정어리 단백질 유래 펩티드를 배합한 야채 과일 음료의 경증 고혈압자, 정상고치(高値)혈압자 및 정상혈압자에 대한 강압효과와 안전성의 평가

가와사키 테루카즈(川崎晃一)[1], 첸 지안준(陳 建君)[2], 후쿠시마 요우이치(福島洋一)[2], 게가이 카오리(毛涯歌織)[2], 세키 에이지(關 英治)[3], 오사지마 가츠히로(筬島克裕)[3], 이토 가즈에(伊藤和枝)[4], 마츠이 토시로(松井利郎)[5], 마츠모토 키요시(松本 清)[5]

[1]九州산업대학 건강·스포츠과학센터, [2]네슬레일본주식회사뉴트리션사업부, [3]仙味엑기스주식회사연구개발부, [4]中村학원대학, [5]九州대학대학원농학연구원

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 651-0037, 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 mmHg≤systolic blood pressure (SBP)<160 mmHg and/or 80 mmHg≤diastolic blood pressure (DBP)<100 mmHg) showed a significant decrease in SBP, from 142.0 ±10.3 mmHg at the start of the test to 134.4±11.1 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±7.9 mmHg at baseline to 83.5±8.6 mmHg after 13 weeks. In the control group, SBP and DBP were 140.8±8.4 mmHg and 90.5±6.6 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

처음에

일본 WHO의 혈압 구분에 의한 고혈압자가 적어도 3000만 명에 이른다고 되어 있다. 고혈압의 90% 이상을 원인 불명의 본태성 고혈압증이 차지하고, 가령(加齡)과 더불어 발병율이 증가해간다는 것도 잘 알려져 있다[22]. 최근 JNC-VI[30]와 WHO/ISH[3] 혹은 일본에서 고혈압 치료 가이드라인[22]에도 명시되어 있는 그대로, 정상 고치 혈압은 고혈압 영역으로 이행하기 쉬운 그룹으로 자리매김되었으며, 경증 고혈압 그룹도 고혈압의 치료 대상으로, 혹은 더욱 중증화 예방의 목표로 주목되어 있다. 이 그룹을 합치면, 고혈압증 예방・치료를 환기해야 할 사람들은 30세 이상의 국민의 절반 가까이를 차지한다.

최근 생활관습병의 예방에 식품 유래의 기능성 성분을 이용하려는 시도가 행해지고 있으며[18-10], 안지오텐신 I 변환효소 (ACE)저해 활성을 갖는 성분으로, 카제인트립신 분해물[29], 가다랭이절 서모라이신 분해물[2], 락토트리펩티드[4], 사딘펩티드[21)22)] 등이, 또한 부교감신경계를 자극하는 작용을 갖는 성분으로 두충엽 엑기스[31]가 단리(單離)되며, 뛰어난 강압효과를 갖는 기능성 식품으로 개발되어 왔다. 이것을 배합한 식품의 몇 가지는 혈압이 높은 분에게 적합한 특정보건용 식품으로 후생노동성에서 허가되었다. 그러나 소비자가 매일 무리하지 않고 섭취할 수 있는 식품은 아직 소수이다.

사딘펩티드는 *Bacillus licheniformis* 유래의 알카리 프로티아제에 의한 정어리의 가수분해물에 의해 얻을 수 있고, 관능 특성에 뛰어난 강력한 ACE 저해활성을 갖는 펩티드이며[18)21)28)], Valyl-Tyrosine (VY)를 활성 지표성분으로 한다[20)26)]. 사딘펩티드를 함유한 청량음료를 경증 고혈압자를 포함한 건강한 성인에게 주어지는 4주간 크로스오버 섭취 사람 시험에서 유의한 혈압 강하작용이 인정되었다[13)14)].

