

カテキンおよびカテキン含有食品と慢性疾患の関係についての疫学評価

イリヤ・アーツ（オランダワーゲニンゲン大学リサーチセンター）

はじめに

カテキンおよびチョコレートなどカテキン含有食品と、がん、冠動脈疾患など慢性疾患との関係についての疫学的評価を行いたい。

カテキンはフラボノイドの下位分類のひとつである。その他のフラボノイドの下位分類としてはアントシアニンや、大豆に多く含まれるイソフラボンがある。フラボノイドは果物や野菜、またチョコレートなど植物性食品にひろく含まれており、赤ワインやお茶にも多く含まれている。カテキンは重合してプロアントシアニン—これはチョコレートに多く含まれている—などとなる。カテキンは強い抗酸化作用をもっているが、これは鉄や銅イオンとのキレートがラジカルの生成を抑制したり、すでにできてしまったフリーラジカル、すなわちヒドロキシル、スーパーオキサイド、ペルオキシルおよびアルキルペルオキシルならびにペルオキシルナイトライトを捕捉することが出来るからである。

試験管内試験 (*in vitro*) や動物試験によってこれらさまざまな作用機作はすでに特定されている。それらの主なものはLDLの酸化を抑えること、また冠動脈疾患に関するものとしては血管拡張に影響する一酸化窒素 (NO) の調節、これはがんに関してはアポトーシスや血管新生を抑制する。ただしこれら *in vitro* や動物試験の結果がヒトにあてはまるのかという問題がある。さらにこれらの結果が疾患を予測できるのか、生物学的利用率をどう考慮するのか、そしてさまざまな生理的条件下でも有効濃度は維持されているのかといった問題もある。

ヒトの健康に関する影響としては、チョコレートのようにカテキンを多く含む食品は健康的なのかといった問いに答えるひとつの方法が疫学であるが、それでもなお制約がある。因果関係ではなく関連性を見出すことは出来ても、ある化合物の暴露量を推測することはかなり難しい。またさまざまな因子が関与していることも問題になる。たとえばある特定の化合物と生活様式との間に強い相関関係があるかもしれない。もちろん疫学研究には多くのメリットもある。長期にわたる暴露量や生涯にわたるような摂取であっても、食生活と疾患との関連を関係づけることも出来るし、しかも化合物の生理学的レベルまで可能である。

疫学研究には基本的に3種類の方法がある。第1はプラセボを対照とした介入試験で、研究デザインとしては最良のものであるが、たいへん費用がかかり、期間も限られてしまう。第2はコホート研究である。この研究を行う場合にはある特定の集団で始め、その人たちの食生活や生活様式に関するデータを集め、何年間にわたって追跡する。しかし追跡しているうちに対象者の食生活が変わってしまうという問題がある。ただしこれらの研究には第3の方法であるケースコントロールに生じるような問題—つまりなにを食べたかを思い出すときに部分的な記憶しかない—はない。ケースコントロールでは患者群と疾患をもっていない群とに分けて、疾患が発症する前の食生活や食習

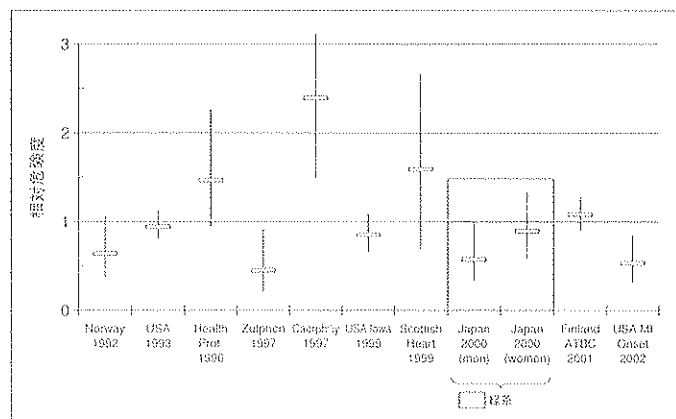
慣について質問をするが、ここで問題なのは病気をもっている人とそうでない人とでは、それ以前の記憶がしばしば異なることである。このため疫学研究ではプラセボを対照とした介入試験からケースコントロールになると予測値が下がってくるのが常である。

カテキンの効果

本講演では主としてコホート研究を話題にしたい。疫学研究にはまず食品をベースにしたアプローチがある。ここではリンゴやチョコレートといったある特定の食品、あるいは野菜など特定の食品群についての効果を検証する。このようなアプローチの利点は、食品の摂取量から成分に変換する必要がないことであり、また完全な食事からほんの少し離れているにすぎないので、公衆衛生を研究している人々にとって非常に利便性が高いことである。またひとつの食品に含まれているさまざまな成分の相乗効果も考慮されるし、得られた結果から容易に仮説を立てることも出来る。

