

総 説

コーヒーと循環器疾患 ～コーヒーは高血圧のリスク因子か？～

原 明義

Coffee and Cardiovascular Disease: Is Coffee a Risk Factor for Hypertension?

Akiyoshi HARA

Department of Clinical Pharmacotherapeutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Tohoku Medical and Pharmaceutical University.

(Received November 20, 2020)

Coffee is a widely consumed beverage around the world. Caffeine, a major component of coffee, acts as a nonselective blocker of adenosine A₁ and A₂ receptors; blockade of A₁ receptors with caffeine accelerates the release of catecholamines from sympathetic nerve endings, and blockade of A₂ receptors inhibits the vasodilatory effect of adenosine. These facts lead to a view that caffeine and caffeinated coffee may affect on the cardiovascular system in addition to the stimulating action on the central nervous system. In fact, many previous reports have demonstrated that acute intake of caffeine or coffee increases blood pressure (BP) in humans in Europe and the United States. We also observed that drinking of a cup of coffee increases systolic and diastolic BP in the non-habitual coffee consumers in young normotensive Japanese subjects. In the habitual coffee consumers, however, coffee drinking increased neither systolic nor diastolic BP. According to the studies that targeted the chronic (long-term) effects, repeated intake of caffeine and coffee have no or rather a decreasing effect on BP, probably because of the development of tolerance. In addition, recent epidemiological studies have demonstrated that mild to moderate intake of coffee does not increase the risk of hypertension and cardiovascular events such as coronary heart disease and stroke. The habitual consumption of coffee may benefit on the cardiovascular system, although its mechanism is not fully understood.

Key words — coffee, caffeine, adenosine, blood pressure, cardiovascular events

1. はじめに

コーヒーは我が国を含め世界中で親しまれている嗜好飲料である。コーヒーには1,000種類以上の化合物が含まれているが、なかでも主要成分であるカフェインはコーヒー1杯(150 mL)中に85～90 mg 存在する (Table 1)。¹⁾ 全日本コーヒー協会の統計資料によると、現在日本における1人1週間当たりのコーヒー消費量は約11杯なので、換算すると1人当たり1日平均約100 mgのカフェインを摂取していることになる。²⁾

コーヒーやカフェインの生体における作用について、よく知られているのは眠気を軽減する作用(中枢神経刺激作用)であろう。この作用は、カフェインが中枢神経系において抑制性神経伝達に働いているアデノシンの受容体を遮断することによって生じると考えられている。³⁾ 一方、アデノシン受容体は血管や心臓、腎臓などの末梢組織にも広く発現しており、^{4,5)} 血管拡張や心筋保護に重要

な役割を演じている。^{6,8)} カフェインは、中枢神経系だけでなく心臓血管系のアデノシン受容体も遮断することから、日常的なコーヒーの飲用習慣が高血圧症や心臓疾患のリスク要因になることが懸念される。本総説では、コーヒーの血圧に対する影響を中心に循環器疾患との関連について、最近の国内外における臨床研究の一端を紹介する。

Table 1. Caffeine content in coffee and other caffeinated beverages.

| Beverages | Caffeine content (mg/100 mL) |
|--------------------------|---------------------------------|
| Coffee | 60 |
| Instant coffee | 57 |
| Gyokuro (玉露) | 160 |
| Sencha (せん茶) | 20 |
| Roasted green tea (ほうじ茶) | 20 |
| Oolong tea (ウーロン茶) | 20 |
| Black tea (紅茶) | 30 |
| Pure Cocoa (ピュアココア) | 6 |

The caffeine content was calculated from the “STANDARD TABLES OF FOOD COMPOSITION IN JAPAN 2015 (Seventh Revised Version); Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.”¹⁾

2. カフェインの心血管作用の機序

カフェインにはアデノシン受容体遮断作用、ホスホジエステラーゼ阻害作用、筋小胞体からの Ca^{2+} 遊離作用などが動物実験で認められている⁹⁾ が、ヒトにおけるカフェインの心血管作用は主にアデノシン受容体の遮断によって生じると考えられている。¹⁰⁾