저자 등은 야채 주스를 베이스로 사딘펩티드를 배합하여 마시기 쉬운 음료를 새로 개발했다. 본 음료는 식품으로 몇 개월 이상 장기에 걸쳐서 섭취하는 것이 상정되며, 장기 섭취에 의한 강압효과의 확인이 필요하다고 생각된다. 또한 식품은 약품과 달리 의사의 감독이 없는 상황에서 섭취가 이루어지는 경우도 발생하므로, 충분한 안전성이 확보될 필요가 있다. 그래서 본 연구에서는 본 음료의 장기섭취 강하효과와 안전성을 평가하는 것을 목적으로 하고, 이중맹검법에 의한 13주간 연속섭

취 대조비교 시험과 섭취 기준량의 3배량 과잉 섭취시험을 정상 혈압자부터 중등 고혈압자까지 성인을 대상으로 실시했다.

실험 방법

1) 피험자

시험의 주지, 방법 등에 대해 충분한 설명을 행한 다음, 시험의 피험자로 참가하는 것에 문서에 의해 동의한 자원봉사자 중에서 수축기 혈압(SBP) 160mmHg 이상 180mmHg 미만 및 또는 확장기 혈압 (DBP) 100mmHg 이상 110mmHg 미만의 중등 고혈압자, SBP 140mmHg 이상 160mmHg 미만 및 또는 DBP 90mmHg 이상 100mmHg 미만의 경증 고혈압자, SBP 130mmHg 이상 140mmHg 미만 및, 또는 DBP 80mmHg 이상 90mmHg 미만의 정상 고치 혈압자 및 SBP 130mmHg 미만인 동시에 DBP 80mmHg 미만의 건강한 일상생활을 영위하는 정상 혈압 성인남성 및 폐경 후의 여성을 대상으로 임상시험을 실시했다. 본 시험은 헬싱키 선언의 정신에 따라 삿포로 협립병원에서 같은 병원의 치험 심사위원회의 승인 아래 실시되었다.

2) 시험식품

야채과즙을 토대로 당질, 산미료 및 향료를 더하여 195g당 VY 0.4mg을 포함하여 사딘펩티드 500mg을 배합한 것을 시험음료로 했다. 또한 사딘펩티드를 제외한 똑같은 배합의 음료를 대조음료로 했다. 양 음료의 라벨은 같은 것을 이용하여 식별 불능으로 했다. 시험음료의 영양 성분치는 1본당 수분 181.8g, 단백질 1.0g, 지질 0.0g, 회분 0.6g, 탄수화물 15.9g, 열량 71kcal, 식이섬유는 검출되지 않는다 (검출 한계 0.1g/100g), 칼륨 215mg, 나트륨 24mg, 칼슘 9.8g, 마그네슘 8.0mg, 망간 88μg, 아연 62μg, 동 41μg으로 했다.

3) 시험 플로토콜

(1) 이중맹검법에 의한 13주간 연속섭취 시험 (시험1)

경증 고혈압자, 정상 고치 혈압자 및 정상 혈압자의 합계 63명 (남성 49명, 여성 14명)을 대상으로 이중맹검법에 의한 대조 비교시험을 실시했다. 대상을 무작위로 2군으로 나누어, 시험 음료섭취군 31명에는 시험음료를, 또한 대조 음료섭취군 32명에는 대조음료를 13주간 매일 아침식사 전에 섭취하게 했다. 관찰기를 포함하여 모든 기간 중, 자타각증상을 조사하고, 섭취 전, 섭취 1, 2, 4, 6, 8, 10 및 13주 후의 아침, 시험식품을 섭취하기 전에 채뇨를 행하고, 체중 · 혈압 · 맥박 측정 및 의사에 의한 문진을 행했다. 혈압 · 맥박은 숙련된 의사 또는 간호사가 자동 혈압계 (BP-203RV Ⅱ, 일본 코린사 제품)을 이용하여, 최저 5분간의 안정 후 좌상완에서 앉은 자세로 3회씩 측정했다. 개개의 혈압 · 맥박치는 3회의 평균치를 채용했다. 또한 채혈은 혈압측정 후에 행했다. 시험기간 중은 시험음료 또는 대조음료의 섭취 이외의 식생활은 그때까지 가급적 바뀌지 않도록 지도하고, 시험개시 전과 6주째 및 13주째에 각각 3일간의 식사 내용에 대해 24시간 추억법에 의한 식사조사를 실시했다.