お茶は多くの国でカテキンの主要供給源であり、多くの研究が行われている。お茶には6種類のカテキンが高濃度で含まれており、とりわけ緑茶には多い。図はこれまでに行われたお茶と冠動脈疾患との関係についてのコホート研究の結果である。縦軸は冠動脈疾患の相対危険度を示しており、数値が1より低ければそれだけ危険度は低く予防効果があることをあらわしており、1より高ければそれだけ危険度が高くなることをあらわしている。一見して分かるのはお茶に関する研究結果には大きなばらつきがあることである。ノルウェーの研究やズッペン研究、またアメリカにおける研究の一部ではお茶を摂取することは冠動脈疾患にたいする予防効果をも

図1 お茶と冠動脈疾患との関係（コホート研究）



たらすというものであるが、イギリスの研究ではお茶を多く摂取するほど逆に危険度が高くなるという結果である。緑茶を対象とした試験は日本におけるものがひとつあるだけである。ここからは緑茶の摂取が予防効果を示すという結果は男性においてのみみられ、女性にはそのような効果はみられない。紅茶と冠動脈疾患との関係を検討した分析結果が最近発表された。これにはコホート研究とケースコントロールの両方の結果が含まれている。ここで目立っているのはイギリスでは紅茶の摂取量が増えれば冠動脈疾患のリスクが増すということである。しかしヨーロッパ大陸では紅茶を飲むことでリスクは低くなっており、アメリカの結果ではお茶の摂取量とリスクとの相関はみられない。お茶と冠動脈疾患との関係についてまとめてみると、11のコホート研究のうち3つは負の相関、つまり予防効果があるという結果であり、ひとつは正の相関、7つは有意差なしという結果である。また緑茶を対象とした試験は、おそらく予防効果はあるのではないかとこのものであるが、試験数はひとつとあまりにも少ない。このように関連性は国や地域によって異なる。これにはさまざまな要素がからみあっていて考えられる。というのもアメリカやヨーロッパでは、お茶の摂取は健康的なライフスタイルを反映していると考えられるが、イギリスでは必ずしもそうではないということである。

お茶とがんとの関連についてのデータはかなり多い。これまでに得られたデータをまとめると正

の相関、負の相関、有意差なしのものがあるが、計107の研究のうち、負の相関を示したものが18、正の相関が16、有意差なしが73であった。したがってお茶のがんにたいする予防効果はあるとはいえないというのが結論である。ただしお茶の摂取量を推測するのは非常に難しい。というのはお茶の摂取量は消費量に関係するだけでなく、お茶の種類によっても異なるし、どのようにお茶をいれるかにも関係するからである。

カテキンの多い食品として次にあげられるのはリンゴである。リンゴに含まれるカテキンはチョコレート同様にカテキンとエピカテキンである。果物の主要なカテキン供給源はリンゴであるが、文献情報は少ない。というのも植物に関する記事や論文に隠されてしまっているからである。お茶の結果とは異なり、リンゴの摂取に関しては明らかに循環器疾患の予防効果がみとめられ、肺がんに関しても同様である。それ以外にもリンゴを多く摂取するとぜん息や肺機能の改善に効果を示すというデータもある。

3つ目のカテキン含有量の多い食品はチョコレートである。すべての食品のなかでカテキンならびにエピカテキンが最も多いのがチョコレートであり、またプロアントシアニジンも含んでいるが、摂取量が少ないため疫学研究の対象とはなりにくい食品である。チョコレート摂取と冠動脈疾患との関係を調べた研究はひとつしか見出せなかった。それはアメリカで行われた看護師の健康についての調査で、チョコレートをまったく食べない人たちと週に3—4回チョコレートを食べる人たちとを比較して相対危険度をみたものである。チョコレートの摂取が増えたからといって冠動脈疾患の危険性が高まるわけではない。

オランダにおけるカテキンの平均摂取量は15mg/日で、年齢が高くなるにつれカテキン摂取量は増えている。また男性に比べて女性の摂取量が多いのは女性のほうが男性よりも紅茶をよく飲むからである。オランダにおけるカテキン供給源として最も重要なのは紅茶で、リンゴやチョコレートがこれに次ぐ。しかし子どもでは総カテキン量の約20%はチョコレート由来である。また高齢者となるとお茶の比率はさらに高くなる。

これまでのところカテキンに関する疫学調査は2つある。すなわちズッペン研究とアイオワにおける女性についての研究である。ズッペン研究は65歳から84歳のオランダ人男性806人を対象として1985年から10年間行われた比較的小規模な研究であるが、食品摂取についての非常に詳しいデータが得られている。アイオワ女性の健康に関する研究は55歳から69歳の閉経後の女性34,492人を対象に1986年から13年間行われた大規模なものであるが、どの食品をどのくらいの頻度で食べたかのアンケート調査に基づくデータなので、オランダのデータに比べるとさほど詳しいものとはいえない。