(1) アデノシン受容体遮断作用

アデノシンは、アデノシン三リン酸 (ATP) の分解産物として細胞外に放出され、心血管系を含め多くの組織の細胞膜表面に存在する受容体を介して多彩な生理活性を示す。アデノシン受容体は、 A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 、 A_3 といった4つのサブタイプに分類されるが、心血管組織には主に A_1 受容体と A_2 受容体が分布している。^{4,5)} A_1 受容体は主に心筋や刺激伝導系に存在し、その刺激は Gi/o 蛋白を介して心拍数減少や房室伝導抑制に働く。 A_2 受容体はアデノシンに対する親和性の違いから、 A_{2A} (高親和性) と A_{2B} (低親和性) に分けられる。⁵⁾ いずれの A_2 受容体も末梢血管や冠動脈に存在し、その刺激によりアデニル酸シクラーゼ-サイクリック AMP 系が活性化され血管平滑筋の弛緩を引き起こす。^{4,5)}

カフェインは、4つの受容体サブタイプのうち A_1 受容体と A_2 受容体に対する作用が強く、なかでも A_{2A} 受容体を μM レベルの低濃度で遮断する (Table 2)。コーヒーを1杯飲用しただけでも、血漿中のカフェイン濃度は $2.5\sim 10\mu\text{M}$ に到達することから、通常のコーヒー飲用によってアデノシン拮抗作用が十分現れる可能性がある。⁹⁾

(2) その他の作用

カフェインには、ホスホジエステラーゼを阻害して細胞内サイクリック AMP を高める作用や、筋小胞体からの Ca^{2+} 遊離を促進する作用がある。しかし、これらの作用発現には極めて高濃度 (数百 $\mu\text{M}\sim\text{mM}$) のカフェインが必要⁹⁾ なので、通常のコーヒー飲用では生じないと考えられる。また、

カフェインの急性投与は、傍糸球体細胞からのレニン分泌を促進することも報告されている¹¹⁾ が、それに否定的な見解^{12,13)} もあり、レニン-アンジオテンシン系に対するカフェインの作用については明らかでない。

3. 血圧に対するコーヒーの急性作用

カフェインの急性摂取により、血圧が一過性に上昇することが認められている。この昇圧作用は、カフェインがアデノシン A_{2A} 受容体を遮断することにより、血管収縮が生じ全末梢血管抵抗が増大することによると考えられる。¹⁴⁾

Nurminen らの報告¹⁰⁾ によると、 $200\sim 250\text{ mg}$ のカフェインを正常血圧者に投与した場合、収縮期血圧は $3\sim 14\text{ mmHg}$ 上昇し、拡張期血圧は $4\sim 13\text{ mmHg}$ 上昇するという。このカフェイン量はコーヒー2~3杯分に相当するが、実際、コーヒーを2杯飲用すると収縮期血圧は $3\sim 5\text{ mmHg}$ 上昇し、拡張期血圧は $4\sim 11\text{ mmHg}$ 上昇する。¹⁰⁾ 興味深いことに、カフェインやコーヒーによる昇圧反応は、日常のコーヒーの飲用頻度に依存しており、コーヒーの飲用習慣がない者で顕著にみられる。このようなコーヒーの心血管作用に関する研究は、コーヒー消費量の多い欧米で盛んに行われているが、国内での研究例は極めて少ない。

我々¹⁵⁾ は、コーヒーが日本人の血圧に影響を及ぼすかどうか、さらにその急性作用が日常のコーヒー飲用習慣によって影響を受けるかどうかを検討した (Fig. 1)。正常血圧の若年者 ($20\sim 22$ 歳) 136 名を、コーヒーの飲用回数が週3回以上の者 (コーヒー常飲者) と週3回未満の者 (コーヒー非常飲者) の2グループに分け、それぞれ1杯分 (150 mL) のインスタントのコーヒーまたはカフェイン抜きコーヒーを二重盲検にて無作為に飲用させた。コーヒー非常飲者にコーヒーを飲用させると、その30分後にはカフェイン抜きコーヒー飲用群 (対照群) に比較して収縮期血圧と拡張期血圧の有意な上昇がみられた。90分後には、対照群より各々 7 mmHg 、 3 mmHg 高値となり、血圧上昇はより顕著となった (Fig. 1A)。同様の昇圧反応は、カフェイン抜きコーヒーに市販のカフェインを添加した場合においても認められた。¹⁶⁾ これらの事実は、コーヒー飲用後の急性昇圧反応はカフェインによって生じることを裏付けるものである。実際、カフェインまたはコーヒーの摂取後の

Table 2. Potency of caffeine at adenosine receptor subtypes in human.⁹⁾

| Subtype | K_d (μM) |
|----------|-------------------------|
| A_1 | 12 |
| A_{2A} | 24 |
| A_{2B} | 13 |
| A_3 | 80 |

