

最終講義

カテキンの抗菌活性から臨床応用へ

昭和大学医学部細菌学教室

島村 忠勝

胡 お忙しいところ集まってくださりまして、ありがとうございます。私は細菌学教室の准教授の胡志青です。今日は島村先生の最終講義の司会をさせていただきます。さっそくですが、島村先生の略歴をご紹介します。

まず島村先生の年齢ですが、個人情報ですので秘密とします。島村先生は、大学の名前がまだ昭和医科大学だった昭和37年4月に入学しました。昭和大学となった昭和43年3月に卒業し、医師免許を取得しました。卒業後、慶應大学大学院に入学し、医学博士号を取得しました。職歴ですが、大学院を卒業ののち、慶應大学医学部微生物学教室の助手になりました。2年後、講師として東海大学医学部微生物学教室に転勤しました。昭和58年、東海大学医学部の助教授、そして昭和62年5月昭和大学医学部細菌学教室の主任教授となりました。

助手から教授になる間に、3回にわたってアメリカのラトガス大学ワックスマン微生物学研究所、ハーバード大学医学部、エール大学医学部に留学しました。

教授に就任してから、島村先生は日本国内で様々な学会の役職を担い、活躍してきました。特に平成14年4月に、第75回日本細菌学会の総会長として盛大な学会を成功させました。また平成15年には、日本カテキン学会を創設しました。すでに3回の総会を成功させ、今年で4回目となる総会で、先生の活躍がさらに期待されております。

学内において、島村先生は医学部大学院の運営委員長と医学部の教育委員長として、大学院教育と学部教育に力を入れてきました。

受賞についてですが、先生は昭和大学在学中に上條賞を受賞しました。平成8年に社団法人日本茶業中央会の茶業功績者賞を受賞しました。またこのリストには入っていないのですが、もうひとつの功績

があります。それはお茶の売り上げを上げたことでございます。

最後ですが、先生の研究分野として、主に以下の三つが挙げられます。いずれの分野においても、素晴らしい実績を残しておりますが、今日はそのうちのカテキン研究について、先生からお話をさせていただきたいと思います。それでは島村先生、お願いします。

胡先生、ご紹介ありがとうございます。みなさん、こんにちは。お忙しいところ私の最終講義にご参集いただきまして、本当にありがとうございます。

私は昭和43年に昭和大学医学部を卒業しまして、すでに40年が経過いたしました。主任教授としては21年にわたりまして教育、研究を行ってまいりました。私の研究は、慶應大学の大学院の在学中から、コレラと免疫の研究を進めてまいりました。その中でコレラは、今は粘膜免疫と申しますが、当時は局所免疫と呼んでおりました。そのIgAの仕事はまず、日本で最初の方かと思いますが、自分でIgAに対する、局所の分泌性IgAに対する抗体なんかを作りまして、それでいろいろと仕事をしてまいりました。

で、まあ自分でも特筆すべきかなと思うのは、コレラトキシンのアジュバント作用というものを見つけまして、今インフルエンザのワクチン開発とか粘膜免疫にアジュバントとしてコレラトキシンの使うという方法がございませうけれども、今国内外の多くの研究者がそれを使って研究をしております。

免疫の方ではですね、今、免疫でB細胞が抗原提示細胞として働くというのがあるんですけど、私の研究がその概念を作り出すヒントになったのではないかと思われる仕事をしております。私は suppressor-inducer B cell という、みなさんご存知

本最終講義は平成20年2月6日に収録したものです。

ないかもしれませんが、Bsiと私は略しまして、これは suppressor T cell が誘導されるのに、B cell と抗原が必要であると、そういう仕事です。で、suppressor T cell は一時否定されましたけど、今 regulatory T cell ということで復活しつつありますが、この仕事は日本ではほとんど話題になりませんでした。

しかし、この研究領域に関するものは、特に米国のハーバード大学と NIH で研究されておりまして、そこから出たこの領域の論文のほとんどのイントロダクションに、10年間も私の仕事が引用されたということがあります。そういうことで、この仕事は自分でもまあまあのものだというふうに思っております。現在コレラの研究はここにおりました鈴鹿高等専門学校の生貝 初教授。また免疫の研究は胡准教授が引き続き行っておりまして、さらに発展させています。ここでは、昭和大学に来てからの研究ということで、カテキンの研究に焦点を絞って、題を「カテキンの抗菌活性から臨床応用へ」ということで、述べさせていただきます。

お茶の研究を始めた頃ですね、「医学部の先生がなぜこんなお茶なんか研究するんだ」というようなことをよく聞かされました。その研究を始めた理由は二つあるんですけど、ひとつは私の恩師が胆石を持っていて、中国茶のプーアル茶を飲み続けて、それで胆石がうまく外に出たという話がありました。そのお茶を提供してきた人に私が紹介されて、ちょっと心を動かされたことがあったわけです。

もうひとつはですね、どうせお茶の研究なら、企業から研究費が来るんじゃないかということで、それを目当てにして研究していたわけでございます。研究を始めたわけですが、しかしですね、お茶の業界からはまったく一銭も研究費をいただいております。みなさん、カテキンを舐めたことはないかと思いますが、カテキンを舐めると非常に渋いんですよ。それよりもですね、さらにお茶の業界は渋かったということでございますけど。

まあこの昭和大学に戻ってきたときに、まずコレラの研究をしていたわけで、コレラの予防法は、その当時ワクチンが効かなくて、予防法がなかったんですね。それで、開発途上国にはコレラが流行する。しかし先進国ではコレラが少ない。文明病と言

