カテキン 緑茶カテキンが脳の老化を予防する

海野けい子

静岡県立大学茶学総合研究センター

キーワード：カテキン，エピガロカテキンガレート，認知機能，加齢，カテキン代謝物

はじめに

緑茶を毎日飲むことが認知症や軽度認知障害の予防につながることが、これまでの疫学調査の結果から明らかとされてきている⁽¹⁾。緑茶の主要な成分はカテキン類、カフェインおよびテアニン等のアミノ酸類であるが、緑茶中のどのような成分がどのように脳に作用しているのかについてはまだ明らかとなっていない。ここでは緑茶カテキンの脳に対する作用について、われわれが行って

きた研究の概要や最近の研究動向を紹介する。さらにカテキン類の代謝分解物も生体機能に重要な作用を及ぼしている可能性が報告されていることから、あわせて概説する。

緑茶に含まれるカテキン

カテキン類は緑茶葉（乾物）中10～18%を占める成分である。その中で緑茶カテキンとして最も量が多いのがエピガロカテキンガレート（EGCG）で、全体の50～60%を占める。次いでエピガロカテキン（EGC），エピカテキンガレート（ECG），エピカテキン（EC）等が含まれている（図1）。カテキン類は強い抗酸化作用を示すことから、活性酸素による酸化傷害から生体を防御する食品成分として主にEGCGを中心に多くの研究が行われてきており、種々のがんに対する作用、糖尿病や肥満、心血管疾患、ウィルス等の感染症に対する作用等について多くの論文および総説が出されている。脳に対する作用では、加齢に伴う機能低下やアルツハイマー病等の神経変性疾患に対するカテキンの作用等がこれまでに報告されその有効性が明らかにされつつあるが⁽²⁾，その作用機序の解明にはまだ至っていない。

連載開始にあたって：お茶成分の脳における作用

ヒトの脳は地球上の生物の中で最も発達している。約145億個の神経細胞から成り、酸素やエネルギーとしてブドウ糖を多く消費し、呼吸、体温調整、睡眠といった生命活動はもちろんのこと、運動や言葉、感覚、意識など、あらゆる活動をつかさどる器官である。大脳新皮質は他の生物に比べ大脳の中でも大きな割合を占め、人間の進化過程で巨大化した新しい脳の部分である。また、大脳新皮質の中でも前頭連合野は、人間が人間らしい能力を発揮する主要な部分で、五感から集まった情報を整理・統合、理解し、それに基づきさまざまな価値を判断、次にどう行動するかといった高機能な司令塔の役割をする。

大脳が発達したヒトは高度な社会生活をおくるがゆえに、多様な外的要因に右左と振り回されている。外的要因には良い刺激もあれば、悪い刺激もあり、おおむね悪いほうが多いのが現実ではなかろうか。ヒトは悪い外的要因を受け続けると心が病み、その対応策として“こころの健康”といったケアが必要となる。国の政策の一つである“健康日本21”においても、国民の“休養・こころの健康”について健康な生活を確保するための取り組みについて述べられている。こころの健康とは、いきいきと自分らしく生きるために重要な条件である。さらに、人生の目的や意義を見だし、主体的に人生を選択すること（人間的健康）も大切な要素であり、「生活の質」に大きく影響するものである。こころの健康には、個人の資質や能力の他に、身体状況、社会経済状況、住居や職場の環境、対人関係など、多くの要因が影響し、なかでも、身体の状態とこころは相互に強く関係している。個人をとりまく外界が変化すると、それまでと違ったやり方で新たに 대응することが要求される。このような外界の変化はストレスと呼ばれ、さまざまな面で変動の多い現代は、ストレスの多い時代であるといえる。外界に起きた変化に適応しようとして内部にストレス反応とよばれる緊張状態が誘起される。ストレスの影響を強く受けるかどうかには個人差があるが、

