季節性アレルギー性鼻炎有症者を対象とした「べにふうき」緑茶の 抗アレルギー作用評価とショウガによる増強効果

山本(前田)万里[§], 永井 寛*, 江間かおり, 神田えみ, 岡田典久, 安江正明**

独立行政法人 農業・生物系特定産業技術研究機構 野菜茶業研究所

* アサヒ飲料(株) 飲料研究所

** アサヒビール(株) 未来技術研究所

Effects and Safety of Consecutive Intake of Benifuuki Green Tea and Enhancement of the Effect by Ginger Extract in Subjects with Japanese Cedar-pollinosis

Mari Maeda-Yamamoto[§], Hiroshi Nagai*, Kaori Ema, Emi Kanda,
Norihisa Okada and Masaaki Yasue**

National Institute of Vegetable and Tea Science, NARO 2769 Kanaya, Shizuoka 428-8501

* Beverage Research&Development Laboratory, Asahi Soft Drinks Co., Ltd,
1-1-21 Midori, Moriya, Ibaraki 302-0106

** Fundamental Research Laboratory, Asahi Breweries, Ltd.
1-1-21 Midori, Moriya, Ibaraki 302-0106

A double-blind clinical study was carried out on subjects with Japanese cedar pollinosis for the evaluation of the effects and safety of 'Benifuuki' green tea, which contains epigallocatechin-3-*O*-(3-*O*-methyl)-gallate (*O*-methylated catechin), and a combination of 'Benifuuki' green tea and ginger extract, with 'Yabukita' green tea as a placebo. First, the effect of the combination of 'Benifuuki' green tea and various vegetable extracts on cytokine production inhibition was investigated using mast cells; the simultaneous use of 'Benifuuki' green tea and ginger extract was found to suppress cytokine (TNF- α or MIP1- α) production to a remarkable extent. Subjects were given 1.5 g of 'Benifuuki' green tea, 'Benifuuki' green tea containing 30 mg of ginger extract, or 'Yabukita' green tea with water twice every day for 13 weeks. As cedar pollen scattering increased, the severity of pollinosis symptoms among the groups was observed to increase in the following order: placebo group > 'Benifuuki' group > 'Benifuuki' and ginger group. Eleven weeks after the beginning of treatment, during the most severe cedar pollen scattering period, symptoms of runny nose and itchy eyes were significantly relieved among the 'Benifuuki' group compared with the placebo group ($p < 0.05$). In the 'Benifuuki' and ginger group, runny nose, itchy eyes and nose symptom scores were significantly reduced at the eleventh week, and nasal congestion, sore throat and nose symptom medication scores were significantly reduced at the thirteenth week compared with the placebo group. Among all test groups, hematological examination, general biochemical examination, determination of total IgG, CMV antibody titer, and serum iron content, and interviews throughout the intake period found no changes related to clinical problems. These results suggest that intake of 'Benifuuki' green tea over one month is useful in reducing some of the symptoms of Japanese cedar pollinosis, and did not affect normal immune response in subjects with Japanese cedar-pollinosis. It was also found that the addition of ginger extract enhanced the effect of 'Benifuuki' green tea. (Received Jul. 12, 2005; Accepted Sep. 16, 2005)

厚生省のアレルギー総合研究事業(1992~1996年)研究
班・厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー疫学の研
究調査で、16歳以上の我が国のアレルギー疾患有病率は人
口の約30%と報告されている。また、科学技術振興調整費

生活者ニーズ対応研究「スギ花粉症克服に向けた総合研究
(平成9~11年)」によればスギ花粉症患者の有病率を10%
とした場合、それにかかる年間医療費は約2860億円にの
ぼると推定されている。また、1970年以降に生まれた人の
9割がアレルギー陽性である¹⁾という報告やスギ花粉症患
者は全国で約1300万人いるという試算(2000年8月25
日付朝日新聞)もありアレルギー疾患は、いまや国民的疾
患といって過言ではなくその対策が急がれている。アレルギー

〒428-8501 静岡県島田市金谷 2769

* 〒302-0106 茨城県守谷市緑 1-1-21

** 〒302-0106 茨城県守谷市緑 1-1-21

[§] 連絡先 (Corresponding author), marimy@affrc.go.jp

ギーとは過度の免疫反応であり、アレルギーを発症させる原因物質をアレルゲンという。アレルゲンが体内に侵入すると、免疫担当細胞である体内のマスト細胞、好塩基球、好酸球、Tリンパ球、Bリンパ球などが活性化されて産生・放出する生理活性物質や炎症性タンパク質によって体内のいろいろな組織が傷害される現象がアレルギーである。アレルギー発症に強く関与する免疫グロブリンE抗体(IgE)はI型アレルギーで中心的な働きを示すマスト細胞表面のFcεRI発現を増加させて細胞を活性化し、アレルギー反応を進行させる²⁾。マスト細胞は、その表面にIgEと特異的に結合するレセプター(FcεRI)を持っている。そこへIgEが結合し、そのIgEにアレルゲンが結合するとレセプターの架橋が起こりマスト細胞は活性化され、細胞内から化学伝達物質(ヒスタミン、ロイコトリエン等のケミカルメディエータ類)が放出され、種々のサイトカインが産生される。ヒスタミン、ロイコトリエン、サイトカインは好酸球等を遊走し、炎症作用を増強する。また、血管内皮細胞における接着分子を誘導することによってセレクトインを介した白血球の接着、さらに繊維芽細胞増殖を通じたアレルギー炎症のリモデリングなどに関与する。さらに活性化好酸球から分泌されるMBP、ECP、EDNなどのタンパク質により組織が傷害され、アレルギー症状が進行する³⁾と考えられている。また、活性化マスト細胞は、IL-4やIL-5などのTh2型サイトカインも産生し^{4)~6)}、IL-4はIgEクラススイッチを促進、またマスト細胞自体を活性化⁷⁾⁸⁾するなどさらなるアレルギー反応を進行させる。