ズッペン研究の結果からはカテキン摂取量が増えるにつれて冠動脈疾患の相対危険度は明らかに低くなっていることが分かる。摂取量の多い男性では相対危険度は50%程度低減している。残念ながらアイオワの女性を対象とした試験ではそこまではっきりしたデータは得られていない。カテキン摂取量の多い女性では若干リスクが減っているが、統計的な有意差はない。またカテキン量という指標ではなくお茶のカテ

図2 冠動脈疾患の相対危険度（ズッペン研究）

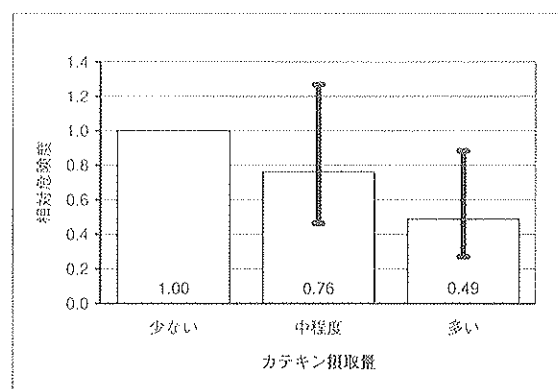


図3 冠動脈疾患の相対危険度 (アイオワ)

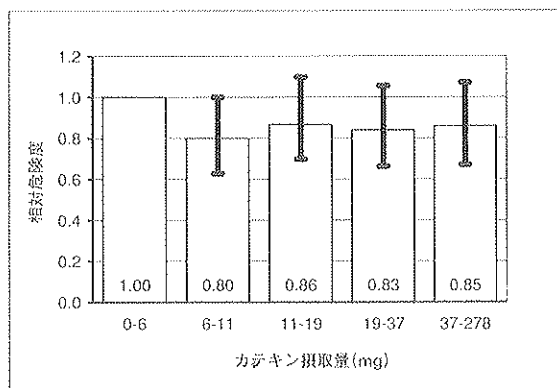
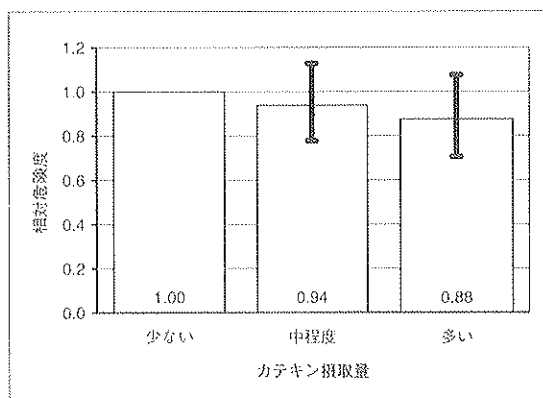


図4 チョコレート・カテキンと冠動脈疾患 (アイオワ)



キンについてみた場合、先程の関連性はいっさいなくなってしまったが、チョコレートに含まれているカテキンおよびエピカテキンについてみると相関がみられる。冠動脈疾患についてもチョコレートに含まれているカテキンには明らかとはいえないまでも傾向としては予防効果がみられた。ズッペン研究ではがんとの関係も調べているが、明らかな予防傾向はみられなかった。チョコレートに含まれているカテキンについても、肺がんならびに上皮がんのいずれもリスク低減効果はみられない。この点ではアイオワの研究とズッペン研究とではほぼ同様の結果といえる。しかし直腸がんに関しては、カテキンを多く摂取する人には45%のリスク低減効果がみられた。

今後の展望

今後の研究の展望を述べて締めくくりとしたい。まず計画的なコホート研究をもっと行う必要がある。また生活様式のさまざまな要因に影響される要素を排除できる研究設計をする必要がある。ここで重要なのは喫煙者と非喫煙者とを対照させた試験を行う必要があるということである。また緑茶に関する研究を進めることも必要であるが、とくに日本ではそのような機会は得やすいと思う。またこれとは別にカテキンだけではなく、フラボノイドに関する包括的なデータベースが必要である。そしてフラボノイドの生物学的利用性ならびに代謝に関するデータをもっと重視しなくてはならない。というのはこれら化合物は生体内で循環するからである。代謝物の生物学的意義に関する研究をもっと行われなければならない。また中期的な評価項目をもった短期の介入試験を行うことも出来る。最終的には長期の介入試験を行う必要があるが、それにはまだ時間がかかるだろう。