

緑茶カテキン（ガレート型カテキン）の機能性研究と 特定保健用食品の開発

（株式会社伊藤園中央研究所） 卯川 裕一・梶坂 裕子

茶は古来より摂取されてきた日本人になじみの深い嗜好性飲料であり、その健康性は古くから知られている。また、緑茶に含まれるカテキンについては、世界中の研究者により現在までに数多くの研究がなされている。茶の摂取は、疫学的には虚血性心疾患の発症のリスクを低下させるという成績が得られている¹⁻⁴⁾。緑茶に含まれる主なカテキンは、(-)-epigallocatechin gallate (EGCg), (-)-epicatechin gallate (ECg), (-)-epigallocatechin (EGC), および(-)-epicatechin (EC) の4種で、缶やペットボトルなどの容器詰茶飲料を製造する工程において、これらのカテキンの一部は容易にエピマー化され、(-)-gallocatechin gallate (GCg), (-)-catechin gallate (Cg) などの異性体が生成される⁵⁾。弊社では、カテキンの中でもガレート基を有するガレート型カテキンが血清コレステロール低下作用や中性脂肪上昇抑制作用、体脂肪低減作用を有することを見だし、ヒトでの効果を検証するとともに、特定保健用食品を開発・申請した。本稿では、その背景や試験の概要および今後の展望を中心に概説する。

ガレート型カテキンの機能性研究

コレステロール低下作用 緑茶カテキンのコレステロール (Chol) 低下作用は、動物試験などでいくつか

の報告がみられる。Ikedaら⁶⁾は、遊離型カテキン (EC および EGC) の混合物またはガレート型カテキン (ECg および EGCg) の混合物をそれぞれ添加し放射性同位元素で標識した Chol を含むエマルジョンをラットの胃内に投与した結果、胸管リンパへの Chol 吸収が抑制され、その作用は遊離型よりガレート型カテキンの方が強いことを報告した。

一方、*in vitro* 試験において Chol を含む胆汁酸に EC, EGC, ECg, EGCg の精製されたカテキン類をそれぞれ添加すると濃度依存的に沈殿が生じることを示し、その作用はガレート型カテキンの方が強いことを示した^{6,7)}。さらにガレート型カテキンは Chol の吸収を抑制して糞便中に排泄させることで、血清 Chol 値を低下させることを示した⁸⁾。近年の研究で EGCg が胆汁酸ミセルへの Chol の溶解性を下げるには、主要なリン脂質の一種、ホスファチジルコリンが必要であることが明らかになり、さらに NMR 法などを用いた解析により、胆汁酸ミセル中で EGCg とホスファチジルコリンが結合していることが確認された⁹⁾。

次にヒトでの有効性を検討した。疫学調査からは、緑茶 8~10 杯程度以上飲む方の血清総 Chol 値、LDL-Chol 値が有意に低いことが知られている^{10,11)}。標準的な飲み方を想定すると、10 杯の緑茶に相当する総カテ

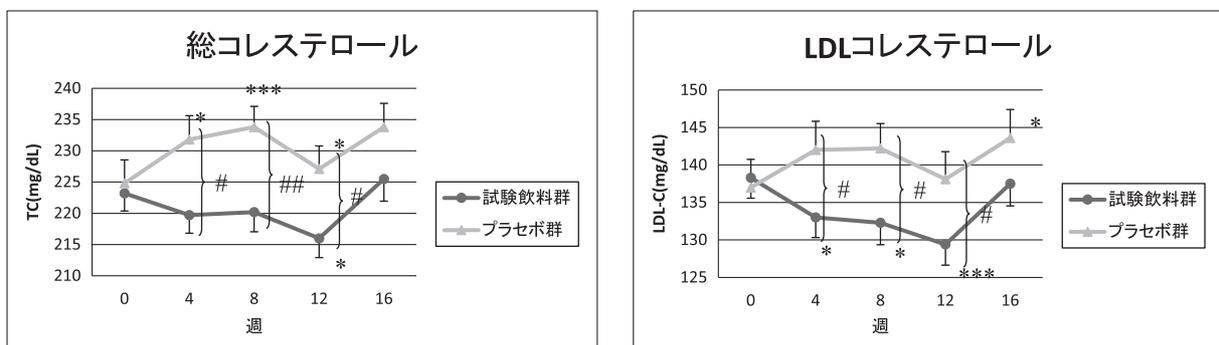


図1. 総コレステロールおよびLDLコレステロールの推移 (文献13の表3をもとに作図)。25~65歳の健常で、血清総コレステロールが高め (180 mg/dL~260 mg/dL) の女性 132 名を 2 群に分け、茶カテキン 197 mg を含む試験飲料を朝夕、食事の際に各 1 本、12 週間摂取。平均±標準誤差。摂取開始時との有意差あり：* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ (Bonferroni 多重比較検定) プラセボとの有意差あり：# $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ (対応のない t-test)。