アレルギー症状緩和と緑茶の疫学的調査はまだなされていないが、これまで、緑茶のカフェインがLPS(lipopolysaccharide)でマウスに全身性の炎症を引き起こさせた際にTNF-αの産生を抑制して強い抗炎症作用を示すこと⁹⁾、エピガロカテキン-3-O-ガレート(EGCG)やエピカテキン-3-O-ガレート(ECG)などのエステル型カテキン類がラットのマスト細胞からのヒスタミン遊離を抑制すること^{10)~12)}、サポニンがモルモットの気管支炎症抑制作用を持つこと¹³⁾等が報告されてきた。また、「べにふうき」、「べにふじ」、「べにほまれ」等の一部の品種に比較的多く含まれるエピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート(メチル化カテキン:EGCG3''Me)¹⁴⁾がマウスI型¹⁵⁾、IV型アレルギー¹⁶⁾を抑制し、その作用機作がマスト細胞内情報伝達系阻害¹⁷⁾¹⁸⁾、好塩基球の高親和性IgEレセプター発現抑制¹⁹⁾及び脱顆粒抑制²⁰⁾であることを報告してきた。さらに、加水分解型タンニンであるストリクチンがIgEのクラススイッチを阻害すること²¹⁾が明らかになってきた。

そこで、日常的に飲用する茶(*Camellia sinensis* L.)により鼻づまり、くしゃみ、眼のかゆみなどのアレルギー症状を緩和することを目的として試験を行い、メチル化カテキンを含む品種¹⁴⁾である「べにふじ」緑茶が花粉症状を軽減することを報告してきた²²⁾。本報では、「べにふうき」緑

茶ならびにショウガエキスの組み合わせによるスギ花粉症症状緩和への有用性及び安全性について検討したので報告する。

実 験 方 法

1. マスト試験からの炎症性サイトカイン産生試験

「べにふうき」緑茶抽出液は2.5gの茶粉末を25mlの熱水で10分抽出し、濾過した上清を用いた。上清はタンニン含量を酒石酸鉄法で測定し²³⁾、タンニン含量で細胞 1×10^7 個あたり50μg添加した。野菜抽出液はそれぞれの野菜(ブロッコリスプラウト、かいわれ大根、レッドキャベツスプラウト、ルッコラスプラウト、ショウガ)5gに5mlの50%エタノールを添加して乳鉢でよくすりつぶした。6000×gで15分遠心後、上清を 1×10^7 個あたり50μl添加した。

マウス骨髓由来培養マスト細胞(BMMC)はマウス骨髓から分離した細胞を30ng/mlマウスIL-3(和光純薬、東京)、5%非動化FBS(Invitrogen, USA)添加RPMI1640(大日本製薬、東京)培地で4週間培養することで得た。BMMCを抗DNP-IgE抗体(Sigma Aldrich, USA)で1晩感作($0.5 \mu\text{g}/2 \times 10^6$ cells)し、前述の各抽出液を添加して10分後、DNP-HSA(Cosmo-Bio, Tokyo)300ng/mlで刺激して2時間後、上清を回収し、Bio-plexプロテインサスペンションアレイ(Bio-Rad, USA)でサイトカイン量を測定した。測定したサイトカインは、IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12(p40), IL-12(p70), IL-17, IFN-γ, TNF-α, γ-CSF, KC, MIP1-α, RANTESである。

2. 季節性アレルギー性鼻炎有症者における「べにふうき」緑茶とショウガエキスの同時摂取試験

(1) 被験者

静岡県島田市に在住するボランティアを対象に、医療機関で治療を受けておらず、スギ花粉飛散時に鼻づまり、眼のかゆみ、喉の痛みなどを感じたり、くしゃみ発作を多く起こすようなスギ花粉症状を持つと申告し、スギ特異的IgE値がプラスである27名(年齢23歳~59歳、男18名(平均年齢40.4歳)、女9名(平均年齢37.8歳))を選択した。本試験に直接参加しない研究者が、表1に示すように3群に振り分けた。試験開始時の血中スギ特異的IgEスコアにおいて各群間に有意差は認められなかった。なお、本試験は独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構野菜茶業研究所倫理委員会承認の上、ヘルシンキ宣言(1964年採択、'75年、'85年、'89年、'96年、2000年、'02年修正)に従って実施した。対象者に対し、研究内容、方法、想定される副作用、プライバシーの保護などについて管理医師より口頭及び文書で十分な説明を行った上、文書による同意を得た。

(2) 被験品

表 1 被験者の特徴

		BF 群 (n=9)	BF+ショウガ群 (n=9)	対照群 (n=9)
身体的特徴	性別	M : n=7 F : n=2	M : n=5 F : n=4	M : n=5 F : n=4
	年齢 (歳)	39.1± 9.9	37.6±10.3	41.8±12.3
	身長 (cm)	165 ± 5.4	163 ±10.7	164 ± 7.2
	体重 (kg)	63.0±12.9	64.1±16.3	59.5± 6.3
	血中スギ特異的 IgE スコア	3.4± 0.9	3.5± 1.1	3.9± 0.8

値は平均値±標準偏差

血中スギ特異的 IgE スコアのデータで各群間に 5% 以上の有意差なし。

BF 群:「べにふうき」緑茶摂取群

BF+ショウガ群:ショウガエキス入り「べにふうき」緑茶摂取群

対照群:「やぶきた」緑茶摂取群 (プラセボ)

表 2 被験品の成分含量 (乾物重%)

成分	「べにふうき」緑茶	「やぶきた」緑茶
エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル) ガレート	1.49	0
カフェイン	2.38	2.82
エピガロカテキン-3-O-ガレート	5.87	6.76
総カテキン量	14.40	14.15

