

若年男性における血漿タウリン濃度と 血管内皮機能に関する横断研究

羅 成圭^{1,2}, 崔 英珠^{2,3}, 赤澤 暢彦³,
膳法(宮木) 亜沙子^{2,4}, 大森 肇³, 前田 清司³

A cross-sectional study of plasma taurine concentration and vascular endothelial function in young men

Song-Gyu RA^{1,2}, Youngju CHOI^{2,3}, Nobuhiko AKAZAWA³,
Asako MIYAKI^{2,4}, Hajime OHMORI³, Seiji MAEDA³

Abstract

Introduction : Flow-mediated dilation (FMD) is an established technique for quantifying endothelial function and has a prognostic value in future cardiovascular disease, particular in endothelial dysfunction. Previous studies have demonstrated effects of taurine supplementation on FMD in endothelial dysfunction. However, the relationship between plasma taurine concentration and FMD in young healthy men has not yet been examined.

Methods : Fiftythree young healthy men (25.3 ± 3.7 yr) were studied. We measured body composition (height, weight, body mass index, and %body fat), blood chemistries, blood pressures, relative FMD (%FMD), and plasma taurine concentration in all subjects. In addition, we compared %FMD in two groups, which were divided by the median of plasma taurine concentration (high taurine concentration: HT, low taurine concentration: LT).

Results : Plasma taurine concentration showed significant correlation with systolic blood pressure ($r = -0.470$, $p = 0.001$), diastolic blood pressure ($r = -0.419$, $p = 0.002$), and pulse pressure ($r = -0.498$, $p = 0.001$). Plasma taurine concentration also showed a significant correlation with %FMD ($r = 0.351$, $p = 0.01$). %FMD was significantly higher in the HT group compared to the LT group ($p < 0.05$).

Conclusion : These results suggest that plasma taurine concentration is associated with endothelial function in young healthy men.

Keywords : taurine, endothelial function, FMD, blood pressure, young men

-
- 1 筑波大学大学院人間総合科学研究科
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba
 - 2 日本学術振興会
Research Fellow of the Japan Society for the Promotion of Science
 - 3 筑波大学体育系
Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba
前田清司 〒305-8574 茨城県つくば市天王台1-1-1
電話番号 : 029-853-2683 FAX : 029-853-2986 Eメール : maeda@taiiku.tsukuba.ac.jp
1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8574, Japan
Tel: +81-29-853-2683 Fax: +81-29-853-2986 E-mail: maeda@taiiku.tsukuba.ac.jp
 - 4 筑波大学医学医療系
Faculty of Medicine, University of Tsukuba

I. はじめに

血管内皮機能とは、主に血管内皮細胞から放出される一酸化窒素を介して血管拡張、血液凝固、血管平滑筋増殖などを調整し、血管機能の恒常性を保つ機能である^{1,2)}。アテローム性動脈硬化進行の第一段階は、血管内皮細胞障害であり³⁾、最近の研究では、血管内皮機能障害は動脈硬化性疾患の有用な予後指標になることが報告されている⁴⁾。血管内皮機能の評価法には、アセチルコリン反応性冠動脈拡張反応や上腕動脈の血流依存性血管拡張反応 (Flow mediated dilation: FMD)、末梢血管トノメトリーなどの機械的な方法と、E-セレクチン、von-Willebrand factorなどの血液マーカーによる評価法がある⁵⁻⁷⁾。血管内皮機能の評価法の中でも、上腕動脈のFMDは非侵襲的に測定が可能であり、血管内皮における一酸化窒素合成能力を強く反映する血管内皮機能評価のゴールデンスタンダードとされており、臨床的有用性の高い指標であると考えられている^{8,9)}。

タウリン (2-アミノエタンスルホン酸) は、哺乳類の組織に豊富に存在する含硫アミノ酸であり、心臓や脳、肝臓、骨格筋などに多く含まれている^{10,11)}。健常成人男性においては、骨格筋におよそ10~60 $\mu\text{mol/ml}$ 存在し、血漿中にもおよそ30~50 nmol/ml 存在することが報告されている¹²⁾。タウリンは生体内で様々な生理学的・薬理学的作用を発揮しており、浸透圧調節、細胞膜安定化、心臓保護、神経伝達調整、コレステロール排泄促進などの作用が知られている¹³⁻¹⁵⁾。循環器領域においては、タウリンは一部で心不全治療薬として用いられており、臨床的に慢性心不全に有効であることが報告されている¹⁶⁾。また、ヒトや動物を対象とした研究において、脂質異常症や糖尿病、喫煙などによる血管内皮機能の障害を、タウリン摂取が改善するという報告がある^{17,18)}。すなわち、体内のタウリン濃度は血管内皮機能に関与することが考えられるが、血管内皮機能不全がほとんどない若年者における、血漿タウリン濃度と血管内皮機能の関係については明らかにされていない。

