茶カテキンのラット血圧上昇に及ぼす抑制効果

原 征彦*, 外岡 史子*

* 三井農林(株)食品総合研究所

Hypotensive Effect of Tea Catechins on Blood Pressure of Rats

Yukihiko HARA* and Fumiko TONO-OKA*

* Food Research Laboratories, Mitsui Norin Co., Ltd., Fujieda 426

Nippon Eiyō Shokuryō Gakkaishi (*J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci.*) 43, 345~348 (1990)

The major green tea polyphenolic component, (–)-epigallo catechin gallate (EGCg), has been shown to exhibit noticeable inhibition of angiotensin I-converting enzyme (ACE) activity. A study was conducted to determine whether this effect *in vitro* is reflected in the blood pressure of animals following oral feeding. Crude catechins (extracted from green tea and composed mainly of EGCg) were fed in the diet to spontaneously hypertensive rats (SHR) or stroke-prone SHR (SHRSP), and their blood pressure was measured by the tail cuff method. The mean systolic blood pressure of SHR fed a diet containing 0.5% crude catechins from the age of 5 weeks increased with time, but remained significantly lower than that in the control group ($p < 0.05$). At the age of 16 weeks, the diets of the two groups were exchanged. As a result, the blood pressure curves of the two groups crossed in 2 weeks, and this situation persisted. In SHRSP given 1% saline as drinking water, addition of 0.5% crude catechins to the diet not only tended to suppress the blood pressure to a non-significant extent relative to the control group, but also clearly prolonged the survival period before death due to stroke.

Key Words tea catechins, tea polyphenols, hypotensive constituents, SHR, SHRSP.

(Received October 27, 1989)

茶の渋味成分である茶ポリフェノール類に関しては、近年、それらの示す各種生理活性が注目され、抗酸化作用¹⁾、抗菌作用²⁾⁻⁶⁾、抗ウイルス作用⁷⁾⁻⁹⁾、血漿脂質上昇抑制作用⁹⁾、抗腫瘍作用¹⁰⁾ などについて相次いで報告がなされている。筆者らは先に茶ポリフェノール類、とりわけ緑茶から得られるエステル型カテキン類、および紅茶から得られるテアフラビン類が、血圧上昇に関与する酵素であるアンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) を阻害することを見だし、報告した¹¹⁾。そこで今回、これら茶ポリフェノールの *in vivo* におけるはたらきをみるため、(–)エピガロカテキンガレート (EGCg) を主成分とする「粗カテキン」を高血圧自然発症ラット (SHR) および脳卒中易発症高血圧ラット (SHRSP) に混餌投与し、その血圧および脳卒中死に及ぼす影響を調べたので報告する。

実験材料および方法

1. 「粗カテキン」および飼料の調製

「粗カテキン」は、著者の既報の方法¹⁾に基づき調製した。すなわち煎茶を熱湯で抽出した抽出液を噴霧乾燥することにより、インスタント緑茶を得た。これを温水

に溶かした後、クロロホルムでカフェイン、色素を除き、次いで酢酸エチル可溶部を噴霧乾燥して淡褐色の粉末を得た。これを「粗カテキン」とした。「粗カテキン」中の総カテキン量は 90% 以上であり、Table 1 のカテキン組成をもつ。また各カテキンの構造式を Fig. 1 に示した。カテキン類以外の他の微量成分としては、カフェイン、クロロフィル、フラバノール配糖体、フラバノン配糖体、アントシアニン、モノおよびポリサッカライド、有機酸類が検出された。

飼料として、試験群には M 粉末飼料 (オリエンタル酵母工業(株)製) に「粗カテキン」を 0.5% 添加混合したものを与えた。対照群には M 粉末飼料のみを与えた。

2. 実験動物および飼育方法

飼育は 23±2°C、相対湿度 60±10%、12 時間ごと明暗に保たれた動物室にて行った。

1) SHR SHR 雄性 4 週齢は、日本チャールス・リバー(株)より購入し、1 週間予備飼育した後、2 群の平均体重が同じになるように 6 匹ずつに分け、5 週齢より試験群には「粗カテキン」0.5% 添加 M 粉末飼料を対照群には M 粉末飼料のみを自由摂取させた。飲料水は、両群とも水道水を自由摂取させた。

Fig.1 Structural formulas of catechins.

Table 1. Percentages of main catechins in crude catechin prepared from green tea.

