

緑茶による脳の老化予防ならびに ストレス軽減に関する研究

静岡県立大学 茶学総合研究センター

客員准教授 海野 けい子

はじめに

緑茶には渋み成分のカテキンや、苦み成分のカフェイン、そして旨み成分であるテアニン等のアミノ酸が含まれており、それらは機能面においても重要な役割を果たしています。カテキンの機能としてこれまでに、抗酸化作用や、抗がん作用、血圧や血糖値の低下作用、抗菌・抗ウィルス・抗アレルギー作用などが報告されていることに加え、脳機能の低下抑制などが明らかになってきています。ここでは、加齢に伴う脳機能の低下に対するカテキンの作用を紹介します。テアニンの重要な機能としてはリラックス作用やストレス緩和作用があります。そのほかに睡眠や記憶力の改善作用、カフェインによる興奮作用の抑制、うつ病・統合失調症の症状改善などが報告されています。ストレスは多くの疾患の発症や悪化に関与し、脳機能や寿命にも影響します。そこで、どのような緑茶にストレス軽減効果が期待できるのかについても紹介します。

1. 緑茶カテキンによる脳の老化予防

1.1 老化促進モデルマウス（SAMP10）を用いた検討

緑茶の疫学調査によると、2006年に東北大学のグループが緑茶を1日に2杯以上飲む人では認知症のオッズ比が有意に低いことを報

告しています^[1]。また緑茶をほとんど飲まない人に比べ、毎日飲む人では認知症や軽度認知障害の人が少なかったことが2014年に金沢大学のグループから報告されています^[2]。脳は40歳を過ぎた頃から次第に萎縮が始まると言われており、加齢に伴い新しいことがなかなか覚えられなかったり、物忘れが増えたりします。そのようなモデルとして、加齢に伴い脳が萎縮し学習・記憶能が低下する老化促進モデルマウス（SAMP10）を使って脳機能に関する研究を行いました。マウスに飲み水として緑茶カテキンを自由摂取させました。その結果、カテキンを毎日摂取していたマウスでは老齢になると低下する学習能が、有意に抑制されることが明らかになりました^[3]。緑茶に含まれる主要なカテキンはエピガロカテキンガレート（EGCG）で、次いで多いのがエピガロカテキン（EGC）ですが、EGCGは学習能低下を強く抑制したのに対し、EGCにはそのような作用が認められませんでした^[3]。

1.2 EGCGの脳内への移行と神経細胞への作用

EGCGを摂取した場合、その0.1～2%程度が小腸からEGCGとして血中に取り込まれますが、大部分のEGCGは小腸でEGCに代謝された後大腸で分解され、5-（3',5'-ジヒドロキシフェニル）- γ -パレロラクトン（EGC-M5）

が主な分解物としてできてきます^[4]。そこでカテキン類が血管側から脳実質側にどの程度移行するか市販の測定キットを用い調べた結果、EGCGは血流を介して血中の1/10程度が脳に取り込まれると考えられました。またEGCGとEGCは脳内への移行に違いはなく、EGCGの代謝分解物EGC-M5もEGCGと同程度脳内に移行できることもわかりました^[3]。

次に神経細胞に対する作用を比較した結果、神経細胞の分化の指標である神経突起の長さがEGCGを作用させた培養細胞で有意に長くなっており、EGCはその作用が低いことが明らかとなりました^[3]。このことからEGCGとEGCの脳に対する作用の違いは、神経細胞に対する作用の違いであることがわかりました。また代謝分解物のEGC-M5もEGCGに次いで強い作用があることもわかりましたので、EGCGとその代謝物の両者に神経細胞を活性化させる作用があることがわかりました。EGC-M5は体内では抱合体になっている可能性が高いので、その硫酸抱合体が重要ではないかと考えられます。

1.3 EGCGとその分解物の脳に対する作用

緑茶としてEGCGを摂取した時、2～3時間後に小腸から取り込まれたEGCGは血流を介して脳内に取り込まれ、神経細胞を活性化します。その後8時間以上経過すると大腸から取り込まれたEGCGの分解物が血流を介して脳内に取り込まれ、神経細胞を再び活性化するという仮説を私たちは提案しています^[3]。すなわち、1日に数杯のリーフ茶の緑茶、あるいはペットボトルであれば1本程度を毎日飲むことで脳神経が活性化され、老化が予防されると思われます(図1)。これまではカテキン類のバイオアベイラビリティは低い(2～8%)と言われていましたが、腸での分解物を含めて考えると40%ほどになることも報告