(2) 2주간 과잉섭취 시험 (시험2)

중등 고혈압자 5명, 경증 고혈압자 6명, 정상 고치 혈압자 6명, 정상 혈압자 8명의 합계 25명의 성인 남녀 (남성 23명, 여성 2명)를 대상으로 하고, 1인당 시험음료 매일 3번(585g)을 아침식사 전에 2주간 연속 섭취하게 했다. 섭취 개시 전 및 종료 시에 채혈, 채뇨, 체중, 혈압, 맥박 측정 및 의사에 의한 문진을 시험 I 과 같은 방법으로 행했다.

4) 통계 해석

초기값과의 비교 검토에서 정규성이 인정되는 데이터에 대해서는 대응하는 t-검정을, 정규성이 인정되지 않는 데이터에 대해서는 Wilcoxon 부합 순위 검정을 이용하여 통계학적으로 해석했다. 측정 포인트 및 기간을 통해 군간(群間) 비교검토에는 각각 논파라메트릭 Mann-Whitney 검정 및 이원배치 분산분석 검정 (ANOVA)를 이용했다. 모든 값은 평균치 ±표준편차로 표기했다. 유의(有意) 수준은 양측 검정에서 위험율 5% 미만으로 했다.

실험 결과

1) 이중맹검법에 의한 13주간 연속섭취 시험 (시험 I)

경증 고혈압자 (n=28), 정상 고치 혈압자 (n=12) 및 정상 혈압자 (n=23)의 합계 63명 피험자군에 있어서, 1인당 시험음료 또는 대조음료를 매일 I 본(195g)씩, 13주간에 걸쳐 섭취시험을 실시했다. 시험 도중에 탈락자는 없었다. Table 1에 나타냈듯이 경증 고혈압자 14명, 정상 고치 혈압자 6명 및 정상 혈압자 11명으로 구성된 시험음료 섭취군(n=31)과, 경증 고혈압자 14명, 정상 고치 혈압자 6명 및 정상 혈압자 12명으로 된 대조음료 섭취군 (n=32)에서는 평균 연령 · 체격 · 혈압 · 맥박치, 가족력, 생활습관 등에 유의한 군간(群間)의 차이는 인정되지 않았다.

Table 1 Subject profile

	13-week double blind placebo-controlled study Daily intake: 1 pack (195g)				1-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/m²)	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)	2/11 (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<85 mmHg
High-normal blood pressure group (n=6): 130 mmHg≤SBP<140 mmHg and/or 85 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<85 mmHg
High-normal blood pressure group (n=6): 130 mmHg≤SBP<140 mmHg and/or 85 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<85 mmHg
High-normal blood pressure group (n=6): 130 mmHg≤SBP<140 mmHg and/or 85 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<118mmHg

섭취 기간에서 각 군의 혈압 추이의 측정 결과를 Fig.1에 나타냈다. 경증 고혈압자 및 정상 고치 혈압자 (130mmHg≦SBP<160mmHg 및 또는 80mmHg≦DBP<100mmHg)에서는 시험군의 SBP의 평균치가 섭취 직전 (0주)의 142.0±10.3mmHg에서 섭취 후 모든 시점에서 유의하게 저하했고, 1, 2, 4, 6, 8, 10 및 13주 순으로 각각 134.4±11.1mmHg, 134.5±10.3mmHg, 134.1±11.9mmHg, 133.8±10.9mmHg, 132.8±9.5mmHg, 134.0±10.6mmHg, 132.7±12.0mmHg가 되었다. 0주에 대한 SBP의 변동치는 2, 8, 10 및 13주에 각각 -7.5±9.1mmHg, -9.4±6.0mmHg, -8.3±6.5mmHg 및 -9.8±10.9mmHg,로 저하하고, 대조군 -0.4±9.3mmHg, -3.8±9.4mmHg, -3.2±9.5mmHg 및 3.2±9.2mmHg에 비해 유의하게 저하했다. 모든 시험기간을 통틀어, 대조군과의 군간 비교에서도 SBP의 유의한 저하가 인정되었다 (ANOVA p=0.017). 한편, 대조군에서는 섭취 0주의 SBP 평균치는 140.8±8.4mmHg이며, 13주까지 유의한 혈압의 변동은 인정되지 않았다. DBP에 대해 시험군에서는 0주의 88.0±7.9mmHg에서 섭취 후 1, 8, 10, 13주의 순서로 84.8±8.2mmHg ($p<0.01$), 84.2±8.0mmHg ($p<0.05$), 84.7±7.2mmHg ($p<0.05$), 83.5±8.6mmHg ($p<0.05$), 83.5±8.6mmHg ($p<0.05$)로 유의하게 저하했다. 이에 대해 대조군에서는 0주의 90.5±6.6mmHg에서 13주까지 유의한 저하는 인정되지 않았다. 정상 혈압군 (SBP < 130mmHg 동시에 DBP < 80mmHg)에서는, 시험군, 대조군의 순서로 섭취 직전의 SBP / DBP가 111.4±7.8/70.6±5.3mmHg, 113.9±11.8/71.8±5.7mmHg였지만, 양군 모두 섭취 후 1주 이후 13주까지 유의한 저하는 인정되지 않았다.