摂取前の観察期間	試験品 (べにふうき緑茶粉末) 摂取期間 (n=9)		被験品 (べにふうき緑茶粉末+ショウガ) 摂取期間 (n=9)		プラセボ品 (やぶきた緑茶粉末) 摂取期間 (n=9)		摂取後の観察期間
△	▲	▲	▲	▲	▲	△	
摂取開始	摂取	摂取	摂取	摂取	摂取	摂取終了	
5 日前	開始日	28 日後	56 日後	86 日後	21 日後		
2004 年		2005 年					
(12月17日)	(12月22日)	(1月19日)	(2月16日)	(3月18日)	(4月8日)		

▲ 血液学的検査, 一般生化学検査, 尿検査, 問診

図 1 試験スケジュール

第 () 週目 1 日の終わりにあなたが当てはまると直感的に思う番号に○をつけて下さい。

	1. 被験試料の摂取量 (標準は2回)	2. 1 日のくしゃみの回数	3. 1 日の鼻をかんだ回数	4. 鼻づまりの度合い	5. 眼のかゆみの度合い	6. 咽頭痛・のどの不快感の度合い	7. 日常生活の支障度	8. 服薬の有無と医薬品名 (抗アレルギー薬であるかは問わない)
月	1) 2 回	5) 21 回以上	5) 21 回以上	5) 1 日中完全に	5) 頻繁に眼をこ	5) 非常に痛み・不快	5) 全く仕事ができ	1) 有り
日	2) 1 回	4) 20~11 回	4) 20~11 回	まった	すった	感、	かった	()
(月)	3) 飲まなかった	3) 10~6 回	3) 10~6 回	4) たびたび口で息	4) たびたび眼をこ	4) たびたび痛み・不快	4) 仕事に手が付か	2) なし
		2) 5~1 回	2) 5~1 回	をした	すった	感有	かった	
		1) なし	1) なし	3) 時々口で息をし	3) 時々眼をこする	3) 時々痛み・不快感有	3) 気になった	
				2) 口で息するほど	2) 眼をこするほど	2) それほど痛み・不快	2) 仕事にさしつかえ	
				でもなかった	でもなかった	感を感じなかった	なかった	
				1) なし	1) なし	1) なし	1) 全く支障なし	

資料 1 アンケート調査に使用した

被験品は、2004 年 5 月から 9 月に野菜茶業研究所で製造して合組した「べにふうき」緑茶粉末 (BF) (50% 平均粒径が約 20 μm , 1.5 g/回) 及び 30 mg ショウガエキス (アルプス薬品製) 配合 BF (1.5 g/回) (表 2) を用いた。この粉末を摂取開始から摂取終了まで朝、昼 1 回ずつ、湯に溶かして飲用させた。この被験品は、1 回あたり 22.35 mg のメチル化カテキンを含有している。対照には、2004 年 6 月野菜茶業研究所製造「やぶきた」緑茶粉末 (1.5 g/回) を用いた (表 2)。この飲用も被験品と全く同じとした。「やぶきた」は緑茶品種として日本国内で最も多く生産されており茶全生産量の約 75% を占める一般的な茶であるが、メチル化カテキンは含まれていない¹⁴⁾。被験品と対照品は外見上及び飲用時に区別がつかないようにした。

(3) 試験スケジュール

試験スケジュールは図 1 の通りである。試験期間中、12 月 22 日 (摂取開始前)、1 月 19 日 (摂取 28 日後)、2 月 16 日 (摂取 56 日後)、3 月 18 日 (摂取 86 日後) の 4 回、被験者に対し、管理医師の問診、血圧測定、採尿、採血を行った。

(4) 血液中マーカーの測定

採取した血液について血球計測装置で、白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン、ヘマトリクト、血小板数、平均血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、好酸球数の各項目を、総タンパク質をビュレット法で、アルブミンを BCG 法で、グルタミルオキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミルピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP) を UV 法で、クレアチニンをヤッフ法で、尿酸、中性脂肪 (TG)、総コレステロール (T-chol)、HDL コレステロール (HDL-chol) を酵素法で、ヒスタミン、総 IgG、抗原特異的 IgE 及び好塩基球塩基性タンパク質 (Eosinophil cationic protein: ECP) を FEIA 法で、CD23 をフローサイトメトリー法で、サイトメガロウイルス抗体 (CMV) を補体結合試験法で、血清鉄を比色法でそれぞれ測定した。また採尿時にタンパク質、糖、ウロビリノーゲンを試験紙法で調査した。上記

の血液学検査、一般臨床検査、サイトカイン検査等については三菱化学ビーシーエル(株)にて行った。

(5) アレルギー日誌

被験者全員に 2004 年 12 月 26 日 (試験開始日) から 2005 年 4 月 8 日までの全期間、前述の「アレルギー日誌」を記載させた (資料 1)。アレルギー日誌は、日本アレルギー学会アレルギー性鼻炎委員会の提唱する方法に準拠して作成した。日誌の記載は、くしゃみ及び鼻かみの回数、鼻づまり、眼のかゆみ、咽頭痛、生活への支障度について、症状の程度に相当する 5 段階評価 (1 (なにもない) ~ 5 (とてもひどい)) 及び医薬品の服薬状況を 1 日 1 回、夜に記入させた。日誌は試験終了時に回収して解析を行った。アレルギー性鼻炎診療ガイドラインの指針²⁴⁾ に従って鼻症状の Symptom Score, Medication Score (医薬品の服用点数)、これら両スコアを合算した Symptom Medication Score を算出した。

(6) スギ花粉飛散状況

静岡県花粉症調査委員会により測定された 2005 年スギ花粉飛散量の公表値 (榛原町) を使用した。

(7) 統計処理

鼻炎の自覚症状に関しては、2 週間毎のスコアの頻度を統計解析の対象とし、Mann-Whitney U 検定により試験群間の比較を行った。また同一試験群内における前観察期間と各試験期間の有意差については、Wilcoxon and Bonferroni の不等式の修正による検定により評価した。血液検査値を始めとする上記以外の検査値についてはパラメトリック法により統計解析し、試験群間の比較には対応のない t 検定を用いた。また同一試験群内での摂取開始日とその他の試験日の変動については、試験期間中 3 回以上測定した項目には二元配置分散分析を行った後、下位検定として Dunnett 検定を行うことで比較を行った。

