

正常血圧者及び正常高値血圧者・軽症高血圧患者における  
GABA およびリンゴ酢含有飲料水（顆糖熟<sup>®</sup>）  
長期摂取時の有効性と安全性

渡辺 賢一・井上 幹雄・中野るりこ・文 娟  
国崎 恵・水戸沙耶佳・馬 梅薔・プニヤコッテイ TV  
ナラシマン G・スレシュ PS・パラス P・ワヘッド M  
ファデア KA・リヤド AE・ベナム H  
新潟薬科大学大学院薬学系研究科 臨床薬理学教室

平山 匡男

新潟薬科大学応用生命科学部 食品科学科  
機能性食品開発研究室

小林 隆司・小山 博史

東京大学大学院医学系研究科  
クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット  
臨床情報工学部門

神田 光雄

有限会社ヤスタヨーグルト

Effects of  $\gamma$ -aminobutyric Acid (GABA) and Vinegar,  
Katonal, in Subjects with Mild Elevated Blood Pressure

Kenichi WATANABE, Mikio INOUE, Ruriko NAKANO, Juan WEN  
Megumi KUNIZAKI, Sayaka MITO, Meilei MA, Punniyakoti T VEERAVEEDU  
Narasimman GURUSAMY, Suresh P SELVARAJ, Paras PRAKASH  
Mir I WAHED, Fadia K ALI, Reyad A ELBARBARY and Behnam HESHMATIAN

*Department of Clinical Pharmacology,  
Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences*

Masao HIRAYAMA

*Department of Food Science,  
Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences*

Reprint requests to: Kenichi WATANABE  
Department of Clinical Pharmacology  
Niigata University of Pharmacy and  
Applied Life Sciences  
265 - 1 Higashizima,  
Niigata 956 - 8603 Japan

別刷請求先：〒956 - 8603 新潟市東島 265 番地 1  
新潟薬科大学大学院薬学系研究科臨床薬理学教室  
渡辺 賢一

Takashi KOBAYASHI and Hiroshi OYAMA

*Division of Clinical and Bioinformatic Engineering*

*Department of Clinical Bioinformatics,*

*Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*

Mitsuo KANDA

*Yasuda Yogurt Co. LTD.*

## 要 約

【目的】 $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)・リンゴ酢含有飲料水「顆糖熟(かとなーる)<sup>®</sup>」の血圧に及ぼす作用と安全性を検討した。

【方法】対象は、正常血圧者(収縮期血圧130mmHg未満かつ拡張期血圧85mmHg未満、N群、8名)と未治療正常高値血圧者(収縮期血圧130-139mmHgまたは拡張期血圧85-89mmHg)・軽症高血圧患者(収縮期血圧140-159mmHgまたは拡張期血圧90-99mmHg)のH群(10名)のボランティア計18名(男/女=13/5、平均46±3歳)である。1本90mlにGABA 70mg含有する飲料水「顆糖熟<sup>®</sup>」を1日1本12週間摂取し、2週間毎に血圧・血液生化学・尿を検査した。

【結果】診察所見・自覚所見で有害事象は見られなかった。N群では摂取による血圧の有意な変化は見られなかった(収縮期血圧118±3mmHgから113±4mmHg)。H群では、摂取6週目から血圧低下が見られ、開始日(収縮期血圧136±2mmHg)と比較して10・12週目に有意な低下が見られた(収縮期血圧129±3・128±4mmHg, 両p<0.05)。興味深いことに、摂取中止2週後は更に血圧が低下し(126±3mmHg, p<0.05)、中止4週後に血圧が上昇してきて摂取前と差が見られなくなった(130±4mmHg)。摂取による血液生化学・尿検査の異常変化は見られなかったが、血糖値・GOT・ $\gamma$ -GTP・LDHの有意な低下と総コレステロール値の低下傾向が見られた。

【総括】GABA含有飲料水「顆糖熟<sup>®</sup>」は正常高値血圧者・軽症高血圧患者で緩やかに血圧を降下させ、安全性が高いことが示唆された。

キーワード：GABA, リンゴ酢, 軽症高血圧, 健康・栄養食品, 顆糖熟<sup>®</sup>, コレステロール, 血糖

## Abstract

We investigated the effects of drinking water containing  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) and vinegar, Katonal<sup>®</sup>, on blood pressure and safety in volunteers. There were eight subjects with normal blood pressure (Group - N) and ten with mild elevated blood pressure or mild hypertension (Group - H) (male/female=13/5, 46±3 years old, systolic blood pressure = 118±3 mmHg in Group - N and 136±2 mmHg in Group - H). All subjects took 90ml of drinking water, the concentration of GABA was 70 mg/90 ml/one piece, for 12 weeks. Blood pressure did not change during the intake in Group - N. Systolic blood pressure decreased from 6 weeks, and significantly decreased at 10 and 12 weeks during the intake in Group - H (129±3 mmHg and 128±4 mmHg respectively, p<0.05). Interestingly, systolic blood pressure further decreased at 2 weeks after stopping the intake (126±3 mmHg, p<0.05), and blood pressure recovered at 4 weeks after stopping the intake (130±4 mmHg). Although there were no abnormal changes in blood and urinalysis tests, fasting blood glucose (from 91±2 mg/dl to 88±2 mg/dl, p<

