例)	0	40	2	2	0	0	0	
		placebo 群 (例)	0	43	0	1	0	0	0	
ウロビリノーゲン	正常 (±)	試験食群 (例)	0	-	41	1	2	0	0	
		placebo 群 (例)	0	-	43	1	0	0	0	

項目	正常範囲	群	摂取期間中													
			摂取 8 週間後						摂取 12 週間後 (摂取終了)							
			生理	-	±	+	++	+++	++++	生理	-	±	+	++	+++	++++
尿糖	(-)	試験食群 (例)	0	41	0	0	1	1	1	0	40	0	2	0	0	2
		placebo 群 (例)	0	38	1	2	0	1	1	0	41	1	0	0	0	2
尿蛋白	(-) ~ (±)	試験食群 (例)	0	42	0	2	0	0	0	0	40	3	1	0	0	0
		placebo 群 (例)	0	41	0	0	2	0	0	0	39	3	1	1	0	0
潜血	(-)	試験食群 (例)	0	42	0	0	1	1	0	0	42	0	0	2	0	0
		placebo 群 (例)	0	41	0	2	0	0	0	0	42	0	1	0	1	0
ウロビリノーゲン	正常 (±)	試験食群 (例)	0	-	40	2	2	0	0	0	-	42	1	1	0	0
		placebo 群 (例)	0	-	41	2	0	0	0	0	-	44	0	0	0	0

尿糖、尿蛋白、潜血 - : 陰性 ± : 陽性 (微弱) + : 陽性 (軽度) ++ : 陽性 (中等度) +++ : 陽性 (重度) ++++ : 陽性 (高重度)
 ウロビリノーゲン ± : 正常 + : 陽性 (微弱) ++ 陽性 (軽度) +++ 陽性 (中等度) ++++ 陽性 (重度)

日にも同程度の所見が認められた。

5) 有害事象および診察所見

摂取期間中の有害事象および診察所見を表 9 に示す。摂取期間中、7 件の有害事象がみられたが被験食に関連した有害事象は一切認められなかった。

4. 考 察

試験開始後、前観察期間においては両群で収縮期血圧・拡張期血圧の低下が観察され、拡張期血圧では試験食群で有意な低下がみられた。これらの変化は、両群にほぼ共通してみられていることから初回測定の前緊張とその後の緊張緩和によるものと推察された。

一方、摂取期間中の 2 元配置分散分析では、

収縮期血圧で交互作用を認め、試験食群と placebo 群で血圧の変動パターンに有意な差があることが明らかとなった。試験食群内の変動に関しては、摂取開始日に比し、全ての摂取期間中（摂取 2 週間後、4 週間後、6 週間後、8 週間後、10 週間後、12 週間後）において有意な低下を示した。摂取 12 週間後には平均で約 10 mmHg 程度の収縮期血圧の低下が認められたが、摂取終了 4 週間後には摂取開始日と同程度まで上昇していた。また、拡張期血圧については、交互作用はみられなかったものの、試験食群では摂取 8 週間後で有意な低下が認められた。一方、摂取期間終了 2 週間後は摂取開始日と同程度まで上昇した。この結果は、血圧の低下がイワシ由来ペプチド含有食品摂取によるものである可能性を強く示唆していた。