Catechins	Absolute content (%)	Relative content (%)
(+)-Gallocatechin (+GC)	1.44	1.6
(-)-Epigallocatechin (EGC)	17.57	19.3
(+)-Catechin (+C)	—	—
(-)-Epicatechin (EC)	5.81	6.4
(-)-Epigallocatechin gallate (EGCg)	53.90	59.1
(-)-Epicatechin gallate (ECg)	12.51	13.7
	91.23	100

2) SHRSF SHRSFは、近畿大学病理学教室より恵与を受け、その後弊所に系統維持した。SHRSF 雄性を4週齢において2群の平均体重が同じになるように7匹ずつに分け、5週齢目より試験群には、「粗カテキン」0.5% 添加M粉末飼料を、対照群には、M粉末飼料のみを自由摂取させた。飲料水は、両群とも1%食塩水を自由摂取させた。

3. 血圧測定方法

毎週1回体重と血圧を測定した。SHR の血圧の測定は、(株)フジオテック尾動血圧心拍数記録装置 PS-100を、また SHRSF は、(株)ウェダ製作所小動物血圧測定装置 UR-100 を用いた。

実験結果

1. SHR における血圧の推移

Fig.2 に示したように「粗カテキン」0.5% 添加飼料群と対照群との体重に関しては有意差は認められなかつ

Fig.2. Body weight development of SHR.

○ : Basal diet till 16 weeks, 0.5% crude catechins diet from 16 weeks. ● : 0.5% crude catechins diet till 16 weeks, basal diet from 16 weeks.

た。

Fig.3 に示したように血圧は5週齢での試験群、対照群ともに130~140 mmHg とほぼ同じであったが、その後対照群では急激に上昇し15週齢ごろには210 mmHgを超えるほどになった。ところが「粗カテキン」添加群では血圧上昇が対照群に比べゆるやかで同週齢で200 mmHg 以下に抑えられた(普通食で飼育した正常血圧ラットの血圧は、およそ130 mmHgに維持される¹²⁾)。

16週齢目にこの2群の飼料を交換したところ図に示したようにその2週間後には両群間の血圧は逆転し、以後そのままの状態で推移した。

2. SHRSF における死亡曲線

Fig.4 に示したように、「粗カテキン」0.5% 添加飼料群と対照群との体重の間に有意差は認められなかった。

Fig. 3. The effect of crude catechins on blood pressure of SHR.

○ : Basal diet till 16 weeks, 0.5% crude catechins diet from 16 weeks. ● : 0.5% crude catechins diets till 16 weeks, basal diet from 16 weeks. The results are expressed as means $\pm$ SE. * Significantly different ($p < 0.05$).

Fig. 4. Body weight development of SHRSP.

○ : Basal diet. ● : 0.5% crude catechins diet.

血圧を Fig. 5 に、死亡曲線を Fig. 6 に示した。「粗カテキン」添加群は対照群に比べ血圧上昇抑制傾向を示した。死亡曲線は図に示したように対照群では 18 週齢から 21 週齢にかけ脳卒中特有の症状を呈した後、次々に死亡した。一方「粗カテキン」添加群では最初の死亡例が 18 日ほど遅延したのをはじめ、その他もほぼ同日数の脳卒中死の遅延がみられた。

Fig. 5. The effect of crude catechins on blood pressure of SHRSP.

○ : Basal diet. ● : 0.5% crude catechins diet. The results are expressed as means $\pm$ SE.

Fig. 6. The effect of crude catechins on the life span of SHRSP.

..... : Basal diet with 1% saline in drinking water. — : 0.5% crude catechins diet with 1% saline in drinking water.

考 察

喫茶の効用については古来さまざまに伝えられてきており周知のごとくであるが、血圧測定の術のなかった時代において血圧に関する直接的な言及がないのはやむをえない。しかしながら、喫茶が頭痛、眩暈あるいはそれらからくる重圧感を軽減するといういい伝え¹³⁾は、喫茶と高血圧症状との関わりを示唆しているように思われる。最近、血圧降下作用を示す生薬類¹⁴⁾や、それらの示

す ACE 阻害能に関して幾多の報告¹⁵⁾¹⁶⁾がなされている。また、柿タンニンの経口投与が SHRSP の脳卒中発症を抑制し、延命効果がみられるとの報告¹⁷⁾もある。

筆者らは、茶ポリフェノール類が ACE 阻害活性を示すという知見を得て以来、これら茶ポリフェノール成分を SHR および SHRSP に経口投与する実験を続けてきた。そして SHR に対する投与実験で、「粗カテキン」添加食群は対照群に比べ血圧上昇抑制効果を示すことを繰り返し確かめた。また、飼料交換による血圧の交差はその効果を明瞭に示している。本実験では「粗カテキン」をラットの離乳直後から与えたが、8週齢から投与した場合は血圧の群間差はみられたが有意ではないという結果も別に得ている¹⁸⁾。これらの実験結果から、ヒトの本態性高血圧に及ぼす喫茶の効果として、血圧が上昇してからでも有効であろうが、幼年期から喫茶の習慣をつけるほどよい、と推論した。