われておりまして、その差がなににあるかというのが、ちょっとわからなかったんですが、ここに来て、ともかく発想を転換してみようということで、食べ物に注目することにしたのです。私がフィリピンにいたときに、コレラの流行地ではろくなものを食べていないんですね。ということで、食べ物に注目してみようと。そこで私たちは、50種類以上の食べ物、肉類、魚類、野菜、豆類、穀物も含めまして、50種類ぐらいの食物をすり潰しまして、それでエキスを作ってコレラ菌にかけてみよう。で、コレラ菌がどんなふうな挙動をするのかということで、やってみようということになりました。戸田先生、それと大久保先生が当時いらっしゃいまして、非常に精力的に仕事を進めてくれました。

お茶だけじゃなくてですね、ほかの食べ物にも抗菌作用があるんです。だけどお茶に注目したわけですが、それはですね、ある日戸田先生が、すごくコーヒーが好きなんですね。もうしょっちゅうコーヒーを飲む。で、実験中に戸田先生が「コーヒーをちょっと調べてみませんか」とおっしゃったんですね。ふいに。私はですね、「ああ、それならお茶も調べてみましょうよ」と、すぐに即答したんですけど。その数日後に、彼女が教授室に慌てて飛び込んできて、「先生、顕微鏡を覗いてください。」と。「おもしろいことを見つけました」と言うんで、行ったわけなんです。

みなさん、これをごらんになっていただきたいと思います。コレラ菌というのは鞭毛を持っていて、非常に速く運動いたします。そこにお茶の、私たちが普段飲んでいるお茶の一滴を、スライドグラスに垂らす。そうしますと…。1, 2, 3と数える間に、菌がこう凝集してまいります。運動が止まっちゃうんですね。これを見た後に私の先生に聞いたんです。そうしたら、「そんなことを聞いたことはないよ」。で、私たちも初めて、誰も見たことがない現象だったんですね。まあ非常に小さなことですけど、ひとつの発見かなというふうに思います。で、このときには、戸田先生も私もみんな非常に興奮したんです。今でも覚えているんですけど、なにかあるんじゃないかと。じゃあお茶の研究を始めようということになったわけです。

そこでその後ですね、お茶だけに注目して研究をすることにしたわけです。と申しますのは、私の知

り合いの国立大学のある教授が、こういうことを言ったんですね。「研究チームを率いたら、5年間が勝負ですよ」と。「5年間でいい仕事ができないと、もう外にはあんまり相手にされないよ」というようなことを言われたものですから、とにかく5年間やらなきゃいけないということで、教室員には非常に迷惑をかけました。

で、最初の5年間はですね、アルバイトを禁止。私も含めて、アルバイトはもう禁止にしました。それから海外出張に行くなんていうのは控えようということで、戸田先生も大久保先生も私も、5年間は海外出張なしということで頑張ってみたわけです。そういうことで始めてから5年間で、お茶およびカテキンの抗菌作用、抗毒素作用、抗ウイルス作用、免疫増強作用の概要と、そのメカニズムの一端を明らかにすることができたわけでございます。

これは抗生物質の感受性を調べる方法です。たとえばMRSAですが、ペニシリンGに対しては抗菌作用がない。ところがですね、緑茶と、紅茶、プーアル茶、コーヒーまでも簡単にその増殖を抑えるということが見つかったんですね。こんな話、もう聞いたことがないと、それで私たちの教室にあるいろんな菌について、お茶とコーヒーを調べてみたわけです。その抗菌作用を見ますと、ブドウ球菌、それからサルモネラ菌、赤痢菌とか、ここでは大腸菌はほとんど感受性がないように見えましたけど、コレラ菌と。というようにですね、多くの菌がこういうふうなお茶のエキスによって、増殖を抑えられるということがわかったわけです。

そしてこの増殖作用が殺菌作用なのか、単なる静菌作用なのかということを見るために、生菌数カウント法という一番簡単な方法で調べてみたわけです。チューブでやりますけど、このぐらいの菌数があったと。まあこれは希釈してありますけど。それを、時間を追って、こちら側がなにもしない、こちらはお茶を入れたものがございますけど、これが1時間後、3時間後、5時間後、24時間後。3時間とか5時間で、すべて 10^4 個の菌がだいたい1mlぐらいのお茶によって殺菌されてしまうということがわかったわけでございます。グラフで表しますと、これはブドウ球菌が24時間、腸炎ビブリオが1時間から3時間で、まあ色々な種類のお茶によって殺菌されます。これは病原性大腸菌、さきほどは抗菌

作用が見られませんでしたけど、24時間で殺菌されるということがわかりました。

これは腸管出血性大腸菌 O157 の H7 という、いわゆる O157 と言われているものですが、それを調べてみますと、私たちが普段飲んでいるお茶の、緑茶の濃度で3時間か5時間で 10^4 個の菌が殺菌されるということがわかりました。

しかしですね、この道のりは結構険しいものがありまして。初めのうち、こういうものを学会で発表したんですね。感染症学会で発表したんですね。そうしましたら、抗生物質専門のある有名な教授が司会をやっていて、聴衆がすごいいっぱいなんですよ。だけれどもその教授が、名前を覚えていますが、その教授がですね、もうなんて言いますか、私たちが馬鹿にするような質問をわざと浴びせて、それで聴衆がゲラゲラ嘲り笑うということがありました。

それからですね、論文を日本の学術雑誌に出したんですね。そうしたらなんという答えが返ってきたか。レベルが低いということで、簡単にリジェクトされました。ところがやっぱり、捨てる神あれば拾う神ありという諺があるように、ヨーロッパに出したんですね。論文を。そうしましたら、一発でオリジナリティーが高いという評価を得まして、もう一発でアクセプトということが起こりました。

そして1995年ですけれども、インパクトファクター、今では非常に高い、抗生物質専門の学会誌では一番評価の高い米国の雑誌ですけど、それに、イギリスの人が書いた総説なんですけど、だいたい5分の3ぐらいほとんどが私たちの論文、20数編引用してありまして、それが出ました。ところが私は知らないでいましたら、世界的に有名な細菌学者、東大名誉教授が突然私に電話をかけてきて、こういうことを言ってくれました。「君の研究も、とうとう世に出ましたね。」と。それを聞いて、私はそういうことを知ったんですが、それからは日本でもあんまり笑う人はいなくなりました。おかげさまで、ありがたいことです。