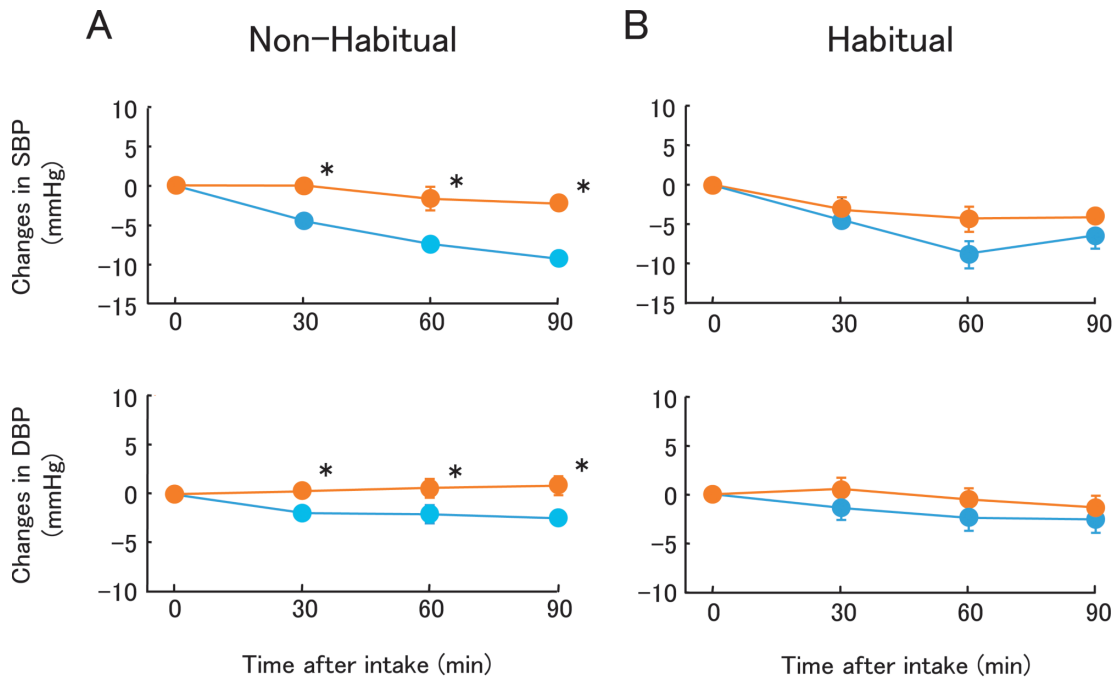


Fig. 1. Changes in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) after decaffeinated coffee (placebo group: ●) and caffeinated coffee (caffeine group: ●) intake in non-habitual (A) and habitual (B) coffee consumers.

136 young normotensive Japanese subjects were randomized in this double-blind, placebo-controlled study. The subjects were first divided into 84 non-habitual and 52 habitual coffee consumers and further subdivided into placebo and caffeine groups ($n=40$ for the placebo group and 44 for the caffeine group in non-habitual coffee consumers; $n=24$ for the placebo group and 28 for the caffeine group in habitual coffee consumers). In the placebo group, they had a cup of decaffeinated coffee, whereas in the caffeine group they had a cup of caffeinated coffee. * $P<0.05$ compared with the placebo group (Ref. 15).

血圧と血漿中カフェイン濃度と間には相関があり、両方とも摂取60～90分後に最大になるとされている。¹⁷⁻¹⁹⁾

カフェインによる急性昇圧反応は、性別による違いはみられない^{10,20)}が、一般に若年者よりも高齢者において著しく、^{10,21)}正常血圧者よりも高血圧者において著明に認められる。^{10,22)}しかし、コーヒーの飲用習慣がなければ、正常血圧の若年者であっても、またわずかに1杯分のコーヒーであっても一過性の血圧上昇が生じる。¹⁵⁾血圧測定前には、アルコールやタバコといった血圧に大きな影響を及ぼす嗜好品だけでなく、コーヒーなどのカフェイン含有飲料の摂取も避けるべきであろう。

一方、コーヒー常飲者にコーヒーを飲用させた場合、収縮期血圧と拡張期血圧は90分間にわたってほとんど上昇しなかった (Fig. 1B)。すなわち、欧米における研究成績と同様、コーヒー非常飲者でみられたカフェインの急性昇圧作用は、コーヒー常飲者では認められなかった。これはカフェインに対する耐性が出現したためと考えられる。^{17,23,24)}カフェインを連日投与した場合、その昇圧作用は初回投