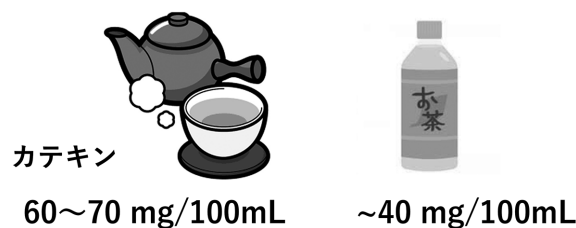


図1 緑茶による脳の老化予防。茶葉から淹れるリーフ茶ではカテキンが60～70mg/100mL程度含まれています。ペットボトルの緑茶のカテキン量は～40mg/100mL程度です。1日に数杯のリーフ茶、あるいはペットボトルの緑茶1本程度を毎日飲むことで脳神経が活性化され、老化が予防されると考えられます。

されています^[5]。このような代謝物の作用まで考えますと、茶カテキンだけでなくフェノールリッチな食品による共通した神経保護作用の可能性もあるかもしれません。

2. テアニンのストレス緩和作用

2.1 テアニンと実験動物を用いたストレス実験

テアニン(L-Theanine)は植物の中でもチャノキ(*Camellia sinensis*)とそのごく近縁種にしか見つかっていない稀なアミノ酸で、茶の旨味成分の一つです。乾燥茶葉中に1～2%含まれ、特に上級のお茶に多く含まれています。

生体にストレスが負荷されますと興奮性の神経伝達物質のグルタミン酸が放出され、視床下部、下垂体、副腎からなるHPA軸が活性化されます。私たちはストレスが生体に及ぼす影響を調べるために、実験動物にストレスを負荷する系を構築しました。通常マウスは1ケージ数匹の群飼育を行っていますが、仕切り板を入れたケージで雄のマウスを1匹ずつ飼育すると縄張り意識が確立します。その後この2匹を、仕切り板を外して飼育を続けると、自分の縄張りに他者がいる状態になります。これはヒトの場合の「他者の存在がストレスとなる」というモデルです^[3]。このマウスたちは、一見仲良く暮らしているように見えるのですが、すぐケンカをするかなりイラっとした状態にありました。

その結果、通常の群飼育のマウスに比べストレス条件下で飼育していたマウスは早くから死に始め、平均生存期間が短くなっていました。しかしストレスを負荷した条件下でテアニンを含む水を飲んでいた場合は、平均生存期間が平常まで伸びていました。群飼育のマウスにテアニンを与えても寿命が延びるわけではなかったので、テアニンはストレスによって短縮した寿命を平常に戻す作用があることが見出されました^[3]。

2.2 ストレスの脳に対する影響とテアニンの作用

ストレス負荷条件下ではマウス的大脑が萎縮していましたが、テアニン摂取により萎縮は抑制されていました。そこでストレスによる脳の萎縮がいつ頃からどの部位で起こるのか、核磁気共鳴装置MRIを使って詳しく調べてみました。SAMP10という系統のマウスではストレスを負荷して1ヶ月の時点で有意に脳の萎縮が生じ、その後加齢とともに徐々に萎縮が進行していました^[3]。一方テアニンを飲んでいたSAMP10マウスでは一旦萎縮しましたが、その後回復していました。ddYという系統のマウスでは、ストレス負荷1ヶ月後に脳の萎縮が見られましたが、その後回復し、またテアニンを飲んでいたddYマウスはほとんど萎縮していませんでした^[3]。このようにストレスに対する感受性には実験動物の系統によっても異なることがわかりました。同じような状況下でストレスを感じたとしても、その後回復できるレジリエンスが高い場合と、回復できないレジリエンスが低い場合があります。ストレスに対する感受性が高いマウスでは、神経の興奮と抑制の調節に関与する遺伝子Neuronal PAS domain protein 4 (Npas 4) の発現が低下しており、テアニンを摂取していたマウスではその発現が高まっていました^[3]。また脳内の炎症に関与

する遺伝子リポカリン2 (Lcn 2) ではストレス負荷により発現が高まり、テアニン摂取によりそれが抑制されていました^[3]。従いまして、ストレスが負荷された時ストレスに強い場合は脳がダメージを受けても回復することができるのですが、ストレス感受性が高い場合は脳の萎縮や酸化障害、うつ状態が生じ、それによって認知機能の低下や寿命の短縮など老化が促進されます。テアニン摂取はそれをある程度抑制できることが明らかとなりました(図2)。

一方上記のようなストレスに強いddYマウスも、1ケージあたり6匹での過密ストレス条件下ではストレスに弱いことがわかりました。この際にもテアニンは、Npas 4 遺伝子の発現を調節してストレスを緩和していることが明らかとなりました^[6]。

テアニンはグルタミン輸送体によく結合することにより、グルタミン・グルタミン酸サイクルを調節して過剰興奮を抑制することが提唱されています^[7]、それに加えてNpas 4の発現を高めることによりGABA作動性シナプスを介して抑制性神経伝達物質のγ-アミノ酪酸(GABA)の発現を高めて興奮と抑制のバランスを調節しているものと考えられます。

