原著

中国茶の肥満マウス(KK-A^y)に及ぼす影響山田 勉¹⁾ 生沼 利倫²⁾ 劉 勝彦³⁾Anti-Obesity Effect of Oolong plus Tuo Tea,
and Jasmine Tea on KK-A^y MiceTsutomu YAMADA¹⁾ Toshinori OINUMA²⁾ Katsuhiko Ryu³⁾1) Sc. D., 2) M. D., 1) 2) The 2nd Department of Pathology, Nihon University School of Medicine,
30-1, Oyaguchi-Kami-machi, Itabashiku, Tokyo 173, Japan

3) Ph. D, Tsumura Co. Ltd.

We studied the effect of Chinese tea on obese mice (KK-A^y) as a preliminary stage in a study to investigate the effect of Kampo formulations on body weight. Thirty male KK-A^y mice aged six weeks were given basic food ad libitum combined with oolong and tuo tea or with jasmine tea for 16 weeks. Body weight was measured regularly during this period. On completion of the study, the mice were examined biochemically, and various organs were investigated histologically.

The control mice were given tap water ad libitum. Two groups given tea showed lower body weight than the controls throughout the study. Those given jasmine tea, in particular, recorded the maximum rate of weight decrease, i. e. 16.5%, at 5 weeks, even though the mean food consumption was high in this group during the study.

Many factors are involved in body weight, and we could not elucidate the mechanism of weight loss. The study, however, demonstrated that jasmine tea is effective in decreasing the weight of mature KK-A^y obese mice.

Key words: KK-A^y mouse, Chinese tea, obesity, body weight

Nihon Toyo Igaku Zasshi (Japanese Journal of Oriental Medicine), **45**, 291-297, 1994

(accepted 7 Feb, 1994)

はじめに

体重に関する因子としては、食事、運動、内分泌疾患など多数の因子が知られている。とりわけ食餌摂取とエネルギー消費の過不足による環境要因も重要である。これまでも漢方方剤と体重に関する研究¹⁾²⁾や栄養学的な面より中国茶の効能についての報告も多い^{3)~8)}。組織学的にも脂肪組

織を中心として検索されているが、中国茶の体重への影響を組織学的に各臓器を含めて検討した報告は比較的少ない。今回、漢方方剤の体重への効果を研究する一環として、中国茶の肥満マウス(KK-A^y)体重に及ぼす影響を検討した。

実験方法

1) 実験動物：(株)日本クレアより購入した雄

1) 歯, 2) 医, 1) 2) 日本大学医学部第2病理学教室, 東京, 〒173 板橋区大谷口上町30-1

3) 薬, ツムラ学術本部

[1994年2月7日受理]

性肥満マウス (KK-*A*^y) 30匹

2) 試料: Oolong & Tuo Tea (OTT, ツムラ製) は, 100ml 当り中華人民共和国四川省原産沱茶 (特種) 0.47g と福建省原産烏龍茶 (水仙種 2・3 級) 0.2g を混合して 87℃ 4 分間浸出した後, 119℃ で連続レトルト殺菌して得た。Jasmine Tea (JAT, ツムラ製) は, 100ml 当り中華人民共和国四川省原産茉莉花茶 (CJ-802・804) 1.05g を 87℃ 4 分間浸出した後, 119℃ で連続レトルト殺菌して得た。

3) 実験期間: 16週間

4) 2 週間予備飼育後の 6 週齢の KK-*A*^y を OTT 飲水群 (n=11), JAT 飲水群 (n=10), 対照群: tap water 飲水 (n=9) に分け, 基本食 (CE-2, 日本クレア) を自由に摂取させた。OTT と JAT を自由に飲水させ, 対照群は濾過した滅菌水を与えた。実験期間中は同一環境下 (閉鎖式クリーン隔離室, 温度 22±2℃, 一定湿度および照明) に, 運動制限なしで飼育した。

検索方法

1) 体重測定 (週 1 回)

2) 基本食摂取量と飲水量測定 (週 3 回)

3) 成分分析: 日本食品分析センターによる。

4) 前日より禁食として採血し, 血清総コレステロール (以下 TC), 中性脂肪 (TG), 遊離脂肪酸 (NEFA) は酵素法により, 高比重リポ蛋白 (HDL-コレステロール) はヘパリン CaNi 沈澱法により, 血糖は酵素法 (Glu-DH法) により各々測定した。

5) 行動観察: 飼育容器内のマウスの行動を 15 分間観察し, 各個体の動きに応じて 1 点から 5 点の 5 段階のスコア化により評価した。各群のマウス行動スコアを求めた (週 3 回)。