시험군 중 경증 고혈압군 및 정상 고치 혈압군 각각의 혈압 추이를 Fig.2에 나타냈다. 본 시험음료의 장기섭취에 의해, 양군 모두 평행한 혈압 추이가 보였다. 즉 경증 고혈압군에서는 시험 음료 섭취 후 SBP와 DBP의 어느 것도 1주일째부터 유의하게 저하하기 시작했고, 13주까지 지속적인 동시에 의미 있는 혈압 저하가 인정되었다. 혈압 저하 폭은 평균 SBP-10.8～-7.6mmHg, DBP-5.6mmHg～-3.8mmHg였다. 또한 정상 고치 혈압군에서는 SBP의 평균치는 모든 기간을 통틀어 0주

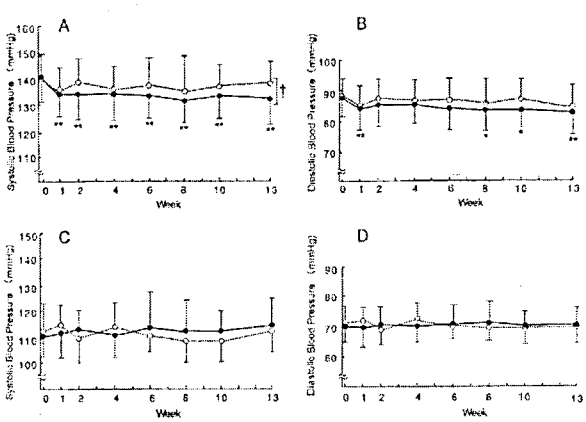

Fig. 1 Effect on blood pressure of vegetable drink containing sardine peptides
The upper graphs, A and B, depict mild hypertensive and high-normal blood pressure subjects with 130 mmHg≦SBP<160 mmHg and/or 80 mmHg≦DBP<100 mmHg. Test drink group (—●—, n=20); Placebo drink group (···○···, n=20). The lower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

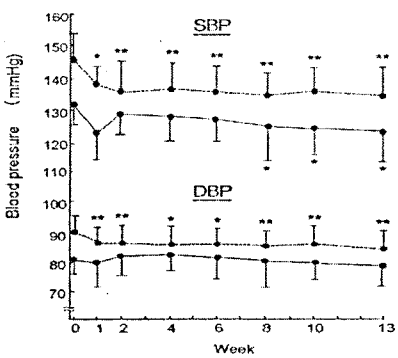

Fig. 2 Blood pressure of the mild hypertensive subjects and the high-normal blood pressure subjects in the test drink group
Mild hypertensive subjects (···●···, n=14); High-normal blood pressure subjects (—●—, n=6). Data represent the mean±SD, *p<0.05, **p<0.01: vs. week 0 (paired-test)

보다 낮은 값을 나타내고, 8주, 10주, 13주에 0주에 대해 유의하게 저하했다. DBP는 0주에 대해 저하 경향을 나타냈다. 혈압 강하 폭은 평균 SBR-7.4～-1.8mmHg, DBP-3.1～0mmHg였다. 혈압의 강하도는 혈압이 높은 자일수록 좀더 높은 경향이 인정되었다.

