

GABA の血圧降下作用に対する系統的レビューおよび メタアナリシス

吉川弥里¹⁾, 田中牧子²⁾, 末丸克矢¹⁾, 若林敬二²⁾, 渡辺雅彦¹⁾

¹⁾就実大学薬学部公衆衛生学研究室, ²⁾静岡県立大学食品環境研究センター

The effect of GABA on blood pressure: a systematic review and meta-analysis

Misato Yoshikawa¹⁾, Makiko Tanaka²⁾, Katsuya Suemaru¹⁾,

Keiji Wakabayashi²⁾, Masahiko Watanabe¹⁾

¹⁾*Department of Public Health, School of Pharmacy, Shujitsu University*

²⁾*Food and Environment Research Center, University of Shizuoka*

(Received 1 November 2019; accepted 1 December 2019)

Abstract: Hypertension is a prevalent disorder in Japan. Several studies have reported that gamma-aminobutyric acid (GABA) has an anti-hypertensive effect. We performed a systematic review and meta-analysis to assess the effect of GABA supplementation on normal, high-normal, and grade (stage) 1 hypertension blood pressure. Medline (PubMed), Cochrane Library, and Japan Centra Revuo Medicina were searched to identify randomized controlled trials published from inception to August 2019 in English and Japanese. Ten eligible publications were identified and included if they investigated the effects of GABA supplementation on systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure. GABA decreased blood pressure in normal, high-normal, and grade 1 hypertension blood pressure participants (SBP -6.63 mmHg, 95% confidence interval (CI) -9.62 to -3.64; DBP -4.41, 95%CI -5.89 to -2.93). In the subgroup analysis, GABA decreased blood pressure in both high-normal blood pressure participants (SBP -8.85 mmHg, 95% CI -12.35 to -5.35; DBP -4.88, 95%CI -6.90 to -2.86) and grade 1 hypertension blood pressure participants (SBP -7.88 mmHg, 95% CI -11.76 to -3.99; DBP -4.83, 95% CI -7.24 to -2.42). However, GABA did not decrease blood pressure in normal blood pressure participants. Therefore, GABA decreased high blood pressure in high-normal and grade 1 hypertension blood pressure and maintained normal blood pressure.

Keywords: GABA; blood pressure; hypertension; meta-analysis; meta-regression

緒言

高血圧は、日本で患者数が最も多い生活習慣病

である。厚生労働省が実施している「患者調査」の平成 29 年調査によると高血圧性疾患の総患者

数は993万7000人となっている¹⁾。高血圧症は、脳卒中や心筋梗塞などの循環器系疾患の危険因子となっているため、年齢とともに日頃から血圧をコントロールすることが重要とされている。

近年、血圧降下に効果があるとされる様々な特定保健用食品や機能性表示食品が売り出されている。その中で、血圧を下げるとして注目されている物質にγ-アミノ酪酸(GABA)がある。GABAは自然界に存在するアミノ酸の一種でヒトの体内では抑制系の神経物質として働き、血圧低下作用を有することが知られている。その作用機序としては、シナプス前あるいは神経節部位におけるGABA_B受容体の活性化によるノルアドレナリンの放出抑制作用およびアンジオテンシン変換酵素に対する部分的阻害活性作用などが考えられている²⁻⁶⁾。

これまでにGABAの血圧降下作用に関するヒトの介入試験およびモデル動物を用いた研究が行われているが⁷⁾、健常者(正常血圧者および正常高値血圧者)およびI度高血圧者に対するGABAの血圧降下作用についての定量的統合評価は報告されていない。そこで、本研究では、健常者およびI度高血圧者を対象とした、介入試験が実施されている原著論文を用いて、系統的レビューおよびメタアナリシスを行いGABA摂取の血圧降下作用を評価した。その後、GABAの血圧降下効果量と対象者(正常血圧者、正常高値血圧者、I度高血圧者)の血圧値との関連性についてメタ回帰解析を行った。

方法

GABAの血圧降下作用に関する既存の研究報告についてPubMed, The Cochrane Library, 医中誌の3つのデータベースを用いて文献検索を行った。

・論文の適格基準

対象(P)：①正常血圧者(②正常高値血圧者を含む)および③I度高血圧者でその他の疾患に罹患していない成人。介入(I)：GABAの経口摂取

(食品形態は問わない)。対照(C)：プラセボ。アウトカム(O)：収縮期血圧(SBP)・拡張期血圧(DBP)の変化。

本検索では、2019年8月までに報告された文献を用いたことから、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2014⁸⁾による分類に準拠し、正常高値血圧者をSBP 130-139 mmHg, DBP 85-89 mmHgの者、I度高血圧者をSBP 140-159 mmHg, DBP 90-99 mmHgの者とした。