表9 摂取期間中の有害事象一覧（花粉症をのぞく）

被験者 No.	性別	年齢	被験食	発生時期	有害事象内容	被験食の中止・継続	転帰	被験食との因果関係の推測
E-009	男性	40	試験食	摂取3週目	下痢	2日間中止 (その後、再開)	市販薬にて軽快	飲酒と食べ過ぎによる下痢。2日間、市販薬服用にて軽快。その後、被験食摂取を継続するも、異常なかったことから因果関係は乏しいと判断。
E-031	女性	32	試験食	摂取10週目	掻痒を伴う皮疹、下痢	3日間中止 (その後再開)	7日間で治癒	1泊2日で城崎温泉へ旅行へ出かけ帰宅した日から皮疹が出現。全員の紅斑と掻痒を伴う皮疹および軽度の下痢が出現。皮膚科受診し、温泉旅館で出された巻き貝の刺身ではないかと指摘される。被験食は、試験責任医師の判断で3日間中止。その後、本人の希望もあり摂取再開するも異常は全くみられず。今回の事象における被験食の影響はないと判断された。
E-044	男性	43	placebo	摂取1週目	風邪・下痢	3日間中止 (その後再開)	市販薬にて治癒	摂取開始6日目より風邪症状出現。同時に下痢、関節痛、頭痛を認める。発熱は37.8度程度。市販の風邪薬と下痢止めを服用し3日間では治癒。治癒後、被験食を本人の希望で再開するも、摂取終了まで全く問題なかったことから、因果関係はないと判断した。
E-051	女性	53	placebo	摂取4週目	脊椎滑り症	継続摂取	整形外科にて保存的治療中	過去より脊椎滑り症を指摘されていたが、今回、数度目の再発で歩行程度でも痛みが出現。整形外科医より将来的に手術も必要と指摘されるが、本人の希望でギブス固定しながら保存的治療を選択される。被験食の影響はないと判断した。
E-072	女性	54	placebo	摂取12週目	子宮筋腫による出血	継続摂取	後日に手術	摂取期間終了直後、摂取11週目よりみられていた不正出血を主訴に婦人科受診し、子宮筋腫を指摘される。良性で1ヶ月以内に手術を行うこととなっていたが、結果的には後観察期間終了後に手術。経過は良好。因果関係はないと判断した。
E-078	男性	54	placebo	摂取7週目	下痢	継続摂取 (自己判断)	市販薬にて治癒	従来より軟便であったが、摂取7週目に「北京ダック（中華料理）」を食べた後、その夜に水様性の下痢を起こし市販薬を独自の判断で服用。翌日も自己判断で被験食を継続摂取していた。被験食を継続しつつ市販薬により完全治癒したことから因果関係はないと判断した。
E-086	女性	51	placebo	摂取8週目	採血部位の皮下出血（紫斑）	継続摂取	10日間で治癒	本試験の摂取8週目の採血日より、採血部位に皮下出血（紫斑）が出現。念のため皮膚科受診させるが、一過性のものとして血液凝固系検査のみ実施し経過観察となる。その後、約10日間で完全治癒。採血によるものと考えられ、また、皮膚科での血液検査で血液凝固因子などの異常も全くみられず、継続摂取で自然軽快したことから、被験食とは全く無関係であると判断した。

※有害事象発生時の被験食摂取は、医師が医学的に問題ないと判断し、かつ本人が継続摂取を希望した場合のみ継続した。
ただしE-078は、事後報告となったため、本試験責任医師の判断なく、本人の意思のみで継続摂取した。

さらに、本試験では、血圧および脈拍数の推移を正常高値血圧者および軽症高血圧者の前観察期間の血圧値を基準に層別解析を行い（被験者背景 表10）、イワシ由来ペプチド含有食品の降圧効果について検証した（表11、表12）。

その結果、正常高値血圧者の血圧の推移において、試験食群の収縮期血圧で摂取開始時 136.2 ± 7.6 mmHg が、摂取後低下傾向を示し、摂取8週間後には 129.4 ± 8.3 mmHg、摂取10週間後には 130.2 ± 11.7 mmHg、摂取12週間後には 128.3 ± 4.2 mmHg と摂取開始日

に比して有意に下降した。試験食群と placebo 群の血圧に摂取2週間後より有意差が認められ、2元配置による解析では、両被験食間に主効果が認められたことから、試験食群と placebo 群の摂取後の収縮期血圧が有意に異なることが示された。一方、拡張期血圧においては、摂取開始時には 81.2 ± 11.9 mmHg と正常範囲にあり、正常範囲の血圧には摂取後に大きな影響は与えなかった。