過度のストレスが続くと、精神的な健康や身体的な健康に影響を及ぼすことになり、その結果睡眠不足を引き起こすことにもなる。また近年の高齢化社会が進行するなか、生活習慣病のみならず、アルツハイマー病などの認知症の増加が社会問題となっている。長期縦断的な認知症の有病率調査を行った平成26年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」のデータでは、認知症と診断された人は2012年で462万人（有病率15.0%）であったのが、各年齢の認知症有病率が一定と仮定しても2025年では675万人（有病率19.0%）となり、40年後の2060年には4人に1人の850万人と推計され、想像するとおぞましい現実に向き合うこととなる。もし、自分が認知症になったらと思うとゾッとするとし、やはり“ピンピンコロリ”が理想の人生の終焉であると思う。

お茶は鎌倉時代に中国から日本に伝わったとされ、栄西禅師による喫茶養生記には「茶也養生之仙薬也延齡之妙術也」と記されており、健康に役立つことが経験的に知られている。小生は30歳ごろから20年来茶道を習っているが、お茶の先生は健康で若々しく、心穏やかで、また認知症といった病気を患ったことをあまり聞いたことがない。これもお茶の効果ではないだろうかと思う。小生は、自分に足りない栄養素は、自ずと欲すると感じている。茶道を長く続けているのはこうしたストレス過多の現代社会に生活しているためなのであろうか。カテキン、アミノ酸、カフェインなどはお茶に含まれる機能成分の代表であり、数多くの生理的作用について研究されている。今回、お茶の産地である静岡県立大学の海野けい子先生に、現代をとりまく社会問題の解決に寄与すると期待される“お茶成分の脳における作用”について解説していただきます。本連載にどうぞご期待ください。

（太陽化学株式会社 小関 誠）

カテキン摂取による脳機能ならびに寿命への影響

カテキンの脳に対する作用を調べるため、加齢に伴い脳機能が低下しやすい老化促進モデルマウスSAMP10を用い、飲水としてカテキンを自由摂取させ、このマウスにとって初老期に相当する11月齢の時点で学習能への影響を調べた。ここで用いたカテキン（EGCG, EGC, ECG, EC等の混合物）の濃度は、私たちが通常飲んでいる緑茶の1/3程度の濃度である0.02%とした。ただし、マウス（体重30~35g）の摂水量が多かった（10mL/日）ことから、これは60mg/kgに相当した。マウスが暗いところを好む性質を利用し、暗室に入ったら弱い電気

ショックを与えて、暗室が安全な場所ではないことを学習させる（受動回避による記憶獲得）試験では、通常の水を摂取していたコントロールマウスに比べ、緑茶カテキンを摂取していたマウスでは加齢に伴う学習能の低下が有意に抑制されていた⁽³⁾。

そこで次に緑茶カテキンの脳機能と寿命への影響を、1~60mg/kgの濃度で比較した。カテキン1mg/kgは、ヒトでは緑茶1杯程度に相当する。これまでにカテキンによる寿命延長効果がハエや線虫で報告されているが、マウスではこれまで報告されていなかったことからSAMP10マウスを用いて調べた。その結果マウスが1mg/kgの緑茶カテキンを飲水として毎日摂取した場合、通常の水を

◆◆◆ コ ラ ム ◆◆◆

カテキンは、フラボノイドと呼ばれる植物が生産する二次代謝産物の一種である。茶のカテキンとしては、1929年に辻村みちよ*らによって初めて緑茶抽出物よりエピカテキンが結晶状に単離された。カテキンの化学構造の特徴は、フラバン骨格C環の2位と3位の炭素が不斉炭素となっていることであり、このためたとえばカテキンであれば、(+) カテキン、(-) カテキン、(+) エピカテキン、(-) エピカテキンの4種の立体構造が異なる形をとることができるが(図)、緑茶に含まれるカテキンはほとんどは(-) エピ体である。

またB環の水酸基が2個の場合と3個の場合があり、2個のものはカテキン、3個のものはガロカテキンと呼ばれる。カテキンやガロカテキンの多くは3位の水酸基に没食子酸が結合して存在し、カテキンガレートやガロカテキンガレートと呼ばれる。カテキン類は通常のフラボノイドと異なり、糖と結合した配糖体としては天然にはほとんど存在しない。