キン量は600~900 mg, そのうちガレート型カテキンは300~450 mgと想定された. そこで, 1本あたり約150~200 mgのガレート型カテキンを配合した飲料を用いて, 20歳以上の血清Chol値が高めの方を対象に複数のヒト試験を実施した. その結果, 摂取8週~12週間で総Chol値やLDL-Chol値がプラセボ飲料群と比較して有意に低下した(図1)¹²⁻¹⁴.

食後中性脂肪上昇抑制作用 ラットに緑茶カテキン100 mg/kg(体重)および大豆油200 g/l(10 ml/kg体重)を経口投与後, 経時的に採血し血中中性脂肪の変化を調べた結果, ガレート型カテキン投与によって食後中性脂肪の上昇が抑制されることを見いだした¹⁵. また, *in vitro*試験において, ガレート型カテキンの添加によって隣リパーゼ活性が濃度依存的に阻害される結果が得られた.

次にヒトでの効果検証を行った. 脂肪負荷後の血中中

性脂肪の上昇は, ガレート型カテキン投与により濃度依存的に抑制されること, ガレート型カテキン配合飲料の摂取によって食後中性脂肪の上昇が抑制されること, ガレート型カテキン配合飲料摂取により, 便中総脂肪量および脂肪割合の増加がみられることを明らかにした¹⁶⁻¹⁸.

体脂肪低減作用 Ikedaらは, 緑茶カテキンをラットに投与したところ肝臓の脂肪酸合成酵素およびリンゴ酸酵素の活性が抑制されたことを報告し, このことによって肝臓や内臓への中性脂肪の蓄積が抑制されたと考察した¹⁹.

ガレート型カテキンの体脂肪低減メカニズムは, 以下のように推察している. 前項で示したとおり, ガレート型カテキンは, 隣リパーゼ活性を阻害して腸管からの脂肪の吸収を抑制することで, 糞便中への排泄を増加させ, 食後中性脂肪の上昇を抑制する. ガレート型カテキンが食事由来の中性脂肪の吸収を継続的に抑制することによ

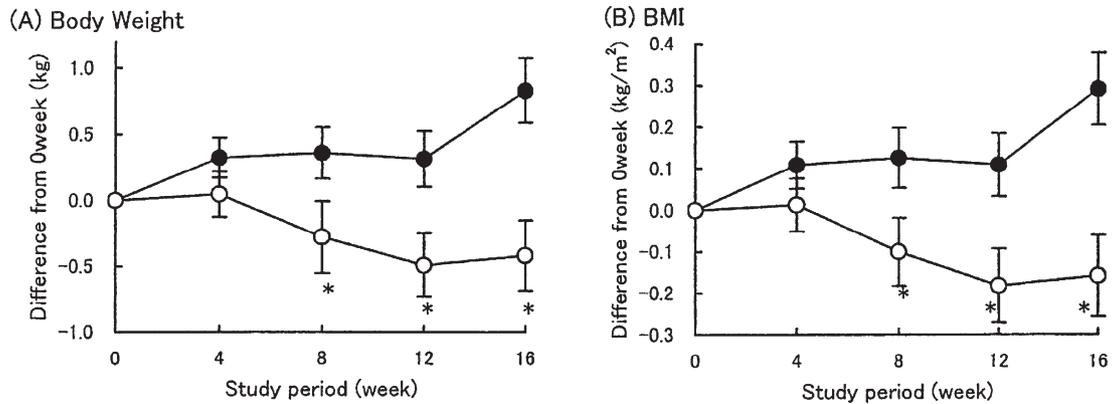


図2. 体重およびBMIの推移(文献21の図1から引用). BMI 23~30, 血清総コレステロールが200 mg/dL~260 mg/dLの成人男女73名を2群に分け, 茶カテキン169.7 mgを含む試験飲料を朝夕, 食事の際に各1本, 12週間摂取. 平均±標準誤差. ●; プラセボ群 (n=35), ○; 試験飲料群 (n=38), 対照群との有意差あり: *p<0.05 (対応のあるt-test).