そういうことで、なかなか大変な時期もありましたが、今ではこの抗菌作用がカテキンという物質が担っているということを、私たちが突き止めたわけでございます。このカテキンというのは、ポリフェノールとかそれからフラボノイドという言葉で言い

表されております。カテキンという言葉は、1832年に Esenbeck という方が、アカシヤカテキューという背の高い豆の木の、これ心材というのは木の芯ですね。葉っぱじゃなくて木です。木の心材を水で浸出しまして、そして水分を蒸発させて泥状にしたのをカテキューと呼んだのです。そしてその中で、無色の結晶体ということで、カテキンという言葉を使ったらしいんですが、1902年の、70年経った論文でもこのカテキンの構造がまったく知られておりませんでした。私たちがこの物質を扱うようになったときには、このカテキンというのはタンニンに分類されておまして、今でもタンニン、タンニンと言っている人がいるんですけど、私がいろいろ調べましたところ、われわれの研究からタンニンとカテキンというのはちょっと違うと、違う性質があるということがわかりました。そして私はこのお茶の中に含まれている、こういう5種類の物質中の共通語としてカテキンという言葉がありましたので、カテキンという言葉を使い出しました。カテキンがこういうふうに使われているというのはまったく知らなかったんですね。あとから教えてもらったんで、わかったんですが。

お茶のエキス、グリーンティーのエキスの中には、グリーンティーの葉っぱには、カテキンと呼ばれるものが重量比で10から15%含まれております。その中で、エピガロカテキンガレートというEGCgと私たちは呼んでいますが、それが60%ぐらいあるということでございます。で、こういう構造をしています。このベンゼン核が三つくっついているのがフラボノイド骨格で、ベンゼン核にOHが付きますと、フェノールと申しますけど、OHがベンゼン核にいっぱいついているのでポリフェノール。手足から言うと、ポリフェノールという呼び方になるし、骨格から言うとフラボノイドというわけです。fravan-3-olsというのが、これの正式化学名でございます。で、こういうカテコール基とピロガロール基がついているものとか、それにガレート基がついているもの、こういうものがあるわけでございます。

それが緑茶ですが、紅茶の中では、このカテキンの二分子が酸化縮合する。カテコール基とピロガロール基が酸化縮合しますと、このテアフラビンという物質になります。このテアフラビンがみなさん

ご存知の紅茶の赤い色素でございます。カテキンの生体機能は、いろんなことが言われておりますけど、抗酸化作用というのがもっぱら性質として持っています。あと、まあわれわれの我田引水じゃありませんけど、抗菌作用ははっきりしています。体の中に入って、いろいろ作用するというのは、まだよくわからない。こういう肥満を抑えるとかというのがありますが、中には、カテキンが脂肪を腸の中で吸収されにくくしているということで、たくさん脂肪を取っても吸収される脂肪が少ないから腹八分目みたいになって、ああいうふうに痩せるということを行っている外国の学者もおります。

カテキンの主な三つの性質として、一つは酸化されやすい、ベンゼン核にOHが付きますと酸化されやすいんですね。そういう性質を抗酸化と。たとえばカテキンとビタミンE、ビタミンEも抗酸化作用が強いんですけど、ビタミンEよりもさらにカテキンのほうが強いんですね。で、この二つの物質が競合しますと、カテキンのほうが酸化されてしまう。ということで、ビタミンEが酸化されずに残る。ですからカテキンがビタミンEに対して、抗酸化作用を示したというふうに言われるわけです。

それからたんぱく質に結合する性質がある。それから脂質を分解する性質があります。ちょっとこれ、正しいかどうかわからないんですけど、膜なんかも破りますので、まあこのような言葉を使っていたわけです。

抗酸化作用は活性化酸素とかフリーラジカルをとらえるという意味で、そう言うことがあります。それから鉄とか銅の遷移金属イオンのキレーター、これは結果的にはフリーラジカルの酸性を抑制するというのでこう言います。カテコール基というのはベンゼン核にOHがいくつもついていますから、三価の鉄なんかをよくとらえる働きがあります。あとビタミンCとかEとかの相乗的な抗酸化作用が*in vitro*で観察されるということです。

この三つの機能、カテキンの三つの性質によって、さきほど言いました生体機能がどんなふうに分類され、生体機能がどういう性質によって行われているかと申しますと、こういう抗酸化作用では抗がん作用みたいなもの。それからたんぱく質と結合する、これからお話ししますが、抗ウイルス作用としてインフルエンザウイルスのHAスパイク、HIVの

逆転写酵素、こういうものに結合する。そして細菌外毒素はほとんどたんぱく質でできておりますので、それに対して結合して、抗毒素作用を行う。耐性菌が持っているβラクタマーゼ、こういうものにも作用するという事です。

あとはこういう、まあいろいろありますけども、こういう酵素に働くということがわかっております。それから脂質の分解みたいなことで、殺菌作用も持っているという事です。

カテキンを *in vitro* でいろいろ調べますと、EGCg が一番有効なんです。ところがこの有効濃度というのが10から100 μmol の濃度で有効であるというんです。これ以下ではあまり作用が起きない。ところがこのカテキンというのは、EGCg はですね、吸収があまりよくないんです。5から8%が小腸上部とか胃とか口腔粘膜から吸収されます。

血中の最大濃度というのですね、これの10分の1ぐらい、*in vitro* の効果を本当に生体内で発揮しているのかどうかはわかりません。それからメチル化されたり抱合化されたりして、簡単に外に出してしまう。ということがありますので、臨床応用を考えるについて bioavailability (生体利用率) というのが、これが非常に問題で、これを解決しないとなかなかうまくいかないのです。