0.05), GOT (from 23 ± 1 mg/dl to 21 ± 1 mg/dl,  $p < 0.05$ ),  $\gamma$ -GTP (from 37 ± 7 mg/dl to 28 ± 5 mg/dl,  $p < 0.05$ ), LDH (from 187 ± 5 mg/dl to 176 ± 5 mg/dl,  $p < 0.05$ ) and total cholesterol (from 192 ± 7 mg/dl to 183 ± 6 mg/dl, NS) decreased after the intake. No adverse reaction was observed in a medical examination and subjective symptoms. These results demonstrate that this drinking water exhibits mild hypotensive effect in subjects with mild hypertension, and its long-term intake does not cause any adverse reaction.

**Key word:** GABA, vinegar, mild hypertension, nutritional food, katonal<sup>®</sup>, cholesterol, blood glucose

## 背 景

わが国の主要死因である脳血管障害や虚血性心疾患などの危険因子として、高血圧症・糖尿病・高コレステロール血症が最も重要である。正常高値血圧者や軽症高血圧患者では、薬物療法以前に生活習慣の改善にて血圧をコントロールすることが非常に重要である<sup>1)</sup>。このような背景の中で、2004年に日本高血圧学会（JSH）では、収縮期血圧 130～139mmHg または拡張期血圧 85～89mmHg を正常高値血圧とし、収縮期血圧 140～159mmHg または拡張期血圧 90～99mmHg を軽症高血圧症と定めており、収縮期血圧 130mmHg 未満かつ拡張期血圧 85mmHg 未満を正常血圧更に収縮期血圧 120mmHg 未満かつ拡張期血圧 80mmHg 未満を至適血圧としている<sup>1)</sup>。

梶本ら<sup>2)3)</sup>は  $\gamma$ -アミノ酪酸（ $\gamma$ -aminobutyric acid：GABA）含有発酵乳製品の正常高値血圧者と軽症高血圧患者に対する長期摂取の安全性と有効性を報告している。この報告では、GABA10mg を含む発酵乳製品 100ml を 1日 1回摂取させ 12週間に渡りその降圧効果を証明し、披験食による血液・生化学検査値等の異常変動を認めなかったと報告している。

「顆糖熟（かとなーる）<sup>®</sup>」は、1本 90ml 中に GABA70mg とリンゴ酢を含むかつお節発酵飲料製品であり、効率よく GABA を摂取できる製品である。この「顆糖熟<sup>®</sup>」原液を含有する飲料水のラット経口摂取試験を行った結果、GABA600mg 以上の高濃度摂取群では一過性血圧降下作用と短時間のリバンドが見られる等その降下持続安定性

に問題があった（未発表）。GABA200mg 以下の濃度ではこれらが見られなかったので、200mg 含有飲料水でヒト臨床試験を行ったところ、短期間での有効性と安全性が示された（未発表）。そこで、本試験では GABA200mg の約 1/3 量である 70mg/1本を含有する飲料水「顆糖熟<sup>®</sup>」を用いた長期摂取臨床試験での安全性と有効性を正常血圧者と正常高値血圧者・軽症高血圧患者にて検討した。

## 材料と方法

### 1. 試験飲料・「顆糖熟<sup>®</sup>」

・GABA 含有量「かつお節発酵 GABA70mg 含有」

（矯味のため、リンゴ酢・リンゴ酸を含む）

・形態 「清涼飲料水」

試験飲料は（有）ヤスタヨーグルトの市販後飲料であり、その調製法は以下の通りである。

鯉節パウダー（840g）を米液糖（6.48kg）と水（3.84kg）の混合液に加え、煮出して冷却した後、プロテアーゼで処理を行った。続いてグルタミン酸ナトリウム（840g）と乳酸菌培養液（*L. brevis* 96ml）を加え、発酵・熟成し、加熱・殺菌・ろ過したものを達源（12kg）とした。これに、水（422.5kg）、液糖（53kg）、リンゴ酢（11.5kg）、リンゴ酸（1kg）を添加し、「顆糖熟<sup>®</sup>」500kg（「顆糖熟<sup>®</sup>」5000本相当量）を調製した。従って、「顆糖熟<sup>®</sup>」1本（90ml）に用いられている原材料は表 1 のとおりである。蛋白質の定量は、窒素定量換算法（ケルダール法）及び酸加水分解物を