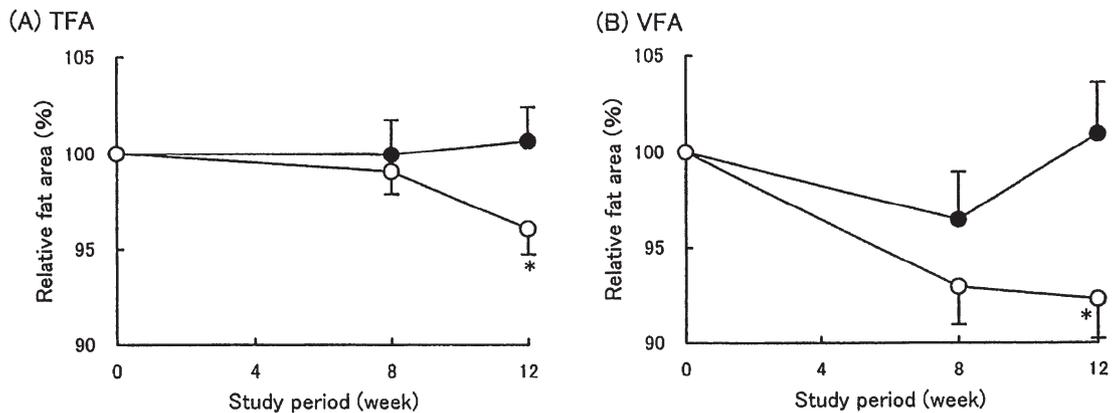


図3. 全脂肪面積(TFA)および内臓脂肪面積(VFA)の推移(文献21の図2から引用). BMI 23~30, 血清総コレステロールが200 mg/dL~260 mg/dLの成人男女73名のうち, 40歳未満の女性を除く被験者66名にCTスキャンによる腹部脂肪解析を実施した. 2群に分け, 茶カテキン169.7 mgを含む試験飲料を朝夕, 食事の際に各1本, 12週間摂取. 平均±標準誤差. ●; プラセボ群 (n=31), ○; 試験飲料群 (n=35), 対照群との有意差あり: *p<0.05 (対応のあるt-test).



り、結果として体脂肪の低減作用を発揮すると考えられる。

そこでわれわれは1本あたり約150~200 mgのガレート型カテキンを配合した試験飲料およびプラセボ飲料を用いて、20歳以上でBMIが高めの方を対象に複数のヒト試験を実施した。その結果、ガレート型カテキン配合飲料の摂取群では、体重、BMI、X線CT検査による内臓脂肪面積 (VFA)、総脂肪面積 (TFA) の値がプラセボ飲料摂取群に比べて摂取8週または12週で有意に減少した (図2, 図3)²⁰⁻²²⁾。

以上の結果より、ガレート型カテキン配合飲料の摂取は、BMIが高めの方の内臓脂肪の蓄積を抑制し、メタボリックシンドロームの予防に有効であることが示された。

特定保健用食品の開発と申請

これまで述べた有効性試験のデータと別途試験を実施した安全性のデータをもとに、特定保健用食品 (トクホ) の開発と申請をめざした。まずは「コレステロールを低下させる」トクホの開発を2000年から本格的に開始した。動物での検証、作用機序の解明、用量設定試験、動物およびヒトでの安全性評価、関与成分の安定性、ヒト介入試験による有効性の証明などの試験を段階的に進めた。

トクホの審査過程において結局3回のヒト試験が必要になり、約5年半の歳月を要して、2006年10月に、コレステロールを低下させるトクホ「カテキン緑茶」の表示許可を取得した。その後、350 ml容量の「引き締まった味カテキン緑茶」の表示許可を取得し、2008年3月に発売を開始した。さらに、2007年に動脈硬化性疾患予防ガイドラインが改定されたことを受け、「LDL (悪玉) コレステロールを低下させる」の表示を追加した商品を追って申請、その後許可され、2009年4月にリニューアル販売した。