軽症高血圧者の血圧推移において、収縮期血圧では摂取開始日 146.5 ± 10.4 mmHg が、摂取2週間後より 138.8 ± 8.0 mmHg と摂取

表 10 層別解析における被験者の背景

群	正常高値血圧者		軽症高血圧者	
	試験食群	placebo 群	試験食群	placebo 群
被験者数	13	13	21	23
(男性)	(10)	(10)	(9)	(14)
(女性)	(3)	(3)	(12)	(9)
年齢 (歳)	43.9 ± 12.4	49.8 ± 10.4	50.5 ± 11.2	49.7 ± 11.2
身長 (cm)	166.2 ± 11.7	165.0 ± 7.4	158.7 ± 9.0	161.6 ± 11.6
体重 (kg)	67.9 ± 16.0	67.4 ± 14.3	64.9 ± 15.7	70.3 ± 13.4
肥満指数 (BMI)	25.05 ± 8.88	24.56 ± 3.98	25.81 ± 5.74	27.08 ± 5.48
収縮期血圧 (mmHg)	136.0 ± 2.6	136.5 ± 2.6	148.2 ± 5.4	148.1 ± 5.5
拡張期血圧 (mmHg)	83.7 ± 13.0	87.2 ± 13.2	92.9 ± 11.1	92.6 ± 9.8
脈拍数 (beats/分)	66.8 ± 7.1	66.9 ± 6.7	67.5 ± 9.3	69.5 ± 8.0

平均値 ± 標準偏差

not significant placebo 群との比較 (t-test)

表 11 血圧および脈拍数の推移 (正常高値血圧者)

群	前観察期間		摂取開始日 (摂取前)	摂取期間			
	摂取 2 週間前	摂取 1 週間前		摂取 2 週間後	摂取 4 週間後	摂取 6 週間後	
収縮期血圧 (mmHg)	試験食群	136.0 ± 2.6	138.5 ± 5.2	136.2 ± 7.6	132.8 ± 5.8 [#]	134.0 ± 9.9 [#]	131.7 ± 9.2 [#]
	placebo 群	136.5 ± 2.6	143.5 ± 11.3	142.5 ± 10.5	142.3 ± 13.3	141.7 ± 7.6	142.0 ± 12.5
拡張期血圧 (mmHg)	試験食群	83.7 ± 13.0	83.2 ± 10.5	81.2 ± 11.9	82.7 ± 9.4	83.1 ± 9.0	81.5 ± 10.4
	placebo 群	87.2 ± 13.2	84.7 ± 14.1	87.1 ± 16.2	86.6 ± 8.3	87.1 ± 14.2	85.5 ± 12.4
脈拍数 (beats/分)	試験食群	66.8 ± 7.1	69.3 ± 9.5	67.5 ± 6.7	69.2 ± 8.0	66.9 ± 8.6	66.5 ± 8.2
	placebo 群	66.9 ± 6.7	67.2 ± 7.3	64.6 ± 7.2	68.1 ± 7.5	67.1 ± 5.6	66.2 ± 6.8

群	摂取期間			後観察期間		two-way layout ANOVA	被験者間効果	
	摂取 8 週間後	摂取 10 週間後	摂取 12 週間後 (摂取終了)	摂取終了 2 週間後	摂取終了 4 週間後			
収縮期血圧 (mmHg)	試験食群	129.4 ± 8.3 ^{**}	130.2 ± 11.7 ^{**}	128.3 ± 4.2 ^{*****}	138.0 ± 6.7	132.3 ± 15.5	n.s	p < 0.01
	placebo 群	142.9 ± 17.8	140.8 ± 10.6	144.6 ± 12.9	140.3 ± 10.7	140.3 ± 16.1		
拡張期血圧 (mmHg)	試験食群	82.2 ± 10.2	81.7 ± 11.2	79.9 ± 9.4 [#]	86.6 ± 9.9	81.7 ± 11.2	n.s	n.s
	placebo 群	86.8 ± 10.7	86.5 ± 15.3	90.0 ± 13.0	87.2 ± 15.7	89.2 ± 17.5		
脈拍数 (beats/分)	試験食群	66.4 ± 6.6	66.0 ± 7.8	65.4 ± 7.6	65.9 ± 8.9	68.3 ± 8.2	n.s	n.s
	placebo 群	67.9 ± 7.2	68.1 ± 7.0 [*]	67.3 ± 4.9	66.9 ± 7.3	67.1 ± 6.1		

平均値 ± 標準偏差

[#]: p < 0.05 placebo 群との比較 (t-test)

^{**}: p < 0.001 placebo 群との比較 (t-test)

^{*}: p < 0.05 摂取期間中における摂取開始日との比較 (Dunnett's test)

^{**}: p < 0.01 摂取期間中における摂取開始日との比較 (Dunnett's test)