実験結果および考察

1. マスト細胞からの炎症性サイトカイン産生を抑制する食品組み合わせの選択

プロテインサスペンションアレイを用いて BMMC からのサイトカイン産生を調べたところ、抗原刺激後 2 時間で、IL-5、IL-6、IL-17、GM-CSF、TNF- α 、MIP-1 α で抗原刺激による産生増大が認められた (表 3)。特に、炎症性サイトカイン TNF- α (腫瘍壊死因子)、MIP-1 α (好酸球遊走因子)、IL-6 は刺激により多量に産生された。

BF の効果をさらに増強する食品の組み合わせを検討するため、BF と野菜抽出液を組み合わせる抗原刺激後のマスト細胞からのサイトカイン産生に及ぼす影響を調べた。特に TNF- α の産生への影響が顕著であったので、図 2 では TNF- α を指標として、BF 熱水抽出液及び野菜抽出液の組み合わせ効果を示した。BF に組み合わせた野菜は、ブロッコリスプラウト、かいわれ大根、レッドキャベツスプ

9. 被験品以外でアレルギー症状を緩和するような飲料・食品摂取の有無と名称	10. 喫煙本数 (喫煙者のみ)	11. 普段より強く感じた症状 (あてはまるものに○をつけてください)	12. その他普段と変わったこと (例: 体調悪い、飲み過ぎ、食べ過ぎ、過度の運動、過度の労働等)
1) 有り () 2) なし	本	1) 食欲不振 2) 不眠 3) 吐き気・嘔吐 4) 胃腸の不快感 5) 不安 6) 落ち着かない 7) 動悸 8) めまい 9) 頭痛	

アレルギー日誌の項目

ラウト, ルッコラスプラウト, ショウガである. BF のみでも TNF- α 産生を約 40% 抑制したが, 野菜ではショウガのみが単独で TNF- α 産生を約 70% 抑制した. ブロッコリスプラウト, カイワレ大根と BF を組み合わせることにより, 産生抑制率が約 2 倍になったが, ショウガとの組み合わせにおいて TNF- α 産生は 95% 抑制され, 図には示していないが MIP-1 α 産生も強く抑制され全く同様の結果を示した. BF とショウガエキスの組み合わせは, マスト細胞抗原刺激後の TNF- α 等炎症性サイトカイン産生を強く抑制し, 強い抗アレルギー効果が期待された.

ショウガは漢方薬の生姜(しょうきょう)として用いられ, 抗炎症²⁵⁾²⁶⁾, 中枢抑制, 解熱, 鎮痛, 抗痙攣, 鎮咳, 鎮吐, 鎮痙, 唾液分泌亢進, 抗消化性潰瘍, 腸管内輸送促進, 強心作用などが知られている. 抗炎症作用(シクロオキシゲナーゼ-1・2 の産生抑制によるプロスタグランジン E2 産生阻害)は含有される [6]-ジゲロールなどによるもの²⁷⁾とされている.

2. BF 及びショウガ摂取が季節性アレルギー性鼻炎有症者に及ぼす影響

予備的に行ったヒト試験で, BF が「やぶきた」緑茶に比べ, スギ花粉症の鼻症状の悪化を軽減すること, 前項で BF とショウガエキスの組み合わせが強い抗アレルギー作用を持つ可能性があることが認められたので, スギ花粉症有症者への BF とショウガエキスの組み合わせ効果をヒトボランティア試験にて検討した.

(1) アレルギー関連マーカーの変動

結果は表 4 に示す. スギ特異的 IgE, ヒノキ特異的 IgE, ヒスタミン, ECP を測定したが, スギ花粉飛散量が増加しても, 各群とも有意な変動は認められなかった. CD23 のみ, 対照群(摂取 56 日目)及び BF 摂取群(摂取 86 日目)で摂取開始時の値に比べ有意に上昇した. CD23 は, 低親和性 IgE であり, アレルギー症状の進行とともに増加することが報告されているので, そのため測定値の上昇が認められたと考えられる.

表 3 DNP 刺激による BMMC からのサイトカイン産生への影響 (pg/ml)

DNP 抗原刺激	IL-5	IL-6	GM-CSF	IL-17	TNF- α	MIP-1 α
なし	0.6	58.4	0.3	2.9	13.0	31.3
あり	2.3	1287	27.4	7.3	1400	90