SHRSP に対する投与実験では、「粗カテキン」添加群の血圧上昇抑制作用は顕著にはみられなかったものの、脳卒中発症による死亡時期は1割以上遅延し、延命効果は明瞭であった。本実験では脳卒中の要因を勘案し、1%食塩水を給水したが、この実験結果から端的に、塩辛い漬物を食べるときはお茶を飲むという習慣が脳卒中発作の抑制に役立つ、といえよう。これら実験の端緒は、茶ポリフェノールの ACE 阻害能に発しているが、その機序についての詳細は不明である。谷口¹⁹⁾は EGCg の加熱 artifact であるエピマー、(一)ガロカテキンガレート (GCg) がウサギへの静脈内投与で、頸動脈圧を低下させると報告している。そして同じ実験で EGCg には血圧低下作用は認められなかったという。一方、著者らは前掲報告¹¹⁾で EGCg には ACE 阻害作用を認めたが GCg にはほとんどその作用がみられないことを明らかにした。以上の諸知見は一見撞着しているかにみえるが、EGCg の経口摂取後の動態にそれらを解くかぎがひそんでいるように思われる。いずれにせよ、本実験に用いた「粗カテキン」の量は、そのままヒトの喫茶量に換算すれば、1日20杯ほどのお茶を飲むことに相当しよう。ヒトにおける実際の効果発現量については別に臨床的な調査を企図している。また、製茶過程において嫌気処理を施すことにより、茶中に γ -アミノ酪酸が増量し、これが血圧の上昇抑制に資するとの報告²⁰⁾もあり、喫茶による血圧上昇抑制作用に関しては、その機序、応用の面でさらに検討が望まれる。

要 約

緑茶カテキン成分を90%以上含む「粗カテキン」を緑茶から抽出し、これを高血圧自然発症ラット (SHR) および脳卒中易発症高血圧ラット (SHRSP) に混餌投与

し、その血圧ないし、脳卒中死に及ぼす影響を調べた。

第1の実験では SHR を2群に分け、一方の群に「粗カテキン」0.5% 添加食を5週齢から給餌した。その結果「粗カテキン」添加群では、対照群に比べ血圧の上昇が明らかに抑えられ、有意差も認められた。また飼育途中で、飼料を交換したところ旬日にして両群の血圧も交差した。第2の実験では SHRSP に対し5週齢から1%食塩水を給水したほか上と同様の飼料を給餌した。その結果「粗カテキン」添加群では、対照群に比べ血圧上昇抑制傾向がみられたばかりでなく、脳卒中発症が抑制され、延命効果があることが明らかとなった。

本実験を行うにあたり、SHRSP のご恵与とご助言を賜りました近畿大学医学部岡本耕造教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 松崎妙子, 原 征彦: 農化, **59**, 129 (1985)
- 2) 原 征彦, 渡辺真由美, 阪口玄二: 日食工誌, **36**, 375 (1989)
- 3) 原 征彦, 渡辺真由美: 日食工誌, **36**, 951 (1989)
- 4) 原 征彦, 石上 正: 日食工誌, **36**, 996 (1989)
- 5) Sakanaka, S., Kim, M., Taniguchi, M. and Yamamoto, T.: *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 2307 (1989)
- 6) 川村 淳, 竹尾忠一: 日食工誌, **36**, 463 (1989)
- 7) Okada, F., Takeo, T., Okada, S. and Tame-masa, O.: *Agric. Biol. Chem.*, **41**, 791 (1977)
- 8) 中山幹男, 戸田真佐子, 大久保幸枝, 島村忠勝: 第 62 回日本細菌学会関東支部総会講演抄録, **65** (1989) 群馬
- 9) 福與真弓, 原 征彦, 村松敬一郎: 栄食誌, **39**, 495 (1986)
- 10) 原 征彦, 松崎 敏, 中村耕三: 栄食誌, **42**, 39 (1989)
- 11) 原 征彦, 松崎妙子, 鈴木健夫: 農化, **61**, 803 (1987)
- 12) 田嶋嘉雄(編): 実験動物学各論, **12** (1972), 朝倉書店 (東京)
- 13) Ukers, W.H.: ALL ABOUT TEA, **39** (1935), The Tea and Coffee Trade Journal Company (New York)
- 14) Chang, I.M., Park, Y.C., Kim, J.H. and Han, K.D.: *Korean. J. Pharmacog.*, **12**, 55 (1981)
- 15) 有澤宗久, 二村雅之, 池田朗子, 植野 一, 林利光, 森田直賢: 生薬学誌, **39**, 246 (1985)
- 16) Inokuchi, J., Okabe, H., Yamauchi, T. and Nagamatsu, A.: *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3615 (1984)
- 17) 内田真嗣, 太田 尚, 丹羽正美, 関根一郎, 尾崎正若: 日薬誌, **89**, 11 (1986)
- 18) Hara, Y. and Suzuki, T.: United States Patent 4840966
- 19) 谷口 繁, 宮下善亘, 植山民男, 土師 要, 平瀬襄二, 竹本常松, 在原重信, 吉川和子: 薬学誌, **108**, 77 (1988)
- 20) 大森正司, 矢野とし子, 岡本順子: 農化, **61**, 1449 (1987)

(1989年10月27日受理)