開始日に比して有意に低下し、摂取 4 週間後には 136.3 ± 10.9 mmHg と placebo 群と有意な差が認められた。2 元配置による解析においても、交互作用が認められ、両被験食間に主効果が示されたことから、試験食群と pla-

cebo 群間で摂取後の血圧変動パターンが異なることが示された。一方、拡張期血圧においては、試験食群で、摂取開始日、86.6 ± 11.7 mmHg と正常高値範囲 (85~89 mmHg) にあったが、摂取後にはほぼ正常範囲 (85 mmHg

表 12 血圧および脈拍数の推移 (軽症高血圧者)

群	前観察期間		摂取開始日 (摂取前)	摂取期間			two-way layout ANOVA	被験者間 効果
	摂取開始 2 週間前	摂取開始 1 週間前		摂取 2 週間後	摂取 4 週間後	摂取 6 週間後		
収縮期血圧 (mmHg)	試験食群	148.2 ± 5.4	148.1 ± 10.6	146.5 ± 10.4	138.8 ± 8.0**	136.3 ± 10.9****	p < 0.01	p < 0.05
	placebo 群	148.1 ± 5.5	144.9 ± 9.9	144.3 ± 13.2	142.5 ± 8.7	144.0 ± 9.4		
拡張期血圧 (mmHg)	試験食群	92.9 ± 11.1	88.8 ± 11.7	86.6 ± 11.7	84.4 ± 12.7	83.2 ± 11.5	n.s	n.s
	placebo 群	92.6 ± 9.8	87.0 ± 11.6	87.0 ± 8.8	87.6 ± 8.7	88.5 ± 13.1		
脈拍数 (beats/分)	試験食群	67.5 ± 9.3	66.7 ± 7.7	67.3 ± 9.3	68.1 ± 9.6	67.4 ± 8.9	n.s	n.s
	placebo 群	69.5 ± 8.0	68.8 ± 7.0	69.1 ± 7.2	68.3 ± 7.1	68.5 ± 7.9		

群	摂取期間			後観察期間		two-way layout ANOVA	被験者間 効果	
	摂取 8 週間後	摂取 10 週間後	摂取 12 週間後 (摂取終了)	摂取終了 2 週間後	摂取終了 4 週間後			
収縮期血圧 (mmHg)	試験食群	133.1 ± 9.2****	134.7 ± 8.3****	135.5 ± 11.9***	135.9 ± 15.6	141.1 ± 18.6	p < 0.01	p < 0.05
	placebo 群	143.4 ± 11.8	145.7 ± 12.5	141.6 ± 11.3	140.2 ± 8.7	143.3 ± 9.5		
拡張期血圧 (mmHg)	試験食群	80.8 ± 8.2***	85.0 ± 9.7	82.9 ± 10.4	84.4 ± 14.5	87.6 ± 9.8	n.s	n.s
	placebo 群	87.8 ± 7.6	89.6 ± 11.1	88.6 ± 10.2	87.9 ± 9.0	90.8 ± 8.7		
脈拍数 (beats/分)	試験食群	66.1 ± 6.9	66.6 ± 7.7	67.7 ± 8.9	67.4 ± 8.4	67.5 ± 8.0	n.s	n.s
	placebo 群	68.7 ± 7.8	69.2 ± 7.2	67.3 ± 7.3	69.0 ± 8.6	68.8 ± 7.0		

平均値 ± 標準偏差

* : p < 0.05 placebo 群との比較 (t-test)

** : p < 0.01 placebo 群との比較 (t-test)

* : p < 0.05 摂取期間における摂取開始日との比較 (Dunnett's test)

** : p < 0.01 摂取期間における摂取開始日との比較 (Dunnett's test)

*** : p < 0.001 摂取期間における摂取開始日との比較 (Dunnett's test)

未満) に推移し、安定した血圧値を示した。

これらの血圧値の層別解析結果は、正常高値血圧者および軽症高血圧者に対するイワシ由来ペプチド含有食品の適度な血圧降下作用を示しているものと考えられる。

次に、血圧に変動を与える因子として体重の変化や食塩摂取量が知られているが、体重・肥満指数 (BMI) においては摂取期間中に有意な変化はなく、試験食群と placebo 群間に有意差は認められなかった。また、1日あたりの Na 推定尿中排泄量においても、試験食群で有意な変化は認められなかったことから、今回みられた血圧降下は、体重や摂食行動の変化に起因するものではないことを示していた。