・検索対象および対象期間

PubMed, The Cochrane Library, 医中誌を用いて、英語または日本語の査読付き原著論文を対象とし、2019年8月までの全期間対象で検索および解析を行った。

<PubMed 検索式>

#1 "gamma-aminobutyric acid"[MeSH Terms] OR GABA [Text Word]

#2 #1 AND ("blood pressure"[MeSH Terms] OR "blood pressure determination"[MeSH Terms] OR "arterial pressure"[MeSH Terms] OR blood pressure [Text Word])

#3 #2 AND ("humans"[MeSH Terms] OR human [Text Word])

#4 #3 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial "[All Fields])

#5 #4 AND (oral OR eating OR ingestion OR intake OR diet OR meal OR prandial OR food OR supplement OR capsule OR dietary OR supplementation OR consumption)

<The Cochrane Library 検索式>

#1 "gamma-aminobutyric acid" OR GABA

#2 #1 AND ("blood pressure" OR hypertension)

#3 #2 AND ("clinical trial" OR "controlled clinical trial OR "randomized controlled trial" OR "placebo-controlled")

#4 #3 AND (oral OR eating OR ingestion OR intake OR diet OR meal OR prandial OR food OR supplement OR capsule OR dietary OR

supplementation OR consumption)

#5 #4 AND (adult NOT patient NOT pregnant NOT infant)

<医中誌検索式>

#1 ("gamma-aminobutyric acid"/TH or gaba/AL) or γ-アミノ酪酸/AL

#2 #1 and ((高血圧/TH or hypertension/AL) or ("血圧"/TH or "blood pressure"/AL) or (血圧/TH or 血圧/AL))

#3 #2 and (("臨床試験"/TH or "clinical trial"/AL) and (PT=原著論文))

・個別研究のバイアスリスク

個別研究のバイアスリスクは、選択バイアス（ランダム化，マッチング），実行・検出バイアス（参加者，提供者，評価者），症例減少バイアス等のその他のバイアスの項目について評価し判断した。

・非直接性および非一貫性

非直接性については，研究対象集団，介入，対象の違いについて評価した。非一貫性についてはメタアナリシスにおける I^2 統計量より求めた。

・メタアナリシスおよびメタ回帰解析

Review Manager 5.3, EZR (Easy R)⁹⁾, R の統計解析ソフトを用いて解析を行った。アウトカムの SBP および DBP は連続変数であることから，効果量の尺度として群間の平均差を用いた。対象者やプロトコルの違いなど研究間のばらつきが否定できないことから異質性を考慮し，変量効果モデル (DerSimonian-Laired 法) を用いてメタアナリシスを行った。

結果・考察

検索により特定されたのは PubMed 53 件, The Cochrane Library 55 件, 医中誌 29 件であった。その後，スクリーニングされ 10 文献¹⁰⁻¹⁹⁾が抽出された (表 1)。抽出された文献は，福渡ら¹⁷⁾を除き，いずれもランダム化による割り付けを実施していた。福渡らの文献ではランダム化による割り付けを行っていなかったが，被験者背景に差のな

いよう割り付けされていた。そして，全文献でプラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験が実施されていた。検出については，血圧測定時の評価者の盲検化についての記載はいずれもなかったが，血圧値は客観的評価である。解析方法については，中川ら¹¹⁾，山越ら¹⁶⁾，梶本ら^{18,19)}の 4 文献は，per protocol set (PPS) 解析であった。そのうちの中川ら¹¹⁾，梶本ら^{18,19)}の 3 文献は，介入試験開始前の脱落・除外であり，梶本ら^{18,19)}の 2 文献については介入試験開始時の対照群と介入群との被験者背景に差は認められなかった。一方，中川ら¹¹⁾の文献では，正常高値血圧者の対照群 (42±9 歳) と介入群 (48±7 歳) の年齢に有意な差があったが，他の血圧や体重，脈拍数等の背景に差は認められなかった。また，I 度高血圧者の介入群と対照群の背景にも差は認められなかった。一方，山越ら¹⁶⁾の文献では，摂取コンプライアンスが 90%未満の者を解析時に除外していたが，除外後の介入群と対照群との背景に差は認められなかった。以上より個別研究のバイアスリスクについて評価すると，全体を通して低いと判断した。

