

## 総説

# 降圧効果を持つ機能性食品の薬理作用 ～血圧コントロールが期待される食品～

稗田 螢火舞<sup>1)</sup>, 砂川 陽一<sup>1, 2, 3)</sup>, 刀坂 泰史<sup>1, 2, 3)</sup>,  
長谷川 浩二<sup>3)</sup>, 森本 達也<sup>1, 2, 3)</sup>

**要約：**高血圧は心血管疾患、脳卒中などの疾患の発症につながる動脈硬化の主要危険因子の一つである。多くの臨床研究から血圧を管理することは、これらの罹患率、死亡率の減少につながる事が明らかになっている。しかしこれらの合併症に対する予防効果は降圧薬を用いた治療をもってしても50%未満である。近年、健康的な食事が生活習慣病を予防するだけでなく、治療につながるのではと考え、食品の持つ効果について注目が集まっている。塩分制限、適度なアルコール摂取、およびカロリー制限などの食生活の改善が高血圧の予防のために重要である。また、古くから日本と中国で日常的に飲まれてきた緑茶は降圧効果を有すること、さらにはその有効成分はカテキンであることが明らかとなった。このように降圧効果を持つ食品に関して多くの研究が行われ、これらの機能性食品がレニン・アンジオテンシン系抑制や抗酸化作用、利尿作用、交感神経抑制作用、および血管拡張作用を有する一酸化窒素の合成促進作用などによって降圧効果を示すことが報告されている。今後これらの機能性食品を土台にして、日常の食生活を改善することによって血圧を管理し、健康寿命を延ばすことができると期待される。本総説は動物実験やヒト臨床試験で降圧効果を有することが報告されている機能性食品とその成分についてまとめたものである。

## 1. はじめに

高血圧は心血管疾患 (CVD)、脳卒中、腎不全の主要危険因子の一つであり、血圧が高いほどこれらの罹患リスク、死亡リスクが増大する。日本の高血圧患者数は4300万人と推定され、2010年の国民健康・栄養

調査では30歳以上の日本人男性の60%、女性の45%が高血圧と判定されている(1)。CVDの一つである心疾患は日本人の死亡原因の中で悪性新生物に次いで第2位に位置し、2013年には年間約20万人が死亡している(2)。このように、CVDは日本国民の疾病における大きな位置を占め、その主要リスクの一つが高血圧である。心臓では、圧負荷の増大により心肥大・心筋リモデリングや冠動脈内皮機能障害が生じ、心筋虚血や冠動脈硬化症の危険性が増加する。WHOは、収縮期血圧 (SBP) を160 mmHg および拡張期血圧 (DBP) を90 mmHg 以下にまで降圧することで、CVDの罹患率および死亡率が低減することを明らかにしている(3)。日本においては、診察室での血圧目標は140/90 mmHg未満とされ、若・中年者、脳卒中・冠動脈疾患患者においても同様の目標値である(1)。ほかに、わずか5 mmHgの血圧の低下が冠動脈疾患による死亡を9%、および脳卒中による死亡を14%それぞれ減少させると推定されている(4)。このように、高血圧は、CVDや脳卒中発症のもっとも重要なリスク因子のひとつであり、血圧をコントロールすることは生命予後改善に極めて重要である。高血圧の大部分を占める本態性高血圧は、その原因が明らかではないが、加齢やストレス、食生活、運動などの様々な生活習慣に関連した要因が関与することが知られている (図1)。

日本は世界でも有数の長寿国であるが、その理由の一つにバランスのとれた食生活により、豊富な栄養素が摂取され、脳卒中、結核などが大きく減少したことが挙げられる。近年、食品の成分には身体の免疫系、内分泌系、神経系や循環系などに作用し、生体調節系の異常で発症する様々な疾病を予防・治療する機能が

キーワード：食品、高血圧、降圧効果、心血管疾患、レニン

<sup>1)</sup> 静岡県立大学 薬学部 分子病態学分野 (〒422-8526 静岡県静岡市駿河区谷田 52-1)

<sup>2)</sup> 静岡県立病院機構 静岡県立総合病院 (〒420-8527 静岡県静岡市葵区北安東 4-27-1)

<sup>3)</sup> 国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部 (〒612-8555 京都府京都市伏見区深草向畑町 1-1)