血液検査の結果において、血漿レニン活性、血漿レニン濃度、アルドステロン値およびアンジオテンシン II などレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の検査値は、観察期

間および摂取期間ともに一定した変化を示さなかった。一般に、これらレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系のマーカーは、いずれも個体内での変動が激しく、特に運動、体位、Na 摂取量など外的因子による影響を極めて受けやすいとされる^{22)~24)}。今回、採血にあたっては、来院手続き後、坐位にて最低 10 分間の安静を行い、少なくとも呼吸状態や心拍が安静時の状態であることを確認した。しかし、これらのマーカーは、環境因子など外的要因による影響も大きいとされ、今回の結果にそれらの因子が影響した可能性は否定できない。レニン活性については季節変動があり、冬季に比べ夏季では有意に低下したとの報告がある²⁵⁾。本試験では 3 月の厳寒期の試験開始から 7 月までの試験であったことから季節変動による可能性も考えられた。

その他の血液検査項目の結果では、種々の

変化がみられたものの、摂取開始前よりみられた数値の開きが摂取終了日まで継続して見られることから、偶発的に有意な差となったものと推察され、また摂取開始日に対する有意な変動も、両群で同程度かつ同方向の変化として観察されたことから、医学的に意義のある所見ではないと判断された。また、ACE阻害剤の動物毒性実験において観察された血中カリウム上昇²⁶⁾は認められなかった。

また、尿検査において摂取期間中に数名の被験者に変化が見られたが、いずれも摂取前からの異常であり、異常変動はみられなかった。その他、問診・診断所見においても、ACE阻害剤で報告されている空咳、消化器症状、中枢症状、皮膚症状²⁷⁾²⁸⁾などの所見はみられなかった。

以上から、「イワシ由来ペプチド含有食品」は、長期摂取における安全性が高く、かつ正常高値血圧、高血圧者の収縮期血圧および拡張期血圧を適度に降下させる働きのあることが示された。

5. 結 論

未治療の正常高値血圧、高血圧者に対するイワシ由来ペプチド (Valyl-Tyrosine) 含有食品の二重盲検法による placebo を対照とした 12 週間の摂取試験を実施した結果、以下のことが明らかとなった。

- (1) 収縮期血圧において、イワシ由来ペプチド含有食品摂取群は、摂取 2 週間後から摂取終了となる 12 週間後まで有意な降圧を示した。一方、placebo 摂取群は、有意な変動はみられなかった。
- (2) 拡張期血圧において、イワシ由来ペプチ

ド含有食品摂取群は、摂取 8 週間後で有意な降圧を示した。一方、placebo 摂取群は、有意な変動はみられなかった。

- (3) イワシ由来ペプチド含有食品の摂取による脈拍数、体重、肥満指数、血圧検査値の有意な変動、自覚症状および診察所見の異常は一切認められなかった。また、空咳、皮疹、皮膚掻痒感および消化器症状などの有害事象は全く観察されなかった。

以上より、イワシ由来ペプチド含有食品は、安全性が高く、かつ未治療の正常高値血圧、高血圧者の収縮期血圧および拡張期血圧を適度に降下させる効果を有することが明らかとなった。

謝 辞

本試験に参加くださった総合医科学研究所の公募に応じた被験者の皆様に感謝致します。

引用文献

- 1) Guidelines subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J. Hypertens.*, **17**, 151-183, 1999.
- 2) 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. 13-25, 杏林舎, 2000.
- 3) 平成 11 年国民栄養調査結果の概要について.
- 4) 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. *Therapeutic Research*, **18**, 570-573, 1997.
- 5) 松井利郎、川崎晃一: 食品タンパク質由来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** (2), 77-85, 2000.

