

研究実施状況報告書

平成 31 年 4 月 2 日

長崎県立大学長 様

研究責任者 所 属 看護栄養学部

職 名 教授

氏 名 田中一成



| | |
|--|----------|
| 受付番号 351 | 承認番号 339 |
| I 課 題 ミカン混合発酵茶葉粉末長期摂取の血圧に及ぼす影響 | |
| II 研究期間及び調査期間 研究期間 30年 7月 7日 ~ 30年 10月 28日 調査期間 年 月 日 ~ 年 月 日 | |
| III 研究の実施状況（該当項目にチェックしてください） <input checked="" type="checkbox"/> 研究計画書どおり研究が終了した（公表方法：学会発表、学術論文） <input type="checkbox"/> 研究計画書どおり研究を実施した <input type="checkbox"/> 研究計画を変更して研究を実施した 変更審査申請書提出（ 済 ・ 未 ） 変更内容： 変更理由： | |
| IV 今後の研究の概要（研究が継続の場合） | |
| V 研究結果の概要（研究が終了の場合） ミカン混合発酵茶の血圧に及ぼす影響に関して、効果の有無を判断することはできなかった。しかし、摂取終了後に試験飲料を摂取していた被験者で血圧が上昇したことは、試験飲料が血圧低下に関与していた可能性もある。 | |
| VI その他報告すべき事項 | |

※V研究結果の概要については別紙での提出も可

共同研究結果報告書

研究名称

「ミカン混合発酵茶の血圧に及ぼす影響に関する試験」

研究実施期間

平成 30 年 7 月 7 日から平成 30 年 10 月 28 日

研究等の実施場所

長崎県立大学シーボルト校

研究担当責任者

長崎県立大学看護栄養学部栄養健康学科
教授 田中一成

研究の実施体制

長崎県立大学

教授 田中一成

教授 大曲勝久

助教 湯浅正洋

補助員 山本咲暁子

長崎県農林技術開発センター

主任研究員 宮田裕次

アリメント工業株式会社

小野博之

株式会社シャルレ

山村春男

報告書作成者

長崎県立大学 田中一成

研究の目的および意義

近年、高血圧を原因とする生活習慣病が増加している。高血圧により脳卒中や冠動脈疾患のリスクが上昇することから、食生活を含めた生活習慣の改善により高血圧の発症を未然に予防することが重要である。近年、降圧作用を有する成分が食品中から見出され、それら成分を含有する機能性食品が販売されている。このような食品を通常の食生活において上手に利用することで高血圧症を予防・改善することが可能であると考えられる。

ミカンにはヘスペリジンやメトキシフラボン類などの機能性を有する成分を含有しているが、成熟したミカンに比べて未熟ミカン（摘果ミカン）に多く含まれている。これらの成分には、血管強化、血圧低下、コレステロール低減、中性脂肪低減、血流改善作用等の効能が認められているが、水に難溶であり生体内への吸収性が低いことから、効果が発揮しにくいという問題がある。

そこで、長崎県、長崎県立大学、長崎大学および九州大学は、摘果ミカンと緑茶生葉を混合比率 1:3、揉捻時間 20 分で製造する発酵茶を開発し、この発酵茶に含まれるフラボノイド類は高い水への溶解性を示すことを明らかにした。この効果は、水溶性のカテキンやカテキンの酸化重合で生成した紅茶ポリフェノール類が、その両親媒性によりフラボノイドの疎水性部分を会合によって取り込むことにより水溶性が高まったと推察している。これら技術的・科学的知見をもとに製造したミカン発酵茶は、ラットにおいて血圧上昇抑制作用を発現し、ヒトにおいて血管の弾力性を高めることを観察した。また、血流改善による冷え性改善効果や疲労感軽減作用を有することも明らかにしてきた。

