

## トピックス

## 緑茶カテキンの生理的動向

## Physiological trends in green tea catechins

近年市販されている飲料では緑茶やその成分であるカテキンが入った商品を多くみかけるようになった。特定保健用食品や機能性標示商品であることを謳っており、消費者の健康意識の高さをみた結果であろう。今回はこの緑茶成分のひとつであるカテキンと、体液成分でも最も多くを占めるアルブミンの関係性について述べる。

## 1. カテキン

カテキンは、お茶、ブドウ、チョコレート、リンゴ、ベリーなどの食品に含まれる天然の活性化合物である。その生理的作用は、抗酸化作用、抗炎症作用、抗癌作用、および抗糖尿病作用を含むさまざまな有益な健康効果を持っている。緑茶に含まれる主要なカテキン類は、(-)-エピカテキン(EC)、(-)-エピカテキンガレート(ECg)、(-)-エピガロカテキン(EGC)および(-)-エピガロカテキンガレート(EGCg)(図1)の4種である<sup>1)</sup>。カテキンは、2つのベンゼン環(A環とB環)と、C-3位にヒドロキシル基を持つジドロピラン複素環(C環)を持っている。カテキンは、CリングのC-2とC-3の位置にある2つの水素の配置からシスア

ンドトランスタイプに分類される。ガレート型カテキンは、C-3位にガレートエステルがある。(-)-エピガロカテキンガレート(EGCg)は、茶葉に最も豊富に含まれるカテキンである<sup>2)</sup>。近年の研究では、マウス血漿や脳を用いた*in vitro*の過酸化反応系においてカテキン類の効果を調べたところ、アルコキシラジカルの捕捉力や活性酸素発生の引き金になる鉄のキレート力に基づく抗酸化力は、ECに比較してEGCgの方が強く、脂質過酸化反応の比較的初期に生成するペルオキシラジカルの捕捉力に基づく抗酸化力は、ECとEGCgでほぼ同程度であることがわかった<sup>3)</sup>。

## 2. アルブミン

アルブミンはそのアミノ酸側鎖に糖鎖や金属が付加していない単純タンパク質で、ヒトの場合585個のアミノ酸で構成されている。以降ヒト血清中のアルブミンをHSAとする。一次構造上の特徴は、非常に似通った3個のドメイン(ドメインI、II、III)より構成されさらにそれぞれのドメインはA、B2つのサブドメインに分けられる(サブドメインIA、IIA、IIB、IIIA、IIIB)。ほかのタンパク質にはみられない特徴として、

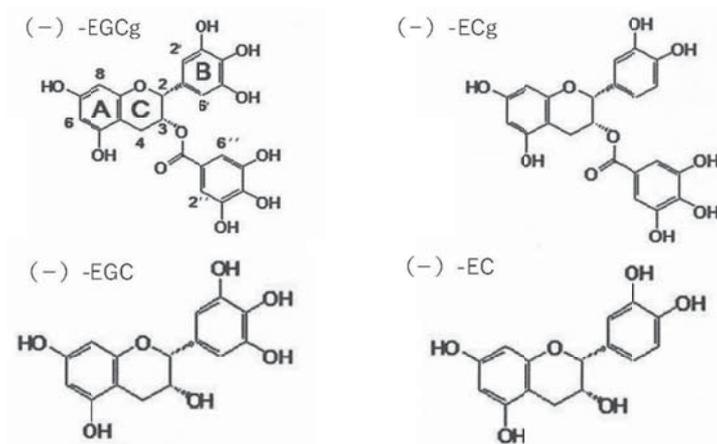


図1 緑茶カテキンの化学構造(参考文献1を改変)