非直接性については，採用論文は本論文の方法で記載した PICO と合致していたため，問題となる非直接性はないと判断した。さらに，対象集団はいずれも日本人であった。一方，GABA 摂取量は，1 日当たり 12.3~120 mg と約 10 倍の開きがあり，プラセボは黒酢，タブレット，減塩しょうゆ等，文献で差が認められた。介入期間は 16 週間の 1 文献¹¹⁾を除き，いずれも 12 週間であった。また，全文献で GABA の長期摂取による害は認められなかった。

GABA による血圧降下作用の有効性または無効性について，各文献の結果を確認したところ，有効とする文献が多かったが，正常血圧者を対象とした試験^{10,15)}に加えて，プラセボとしてお酢を含むかつお節発酵飲料¹⁰⁾，GABA 0.3 mg 入り黒酢¹³⁾を用いた介入試験では有意差は認められず GABA の効果は見られないとされていた。効果な

表1 採用文献のリスト
①正常血圧者, ②正常高値血圧者, ③1度高血圧者

文献	対象者特性	介入 (食品や機能性調与成分の種類)	介入 (摂取量/日)	介入 (採取期間)	対照	解析方法	GABAによる 降圧効果判定 (文献)
Tanaka 2009 10)	平均年齢46.6±7.1歳 ①正常血圧者15名 (男性10名, 女性5名) ②正常高値血圧者+③1度高血圧者21名 (男性15名, 女性6名)	GABA 70 mg/90 mlのお酢を含むかつお節 発酵飲料, 1日1回	70 mg	12週間	プラセボ (お酢を含むかつ お節発酵飲料)	ITT	SBP:①×, ②+③× DBP:①×, ②+③×
Nakagawa 2008 11)	平均年齢47.3±8.3歳, ②正常高値血圧者40名 (男性22名, 女性18名) ③1度高血圧者41名 (男性22名, 女性19名)	GABA 20 mg/280 gの緑茶飲料, 1日1回	20 mg	16週間	プラセボ (緑茶飲料)	PPS	SBP:②○, ③○ DBP:②○, ③○
Nakagawa 2007_1 12)	成人, ②正常高値血圧者40名 (男性26名, 女性14名) ③1度高血圧者40名 (男性19名, 女性21名)	カボチャ由来GABA 20 mg入り粉末緑茶 (100 ml), 1日1回	20 mg	12週間	プラセボ (粉末緑茶)	ITT	SBP:②○, ③○ DBP:②○, ③○
Sugiyama 2008 13)	平均年齢47.7±11.2歳, ③1度高血圧者48名 (男性16名, 女性32名)	GABA 15.8 mg入り黒酢7.5 mlを水で5~10 倍希釈, 1日1回	15.8 mg	12週間	GABA 0.3 mg入り 黒酢	ITT	SBP:③× DBP:③×
Nakagawa 2007_2 14)	成人, ②正常高値血圧者41名, ③1度高血圧者42名	カボチャ由来GABA 20 mg/280 mlの緑茶 飲料, 1日1回	20 mg	12週間	プラセボ (緑茶飲料)	ITT	SBP:②○, ③○ DBP:②○, ③○
Goto 2006 15)	平均年齢43.8±10.8歳, ①正常血圧者26名 (男性10名, 女性16名)	カボチャ由来GABA20 mg 含有タブレット, 1日1回	20 mg	12週間	プラセボ	ITT	SBP:①× DBP:①×
Yamakoshi 2006 16)	平均年齢48.5±9.3歳, ②正常高値血圧者+③1度高血圧者109名 (男性58名, 女性51名)	GABA 120 mg入り減塩しょうゆ (8 ml), 1日1回	120 mg	12週間	減塩しょうゆ	PPS	SBP:②+③○ DBP:②+③○
Fukuwatari 2004 17)	平均年齢50.3±8.6歳, ②正常高値血圧者40名 (男性17名, 女性23名) ③1度高血圧者40名 (男性18名, 女性22名)	カボチャ由来GABA20 mg 含有タブレット, 1日1回	20 mg	12週間	プラセボ	ITT	SBP:②○, ③○ DBP:②○, ③×
Kajimoto 2004 18)	平均年齢54.2±8.5歳, ②正常高値血圧者46名 (男性18名, 女性28名) ③1度高血圧者42名 (男性13名, 女性29名)	GABAを含む錠薬4錠/日 (GABA 80 mg/日), 1日1回	80 mg	12週間	プラセボ	PPS	SBP:②○, ③○ DBP:②○, ③○
Kajimoto 2003 19)	平均年齢51.9±11.3歳, ②正常高値血圧者+③1度高血圧者86名 (男性45名, 女性41名)	GABA 12.3 mg入り発酵乳製品 (100 ml), 1日1回	12.3 mg	12週間	プラセボ (未発酵乳)	PPS	SBP:②+③○ DBP:②+③○