本試験では、ミカン混合発酵茶の長期摂取が、血圧に及ぼす効果について検討し、機能性表示食品として販売することを目的とする。

対象と方法

本試験は長崎県立大学一般研究倫理委員会の審査・承認（2018年5月29日承認、承認番号：339）を受けたうえで、ヘルシンキ宣言を遵守し、ヒト試験実施にあたっては「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省告示：平成26年12月22日）に従った。本試験は、2017年9月から10月にかけて実施した。

試験はランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較法で実施する。

ミカン混合発酵茶葉を低用量（40mg）あるいは高用量（80mg）で含む粉末を試験食品とする。

試験食品あるいはプラセボ食品を夕食の直前に1包をお湯に混ぜて、12週間摂取する。摂取直前、摂取4週間後、摂取8週間後、摂取12週間後、摂取終了4週間後（後観察期間）に、体重、体脂肪率、血圧、体組成、採血による血液成分を長崎県立大学の教室あるいは実習室において測定する。初回の測定時のみ身長も測定する。毎回、長崎県健康事業団の医師および看護師が本学シーボルト校の講義室あるいは実習室において採血（約10mL）を行う。試験は6月中旬から2週間の前観察を行い、その後12週間食品を摂取し、摂取終了後4週間の後観察期間を設ける。

測定項目

身長（初回のみ）、体重、体脂肪率、BMI、血圧、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、血糖値、AST、ALT、 γ -GTP、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、LD、総ビリルビン、ALP、HbA1c、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、レニン活性、アンジオテンシン転換酵素活性

尿検査：たんぱく、糖、ウロビリノーゲン、潜血

診察、問診による自他覚症状

【被験者の選定方法】

被験者は治験ネットワークに登録した成人男女を対象に募集し、目安として最低血圧が85～99、最高血圧が130～159のヒトを対象とする。被験者数は60名とする。対象となる被験者は、下記の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準に抵触しない者とする。

選択基準

- ① 20歳以上70歳以下の男女
- ② 目安として最低血圧が85～99、最高血圧が130～159の者
- ③ 試験期間中の暴飲暴食を控えることが可能な者
- ④ 試験の目的・内容について十分な説明を受け、同意能力があり、よく理解した上で自発的に参加を志願し、書面で試験参加に同意した者

除外基準

- ① 血圧に影響を及ぼす可能性のある医薬品を使用している者
- ② 試験期間中に血圧に影響を及ぼす可能性があるサプリメント・健康食品摂取を止めることができない者
- ③ 重篤な糖尿病、腎・肝疾患に罹患している者、治療中の者
- ④ 高血圧症と診断されたことがある者
- ⑤ 慢性疾患を有し、薬剤を常用している者
- ⑥ 試験期間中に緑茶・紅茶の多量摂取を止めることができない者
- ⑦ 妊娠している者、試験期間中妊娠の意思がある者、授乳中の者
- ⑧ 他の食品の摂取や薬剤を使用する試験、化粧品および薬剤などを塗布する試験に参加中の者、参加の意思がある者
- ⑨ その他、試験担当医師が被験者として不相当と判断した者

【試験食品】

製造年月日：2018年5月製造

関与成分量：40mg あるいは 80mg/包 可溶性ヘスペリジン

外観・形態：スティック状分包

内容量：1.2g 茶葉粉末/本

保存条件：直射日光・高温多湿を避け、なるべく涼しい場所に保存する（冷凍不可）

品質保証期限：製造日より6ヶ月

摂取方法：試験食品を夕食の直前にお湯に混ぜて1包を摂取する。

試験食品製造元：アリメント工業株式会社

【試験食品の処方】

試験食品（割合）

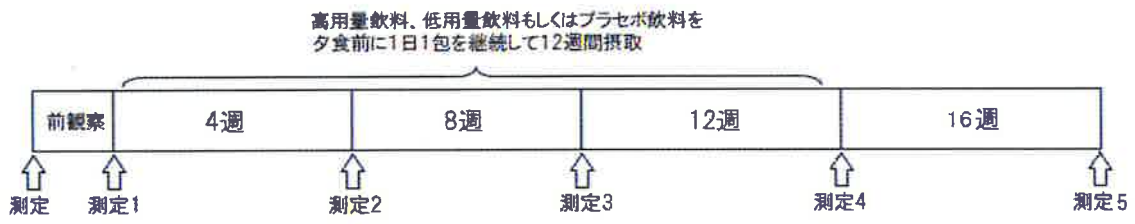
低用量：1.2g：茶葉 890mg、デキストリン 290mg、プルラン 20mg