6) 病理学的検索: 腹腔内と後腹膜内脂肪組織の重量を測定した。肝臓, 心臓, 脾臓などについて組織学的に検討した。

統計学的に実験群と対照群間との平均値の比較は student's t test により $P < 0.05$ を有意差とした。

実験結果

1) 体重: 図 1 に体重の推移を示す。実験開始後, OTT 群と JAT 群の体重は対照群よりも有意に低下した。OTT 群は 11—14, 16 週を除く各週で, JAT 群は 13 と 14 週を除く各週で対照群よりも体重は低下した。OTT 群よりも JAT 群の体重は有意に低下した週もあった。

対照群に対する体重減少率は, JAT 群は 5 週後に 16.5% と最も高値を示し, OTT 群では 8 週後に最大 13.0% であった (図 2)。

2) 基本食摂取量と飲水量: 各群の 1 匹当り 1 日平均食餌摂取量と飲水量を図 3 に示す。

JAT 群基本食摂取量は OTT 群よりも有意に多かった。対照群の飲水量は OTT 群と JAT 群の飲水量を上回る傾向であり, とくに OTT 群の飲水量は対照群よりも減少した。

3) 成分分析: 結果を表 1 に示す。caffeine は OTT : 0.018%, JAT : 0.023%, tannin は OTT : 0.08%, JAT : 0.09% であり, 両者間に差はなかった。

4) 生化学的検索: 実験終了時の各群間の血清 TC, TG および HDL-コレステロールに有意差はなかった。OTT 群 NEFA は対照群および JAT 群よりも有意に上昇した。各群の血糖値に差異はなかった (表 2)。

5) マウス行動スコア: 各群平均スコアは OTT 群: 2.84, JAT 群: 2.96, 対照群: 2.65 であった。OTT 群と JAT 群マウスの行動力の低下はなく, 活発に動き回る傾向にあった。

6) 病理組織学的所見

各群の心重量は 0.17–0.19g, 心体重比は 0.0046–0.05, 脾重量は 0.15–0.27g の範囲であり, 差異はなかった。JAT 群脂肪重量 (0.88g) は OTT 群 (1.42g) と対照群 (1.42g) よりも有意に低下したが, 組織学的に各群の脂肪細胞の形態に著変はなかった。

心: 散在する虚血心筋を少数例にみたが, 各群間に差異はなかった。間質の線維化や小血管周囲性線維化はなく, 冠動脈分枝にも内膜肥厚は認められなかった (図 4)。

図1 KK- A^y 体重推移 (A : OTT群, B : JAT群, C : 対照群)

図2 KK- A^y 体重減少率 (A : OTT群, B : JAT群)

肝 : OTT 群と JAT 群の肝細胞質内に散在する微細顆粒状の脂肪変性を認めたが、核内には空胞変性はみられなかった。一方、対照群では粗大顆粒状の空胞状の脂肪変性が小葉中心性ないしは小葉辺縁性に集塊状に存在した。核内空胞変性を少数例に認め、また、類洞や門脈域に炎症細胞浸潤を認めた。各群ともに肝細胞間の類静脈洞壁に散

在するアミロイド変性があり、このため一部では肝細胞索は萎縮し類洞も閉塞していた。

脾 : 各群の脾ランゲルハンス島は肥大傾向にあった。ランゲルハンス島の水腫、硝子変性、萎縮、減少、消失や細胞脱落も認められず、一様に細胞が配列していた。実質内に脂肪浸潤はみられず、細葉周囲の間質に線維化もなかった。各群間

図3 一日平均飲水量と飼料摂取量

の胼組織には明らかな差異はなかった (図5)。

考 察

肥満の改善に漢方方剤は用いられるが、臨床的には体重減少よりも肥満に伴う各種の随伴症状に対する効果が大きいとされている。とくに大柴胡湯の体重への効果が期待されるが¹²⁾、著者らの大柴胡湯長期投与実験では体重減少を認めなかった⁹⁾。本研究では漢方方剤を検索する前段階として中国茶を用いた。なお、KK-*A^y*はyellow

obese mouse (*A^y*)をKK系に組み込んだもので、KK と *A^y* の両者の因子を持つ重症マウスである。心筋症と糖尿病を有し肥満を伴うII型糖尿病(NIDDM)のモデルで¹⁰⁾、糖尿病性血管病変も加わるが、元来、心筋障害を有するとされる。一般に8週齢マウスはヒトでは20歳前後に相当し、JAT 群では最大16.5%の体重減少率がみられたことは注目される。マウス正常血糖値は92.2±10.5mg/dℓ(雄)とされるが、被検中国茶による血糖値や脂質代謝への影響も認めなかった。組織学的にも各臓器に著変はなく、今回、血清Ca量や腎は検索していない。