ITT: Intention-to-treat, PPS: Per protocol set. ○: 効果あり, ×: 効果なし

しとなった原因の一つとしてプラセボの成分が関与する可能性がある。お酢およびかつお節の成分にはレニン・アンジオテンシン系の抑制による血圧降下作用があることが報告されている^{20,21)}。同様に、黒酢にも血圧降下作用があることが報告されている²²⁻²⁴⁾。したがって、これら2文献では、降圧作用を有するとされる成分がプラセボに含まれており、これらの試験ではGABAによる血圧降下の相乗・相加効果をみているため、他研究と比べると介入群と対照群の血圧平均差が小さくなり降圧効果が小さくなったことが推測される。一方、GABAの降圧効果については、最低摂取量である12.3 mgの摂取によっても、対照群と比較して有意な血圧の低下が認められたことから¹⁹⁾、GABAの降圧作用はGABAを12.3 mg/日摂取することで得られると考えられた。

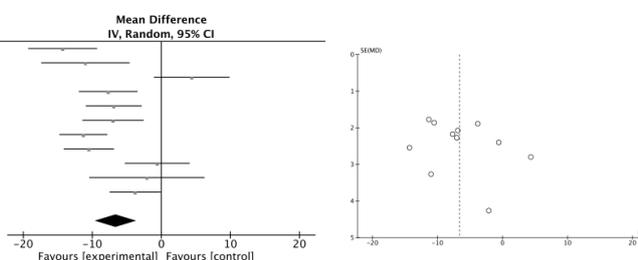
次に、この10文献を対象としてメタアナリシスを行った(図1)。その結果、1日約40 mg(中央値20; 12.3~120 mg)のGABAを約12週間摂

取することにより血圧が降下することが示された(SBP: -6.63 [95%信頼区間(CI): -9.62, -3.64] $P < 0.0001$, DBP: -4.41 [95%CI: -5.89, -2.93] $P < 0.00001$)。また、funnel plot(図1右)の目視検査において非対称性が認められなかったことから出版バイアスは低いと判断した。しかし、この解析ではSBPにおいて研究間の異質性(I^2)が79%で大きな異質性、DBPでは55%と中等度の異質性ありと判断した。特にSBPにおいては、無効であった正常血圧者を用いた研究¹⁴⁾が異質性を高めているように見えたので、正常血圧者を除いて再解析を行なったが、 I^2 値は69%と若干の低下にとどまった。

食品成分としてのGABAの血圧降下作用が期待されるのは主に正常高値血圧者からI度高血圧者までと考えられるため、それぞれ正常高値血圧者(5報)とI度高血圧者(6報)について層別解析を行った(図2, 3)。その結果、全対象者を統合した結果と同様に、正常高値血圧者のみを対

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Fukuwatari 2004 2	-12.4	6.07	20	1.9	9.65	20	9.0%	-14.30 [-19.30, -9.30]
Fukuwatari 2004 3	-19.3	9.98	20	-8.3	10.68	20	7.7%	-11.00 [-17.41, -4.59]
Goto 2006 1	-3.6	8	14	-8	6.25	12	8.5%	4.40 [-1.08, 9.88]
Kajimoto 2003 2+3	-8.8	8.75	43	-1.1	11.23	43	9.6%	-7.70 [-11.96, -3.44]
Kajimoto 2004 2+3	-9.5	9.75	45	-2.6	9.65	43	9.8%	-6.90 [-10.95, -2.85]
Nakagawa 2007-1 2+3	-12.5	10.43	40	-5.5	9.85	40	9.5%	-7.00 [-11.45, -2.55]
Nakagawa 2007-2 2+3	-13.9	8.91	42	-2.6	7.16	41	10.3%	-11.30 [-14.77, -7.83]
Nakagawa 2008 2+3	-11.7	8.87	40	-1.2	7.81	41	10.1%	-10.50 [-14.14, -6.86]
Sugiyama 2008 3	-10.7	8.75	24	-10.1	7.85	24	9.2%	-0.60 [-5.30, 4.10]
Tanaka 2009 2+3	-7.6	12.6	10	-5.5	5	11	6.2%	-2.10 [-10.45, 6.25]
Yamakoshi 2006 2+3	-2.2	9.8	53	1.6	9.9	56	10.1%	-3.80 [-7.50, -0.10]
Total (95% CI)			351			351	100.0%	-6.63 [-9.62, -3.64]