図 2 マウスマスト細胞 TNF- α 産生に及ぼす「べにふうき」と野菜成分の組み合わせ効果

表 4 血液検査値の変化

項目	基準値	試験群	摂取 5 日前	摂取 25 日後	摂取 56 日後	摂取 86 日後
白血球数 (個/μl)	3300-9000	BF 群	6022±1621	6156±1266	6244±1636	6511±1632
		BF ショウガ群	6300±1639	6622±1885	6133±1609	5988±1663
		対照群	5233± 836	5033±1209	5600±1156	7100±2110
赤血球数 (×10 ⁴ 個/μl)	380-570	BF 群	488±29.9	480±41.7	489±31	486±38.9
		BF ショウガ群	471±47.5	462±51.9	458±48.7	444±39.8
		対照群	488±29.9	480±41.7	480±42.4	467±35
ヘモグロビン (g/dl)	11.5-17.5	BF 群	15.2±1.2	14.8±1.4	15.1±1.2	15.1±1.5
		BF ショウガ群	14.4±2.0	13.9±1.8	13.8±2.1	13.3±1.9
		対照群	13.8±2.1	13.2±2.0	13.8±2.1	13.0±2.1
ヘマトクリット (%)	34.8-52.4	BF 群	45.9±2.6	44.5±3.5	45.7±2.6	45.0±3.2
		BF ショウガ群	43.7±4.9	42.5±4.4	42.0±4.5	40.4±3.9
		対照群	43.0±4.8	40.9±5.0	42.4±5.4	40.0±5.1
好酸球数 (個/μl)	50-590	BF 群	122.2± 97.9	116.7± 75.7	141.1± 75.6	284.4±170.6*
		BF ショウガ群	205.5±163.9	137.8± 96.4	156.7±113.1	368.7±356.4
		対照群	106.6±106.8	76.7± 92.7	70.0± 90.1	163.3±196.2
血小板数 (×10 ⁴ 個/μl)	14-34	BF 群	24.2±3.2	26.2±4.7	25.4±2.9	25.2±4.9
		BF ショウガ群	28.4±4.6	29.6±5.7	28.0±6.4	26.9±5.1
		対照群	24.5±6.4	27.5±5.6	25.2±5.0	25.7±5.1
総タンパク質 (g/dl)	6.3-8.3	BF 群	7.3±0.4	7.5±0.4	7.5±0.3	7.4±0.3
		BF ショウガ群	7.6±0.4	7.6±0.3	7.4±0.3	7.2±0.3
		対照群	7.6±0.3	7.4±0.3	7.4±0.3	7.3±0.4
アルブミン (g/dl)	3.8	BF 群	4.6±0.2	4.7±0.2	4.7±0.3	4.7±0.3
		BF ショウガ群	4.8±0.3	4.9±0.2	4.8±0.2	4.6±0.2
		対照群	4.7±0.3	4.6±0.4	4.7±0.4	4.6±0.5
GOT (IU/l)	10-40	BF 群	22.9± 6.7	22.8± 6.2	23.4± 7.2	21.2± 5.2
		BF ショウガ群	24.1±12.5	21.8± 7.7	23.0± 7.1	24.0± 8.8
		対照群	21.3± 4.8	19.9± 3.4	19.8± 3.1	20.7± 4.8
GPT (IU/l)	5-45	BF 群	24.2±11.5	30.2±17.3	27.7±15.7	26.3±13.5
		BF ショウガ群	30.3±22.3	29.1±19.7	29.9±18.2	29.5±20.5
		対照群	15.4± 6.0	17.2± 6.9	20.2±10.4	19.6±10.2
ALP (IU/l)	100-325	BF 群	214± 55.4	220± 46.4	226± 49.9	219± 53.1
		BF ショウガ群	253± 79.7	264± 78.0	273±114.0	249± 80.6
		対照群	253± 79.7	202± 45.2	208± 43.7	200± 49.9
γ-GTP (IU/l)	80 以下	BF 群	41.4±36.6	48.0±42.3	41.7±33.0	38.0±32.0
		BF ショウガ群	30.9±17.1	30.4±20.0	28.3±18.0	26.3±16.0
		対照群	31.0±32.4	30.8±37.3	34.6±47.9	34.0±41.5
クレアチニン (mg/dl)	0.6-1.3	BF 群	0.83±0.1	0.89±0.11	0.91±0.11	0.87±0.1
		BF ショウガ群	0.70±0.12	0.75±0.16	0.78±0.13	0.71±0.16
		対照群	0.74±0.12	0.82±0.15	0.81±0.14	0.78±0.1
尿酸 (mg/dl)	7.0 以下	BF 群	6.0±0.1	6.1±1.6	6.1±1.5	5.9±1.7
		BF ショウガ群	6.0±1.1	5.7±1.2	6.1±1.2	5.8±1.3
		対照群	5.1±0.8	5.5±1.0	5.5±1.0	5.6±1.3
総コレステロール (mg/dl)	120-219	BF 群	185±33.9	185±30.6	183±31.7	180±32.5
		BF ショウガ群	217±30.6	198±28.7	198±33.0	191±31.8
		対照群	189±37.3	178±32.7	189±31.9	192±31.8
中性脂肪 (mg/dl)	30-149	BF 群	171±76.8	139±72.2	153±61.9	189±142
		BF ショウガ群	245±279	178±145	233±284	195±263
		対照群	101±49.6	120±52.0	132±59.8	192±31.8
HDL-コレステロール (mg/dl)	40-75	BF 群	60.7±14.9	57.7±14.4	57.6±10.2	59.1±16.3
		BF ショウガ群	61.6±14.8	57.3±12.7	56.0±14.2	58.6±14.4
		対照群	58.4±10.8	54.4± 8.4	57.8± 9.3	59.0± 7.9
総 IgG (IU/ml)	870-1700	BF 群	1298±324	1232±281	1214±267	1243±280
		BF ショウガ群	1239±183	1166±183	1114±211	1112±219
		対照群	1363±307	1237±261	1225±267	1243±276

表 4 血液検査値の変化 (続き)