雄マウスは通常激しく動き回るが、遺伝性肥満マウスでは攻撃性や行動力は低下し、これは包皮

表 1

		ウーロントー茶	ジャスミン茶
水	分	99.8%	99.8%
蚕	白 質	0 %	0 %
脂	肪	φ	φ
纖	維	0 %	0 %
灰	分	0 %	φ
糖	質	0.1%	0.1%
無水カ	フェイン	0.018%	0.023%
タ	ン ニン	0.08%	0.09%
リ	ン	0.9mg/100g	1.1mg/100g
鉄		0.02mg/100g	0.05mg/100g
カルシ	ウム	0.3mg/100g	0.2mg/100g
ナトリ	ウム	0.18mg/100g	0.51mg/100g
カリ	ウム	10.4mg/100g	12.8mg/100g
マグネ	シウム	0.63mg/100g	0.73mg/100g
総アス	コルビン酸	検出せず	検出せず
ナイア	シン	0.03mg/100g	0.04mg/100g

表 2

	TC(mg/dℓ)	TG(mg/dℓ)	NEFA(mEQ/ℓ)	HDL(mg/dℓ)	glucose(mg/dℓ)
OTT 群	113.7±39.6	79.0±37.0	1.81±0.44*	77.2±15.7	96.4±32.9
JAT 群	101.2±35.6	60.8±16.0	1.50±0.30**	73.4±50.4	103.7± 9.1
対 照 群	127.1±52.3	64.8±47.0	1.32±0.41	72.5±19.5	94.8±16.2

* OTT・対照群間にP<0.05, ** OTT・JAT群間にP<0.05

TC: total cholesterol, TG: triglyceride, NEFA(FFA): free fatty acid

HDL: high density lipoprotein

図4 JAT 群 KK- A^y 心組織図 (左): 冠動脈分枝や心筋には著変を認めない。
対照群 KK- A^y 肝組織図 (右): 肝細胞質内には小滴状の脂肪顆粒がびまん性に見られる。

図5 OTT 群 KK- A^y 脾組織図: ランゲルハンス島は肥大しているが硝子変性、細胞脱落などは認められない。

腺重量と関連するという報告もある¹¹⁾。しかし、実験群食餌摂取量および NEFA により、マウス運動量も体重減少に関与した可能性もある。過食により交感神経活動は亢進するが、Yellow KK 肥満マウスではこの交感神経調節機構が傷害され、過食にも拘らず肥満の成因にも成る¹²⁾。マウス行動の指標としてスコア化した、行動力の判定には問題も残る。脂肪重量については摘出時の操作によっても測定結果に影響を与える。脂肪の増大は脂肪細胞数の増加と肥大の両者があり、定量的分析は行っていないが、体重減少は二次の結果として、臓器脂肪型あるいは体脂肪型の両者が抑制された。

ストレスも体重に関与する重要な因子である。この指標は測定していないが、このような実験系では少なからずその関与が推察される。ストレス下では交感神経-副腎髄質機能亢進により肝臓でのグリコーゲン分解促進、脂肪組織での脂肪分解がおこり組織へのエネルギー供給が増加する。酸素消費量も増加し、血糖値も増大する。ストレス動物では食餌摂取量の増加がみられ、体重は減少するようになる。飲水量を検討すると、本実験でもストレス負荷のために体重が減少したことも一因であろう。中国茶が必ずしも摂取されやすいものではなく、それ自体ストレスとなり得る。しかし、各群の血糖値に差はなく OTT 群の食餌摂取量は対照より少ない傾向にあること、OTT 群と JAT 群の体重減少率に差があること、行動力の低下はみられないことより、すべてストレスで体重減少を説明できるとは限らない。摂取された茶成分の影響も考慮する必要がある。なお各群とも同一環境下にあり、この影響はないと考えられた。

緑茶の研究は多く¹³⁾¹⁴⁾、血清 TC の低下と関連する報告もある¹⁵⁾¹⁶⁾。被検中国茶の効能はまだよく知られていない。主成分であるアルカロイドのうち、caffeine は興奮作用の主因となり運動にも影響を及ぼす¹⁷⁾。また、tannin の影響もあるが、表1の分析結果、両者に差異は認められなかった。なお、茶成分である theophylline や、肥満予防や低比重リポ蛋白の酸化を抑制する cate-

chin¹⁸⁾¹⁹⁾は検索していない。今後、これらの検討も必要となろう。JAT は体重減少に効果的であったが、どの成分による影響かは明らかではなかった。しかし、中国茶により KK-A^y 体重は減少した事実は残り、中国茶を摂取する機会が多い現代社会にあっては意義深い。中国茶は内分泌疾患に対して直接的に病変を改善することなく、体重減少に有効であった。その機序は明らかではないが、ストレスの他にも茶成分の影響も考慮する必要がある。