カテキンは茶葉に特異的に多く含まれるが、カカオや、ブドウ、リンゴ、モモ、ナシ、マンゴー、ネクタリン、プラム、ラズベリーなどの樹木性果実にも含有

図 ■ カテキンの構造

されている。ただし、(+) カテキンや(-) エピカテキン、(-) エピガロカテキン等の没食子酸を含まない遊離型カテキンが主体となっている。

* 日本初の女性農学博士

図1 ■ 緑茶に含まれるカテキン類

飲んでいたコントロール群に比べ生存期間中央値 (MST) が有意に延長することが認められたが、カテキンの濃度が高くなるとむしろ寿命延長効果は減少したことから⁽⁴⁾ (表1), SAMP10の寿命延長に関しては高用量のカテキンは必要ではないことが示された。

一方脳機能に関しては、受動回避試験による記憶獲得においてはコントロール群に比べカテキン1mg/kg以上

表1 ■ 緑茶カテキン摂取による生存期間の変化

緑茶カテキン (mg/kg)	Median survival time (months)		p Value
	Month	Ratio	
0	10.8	1.00	—
1	17.2	1.59	0.027*
5	15.3	1.42	0.272
15	15.3	1.42	0.082
30	15.3	1.42	0.364
60	13.6	1.26	0.880

(p-Value is based on Log-rank test.) (文献4より)

で有意な効果が認められたが、15mg/kgで最も効果が認められ、長期記憶保持能は60mg/kgで有意に高まっていた。Y迷路を用いた空間作業記憶に関しては30mg/kg以上で有意に高まっていた。カテキン類の脳内への移行は血液脳関門により制限されていることから、脳内のカテキン量は末梢に比べかなり低いと考えられる。加齢に伴う認知機能の低下抑制に関しては、カテキンを少なくとも1mg/kg以上毎日摂取する必要がある、濃度に依存してより高まることが示唆された⁽⁴⁾。

カテキン各成分間で作用を比較すると、EGCGは脳機能の低下抑制効果があったが、同じ濃度のEGCでは改善効果が見られなかった。この両者の違いはガレート基

の有無であるが、ガレート基をもつ没食子酸 (GA) だけでは効果がなかった⁽⁶⁾。カテキンの作用としては抗酸化作用の重要性が指摘されている。実際カテキンを摂取していたマウスではコントロールマウスに比べ、大脳皮質での脂質の過酸化が有意に低下していたが、EGCGとEGCでは脳における抗酸化作用には違いは見られなかったことから⁽⁶⁾、抗酸化作用だけでは脳におけるEGCGとEGCの作用の違いを十分に説明できないと考えられた。

EGCGの吸収と代謝

経口的に摂取したEGCGはごく少量が小腸から取り込まれ血中に移行するが^(6, 7)、大部分のEGCGは腸内細菌によりEGCとGAに分解される⁽⁸⁾。EGCは大腸でさらに分解され、摂取後8時間以上経過すると主要な分解産物として5-(3',5'-dihydroxyphenyl)- γ -valerolactone (EGC-M5) や5-(3',4',5'-trihydroxyphenyl)- γ -valerolactoneが生成することがヒトやラット、マウスで報告されている^(8, 9)。これらはさらにグルクロン酸抱合体 (EGC-M5-GlcUA) や硫酸抱合体 (EGC-M5-Sul) となる (図2)。GAはピロガロール (PG) を経てグルクロン酸抱合体 (PG-GlcUA) となる。これまでの研究から、EGCGの代謝分解物は、大腸から吸収され血流を介して体内を循環したのち、尿中