高用量：2.4g：茶葉 1780mg、デキストリン 580mg、プルラン 40mg

対照（プラセボ）食品：1.2g：乳糖 890mg、デキストリン 290mg、プルラン 20mg、カラメル色素微量

試験食品の製造をアリメント工業株式会社が行い、その管理を販売元である株式会社「シャルレ」の担当責任者である山村春男氏が負う。

【試験のデザイン】



【結果】

1. 被験者背景

同意が得られ、試験開始時の血圧において収縮期血圧が 130~159 mmHg、拡張期血圧が 85~99 mmHg の 51 名を被験者として試験を行った。男性 29 人、女性 22 人で、平均年齢は 55.0 ± 1.6 歳、身長 164.0 ± 1.4 cm、体重 69.1 ± 2.2 kg、BMI 25.4 ± 0.6 であった。

2. 解析結果

被験者の収縮期血圧は、プラセボ飲料摂取において 4 週後にかなり低下する傾向を示し、その後 8 週および 12 週後に上昇したが、試験開始時よりやや低い値であった (図 1)。低用量飲料を摂取した被験者においては、8 週後まで低下する傾向であった。高用量飲料においても同様の傾向を示した。低用量および高用量群ともに 8 週後から 12 週後にかけて上昇した。低用量と高用量の値はどの測定時においてもほぼ同じであった。変化量に関して、プラセボ群の 4 週後の収縮期血圧は低用量群および高用量群より有意に低かった。8 週後の値はプラセボ群と 2 種類の試験飲料の間で縮まり、12 週後にはさらに縮まったが、プラセボ群で低い傾向であった。摂取終了後、試験飲料を摂取した被験者で収縮期血圧が上昇した。

拡張期血圧は、プラセボ群で 8 週後まで低下し、12 週後にやや上昇した。低用量飲料群と高用量飲料群で同様の傾向で推移したが、高用量群で低用量群よりやや低かった。各測定時においてプラセボ群で試験飲料群より低い値であった。変化量に関しても、プラセボ群で試験群より低く、4 週後の値はプラセボ群で低用量群より有意に低値であった。

I 度高血圧の被験者において、収縮期血圧はプラセボ群で試験飲料群より低い傾向であった (図 2)。高用量飲料を摂取した被験者において、12 週後にプラセボ飲料および低用量飲料より高い傾向であった。拡張期血圧に関して、3 群とも同様の傾向で推移したが、プラセボ群でやや低かった。

正常高値の被験者において、各測定時に 3 群間で差はなかったが、収縮期および拡張期の血圧に関して、低用量より高用量の飲料を摂取した被験者で低い傾向にあった (図 3)。

【考察】

これまでの試験で、ミカン混合発酵茶は高血圧自然発祥ラット（SHR）の血圧上昇を抑制し、ヒトにおいて血管の弾力性を改善する効果を有することが観察された。そこで本試験において、ミカン混合発酵茶長期摂取がヒトの血圧に及ぼす影響を検討した。

プラセボ飲料を摂取した被験者において、4週後に著しい低下が観察された。これはプラセボ摂取では通常考えられない変動である。その後12週後まで上昇していることは、4週後の変動が特異的であったかもしれない。現時点でその理由は不明であるが、プラセボ群に女性が多かったこと、プラセボ群の初期値のみが何らかの影響（偶発的に）で高くなっていたことなどが考えられる。