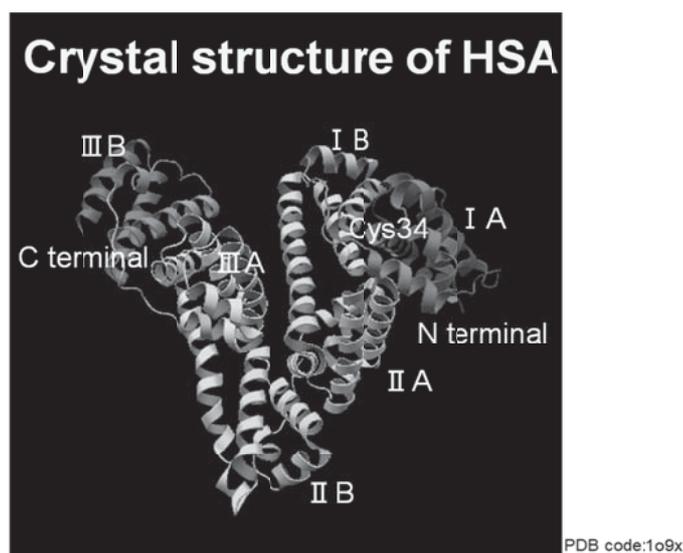


図2 HSAのX線結晶構造

17個という多数のS-S結合(ジスルフィド結合)が分子内に存在しているが、それとは別に、N末端から34番目に、反応性に富んだフリーのSH基(チオール基, Cys-34)が単独で存在し、生体内の特に細胞外液中でのチオール酸化還元緩衝系の一翼を担っている<sup>4)</sup>(図2)。ところで、市販されているHSAには脂肪酸を含むものと精製され脂肪酸を含まないものが商品化されている。Sigma-Aldrich社製の製品番号A 1653は前者、A 3782は後者になる。脂肪酸-アルブミンのモル比はそれぞれ1.99と0.02である。この両者の熱安定性と細胞増殖能を比較すると未脱脂の製品である製品番号A1653がより良いことがわかった。これによりHSAに結合している脂肪酸の関与が示唆された<sup>5)</sup>。

### 3. 緑茶カテキンとアルブミンの関係

EC, EGC, ECg, EGCgは、健康上の利点が広く認識されている広く使用されている飲料である緑茶に含まれる抗酸化物質である。それにもかかわらず物理化学的なカテキンの高い不安定性は、薬理学的使用に際して重要な問題となる。HSAと緑茶カテキン類をインキュベートしたところ、5分間のインキュベーション後、ECGとEGCgの両方がHSAに完全に結合したが、48時間のインキュベーション後、ECの41%とEGCの70%のみが結合した。HSAがない場合、ECGとEGCgは24時間以内に消失したが、ECGとECは48時間後にそれぞれ5%と50%検出された。以上によりEGCgに対するHSAの安定化効果が証明された<sup>6)</sup>。さらに、HSAやウシ血清アルブミン(BSA)をモデルタ

ンパク質として、カテキン類との分子間相互作用を測定した研究結果がある。アルブミンはガロイル基による疎水結合が相互作用に最も影響する因子であるものの、B環の水酸基はアルブミンのアミノ酸残基との水素結合にも寄与するため、水酸基が多いEGCgの方がECgよりも保持時間が長くなったことがわかった。以上の結果から、カテキン類とアルブミンとの相互作用には、疎水結合以外の他の因子(水素結合、静電的相互作用、立体構造)も関与し、タンパク種により親和性が大きく異なることが予想される<sup>7)</sup>。カテキンは、HSAの薬物結合部位にあるトリプトファン(Trp)残基と相互作用することが知られている。カテキンが主にC-3位置を介して血清アルブミンの表面と相互作用し、この位置が血清アルブミンに対する結合親和性を決定することがわかっている<sup>2)</sup>。

さらに、EGCgのHSAに対する親和性を、NMRおよび等温滴定熱量測定(ITC)を使用して生理学的条件で測定された研究がある。その結果両者の強力な結合は、2つのSudlowポケットでの結合と一致した。つまり、ほとんどすべてのEGCgがアルブミンに結合した血液で輸送されることを意味し、生体内でのEGCgの広い組織分布と化学的安定性を説明している<sup>8)</sup>。また、EGCgおよびパルミチン酸などの脂肪酸が同時に血清アルブミンに結合し、タンパク質の構造に影響を与える一方で、EGCgがタンパク質の二次構造に影響を与えることがわかった<sup>9)</sup>。EGCgと脂肪酸の両方の存在下でのHSAによる薬物の結合、輸送、および放出のさらなる研究は、天然の栄養成分であるだけでなく、