アミノ酸分析定量することによるアミノ酸総量の2つの方法で算出した。GABAはアミノ酸分析法により定量した。試験飲料を0.2Nクエン酸ナトリウム緩衝液(pH2.2)で200倍に希釈後、0.45 $\mu$ mのメンブレンフィルターにてろ過し測定試料とした。アミノ酸分析はイオン交換クロマトグラフィー(株式会社島津製作所製)により分離し、オルトフタルアルデヒド(OPA)を用いたポストカラム誘導体化法による蛍光検出を行った。酢酸、リンゴ酸、クエン酸の量は、添加したリンゴ酢及びリンゴ酸の量より算出した。脂質、炭水化物、水分、エネルギーは栄養成分の分析公定法に従って行った。

## 2. 対象

下記の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触

表1 「顆糖熟®」1本(90ml)に用いられている原材料

原材料名	配合量
米糖液	10.7g
鯉節パウダー	0.15g
グルタミン酸ナトリウム	0.15g
リンゴ酢	2.07g
リンゴ酸	0.18g
水	76.7g
顆糖熟®	90.0g

しないもの

### 2-1 選択基準

- ①年齢20歳以上65歳未満(同意取得日現在)
- ②2004年日本高血圧学会の基準において正常血圧、正常高値血圧者、軽症高血圧患者に該当する者
- ③スクリーニング検査時に実施された各種検査(表2)で重篤な異常が認められず、治験責任医師または治験担当医師が被験者として適切であると判断した者
- ④本治験への参加を志願し、文書により同意した者

### 2-2 除外基準

- ①食品に対するアレルギーを有する者
- ②治験食品摂取前7日以内に薬剤(血圧関係など)を使用した者
- ③治験食品摂取前4ヶ月以内に、他の治験薬等を投与された者
- ④緊急的な降圧療法を必要とする者
- ⑤脳血管障害症候のある者
- ⑥心不全患者及び心筋梗塞既往のある者
- ⑦心房細動及び重篤な不整脈のある者
- ⑧腎機能障害のある者(血清クレアチニン2.0mg/dl以上)
- ⑨高度の肝機能障害のある者
- ⑩コントロール困難な糖尿病患者
- ⑪貧血(ヘモグロビン量9.5g/dl未満)のある者

表2 スクリーニング時検査項目

項目	内容
被験者背景	既往歴、現病歴、常用薬、アレルギー体質の有無、現在の一般状態
自覚症状・他覚所見	問診、視診、聴診、触診、打診
理学的検査	身長、体重、Body Mass Index (BMI)、体脂肪、体温、12誘導心電図、血圧、脈拍
血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数
血液生化学的検査	血糖、ヘモグロビンA1c、GOT (AST)、GPT (ALT)、ALP、 $\gamma$ -GTP、Alb、A/G比、総コレステロール、HDL、LDL、TG、BUN、Cre、UA、Na、K、Cl、Mg、Ca
尿検査	定性(pH、蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン)

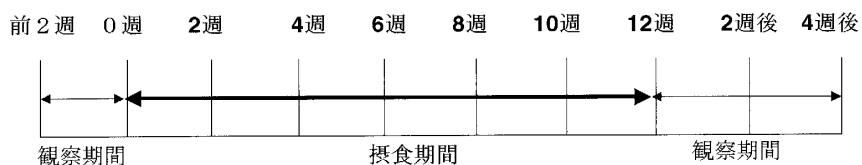


図1 治験デザイン

正常群 (N 群) n = 8

正常高値・軽症高血圧群 (H 群) n = 10

全例 (N + H 群, 正常群 + 正常高値・軽症高血圧群) n = 18

表3 治験開始後の検査・観察項目

項目	内容
自覚症状・他覚所見	問診, 視診, 聴診, 触診, 打診
理学的検査	身長, 体重, BMI, 体脂肪, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分画, 血小板数
血液生化学的検査	空腹時血糖, ヘモグロビン A1c, GOT (AST), GPT (ALT), ALP, $\gamma$ -GTP, Alb, A/G 比, 総コレステロール, HDL, LDL, TG, BUN, Cre, UA, Na, K, Cl, Mg, Ca
尿検査	定性 (pH, 蛋白, 糖, 潜血, ウロビリノーゲン)
血圧測定	来院時の血圧と脈拍測定