E-mail: morimoto@u-shizuoka-ken.ac.jp 原稿受理日：2015年4月6日

Title: Pharmacological effect of functional foods with a hypotensive action

Author: Kehima Hieda, Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto

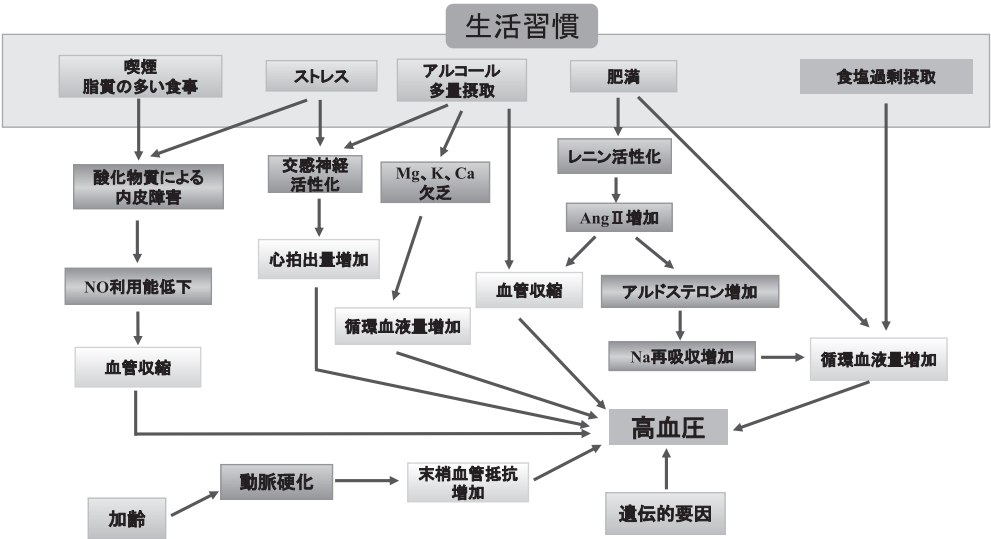


図1 高血圧と生活習慣  
①喫煙・ストレス・脂質の多い食事などによる酸化物質の増加、血管内皮の障害、②ストレスやアルコールによる交感神経の活性化、③アルコール多飲による Mg、K、Ca 欠如などの電解質異常、④運動不足や過食による肥満によるレニン活性化、⑤食塩過剰摂取による循環血流量増加などによって高血圧が生じる。これら生活習慣に加え遺伝因子や加齢も高血圧の原因となる。

表1 機能性食品の動物実験における降圧効果

機能性食品	有効成分	動物実験	結果	引用
茶	カテキン、フラボノイド	SHRSP ラットに緑茶ポリフェノール (3.5 mg/L のカテキン, 0.5 g/L のフラボノール, 1 g/L のフラボノイド重合体) を3週間飲用	SBP, DBP が減少した.	5
GABA	γ-アミノ酪酸 (GABA)	SHR ラットと正常血圧ラット (NTR) に GABA 0.5 mg/kg を単回経口投与	SHR ラットにおいて SBP が減少したが、正常血圧ラットでは変化はなかった.	15
ステビア	ステビオシド	ステビオシド 50, 100, 200 mg/kg を正常血圧ラット (NTR), SHR ラット, 腎性高血圧ラット, DOCA-食塩ラットに腹腔内投与	① 50 mg/kg で各ラットで血圧が減少② 100, 200 mg/kg では NTR, SHR に対して持続的に血圧が減少③ SHR では濃度依存的に血圧が減少した.	21
黒酢	酢酸, 黒酢由来ペプチド	SHR ラットに黒酢 3 g/kg を単回経口投与または 10% 含有飼料を8週間給餌	単回投与と8週間給餌のいずれにおいても SBP が減少した.	28
ゴマ	セサミン	DOCA-食塩ラットにセサミン 0.1, 1% 飼料を5週間給餌	SBP が減少した.	33
魚油	EPA・DHA	正常血圧ラットと SHR ラットに 30, 100, 300 mg/kg の EPA を8週間経口投与	30, 100, 300 mg/kg を投与した SHR ラットにおいて SBP が減少した.	40
ニンニク	S-アリルシス테인, アリシン	腎血管性高血圧モデルラットにニンニク水抽出物 50 mg/ 日を4週間経口投与	SBP が減少し、血清や大動脈、腎臓、心臓および肺などの臓器で ACE 活性が減少した.	48
		5/6 腎摘ラットに SAC 200 mg/kg, AG 1.2 mL/kg を30日間腹腔内投与	SBP, 腎障害が減少, SOD 活性が増加した.	49
玉ねぎ	ケルセチン	L-NAME 誘導高血圧ラットおよび SHRSP ラットに、5%乾燥玉ねぎ含有飼料を4週間給餌	双方のラットで SBP が1週間目から減少し、4週目で TBARS も減少した. SHRSP ラットでは尿中亜硝酸、NOS 活性が増加した.	61
エンドウ豆	エンドウ豆タンパク質加水分解物 (PPH)	SHR ラットに PPH を 100, 200 mg/kg 経口投与	SBP が減少した.	67

論文で報告されている動物実験の一部を抜粋したもの。高血圧自然発症ラットである SHR ラットを中心に複数の種類のラットで降圧効果が確認されている。

あることが明らかになってきた。このような働きを持つ食品は機能性食品と呼ばれる。高齢化の進展や生活習慣病患者の増加が進む先進国では、セルフメディケーションへの関心が高まっており、機能性食品に注

目が集まっている。本論では、高血圧に対して特に有益な降圧効果を有することが動物実験（表1）およびヒト臨床試験（表2）で明らかになっている機能性食品について概説する。これらの機能性食品はレニン・