Heterogeneity: Tau² = 19.47; Chi² = 47.12, df = 10 (P < 0.00001); I² = 79%
Test for overall effect: Z = 4.35 (P < 0.0001)



Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Fukuwatari 2004 2	-5.4	8.36	20	3.4	9.15	20	5.3%	-8.80 [-14.23, -3.37]
Fukuwatari 2004 3	-5.8	9.35	20	1.4	8.57	20	5.1%	-7.20 [-12.76, -1.64]
Goto 2006 1	0.4	5.52	14	1.5	6.7	12	6.4%	-1.10 [-5.87, 3.67]
Kajimoto 2003 2+3	-4.3	8.95	43	-0.2	7.11	43	9.3%	-4.10 [-7.52, -0.68]
Kajimoto 2004 2+3	-7.1	6.14	45	-2.6	7.01	43	11.3%	-4.50 [-7.26, -1.74]
Nakagawa 2007-1 2+3	-9.3	5.98	40	-5.5	6.31	40	11.5%	-3.80 [-6.49, -1.11]
Nakagawa 2007-2 2+3	-10.5	7.28	42	-3.5	5.56	41	11.2%	-7.00 [-9.78, -4.22]
Nakagawa 2008 2+3	-8	6.38	40	-1.4	0.75	41	13.9%	-6.60 [-8.59, -4.61]
Sugiyama 2008 3	-5.5	4.76	24	-4.1	4.4	24	11.8%	-1.40 [-3.99, 1.19]
Tanaka 2009 2+3	-10.6	12.6	10	-7.6	5.6	11	2.6%	-3.00 [-11.48, 5.48]
Yamakoshi 2006 2+3	-0.9	6.7	53	1.1	7.5	56	11.6%	-2.00 [-4.67, 0.67]
Total (95% CI)			351			351	100.0%	-4.41 [-5.89, -2.93]

Heterogeneity: Tau² = 3.10; Chi² = 21.94, df = 10 (P = 0.02); I² = 54%
Test for overall effect: Z = 5.82 (P < 0.00001)

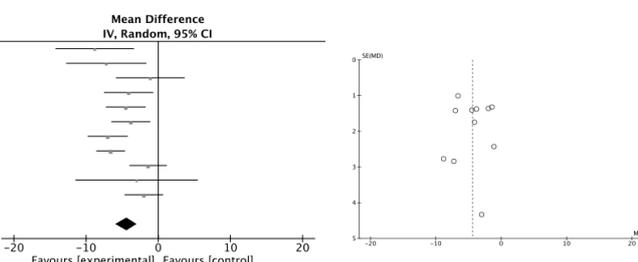
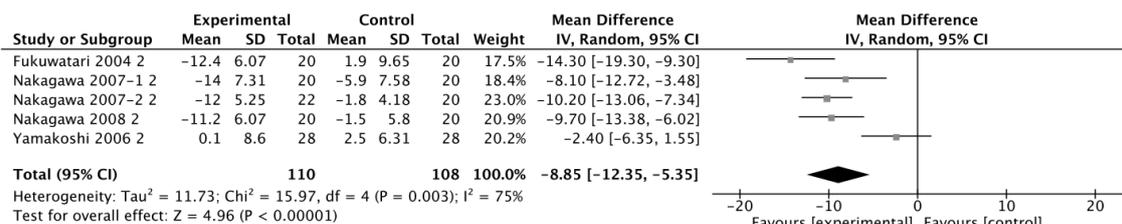


図1 正常血圧者、正常高値血圧者およびI度高血圧者を対象としたSBPおよびDBPにおけるGABAの血圧降圧効果。Study or Subgroupの項目で著者名、出版年の後の数字は対象者(1:正常血圧者, 2:正常高値血圧者, 3:I度高血圧者)を示している。この解析では、Fukuwatari, Goto(正常血圧者のみ), Sugiyama(I度高血圧者のみ)を除き、データは原則として研究ごとに正常高値血圧者およびI度高血圧者を統合した結果を用いた。Fukuwatariの文献には、正常高値血圧者およびI度高血圧者を統合した結果が記載されていなかったため、正常高値血圧者およびI度高血圧者のそれぞれの結果を用いた。