殺菌作用について、まあ目で見るといいということで、こういうような菌、これはサルモネラだったかと思いますが、これは高速度撮影をしておりますけど、こういうように増殖するんですね。で、これにカテキンを添加いたします。よく見てください。矢印が出ますので、そこをよく注目してください。こういうふうにパンクすると言いますか、細胞膜とか細胞壁が壊される。で、いろんな菌を調べてみますと、MRSA とか肺炎球菌、コレラ菌、O157、ヘリコバクター、サルモネラ、食中毒を起こすようなもの。それからマイコプラズマ、それから白癬菌、こういうものにも有効であります。

グラム陽性菌と陰性菌を比較した研究をしましたけれども、こういう陽性菌ではわりと MIC が低い。陰性菌はカテキンが大量にないと、増殖を抑えないということでございます。これの差は、カテキンはですね、マイナスにチャージされておまして、陽性菌のほうに結合します。陰性菌は LPS を持っていますので、LPS もマイナスにチャージしている

ので、カテキンが接触しにくいというのが理由の一つになっています。

非常に興味があるのは、肺炎マイコプラズマ、これはマイコプラズマ性肺炎を起こすわけですね。で、これが口の中にいるマイコプラズマですが、非常におもしろい現象は、この50 μg/ml の EGCg、EGCg はお茶の中にはだいたい1ミリから2ミリグラム/ml ぐらい含まれているんですね。非常に少量なんですけど、それを10⁷ 個の肺炎マイコプラズマに作用させますと、瞬間的に死んじゃうんです。全部。ということがわかったんですね。ということは、皆さんもうご存知のように、マイコプラズマは細胞壁を持っておりません。細胞膜だけを持っている。そうしますと、ターゲットが細胞膜ではないかということが考えられます。

電子顕微鏡でもう少し詳しく見てみようと思ひまして、コレラ菌なんかをやったんですが、コレラ菌はすぐに死んじゃいますので、なかなか電子顕微鏡でとらえることはできない。ということで、白癬菌を使いました。白癬菌の分生子を3日間培養しますと、こういう菌糸が出てくる。これは正常のものなんですけど、スタート時点でカテキンを加えますと、ほとんど菌糸が正常の形態をなさない、不定形になります。細胞表面が、これが剥がれているということなんです。これをまた電顕で見えますと、もうこれは細胞壁が破壊されている。これも細胞膜が壊れているかもしれない。内容物といえますか、いろんなこういう菌の中にあるものが外に流出して、ゴースト状態になっているという、こういうバラバラにするような作用が見られているわけでありませう。

そうしますと、まずターゲットは細胞膜であると。細胞膜は脂質の二重層からできておりますので、私たちはリポゾームという人工膜を作りました。リポゾームを作るときに、リン脂質をホスファチジルコリン (PC) にして、その中に蛍光色素を入れて、まあシャボン玉をイメージしていただきます。それに EGCg を作用させますと、瞬時に細胞膜、人工の細胞膜が破れます。蛍光色素が出てきます。この脂質をホスファチジルセリン (PS) にいたしますと、EGCg を作用させても、蛍光色素はまったく出てこないということになります。

私たちの細胞膜はですね、PS が2%から9%入っ

ているんですね。そうしますと、PSが少しでも入っていると、このEGCgは作用しないんです。ですからEGCgは人に対して、副作用がほとんどない、ないと言ってもいい。ヒトは2000年お茶を飲んでいるけど、お茶で死んだという報告は1例もありません。

このポリミキシンBというのは抗生物質ですね。これも細胞膜破壊の抗生物質なんです。同じようにPCリポゾームにかけますと、今度は逆ににも壊せません。ところが、PSにしますと、破壊するんですね。ということで、ポリミキシンBというのはこれ、副作用が非常に強い抗生物質であります。ということが知られているわけですけど、ですからポリミキシンBは人に対して強い副作用があるけれども、EGCgはまったくないという成績でございます。

そして、大腸菌なんかは、このPCが入っていない、PSもほとんどないということで、なにから膜ができてきているかと申しますと、ホスファチジルエタノールアミンというのが70%ぐらい含まれているんですね。このホスファチジルエタノールアミンでリポゾームを作りまして、それにEGCgを作用させると、やはりこういうふうなことが起こるとということが報告されております。ですからやはりEGCgは細菌の細胞膜を破壊しているという証拠ができたわけでございます。

次に、私たちは非常に興味深い現象を見つけました。このMRSA、これはメチシリン耐性ですけど、メチシリンと同じような抗生物質でオキサシリンというのがあります。オキサシリンはだいたい普通は4 μ gで効くわけですけど、これはまったく40 μ gでも抗菌作用がないと言いますか、MRSAですから、オキサシリンは効かない。そこに非常に少量のカテキンを寒天の中に入れておきまして、そこに抗生物質を、濃度をこうやりますと、こういうふうな抗菌作用が出てきます。

これのヒントはですね、アメリカに留学していたときに、抗生物質に非常に強い先生にさきほどのポリミキシンBの話をしましたら、ポリミキシンBというのは副作用が強いので、いろいろな抗生物質と併用して使いますよと言われました。じゃあカテキンを併用したらどうなるのかということで、こういうことを試みて、偶然にこういうことを見つけたわけでございます。それでいろいろ調べましたら、

β -ラクタム剤と相乗効果が見られることがわかりました。これにはペニシリンGとかオキサシリンとかメチシリン、セファレキシン等があります。カテキンを少し入れますと、入れないときよりも抗菌活性が出てくるということです。