表 2 機能性食品のヒト臨床試験における降圧効果

機能性食品	ヒト臨床試験		引用
	対象	デザイン	
茶	BMI 30 以上の高血圧患者	緑茶エキス 379 mg を 3 ヶ月摂取（ランダム化二重盲検プラセボ比較試験）	9
	正常高値血圧または軽度高血圧者	べにふうき緑茶葉 2 g の抽出物（メチル化カテキン 25 mg）を 8 週間摂取（ランダム化二重盲検プラセボ比較試験）	10
	BMI 28～38 の肥満者	400 mg のエビガロカテキンガレートを 1 日 2 回 8 週間摂取（ランダム化二重盲検プラセボ比較試験）	11
GABA	正常高値血圧者	GABA 12.3 mg 含有発酵乳製品 100 mL を 12 週間摂取（ランダム化二重盲検プラセボ比較試験）	16
	正常高値・軽度高血圧者	1 日 1 回 GABA 120 mg 含有減塩醤油を 12 週間摂取（二重盲検並行群間プラセボ比較試験）	17
	軽度高血圧者	GABA 10～12 mg 含有乳製品 100 mL を 12 週間摂取（ランダム化二重盲検プラセボ比較試験）	18
ステビア	軽症・中等症本態性高血圧患者	ステビオシド 250 mg を 1 日 3 回 1 年間摂取（ランダム化二重盲検プラセボ比較試験）	24
	軽症高血圧患者	ステビオシド 500 mg を 1 日 3 回 2 年間摂取（ランダム化二重盲検プラセボ比較試験）	25
黒酢	正常高値・軽度高血圧者	15% 黒酢含有飲料, 15% リンゴ酢含有飲料を 10 週間摂取（3 群並行間プラセボ比較試験）	29
	正常高値・軽度高血圧者	トマト酢 750 mg を 12 週間摂取（二重盲検プラセボ比較試験）	30
	軽症・中等症高血圧者	リンゴ酢（酢酸 0.75 g/100 mL）, 酢酸飲料（酢酸 1.5 g/100 mL）を 8 週間摂取（3 群並行間プラセボ比較試験）	31
ゴマ	正常高値血圧者	セサミン 60 mg/day を 4 週間摂取（二重盲検クロスオーバープラセボ比較試験）	36
魚油	本態性高血圧患者	EPA 2.7 g/日を 8 週間摂取（ランダム化二重盲検クロスオーバープラセボ比較試験）	41
	高血圧（かつ、または高コレステロール）者	DHA 2 g/日を 5 週間摂取（ランダム化二重盲検プラセボ比較試験）	47
ニンニク	収縮期高血圧患者（SBP $\geq$ 140 mmHg）	240, 480, 960 mg のニンニク抽出物（S-アリルシステインをそれぞれ 0.6, 1.2, 2.4 mg 含有）を 12 週間摂取（ランダム化二重盲検プラセボ比較試験）	55
	SBP $\geq$ 140 または DBP $\geq$ 90 mmHg の高血圧患者	ニンニク抽出物 960 mg（2.4 mg の S-アリルシステイン含有）を 12 週間摂取（ランダム化二重盲検プラセボ比較試験）	58
玉ねぎ	高血圧前症またはステージ 1 の高血圧者	ケルセチン 730 mg/日を 28 日間摂取（ランダム化二重盲検クロスオーバープラセボ比較試験）	65
エンドウ豆	SBP が 125～170 mmHg の者	PPH 1.5, 3.0 g/日を 3 週間摂取（ランダム化二重盲検クロスオーバープラセボ比較試験）	67

論文で報告されているヒト臨床試験の一部を抜粋したもの。高血圧患者を対象とした臨床試験をおもに取り上げた。

アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系の阻害、抗酸化作用、利尿作用、NOS（一酸化窒素合成酵素）産生亢進作用など異なる作用機序により血圧を低下させ、中には複数の作用機序を持った機能性食品も存在する（図 2）。

## 2. カテキン

緑茶は古くから健康の維持・回復に効果があるとして重宝され、日本・中国など東アジアで日常的に飲み続けられている飲料である。SHRSP（脳卒中易発性高血圧自然発症ラット）を用いた実験では緑茶ポリフェノールを飲用させた群において、有意な血圧の低下が認められた(5)。この研究で使ったポリフェノールの量は通常の緑茶の 1 L に含まれる量に相当するもの