- 6) 川崎晃一、関 英治、箆島克裕、吉田真弓、浅田耕造、松井利郎、箆島 豊：軽症高血圧者、正常高値血圧者ならびに正常高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—。臨床と研究、77、1800—1808、2000。
- 7) 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。
- 8) 梶本修身、中村康則、屋田裕一、森口盛雄、平田洋、高橋丈生：酸乳の軽症及び中等症高血圧者に対する降圧効果。日本栄養・食糧学会誌、54(6)、347—354、2001。
- 9) Hata Y, Yamamoto M, Ohni M, Nakajima K, 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。
- 10) 藤田裕之、安本良一、長谷川晶康、大嶋一徳：かつ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。
- 11) Matsufuji H, Matsui T, Seki E, Osajima K, Nakashima M, Osajima Y: Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides in an alkaline protease hydrolyzate derived from sardine muscle. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 58, 2244—2245, 1994。
- 12) Matsui T, Matsufuji H, Seki E, Osajima K, Nakashima M, 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。
- 13) Matsufuji H, Matsui T, Oshige S, Kawasaki T, Osajima K, Osajima Y: Antihypertensive effects of angiotensin fragments in SHR. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 59, 1398—1401, 1995。
- 14) 関 英治、箆島克裕、松藤 寛、松井利郎、箆島豊：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。
- 15) 関 英治、川崎晃一、吉田真弓、箆島克裕、玉屋圭、松井利郎、箆島 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(5)、271—277、1999。
- 16) Kawasaki T, Seki E, Osajima K, Yoshida M, Asada K, Matsui T, Osajima Y: Antihypertensive effect of Valyl-Tyrosine, a short chain peptide derived from sardine muscle hydrolyzate, on mild hypertensive subjects. *J. Hum. Hypertens.*, 14, 519—523, 2000。
- 17) 関 英治、浅田耕造、箆島克裕、松井利郎、箆島豊、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正常高血圧者に対する降圧効果。健康・栄養食品研究、3(4)、73—85、2000。
- 18) 川崎晃一、上園慶子、伊藤和枝、上野道雄、藤島正敏：尿中クレアチニン排泄量予測値と起床後2回目のスポット尿を用いた24時間尿中ナトリウムならびにカリウム排泄量の推定法。健康科学、10、115—120、1988。
- 19) Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H: Estimation of 24-hour urinary sodium and potassium excretion from predicted value of 24-hour urinary creatinine excretion and fractional urine sodium/creatinine and potassium/creatinine ratio. *Seventh Symposium on Salt II*, 257—262, 1993。
- 20) 川崎晃一、上園慶子、宇都宮弘子、今村京子、吉川和利、上野道雄、藤島正敏：24時間尿中 Na 排泄量推定法に関する研究。健康科学、8、1986。
- 21) 川崎晃一、上園慶子、宇都宮弘子、今村京子、吉川和利、上野道雄、藤島正敏：24時間尿中カリウム排泄量推定法に関する研究。健康科学、9、1987。
- 22) 上園慶子、川崎晃一、上野道夫、中牟田澄子、尾前照雄：正常人の血漿レニン活性・血漿アルドステロン濃度に及ぼす加齢・性・月経周期および電解質の影響。日本内分泌学会雑誌、56、1618—1629、1980。
- 23) 岡嶋智志、横井宏志、舘 啓二、中川立一、勅使河原敬明、大橋 進、菱田 仁、長坂顕雄、水野康：運動負荷による血中 Catecholamine, an-

- giotensin, aldosterone 濃度および血漿 renin 活性の変動. 日本臨床生理学会, **13**, 236-241, 1983.
- 24) 内山 聖、早川広史：非安静採血法による血漿レニン活性の有用性の検討. 医学と生物学, **117**, 269-273, 1988.
- 25) 新美由紀、伊藤宏樹、松川俊義、杉山由樹、Zaman Shamsu、間野忠明：ヒトにおける夏期および冬期の筋交感神経活動. 環境医学研究所年報, **48**, 209-213, 1997.
- 26) Shirota M: Toxicity studies of the non-sulphydryl angiotensin converting enzyme inhibitory N-[8-amino-1 (S)-carboxyoctyl]-L-alanyl-L-proline in rats. *Arzneimittelforschung*, **42**, 1430-1434, 1992.
- 27) Sesoko S, Kaneko Y: Cough associated with the use of captopril. *Arch. Intern. Med.*, **145**, 1524, 1985.
- 28) Bravo EL, Tarazi RC: Converting enzyme inhibition with an orally active compound in hypertensive man. *Hypertension*, **1**, 39-46, 1979.

(2003年1月31日 受付)