本研究では、健常な成人若年男性を対象に、血漿タウリン濃度と血管内皮機能の関係を明らかにすることを目的とした。

II. 方法

1. 対象

本研究は、日常的な運動習慣および喫煙習慣を持たず、心血管疾患既往歴のない若年東アジア人男性 (25.3 \pm 0.5歳) 53名を対象とした (表1)。その内訳は、日本人37名、韓国人15名、中国人1名であった。すべての対象者に研究の目的や方法を説明し、不利益を受けずに随

時、測定を拒否できることを確認した。研究での測定データの使用に関する説明を個別におこない、書面にて測定データ使用の同意を得た。本研究は、ヘルシンキ宣言の精神に則り、また、筑波大学・体育系研究倫理委員会の承認を受けおこなわれた。

表1. 対象者特性

年齢, 歳	25.3 \pm 0.5
身長, cm	173.8 \pm 0.7
体重, kg	66.9 \pm 1.0
BMI, kg/m^2	22.1 \pm 0.3
体脂肪率, %	15.6 \pm 0.5
総コレステロール, mg/dl	163.5 \pm 3.7
中性脂肪, mg/dl	84.8 \pm 5.3
HDLコレステロール, mg/dl	52.6 \pm 1.5
LDLコレステロール, mg/dl	97.9 \pm 3.0
血糖, mg/dl	88.9 \pm 0.8
収縮期血圧, mmHg	110.8 \pm 1.0
拡張期血圧, mmHg	64.5 \pm 0.8
脈圧, mmHg	42.3 \pm 1.0
心拍数, 拍/分	55.2 \pm 0.9

すべての値は平均 \pm 標準誤差で示す。

2. 評価指標

対象者は測定開始8時間前からの食事、12時間前からのカフェイン・アルコールの摂取、24時間前からの激しい運動を控えた。各対象者の測定時間は同じ時間帯 (7-11時) とした。すべての測定は静かな実験室でおこない、室温を25 \pm 2 $^{\circ}\text{C}$ に統制した。

1) 身体特性

身長計 (AD-6227R, エー・アンド・デイ社製) を用いて0.1cm単位で身長を、体組成計 (HBF-354, オムロン社製) を用いて0.1kgもしくは0.1%単位で体重および体脂肪を測定した。また、求めた体重 (kg) を身長 (m) の2乗で除すことによりbody mass index (BMI) を算出した。

2) 安静時血圧と心拍数

仰臥位にて血圧脈波検査装置 (formPWV/ABI, 日本コーリン社製) を用い、上腕にオシロメトリックセンサーのついたカフを装着し、上腕血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧) を測定した。また、心拍数は左右の手首に心電図電極を装着し心電計により血圧測定と同時に測定した (formPWV/ABI, 日本コーリン社製)。

3) 血流依存性血管拡張反応 (Flow mediated dilation:

FMD)

%FMD (血管径の拡張率から求めたFMD) は前腕反応性充血時の上腕動脈におけるずり応力の増加刺激に対する上腕動脈の血管拡張率から算出した。対象者はベッドに仰臥位となり、15～20分間の安静をとった後、利き腕に反応性充血を引き起こした。反応性充血は前腕にカフを巻き、巻いたカフを安静時の収縮期血圧に50mmHg加えた圧にて5分間駆血し、その後急激に圧を開放し引き起こした。上腕動脈血管径はカフ圧迫前とカフ解放後3分間において連続計測した。上腕動脈血管径は、超音波診断装置 (UNEXイーエフ18G, ユネクス株式会社製) を使用し記録した。血管径は上腕動脈長軸画像を記録し、前壁と後壁の内膜表面間の距離として測定・解析した。本研究のFMDの測定と解析はガイドラインに従い、測定に習熟した検者が1名でおこなった¹⁹⁾。