β -ラクタム剤のほかにタンパク合成阻害剤、核酸合成阻害剤、それからグリコペプチド系の抗生物質をいろいろ調べてみました。この下にある抗生物質を全部調べてみましたところ、相乗作用があるのは β -ラクタム剤とカテキンのコンビネーションをしたときに、相乗作用が出てきました。ほかのものではほとんど影響がない。ところが、グリコペプチド、バンコマイシンというのをMRSAで使いますが、バンコマイシン、さきほどのポリミキシンB、こういうものと一緒にカテキンを併用いたしますと、逆にアンタゴニズムが、両方の抗生物質が効かなくなってしまうということがわかったわけでございます。

いろいろ総合的に殺菌作用を調べてみますと、細胞膜の障害がある。それから電子顕微鏡で見ると細胞壁も障害される。それからMRSAのそういう相乗効果をいろいろ調べたところ、細胞壁合成阻害、ペニシリンと同じような細胞壁合成阻害があったということでございます。ですから相乗作用が起こったのだということです。

その次は、じゃあバクテリアじゃなくて、外毒素はどうかということで私たちはコレラ毒素、コレラの溶血毒、それから腸炎ビブリオの耐熱性溶血毒、O157のベロトキシン、黄色ブドウ球菌の α -トキシン、それからスーパー抗原の腸管毒B、それから百日咳トキシン、われわれの手元にある毒素を調べてみましたら、すべての毒素に対する解毒作用が、カテキンにありました。

ひとつ例をお見せしますが、これはウサギの赤血球にこれから α 毒素を作用させます。ちょっと見ていてください。最初は、こうですかね。 α 毒素というのは、赤血球の細胞膜に穴を開けて、そして溶血を起こす。これは視野から沈んだわけではありません。溶血を起こして、内容物がこう出てしまった。今度はその赤血球に α 毒素を加えて、それにEGCgを加えてみますと、ちょっとブラウン運動がありますけれども、溶血を起こすものはひとつもございません。

これを溶血速度法で解析したものをお見せしますが、ウサギの赤血球をある吸光度に調節しまして、そこに α 毒素を添加しますと、こういうふうには10何分かかって完全に溶血が起こります。そこで、 α 毒素にEGCgをいろんな濃度で加えますと、こういうふうには溶血が起こったり、完全に溶血がストップするということがわかりました。このEGCgが毒素の作用を解毒するわけですが、 α 毒素に対する抗体のIgGをいろいろな濃度で比較しますと、ほとんど同じようなkineticsで作用する。ということは、このEGCgは抗体と非常によく似た作用をしているのだということがわかります。さきほどは抗生物質と非常に同じような作用をしていました。ところがこういう毒素に対しては、抗毒素抗体と同じような作用をしているのではないかというふうには考えられます。

次はウイルスに対してどうかということで、われわれが手元で扱えるようなウイルスをやってみました。インフルエンザウイルス、HIV、ロタウイルス、ポリオウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、こういうウイルスに対しては、カテキンはウイルスの感染性を防ぐことがわかりました。また、HIVは感染した患者ではT細胞とかマクロファージの中におりますけれども、マクロファージの中でのHIVの増殖をカテキンが防ぐということがわかりました。しかし、このHIVに対しては、カテキンのbioavailabilityが悪いということもありまして、*in vivo*で増殖を抑えるようなことはできないようでございます。

これは、初めて見た方もいらっしゃるかと思いますが、モルモットの気管の細胞でございます。その細胞にインフルエンザウイルスを感染させて、そこから感染したウイルスが飛び出している電顕写真です。インフルエンザウイルスは一度細胞に感染して、そして飛び出してきた、また次の細胞に感染する、そういうサイクルを取るウイルスでございます。こここのところをよく見ていただきますと、インフルエンザウイルスというのは、出てくるときは紐のようなものが出るんですね。ところがこれ、先端を見てみますと、丸くこうくびれています。長い紐をチョンチョンチョンと切っていくような感じで、丸いものがこう、離れた丸いものがありますね。こういうふうにして、インフルエンザウイルスという

のは飛び出してくるということが言われていたんですけど、われわれがこれをうまくとらえました。

まず紅茶をこのインフルエンザウイルスにかけてどうなるか、感染阻止が起こるのかということを見てみたわけですが、ウイルスとしては、だいたい200個ぐらいプラークができるぐらいのウイルス量に、紅茶の0.5%のものを、たとえばこの場合には4倍に薄めて、それと合わせて5分経ってから、このカルチャーしている犬の腎臓細胞のMDCK細胞に混合物を添加します。

4日間培養して、そしてその中をホルマリンで固定して、メチレンブルーで染色します。そうしますと、生きています細胞はこういうふうには青く染まりますけど、ウイルスが感染して死んだ細胞は白く抜けて見えます。ということで、このプラークがたくさん出ているのが感染した。こちらはあまり効いていないということですが、0.5%、私たちが普段飲んでいる紅茶の4分の1ぐらいの濃度のものをさらに4倍、16倍に薄めても、こういうふうには感染を阻止することができました。

これをプラーク阻止としてのグラフに書いてみます。こちらがインフルエンザのA型のウイルスを使っていますね。こちらはB型のウイルスを使っている。こちらはEGCg、こちらは紅茶のTF3を使いました。そうしますと、だいたい1 μ molぐらいで100%阻止しております。で、A型にも効く、B型にも効く。

みなさん、アマンタジンという薬、A型インフルエンザウイルスに効くアマンタジンという薬がありますが、それも同じ方法で調べてみました。そうしましたらなんと、100%抑制するのに100 μ mol必要なんです。ということは、EGCgのほうが100分の1の濃度で同じ作用がある。だから100倍の力がアマンタジンよりあると、臨床で使われているものより100倍の力があるということがわかります。

それでは抗体と比較してみようということで、EGCgとA型のワクチンで作った抗体、HAに対する抗体ですけど、それを使いました。そして、プラーク法で、反応時間は5分、15分、30分、60分、そして各種濃度でこの50パーセントのプラーク阻止のところをプロットして線でつなげてみますと、EGCgと抗体はほとんど同じようなカーブを描いて