与後数日以内に減弱する。^{17,23,24)}ただし、耐性は部分的であるために、昇圧反応は完全には消失せず、ある程度生じるという。^{25,26)}カフェイン耐性のメカニズムは明らかでないが、アデノシン受容体が持続的に遮断されることにより、受容体のアップレギュレーションが生じることが想定されている。²⁷⁾

4. 血圧に対するコーヒーの慢性作用

カフェインやコーヒーの急性摂取によって、血圧が上昇することはほぼ一致した見解であるが、コーヒーを慢性的に飲用すると血圧にどのような影響が生じるのであろうか？ 前述したように、カフェインには耐性が生じるものの、それは不完全である。そのため、コーヒー飲用習慣の程度によっては、高血圧症やその合併症のリスクが高まることも懸念される。拡張期血圧が5 mmHg上昇すると、脳卒中の発症率が34%上昇し、冠動脈疾患の発症率が21%上昇するといわれている。²⁸⁾

そこで、コーヒー飲用習慣と血圧との関係について、多くのコホート研究や無作為化対照試験が行われてきたが、習慣的なコーヒー飲用は、血圧を上昇させるという報告^{27,29,30)}がある一方、影響を

Table 3. Summary of meta-analyses on the effects of coffee or caffeine consumption on blood pressure or the risk of hypertension.

| Reference | Study design | No. of subjects | Treatments | Duration | Overall associations (95% confidence interval) |
|--|-----------------|-----------------|-------------------------|----------------|---|
| Jee <i>et al.</i> (1999) ⁴¹⁾ | RCT (n = 11) | 522 | Coffee (3 – 8 cups/day) | 14 – 79 days | Change in SBP with coffee : +2.4 mmHg (1.0 – 3.7) ↑ Change in DBP with coffee : +1.2 mmHg (0.4 – 2.1) ↑ |
| Noordzij <i>et al.</i> (2005) ⁴²⁾ | RCT (n = 18) | 1,010 | Coffee (450 – 1235 mL) | 9 – 79 days | Change in SBP with coffee : +1.22 mmHg (0.52 – 1.92) → Change in DBP with coffee : +0.49 mmHg (–0.06 – 1.04) → |
| Noordzij <i>et al.</i> (2005) ⁴²⁾ | RCT (n = 7) | 159 | Caffeine (295 – 750 mg) | 7 – 84 days | Change in SBP with caffeine : +4.16 mmHg (2.13 – 6.2) ↑ Change in DBP with caffeine : +2.41 mmHg (0.98 – 3.84) → |
| Steffen <i>et al.</i> (2012) ⁴³⁾ | RCT (n = 10) | 913 | Coffee (2 – 6 cups/day) | 6 – 16 weeks | Change in SBP with coffee : –0.55 mmHg (–2.46 – 1.36) → Change in DBP with coffee : –0.45 mmHg (–1.52 – 0.61) → |
| Zhang <i>et al.</i> (2011) ⁴⁴⁾ | Cohort (n = 6) | 172,567 | Coffee (1 – 5 cups/day) | 6.4 – 33 years | Risk of hypertension 1 – 3 cups/day vs. <1 cup/day: RR 1.09 (1.01 – 1.18) ↑ 3 – 5 cups/day vs. <1 cup/day: RR 1.07 (0.96 – 1.20) → >5 cups/day vs. <1 cup/day: RR 1.08 (0.96 – 1.21) → |
| Steffen <i>et al.</i> (2012) ⁴³⁾ | Cohort (n = 4) | 1,467,130 | Coffee (1 – 8 cups/day) | 6.4 – 33 years | Risk of hypertension Higher intake vs. lower intake: RR 1.03 (0.98 – 1.08) → |
| Xie <i>et al.</i> (2018) ⁴⁵⁾ | Cohort (n = 10) | 243,869 | Coffee (1 – 8 cups/day) | 3 – 33 years | Risk of hypertension 1 cup/day vs. no coffee: RR 0.98 (0.98 – 0.99) → 2 cups/day vs. no coffee: RR 0.97 (0.95 – 0.99) ↓ 4 cups/day vs. no coffee: RR 0.95 (0.91 – 0.99) ↓ 6 cups/day vs. no coffee: RR 0.92 (0.87 – 0.98) ↓ 8 cups/day vs. no coffee: RR 0.90 (0.83 – 0.97) ↓ |
| D'Elia <i>et al.</i> (2019) ⁴⁶⁾ | Cohort (n = 4) | 196,256 | Coffee (1 – 7 cups/day) | 3 – 33 years | Risk of hypertension 1 cup/day vs. no coffee: RR 1.00 (0.99 – 1.01) → 2 cups/day vs. no coffee: RR 0.99 (0.97 – 1.02) → 3 – 4 cups/day vs. no coffee: RR 0.97 (0.94 – 0.99) ↓ 4 – 5 cups/day vs. no coffee: RR 0.94 (0.91 – 0.97) ↓ 5 – 6 cups/day vs. no coffee: RR 0.90 (0.86 – 0.93) ↓ 6 – 7 cups/day vs. no coffee: RR 0.86 (0.82 – 0.91) ↓ |