4) 血漿タウリン濃度

血漿アミノ酸濃度の測定プロトコルは、先行研究に従い、同様のプロトコルを採用した²⁰⁾。ヘパリンナトリウム入り真空採血管に血液を採取し直ちに転倒混和後、速やかに遠心分離 (4℃, 3000rpm, 15分間) をおこない、血漿成分を別容器へ移した。得られた血漿成分と3%スルホサリチル酸水溶液を等量混和し、4℃で1時間放置した。その後、遠心分離器 (4℃, 3000rpm, 15分間) でタンパク質を分離させ、上澄み液を0.45 μMのフィルタでろ過し、測定まで凍結保存した。測定は、筑波大学研究基盤センター分析部門に委託した。

3. 統計解析

すべての値は、平均値±標準誤差で示した。統計にはIBM SPSS Statics 20.0を用い、有意水準は5%とした。

血漿タウリン濃度と各測定指標の相関関係は、Pearsonの相関係数を用いて評価した。2群間の% FMDの差の検定には、対応のないStudent's t-testを用いて比較した。

Ⅲ. 結果

1. 血漿タウリン濃度と身体特性、血中化学成分、血圧の関係

表2に、被験者の血漿タウリン濃度と各測定指標との相関関係を示す。身体特性や血中化学成分と血漿タウリン濃度の間に、有意な相関は認められなかった。

2. 血漿タウリン濃度と血圧および脈圧の関係

図1に、血漿タウリン濃度と血圧および脈圧の関係を示す。若年男性において、血漿タウリン濃度と有意な相関が認められた項目は、収縮期血圧 (r=-0.470,

表2. 血漿タウリン濃度と測定指標の相関関係

	r	p
年齢	0.119	n.s.
身長	-0.138	n.s.
体重	0.025	n.s.
BMI	0.124	n.s.
体脂肪率	0.110	n.s.
総コレステロール	-0.232	n.s.
中性脂肪	0.009	n.s.
HDLコレステロール	-0.277	n.s.
LDLコレステロール	-0.088	n.s.
空腹時血糖	0.138	n.s.
心拍数	-0.150	n.s.

すべての値は平均±標準誤差で示す。
r, 相関係数; p, 危険率; n.s., not significant

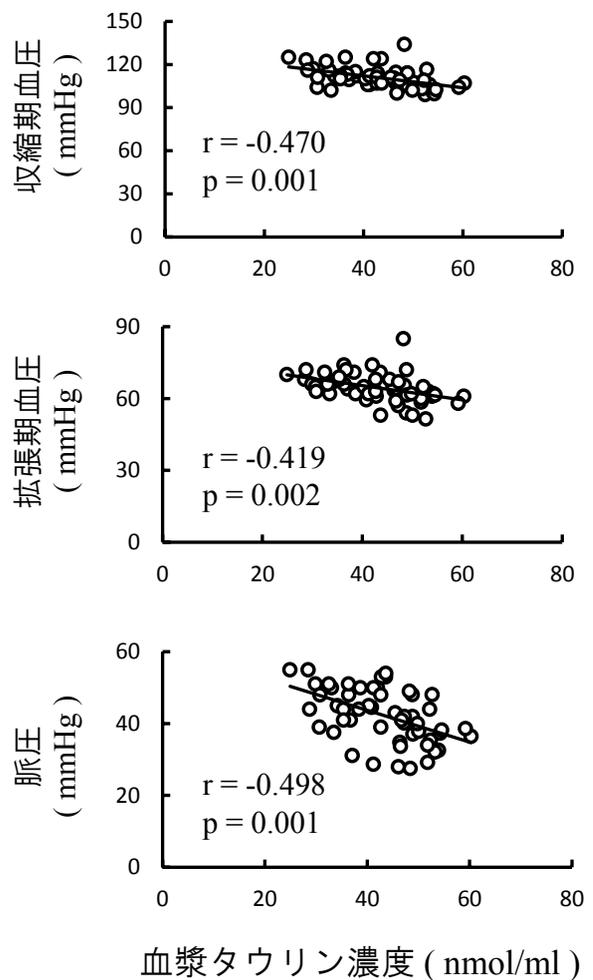


図1. 血漿タウリン濃度と血圧および脈圧の相関関係
若年男性における血漿タウリン濃度と収縮期血圧、拡張期血圧、および脈圧の相関関係を示す。
r, 相関係数; p, 危険率

p=0.001), 拡張期血圧 ($r=-0.419$, $p=0.002$), そして脈圧 ($r=-0.498$, $p=0.001$) であった.