項目	基準値	試験群	摂取 5 日前	摂取 25 日後	摂取 56 日後	摂取 86 日後
血清鉄 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	50-200	BF 群	93.8 $\pm$ 51.9	103.7 $\pm$ 26.3	93.0 $\pm$ 26.8	124.3 $\pm$ 65.3
		BF ショウガ群	110.1 $\pm$ 50.2	89.2 $\pm$ 40.1	83.4 $\pm$ 46.0	90.3 $\pm$ 36.0
		対照群	83.5 $\pm$ 39.4	88.6 $\pm$ 34.5	84.7 $\pm$ 39.1	91.9 $\pm$ 54.0
総鉄結合能 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	270-425	BF 群	334.0 $\pm$ 42.6	343.7 $\pm$ 44.3	349.1 $\pm$ 42.1	349.3 $\pm$ 43.9
		BF ショウガ群	358.6 $\pm$ 64.3	358.0 $\pm$ 70.0	357.9 $\pm$ 64.6	351.4 $\pm$ 62.1
		対照群	345.9 $\pm$ 49.3	343.8 $\pm$ 49.1	354.0 $\pm$ 44.1	354.1 $\pm$ 57.3
不飽和鉄結合能 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	140-330	BF 群	262.3 $\pm$ 69.9	255.1 $\pm$ 57.7	269.2 $\pm$ 56.4	262.2 $\pm$ 46.7
		BF ショウガ群	240.2 $\pm$ 63.3	240.0 $\pm$ 52.6	256.1 $\pm$ 58.5	225.0 $\pm$ 66.8
		対照群	248.4 $\pm$ 106	268.8 $\pm$ 98.6	274.4 $\pm$ 98.9	261.1 $\pm$ 91.1
ヒスタミン (ng/ml)	0.2 以下	BF 群	0.66 $\pm$ 0.18	0.55 $\pm$ 0.09	0.37 $\pm$ 0.37	0.74 $\pm$ 0.23
		BF ショウガ群	0.92 $\pm$ 0.34	1.02 $\pm$ 0.59	0.55 $\pm$ 0.35	0.77 $\pm$ 0.19
		対照群	0.73 $\pm$ 0.32	0.68 $\pm$ 0.26	0.37 $\pm$ 0.20	0.69 $\pm$ 0.30
ECP ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	14.7 以下	BF 群	7.63 $\pm$ 5.63	4.89 $\pm$ 4.07	4.76 $\pm$ 4.19	7.09 $\pm$ 6.75
		BF ショウガ群	7.46 $\pm$ 5.83	5.09 $\pm$ 3.69	5.77 $\pm$ 4.59	6.95 $\pm$ 6.57
		対照群	5.73 $\pm$ 3.87	4.14 $\pm$ 3.0	3.54 $\pm$ 2.56	5.42 $\pm$ 3.57
CD23 (個/ ml)	200 以下	BF 群	67.6 $\pm$ 47.8	129.2 $\pm$ 104.7	122.2 $\pm$ 88.5	159.6 $\pm$ 133.9
		BF ショウガ群	95.5 $\pm$ 35.5	121.7 $\pm$ 44.2	119.1 $\pm$ 56.7	119.3 $\pm$ 76.5
		対照群	111.2 $\pm$ 63.8	143.6 $\pm$ 110.3	183.5 $\pm$ 150.1	145.8 $\pm$ 87.0
スギ IgE (RAST スコア)		BF 群	3.56 $\pm$ 1.13	3.44 $\pm$ 1.01	3.56 $\pm$ 1.13	3.56 $\pm$ 0.88
		BF ショウガ群	3.44 $\pm$ 0.88	3.33 $\pm$ 0.71	3.44 $\pm$ 0.53	3.33 $\pm$ 0.71
		対照群	3.89 $\pm$ 0.78	3.89 $\pm$ 0.78	4.00 $\pm$ 0.71	4.00 $\pm$ 0.87
ヒノキ IgE (RAST スコア)		BF 群	2.00 $\pm$ 1.00	2.00 $\pm$ 1.00	2.00 $\pm$ 1.00	2.00 $\pm$ 1.00
		BF ショウガ群	2.11 $\pm$ 0.78	2.00 $\pm$ 0.71	2.00 $\pm$ 0.71	2.11 $\pm$ 0.78
		対照群	2.33 $\pm$ 0.71	2.33 $\pm$ 0.71	2.44 $\pm$ 0.73	2.33 $\pm$ 0.71

平均値 $\pm$ 標準偏差

* 初回測定値と有意差あり ($p < 0.05$, ダネット多重比較検定)

BF 群:「べにふうき」緑茶粉末摂取群, BF+ショウガ群:しょうがエキスを入り「べにふうき」緑茶粉末摂取群, 対照群:「やぶきた」緑茶粉末摂取群

(2) 免疫関連等の血中マーカーの検査値

表 4 に一部を示すように, 正常な免疫反応を表すマーカーである, 総 IgG, CMV (サイトメガロウイルス抗体) 及び血清鉄, 総鉄結合能, 不飽和鉄結合能の各値では, 試験期間中際だった低下を示すこともなく, 被験品群, 対照群とも値に差はなく, 各群とも正常な免疫反応及びミネラル吸収には影響を与えないと考えられた。

(3) その他の血液生化学に関する検査値

その他の血液生化学検査の結果を表 3 に示す。試験期間中, 総タンパク質, アルブミン, GOT, GPT, ALP, γ -GTP, 尿酸, 総コレステロール, HDL コレステロール, 中性脂肪及びクレアチニンでは有意差は認められなかった。

血球成分のうち, 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, 平均赤血球容積, 平均赤血球血色素量, 平均赤血球血色素濃度の血球成分においては試験期間中, 各群とも有意な変動は見られなかった。好酸球数は, 花粉飛散量の多かった摂取 86 日目で各群増加したが, 特に BF 群で初期値に対して有意差が認められた。しかし, その値は基準値内であった。

(4) アレルギー日誌自覚症状の変動

試験期間中のスギ花粉の飛散量は, 3 月上旬より増加し始め, 第 11 週目 (3 月 2 日~3 月 15 日) がピークであった。全期間 (1~15 週間) において被験者にアレルギー日誌により自覚症状を記載させたが, スギ花粉の飛散数に比例して鼻かみ回数 (図 3a), 鼻づまり (図 3b), 目のかゆみ (図 3c), 咽頭痛 (図 3d), 鼻 symptom score (図 3e), 鼻 symptom medication score (図 3f) の度合いが増加した。これに対して BF 群は鼻かみ回数, 目のかゆみ (摂取 11 週後) を有意に減少させ, BF+ショウガ群は鼻かみ回数 (11 週後), 鼻づまり (11 及び 13 週後), 目のかゆみ (11 週後), 咽頭痛 (11 及び 13 週後), 鼻 symptom score (11 週後), 鼻 symptom medication score (11 週及び 13 週後) のスコアの悪化を有意に抑えた。本試験では, 抗アレルギー薬の使用を制限しておらず, アレルギー性鼻炎診療ガイドラインの指針に基づいて, 第 1, 第 2 世代抗ヒスタミン薬および遊離抑制薬使用で 1 点, 局所ステロイド薬使用で 2 点, 点鼻用血管収縮薬, 抗コリン薬使用で 1 点, 点眼用遊離抑制薬使用で 1 点, 経口ステロイド抗ヒスタミン薬使用で 3 点を加算して symptom medication score の算出を行った²⁴⁾。そのため, 薬の使用量が多いほど, 鼻 symptom

medication score が増大し、対照群>BF 群>BF+ショウガ群の順で悪化している傾向が顕著となり、対照群では抗アレルギー薬を使った被験者が多かったためと思われた。BF 群は対照群に比べ症状悪化の軽減が認められたが、ショウガエキスとの組み合わせでさらに顕著な差となって表れた。