⑫妊婦, 授乳婦及び妊娠している可能性のある者

⑬その他, 治験責任医師等が被験者として不適格と判断した者

### 3. 治験デザイン

GABA 70mg を含有する試験飲料「顆糖熟®」を正常血圧者 8 名 (N 群) および正常高値血圧者・軽症高血圧患者 10 名 (H 群) の計 18 名 (N + H 群) に摂取させた (図 1)。男性 13 名・女性 5 名, 27 歳 - 65 歳の平均  $46 \pm 3$  歳であった。両群ともに朝食後 15 分以内に試験飲料を摂取させた。ただし来院採血日は, 当日朝食を取らず試験飲料並びに水のみ摂取とした。血圧測定は来院安静 15 分後に 3 回行いその中央値を用いた<sup>2)</sup>。主な検査・観察項目を表 2-3 に示した。

### 4. 評価項目

- ①長期摂取による安全性の検証
- ②長期摂取による正常血圧者及び正常高値血圧

者・軽症高血圧患者に対する有効性の検証

### 5. 統計処理

数値は平均  $\pm$  SE で表した。統計学的手法は, 摂取 0 週と摂取後の比較には対応のある t 検定を用いた。試験群間の比較には一元配置分散分析, Tukey 法にて行った。いずれの検定においても  $p < 0.05$  を有意とした。

## 結 果

### 1. 試験飲料成分

作成された試験飲料の成分は表 4 のとおりである。

### 2. 診察所見・自覚所見

有害事象は見られなかった。

### 3. 血圧変化

収縮期血圧は, 試験飲料摂取前 2 週目に比べ摂取開始日 (0 週) に低下が見られた (図 2)。N 群

では摂取による血圧の有意な変化は見られなかった(収縮期血圧  $118 \pm 3$  mmHg から  $113 \pm 4$

表4 試験飲料の成分表

成分	試験飲料
蛋白質	90mg
アミノ酸総量 (グルタミン酸)	46.8mg (9mg)
GABA	72.1mg
脂肪酸	
酢酸	95.7mg
リンゴ酸	184.2mg
クエン酸	2.9mg
脂質	0.18g
炭水化物	7.9g
水分	81.7g
エネルギー	33.3kcal

mmHg)。H群では、摂取6週目から血圧低下が見られ、開始日(0週、 $136 \pm 2$  mmHg)と比較して10・12週目に有意な低下が見られた( $129 \pm 3 \cdot 128 \pm 4$  mmHg, 両  $p < 0.05$ )。興味深いことに、摂取終了2週後は更に血圧が低下し( $126 \pm 3$  mmHg,  $p < 0.05$ )、中止4週後に血圧が上昇してきて摂取前と差が見られなくなった( $130 \pm 4$  mmHg, NS)。N群とH群をあわせた全18例では(N+H群)、摂取6・8・10・12週目と摂取終了2週後で有意に低下した。

拡張期血圧は、摂取開始日と比較してH群で摂取6・10・12週目および摂取終了2・4週後で有意な低下を認めた(図3)。N+H群では摂取6週目以後に低下傾向が見られ、摂取開始日と比較して10・12週目に有意な低下がみられた。N群は摂取開始日に比べて低下傾向は見られたが有意な低下は示さなかった。

#### 4. 脈拍数

脈拍数は摂取開始日に比較していずれの群も有

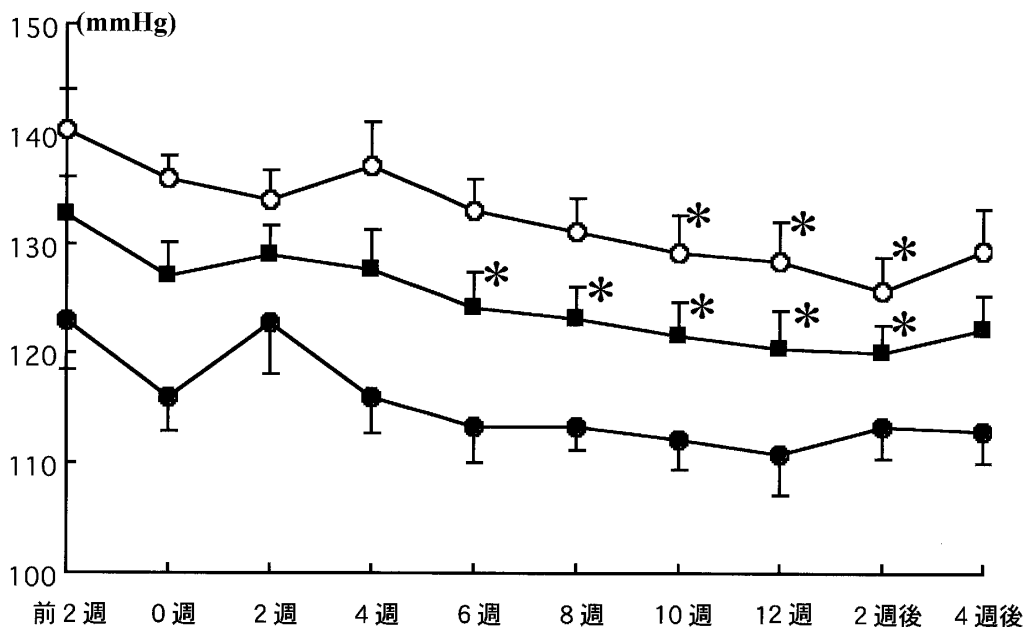


図2 摂取前2週からの収縮期血圧の推移

● N群 (N = 8)