3. 血中タウリン濃度と%FMDの関係

図2に, 血漿タウリン濃度と%FMDの関係を示す. 若年男性において, 血漿タウリン濃度と%FMDとの間に, 有意な正の相関関係が認められた ($r=0.351$, $p=0.01$).

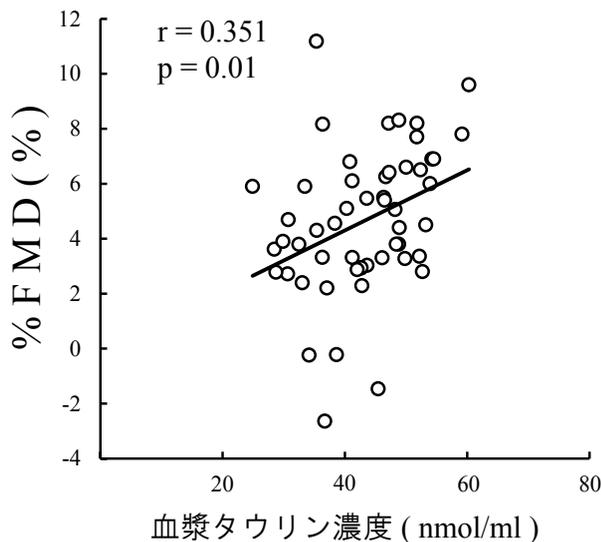


図2. 血漿タウリン濃度と% FMDの相関関係
若年男性における血漿タウリン濃度と% FMDの相関関係を示す.
r, 相関係数; p, 危険率

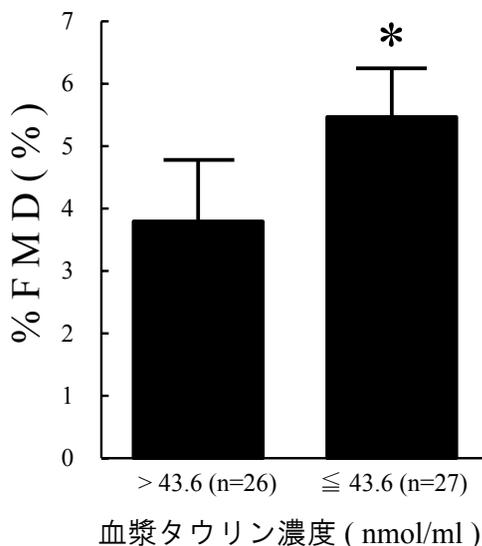


図3. 低タウリン群と高タウリン群における%FMD
血漿タウリン濃度の違いによる, %FMDを示す.
血漿タウリン濃度の中央値(43.6nmol/ml)で, 対象者53名を2群に分けた.
*p < 0.05

図3には, 本研究の対象者を血漿タウリン濃度の中央値である43.6nmol/mlを基準として2群に分けた, 両群の%FMD値を示した. これら2群間の%FMDを比較した結果, 血漿タウリン濃度が低い群 ($3.8 \pm 0.9\%$, $n=26$) に比べ, 血漿タウリン濃度の高い群 ($5.5 \pm 0.8\%$, $n=27$) における%FMDは有意に高い値を示した ($P<0.05$).

IV. 考察

本研究では, 健康な若年男性において, 血漿タウリン濃度は血圧と負の相関関係にあり, 血管内皮機能とは正の相関関係にあることが明らかになった. さらに, 対象者を血漿タウリン濃度の中央値で2群に分けて検討すると, 血漿タウリン濃度の低い群に比べ, 血漿タウリン濃度の高い群の% FMDは有意に高いことが明らかになった.