まとめ

1. OTT 群と JAT 群の KK-A^y 体重は対照群よりも有意に低下した。
2. JAT 群の対照群に対する最大体重減少率は16.5%、OTT 群は13.0%であった。
3. 各群の心、肝、脾、脂肪組織の組織学的所見に差異はなかった。

本論文の要旨は第18回日本東洋医学会北陸支部例会(平成4年10月18日、富山)において発表した。なお、日本大学農獣医学部綿貫幸子嬢のご協力に対しお礼申し上げます。

文 献

- 1) 小林 功, 他: 大柴胡湯のFatty rat に及ぼす体重抑制効果, 日本肥満学会記録, **7**, 214-215, 1986
- 2) 千村哲朗, 他: 高脂血症に対する大柴胡湯併用の臨床効果, 漢方医学, **12**, 97-100, 1988
- 3) 谷由美子, 他: 脂質代謝におよぼす市販ウーロン茶および運動負荷の影響, 名古屋女大紀要, **36**, 61-68, 1990
- 4) 岩田多子, 他: 成人女子の血しょう脂質ならびに血中リポ蛋白質リパーゼ活性に及ぼす烏龍茶給与の影響, 日栄食学会誌, **44**, 251-259, 1991
- 5) 岩田多子, 他: 果糖誘導性高脂血症ラットの血しょうならびに肝臓脂質代謝に及ぼす中国緑茶, 烏龍茶, 紅茶の影響, 栄養学誌, **46**, 289-298, 1988
- 6) 大鶴 勝, 他: コレステロール負荷うさぎの血清脂質レベルに及ぼすウーロン茶の影響, 日家政学会誌, **39**, 67-70, 1988
- 7) 平原むつ美, 他: 高脂肪, 高炭水化物で飼育したラット脂質代謝に及ぼすウーロン茶の影響, 九州女大紀要, **20**, 100-108, 1985

- 8) 宮川豊美, 他: ウーロン茶及び紅茶の脂質代謝に及ぼす影響 医学と生物学 103, 213-218, 1981
- 9) 山田 勉, 他: 大柴胡湯の動脈硬化症に対する効果に関する研究 2. 2年間投与の影響について, 動脈硬化, 20, 447-456, 1992
- 10) 西村正彦: 肥満, 糖尿病モデル動物 実験動物ハンドブック, 長沢弘編, 養賢堂, 東京, pp.645-656, 1983
- 11) 山下洵子, 他: 遺伝性肥満 (ob/ob) マウスの攻撃行動の欠如と包皮腺重量の関係, 日本肥満学会記録, 9, 84-86, 1988
- 12) 西岡 均, 他: Yellow KK 肥満マウスの褐色脂肪組織における減弱した norepinephrine turnover. 日本肥満学会記録, 5, 149-151, 1984
- 13) 山口 優, 他: 動脈硬化形成食負荷マウスの血清, 肝臓および大動脈脂質異常に対する緑茶抽出物の予防効果, 日薬理学誌, 97, 329-337, 1991
- 14) 酒巻千波, 他: ラットの栄養素利用性に及ぼす市販緑茶の直接摂取の影響 日家政学会誌, 42, 501-505, 1991
- 15) Kono S, et al.: Green tea consumption and serum lipid profiles: A cross-sectional study in Northern Kyushu, Japan. Prev Med, 21, 526-531, 1992
- 16) Stensvold I, et al: Tea consumption: Relationship to cholesterol, blood pressure, and coronary and total mortality. Prev Med, 21, 546-553, 1992
- 17) 山崎隆康, 他: ヒトの運動に及ぼす Caffeine の影響, 応用薬理, 40: 7-12, 1990
- 18) 松本なつき, 他: 茶の生理機能 茶カテキンによる肥満予防と消化抑制作用, 食品工業, 35, 26-30, 1992
- 19) 福生吉裕, 他: 茶成分 Catechin の抗動脈効果作用についての検討, 動脈硬化, 20, 826 (抄録), 1992

要旨 漢方方剤の体重への影響を研究する前段階として, 肥満マウス (KK-*A^y*) に対する中国茶の影響を検討した。実験開始時 6 週齢雄性 KK-*A^y* 30匹に基本食と Oolong & Tuo Tea あるいは Jasmine Tea を自由に摂取させ16週間飼育した。この間, 定期的に体重測定を行い, 実験終了後に生化学的および各臓器を組織学的に検索した。対照群は tap water を自由に飲水させた。その結果, 両者の実験群体重は対照群よりも実験期間を通して低下し, とくに Jasmine Tea 群は実験開始 5 週後に最大16.5%の体重減少率を示した。この間の平均食餌摂取量も大であった。体重に関与する要因は多種であり体重減少の機序は今回明らかではなかったが, 成長後の KK-*A^y* 肥満マウスモデルにおいて Jasmine Tea は体重減少に有効であった。