たんです。ということは、やはり EGCg は抗体と同じようなことをやっている可能性があります。

それならば電子顕微鏡で見てみようということでございます。これはインフルエンザウイルス、さきほど不定形と申しましたけど、こんな形のインフルエンザウイルスもあります。で、これがスパイクです。これは非常にきれいに長さがそろっておりまして、非常に鮮明に見られるのがわかると思います。そこに 1 mmol の、ちょっと多めの EGCg を A 型のウイルスに加えます。そうしますと、これはピントが合っていないんじゃないかと、ピントをきちっと合わせたところで、なにか表面にくっついているような写真が見られる。これはテアフラビン TF3 を、やっぱりなにかくっついているような写真であります。で、こちらはですね、A 型の抗体です。抗体を作用させたんです。よく見ていただきますと、このへんですね、このへんとかこのへんもそうですけど、このへんとかですね。コントロールに比べると、スパイクがふぞろいで、長さがちょっと長いのもある。これはやっぱり抗体がくっついているんですね、スパイクにくっついている。そういうことで、やっぱり抗体と同じように EGCg はインフルエンザウイルスに瞬時に結合する活性があります。

それじゃあこの MDCK 細胞に感染できるのかどうかということで、見ていただく。MDCK 細胞は、これはほんの一部分でございますけど、こういう突起を持った細胞のようでございますが、そこになにも処理していないインフルエンザウイルスを感染させますと、このようにインフルエンザウイルスが突起にくっついているのがわかります。で、さきほどのカテキンで処理したウイルスをこの細胞にかけてやりますと、ほとんど感染できない。それから抗体で処理したインフルエンザウイルスをかけてやっても、感染できない。ということで、やはり抗体と同じような作用があったということでございます。

ともかくわれわれの研究は、非常に短期間で進展いたしました。そのわけは、二つあると思うんですが、ひとつは、たとえば細菌、それからウイルス、マイコプラズマとかですね、それから白癬菌とかそういうのを扱う、ウイルスもそうですけど、ほとんど日本で専門としている人たちが参加してくれたということなんですね。国立感染研究所の人たちが、インフルエンザの共同研究をやってくれましたし、

マイコプラズマは東大で共同研究をしました。それからロタウイルスなんかも、東大の先生と一緒にやったものです。そういうことで、本当に専門家がカテキンに興味を持ってくれまして、非常に精力的に仕事をしてくれました。そういうことはなかなかないと思いますけども、このために非常にデータが、信用度が非常に高いものでございまして、ほとんど他からクレームがつかなかったのでございます。

それからもうひとつは、このカテキンを惜しみなく私たちに提供してくれた共同研究者がいるんですね。その彼が、カテキンを私たちがちょうどこういうのを見つけたときに、ちょうど実験に使えるだけの非常にピュアなカテキンを取り出しました。そこでその人が、われわれと共同研究を組んでくれたので、この 5 年間というのは、世界でわれわれの研究室だけがカテキンを使うことができました。他からちょっと譲ってくれなんていうときに、ちょっと知らんぷりしておこうかなんていって、とにかく 5 年間、まあそれはちょっと悪いことかもしれませんが、ともかくやることだけやっちゃおうということで、研究を進めたわけでございます。

次は臨床応用ですけども、予防に使える。さきほどでもございましたけども、体の中の、敗血症を治すのにカテキンを血中に入れるというのは、まずできないことなので、ともかく応用可能なところというのは、皮膚とそれから粘膜面ですね。ということで腸管、あるいは呼吸器粘膜、それと皮膚ですね。そういうものに対して使えるんじゃないかということで、試みてみたわけでございます。

たとえば、食中毒なんかのこういう菌が食中毒菌としてありますけど、ほとんどすべてこの菌を殺菌することができます。それから下痢を起こすようなコレラとか赤痢菌とか O157 ですね。腸管出血性大腸菌、病原性大腸菌に対しても抗菌作用があります。チフス菌にも作用があるわけですが、こういうものを殺菌できるし、それからこういうものが出す毒素をも解毒することができるということで、実験はできませんけども、食中毒の予防にいいんじゃないかということを提唱しております。

それからコレラですけど、このニュースレター、15 年ぐらい前のニュースレターなんですけど、1992 年かな、のニュースレターなんですけども、これ

はバングラデッシュの下痢症国際研究センターのニュースレターです。このニュースレターに、下痢を簡単に治す方法ということで、ちょっと書いてありまして、これがそうなんです、ここにORS、ORSというのはoral rehydration solutionと申しまして、今お砂糖と塩を適量に入れますと、等張性の脱水は簡単に回復するというので、もう開発途上国で下痢なんかでは、こういうお塩とお砂糖が含まれたもの、スポーツドリンクみたいなものを使います。スポーツドリンクは、ここから応用したものでございますけど、ORSを水の補給として飲み、その上でお茶をさらに飲む方法です。これはわれわれが解毒作用を発表しておりまして、それを応用してくれたんじゃないかというふうに思っております。

それで、今私が力を入れているのが、治療のところですけども、黄色ブドウ球菌に対する、MRSAも含めての治療になにかこれが応用できないかなということでございます。黄色ブドウ球菌というのは外毒素、いろんな外毒素を産生します。それから酵素も産生します。こういうものが絡み合って、非常に複雑な病態をつくる。化膿症やそれから敗血症や食中毒も。まあ食中毒の次は、表皮剥脱毒素によってこういう皮膚炎が起こったり、TSSTによってショックが起こったりですね。それから抗生物質だと、腸炎が起こる。こういうときにもMRSAが関係している。MRSAは肺炎だとか敗血症とか腸炎なんかを起こすわけですけど、カテキンに黄色ブドウ球菌は非常に感受性が強いですから、カテキンをいろんな面で考えて使えるなということですね。