<正常高値血圧者>



<I度高血圧者>

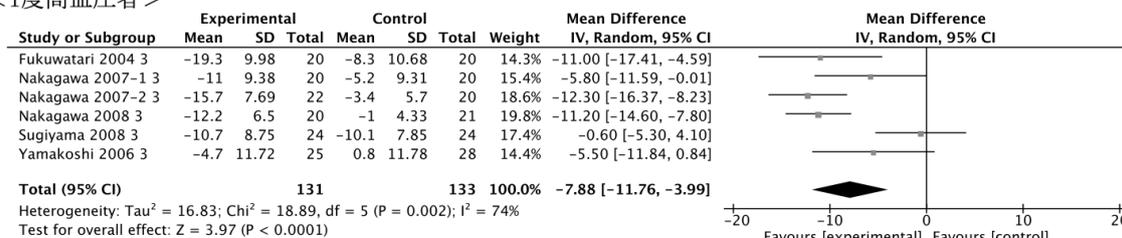
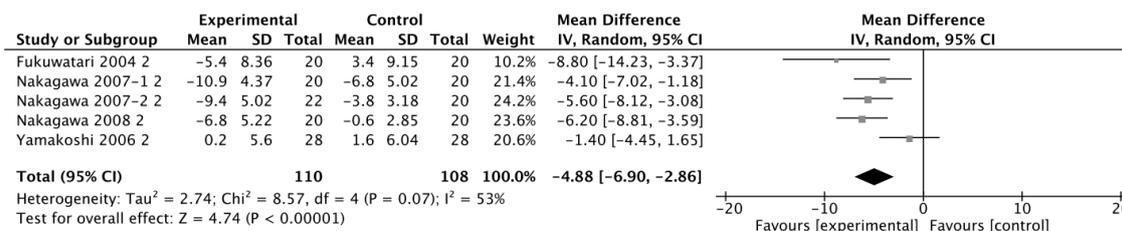


図2 正常高値血圧者あるいはI度高血圧者を対象としたSBPにおけるGABAの血圧降下効果

<正常高値血圧者>



<I度高血圧者>

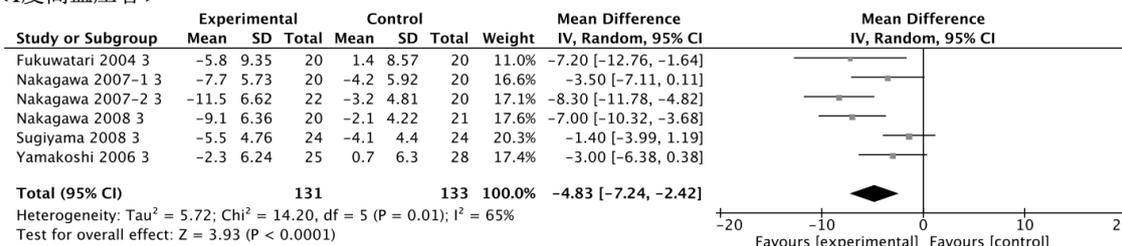


図3 正常高値血圧者あるいはI度高血圧者を対象としたDBPにおけるGABAの血圧降下効果

象とした結果, およびI度高血圧者のみを対象とした結果のいずれもGABA摂取により血圧が降下されることが示された(正常高値血圧者; SBP: -8.85 [95%CI: -12.35, -5.35] P<0.00001, DBP: -4.88 [95%CI: -6.90, -2.86] P<0.00001, I度高血圧者; SBP: -7.88 [95%CI: -11.76, -3.99] P<0.0001, DBP: -4.83 [95%CI: -7.24, -2.42] P<0.0001).

正常血圧者においては2報^{10,15)}の対象論文があった。うち1報¹⁰⁾は, 試験後の血圧値が数値として記載されておらずメタアナリシスを行うことが出来なかったが, どちらの文献においても降

圧効果は認められなかった。また, 本解析では除外された, 正常血圧者に対するGABAを含むマカの降圧効果を調べた文献²⁵⁾でもGABAの降圧効果は認められなかった。これより, GABA摂取は, 正常血圧者の血圧に明らかな影響を与えず, 正常血圧を維持することが示唆された。

さらに, GABAの血圧降下効果量と全対象者の血圧値との関連性についてメタ回帰解析を行うため, 正常高値血圧者とI度高血圧者の結果がそれぞれ記載されているものは分けて解析を行った(図4)。その結果, DBPではGABAの血圧降

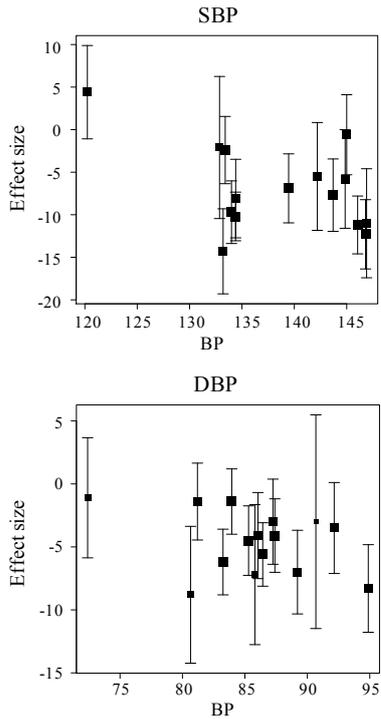


図4 GABAの血圧降圧の効果量と対象者の血圧値との関連性. 各研究の血圧値は、試験開始前の全対象者（対照群および介入群）の平均値を用いた. SBP, $P=0.06$; DBP, $P=0.0454$.