一方、緑茶カテキン (ガレート型カテキン) の体脂肪低下作用に関するトクホの研究開発は、2002年から本格的に開始した。この研究開発は、ヒト介入試験に多額の費用を要し、また、トクホの審査過程において結局3回のヒト介入試験が必要になったことから長期にわたる開発となった。研究開発から8年が経過した2010年3月に、体脂肪が気になる方に適しているトクホ「カテキン緑茶プラス」の表示許可を取得した。そして、2011年3月に「LDL (悪玉) コレステロールを低下させる」および「体脂肪が気になる方に適している」の二つの機能性を併記したトクホの表示が許可された。これは、最初からWクレームをめざすのではなく、それぞれ単独で許可を取得した後、それぞれの表示許可をつなげるという、逆転の発想により達成された。2011年9月に「二つの働きカテキン緑茶」として二つのヘルスクレームのトクホ

がようやく商品化された。研究開発を開始してから約10年の歳月を要したことになる。現在では、同様のアプローチでWヘルスクレームのトクホが増えてきているが、その先駆け商品と自負している。

その後、お客様が継続して飲用しやすいよう、食事に合う、飲みやすい商品設計となるように定期的に味の改良などを行っている。さらに緑茶のみならず、ジャスミン茶、烏龍茶のバリエーションを展開した。

2014年11月には、体脂肪が低減するメカニズム、「食事の脂肪の吸収を抑えて排出を増加させ、体に脂肪がつきにくい」を許可表示内容に追加したトクホが許可され、同月リニューアル発売された。2015年4月には、烏龍茶葉の中でも高級茶葉とされる黄金桂および鉄観音を100%使用したプレミアム烏龍茶「黄金烏龍茶」を発売し、順調に売り上げを伸ばしている。その華やかな香りと黄金色の水色を楽しむ消費者が増えていると思われる。これからは、トクホ製品もおいしく摂取し、健康に寄与する時代である。

今後も消費者ニーズに応えるべく研究開発に取り組んでいく所存である。弊社のトクホ商品が市場に末永く受け入れられ、日本国民の生活習慣病の予防と医療費の抑制に役立つことを心から願っている。

文 献

- 1) McKey, D. L. *et al.*: *J. Am. Coll. Nutr.*, **21**, 1 (2002).
- 2) Higdon, J. V. *et al.*: *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **43**, 89 (2003).
- 3) Nakachi, K. *et al.*: *Bio Factors*, **13**, 49. (2000).
- 4) Sano, J. *et al.*: *Circ. J.*, **58**, 665 (2004).
- 5) Chen, Z. Y. *et al.*: *J. Agric. Food Chem.*, **49**, 477 (2001).
- 6) Ikeda, I. *et al.*: *Biochim. Biophys. Acta*, **1127**, 141 (1992).
- 7) Ikeda, I. *et al.*: *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 7303 (2003).
- 8) Kobayashi, M. *et al.*: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **69**, 2455 (2005).
- 9) Kobayashi, M. *et al.*: *J. Agric. Food Chem.*, **62**, 2881 (2014).
- 10) Kono, S. *et al.*: *Prev. Med.*, **21**, 526 (1992).
- 11) Imai, K. *et al.*: *BMJ*, **310**, 693 (1995).
- 12) 野澤 歩ら: 健康・栄養食品研究, **5**, 1 (2002).
- 13) Kajimoto, O. *et al.*: *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **33**, 101 (2003).
- 14) 梶本修身ら: *Health Sciences*, **22**, 60 (2006).
- 15) Ikeda, I. *et al.*: *J. Nutr.*, **135**, 155 (2005).
- 16) Unno, T. *et al.*: *Br. J. Nutr.*, **93**, 543 (2005).
- 17) 海野知紀ら: 栄養評価と治療, **22**, 207 (2005).
- 18) 卯川裕一ら: 薬理と治療, **9**, 919 (2013).
- 19) Ikeda, I. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **69**, 1049 (2005).
- 20) Kajimoto, O. *et al.*: *J. Health Science*, **51**, 161 (2005).
- 21) 鈴木裕子ら: 日本臨床栄養学会雑誌, **29**, 72 (2007).
- 22) 鈴木裕子ら: 薬理と治療, **37**, 521 (2009).