抗菌作用でさきほどありましたように、黄色ブドウ球菌は非常に簡単に殺菌される。それから鉄イオンのキレーター、これは抗酸化作用のところに出てまいりましたが、鉄イオンというのは、三価の鉄はバクテリアが増殖するときに必要なんですね。バクテリアはこの鉄イオンのキレーターのシデロフォアというものを持っているので、容易に環境の鉄イオンを奪い取って、そして自分が増殖するというのです。カテキンがこのシデロフォアと競合して鉄イオンをキレートすれば、抗菌作用につながるようになります。

この黄色ブドウ球菌は、さきほどの赤血球に穴を開ける α トキシンを使って、赤血球に穴を開けて、ヘモグロビンから鉄を奪い取るというそういう

テクニックを持っているんです。シデロフォアにはカテコール型シデロフォアというのがありまして、これがカテキンのこういう作用と同じようなことになります。

それから抗生物質の相乗効果、抗毒素効果それから・・・、それから私たち免疫増強作用というのですが、こういう効果を使うと、いろんなところのターゲットを抑えて、感染症をまあなんとかうまく治療するかもしれないということですよ。

利用できそうなのは、皮膚の化膿症とかですね、肺炎、腸炎。それから骨髄炎は、最近われわれの研究室で骨髄の細胞を使って、カテキンがうまく作用するという性質を生かして、骨融解を抑えるみたいなのでカテキンを中に入れておけば、骨髄炎もうまくいくかもしれない。あとはこういう目とか鼻とか耳とか、こういうところに使えるんじゃないかと思えます。

腸管毒、それから毒素性のショック症候群、これでは、スタフィロコッカスは血中に入りません。毒素だけが血中に入るということでございますので、皮膚でうまくやれば、毒素を抑えて中に入らないことが起こるかもしれない。それからベッドソアですね、こういう床ずれ。それから最近糖尿病が多いですから、こういう足の潰瘍、それからアトピー性皮膚炎なんかも。MRSAが出すスーパー抗原、さきほどのスーパー抗原を抑えるんですけどこういうものになにか使えるんじゃないかというふうに考えております。

その前に私たちは、さきほど字幕で出ましたように、カテキン吸入療法というのを推奨しております。それは、プライベートなことですが、私の父がある病院で嚥下性肺炎になりまして、そしてMRSAに感染して、抗生物質がまったく効かない。もうこれは死ぬ運命かもしれないということで、それならばMRSAが非常に簡単にお茶で菌が死ぬということだったので、お茶を吸入させたらどうかということで、ネブライザーで吸入させましたら、思いもよりませんでしたけれども、治ってしまった。で、退院できたということを実際に体験しました。ですから、それならばこれをやってみようということで、これは教室にいたお医者さんがやってくれたものでございますけど、お茶で5%煎茶のエキスを作りまして、それを使用するだけの療法です。

だいたい1回で20 mlで噴霧時間が10分間、1日に4回、10時、14時、17時、20時に超音波ネブライザーで吸入させるということでございます。

この患者はたとえばMRSAがプラス3とかついているわけですね。緑膿菌もついています。基礎疾患はいろいろ脳梗塞だったり、糖尿病だったりいろいろな基礎疾患がありますが、現疾患は、肺炎なんかを起こしているわけですね。抗生物質を使っているんですけど、じつはこれが取れないという時に、さきほどのカテキン吸入療法をやりますと、たとえば1番の患者さんのデータを見ますと、これは3プラスですけど、抗生物質もなにも使わないで、始めて8日目で効き始めました。25日続けて、それはともかく消えました。全部消えました。たとえばこの9番の人も3プラスですけど、抗生物質を使わないで除菌されたということです。この10、11、12番は同じ部屋にいたわけでございますけど、この人たちはやっぱりカテキン吸入をすると、全く感染が起こっていないということで、除菌ができるし、院内感染の予防もできるということでございます。

そこで、われわれが推奨しているわけですけども、1994年から2005年の間に論文として出てきたものが、これだけございました。9件と言いますか、これだけございまして、お茶を使っているものと、それからある程度精製したカテキンを使っているもの、テアフラビンを使っているもの、まあいろいろございまして、だいたいわれわれも5%を使いましたように5%のときがだいたいこれいいですね。除菌率がわりといい。われわれは完全に除菌するまでやりましたので、特に100%でございますけど、ネブライザーはウルトラソニックでもいいし、ハンドネブライザーでもいいわけですけども、濃度としては5%の濃度のものがよさそうです。有効であるとかですね、われわれも有効じゃないかと、副作用はまったくないです。患者さんの家族からも継続してほしいという意見が多いし、まあそういうことがあるんですね。副作用、抗生物質等はあんまり関係ないというのがあります。私たちも、抗生物質はあんまり関係ない、中止したほうが有効率が高いんですね。そういうのがあるわけです。

副産物として、喀痰の粘調度が低下したり、喀痰が容易に排出できます。それから病院の患者さんも臭いです。まあお年寄りくさいようですけども、こ

ういう患者さんも消臭できましたし、病棟内も匂いがなくなりました。カテキンには消臭効果があるんです。それからなかにはこういうような経済効果、600万円、抗生物質を使わなかったので、安く上がりましたなんていう報告も出ております。

しかし、これを継続的にやってくださいとお願いしても、お医者さんがやってくれないんですね。それは日本の医療が、まあお茶はただですから、抗生物質を使っていたほうが、治らなくても抗生物質を使ったほうが儲かるし、こういうことをやって治しても、ちっとも儲からない。ということではほとんど、まあ研究としてはやってくれましたけど、まあちょっと手間がかかるものですので、結局はやらないということです。私もですね、ある病院で、昭和大学の先輩の人がいたものですから、よく知っている先生にこれをお願いしたんですけど、やらないということございまして。もしみなさんの中で、こういう本当にMRSAの感染で危ないというときには、このカテキンの吸入をやっていただきますと、除菌される可能性も非常に高くなるかというふうに思っています。