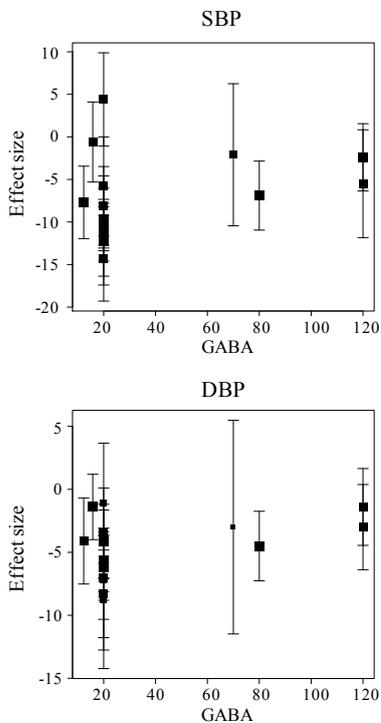


図5 GABAの血圧降圧の効果量とGABA摂取量との関連性. SBP, $P=0.19$; DBP, $P=0.0954$.

下効果量と血圧値に有意な関連性が認められた ($P=0.0454$). 一方, SBPでは有意な関連性には至らなかったものの ($P=0.06$), DBPと同様な血圧降下効果量と血圧値間の関連性の傾向が認められた. これより, 血圧が高いほどGABAによる降圧効果は大きいことが示唆された. 次に, GABAの摂取量と血圧降下作用の効果量との関連性について, 同様にメタ回帰解析を行った(図5). しかし, 1日当たりGABA摂取量が120mg¹⁶および70mg¹⁰と多い文献でGABAによる降圧効果が有意ではなかったこともあり, 解析結果としては有意ではなかった(SBP: $P=0.19$, DBP: $P=0.0954$). むしろ, 傾向としては摂取量が多いとかえって降圧作用が減弱する結果となった. したがって, 今回の試験範囲ではより多く摂取することによる降圧効果の増大は認められなかった. 今回, 1日当たりのGABA摂取量が最も少ない試験は12.3mgであったが, この試験を始め20mgまたはそれ以下の量を用いた多くの試験で効果が認められたため, 12.3~20mg程度のGABA摂取で十分な降圧作用が得られることが推察された.

結論

1日当たり12.3~20mg程度のGABAの長期摂取は, 正常高値血圧者およびI度高血圧者の血圧を降下させる一方, 正常血圧者の血圧には明確な影響を示さないことがわかった.

利益相反

本研究に開示すべき利益相反はない.

謝辞

卒業研究として事前検索・解析の一部を行った槇尾沙依氏に感謝します.