RCT: randomized control trial; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; RR: relative risk

↑ : statistically significant increase; ↓ : statistically significant decrease; → : statistically insignificant

及ぼさないという報告^{31,34)}や、むしろ高血圧のリスクを低下させるという報告^{35,36)}もあり、この疑問に対する明確な結論は得られていない。同様に、コーヒーの長期飲用を中止することによって、血圧が低下したという報告³⁷⁻³⁹⁾と変化しないとする報告⁴⁰⁾がある。

こうした状況のなか、いくつかの介入研究をまとめたメタ分析の結果が報告された。Table 3に示すように、長期間のコーヒー飲用が血圧を上昇させるという見解もあるが、その血圧上昇の程度はわずかであり、⁴¹⁾多くの報告では血圧を上昇させないと結論づけている。⁴²⁻⁴⁶⁾特に、約20万人のデータを用いた最近の2つのメタ分析によると、1日2杯以上のコーヒーは高血圧の発症に影響しないか、むしろそのリスクを低下させるという。^{45,46)}また、Noordijら⁴²⁾によるメタ分析の結果も興味深い。彼らは、血圧に及ぼすコーヒー（1日平均725 mL）とそれに相当する量のカフェインの錠剤（1日平均410 mg）の影響を比較したところ、カフェインの連日服用は収縮期血圧を4.2 mmHg上昇させるが、コーヒーを常飲しても血圧に対する影響はほとんどないことを認めた。コーヒーには、クロロゲン酸などの降圧作用や抗酸化作用を有するポリフェノールも豊富に含まれることから、⁴⁷⁻⁴⁹⁾これらの物質がカフェインの作用を打ち消しているのかもしれない。⁵⁰⁾いずれにせよ、適度な量のコーヒー飲用はカフェイン自体の摂取とは異なり、高血圧のリスクを高めないようである。

5. コーヒーと動脈硬化性疾患

冠動脈疾患や脳卒中などの動脈硬化性疾患の危険因子には、高血圧症のほか脂質異常症や糖尿病などが挙げられる。前述したように、通常量のコーヒーを習慣的に飲用しても高血圧症には至らない。また、脂質代謝との関連については、以前にコーヒーが総コレステロールやLDLコレステロール、トリグリセリドを増加させることが報告されたが、これは無濾過のコーヒーでの結果であり、濾過したコーヒーは血清脂質に影響を及ぼさないことが知られている（コーヒー豆に含まれるコレステロール増加成分のジテルペン類がフィルターで除去される）。^{51,52)}

近年、コーヒーの糖尿病に対する効果が注目されている。28の前向き研究をまとめたメタ分析によると、コーヒーは1日の飲用量に依存して2型

糖尿病の発症リスクを低減させる。ただし、同様の糖尿病発症予防効果は、カフェイン抜きコーヒーでも認められるので、カフェイン以外のコーヒー成分（クロロゲン酸など）が関与している可能性がある。⁵³⁾

これらの事実から、コーヒーは動脈硬化性疾患の予防に有益であると推測されるが、前述したようにアデノシンには冠動脈拡張作用があり、また心筋への直接作用によって虚血心筋障害を軽減する作用も有している。^{6,8)}さらに、虚血性・出血性脳血管障害から脳を保護する作用が認められている。⁵⁴⁾それでは、アデノシン受容体を遮断するカフェインもしくはコーヒーは、冠動脈疾患や脳卒中のリスクにどのような影響を及ぼすのであろうか？