に排泄されているものと考えられている。

カテキンの血液脳関門透過性

カテキンが脳で作用するためには血液脳関門 (BBB) を通過する必要があるが、これまでにEGCGがBBBを通過して実際に脳実質に至っていることは確かめられていなかった。そこでインビトロのBBBモデル (RBT-24, ファーマコセル(株)) を用い、カテキン類が血管側から脳実質側にどの程度移行できるか調べた。その結果EGCGは30分間で4.0%、EGCは5.0% 移行することがわかった⁽⁶⁾ (表2)。これはGAやカフェインに比べれば低い、確かにEGCGもEGCも脳実質に入ることが示唆された。これまでに同様なインビトロのBBBモデルを用い (+) Catechinの1時間当たりの透過率が7.4%、ECが15.4%であると報告されており⁽¹⁰⁾、3位の水酸基の立体構造の違いがBBB透過性に大きく影響することが示されている。EGCGはGAが高い透過性を示すことから、分子が大きいにもかかわらずEGCと同程度の透過性を示すのではないかと考えられる⁽⁶⁾。一方、EGCにGAを共存させた場合は、単独のときに比べEGCの透過率はかなり低下した。またEGC-M5はEGCGやEGCよりやや高い透過率を示し、抱合体になると透過率がやや低下した⁽¹¹⁾。

培養細胞を用いた検討

脳内に取り込まれたカテキン類の作用を検討するため、ヒト神経芽細胞腫のSH-SY5Y細胞にEGCG等を作用させた。その結果50nMで作用させたとき、神経細胞の分化の指標となる神経突起が最も長くなり、神経突起の数も多くなることが見いだされ、その作用はEGCGで最も顕著であった⁽⁶⁾ (図3)。EGCGに次いでEGC-M5も神経突起を伸ばす作用を示すことが明らかとなった⁽¹¹⁾。EGCGのBBB透過率に基づくと、マウスの脳機能に効果が認められたときの脳内のEGCG濃度は50nM程度になると

図2 ■ EGCG およびその代謝分解物

表2 ■ カテキンおよびその代謝分解物の血液脳関門透過性

Catechin & its metabolites	BBB permeability (%) (0.5h)
EGCG	4.00 $\pm$ 0.17
EGC	4.96 $\pm$ 0.55
GA	9.42 $\pm$ 1.01
EGC-M5	5.34 $\pm$ 0.23
EGC-M5-Sul	4.34 $\pm$ 0.40
EGC-M5-GlcUA	3.72 $\pm$ 0.01
Caffeine	13.43 $\pm$ 1.31

(文献5, 11 の値を修正)

Neurite Length

図3 ■ カテキンによる培養神経細胞の分化誘導 (文献5より)

推測されたことから、マウスの脳内においてEGCGは神経細胞の分化を促しているのではないかと考えられた。

脳内の遺伝子発現変化

実際に緑茶カテキンを1カ月間摂取していた2月齢のSAMP10マウスについて海馬での遺伝子発現を、通常の水を摂取していたコントロール群のマウスと比較してみた。その結果、最初期遺伝子と呼ばれる一連の遺伝子の発現が有意に高まっていることが明らかとなった⁽⁴⁾。たとえば*Nr4a1* (nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1), *Fos* (FBJ osteosarcoma oncogene), *Egr1* (early growth response 1), *Npas4* (neuronal PAS domain protein 4), *Cyr61* (cysteine-rich with EGF-like domain 2) などである。最初期遺伝子は細胞への刺激に応答して速やかに発現が誘導される遺伝子であり、そのmRNAやタンパク質は神経活動の分子マーカーとして広く利用されていることから、緑茶カテキンを摂取していたマウスでは神経活動が若齢時に高まっていたことが示唆された。*Fos*や*Egr-1*, *Npas4*はシナプス可塑性に関与すること、*Nr4a1*はシナプスや樹状突起の分布や密度