○ H群 (N = 10)

■ N + H群 (N = 18)

\*  $p < 0.05$  vs 摂取開始日 (Paired t test)

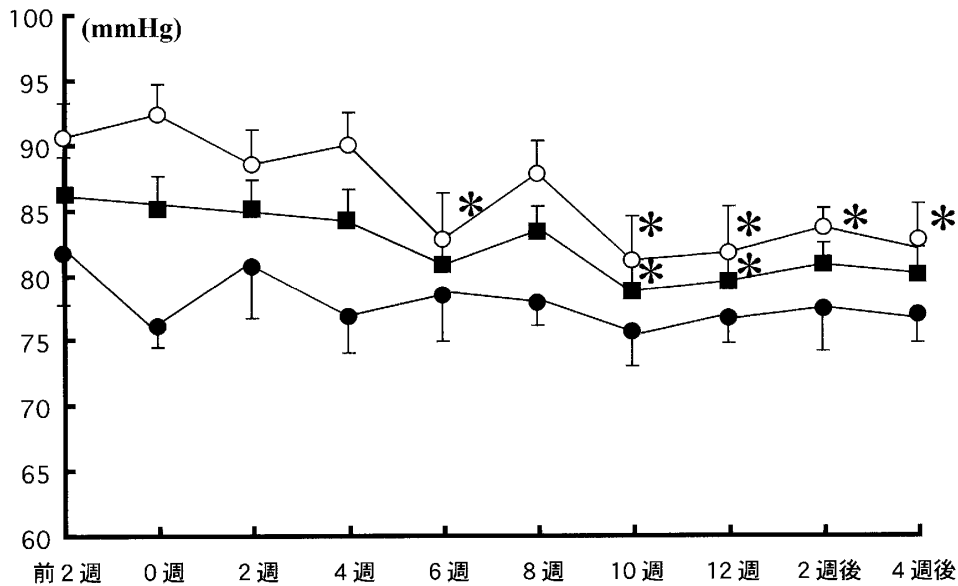


図3 摂取前2週からの拡張期血圧の推移

- N群 (N = 8)
- H群 (N = 10)
- N + H群 (N = 18)
- \* p < 0.05 vs 摂取開始日 (Paired t test)

意な変化は見られなかった (図4)。各時点での群間比較においても有意な差は認められなかった。

#### 5. 体重・Body Mass Index (BMI)・心電図

体重, BMI 値は両群ともに, 摂取終了後まで有意な変化は見られなかった (表5)。心電図上でも特に問題となる症例はなかった。

#### 6. 血液検査

前18例 (N + H群) で, 摂取0週目と摂取12週目とを比較して有意な変化があったものは空腹時血糖・GOT (AST)・ $\gamma$ -GTP・LDHであったが, いずれも正常範囲内であった (表6)。有意な変化ではないが, 総コレステロール値が  $192 \pm 7$  mg/dl から  $183 \pm 6$  mg/dl へ低下した。 $\gamma$ -GTPの高値持続例が2例と低値持続例が1例, HDLの高値持続例が1例と低値持続例が1例あった。いずれも観察期から摂取終了後まで続いており本試験飲料が影響したものではないと考えられた。

#### 7. 尿検査

一時的に, 男性1例と女性1例で潜血反応陽性

が見られた。尿 pH は, 摂取0週と比較し12週目で有意な減少が見られたが正常範囲内であった (表6)。上記以外の異常所見は見られなかった。

### 考 察

高血圧症の治療目的は, 高血圧の持続によってもたらされる心臓と血管障害に基づく脳心腎血管病の発症抑制とそれらによる死亡の抑制である。高血圧症の大部分を占める本態性高血圧の発症・進展には, 遺伝因子と環境因子が複雑に絡み合っている。環境因子では, 生活習慣の修正が最も重要である。今回の試験に参加したボランティアは, 治験担当医の説明をよく理解しかつよく実行して, 1名の脱落者も出なかった。H群の収縮期血圧は, 飲料水摂取前 (前2週) の  $140 \pm 4$  mmHg が摂取開始日 (0週) に  $136 \pm 6$  mmHg へと低下した。N群とN + H群でも,  $123 \pm 4$  mmHg から  $116 \pm 3$  mmHg と  $133 \pm 3$  mmHg から  $127 \pm 3$  mmHg へと低下した。このように, 生活習慣の修