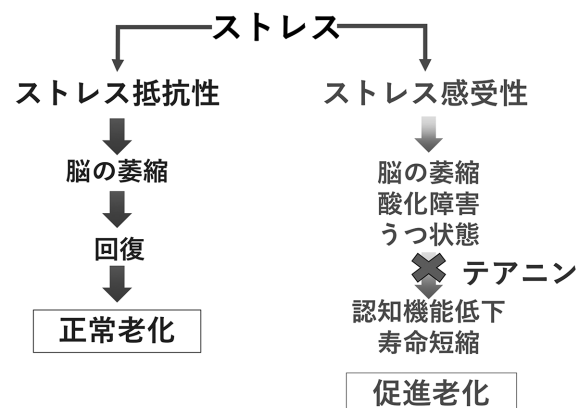


図2 ストレスによる老化促進とテアニンの作用。ストレスに抵抗性を示すマウスでは脳がダメージを受けても回復することができます。一方ストレス感受性が高い系統のマウスでは認知機能の低下や寿命の短縮を示しますが、テアニンを摂取することにより促進老化をある程度抑制できます(文献3より)。

2.3 緑茶のストレス緩和作用

カフェイン、およびEGCGやエピカテキンガレートのようなガレート型カテキンは、テアニンの作用を強く打ち消してしまいます。一方アルギニンにはテアニンと同様の強いストレス緩和作用があることがわかりました^[8]。

そこでカフェインを減らした緑茶を、20-90代の人に飲んでもらいストレスに対する作用を調べた結果、いずれの年代においても、低カフェイン緑茶を飲むことにより対照の一般緑茶よりストレスが軽減されることが明らかとなりました^[3]。次に、テアニンが豊富な抹茶をクッキーとして取った場合、テアニンやアルギニンが多い抹茶にはストレスを軽減する効果がありましたが、抹茶でもテアニンが少ないものでは効果が認められませんでした^[3]。動物実験やヒトでの臨床研究の結果から、ストレスを軽減するテアニン（T）、アルギニン（A）のモル和に対して、興奮性に作用するカフェイン（C）およびEGCG（E）のモル和が何倍量までだったらストレスを緩和できるのかを示すCE/TA比が、ストレス緩和の指標となることを私たちは提唱しています^[3]。

2.4 リーフ緑茶のストレス緩和作用

緑茶の浸出液について動物実験でストレス緩和作用を調べたところ、これまで行ってきた動物実験やヒトでの臨床研究から、ヒトの場合ストレス緩和効果を期待するには、テアニンとしては1日あたり100mg以上が必要で、その際の緑茶のCE/TA比は3より低い値であることが必要だとわかりました^[9]。そこで近年（2022年）日本で流通している玉露、上級煎茶、中級煎茶、上級深蒸し煎茶、中級深蒸し煎茶、釜炒り製玉緑茶、蒸し製玉緑茶、およびほうじ茶の8種類の緑茶について、全国の茶産地から94種の茶を購入し、その中から試験に適したものとして64種を選

び、それらをブレンドして各茶種の試験材料として、各緑茶のCE/TA比を調べてみました。その結果、いずれの緑茶もCE/TA比は3より小さい値でした^[10]。つまり、いずれの緑茶もストレス軽減効果が期待できる、ということがわかりました。ただしほうじ茶の場合は、加熱処理の過程でアミノ酸やカテキンが分解してしまい、一方でカフェインは一部昇華しますが分解しないため、CE/TA比が35と非常に高い値になっていました。

これらの緑茶について50℃～90℃の温度といくつかの浸出時間で淹れ、成分を分析しました。その結果いずれの場合も、CE/TA比は3より低い値でした^[10]。試験に使用した緑茶は、すべて一番茶でした。従いまして一番茶であればいずれのリーフ緑茶でもストレス軽減効果が期待できると考えられました。緑茶を飲むとホッとするとよく言われていますが、今回の結果からそれが科学的に裏付けされたものと考えられます。

次に同じ茶葉を複数回淹れた場合について調べてみました。すると3煎目以降ではCE/TA比が3以上となることが示されました^[10]。テアニンやアルギニンは1煎目および2煎目で多くが溶出しましたが、カフェインやEGCGでは2煎目が最も高く、その後3煎目も十分に高い値でしたので、CE/TA比が3以上となったわけです。以上のことをまとめますと、緑茶は一番茶であれば、CE/TA比が3より小さいこと、一般的な淹れ方であれば浸出液のCE/TA比も3より小さいこと、同じ茶葉で淹れた場合3煎目以降はCE/TA比が3より大きくなること、が明らかとなりました。