次はインフルエンザの話、いろいろNHKでも今日もインフルエンザの話が出ておりましたけど、鳥インフルエンザの話が出ておりましたが、私たちは*in vitro*の成績を出して、そのあとマウスだとか、それから豚の自然感染をやりました。それでも非常に有効であろうということがありましたので、私たちはヒトで臨床実験を行いました。実験群はうがい液を紅茶で、市販の紅茶を薄めたものを作ってもらいまして、お砂糖を抜いて、日に8時と午後の5時に2回100 ccのお茶でうがいをしてもらおうということをやったわけです。これは15年前の話で、5か月間やりまして、判定は実験を始める前に血清をもらいまして、終わったあとも血清をもらって、血清によるHI抗体が4倍以上となったときに感染という、そういう客観的なことで感染を調べてみました。

対照群の場合、これは本当にきれいな対照実験ではございせんけど、うがいをやらない人はやらないので、なにもしなかったんですけど、お茶でこれ、100人以上の人ですけど、入間と書いてありますから、どこだかわかりますよね。自衛隊の方に協力してもらっています。上官の命令にも屈せず、5

か月間なんにもうがいしなかった人がおりました。それから、これは全部記録をつけて、いつやったというのも全部出してもらっているわけですけど、それからですね、中にはどうもインフルエンザにかかったらしいということで、そのあとでやってみようかとかですね、いろんな人がおりました。

この対照群、なにもしなかった方から、B型のインフルエンザウイルスが14株、それからA型が2株採取されました。こういう標準株とか標準血清で、どういう株なのかということで、こうしたんですけど、この中の代表株、B型1株、A型1株を使いまして、抗血清を調べたわけでございます。

そうしましたら、自衛隊なので移動がありますので、最初の人数と違いますが、実験群は134名中47名がA型かB型、まあ重複感染もございんですけど、総感染した人が47名。それから対照群が125名でしたが、61名が感染していました。これをパーセントで言いますと、実験群はだいたい3分の1ぐらいの人が、対照群はこのときは非常に流行したときでございまして、約半分ぐらいの人が感染しました。たいした数の差がないじゃないかということなんですけど、ワクチンをやってる本人に聞きますと、感染症研究所の人に聞きますと、確かにワクチンよりいいんじゃないかと。統計をとっても、こういう有意差が出たと。ということで、私たちはお茶などでうがいをしてくださいということをお願いしているわけですけど、まあみんなたかがお茶で、信用する人はあまりいないですけど、やった人はいいんじゃないかということを書いてくれる人もおられます。

みなさんは、実際にはなにでうがいしますか。市販されているうがい薬をブランク法で、いろいろ調べてみました。そうしますと、うがい薬は二つに分けられます。一つはこれはパブロンというものです。パブロンは、インフルエンザウイルスの感染はまったく防ぐことはできません。

これはみなさんが医者に行くともらうイソジンでございまして、この濃度でうがいしてくださいということですが、イソジンはMDCK細胞を破壊してしまう。最近では、外科なんかではイソジンで消毒はあまりしないようですけど、傷口の付きが悪いとか言って、やっぱり使わないようになってきております。そのうがいしてくださいって言うよりも2倍に薄めても、4倍に薄めても、8倍に薄めてもまっ

たく効かないのが、このところにと出てきますよね。で、これは段階希釈しているんで、これは効いているんじゃないんで、たぶん細胞は生きてるけども、その中でウイルスが増殖できないような状態までなっちゃっているんで、まあともかく細胞が死んでしまいます。

イソジンはみなさんよくご存知のように、ヨードでできております。これを続けますとヨードの血中濃度が高くなり、甲状腺障害が出てくるというのは、医者の方でございまして。前にこの話をしましたら、ある耳鼻科のお医者さんが、私たちはイソジンを出しますけど、自分は台所に行って、お茶でうがいをしていますという人がおりました。それからですね、ここは内々の話ですけど、インフルエンザのワクチンをやっている大本のところの人は、ワクチンが効くと言っていますけど、お茶でうがいをしているという話です、実際にはそのようなことがございます。

ということで、『喫茶養生記』というのをご存知だと思いますが、800年前に栄西という建仁寺開祖のお坊さんが、お茶は養生之仙薬なりということで、お茶はいい薬だよということを書いておられます。で、お茶から葉が取れたというのを、葉なんか本当にできるのかということなんですけど、皆さんご存知のテオフィリンという薬をご存知だと思うんですが、テオフィリンのテオというのは茶なんですけど、テオフィリンは、最初はお茶から分離されました。あれは合成できるので、今では合成のものを使っている。だけれども、カテキンは合成できない。ですから、ちょっとなんて言いますか、大量に作ることはできないというものでございます。

ということで、これで終わりにいたしますけども、私の最終講義にあたりまして、今まで21年間にわたり昭和大学での研究を支えてくれました教室員、またご支援くださいました昭和大学および他の研究機関のみなさまに、心から感謝をいたします。本当にありがとうございます。定年退職後は、大学などで研究を続ける機会は、今のところはありません。まあしかしですね、カテキンの研究は、これからもどこかで誰かが継続してくれるものと思っております。カテキンの臨床応用の実現を願っているし、だいでございます。これで終わりとさせていただきます。長い間ご静聴ありがとうございました。(拍手)

胡 素晴らしい講義、ありがとうございました。カテキンの力に興味がある先生は、たくさんいらっしゃると思います。せっかくの機会ですので、ご質問のある方、どうぞ。

ないようですか。じゃあ最後に、もう一度盛大な拍手で島村先生に感謝の気持ちを表したいと思

ます。お願いします。(拍手)

胡 ずっと花のこの香りは感じているんですけども、島村先生にお花を差し上げたい方は、前にどうぞ。それで、お名前と所属をアナウンスしてお願いします。