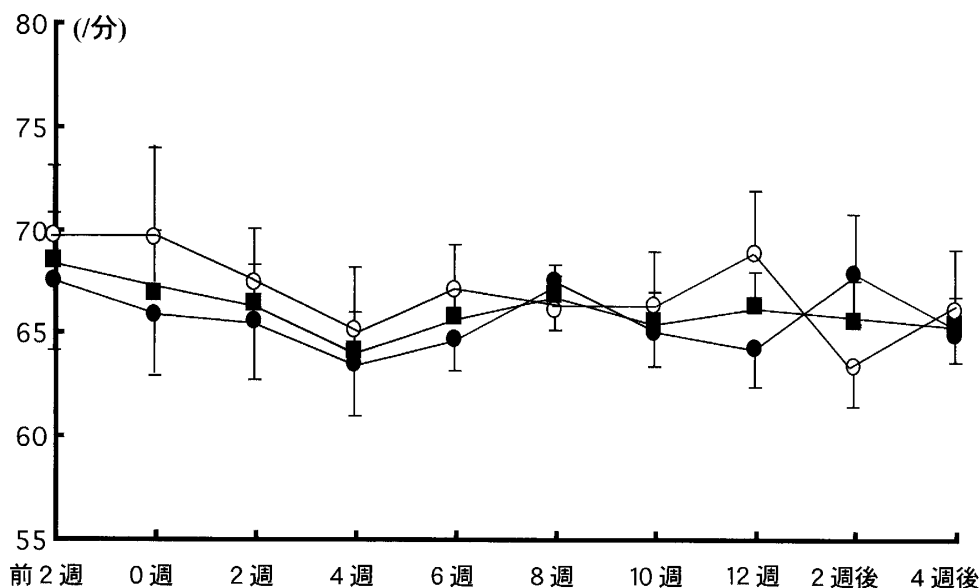


図4 摂取前2週からの脈拍数の推移

- N 群 (N = 8)
- H 群 (N = 10)
- N + H 群 (N = 18)

一元配置分散分析 Tukey 法: NS.

Paired t test: NS.

表5 体重, BMIの推移 (n = 18)

項目	摂取開始日	摂取12週目	摂取終了4週後
体重 (Kg)	63.7 ± 3.4	63.0 ± 3.0	62.8 ± 2.9
BMI	22.8 ± 0.7	22.4 ± 0.6	22.4 ± 0.6

正によって高血圧の予防だけでなく降圧効果も期待できる<sup>4)</sup>.

本試験飲料水の血圧への効果を見ると、血圧が高目であるH群の収縮期血圧は摂取1ヶ月間は不変であったが、摂取6週目より緩やかに低下し10・12週目に有意に低下した。更に、摂取終了後2週目でも有意な低下が見られ摂取終了後4週目に上昇が見られた。H群の拡張期血圧は、6・10・12週目に有意な低下が見られ、更に摂取終了4週目まで摂取開始日に対して有意な低下が観察された。一方、正常血圧値を示したN群では、

収縮期・拡張期血圧ともに摂取期間中の有意な変化はみられなかった。これらの結果からGABA含有製品である「顆糖熟<sup>®</sup>」の降圧効果は非常に緩徐なもので、効果発現に約1ヶ月を要し服用中止後も2-4週間持続すると考えられた。梶本らはGABAを10mg以上含む発酵飲料の試験<sup>3)</sup>で、正常高値の被験者では軽症高血圧の被験者ほど降圧効果が見られなかったと報告している。本試験においても、本飲料水の降圧効果は血圧がある程度高いほど降圧効果がよく認められ、正常血圧者であるN群の血圧は摂取後低下傾向が見られたものの有意な低下とはならなかった。これらの結果より、本試験飲料水による過度な降圧が起こる可能性は低く、また飲料中止によるリバウンド現象もないと考えられた。

脈拍数は全試験期間中に有意な変化は認められず、変化の範囲も正常範囲であったことから、特に循環器系への影響もないと考えられた。体重およびBMIでも有意な変化は認められず、栄養学



表6 摂取前(0週)と摂取後(12週目)の血液・生化学・尿の変化(n=18)

