

氏 名	忌 部 尚
(ふりがな)	(いんべ ひさし)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成 29 年 1 月 11 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	”Benifuuki” green tea, containing <i>O</i> -methylated EGCG, reduces serum low-density lipoprotein cholesterol and lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 ligands containing apolipoprotein B: A double-blind, placebo-controlled randomized trial (メチル化エピガロカテキンガレートを含む「べにふうき」緑茶は血清 LDL コレステロール値とアポリポ蛋白質 B 含有レクチン様酸化 LDL 受容体リガンドを低下させる：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 朝 日 通 雄 教授 玉 置 淳 子 教授 浮 村 聡

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《緒 言》

近年、生活習慣の変化により、肥満、高血圧症、高脂血症、心血管病が世界的に増加している。高脂血症は心血管病の最も重要な危険因子であり、低密度リポタンパク質(LDL)コレステロールを低下させることで心血管病の発症率が低下することが広く知られて

いる。従来、緑茶が血清脂質低下作用を有すると報告されてきた。緑茶には、主にエピカテキン、エピガロカテキン、エピガロカテキンガレート(EGCG)、エピカテキンガレート等が含まれるが、これらのうち血清コレステロール値低下作用が最も強力なのは EGCG と言われている。一般的な緑茶である「やぶきた」緑茶は豊富に EGCG を含むが、麦茶はカテキンを全く含まない。一方、「べにふうき」緑茶は EGCG だけではなく、メチル化カテキン(EGCG3”Me) も豊富に含むが、ヒト介入試験において「べにふうき」緑茶が脂質代謝に与える影響を検討した報告はない。

《目 的》

ヒト介入試験において「べにふうき」緑茶の脂質代謝改善効果を検討する。

《方 法》

本研究は、「べにふうき」緑茶の脂質代謝に対する効果を、「やぶきた」緑茶、麦茶を対照とし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。広告及び研究協力病院を通じて研究を周知し、研究参加者を募った。研究参加者 169 名は「べにふうき」(総カテキン 607.5 mg/日、EGCG3”Me 49.5 mg/日)、「やぶきた」(総カテキン 603 mg/日、EGCG3”Me 0 mg/日)、麦茶(総カテキン 0 mg/日、EGCG3”Me 0 mg/日)の 3 群に無作為に割り付けられた。組み入れ基準は 20 歳から 80 歳までの LDL コレステロール(LDL-C)値 120 mg/dL(3.10 mmol/L)以上、BMI 25 kg/m²以上の成人とし、明らかな有病者は対象から除外した。主要評価項目として、総コレステロール(TC)値、LDL-C 値を用いた。副次評価項目として、可溶性レクチン様酸化 LDL 受容体(sLOX)、アポリポ蛋白質 B 含有レクチン様酸化 LDL 受容体リガンド(LAB)、sLOX と LAB を乗じた LOX-index、糖・脂質代謝関連項目、肝機能、鉄代謝関連項目、サイトカイン、血算、尿検査、血圧、脈拍数、体重、体脂肪率を用いた。また介入前後において、食物摂取頻度調査票を用いて食事調査を行い、研究期間中、研究参加者は被験飲料の飲用状況の記録を義務付けられた。

《結 果》

3 群に割り付けられた 169 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、「べにふうき」群で 5 名及び 2 名、「やぶきた」群で 5 名及び 4 名、麦茶群で 4 名及び 0 名、最終的に 149 名(「べにふうき」群 49 名、「やぶきた」群 51 名、麦茶群 49 名)を解析した。主要評価項目 TC 値、LDL-C 値では、研究期間終了時点において各群間で有意差を認めなかった。そこで、緑茶の飲用習慣の有無で層別解析を行ったところ、日常的に緑茶を飲用しない層では、「べにふうき」群は麦茶群と比較して TC 値、LDL-C 値において有意に低下したが、「やぶきた」群とは有意差が認められなかった。しかし、副次評価項目では、動脈硬化の進展のマーカーの指標である LAB は麦茶群や「やぶきた」群と比較して「べにふうき」群で有意に低下を認めた。