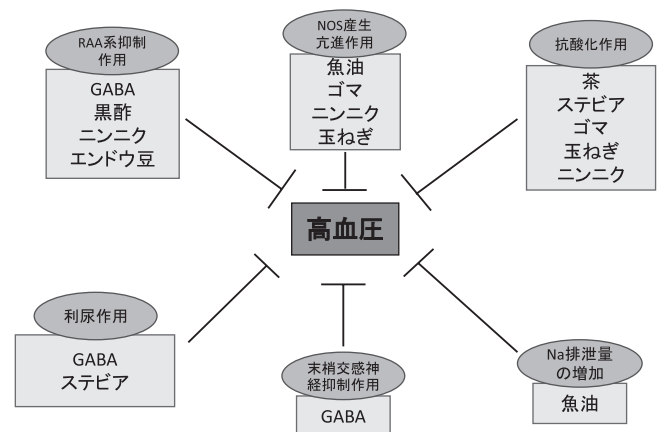


図 2 機能性食品の降圧効果の機序

本論で紹介した機能性食品の降圧効果の機序。複数の作用機序を持つ食品もあり、これらが相乗的に降圧効果を促進していると考えられる。



であるため、緑茶を日常的に摂取することが高血圧に対する保護効果を示すと考えられる。緑茶の有効成分はおもにカテキンやタンニンといったポリフェノールであり、近年ではこのカテキンが降圧効果など様々な作用を持っていることが多数報告されている(6-8)。カテキンの降圧機序はおもに抗酸化作用によるものと考えられる。すなわち血管内皮の酸化ストレスの低減が、NOの生物学的利用能を増加させることで、血管拡張作用を亢進させるというものである。また緑茶に含まれるカフェインによる利尿作用も関連している。緑茶の降圧効果に関する研究は世界中で行われており、ヒト臨床試験においても、緑茶エキスを3ヵ月摂取した肥満を伴った高血圧患者は、SBPおよびDBPが有意に低下した(9)と報告されているほか、多数の報告がなされ、いずれの試験においても副作用は認められなかった(10-12)。

### 3. GABA

GABAはアミノ酸の一種であるγ-アミノ酪酸であり、おもに大脳や小脳・脊髄などの中枢神経系に多く存在する抑制性の神経伝達物質である。近年では脳内の血流や、代謝を改善させる効果を持つことが判明している。GABAは睡眠時に脳内にて生成されるほか、食品からも摂取することができる。米、野菜、茶、発酵食品に微量に含まれており、特に発芽玄米には白米の約10倍のGABAが含まれているとされている。またGABAは乳酸菌が生産するグルタミン酸脱炭酸酵素により生成されることから、植物を原料とした乳酸発酵品である漬物などにも多く含有されている(13, 14)。GABAの降圧効果の機序については交感神経系および末梢交感神経節への抑制作用、抗利尿ホルモンの分泌抑制による利尿作用、ACE(アンジオテンシン変換酵素)活性阻害などが考えられている(15, 16)。GABAは血液脳関門を通過することができないが、末梢臓器における交換神経の伝達を抑制し、血管収縮を引き起こすノルアドレナリンの分泌を抑えることで血管収縮を抑制すると考えられている(15)。ヒトでは正常高値血圧者(16, 17)や軽度の高血圧者(17, 18)を対象にした臨床試験において有意な降圧効果が認められ、副作用は認められなかった。以上のことから、GABA含有発酵食品を用いた降圧効果が期待できる。

### 4. ステビオシド

キク科の多年草であるステビアに含まれているステビオシドは日本、南米などで広く使用されている天然由来の甘味料である。特に南米では医療用ハーブとし

て伝統的に用いられてきており、現在までに2型糖尿病のインスリン抵抗性を改善することや、利尿作用、抗酸化作用など様々な生理活性があることが報告されている(19, 20)。ステビオシドの降圧効果はSHR(高血圧自然発症ラット)や腎性高血圧ラットなどによって確認されており(21)、この降圧効果は、細胞内への $\text{Ca}^{2+}$ イオンの流入抑制による、血管拡張に基づくと考えられている(22)。さらにステビオシドの誘導体であるイソステビオールと、大動脈平滑筋細胞を用いた実験により、この $\text{Ca}^{2+}$ イオンの減少はATP感受性 $\text{K}^{+}$ チャネル、および小コンダクタンス $\text{Ca}$ 活性化 $\text{K}^{+}$ チャネルの選択的開口を介して生じると報告されている(23)。ヒト臨床試験では、高血圧患者を対象とした試験において降圧効果が確認され、副作用は認められなかった(24, 25)。しかし、軽度の高血圧患者にステビオシド15.0 mg/kg/dayを与えた試験では、プラセボ群と比較して有意な降圧効果がみられなかった(26)ことから、ステビオシドによる降圧効果を期待するには食品中の含有量では不十分であり、サプリメントとして摂取する必要があると考えられる。

### 5. 黒酢

黒酢は米を原料とした醸造酢である。抗酸化作用をはじめとする様々な生理活性が報告されており、その活性には酢酸や、黒酢中に豊富に含まれているアミノ酸、ペプチドなどが関与していると考えられている(27)。SHRを用いた解析により、その降圧効果の機序は、ACE活性阻害やレニン活性阻害など、RAA系の抑制作用であることが示唆されている(27, 28)。ヒト臨床試験では15%黒酢含有飲料、15%リンゴ酢含有飲料(各々酢酸750 mg/100 mL)を10週間摂取させると2~10週間後にSBPの低下がみられ(29)、ほかにもいくつかの試験(30, 31)において降圧効果が確認され、副作用は特に認められなかった。また黒酢に含まれる酢酸が中性脂肪を低下させるという報告もある(32)ことから、日常的に黒酢を飲むことで、降圧効果のみならず生活習慣病を改善することが期待できる。