(5) 問診（自覚症状の変化）等

試験期間中、全対象者において、採血時に問診を行った結果、被験群及び対照群において、摂取初期の 1 週間程度、胃の不快感を訴える被験者が 3 名あった。カテキン摂取によるものと考えられ、担当医師から、空腹時には摂取しないこと、比較的多量の水で摂取することを指導し改善された。それ以外の摂取による有害事象は見られなかった。また、尿検査では、タンパク質、糖、ウロビリノーゲンを測定したが、摂取による各群の変動は認められなかった。

スギ花粉症は、典型的な I 型アレルギーでありスギ花粉の飛散量が重要な因子となる^{28)~30)}。試験期間中、好酸球数、CD23、およびくしゃみ回数、鼻汁、眼のかゆみ、鼻づまり、咽頭痛、鼻 symptom score、鼻 symptom medication score のいずれもスギ花粉飛散の増加とともに各試験群で上昇した。

アレルギー性鼻炎では、感作抗原に特異的な IgE を介した I 型アレルギー反応が大きな役割を果たしており、活性化されたマスト細胞から遊離されたヒスタミンが鼻腔粘膜上皮に存在する知覚神経終末を刺激してくしゃみ発作や鼻汁分泌を誘発する³¹⁾。またヒスタミンやロイコトリエン等、マスト細胞に由来する種々のケミカルメディエータが鼻粘膜や結膜等の血管系を拡張することで、鼻閉や眼のかゆみ、落涙が誘発される。さらに鼻閉については I 型反応に加えて遅発型のアレルギー反応が大きく関与しており、マスト細胞に加え、活性化された T リンパ球から遊離されたサイトカイン、ケモカインやケミカルメディエータが鼻粘膜への好酸球浸潤を促し、症状の重症化、持続化をもたらす。BF 中に含まれるメチル化カテキンは、経口摂取後に体内に吸収されること、マスト細胞の細胞内情報伝達系を阻害することでケミカルメディエータの遊離を抑制することが明らかにされているが、今回の試験において観察された鼻炎症状改善の様子は、このような基礎検討の知見を裏付けるものであった。

「べにふうき」茶葉中に含まれるメチル化カテキンはマスト細胞の情報伝達系を阻害¹⁷⁾¹⁸⁾もしくは FcεRI 発現を抑制¹⁹⁾して、マスト細胞の活性化を抑制することがわかっている。アレルギー自覚症状では、スギ花粉飛散量が最も多くなる 11~13 週に、対照群に比べ、BF 群、ショウガエキス入り BF 群で鼻汁、目のかゆみ、鼻づまり、咽頭痛、鼻 symptom score、鼻 symptom medication score において悪化が軽減された。ショウガエキス入り BF 群では有意差が散見された。

また、IgE、ヒスタミン、ECP 等のアレルギー関連血液マーカーは症状の変化ほど変動せず、これは今回の被験者がスギ花粉症軽症者であること、局所での測定結果でないことによるものと考えられた。

以上のことから、スギ花粉飛散前より毎日 BF を継続的に飲用することにより、スギ花粉飛散後に発症したときのスギ花粉症の症状が軽減されたことは、BF の有用性を示したものである。緑茶は食経験の豊富な飲料であり、「べにふうき」緑茶はスギ花粉症状の緩和に効果があり、安全な飲料であること、またショウガエキスとの組み合わせによりさらに効果が增強されることが明らかになった。

本試験の実施および結果の考察におきまして、ご指導、ご助言いただきました野菜茶業研究所産業医である織田医院 院長 織田裕義先生、松本千代乃看護師、国立三重病院 藤澤隆夫先生、アサヒフードアンドヘルスケア社 松本一浩博士、野菜茶業研究所 一法師克成氏に厚く御礼申し上げます。

本研究は、農業・生物系特定産業技術研究機構「生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業」の助成の一部及び農林水産省委託プロジェクト「食品の安全性および機能性に関する総合研究」の助成の一部を受けて行った。

文 献

- 1) 斎藤博久, 小児のアトピー・喘息・皮膚炎の病態生理と診断・治療, 1-249, 真興交易医書出版部 (2000).
- 2) Mita, H., Yasueda, H., Ishii, T. and Akiyama, K., IgE-mediated basophil releasability is influenced by intrinsic factors and by IgE on the cell surface, *Allergy*, **50**, 952-958
- 3) 荻原順一, 中島重徳, Capron, M., アレルギー反応における好酸球の傷害性とサイトカイン, 臨床免疫, **23**, 692-702 (1991).
- 4) Hart, P.H., Regulation of the inflammatory response in asthma by mast cell products, *Immunol Cell Biol*, **79**, 149-153 (2001).
- 5) Ferrer, M., Luquin, E., Sanchez-Ibarrola, A., Moreno, C., Sanz, M.L. and Kaplan, A.P., Secretion of cytokines, histamine and leukotrienes in chronic urticaria, *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, **129**, 254-260 (2002).
- 6) Church, M. and McGill, J.I., Human ocular mast cells, *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, **2**, 419-422 (2002).
- 7) Lorentz, A. and Bischoff, S.C., Regulation of human intestinal mast cells by stem cell factor and IL-4, *Immunol. Rev.*, **179**, 57-60 (2001).
- 8) Boyce, J.A., Mast cells: beyond IgE, *J. Allergy. Clin. Immunol.*, **111**, 24-32 (2003).
- 9) 上田浩史, 鈴木裕子, 堤坂裕子, 山崎正利, 緑茶の抗炎症・抗アレルギー活性—カフェインの作用検討—, 農化誌, **71** 臨増, 176 (1997).
- 10) Matsuo, N., Yamada, K., Shoji, K., Mori, M. and Sugano, M., Effect of tea polyphenols on histamine release from rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells; structure-inhibitory activity relationship, *Allergy*, **52**, 58-64 (1997).
- 11) Ohmori, Y., Ito, M., Kishi, M., Mizutani, H., Katada, T.

