

氏 名	宮 脇 正 博
(ふりがな)	(みやわき まさひろ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成31年1月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	“Benifuuki” Extract Reduces Serum Levels of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Ligands Containing Apolipoprotein B: A Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial
	(「べにふうき」緑茶抽出物はアポリポプロテイン B 含有レクチン様酸化 LDL 受容体リガンドの血清濃度を低下させる：プラセボ対照無作為化割り付け二重盲検試験)
論文審査委員	(主) 教授 石 坂 信 和 教授 高 井 真 司 教授 朝 日 通 雄

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《緒言》

近年、ライフスタイルの変化によって、肥満、高血圧、脂質異常症や心血管疾患が世界的に増加している。脂質異常は心血管疾患の最も重要な危険因子の1つであり、血清低密度リポタンパク質 (LDL) コレステロール値の低下は心血管疾患の一次、二次予防に重要である。一方、血清の酸化 LDL と、そのリガンドであるアポリポプロテイン B 含有レクチン様酸化 LDL 受容体リガンド (LAB) 値の低下も動脈硬化の進展抑制に有効である可

能性が示唆されている。LAB 値は酸化 LDL などの様々なタイプの変性 LDL を反映し、変性 LDL は血管内皮で LOX-1 と結合することで内皮細胞の傷害を促進して動脈硬化を進展させると考えられている。

従来から緑茶カテキンは血清脂質低下作用を有する事が報告されてきた。緑茶に含まれる主なカテキンはエピカテキン、エピガロカテキンとエピガロカテキンガレート (EGCG) であり、メチルエピガロカテキン (EGCG3"Me) などのメチル化カテキンは「べにふうき」緑茶などの特定の種類の緑茶に含まれ、標準的な緑茶には含まれない。

我々が以前に行った研究において、標準的な緑茶と比較して、メチル化カテキンを含む「べにふうき」緑茶を継続的に飲用することで血清 LDL 濃度および LAB 値が有意に低下することを示した。その事から、メチル化カテキンが脂質代謝の改善に役立つ可能性が示唆されたため、我々は「べにふうき」緑茶抽出物含有アイスクリームを作製し、それを継続的に摂取することが健康な日本人の脂質代謝に及ぼす影響を本研究で検討した。

《目的》

ヒト介入試験において「べにふうき」緑茶抽出物の脂質代謝改善効果を検討する。

《対象・方法》

本研究は、「べにふうき」緑茶抽出物の脂質代謝に対する効果を、高用量「べにふうき」緑茶抽出物含有群 (グループ H)、低用量「べにふうき」緑茶抽出物含有群 (グループ L)、対照として「べにふうき」緑茶抽出物不含有群 (グループ C) の 3 群において無作為割り付け並行群間比較で検討した介入試験である。研究期間は 12 週間とした。地域広告および研究協力病院を通じて研究内容を周知し参加者を募集した。

研究への組み入れ基準は、20 歳から 80 歳までの血清 LDL コレステロール値 120mg/dL(3.10mmol/L)以上、肥満指数 (BMI) 18.5kg/m²以上の健康な個人とし、明らかな有病者は除外した。参加条件を満たす 159 人はグループ H (EGCG 314mg/日、メチル化カテキン 66mg/日)、グループ L (EGCG 138mg/日、メチル化カテキン 32mg/日)、グ

グループ C の 3 群に無作為に割り付けられた。主要評価項目として、総コレステロール値、LDL コレステロール値、高比重リポタンパク (HDL) コレステロール値、TG 値、可溶性レクチン様酸化 LDL 受容体(sLOX-1)値、LAB 値、sLOX-1 と LAB の積である LOX-index により脂質代謝の評価を行った。副次評価項目として、体重、腹囲、血圧、糖代謝関連項目、サイトカイン、肝機能、鉄代謝、血算、尿検査を評価した。また、介入前後で食品摂取頻度調査票を用いて参加者の食事調査を行った。

《結果》

3 群に割り付けられた 159 名のうち、参加基準を満たさない参加者及び研究期間中の脱落者はそれぞれ、グループ H で 0 名及び 3 名、グループ L で 2 名及び 1 名、グループ C で 0 名及び 4 名であり、最終的に 149 名(グループ H : 50 名、グループ L : 50 名、グループ C : 49 名)を解析した。

主要評価項目の総コレステロール値、LDL コレステロール値、TG 値などに有意な変化は認められなかったが、グループ L および C と比較して、グループ H で LAB 値の有意な減少が認められた。

《考察》

緑茶に含有されるカテキンは、消化プロセスで脂肪のミセル化を阻害するポリフェノールである。また、「べにふうき」緑茶などの特定の種類の緑茶にのみ含まれるメチル化カテキンは消化管から比較的良く吸収されることで高い血中濃度が維持され、EGCG より強い生理活性を示す可能性が示唆されている。

本研究において、アイスクリームに混入した「べにふうき」緑茶抽出物の摂取が、LAB 値を有意に低下することが明らかとなった。LAB 値は酸化 LDL などの様々なタイプの変性 LDL を反映し、変性 LDL は血管内皮で LOX-1 と結合することで内皮細胞の傷害を促進して動脈硬化を進展させる。これらの機序から、メチル化カテキンを含む「べにふうき」緑茶抽出物が動脈硬化の進展抑制に寄与する可能性が示唆された。

《結論》

本研究では、高用量「べにふうき」緑茶抽出物含有群で、低用量「べにふうき」緑茶抽出物含有群および「べにふうき」緑茶抽出物不含有群と比較して、血清 LAB 値が有意に減少した。この事実から、メチル化カテキンを含む「べにふうき」緑茶抽出物が動脈硬化の進展抑制に寄与する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

脂質異常は心血管疾患の最も重要な危険因子の1つであり、血清低密度リポタンパク質 (LDL) コレステロール値を低下させ、LDLの酸化を防止することが動脈硬化進展防止と心血管疾患予防に役立つ可能性がある。

従来から緑茶カテキンは血清脂質低下作用を有する事が報告されてきた。緑茶に含まれる主なカテキンはエピカテキン、エピガロカテキンとエピガロカテキンガレート (EGCG) であり、メチルエピガロカテキン (EGCG3"Me) などのメチル化カテキンは「べにふうき」緑茶などの特定の種類の緑茶に含まれ、標準的な緑茶には含まれていない。

申請者らが以前に行った研究において、メチル化カテキンを含む「べにふうき」緑茶を継続的に飲むことで血清 LDL 濃度および動脈硬化に関連するアポリポプロテイン B 含有レクチン様酸化 LDL 受容体リガンド (LAB) 値が有意に低下することが示された。

そこで、申請者は、本研究において、20歳から80歳までの血清 LDL コレステロール値 120mg/dL(3.10mmol/L)以上、肥満指数 (BMI) 18.5kg/m²以上の健康な個人に対して、「べにふうき」緑茶抽出物含有アイスクリームを12週間継続して摂取することが脂質代謝に及ぼす影響を検討した。

その結果、主要評価項目のうち、総コレステロール値、LDL コレステロール値、TG 値などに有意な変化は認められなかったが、高用量「べにふうき」緑茶抽出物含有群で、低用量「べにふうき」緑茶抽出物含有群および「べにふうき」緑茶抽出物不含有群と比較して、血清 LAB 値が有意に減少した。LAB 値は動脈硬化進展と関連していることから、メチル化カテキンを含む「べにふうき」緑茶抽出物が動脈硬化の進展抑制に寄与する可能性が示唆され、今後の臨床に有益な情報を提供したものと考えられる。

以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Nutrients 10(7): 924, 2018, doi: 10.3390/nu10070924 <オンライン掲載>