### 6. セサミン

セサミンはゴマに微量に含まれるリグナン化合物の一種であり、近年抗酸化作用、コレステロール低下作用、脂質代謝亢進作用、肝臓保護作用といった様々な生理活性が報告されている。セサミンは降圧効果も有することが知られているが、その作用機序については不明な点が多い。デオキシコルチコステロン酢酸塩(DOCA)-食塩高血圧ラットにセサミン0.1、1%含有飼

料を摂取させると、大動脈での過酸化物質産生や血管での NADPH オキシダーゼ発現、および酵素活性を減少させ、高血圧が有意に抑制された。アドレナリン作動性ニューロン遮断薬であるレセルピン、利尿薬であるヒドロクロロチアジド、血管平滑筋弛緩薬のヒドララジンの3種降圧薬併用でも同様に血圧は低下したが、過酸化物質の産生に影響を及ぼさなかった(33, 34)。また、セサミン代謝物には NOS 産生による血管拡張作用があり、NOS 欠損マウスではセサミン投与による降圧効果がみられなかった。以上のことからセサミンの降圧効果は、抗酸化作用や NOS 産生亢進による血管拡張作用が関与していると考えられている(35)。ヒトでは正常高値血圧者を対象とした臨床試験において有意な血圧の低下が観察され、特に副作用は見られなかった(36)。ゴマは料理には少量用いられることが多く、カロリーも高いため、一度に多量を摂取することは難しい。そのためゴマの有効成分であるセサミンをサプリメントとして摂取することが望まれる。

## 7. EPA・DHA

1970 年代に、カナダやグリーンランドに住む魚を主食とする人々が肉食中心のデンマーク人より冠動脈疾患に罹患する人が少ないという疫学調査の結果から、魚油は健康効果があると注目を浴びるようになった。さらに SHR に魚油 1.5 g/kg/日を3ヵ月経口投与させると、血圧が低下したことが報告されている(37)。またヒト臨床試験より、高血圧患者が降圧するには、3 g/日以上魚油が必要であると考えられている(38, 39)。この魚油の降圧効果を示す成分は、魚に豊富に含まれる n=3 脂肪酸である EPA, DHA であると考えられており、これらについて研究が進んでいる。正常血圧ラットと SHR に 30~300 mg/kg の EPA を8週間経口投与すると、それぞれ平均血圧の低下が見られた。この降圧効果は可逆的であり、また正常血圧ラットの SBP には影響を及ぼさなかった(40)。本態性高血圧患者に EPA 2.7 g/日を8週間摂取してもらうと、SBP の低下、赤血球内の Na 含有量の低下および EPA の含有量の増加が見られた。この Na 含量の低下は  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase 活性と負の相関を示し、EPA が Na ポンプを活性化し Na の排出を増加させることで降圧効果を示すことが推測された(41)。EPA や DHA などの魚油の降圧機序は EPA の細胞内 Na 濃度の低下(41)以外にも eNOS 発現増強(42)や、血管に作用するエイコサノイド生合成の変化(43)などが考えられている。また高脂血症患者を対象とした試験では、全身の動脈硬化の状態を反映する Augmentation Index、心血管リスクの

予測因子である SBP の中央値、SBP, DBP のいずれもが低下したと報告されている(44)。しかしこれらの報告に対して、EPA は血圧に影響を及ぼさないという報告もあるため、EPA の降圧効果について確信は得られていない(45, 46)。一方 DHA では、高血圧者を対象としたヒト臨床試験において SBP, DBP、および心拍数が低下したと報告されている(47)。

## 8. ニンニク

ニンニクは香料料として様々な料理に用いられ、古くから民間薬としても利用されてきた。ニンニクはアリシンや S-アリルシステイン (SAC) などの硫黄化合物を含むのが特徴で、特有のニンニク臭の原因となっている(48)。5/6 腎摘ラットに SAC 200 mg/kg、熟成ニンニクエキス 1.2 mL/kg をそれぞれ 30 日間腹腔内投与すると、共に SBP の低下がみられ、活性酸素を除去する SOD 活性が増加し、血清クレアチニン、血中尿素窒素、尿タンパク質や間質の線維化、尿細管損傷などの腎障害のマーカーが改善した(49)。さらに腎血管性高血圧モデルラットに、50 mg/日のニンニクの水抽出物を4週間経口投与すると、SBP が低下し、血清や大動脈、腎臓、心臓および肺などの臓器で ACE 活性の減少がみられた(48)。降圧効果の機序としては、この ACE 阻害作用に加え、活性酸素除去(49, 50)、NO 産生の亢進(51)、および血管収縮作用をもつプロスタノイドの合成抑制(52)などが考えられている。一方で SHR に生ニンニク粉末を含む飼料を10週間与えた実験では、体重や赤血球の減少、網状赤血球の増加、前胃乳頭腫などの副作用が見られたことから、生ニンニクの長期摂取は健康に害を及ぼすことが示唆されている(53)。ヒト臨床試験においてはステージ1の本態性高血圧患者を対象とした試験において、ニンニク錠の投与期間と用量に依存的な SBP, DBP の低下が見られ(54)、ほかにも降圧効果の有効性に関する臨床試験の報告が多数なされている(55-57)。さらにニンニクは高血圧では降圧効果を示すが、正常血圧には影響を与えないという報告(58, 59)もされており、健康者がニンニクを摂取しても過度の降圧リスクも少ないことが示唆されている。