最近、心筋梗塞発症リスクに対するコーヒーの影響を検討した17の研究をまとめたメタ分析が報告された。⁵⁵⁾1日2～3杯のコーヒーは発症リスクを増加させないが、1日4杯以上ではリスクを有意に増加させることから、冠動脈疾患のある患者では1日3杯を超えるコーヒー飲用を控えるべきとしている。ほかにもコーヒーの冠動脈疾患発症リスクを検討したメタ分析がいくつか発表されているが、そのほとんどがコーヒーは発症リスクを増加させないと結論づけている。⁵⁶⁾一方、コーヒーが冠動脈疾患リスクを減少させることを示唆した報告も存在する。36の前向きコホート研究をまとめたDingらのメタ分析⁵⁷⁾によると、コーヒー飲用頻度と冠動脈疾患の間には非線形（U字型）の関係があり、コーヒーをほとんど飲まない群と比較した相対リスク（95%信頼区間）は、1日平均3.5杯のコーヒー飲用で0.85（0.80–0.90）と最も低く、1日平均1.5杯と5杯ではそれぞれ0.89（0.84–0.94）および0.95（0.80–0.90）であったという。

彼らはコーヒー飲用頻度と脳卒中リスクとの関連についてもメタ分析を行っており、冠動脈疾患リスクに対する効果と同様、1日平均3.5杯のコーヒー飲用によってリスクが最も低く0.80（0.75–0.86）となり、1日平均1.5杯と5杯ではその効果が減弱したと報告している。⁵⁷⁾同様の結果は、11の前向き研究をまとめた別のメタ分析⁵⁸⁾や国内で行われたコホート研究⁵⁹⁾においても認められており、これらの報告によると、いずれも1日3～4杯のコーヒー飲用が脳卒中リスクの軽減に最も効果的である。

このように報告者のあいだに若干の違いがあるものの、脳・心血管の健康を考慮すると、1日のコーヒー摂取量は4杯以下が適度といえよう。

6. おわりに

コーヒーは一過性に血圧を上昇させるが、高血圧症や心臓疾患のリスク因子である確たる証拠はなく、むしろ適度なコーヒー飲用習慣がこれらの疾患の予防につながるようである。最近では、パーキンソン病⁶⁰⁾や肝がん⁶¹⁾などに対する予防効果を示した研究報告も見受けられる。しかし、これらの効果の詳細はまだ多くの点で不明である。コーヒーには主要成分のカフェインだけでなく、生理活性を示す様々な成分が含まれるために、その作用は複雑なのであろう。急性的にはカフェインの作用が強く現れ、慢性的にはカフェインの作用が耐性により減弱し、代わりにポリフェノールなどの成分が有益な作用を発揮するのかもしれない。⁵⁰⁾したがって、コーヒーの作用をカフェインの作用と同一視することはできないが、コーヒーの生体作用を考察するには、多様な薬理作用を持つカフェインの影響を無視できない。カフェインの作用に偏った解説になったことをお詫しいただきたい。コーヒーに比較すると、紅茶や緑茶の心血管作用に関する報告は少ない。今後、本領域のさらなる研究・解析が期待される。

謝辞 アデノシンの心血管作用に関する基礎研究は、旭川医科大学名誉教授安孫子保先生、金沢医科大学教授石橋隆治先生から多くのご指導とご助言をいただきました。この場を借りて衷心より感謝申し上げます。また、血圧に対するコーヒーの影響を検討するにあたり、多大なご協力を賜りました国際医療福祉大学薬学部为天野託前教授、宮川和也准教授、中谷善彦講師、大出浩子助手および竹内智子前助教に深く感謝申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

1) 文部科学省. “日本食品標準成分表 2015 年版 (七訂)” : [https://www.mext.go.jp/component/a_menu/science/detail/_icsFiles/afildfile/2017/02/16/1365343_](https://www.mext.go.jp/component/a_menu/science/detail/_icsFiles/afildfile/2017/02/16/1365343_1-0216r9.pdf)