本研究では, 血漿タウリン濃度と血管内皮機能の間に, 有意な正の相関関係 ($r=0.351$, $p<0.01$) があることが明らかになった. 動脈硬化の進展に関与する血管内皮機能にタウリンが関係することの一因として, タウリンのLDLコレステロール (LDL-C) に対する酸化抑制作用が関与している可能性が考えられる. 酸化LDLは動脈硬化の発症・進展に関与している可能性が報告されており^{21, 22)}, 酸化LDLの生成には次亜塩素酸 (HOCl) が関与していることが報告されている²³⁾. 一方, 血漿中だけでなく白血球にも多量に存在するタウリンは, 過剰に生成されたHOClと反応しタウリンクロラミン (TauCl) となることで, 酸化LDLの生成を抑制する²⁴⁾. さらに, このTauClは, 酸化ストレスや炎症反応に関与する腫瘍壊死因子- α , インターロイキン6などのサイトカインや, 誘導型一酸化窒素合成酵素, シクロオキシゲナーゼ2などの酵素の発現を抑制することが報告されている²⁵⁻²⁷⁾. これらのことから, 血管内皮機能に障害のない若年男性においても, 血管内皮機能に血漿中のタウリンが関与している可能性が示唆される.

本研究においては, 血漿タウリン濃度は血管内皮機能だけではなく, 血圧とも相関関係があった. Satoh et al.は, 102名の大学生に2000mgのタウリンを経口摂取させると, 摂取20分後に収縮期および拡張期血圧が約10mmHg低下したことを報告している²⁸⁾. このタウリン摂取による血圧の低下は, タウリンがカルシウムイオンチャネルを調整し, 交感神経由来の血管緊張を低下させたためであると考察している. これまでにタウリンは, 細胞内のカルシウムイオンの恒常性維持に貢献していることが報告されている^{29, 30)}. また, Schaffer et al.は, タウリンは, 降圧作用を有するアンジオテンシン変換酵素阻害薬と同様の効果を有することを報告している³¹⁾.

Takahashi et al.もタウリンはアンジオテンシンⅡの生成を阻害することを報告していることから³²⁾、血漿中のタウリン濃度は血圧にも影響を与えている可能性が考えられる。

一方、血圧が高いことが血漿タウリン濃度に及ぼす影響についても、議論がなされている。小川らは、本態性高血圧症患者の血漿タウリン濃度は正常血圧者と比較し有意に低く³³⁾、また食事栄養管理下においても、尿中タウリン排泄量が約30%低下しており、この尿中タウリン排泄量の差は、体内のタウリン代謝異常による可能性があると考えられている³⁴⁾。本研究において対象とした若年男性においても、血圧が比較的に高い者は体内のタウリン代謝が乱れ、血漿タウリン濃度と血圧との間に負の相関関係が認められた可能性が考えられる。このように、血漿タウリン濃度の増加が血圧を低下させる可能性と、血圧が高いことが体内のタウリン濃度を低下させる可能性が考えられるため、そのメカニズムの解明には今後の更なる研究が期待される。

本研究では、血中脂質と血漿タウリン濃度の間に、有意な相関関係は認められなかった。生体内におけるタウリンの主な生理作用として、胆汁酸分泌の増加やコレステロール分解の促進作用があることが報告されている³⁵⁻³⁷⁾。我々の知る限りでは、健康な若年男性における血漿タウリン濃度と血中脂質との関係を明らかにした研究は見当たらない。Kamaura et al.は、中年肥満者における血漿タウリン濃度と中性脂肪（Triglyceride：TG）やHDLコレステロール（HDL-C）と間には、有意な相関関係がなかったことを報告している³⁸⁾。一方、Ishikawa et al.は、健康な女子高校生において、タウリン摂取量の指標となる尿中タウリン排泄量が多い群は、少ない群と比較し、血清TGが有意に低いことを報告している³⁹⁾。血漿タウリン濃度と血中脂質の関係には、対象者の健康状態や年齢、性別などの様々な要因が関係しているのかもしれない。平成21年の国民健康・栄養調査によると、20歳代（20～29歳）男性の血中総コレステロール（Total cholesterol：TC）、HDL-C、LDL-C、TGの値は、それぞれ 177.4 ± 32.6 mg/dl、 56.7 ± 13.1 mg/dl、 97.4 ± 24.1 mg/dl、 112.5 ± 85.0 mg/dl（平均値 \pm 標準誤差）である⁴⁰⁻⁴³⁾。本研究の対象者のTC、HDL-C、LDL-C、TGの値はそれぞれ、 163.5 ± 27.1 mg/dl、 52.6 ± 11.1 mg/dl、 97.9 ± 22.3 mg/dl、 84.8 ± 38.9 mg/dlであり、本研究の対象者は、TGが若干低い傾向にあるものの、平均的な若年男性の集団であったことがわかる。これらのことから、血漿タウリン濃度と血中脂質の関係を明らかにするには、対象の健康状態や年齢、性別等を区別し、今後さらに検討を進める必要があると