人気のある栄養補助食品でもある EGCg をよりよく理解するために重要である。

一方米ぬかにもアルブミンが存在している。日本食品標準成分表 2020 年版(八訂)によると、米ぬか可食部 100 g あたりタンパク質は 13.4 g 含まれる。またタンパク質のうちアルブミンはおよそ 15% 存在している<sup>10)</sup>。この米ぬかに含まれるアルブミンを米ぬかアルブミン(RBA)と呼ぶ。RBA は、EGCg を安定化および輸送し、固有の抗炎症特性を持つ媒体であることがわかった<sup>11)</sup>。また RBA は熱変化に敏感であり、高温処理にさらされると分解する傾向がある。しかしながら RBA-EGCg 複合体を調製し、熱安定性を評価したところ、RBA の熱安定性は EGCg との組み合わせにより、特に 80°C での処理時のバリン、メチオニン、およびリシンの安定性に関して大幅に改善された。EGCg は RBA と架橋し、その形態を変化させ、RBA の熱安定性を向上させる結合分子として機能したことがわかった<sup>12)</sup>。RBA は EGCg と、水素結合、疎水性結合、ファンデルワールス力などの非共有力によってタンパク質と相互作用する可能性がある<sup>13)</sup>。

日常生活において緑茶をはじめとする茶飲料を飲む機会が多い。市販されている茶飲料について興味深い知見がある<sup>14)</sup>。一部の市販緑茶はなかったものの、ほとんどの緑茶や紅茶にウシ血清アルブミン(BSA)のカルボニル化抑制効果がみられた。しかしながら烏龍茶や混合茶にはその効果がみられなかった。これは緑茶のラジカル消去効果があるためであろう。また市販ペットボトル茶飲料を開栓して冷蔵放置したところ、経日的にカルボニル基の抑制効果が弱まった。他方カルボニル基量は増大した。

また、実際に経口投与された茶カテキンが、他の食品成分とどのような相互作用をしながら腸管に至るかを明らかにすることを目的としたモデル系での実験を試みた報告がある<sup>15)</sup>。カテキンと各種食品成分混合溶液を遠心分離後、その上清液についてカテキン定量を行ったところ、その値が低いのはタンパク質系のミルクカゼインと BSA であった。また、この上清液についての HPLC でのカテキンの分別定量を行ったところ、コーンスターチ、ミルクカゼイン、BSA の 1% 濃度に関しては、食品成分とカテキンが結合し、沈殿して反応系より除去されたため上清液中のカテキン量が減少したものと考えられる。

#### 4. 最新の知見

現在世界的なパンデミックとなっている、COVID-19 を治療する効果的な方法が 2020 年に発表された。そ

れによると改変 ACE2 受容体による治療も効果的であるが、ウイルスの融合または細胞への侵入を阻止する可能性のある薬剤を組み合わせると細胞内ウイルス成分を標的とする場合、アルブミンを EGCg とクルクミンの安定化および輸送のために使うと SARS-CoV-2 感染を治療するのに効果的である、と示している<sup>16)</sup>。EGCg とクルクミンの組み合わせは、重要な細胞シグナル伝達を増強することにより、様々な病気の治療に非常に効果的であることが証明されている。

#### 5. おわりに

血清アルブミンは生体内にあるタンパク質の中で最も古くから研究対象となっており、様々な知見が得られてきた。また緑茶カテキンは近年の健康志向により、一般社会では認知度が向上している。単純に緑茶を飲むと健康に良い、という漠然とした情報以外に EGCg などを利用した薬理作用にも期待できそうであるため、一般社会でも認知度が增大する可能性がある。この分野の研究が今後人類の健康に貢献することを願いたい。