시험음료의 13주 연속섭취 전후의 혈액 분석 결과를 Table2에 나타냈다. 경증 고혈압군 및 정상 고치 혈압군 또는 정상 혈압군의 어느 쪽이라도 분석 항목 중에서 섭취 전후에 유의한 변화가 인정되었는데, 모든 기준치 범위 내에서의 변동이며, 임상상 문제가 되는 변화는 없었다. 기간 중 심신의 이상으로 생각되는 소견은 모두 인정되지 않았고, 마른기침의 발생도 없었다. 이 결과에서 본 시험음료의 장기 연속섭취는 안전하다는 것이 확인되었다.

식사 조사에서 기간 중 식염 및 영양성분의 섭취량에 유의한 변동은 인정되지 않았다.

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 (×10⁴/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)	28～31.6	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 (×10⁴/μl)	13.1～36.2	21.4±3.1	21.2±3.5	22.5±6.1	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±SD

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

2) 2주간 과잉섭취 시험 (시험2)

본시험음료의 안전성에 대해 조사하기 위해, 의약품 등의 강압제를 복용하고 있지 않은 중등증(中等症) 고혈압자 5명, 경증 고혈압자 6명, 정상 고치 혈압자 6명, 정상 혈압자 8명, 합계 25명의 피험자에 대해 시험음료를 매일 3번(585g)을 아침식사 전에 2주간 연속 섭취하게 했다. 그 결과 Table3에 나타냈듯이, 섭취 직전의 SBP/DBP는 중등증 고혈압자, 경증 고혈압자, 정상 고치 혈압자의 순으

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	Systolic BP	115.3±6.8	113.2±6.4	112.2±6.6
(n=8)	Diastolic BP	71.4±4.1	70.1±5.7	69.1±6.8
High-normal BP group	Systolic BP	132.5±2.4	127.5±7.3	126.2±5.8*
(n=6)	Diastolic BP	78.9±6.4	77.6±4.7	76.0±3.5
Mild hypertensive group	Systolic BP	153.9±3.8	134.6±7.6*	139.2±6.3*
(n=6)	Diastolic BP	93.0±8.0	84.1±8.1*	85.4±8.0*
Hypertensive group	Systolic BP	169.2±3.8	161.5±9.2	150.9±8.7*
(n=5)	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)

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 (×10⁴/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 (×10⁴/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									
Tota 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±SD

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

로 169.2±3.8/104.3±5.4mmHg, 153.9±3.8/93.0±8.0mmHg, 132.5±2.4/78.9±6.4,,Hg에서 각각 2주 후의 150.9±8.7/96.3±4.4mmHg, 139.2±6.3/85.4±8.0mmHg, 126.2±5.8/76.0±3.5mmHg로 유의하게 저하했다. 기간 중 좀더 낮은 혈압을 나타낸 피험자 (정상 고치 혈압자)의 SBP는 117mmHg이며, 시험 음료보다 양을 3배로 과잉 섭취를 해도 과도한 혈압의 저하는 없었다. 한편 정상 혈압자에 대해서도 양을 3배로 섭취했어도 유의한 혈압의 변동이 인정되지 않았다. 또한 체중, 혈액생화학 검사에서도 시험음료 섭취에 의한 이상은 모든 예에서 인정되지 않았다 (Table4). 혈액생화학 검사에서 몇 가지 항목에 대해 섭취 전후 의미 있는 변동이 보였지만, 모두 기준치 범위 내에서의 변동이며, 임상상 문제가 되는 변화는 없었다. 의사에 의한 문진의 결과, 자타각증상의 어느 것에도 이상은 인정되지 않았다. 이상의 결과에 따라 본 시험음료는 정상 고치 혈압자 및 고혈압자의 혈압을 강하시키는데 유효한 동시에, 과도한 혈압저하와 부작용도 없이 일시적으로 과잉섭취를 행해도 안전성에 특히 문제가 없는 것이 확인되었다.