考えられる。

ヒトはタウリン生合成能が低いいため、肉類に比べタウリンを多く含む魚介類を摂取することによりタウリンを摂取している。Moriguchi et al.は、沖縄に住む日本人と、沖縄からブラジルに移住した日本人の、食事内容と心血管疾患リスクの関係について検討している⁴⁴⁾。沖縄に住む日本人はブラジルに移住した日本人と比較し魚介類を多く摂取しているため、尿中タウリン排泄量が有意に高く、高血圧に罹患している割合が有意に低かった。同様にYamori et al.も、25カ国60地域を対象とした疫学研究によって、魚介類を多く摂取するグループは、魚介類の摂取が少ないグループと比較し、収縮期血圧が有意に低いことを報告している⁴⁵⁾。高血圧患者は血管内皮機能が低下していることから⁴⁶⁾、魚介類からタウリンを多く摂取している者は、血圧が低く血管内皮機能が高い可能性が考えられる。

本研究の限界点としては、以下の2点が挙げられる。まず、本研究は若年男性のみを対象とした横断研究であるため、この結果を一般化することは難しいと思われる。大規模横断研究によると、若年者においても男性は同年代の女性と比較して動脈伸展性や血管内皮機能が低いことが明らかになっている⁴⁷⁾。さらに、縦断研究によって、若年男性における収縮期血圧は、数年後の心血管疾患の独立したリスクファクターとなることが報告されている⁴⁸⁾。これらのことから、中高齢者はもちろんのこと、若年男性においても血圧や心血管疾患のリスクファクターをモニターすることが重要であると考えられる。このような背景から本研究では若年男性を対象に検討をおこなったが、年齢や性別の異なる対象の血漿タウリン濃度と血管内皮機能や血圧の関係についても、今後検討していく必要があると考えられる。次に、本研究では、血漿タウリン濃度が血管内皮機能や血圧に影響するメカニズムは明らかにされておらず、カルシウムイオン濃度やアンジオテンシンⅡなどの測定はおこなわれていない。より詳細なメカニズムの検討のため、これらの物質を測定することが今後の課題である。

本研究では、健康な成人若年男性を対象に、血漿タウリン濃度と身体特性、血中生化学成分、血圧、そして血管内皮機能の関係を検討した。若年男性における血漿タウリン濃度は、血圧や血管内皮機能と有意な相関関係があることが示された。ヒト血漿中のタウリン濃度を測定した研究は極めて少なく、血漿タウリン濃度と血管内皮機能の関係を明らかにした本研究は、臨床的に応用可能な基礎資料と成り得ると考えられる。

謝辞

本研究は、研究にご参加いただいた対象者をはじめ、筑波大学前田研究室の研究者および大学院生の協力によって遂行できた。ここに記して感謝の意を表す。また、測定にあたってご協力いただいた田名辺陽子氏と東野亮太氏に深く感謝する。