**Key words** :Catechin, EGCg, Albumin, HSA, BSA

Department of Medical Technology, School of Health Sciences, Gifu University of Medical Science, 795-1 Nagamine Ichihiraga, Seki, Gifu, 501-3892, Japan

Takeshi Minami

岐阜医療科学大学保健科学部臨床検査学科  
南 武志

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2022.2.4 受付)

#### 文 献

- 1) 立花宏文(2019)茶ポリフェノールの生理機能と応用展開。シーエムシー出版、東京
- 2) Ikeda M, Ueda-Wakagi M, Hayashibara K, Kitano R, Kawase M, Kaihatsu K, Kato N, Suhara Y, Osakabe N, Ashida H (2017) Substitution at the C-3 position of catechins has an influence on the binding affinities against serum albumin. *Molecules* **22**, 314
- 3) Yoshino K, Ihara H, Kimura S, Sugiura Y(2006)Antioxidant effects of tea catechins. *J Technology and Education* **13**, 1, 1-7
- 4) Peters T. Jr (1996) All about Albumin. Biochemistry, Genetics, and Medical Applications. Academic Press, San Diego, CA, USA

- 5) Minami T, Terada T, Takahashi T, Arikawa H, Matsuyama Y, Kizaki K, Era S (2014) Comparative studies on the heterogeneity of plasma-derived and recombinant human albumins in laboratory use. *International Journal of Biological Macromolecules* **69**, 79-87
- 6) Zinellu A, Sotgia S, Scanu B, Forteschi M, Giordo R, Cossu A, Posadino AM, Carru C, Pintus G (2015) Human serum albumin increases the stability of green tea catechins in aqueous physiological conditions. *PLoS ONE* **10(7)**, e0134690
- 7) 中山勉 (2013) 茶カテキン類と生体成分との分子間相互作用. 日獣生大研報 **62**, 1-7
- 8) Eaton JD, Williamson MP (2017) Multi-site binding of epigallocatechin gallate to human serum albumin measured by NMR and isothermal titration calorimetry. *Bioscience Reports* **37**, BSR20170209
- 9) Sun X, Ferguson HN, Hagerman AE (2019) Conformation and aggregation of human serum albumin in the presence of green tea polyphenol (EGCg) and/or palmitic acid. *Biomolecules* **9**, 705
- 10) Kusumawaty I, Fardiaz D, Andarwulan N, Widowati S, Budijanto S (2016) The effect of rice bran stabilization on solubility and molecular weight distribution of protein fraction. *International Food Research Journal* **23(6)**, 2487-2492
- 11) Shi M, Wang ZS, Huang LY, Dong JJ, Zheng XQ, Lu JL, Liang YR, Ye JH (2020) Utilization of albumin fraction from defatted rice bran to stabilize and deliver (-)-epigallocatechin gallate. *Food Chemistry* **311**, 125894
- 12) Zhou Z, Xu J, Liu Y, Meng D, Sun X, Yi H, Gao Y, Sun G, Strappe P, Blanchard C, Yang R (2017) Thermal stability improvement of rice bran albumin protein incorporated with epigallocatechin gallate. *Journal of Food Science* **82**, 350-357
- 13) Yang R, Liu Y, Xu J, Shang W, Yu X, Wang Y, Blanchard C, Zhou Z (2018) Interaction between rice bran albumin and epigallocatechin gallate and their physicochemical analysis. *Food Sci Biotechnol* **27(6)**, 1561-1569
- 14) 中川一夫, 木水綾子, 吉見有加, 土坂愛, 林由佳 (2010) タンパク質参加を指標とした茶飲料の抗酸化および参加促進作用. 食物学会誌 **65**, 31-36
- 15) 村元美代, 大森正司, 加藤博通 (1999) 茶カテキンと食品成分の相互作用について. 日本家政学会誌 **50**, 163-168
- 16) Mishra PM, Uversky VN, Nandi CK (2020) Serum albumin-mediated strategy for the effective targeting of SARS-CoV-2. *Medical Hypotheses* **140**, 109790