1-0216r9.pdf) (アクセス 2020 年 10 月 2 日)
 2) 全日本コーヒー協会. “日本のコーヒーの飲用状況” : http://coffee.ajca.or.jp/wp-content/uploads/2019/06/data04_2019-06b.pdf (アクセス 2020 年 10 月 2 日)
 3) Ferré S., *J. Neurochem.*, **105**, 1067–1079 (2008).
 4) Headrick J.P., Ashton K.J., Rose'meyer R.B., Peart J.N., *Pharmacol. Ther.*, **140**, 92–111 (2013).
 5) Borea P.A., Gessi S., Merighi S., Vincenzi F., Varani K., *The State of the Art. Physiol. Rev.*, **98**, 1591–1625 (2018).
 6) Ishibashi T., Hara A., Abiko Y., *Heart Vessels*, **3**, 113–121 (1987).
 7) Hara A., Akahira M., Abiko Y., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **330**, 66–75 (1995).
 8) Hara A., Abiko Y., *Am. J. Physiol.*, **268**, H614–H620 (1995).
 9) Fredholm B.B., Bättig K., Holmén J., Nehlig A., Zvartau E.E., *Pharmacol. Rev.*, **51**, 83–133 (1999).
 10) Nurminen M.L., Niittynen L., Korpela R., Vapaatalo H., *Eur. J. Clin. Nutr.*, **53**, 831–839 (1999).
 11) Ohnishi A., Li P., Branch R.A., Holycross B., Jackson E.K., *J. Clin. Invest.*, **80**, 13–16 (1987).
 12) Smits P., Pieters G., Thien T., *Clin. Pharmac. Ther.*, **40**, 431–437 (1986).
 13) Nussberger J., Mooser V., Maridor G., Juillerat L., Waeber B., Brunner H.R., *J. Cardiovasc. Pharmac.*, **15**, 685–691 (1990).
 14) Higashi Y., *Nutrients*, **11**, 2104 (2019).
 15) Hara A., Oide H., Miyagawa K., Takeuchi T., Nakatani Y., Yokoyama H., Amano T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **40**, 383–388 (2014).
 16) 原 明義, 医療薬学フォーラム 2011 講演要旨集, 208 (2011).
 17) Robertson D., Wade D., Workman R., Woosley R.L., Oates J.A., *J. Clin. Invest.*, **67**, 1111–1117 (1981).
 18) Astrup A., Toubro S., Cannon S., Hein P., Breum L., Madsen J., *Am. J. Clin. Nutr.*, **51**, 759–767 (1990).
 19) Corti R., Binggeli C., Sudano I., Spieker L., Hänseler E., Ruschitzka F., *Circulation*, **106**, 2935–2940 (2002).
 20) Hartley T.R., Lavallo W.R., Whitsett T.L., *Am. J. Cardiol.*, **15**, 1022–1026 (2004).
 21) Izzo J.L. Jr., Ghosal A., Kwong T., Freeman R.B., Jaenike J.R., *Am. J. Cardiol.*, **52**, 769–773 (1983).