引用文献

- 1) Landmesser U, Hornig B, Drexler H, Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis?, *Circulation*, 2004 ; 109 (21 Suppl 1) : II27- II33.
- 2) Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA, The clinical implications of endothelial dysfunction, *J Am CollCardiol*, 2003 ; 42 (7) : 1149-1160.
- 3) Ross R, Atherosclerosis--an inflammatory disease, *N Engl J Med*, 1999 ; 340 (2) : 115-126.
- 4) Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM, Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease, *Circulation*, 2000 ; 101 (16) : 1899-1906.
- 5) Boos CJ, Balakrishnan B, Blann AD, Lip GY, The relationship of circulating endothelial cells to plasma indices of endothelial damage/dysfunction and apoptosis in acute coronary syndromes: implications for prognosis, *J ThrombHaemost*, 2008 ; 6 (11) : 1841-1850.
- 6) Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ, Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance, *Circulation*, 2007 ; 115 (10) : 1285-1295.
- 7) Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE, Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus, *JAMA*, 2004 ; 291 (16) : 1978-1986.
- 8) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al., Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force, *J Am CollCardiol*, 2002 ; 39 (2) : 257-265.
- 9) 松岡秀洋、植田真一郎、東幸仁、野出孝一、【心血管薬臨床試験のサロゲートマーカー】 心血管病サロゲートマーカーとしてのFlow-Mediated Vasodilation測定とその標準化案、臨床薬理、2007 ; 38(5) : 305-309.
- 10) Huxtable R, Does taurine have a function? Introduction, *Fed Proc*, 1980 ; 39 (9) : 2678-2679.
- 11) Jacobsen JG, Smith LH, Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives, *Physiol Rev*, 1968 ; 48 (2) : 424-511.
- 12) Blomstrand E, Saltin B, Effect of muscle glycogen on glucose, lactate and amino acid metabolism during exercise and recovery in human subjects, *J Physiol*, 1999 ; 514 (Pt 1) : 293-302.
- 13) Chesney RW, Taurine: its biological role and clinical implications, *AdvPediatr*, 1985 ; 32 : 1-42.
- 14) Huxtable RJ, Physiological actions of taurine, *Physiol Rev*, 1992 ; 72 (1) : 101-163.
- 15) Schaffer S, Takahashi K, Azuma J, Role of osmoregulation in the actions of taurine, *Amino Acids*, 2000 ; 19 (3-4) : 527-546.
- 16) Azuma J, Sawamura A, Awata N et al, Therapeutic effect of taurine in congestive heart failure: a double-blind crossover trial, *ClinCardiol*, 1985 ; 8 (5) : 276-282.
- 17) Kamata K, Sugiura M, Kojima S, Kasuya Y, Restoration of endothelium-dependent relaxation in both hypercholesterolemia and diabetes by chronic taurine, *Eur J Pharmacol*, 1996 ; 303 (1-2) : 47-53.
- 18) Fennessy FM, Moneley DS, Wang JH, Kelly CJ, Bouchier-Hayes DJ, Taurine and vitamin C modify monocyte and endothelial dysfunction in young smokers, *Circulation*, 2003 ; 107 (3) : 410-415.
- 19) Thijssen DH, Black MA, Pyke KE et al, Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline, *Am J Physiol Heart CircPhysiol*, 2011 ; 300 (1) : H2-H12.
- 20) 石倉 恵介、宮川 俊平、矢田部 佳久、竹越 一博、大森 肇、長時間運動時の血中グルコース濃度に及ぼすタウリン投与の影響、体力科学、2008 ; 57 : 475-484.
- 21) Brinkley TE, Nicklas BJ, Kanaya AM et al, Plasma oxidized low-density lipoprotein levels and arterial stiffness in older adults: the health, aging, and body composition study, *Hypertension*, 2009 ; 53 (5) : 846-852.
- 22) Toikka JO, Niemi P, Ahotupa M et al, Large-artery elastic properties in young men : relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins, *ArteriosclerThrombVascBiol*, 1999 ; 19 (2) : 436-441.
- 23) Heinecke JW, Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis, *Am J Cardiol*, 2003 ; 91 (3A) : 12A-16A.