を調節していること、*Cyr61*は海馬ニューロンの分枝に必要であることなどがこれまでに報告されている。これら遺伝子の発現は6月齢では緑茶カテキン摂取群でコントロール群より高い傾向が見られたが、12月齢では両群に違いは認められなかった⁽⁴⁾ (図4)。神経が発達する若齢時にこれら遺伝子の発現が高まることが重要ではないかと考えられる。では緑茶カテキンがどのようにしてこれら遺伝子の発現を高めているのだろうか？これら最初期遺伝子の転写誘導が生ずる共通の因子として、神経細胞においては細胞外からのカルシウムイオンの流入が考えられている。一方、EGCGは海馬においてカルシウムシグナルを調節することが報告されている⁽¹²⁾。これらのことを併せて考えると、海馬内に取り込まれたEGCGは細胞内へのカルシウムの流入を増加させて最初期遺伝子の発現を高め、結果的に加齢時の脳機能の低下を抑制しているのではないかと考えられる。

EGCGとその代謝分解物の脳に対する作用

経口的に摂取したEGCGは摂取後2~3時間のところではごく少量が小腸から取り込まれ血流を介して脳に至り、海馬内の遺伝子発現を変化させ神経細胞の分化を促進していることが示唆された。その後EGCGは速やかに排泄されてしまうが、8時間以上経つと、EGCGの代謝分解産物であるEGC-M5が大腸から吸収され、血流を介して脳に至り、これも神経細胞の分化を促進するものと考えられる。これまではカテキン類のバイオアベイラビリティは低い(2~8%)と言われていたが、腸での分解物を含めて考えると40%ほどになることが報告されている⁽¹³⁾。EGCGとその代謝分解物の脳機能に対する作用が実際どの程度であるかまだ比較することはできないが、EGCGに次いでEGC-M5も神経突起を伸ばす作用を示すことが明らかとなったことから、EGCGとその代謝分解物であるEGC-M5の両方が時間差をもって作用することにより、加齢に伴う脳機能の低下を抑制しているのではないかと考えられる。実際に、カテキン類に共通した代謝分解物として5-hydroxyphenyl- γ -valerolactone-sulfateが実験動物の脳内で見いだされたことが報告されており⁽¹⁴⁾、カテキン類(Flavan-3-ols)に共通した代謝分解産物としてphenyl- γ -valerolactoneやphenylvaleric acidsの重要性が指摘されている⁽¹⁵⁾。カテキン代謝物の作用については、ここで示した神経細胞に対する作用以外に血圧⁽¹⁶⁾、免疫能⁽¹⁷⁾、糖代謝⁽¹⁸⁾などで重要な作用を及ぼしていることがこれまでに報告されており、今後さらにその生理作用が明らかになってくるものと期待される。

図4 ■ 海馬における最初期遺伝子の発現（文献4より）

一方、カテキン類のバイオアベイラビリティには個人差が大きいことも報告されている⁽¹³⁾。腸内細菌の組成には個人差が大きいことから、腸内細菌叢の違いがカテキンの吸収・代謝に大きく影響を及ぼすとともに、カテキンを連続的に摂取することにより腸内細菌叢の組成も変化すると考えられる。緑茶の脳機能に対する作用を明らかにするためには、代謝分解物を含めたカテキンの作用についてさらに検討する必要があると考えられる。

まとめ

緑茶中のカテキンは主にEGCGとその代謝分解物が主要な成分として脳に作用し、神経細胞の分化を高めることにより脳の老化を予防しているものと考えられる。今後、カテキンの代謝分解物の作用を含めた更なる解析が必要である。脳機能に対する食品成分の作用に関しては、腸内細菌叢との関連を視野に入れた幅広い研究が必要となってくるものと考えられる。