引用文献

- 1) 厚生労働省:平成29年(2017)患者調査
- 2) Nejati F., Rizzello C.G., Di Cagno R., Sheikh-

- Zeinoddin M., Diviccaro A., Minervini F., Gobetti M.: Manufacture of functional fermented milk enriched of angiotensin-I converting enzyme (ACE)-inhibitory peptides and γ -amino butyric acid (GABA), *Food Sci. Technol.*, 51, 183-189 (2013).
- 3) Sang V.T., Uyen L.P., Hung N.D.: The increased gamma-aminobutyric acid content by optimizing fermentation conditions of bacteria from kimchi and investigation of its biological activities, *Eurasian J. Biosci.*, 12, 369-376 (2018).
- 4) Torino M.I., Limón R.I., Martínez-Villaluenga C., Mäkinen S., Pihlanto A., Vidal-Valverde C., Frias J.: Antioxidant and antihypertensive properties of liquid and solid state fermented lentils, *Food Chem.*, 136, 1030-1037 (2013).
- 5) Kimura M., Hayakawa K., Sansawa H.: Involvement of γ -aminobutyric acid (GABA) B receptors in the hypotensive effect of systemically administered GABA in spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol.*, 89, 388-394 (2002).
- 6) Hayakawa K., Kimura M., Kamata K.: Mechanism underlying γ -aminobutyric acid-induced antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.*, 438, 107-113 (2002).
- 7) Ngo D.H. and Vo T.S.: An updated review on pharmaceutical properties of gamma-aminobutyric acid, *Molecules.*, 24, 2678 (2019).
- 8) 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 2014, 日本高血圧学会, (2014).
- 9) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant.*, 48, 452-458 (2013).
- 10) Tanaka H., Watanabe K., Ma M., Hirayama M., Kobayashi T., Oyama H., Sakaguchi Y., Kanda M., Kodama M., Aizawa Y.: or moderately hypertensive volunteers., *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 45, 93-100 (2009).
- 11) 中川致之, 大河原雅晴, 安藤瑠美, 堀利行, 高野和彦: γ -アミノ酪酸を配合した緑茶飲料の正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する血圧降下作用と安全性の検討, *健康・栄養食品研究*, 11, 19-29 (2008).
- 12) 中川致之, 大河原雅晴, 松本高明, 安藤瑠美, 加茂素江, 正田弘一, 竹内實, 榊山悠紀士: γ -アミノ酪酸含有粉末緑茶の長期摂取時の血圧降下作用と安全性および過剰摂取時の安全性, *健康・栄養食品研究*, 10, 9-22 (2007).
- 13) 杉山志乃, 岸幹也, 伏見宗士, 大島芳文, 梶本修身, 加賀孝之: GABA 高含有黒酢の継続摂取による血圧低下効果と安全性, *薬理と治療*, 36, 429-444 (2008).
- 14) 中川致之, 大河原雅晴, 松本高明, 安藤瑠美, 加茂素江, 高野和彦, 鎌田等: γ -アミノ酪酸 (GABA) 含有緑茶飲料の正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する長期摂取時の血圧降下作用と安全性および正常高値血圧者、軽症高血圧者および正常血圧者に対する過剰摂取時の安全性, *健康・栄養食品研究*, 1, 1-15 (2007).
- 15) 後藤泰信, 塚田陽康, 鶴澤昌好, 福渡靖: γ -アミノ酪酸 (GABA) 含有タブレットの健康人に対する長期摂取時の影響, *東方医学*, 22, 1-10 (2006).
- 16) 山越純, 下條亮, 中川聡史, 泉井直子, 萩原俊男: γ -アミノ酪酸 (GABA) 含有減塩しょうゆの長期摂取時の正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する有効性および安全性の検討, *薬理と治療*, 34, 691-709 (2006).
- 17) 福渡靖, 西原哲三, 西村道彦, 後藤泰信, 塚田陽康, 鶴澤昌好: γ -アミノ酪酸 (GABA) 含有タブレットによる血圧降下作用と安全性の研究 (第二報), *東方医学*, 20, 7-21 (2004).
- 18) 梶本修身, 上野裕文, 永田保夫, 藪根光晴, 梶本佳考: 「GABA 含有錠菓」の正常高値および軽症高血圧者に対する長期摂取時の有効性および安全性試験, *薬理と治療*, 32, 929-944 (2004).
- 19) 梶本修身, 平田洋, 西村明: GABA 含有発酵乳製品の正常高値および軽症高血圧にお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).

20) Fujita H. and Yoshikawa M.: LKPNM: prodrugtype ACE-inhibitory peptide derived from fish protein, *Immunopharmacology*, 44, 123-127 (1999).

21) Kondo S., Tayama K., Tsukamoto Y., Ikeda K., Yamori Y.: Antihypertensive effects of acetic acid and vinegar on spontaneously hypertensive rats, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 65, 2690-2694 (2001).

22) 大南宏治, 松岡栄子, 奥田拓道: ラット (SHR) の血圧に及ぼすくろずの作用, *基礎と臨床*, 19, 5177-5181 (1985).

23) 西川泰, 高田陽子, 永井靖代, 森強士, 河田智子, 石原伸浩: 高血圧自然発症ラットにおける黒酢エキスの抗高血圧作用, *日本食品科学工学会誌*, 48, 73-75 (2001).

24) 濱舘直史, 許鳳浩, 松本祥幸, 四倉磨美, 水上知江美, 瀬戸加代子, 上場場和夫, 鈴木信考: 黒酢含有食品による血圧, QOL, 体質への効果, *日本補完代替医療学会誌*, 11, 95-102 (2014).

25) Gonzales-Arimborgo C., Yupanqui I., Montero E., Alarcón-Yaquette D.E., Zevallos-Concha A., Caballero L., Gasco M., Zhao J., Khan I.A., Gonzales G.F.: Acceptability, safety, and efficacy of oral administration of extracts of black or red maca (*lepidium meyenii*) in adult human subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled study., *Pharmaceuticals*, 9, 49 (2016).