- 24) Jerlich A, Fritz G, Kharrazi H et al, Comparison of HOCl traps with myeloperoxidase inhibitors in prevention of low density lipoprotein oxidation, *BiochimBiophysActa*, 2000 ; 1481 (1) : 109-118.
- 25) Barua M, Liu Y, Quinn MR, Taurine chloramine inhibits inducible nitric oxide synthase and TNF- α gene expression in activated alveolar macrophages: decreased NF- κ B activation and IkappaB kinase activity, *J Immunol*, 2001 ; 167(4) : 2275-2281.
- 26) Kontny E, Szczepańska K, Kowalczewski J et al, The mechanism of taurine chloramine inhibition of cytokine (interleukin-6, interleukin-8) production by rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes, *Arthritis Rheum*, 2000 ; 43 (10) : 2169-2177.
- 27) Liu Y, Tonna-DeMasi M, Park E, Schuller-Levis G, Quinn MR, Taurine chloramine inhibits production of nitric oxide and prostaglandin E2 in activated C6 glioma cells by suppressing inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression, *Brain Res Mol Brain Res*, 1998 ; 59 (2) : 189-195.
- 28) Satoh H, Kang J, Modulation by taurine of human arterial stiffness and wave reflection, *AdvExp Med Biol*, 2009 ; 643 : 47-55.
- 29) De Luca A, Pierno S, Camerino DC, Effect of taurine depletion on excitation-contraction coupling and Cl⁻ conductance of rat skeletal muscle, *Eur J Pharmacol*, 1996 ; 296 (2) : 215-222.
- 30) Huxtable R, Bressler R, Effect of taurine on a muscle intracellular membrane, *BiochimBiophysActa*, 1973 ; 323 (4) : 573-583.
- 31) Schaffer SW, Lombardini JB, Azuma J, Interaction between the actions of taurine and angiotensin II, *Amino Acids*, 2000 ; 18 (4) : 305-318.
- 32) Takahashi K, Azuma M, Taira K et al, Effect of taurine on angiotensin II-induced hypertrophy of neonatal rat cardiac cells, *J CardiovascPharmacol*, 1997 ; 30 (6) : 725-730.
- 33) 小川政史、高原晶、石嶋光明、田崎慎介、68) 含硫アミノ酸と本態性高血圧症 (第1報) : 血漿アミノ酸分析、*Japanese Circulation Journal*, 1986 ; 50 : 290.
- 34) 小川政史、平田哲也、田村拓久、田崎慎介、73) 栄養管理下と非栄養管理下における、本態性高血圧症患者と正常血圧者の尿中タウリン排泄量について、*Japanese Circulation Journal*, 1988 ; 52 : 196.
- 35) Bellentani S, Pecorari M, Cordoma P et al, Taurine increases bile acid pool size and reduces bile saturation index in the hamster, *J Lipid Res*, 1987 ; 28 (9) : 1021-1027.
- 36) Nakamura-Yamanaka Y, Tsuji K, Ichikawa T, Effect of dietary taurine on cholesterol 7 α -hydroxylase activity in the liver of mice fed a lithogenic diet, *J NutrSciVitaminol (Tokyo)* , 1987 ; 33 (3) : 239-243.
- 37) Yokogoshi H, Mochizuki H, Nanami K, Hida Y, Miyachi F, Oda H, Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet, *J Nutr*, 1999 ; 129 (9) : 1705-1712.
- 38) Kamaura M, Nishijima K, Takahashi M, Ando T, Mizushima S, Tochikubo O. Lifestyle modification in metabolic syndrome and associated changes in plasma amino acid profiles. *Circ J*, 2010 ; 74 (11) : 2434-2440.
- 39) Ishikawa M, Arai S, Takano M, Hamada A, Kunitama K, Mori M. Taurine' s health influence on Japanese high school girls. *J Biomed Sci*, 2010 ; 17 Suppl 1 : S47.
- 40) 加藤友昭、血清総コレステロール値の分布 (性・年齢階級別)、独立行政法人国立健康・栄養研究所、国民健康・栄養の現状-平成21年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より-、東京：第一出版、2012 : 93.
- 41) 加藤友昭、血清HDL-コレステロール値の分布 (性・年齢階級別)、独立行政法人国立健康・栄養研究所、国民健康・栄養の現状-平成21年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より-、東京：第一出版、2012 : 95.
- 42) 加藤友昭、血清LDL-コレステロール値 (Friedewaldの式) の分布 (性・年齢階級別)、独立行政法人国立健康・栄養研究所、国民健康・栄養の現状-平成21年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より-、東京：第一出版、2012 : 96.
- 43) 加藤友昭、血清中性脂肪 (トリグリセライド) 値の分布 (性・年齢階級別)、独立行政法人国立健康・栄養研究所、国民健康・栄養の現状-平成21年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より-、東京：第一出版、2012 : 94.
- 44) Moriguchi EH, Moriguchi Y, Yamori Y, Impact of diet on the cardiovascular risk profile of Japanese

- immigrants living in Brazil: contributions of World Health Organization CARDIAC and MONALISA studies,*ClinExpPharmacolPhysiol*, 2004 ; 31 Suppl 2 : S5-S7.
- 45) Yamori Y, Worldwide epidemic of obesity: hope for Japanese diets,*ClinExpPharmacolPhysiol*, 2004 ; 31 Suppl 2 : S2-S4.
- 46) Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE, Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension,*N Engl J Med*, 1990 ; 323 (1) : 22-27.
- 47) Juonala M, Kahonen M, Laitinen T et al, Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study,*Eur Heart J*, 2008 ; 29 (9) : 1198-1206.
- 48) Johnson HM, Douglas PS, Srinivasan SR et al, Predictors of carotid intima-media thickness progression in young adults: the Bogalusa Heart Study,*Stroke*, 2007 ; 38 (3) : 900-905.