

コーヒーの魅力

食品産業関連技術懇話会
技術士（生物工学部門）、農学博士 酒井重男



はじめに

過去の疾患調査でコーヒーの飲用が疾患リスクを軽減する病気が多い。肝硬変、糖尿病、高血圧症など59疾患のうち15疾患（25%）で予防効果が期待できると云える。コーヒーと云う日常の飲みものが、これだけ多くの病気リスクを下げている事実は、高価な医療品に限られる数の適応症にしか効果がない現実と対照的である。コーヒーの病気予防効果と疾患治療効果差は、漢方薬と合成薬の効き目の差とよく似ている。すなわち、合成薬には適応症があるが、漢方薬には「証」はあっても適応症はないと云うことである。またコーヒーがABCG2を活性化すること、牛乳のオロト酸と尿酸が尿細管にあるトランスポーター VRAT1を競合的に共存することなどを合せれば、コーヒーが高尿酸血症を予防することの疫学調査結果がよく理解できる。

1. コーヒーの2型糖尿病抑制効果

わが国の糖尿病患者数は、2007年の時点で890万人と云われており、「糖尿病の可能性を否定できない人」を含めると約2,210万人と云う極めて大きい数字となる。糖尿病の患者の9割以上は、2型糖尿病と考えられる。2型糖尿病は、インスリン標的組織（骨格筋、脂肪組織および肝臓）におけるインスリン作用の低下と、

膵β細胞からのインスリン分泌の不全とが様々な割合で組み合わされることにより発症する。そこで、堀尾ら¹⁾は2型糖尿病抑制作用が期待できる食品因子としてコーヒーに着目した。コーヒーは世界中で最も飲まれている嗜好飲料であり、ヒトの健康に対する作用を十分に期待できる。そこで、2型糖尿病モデルマウスを用いたコーヒーの抗糖尿病効果の検証について述べている。

1) 2型糖尿病自然発症モデルであるKK-A'マウスにおけるコーヒーの糖尿病抑制効果の検証

KK-A'マウスの2型糖尿病は多数の発症（感受性）遺伝子によって支配され、過食と肥満が観察される。6週齢と云う若齢期において高血糖が発症する希少なマウスであり、わが国で最も繁用されている2型糖尿病モデル動物の1つである。高血糖の発症と同時に、高インスリン血症、高トリグリセリド血症、脂肪肝が観察される。KK-A'マウスの高血糖の原因は主に末梢組織でのインスリン抵抗性によるものであり、このインスリン抵抗性によって引き起こされるが、脂肪組織で産生される様々なアディポサイトカインは、脂肪組織とそれ以外の組織のインスリン抵抗性を制御している。アディポネクチンは末梢組織のインスリン抵抗性を抑える作用を持つアディポサイトカインで

あるが、KK-A' マウスではその産生が低下している。反対に、monocyte chemoattractant protein1 (MCP-1)、tumor necrosis factor α 、interleukin 6 (IL-6) は末梢組織のインスリン抵抗性を惹起するアディポサイトカインであるが、KK-A' ではこれらの産生が増進している。よって、KK-A' マウスの脂肪組織のアディポサイトカイン産生は末梢組織のインスリン抵抗性を誘引する方向に変化している。

4週齢の雄のKK-A' マウスを用いて、飲水として2型希釈ブラックコーヒー（㈱ポッカコーポレーション、通常焙焼の缶コーヒーを与えるCoffee群と水を与えるcontrol群を設けて、5週間飼育した。1週間毎に、1時間の飼料除去後に午前10時にマウスの血糖値（非給食時血糖値）を測定した。飼料は、市販マウス用固型飼料（日本クレア㈱、CE-2）を自由摂取させた。この実験期間における体重増加と飼料摂取量は、両群で差は見られなかった。解剖時の肝臓重量、皮下脂肪組織重量、後腹膜脂肪組織重量はcoffee群で有意に低下した。