2.5 緑茶によるストレス緩和の作用機構

ストレスを受けた直後は、神経は興奮が高まった状態になります。興奮と抑制のバランスが保たれることは脳の健康維持に欠かせま

せん。緑茶に含まれているテアニンは、グルタミン輸送体に結合してグルタミンの取り込みを抑制し、結果的に興奮性の神経伝達物質であるグルタミン酸の過剰放出を抑制します。また一方でテアニンは、興奮と抑制のバランスを維持するNpas 4の発現増大を介して、抑制性の神経伝達物質であるGABA放出シナプスを増強します。このように、テアニンは興奮と抑制のバランスを維持し、それによってストレスを軽減します。カフェインとEGCGはさまざまな作用を引き起こすので、脳内での作用にはいろいろなメカニズムが考えられますが、重要な作用はGABA放出を促進するテアニンの作用を打ち消すように作用することです。またカフェインはグルタミン酸レベルを上昇させることも報告されています（図3）。アルギニンはグルタミン酸の過剰放出を抑制することが示唆されています^[9]。

3. まとめ

緑茶の脳における機能性についてまとめますと、加齢に伴い脳機能は低下してくるわけですが、カテキンであるEGCGとその分解物には、それを抑制する作用があることが明らかとなってまいりました。また長期にわたるストレスは様々な疾病をひきおこしたり悪化させたりするだけでなく、脳機能の低下ももたらします。テアニンはストレス緩和作用を介して、脳機能の低下を抑制します。つまり緑茶の摂取は脳の老化予防につながる事が明らかとなってまいりました。カテキンはリーフ茶でもペットボトルの緑茶でも必要量を摂取することが可能ですが、ストレス軽減を期待する場合には少なくともテアニンが1日あたり100mg以上必要となりますので、一番茶のリーフ茶の緑茶を飲まれることをお勧めします。

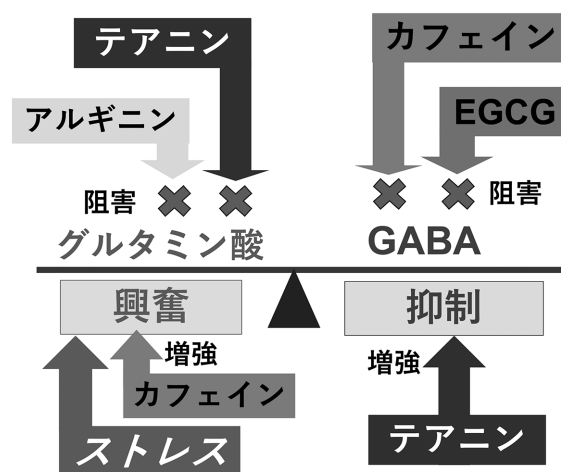


図3 緑茶によるストレス緩和の作用機構。ストレスを受けた直後は、脳内ではグルタミン酸（興奮性の神経伝達物質）により興奮が高まった状態となります。テアニンはグルタミン酸の過剰放出を抑制するとともにGABA（ γ -アミノ酪酸、抑制性神経伝達物質）放出シナプスを増強します。カフェインとエピガロカテキンガレート（EGCG）はGABA放出を抑制し、グルタミン酸レベルを上昇させます。アルギニンはグルタミン酸の過剰放出を抑制します（文献9より）。

文献

1. Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, Shimazu T, Matsui T, Ebihara S, Awata S, Nagatomi R, Arai H, Tsuji I. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83, 355-361.
2. Noguchi-Shinohara M, Yuki S, Dohmoto C, Ikeda Y, Samuraki M, Iwasa K, Yokogawa M, Asai K, Komai K, Nakamura H, Yamada M. *PLoS One*. 2014; 9, e96013.
3. Unno K, Nakamura Y. *Molecules* 2021; 26, 4897.
4. Kohri T, Matsumoto N, Yamakawa M, Suzuki M, Nanjo F, Hara Y, Oku N. *J Agric Food Chem*. 2001; 49, 4102-12.
5. Mena P, Bresciani L, Brindani N, Ludwig IA, Pereira-Caro G, Angelino D, Llorach R, Calani L, Brighenti F, Clifford MN, Gill CIR, Crozier A, Curti C, Del Rio D. *Nat Prod Rep*. 2019; 36, 714-752.
6. Unno K, Taguchi K, Konishi T, Ozeki M, Nakamura Y. *Int J Mol Sci*. 2023; 24, 3983.
7. Kakuda T, Hinoi E, Abe A, Nozawa A, Ogura M, Yoneda Y. *J Neurosci Res*. 2008; 86, 1846-1856.
8. Unno K, Hara A, Nakagawa A, Iguchi K, Ohshio M, Morita A, Nakamura Y. *Phytomedicine* 2016; 23, 1365-1374.
9. Unno K, Taguchi K, Matsuda T, Nakamura Y. *Molecules* 2024; 29, 4553.
10. Unno K, Ikka T, Yamashita H, Kameoka Y, Nakamura Y. *Foods*. 2025; 14, 103.