《考 察》

緑茶カテキンはコレステロール及びトリグリセリド低下効果を有しており、その作用機序として、消化管でのコレステロールのミセル化阻害が報告されている。また EGCG は消化管から血中に吸収され、LDL 受容体の発現を増加することにより脂質代謝を改善するという報告がある。「べにふうき」緑茶は「やぶきた」緑茶とは異なり EGCG3"Me を有し、その EGCG3"Me は EGCG と比べて消化管からの吸収効率が高いと言われている。また、「やぶきた」緑茶と比較して「べにふうき」緑茶はコレステロール合成遺伝子の発現を有意に抑制し、コレステロールから胆汁酸に変換する CYP7A1 の肝臓での mRNA の発現を増加させることが報告されている。これらの機序を介して「べにふうき」緑茶は「やぶきた」緑茶よりも強いコレステロール低下作用を有する可能性が考えられる。本研究では、TC 値、LDL-C 値において各群間に有意差を認めなかったが、本研究参加者の 3 分の 2 は緑茶を日常的に飲用しており、本来のカテキンのコレステロール値低下作用を評価するため、緑茶を日常的に飲用しない層において解析すると、麦茶群と比較して「べにふうき」群では有意に TC 値、LDL-C 値が低下したが、「べにふうき」群と「やぶきた」群には有

意差は認められなかった。

また、動脈硬化指標 sLOX-1、LAB、LOX-index を副次的評価項目とし、解析を行った。LOX-1 は血管内皮細胞の酸化 LDL 受容体で、LOX-1 が酸化 LDL と結合することにより血管内皮細胞は機能不全に陥るとされる。LAB は動脈硬化、sLOX-1 は動脈硬化と炎症の進展度を反映し、LOX-index は心血管病のバイオマーカーとされ、LDL-C 高値とは別の動脈硬化性疾患の危険因子であることが示唆されている。本研究では LAB は麦茶群と比較して「べにふうき」群で有意に低下を認めたことより、「べにふうき」緑茶は、麦茶や「やぶきた」よりも動脈硬化の進展予防に寄与する可能性が示唆された。

《結 論》

「べにふうき」緑茶は、麦茶や「やぶきた」緑茶と比較して有意に血清 LAB 濃度を低下させた。また、日常的に緑茶を飲む習慣のない群において、「べにふうき」緑茶は、麦茶と比較して有意に TC 値及び LDL-C 値を低下させた。これらの機序を介して「べにふうき」緑茶は心血管病のリスク低減に寄与する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

高脂血症は心血管病の最も重要な危険因子であり、低密度リポタンパク質(LDL) コレステロールを低下させることで心血管病の発症率が低下することが広く知られている。従来、緑茶が血清脂質低下作用を有すると報告されてきた。緑茶には、主にエピカテキン(EC)、エピガロカテキン(EGC)、エピガロカテキンガレート(EGCG)、エピカテキンガレート(EGC)等が含まれるが、これらのうち血清コレステロール値低下作用が最も強力なのはEGCGである。一般的な緑茶である「やぶきた」は豊富にEGCGを含むが、麦茶はカテキンを全く含まない。一方、「べにふうき」緑茶はEGCGだけではなく、メチル化カテキン(EGCG³Me)も豊富に含む。EGCG³Meは抗肥満作用、抗炎症作用を有すると報告されている。

申請者は今回の研究において、LDL コレステロール値 120 mg/dL(3.10 mmol/L)以上、BMI 25 kg/m²以上の、比較的動脈硬化性疾患のリスクが高いと考えられる対象者に対して、「べにふうき」緑茶の脂質代謝に対する効果を、「やぶきた」緑茶、麦茶を対照とするヒト介入試験において検討した。その結果、全体では有意な差を認めなかったが、日常的な飲茶習慣のない群においては「べにふうき」緑茶を日常的に飲用することにより、アポリポrotein B 含有レクチン様酸化 LDL 受容体リガンド(LAB)が低下すること、並びに総コレステロール値・LDL コレステロール値が低下することを明らかにし、EGCG³Meによる心血管病リスク低減の可能性を示唆したと考えられる。

今回の研究は、EGCG³MeのLAB、総コレステロール値、LDL コレステロール値の低下作用をヒト介入試験によって明らかにした初めての報告である。

以上により、本論文は本学大学院学則第11条第1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)

Journal of functional foods 25: 25-37, 2016