고 찰

고혈압증은 혈압이 높게 유지된 결과, 뇌졸중과 심부전 혹은 신장병 등의 합병증을 야기하는 원인이 된다. 고혈압을 예방하고 혈압을 관리하는 것이 향후 더욱 더 중요해진다. 약물요법에 관해서는, 근년 ACE 저해약[23] 등 강압약이 개발되고, 현재 널리 이용되고 있는데, 이들의 강압약은 고혈압 환자의 혈압 컨트롤과 증상 개선에 뛰어난 효과[7)16)]를 나타내는 한편, 마른기침[25]과 드물게 신기능 장애 등의 부작용이 인정되고 있다. 일반적으로 강압약요법은 부작용과 컴프라이언스 등 Quality of Life면에서 문제가 되는 것도 사실이다. 저자 등은 어획량도 풍부하고 옛날부터 식용되고 있는 정어리 단백질의 알칼리 프로테아제 분해물에서 찾아낸 ACE 저해활성의 높은 펩티드[5)19)21)28)]를 카람 처리에 의해 쓴맛을 제거하고[17], 장기간 매일 무리 없이 섭취할 수 있고, 유효한 동시에 부작용이 인정되지 않은 기능성 식품소재 사딘펩티드를 개발했다. 본 시험음료는 야채과즙의 혼합즙을 베이스로 한 섭취 허용성이 높은 야채 과일음료이며, 1개 195g당 사딘펩티드 0.5g (유효 성분 VY로 0.4mg)이 배합되어 있으며, 1일 1개의 음용으로 명확한 강압효과가 증명되었다.

사딘펩티드에 의한 혈압 저하작용에 대해서는 대략 많은 시험보고[8-10)13-15)18-21)24-28)]가 있는데, 이중맹검법에 의한 장기 섭취시험이 보고되지 않은 점에서, 본 시험음료의 유효성 평가에는 정상 고치 혈압자를 포함한 경증 고혈압자를 대상으로, 이중맹검법에 의한 13주간 연속섭취 시험을 실시했다. 그 결과 본시험대상자의 수축기, 확장기 혈압의 어느 것도 섭취 개시부터 종료까지의 모든 섭취 기간으로 초기값에 비해 유의하게 저하했다. 혈압 강하 폭은 섭취 전에 비해 평균 SBP-7.5~9.8mmHg(-5.3%~-6.9%), DBP-2.2~-4.7mmHg (-2.5%~-5.3%)였다. 절대치를 이용한 군간의 비교에서도 13주에 유의한 차이가 보였다. 사딘펩티드를 함유한 종래품의 1일 1회 섭취에서 강압효과는 경증 고혈압자에 대해 섭취 4주 후에 SBP-9.3mmHg, DBP-5.2mmHg이며[13], 본 시험 음료는 종래품과 같은 강압효과를 갖고, 시험음료에 함유된 야채과즙은 사딘펩티드의 효과를 방해하지 않는 것으로 판명되었다. 또한 장기 섭취에 의해 지속적인 혈압강하 작용이 나타났고, 본 시험음료의 장

기섭취 효과도 확인되었다. '특정 보건용식품'으로 허가되어 있는 다른 식품의 경우, 경증 고혈압자에 대해 카제인트립신 분해물 20g/일을 4주간 연속 섭취하고, SBP-4.6mmHg, DBP-6.6mmHg의 혈압강하가 인정되고 있다[29]. 카제인 유래 락토트리펩티드의 경우, 트리펩티드를 포함한 95ml/일의 산유(酸乳)를 8주간 연속 섭취한 경우에 SBP-14.1mmHg, DBP-6.9mmHg[4], 가다랭이절 올리고펩티드에 대해서는 3g/일 섭취 4주 후에 대략 SBP-10mmHg, DBP-5mmHg의 강압효과가 각각 인정되고 있는[2] 이러한 식품에 의한 혈압저하 작용에 관한 검토에서는, 대조음료와의 군간 비교가 이루어지지 않았는지[2)29)] 혹은 저하 경향[4]이 인정되고 있을 뿐이었다. 본시험음료에서는 측정 포인트에 있어서 혈압 실측치, 혈압 변동치의 군간 비교와 모든 섭취기간을 통틀어 혈압 변동치의 군간 비교의 어느 것에서도 유의차가 확인되었다는 점에서, 본 시험음료는 위에 서술한 펩티드 함유식품과 비교하여 적어도 동등하던가 그 이상의 강압효과를 갖고, 동시에 장기섭취에서도 지속적인 유효성을 기대할 수 있다고 생각된다.