謝辞：カテキン代謝物に関する成果は、三井農林(株)食品総合研究所の

南条文雄，高垣晶子，原(寺脇) 彩との共同研究により得られたものです。

文献

- 1) S. Kakutani, H. Watanabe & N. Murayama: *Nutrients*, **11**, 1165 (2019).
- 2) M. Pervin, K. Unno, T. Ohishi, H. Tanabe, N. Miyoshi & Y. Nakamura: *Molecules*, **23**, 1297 (2018).
- 3) K. Unno, F. Takabayashi, T. Kishido & N. Oku: *Exp. Gerontol.*, **39**, 1027 (2004).
- 4) K. Unno, M. Pervin, K. Taguchi, T. Konishi & Y. Nakamura: *Molecules*, **25**, 1484 (2020).
- 5) M. Pervin, K. Unno, A. Nakagawa, Y. Takahashi, K. Iguchi, H. Yamamoto, M. Hoshino, A. Hara, A. Takagaki, F. Nanjo *et al.*: *Biochem. Biophys. Rep.*, **9**, 180 (2017).
- 6) L. Chen, M. J. Lee, H. Li & C. S. Yang: *Drug Metab. Dispos.*, **25**, 1045 (1997).
- 7) K. Nakagawa, S. Okuda & T. Miyazawa: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **61**, 1981 (1997).
- 8) T. Kohri, N. Matsumoto, M. Yamakawa, M. Suzuki, F. Nanjo, Y. Hara & N. Oku: *J. Agric. Food Chem.*, **49**, 4102 (2001).
- 9) W. Y. Feng: *Curr. Drug Metab.*, **7**, 755 (2006).
- 10) A. Faria, D. Pestana, D. Teixeira, P. O. Couraud, I. Romero, B. Weksler, V. de Freitas, N. Mateus & C. Calhau:

- Food Funct.*, **2**, 39 (2011).
- 11) K. Unno, M. Pervin, A. Nakagawa, K. Iguchi, A. Hara, A. Takagaki, F. Nanjo, A. Minami & Y. Nakamura: *Mol. Nutr. Food Res.*, **61**, 1700294 (2017).
 - 12) J.-H. Wang, J. Cheng, C.-R. Li, M. Ye, Z. Ma & F. Cai: *Int. J. Mol. Sci.*, **12**, 742 (2011).
 - 13) D. D. Rio, L. Calani, C. Cordero, S. Salvatore, N. Pellegrini & F. Brighenti: *Nutrition*, **26**, 1110 (2010).
 - 14) D. Angelino, D. Carregosa, C. Domenech-Coca, M. Savi, I. Figueira, N. Brindani, S. Jang, S. Lakshman, A. Molokin, J. F. Urban Jr. *et al.*: *Nutrients*, **11**, 2678 (2019).
 - 15) P. Mena, L. Bresciani, N. Brindani, I. A. Ludwig, G. Pereira-Caro, D. Angelino, R. Llorach, L. Calani, F. Brighenti, M. N. Clifford *et al.*: *Nat. Prod. Rep.*, **36**, 714 (2019).
 - 16) A. Takagaki & F. Nanjo: *J. Agric. Food Chem.*, **63**, 8262 (2015).
 - 17) Y. H. Kim, Y.-S. Won, X. Yang, M. Kumazoe, S. Yamashita, A. Hara, A. Takagaki, K. Goto, F. Nanjo & H. Tachibana: *J. Agric. Food Chem.*, **64**, 3591 (2016).
 - 18) A. Takagaki, Y. Yoshioka, Y. Yamashita, T. Nagano, M. Ikeda, A. Hara-Terawaki, R. Seto & H. Ashida: *Biol. Pharm. Bull.*, **42**, 212 (2019).

プロフィール

海野けい子 (Keiko UNNO)

＜略歴＞1976年静岡薬科大学薬学部卒業 (Shizuoka College of Pharmacy)／1994年博士(薬学)／1976年静岡薬科大学助手／1987～2019年静岡県立大学薬学部助手、講師、准教授／2019年より静岡県立大学茶学総合研究センター客員准教授＜研究テーマと抱負＞脳の老化予防、ストレスの脳への影響＜趣味＞読書、料理（毎日の家事ですが、気分転換になっています）

小関 誠 (Makoto OZEKI)

＜略歴＞1987年岐阜大学農学部家禽畜産学科卒業／1989年同学院農研究科畜産製造学専攻博士課程前期修了／1989年太陽化学株式会社入社／2010年岐阜大学大学院応用生物科学部連合大学院専攻博士課程修了／2019年三重大学大学院生物資源学研究科連携大学院連携教授

Copyright © 2020 公益社団法人日本農芸化学会
DOI: 10.1271/kagakutoseibutsu.58.621