項目	基準値	0週	12週目	t-test
RBC	400～540万/ $\mu$ l	474 $\pm$ 8.1	464 $\pm$ 10.1	—
Hb	13.0～17.8g/dl	14.1 $\pm$ 0.31	13.9 $\pm$ 0.33	—
Hct	40.0～52.0%	42.8 $\pm$ 0.72	42.1 $\pm$ 0.84	—
WBC	3000～8900/ $\mu$ l	5244 $\pm$ 347	5222 $\pm$ 380	—
NEUT	42.6～72.9%	57.5 $\pm$ 2.2	58.6 $\pm$ 2.3	—
LYMPH	20.8～50.8%	32.7 $\pm$ 2.1	32.2 $\pm$ 2.4	—
MONO	1.2～7.7%	4.5 $\pm$ 0.3	4.5 $\pm$ 0.3	—
EO	0～7.4%	4.5 $\pm$ 1.1	4.1 $\pm$ 1.1	—
BASO	0～1.9%	0.8 $\pm$ 0.2	0.7 $\pm$ 0.1	—
PLT	15.0～35.0万/ $\mu$ l	22.9 $\pm$ 1.2	22 $\pm$ 1.4	—
F-Glu	55～109mg/dl	91 $\pm$ 2.1	88 $\pm$ 2.0	p<0.05
HbA1c	4.3～5.5%	4.9 $\pm$ 0.08	4.9 $\pm$ 0.08	—
UA	7.0mg/dl以下	5.0 $\pm$ 0.33	5.2 $\pm$ 0.32	—
GOT (AST)	8～37IU/l	22.9 $\pm$ 1.3	20.6 $\pm$ 0.9	p<0.05
GPT (ALT)	4～43IU/l	21.6 $\pm$ 2.8	18.4 $\pm$ 1.7	—
ALP	100～340IU/l	212 $\pm$ 11.3	206 $\pm$ 12.4	—
$\gamma$ -GTP	14～58IU/l	37 $\pm$ 7.2	28 $\pm$ 4.6	p<0.05
LDH	80～254IU/l	187 $\pm$ 5.3	176 $\pm$ 5.2	p<0.05
T-Bill	0～1.3mg/dl	0.7 $\pm$ 0.06	0.8 $\pm$ 0.1	—
TP	6.3～8.2g/dl	7.1 $\pm$ 0.1	7.0 $\pm$ 1.0	—
Alb	3.8～4.8g/dl	4.4 $\pm$ 0.05	4.3 $\pm$ 0.05	—
AG比	1.22～1.92	1.62 $\pm$ 0.06	1.64 $\pm$ 0.05	—
Tcho	130～219mg/dl	192 $\pm$ 7.1	183 $\pm$ 6.0	—
HDL	40～88mg/dl	58.3 $\pm$ 4.1	56.3 $\pm$ 4.2	—
LDL	70～139mg/dl	116 $\pm$ 6.5	110 $\pm$ 5.0	—
TG	35～149mg/dl	100 $\pm$ 17	92 $\pm$ 12	—
BUN	7～22mg/dl	14.2 $\pm$ 0.7	13.8 $\pm$ 0.8	—
Cre	0.5～1.3mg/dl	0.7 $\pm$ 0.03	0.71 $\pm$ 0.03	—
Na	135～155mEq/l	142 $\pm$ 0.36	143 $\pm$ 0.4	—
K	3.5～5.5mEq/l	4.23 $\pm$ 0.08	4.22 $\pm$ 0.08	—
Cl	98～107mEq/l	104 $\pm$ 0.42	105 $\pm$ 0.54	—
Mg	1.7～2.6mEq/l	2.3 $\pm$ 0.04	2.4 $\pm$ 0.06	—
Ca	8.4～10.2mEq/l	9.3 $\pm$ 0.08	9.3 $\pm$ 0.09	—
U-pH	5.0～8.0	6.3 $\pm$ 0.1	6.1 $\pm$ 0.1	p<0.05

的な問題もないと考えられた。

血液検査結果では、空腹時血糖・GOT (AST)・ $\gamma$ -GTP・LDHで摂取後有意な低下が見られたことから、本飲料水摂取は血糖値や肝機能が気になる人にも特に問題が無いと考えられた。更に、糖尿病患者や肝障害患者の治療目的での使用に推奨できるかは今後の課題である。尿pHは摂取開始日に比し摂取12週目で有意に低下していたが、正常範囲内のわずかな変化であった。

有意な変化ではないが、総コレステロール値が192±7 mg/dlから183±6 mg/dlへ低下した。前述したように、「顆糖熟<sup>®</sup>」にはGABAだけではなくリンゴ酢を含むかつお節発酵飲料製品である。この総コレステロール値低下はGABAのみの効果によるものか、リンゴ酢やかつお節など本試験飲料含有成分の共同・相互降圧作用によるものかは明らかではない。伏見ら<sup>5)</sup>は、食酢飲料により総コレステロール値が14 mg/dl低下したと報告している。いずれにせよ、脳血管障害や虚血性心疾患などの危険因子として糖尿病・高コレステロール血症が重要であるので、「顆糖熟<sup>®</sup>」飲用後に血圧低下だけでなく空腹時血糖値の低下とコレステロールの低下傾向が見られたことは興味深い。