금회의 시험에서는 본 시험음료 섭취 후 13주간의 장기섭취 기간에 걸쳐 SBP와 DBP의 어느 것에 관해서도 경증 고혈압자와 정상 고치 혈압자와의 양군에서 대략 평행적인 혈압추이 패턴이 관찰되었다 (Fig.2). 이 점에서 본 시험음료의 섭취는 경증 고혈압자 또는 정상 고치 혈압자에 대해 대상자의 혈압치가 달라도 강압작용을 나타내는 것이 시사되었다. 그러나 초기값에서의 혈압 강하도는 정상 고치 혈압자에 비해 경증 고혈압자 쪽이 좀더 크고, 대상자의 혈압이 높을수록 본 시험음료에 의한 혈압저하도가 높은 점이 엿보였다. 또한 정상 혈압자에 대한 영향은 대부분 인정되지 않았다. 강압약 치료에서는 과도의 혈압저하가 걱정되는 것인데, 본 음료에서는 과도한 혈압저하가 보이지 않았고, 안전성 면에서 중요한 의미를 갖는다고 생각한다. 본 시험음료의 안전성에 대해 정상 혈압자를 대상으로 1일 1개 13주간 장기 섭취시험 및 1일 3개 2주간 과잉섭취 시험도 실시했다. 그 결과 어느 시험에서도 혈압 저하가 인정되지 않았다. 또한 본 식품을 섭취하는 경우가 많다고 예상되는 정상 고치 혈압자, 경증 고혈압자 및 중등증 고혈압자의 일부를 대상으로 한 3배의 양을 2주간 과잉섭취 시험에서도 시험음료에 의한 과도한 혈압저하와 부작용이 없는 것으로 나타났다. 이상의 결과는 본 시험음료가 정상 고치 혈압자 및 고혈압자에게만 강압효과를 발휘하고 정상 혈압자에 대해 안전하다는 것을 시사하고 있다.

금회 모든 피험자에게 있어서 자각증상, 타각적 소견의 이상이 없고, 임상검사 결과에 대해서도 모두 기준치 범위 내의 변동이었다. 그리고 주목해야 할 점은 ACE 저해작용을 갖는 시험음료를 장기간 섭취했을 때, 늘 걱정되고 있는 마른기침이 전혀 인정되지 않았다. 또한 고K혈증, 간기능 장애 등도 전혀 보이지 않았다. 이러한 결과는 지금까지 행한 사딘펩티드를 배합한 음료의 사람 섭취시험 결과[8)13-15)24)25)]와 일치하고 있으며, 본 시험음료의 안전성에 대해서는 문제가 없다고 생각된다. 사딘펩티드에 함유된 VY는 안디오텐신의 대사산물로서 혈장 속에 존재하고 있다[13)17)]. 이 내인성 VY는 레닌 안디오텐신계에서 피드백 시스템으로 혈압을 조절하고 있는 가능성을 시사하고 있다[13)]. 본 시험음료의 강압작용 메카니즘에 대해서는 VY에 의한 강압효과는 외인성 VY에 의한 일과성의 VY 증가에 더하여, 대사생성이 증대한 내인성 VY에 의한 ACE 저해효과도 추측 관찰되고 있다[19)25)]. 마른기침 등의 문제가 생기지 않는 이유의 하나로, 이러한 기서(機序)가 관여하고 있을 가능성을 생각

할 수 있다.