- and Konishi, H., Antiallergic constituents from oolong tea stem, *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 683-685 (1995).
- 12) 山田耕路, 免疫調節食品と抗アレルギー食品, 日食科工誌, **42**, 952-958 (1995).
- 13) Akagi, M., Fukuishi, N., Kan, T. and Sagesaka, Y.M., Anti-allergic effect of tea-leaf saponin (TLS) from tea leaves (*Camellia sinensis* var. *sinensis*), *Biol. Pharm. Bull.*, **20**, 565-567 (1997).
- 14) 山本 (前田) 万里, 佐野満昭, 松田奈帆美, 宮瀬敏男, 川本恵子, 鈴木直子, 吉村昌恭, 立花宏文, 袴田勝弘, 茶の品種, 摘採期と製造法によるエピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル) ガレート含量の変動, 日本食品科学工学会誌, **48**, 64-68 (2001).
- 15) Sano, M., Suzuki, M., Miyase, T., Yoshino, K. and Maeda-Yamamoto, M., Novel antiallergic catechin derivatives isolated from oolong tea. *J. Agric. Food Chem.*, **47**, 1906-1910 (1999).
- 16) Suzuki, M., Yoshino, K., Maeda-Yamamoto, M., Miyase, T. and Sano, M., Inhibitory effects of tea catechins and O-methylated derivatives of (-)-epigallocatechin-3-O-gallate on mouse Type-IV allergy, *J. Agric. Food Chem.*, **48**, 5649-5653 (2000).
- 17) Maeda-Yamamoto, M., Inagaki, N., Kitaura, J., Chikamoto, T., Kawahara, H., Kawakami, Y., Sano, M., Miyase, T., Tachibana, H., Nagai, H. and Kawakami, T., O-methylated catechins from tea leaves, inhibit multiple protein kinases in mast cells, *J. Immunology*, **172**, 4486-4492 (2004).
- 18) Maeda-Yamamoto, M., Kawahara, H., Matsuda, N., Nesumi, K., Sano, M., Tsuji, K., Kawakami, Y. and Kawakami, T., Effects of tea infusions of various varieties or different manufacturing types on inhibition of mouse mast cell activation. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **62**, 2277-2279 (1998).
- 19) Fujimura, Y., Tachibana, H., Maeda-Yamamoto, M., Miyase, T., Sano, M. and Yamada, K., Antiallergic tea catechin, : (-)-epigallocatechin-3-O-(3-O-methyl)-gallate, suppresses FcεRI expression in human basophilic KU812 cells. *J. Agric. Food Chem.*, **50**, 5729-5734 (2002).
- 20) Tachibana, H., Sunada, Y., Miyase, T., Sano, M., Maeda-Yamamoto, M. and Yamada, K., Identification of a methylated epigallocatechin gallate as an inhibitor of degranulation in human basophilic KU812 cells. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **64**, 452-454 (2000).
- 21) Tachibana, H., Kubo, T., Miyase, T., Tanino, S., Yoshimoto, M., Sano, M., Maeda-Yamamoto, M. and Yamada, K., Identification of an inhibitor for interleukin 4-induced germ-line transcription and antigen-specific IgE production in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **280**, 53-60 (2001).
- 22) 山本 (前田) 万里, 永井 寛, 浅井和美, 森脇佐和子, 安江正明, メチル化カテキン含有緑茶「べにふうき」の連続摂取によるスギ花粉症者への有用性と安全性について, 健康・栄養食品研究, **7**, 55-70 (2004).
- 23) 岩浅 潔, 鳥井秀一, 酒石酸鉄法による茶タンニンの比色定量法, 茶葉技術報告, **26**, 87-91 (1962).
- 24) 厚生労働省 21 世紀型医療開拓推進研究事業 (EBM 分野) アレルギー性鼻炎ガイドライン作成委員会, 疫学, 発症のメカニズム, 検査・診断法 (アレルギー性鼻炎症状の重症度と病型分類), 2002 年度鼻アレルギー診療ガイドライン (鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会), 8-37, ライフサイエンス社, (2002).
- 25) Thomson, M., Al-Qattan, K.K., Al-Sawan, S.M., Alnaqeeb, M.A., Khan, I. and Ali, M., The use of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, **67** (6), 475-478 (2002).
- 26) Grzanna, R., Lindmark, L., Frondoza, C.G., Ginger -an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions, *J. Med. Food.*, **8** (2), 125-132 (2005).
- 27) Young, H.Y., Luo, Y.L., Cheng, H.Y., Hsieh, W.C., Liao, J. C., Peng, W.H., Analgesic and anti-inflammatory activities of [6]-gingerol, *J. Ethnopharmacol.*, **96** (1-2), 207-210 (2005).
- 28) 斉藤憲二, スギ花粉飛散と症状について, 耳鼻臨床補, **76**, 26-35 (1995).
- 29) Sato, K., Nakazawa, T., Sahashi, N. and Kochibe, N., Yearly and seasonal changes of specific IgE to Japanese cedar pollen in a young population, *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **79**, 57-61 (1997).
- 30) 竹中 洋, 空中飛散スギ花粉数の測定とその応用, アレルギー, **49**, 558-561 (2000). (1995).
- 31) 岡本美孝, 鼻粘膜過敏症の形成と肥満細胞, 肥満細胞の臨床, 281-287, 先端医学社 (2001).
- (平成 17 年 7 月 12 日受付, 平成 17 年 9 月 16 日受理)