GABAの効果には、血管拡張作用・交感神経抑制作用・抗利尿ホルモン(ADH)分泌抑制作用が報告されている。松原ら<sup>6)</sup>はGABAの投与によるADH値の上昇を認めているが、プラセボ群とは有意差が無かったと報告している。さらに、松原らは交感神経活性を推察するため、コルチゾール・副腎皮質刺激ホルモン・カテコールアミンを測定した結果、ノルアドレナリンがGABA摂取によって有意に低下したと報告している<sup>6)</sup>。藤田ら<sup>7)</sup>は、GABAは代表的な抑制性神経伝達物質であり、GABAが交感神経系を抑制したと推察している。GABAは血液脳関門を透過しないという報告<sup>8)</sup>もあり、自然発症高血圧ラットを用いた研究では末梢交感神経からのノルアドレナリンの放出を抑えるメカニズムによってGABAの降圧効果が生じるという報告がある。本試験では降圧の見られた同時期に心拍数の変化が見られなかった

ことから、降圧に伴う反射的な交感神経の活性化などは臨床的に問題ないと考えられた。

本試験飲料は、GABAの他に原料・矯味のため、かつお節・リンゴ酢を含んでいるが、近年これらの成分より引き起こされると考えられるレニン・アンジオテンシン系抑制による降圧効果を報告した文献が散見される<sup>9)10)</sup>。本試験結果が、GABAのみの効果ではなく、本試験飲料含有成分の共同・相互降圧作用と我々は考えているが今後の検討課題である。また、プラセボ群を用いたダブルブラインドコントロールスタディーなどの検討も必要である。

## ま と め

GABA含有飲料水「顆糖熟<sup>®</sup>」の血圧に及ぼす作用と安全性を、正常血圧者8名と未治療正常高値血圧者・軽症高血圧患者10名の計18名で検討した。その結果、摂取による有害事象は見られなかった。摂取後、正常血圧者では収縮期血圧の有意な低下が見られなかったが、正常高値血圧者・軽症高血圧患者では摂取6週後から血圧低下が見られ中止4週後に血圧が上昇してきて摂取前と差が見られなくなった。また、空腹時血糖値・総コレステロール値等の低下傾向が見られた。以上から、GABA含有飲料水「顆糖熟<sup>®</sup>」は正常高値血圧者・軽症高血圧患者で緩やかに血圧を降下させ、安全性が高いことが示唆された。

## 参 考 文 献

- 1) 高血圧治療ガイドライン2004. 日本高血圧学会. P10-13, 2004.
- 2) 梶本修身, 平田 洋, 西村 明: GABA含有はっ酵乳製品の正常高値および軽症高血圧に対する長期摂取時の有効性と安全性. 健康・栄養食品研究 6: 51-64, 2003.
- 3) 梶本修身, 平田 洋, 中川聡史, 梶本佳孝, 早川和仁, 木村雅行: GABA含有はっ酵乳製品の正常高値血圧者に対する降圧効果. 日本食品科学工学会誌 51: 79-86, 2004.

- 4) Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH and Karanja N: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure: DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 336: 1117 - 1124, 1997.
- 5) 伏見宗士, 大島芳文, 岸 幹也, 西村 明, 梶本修身, 塚本義則: 食酢飲料の血清総コレステロールに及ぼす影響および安全性の検討. *健康・栄養食品研究* 8: 13 - 26, 2005.
- 6) 松原 大, 上野裕文, 宗 行哲, 只野健太郎, 陶山徹, 今泉記代子, 鈴木淑水, 曲田清彦, 菊池範昭, 中道 昇, 熊谷裕生, 猿田享男:  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 含有錠剤食品の血圧に及ぼす影響と安全性の評価. *薬理と治療* 30: 963 - 972, 2002.
- 7) 藤田浩之, 吉川正明: 食品タンパク質から派生するアンジオテンシン変換酵素阻害ペプチド. *FFI Journal* 209: 661 - 670, 2004.
- 8) Hayakawa K, Kimura M and Kamata K: Mechanism underlying  $\gamma$ -aminobutyric acid-induced antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacology* 438: 107 - 113, 2002.
- 9) Fujita H and Yoshikawa M: LKPNM: prodrug-type ACE-inhibitory peptide derived from fish protein. *Immunopharmacology* 44: 123 - 127, 1999.
- 10) Kondo S, Tayama K, Tsukamoto Y, Ikeda K and Yamori Y: Antihypertensive effects of acetic acid and vinegar on spontaneously hypertensive rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 65: 2690 - 2694, 2001.

(平成 18 年 4 月 19 日受付)

[特別掲載]