## 9. ケルセチン

玉ねぎは世界中で様々な料理に使われ、保存性にも優れた野菜である。玉ねぎは抗酸化作用を有するケルセチン(60)などのフェノール化合物を豊富に含んでおり、多くの健康効果をもたらすと期待されている。NO 合成阻害酵素である NG-ニトロ-L-アルギニンメチ



ルエステル (L-NAME) で高血圧を誘導したラットおよび SHRSP に, 5%乾燥玉ねぎ含有餌を摂取させると, それぞれのラットで1~4週間後に有意な降圧効果が確認され, 酸化ストレスの指標であるチオバルビツール酸反応性物質 (TBARS) が減少した。SHRSP では尿中硝酸塩の量, NOS 活性が増加したことから, 玉ねぎは抗酸化作用により降圧効果を示すことが示唆された (61)。さらにケルセチンが ACE を阻害するという報告 (62) や細胞内への  $\text{Ca}^{2+}$  流入阻害を介して降圧効果を示すという報告 (63) もあるため, 抗酸化作用以外にもこれらの作用が相乗的に働いて降圧効果を現すと考えられる。加えてケルセチン 1.5 g/kg の飼料を与えたラットは, 大動脈狭窄手術を行っても, コントロール群と比べ血圧が有意に低く, 心肥大や大動脈中膜の肥厚などが抑制されたことから, ケルセチンは心血管系疾患の予防にも有用であることが示唆されている (64)。ヒト臨床試験ではステージ1の高血圧者を対象とした試験で, SBP, DBP, 平均動脈圧が有意に低下したという報告 (65) がなされている。しかしケルセチン投与群で全身の酸化ストレスマーカーに変化はなかったため, 玉ねぎの抗酸化作用にはケルセチン以外の成分も関与していると考えられる。

## 10. エンドウ豆タンパク質加水分解物 (66, 67)

エンドウ豆タンパク質は高い栄養価を持つ安価な植物性タンパク質として注目を集めている。エンドウ豆タンパク質加水分解物はレニンおよび ACE に対して強い阻害活性を示すことが明らかになっている (66)。エンドウ豆タンパク質単離物を熱処理し, 細菌酵素テルモリシンで加水分解後, 限外膜ろ過して得られた <3 kDa のペプチドを含む加水分解物 (PPH) を, SHR ラットに 100 および 200 mg/kg 経口投与すると, 時間経過とともに SBP が低下し, 4 時間で最大 19 mmHg 低下した。一方, 加水分解されていないエンドウ豆タンパク質単離物 (PPI) は SHR ラットに対して降圧効果を示さなかったことから, 天然エンドウ豆タンパク質が降圧効果を示すには加水分解が必要であり, PPI 投与では生成する PPH が不十分であることが示唆されている。さらに慢性腎臓病モデルラットに PPH を 8 週間経口投与すると, SBP, DBP がそれぞれ低下した。PPH 投与ラットの腎臓における ACE の mRNA レベルおよび酵素活性には変化が見られなかったが, 血中 Ang II が低下し, 腎臓でのレニンの mRNA レベルが 50% 低下していた。In vitro の実験においても 1 mg/mL の PPH が 17% の ACE 阻害活性, 19% の Ang II の阻害活性をそれぞれ示したことから, PPH は RAA 系に作用

して降圧効果を示すと考えられている。SBP が 125~170 mmHg のヒトを対象とした臨床試験では PPH 3 g を 3 週間摂取してもらうと, 2, 3 週間後に SBP がそれぞれ 5, 6 mmHg 有意に低下し, 副作用は見られなかった (67)。