- 22) Hartley T.R., Sung B.H., Pincomb G.A., Whitsett T.L., Wilson M.F., Lovallo W.R., *Hypertension*, **36**, 137–141 (2000).
- 23) Ammon H.P., Bieck P.R., Mandalaz D., Verspohl E.J., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **15**, 701–706 (1983).
- 24) Myers M.G., Reeves R.A., *Am. J. Hypertens.*, **4**, 427–431 (1991).
- 25) James J.E., *J. Cardiovasc. Risk*, **1**, 159–164 (1994).
- 26) Farag N.H., Vincent A.S., Sung B.H., Whitsett T.L., Wilson M.F., Lovallo W.R., *Am. J. Hypertens.*, **18**, 714–719 (2005).
- 27) Ammon H.P., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **324**, 261–267 (1991).
- 28) MacMahon S., Peto R., Cutler J., Collins R., Sorlie P., Neaton J., Abbott R., Godwin J., Dyer A., Stamler J., *Lancet*, **335**, 765–774 (1990).
- 29) Jeong D.U., Dimsdale J.E., *Am. J. Hypertens.*, **3**, 749–753 (1990).
- 30) Palatini P., Dorigatti F., Santonastaso M., Cozzio S., Biasion T., Garavelli G., Pessina A.C., Mos L., *Ann. Med.*, **39**, 545–553 (2007).
- 31) Rosmarin P.C., Applegate W.B., Somes G.W., *J. Gen. Intern. Med.*, **5**, 211–213 (1990).
- 32) Höfer I., Bättig K., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **48**, 899–908 (1994).
- 33) Klag M.J., Wang N.Y., Meoni L.A., Brancati F.L., Cooper L.A., Liang K.Y., Young J.H., Ford D.E., *Arch. Intern. Med.*, **162**, 657–662 (2002).
- 34) Winkelmayer W.C., Stampfer M.J., Willett W.C., Curhan G.C., *JAMA*, **294**, 2330–2335 (2005).
- 35) Salvaggio A., Periti M., Miano L., Zambelli C., *J. Hypertens.*, **8**, 585–590 (1990).
- 36) Grosso G., Stepaniak U., Polak M., Micek A., Topor-Madry R., Stefler D., Szafraniec K., Pajak A., *Eur. J. Clin. Nutr.*, **70**, 109–115 (2016).
- 37) van Dusseldorp M., Smits P., Thien T., Katan M.B., *Hypertension*, **14**, 563–569 (1989).
- 38) Bak A.A.A., Grobbee D.E., *Am. J. Clin. Nutr.*, **53**, 971–975 (1991).
- 39) Superko H.R., Hyll J., DiRicco C., Williams P.T., Bortz W.M., Wood P.D., *Am. J. Cardiol.*, **73**, 780–784 (1994).
- 40) van Dusseldorp M., Smits P., Lenders J.W.M., Thien T., Katan M.B., *Hypertension*, **18**, 607–613 (1991).
- 41) Jee S.H., He J., Whelton P.K., Suh I., Klag M.J., *Hypertension*, **33**, 647–652 (1999).
- 42) Noordzij, M., Uiterwaal, C.S., Arends, L.R., Kok F.J., Grobbee D.E., Geleijnse J.M., *J. Hypertens.*, **23**, 921–928 (2005).
- 43) Steffen M., Kuhle C., Hensrud D., Erwin P.J., Murad M.H., *J. Hypertens.*, **30**, 2245–2254 (2012).
- 44) Zhang Z., Hu G., Caballero B., Appel L., Chen L., *Am. J. Clin. Nutr.*, **93**, 1212–1219 (2011).
- 45) Xie C., Cui L., Zhu J., Wang K., Sun N., Sun C., *J. Hum. Hypertens.*, **32**, 83–93 (2018).
- 46) D'Elia L., La Fata E., Galletti F., Scalfi L., Strazzullo P., *Eur. J. Nutr.*, **58**, 271–280 (2019).
- 47) Suzuki A., Kagawa D., Ochiai R., Tokimitsu I., Saito I., *Hypertens. Res.*, **25**, 99–107 (2002).
- 48) Ochiai R., Jokura H., Suzuki A., Tokimitsu I., Ohishi M., Komai N., Rakugi H., Ogihara T., *Hypertens. Res.*, **27**, 731–737 (2004).
- 49) Higdon J.V., Frei B., *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **46**, 101–123 (2006).
- 50) Rodríguez-Artalejo F., López-García E., *J. Agric. Food Chem.*, **30**, 5257–5263 (2018).
- 51) Rebello S.A., van Dam R.M., *Curr. Cardiol. Rep.*, **15**, 403 (2013).
- 52) Voskoboinik A., Koh Y., Kistler P.M., *Trends. Cardiovasc. Med.*, **29**, 345–350 (2019).
- 53) Ding M., Bhupathiraju S.N., Chen M., van Dam R.M., Hu F.B., *Diabetes Care*, **37**, 569–586 (2014).
- 54) Jacobson K.A., Gao Z.G., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **5**, 247–264 (2006).
- 55) Mo L., Xie W., Pu X., Ouyang D., *Oncotarget*, **9**, 21530–21540 (2018).
- 56) Wu J.N., Ho S.C., Zhou C., Ling W.H., Chen W.Q., Wang C.L., Chen Y.M., *Int. J. Cardiol.*, **137**, 216–225 (2009).
- 57) Ding M., Bhupathiraju S.N., Satija A., van Dam R.M., Hu F.B., *Circulation*, **129**, 643–659 (2014).
- 58) Larsson S.C., Orsini N., *Am. J. Epidemiol.*, **174**, 993–1001 (2011).
- 59) Saito E., Inoue M., Sawada N., Shimazu T., Yamaji T., Iwasaki M., Sasazuki S., Noda M., Iso H., Tsugane S., *Am. J. Clin. Nutr.*, **101**, 1029–1037 (2015).
- 60) Hernán M.A., Takkouche B., Caamaño-Isorna F., Gestal-Otero J.J., *Ann. Neurol.*, **52**, 276–284 (2002).
- 61) Sang L.X., Chang B., Li X.H., Jiang M., *BMC Gastroenterol.*, **13**, 34 (2013).