高用量と低用量で差がなかったことは、効果発現に対して高用量ではなく低用量で問題ないと解釈して良いかもしれない。試験飲料摂取で、8週後まで経時的に減少していたが、12週後に上昇した。今回の試験では、0週時、8週目および12週目の測定時の気象環境が影響しているかもしれない（0週目で大雨警報、12週目で台風接近による暴風雨警報）。血圧測定前に十分な安静時間を確保したが、精神的ストレスが影響した可能性も否定できない。

現時点でミカン混合発酵茶の血圧に及ぼす影響に関して、効果の有無を判断することはできなかった。しかし、摂取終了後に試験飲料を摂取していた被験者で血圧が上昇したことは、試験飲料が血圧低下に関与していた可能性もある。

本実験の結果から、血圧測定に関しては次のような点に配慮することが重要であると考えられる。

- ・ これまでの被験者のデータベースから被験者の背景（血圧、年齢、男女、体重、脂質濃度など）を平均化することに特に注意を払って群分けする
- ・ 血圧に影響する可能性が指摘されている測定者の「白衣」着用をやめる
- ・ 気象条件の変動に注意を払った対応をする（測定前の安静時間を長くする、被験者に負担がかからないように血圧測定の日時に多少の幅を持たせる）
- ・ 血圧測定機器を1台のみにする
- ・ 血圧測定を特定の1人がすべて行う
- ・ 被験者は測定日の測定1時間前に試験飲料を摂取する