본 시험음료는 소재가 된 사딘펩티드의 높은 기호성과 소량의 유효성이라는 뛰어난 특징을 살려, 젊은층에서 고령자를 포함한 폭넓은 층의 모든 생활환경에 대응할 수 있도록, 종래품에 없는 야채주스를 토대로 하여 마시기 쉬운 음료로 개발을 했다. 본 시험음료 I 개분 중에 칼륨 215mg, 마그네슘 8.0mg, 칼슘 9.8mg이 함유되어 있다. 이러한 미네랄의 대부분이 강압효과를 갖는다는 것이 이미 보고되어 있다[9)11)12)]. 게다가 JNV-VI와 가이드라인 2000에도 그 보조적 효과가 명기되어 있다[22)30)]. 물론 이러한 미네랄군만으로 혈압을 저하시킨다고 생각하지 않지만, 본 시험음료에 함유되어 있는 미네랄이 사딘펩티드에 의한 강압효과에 플러스로 작용할 가능성은 충분히 생각할 수 있다.

13주라는 장기간의 시험기간 중에 시험 음료의 기호성에서 기인하여 불쾌함을 호소한 적이 없고, 시험을 중지한 피험자도 전혀 없었다는 점은, 기능성 식품으로 그 효과를 발현하기 위한 섭취 계속성 나아가 휴대편리성에서도 유익하다고 생각된다. 그 혈압 강하도는 시판 ACE 저해제에 훨씬 미치지 않는 것, 혈압이 높은 사람들의 일상 섭취를 위한 기능성 식품으로 혈압의 정상화, 유지에 대단히 효과가 있고, 고혈압 진전 예방에, 나아가 의료비 삭감에도 일부 공헌하는 것으로 생각된다.

맺음말

정어리 단백질 유래 펩티드 (사딘펩티드)를 함유한 야채과즙 음료 (시험음료)의 혈압에 대한 효과 및 그 안전성을 평가하기 위해, 경증 고혈압자, 정상 고치 혈압자와 정상 혈압자 (남녀 합계 63명)을 대상으로 한 이중맹검법에 의한 13주간 섭취시험과 중등증 고혈압자, 경증 고혈압자, 정상 고치 혈압자 및 정상 혈압자 (남녀 합계 25명)을 대상으로 한 과잉 섭취시험을 실시했다.

경증 고혈압자 및 정상 고치 혈압자에게 0.4mg VY를 포함한 사딘펩티드를 배합한 시험음료를 1일 1개 (195g), 13주간 연속 섭취하게 한 바, 섭취 후 1주일째부터 유의한 강압효과가 인정되었고, 섭취 종료 13주째까지 지속했다. 이에 대해 사딘펩티드를 함유하지 않는 대조 음료의 경우, 혈압의 변동에 유의차는 인정되지 않았다. 시험음료의 안전성에 대해, 매일 3개, 2주간 연속 섭취하는 과잉 섭취 시험을 행한 바, 중등증 고혈압자, 경증 고혈압자, 정상 고치 혈압자 모두에 대해서도 유의한 혈압저하가 인정되었지만, 3배의 과잉섭취에 의해 과도한 혈압저하와 기타 부작용은 없었다. 또한 정상 혈압자에 대해서는 유의한 혈압의 변동을 초래하지 않았다.

모든 대상자에 대해 섭취 전후에 행한 이학적 검사, 혈액 생화학 검사 결과, 몇 가지 항목에 변동이 인정되었지만 모두 기준범위 내의 변동이며, 임상상 문제가 된 적은 없었다. 의사에 의한 문진, 자각증상에 이상이 없고, 그리고 모든 섭취 기간을 통틀어 마른기침 등의 문제가 전혀 일어나지 않았던 점을 포함하여, 시험음료에 의한 임상상의 안전성에 문제가 없음이 확인되었다.

이상의 결과에 따라 사딘펩티드를 배합한 본 시험음료는 경증 고혈압자 및 정상 고치 혈압자의 혈압을 강하시키는데 유효하며, 일상적으로 섭취하는 식품으로 안전성에는 문제가 없음이 나타났다.

참고문헌

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.
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: Antihypertensive 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 fragmens 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 hypertesive 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.