## 11. 機能性食品による高血圧の管理

本論で紹介した食品以外にも, 穀物, 野菜, 果物, 牛乳, チーズ, 鶏肉, 大豆, ワイン, マッシュルーム, 乳酸菌は, 潜在的な降圧効果を持つ食材源である。これらに含まれるおもな生物活性成分は, ACE 阻害ペプチド, ビタミン C および E, フラボノイド, フラバノール, カテキン, アントシアニン, フェノール酸, ポリフェノール, タンニン, レスベラトロール, 多糖類, 食物繊維, サポニン, ステロール, K, Ca および P である。これらの成分は ACE 阻害, 抗酸化作用, 血管拡張,  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル遮断, キマーゼ阻害などの異なるメカニズムによって血圧を低下させていると推測される (68)。また近年血圧をコントロールする食事療法として DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) 食が注目を集めている。DASH 食は高脂肪食を控え, 野菜や果物, 豆類, 魚類, 低脂肪乳製品, 穀類などを中心とした複合食のことであり, 血圧を下げる有用性が多数報告されている (4, 69-71)。DASH 食の降圧効果の機序はおもに Na 利尿作用であると考えられており (72), さらに K を豊富に含むことから, 食塩過剰摂取の血圧上昇に対して特に有効と考えられる。食品加工の際に Na が添加され K が失われていくことから, 加工食品が汎用されている先進国では, K の積極的摂取は推奨されるべきである。ほかにも Mg を多く摂取する集団は, メタボリックシンドロームのリスクが減少するという報告 (73) があり, Mg を多く含む DASH 食は, 肥満リスクを低減させると考えられている。

ここまで食品の持つ機能について概説したが, グレープフルーツの成分であるフラノクマリン類が代謝酵素 CYP3A4 を阻害し Ca 拮抗薬などの血中濃度を上昇させることを始めとし, 食品には医薬品との相互作用を有するものがある。生薬や甘味料として使われている甘草は, 主成分に血圧上昇作用を有するグリチルリチンを含むため, 降圧薬の効果が相殺される恐れがある。GABA や黒酢など ACE 阻害作用を有する機能性食品は抗アルドステロン薬との併用により特に高齢者で高 K 血症の恐れがある。今回概説した降圧効果を有する食品は降圧薬との併用で降圧効果が増強する恐れがある。またアルコール摂取は慢性的には血圧を上昇させると考えられているが, 急性的には末梢血管抵

抗を低下させ拡張期血圧を低下させるため、降圧薬とアルコールの併用により降圧効果が増強することも知られている。このように降圧効果を有する機能性食品と降圧薬との併用は降圧効果が増強されることが予想され、過度の降圧はふらつき、めまいの原因となるため注意が必要である。また食品は摂取する人の病態に合わせて注意して摂取する必要がある。抗アルドステロン薬や ARB, ACE 阻害薬を服用中の者、重篤な腎障害を伴う者は高 K 血症をきたすリスクがあるため、K を多く含む野菜・果物などの積極的摂取は勧められない。また糖尿病や肥満者などのエネルギー摂取量の制限が必要な患者には、糖分が多い果物やナッツの過剰摂取はカロリーオーバーの危険があるため注意が必要である(5)。一方、腎障害を伴う者への利尿作用を持つ食品摂取は、降圧と体液量コントロールの面から適していると思われる。しかし降圧効果のある機能性食品を含めた特定の食品を過剰に摂取することで、栄養の偏りや降圧薬との併用による相乗効果などの危険性も懸念されるため、機能性食品を土台としたバランスのとれた食事の推奨と、個々の患者の病態に合わせた食生活の指導といった取り組みが今後望まれる。

## 12. 終わりに

高血圧の管理のためには薬物療法に加えて、生活習慣の改善が不可欠である。健康のためには単に薬を服用するだけでは不十分で、薬物療法に加えてバランスのとれた食事と規則正しい生活が必要である。高血圧の食事療法の第一は減塩食（6 g/日未満）であり、これにより腎臓および血管への負荷が軽減する。減塩食であっても機能性食品を積極的に摂ることで、より豊かな食生活を楽しむことができると期待される。もちろん、人々が「セルフメディケーション」を実践するための手段としてこれらの機能性食品を効果的に活用することも期待したい。今後はさらなる研究により果物や野菜だけでなく、他の食品の有用な機能が確認され、高血圧関連疾患だけでなく、様々な疾患の予防のために、機能性食品の分野が拡大することが望まれる。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH2014).
- 2) 厚生労働省 平成 25 年人口動態統計月報年計(概数)の概要.
- 3) 松岡博昭(監修), 石光俊彦(訳). WHO 心血管疾患予防ガイドライン. 2008.
- 4) Whelton PK, et al. JAMA. 2002;288:1882-1888.
- 5) Negishi H, et al. J Nutr. 2004;134:38-42.