上記内容を考慮して臨床試験を実施すれば、これまで得られている本発酵茶の効能から、ヒトにおいて血圧抑制作用を確認することは十分可能であると考え

えられる。

図1 全被験者

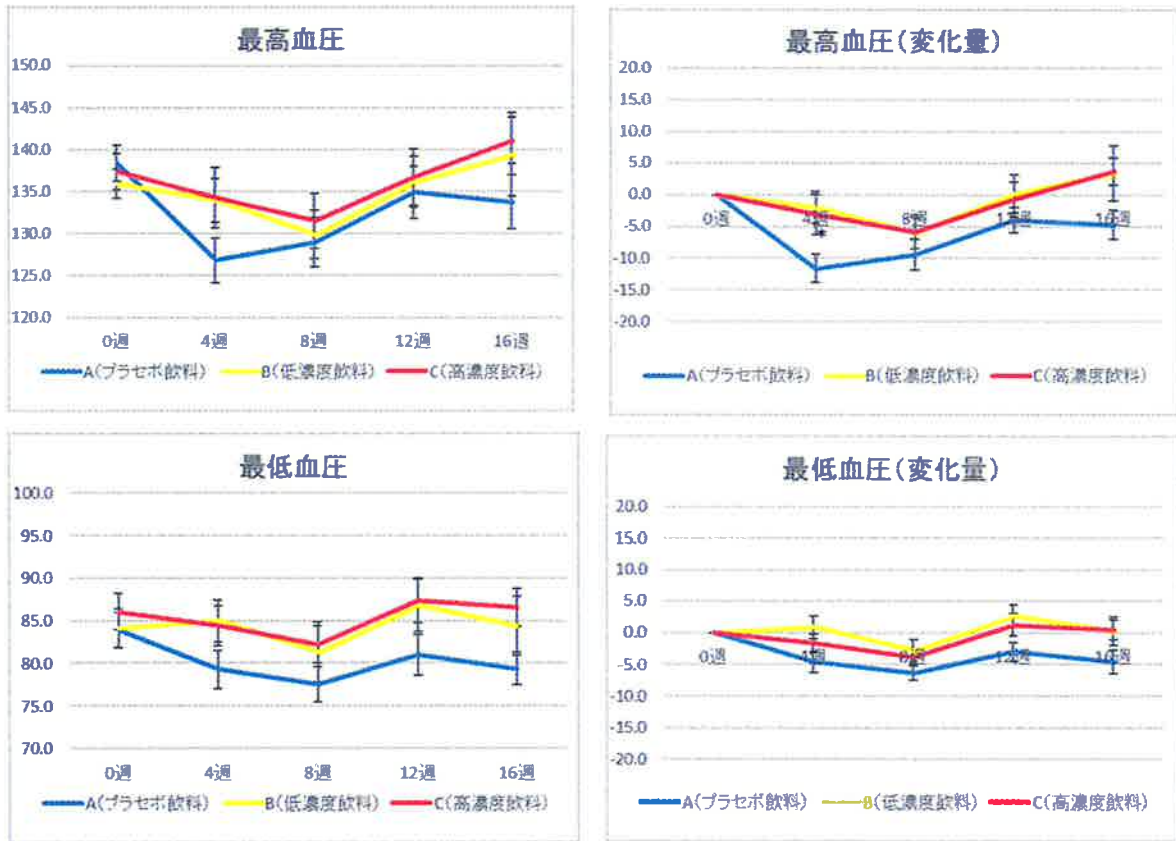


図2 I度高血圧の被験者

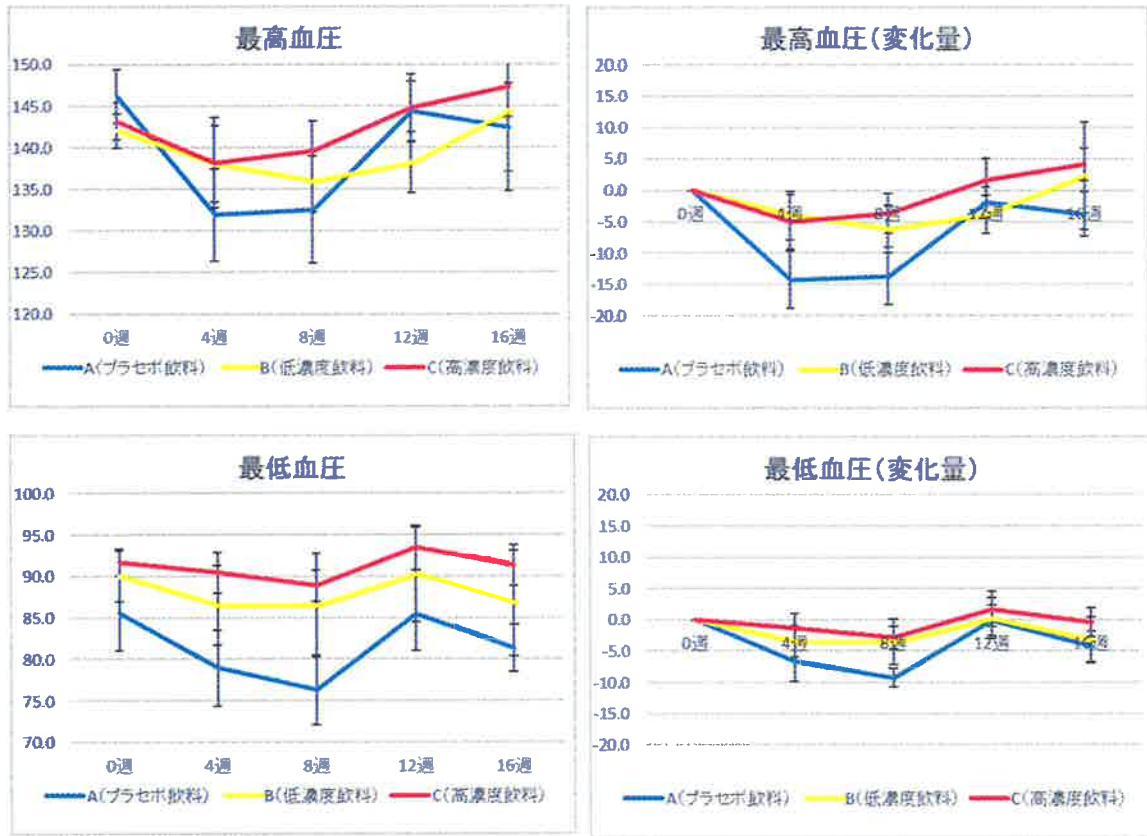


図3 正常高値の被験者