- 6) Khan N, et al. Curr Pharm Des. 2013;19:6141-6147.
- 7) Frei B, et al. J Nutr. 2003;133:3275S-3284S.
- 8) Bhardwaj P, et al. Chin J Nat Med. 2013;11:345-353.
- 9) Bogdanski P, et al. Nutr Res. 2012;32:421-427.
- 10) Kurita I, et al. J Agric Food Chem. 2010;58:1903-1908.
- 11) Brown AL, et al. British J Nutrition. 2009;101:886-894.
- 12) Mozaffari-Khosravi H, et al. J Diet Suppl. 2013;10:105-115.
- 13) Yokoyama S, et al. Biosci Bioeng. 2002;93:95-97.
- 14) Higuchi T, et al. Bacteriol. 1997;179:3362-3364.
- 15) Hayakawa K, et al. Eur J Pharmacol. 2002;438:107-113.
- 16) 梶本修身, 他. 日食科工誌. 2004;51:79-86.
- 17) 山越純, 他. 薬理と治療. 2006;34:691-709.
- 18) Inoue K, et al. Eur J Clin Nutr. 2003;57:490-495.
- 19) Chatsudthipong V, et al. Pharmacol Ther. 2009;121:41-54.
- 20) Mohd-Radzman NH, et al. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:718049.
- 21) Hsu YH, et al. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 2002;65:1-6.
- 22) Lee CN, et al. Planta Med. 2001;67:796-799.
- 23) Wong KL, et al. Planta Med. 2004;70:108-112.
- 24) Chan P, et al. Br J Clin Pharmacol. 2000;50:215-220.
- 25) Hsieh MH, et al. Clin Ther. 2003;25:2797-2808.
- 26) Ferri LA, et al. Phytother Res. 2006;20:732-736.
- 27) Kondo S, et al. Biosci Biotechnol Biochem. 2001;65:2690-2694.
- 28) 小田原誠, 他. 日食科工誌. 2008;55:81-86.
- 29) 梶本修身, 他. 健康・栄養食品研. 2003;6:51-68.
- 30) 佐道哲也, 他. 薬理と治療. 2006;34:723-735.
- 31) 梶本修身, 他. 健康・栄養食品研. 2001;4:47-60.
- 32) Yamashita H, et al. Biosci Biotechnol Biochem. 2009;73:570-576.
- 33) Nakano D, et al. Biol Pharm Bull. 2003;26:1701-1705.
- 34) Nakano D, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008;35:324-326.
- 35) Nakano D, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2006;318:328-335.
- 36) Miyawaki T, et al. J Nutr Sci Vitaminol. 2009;55:87-91.
- 37) Aguila MB, et al. J Hypertens. 2004;22:921-929.
- 38) Russo C, et al. J Hypertens. 1995;13:1823-1826.
- 39) Appel LJ, et al. Arch Intern Med. 1993;153:1429-1438.
- 40) Kasuya Y, et al. J Pharmacobiodyn. 1986;9:239-243.
- 41) Miyajima T, et al. Hypertens Res. 2001;24:537-542.
- 42) Nyby MD, et al. Am J Hypertens. 2005;18:213-219.
- 43) Knapp HR, et al. N Engl J Med. 1989;320:1037-1043.
- 44) Iketani T, et al. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2013;88:191-195.
- 45) Erkkilä AT, et al. Eur J Nutr. 2008;47:319-328.
- 46) Szabo de Edelenyi F, et al. Br J Nutr. 2012;107:921-927.
- 47) Sagara M, et al. Int J Hypertens. 2011;2011:809198.
- 48) Sharifi AM, et al. J Ethnopharmacol. 2003;86:219-224.
- 49) Cruz C, et al. Am J Physiol Renal Physiol. 2007;293:F1691-F1698.
- 50) Medina-Campos ON, et al. J Food Chem Toxicol. 2007;45:2030-2039.
- 51) Ku DD, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2002;29:84-91.
- 52) Al-Qattan KK, et al. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2001;64:5-10.
- 53) Harauma A, et al. J Nutr. 2006;136:769S-773S.
- 54) Ashraf R, et al. Pak J Pharm Sci. 2013;26:859-863.
- 55) Ried K, et al. Eur J Clin Nutr. 2013;67:64-70.
- 56) Andrianova IV, et al. Ter Arkh. 2002;74:76-78.
- 57) Stabler SN, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD007653.
- 58) Ried K, et al. Maturitas. 2010;67:144-150.
- 59) Reinhart KM, et al. Ann Pharmacother. 2008;42:1766-1771.
- 60) Boots AW, et al. Eur J Pharmacol. 2008;585:325-337.
- 61) Sakai Y, et al. Biosci Biotechnol Biochem. 2003;67:1305-1311.
- 62) Häckl LP, et al. Pharmacology. 2002;65:182-186.
- 63) Naseri MK, et al. Pak J Biol Sci. 2008;11:1569-1575.
- 64) Jalili T, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2006;47:531-541.
- 65) Edwards RL, et al. J Nutr. 2007;137:2405-2411.
- 66) Li H, et al. J Agric Food Chem. 2010;58:11471-11476.
- 67) Li H, et al. J Agric Food Chem. 2011;59:9854-9860.
- 68) Huang WY, et al. Crit Rev Food Sci Nutr. 2013;53:615-630.
- 69) Padwal R, et al. CMAJ. 2005;173:749-751.
- 70) Blumenthal JA, et al. Arch Intern Med. 2010;170:126-135.
- 71) de Paula TP, et al. Br J Nutr. 2012;108:155-162.
- 72) Akita S, et al. Hypertension. 2003;42:8-13.
- 73) He K, et al. Circulation. 2006;113:1675-1682.