血糖値はControl群では継時的に上昇し、4週目以降は500mg/dl以上の高血糖が観察された。しかし、coffee群では血糖値の継時的な上昇は抑えられ、2週目以降5週目までcontrol群よりも有意に低値が観察された。この結果より、coffeeの摂取はKK-A' マウスの血糖値上昇を抑制することが明らかとなった。

2) カフェインの2型糖尿病抑制効果

4週齢の雄のKK-A' マウスを用いて、飲水として250mg/lカフェイン水溶液を与える250CA群と水を与えるcontrol群を設けて、5週間飼育した。実験期間中1週間毎に、1時間の飼料除去後に午前10時にマウスの血糖値（非絶食時血糖値）を測定した。飼料は、市販マウス用固型飼料（日本クレア㈱、CE-2）を自由摂取させた。血糖値の経時変化は、250CA群では3週目においてcontrol群に比べて有意に

低い血糖値が観察され、カフェインの摂取は2週目以降において血糖値の上昇を抑制した。250CA群では、脂肪組織のMCP-1およびF4/80のmRNAレベルが低下した。これらの作用はコーヒー摂取の場合と同様であった。これらの結果より、カフェインがコーヒーの抗糖尿病作用の有効成分の1つであることが示された。

3) 高脂肪食誘発型糖尿病におけるコーヒーおよびカフェインの抗糖尿病効果

KK-A' マウスで観察されたコーヒーの抗糖尿病作用が異なるタイプの2型糖尿病モデルでも発揮されることを期待して、高脂肪食摂取マウスにおいてその作用を検討した。高脂肪食摂取はインスリン抵抗性を誘発し、動物実験で頻繁に用いられる食事性2型糖尿病モデルである。4週齢の雄のC57BL/6Jマウスに高脂肪食（13.6%脂肪（牛脂を主とする）含有Quick fat本クレア㈱）を自由摂取させ、飲水として2倍希釈ブラックコーヒーを与えるcoffee群、200mg/lカフェイン水溶液を与える200CA群、水を与えるcontrol群を設けて17週間飼育した。実験開始後3、9、16週目に耐糖能試験を行い、継時的に非絶食時血糖値を測定した。

実際には、1晩の絶食後に2g/kg体重のグルコースを腹腔内注射し、30、60、120分後の血糖値を測定した。実験期間中、高脂肪食摂取によって非絶食時血糖値の上昇は観察されなかったことより、コーヒーおよびカフェインの摂取も血糖値に有意に影響を与えなかった。しかしながら、耐糖能は高脂肪食摂取の期間が長くなると共に明らかに低下した。すなわち実験期間と共にcontrol群のAUCの値は上昇した。コーヒーの摂取は16週目に耐糖能を有意に改善し、カフェインの摂取は9週目および19週目の耐糖能を有意に改善した¹⁾。

2. 高血圧を予防するコーヒー

1) 生豆エキスの降圧作用

コーヒー生豆エキスの降圧作用は、ようやく今世紀になって発見された。最初に報告されたのは、花王グループが生豆抽出エキスを高血圧ラットに投与した実験であった。生豆抽出エキスにはクロロゲン酸が含まれている。ラットに経口投与したクロロゲン酸の半分以上が、腸内菌によって図に示すような、カフェイン酸とキナ酸に加水分解されている。

この時、僅かだがフェルラ酸も出来てくる。カフェ酸とフェルラ酸の90%以上が腸管から吸収され、カフェ酸の一部は肝臓でフェルラ酸に代謝変換される。したがって、全身に分布するポリフェノールは比較的少量のクロロゲン酸とそれより多いカフェ酸とフェルラ酸と云うことになる。この現象はヒトの場合にも同様である。

花王グループは、生豆抽出エキスの降圧効果

がクロロゲン酸ではなく、カフェ酸とフェルラ酸によることを突き止めた。その作用はアトロピンによって完全に阻害されたので、M3型ムスカリン作動性のアセチルコリン受容体刺激であることが明らかになった。フェルラ酸の作用はカフェ酸より強く、50mg/kgで収縮期血圧を平均5%、200mg/kgでは平均15%引下げた。フェルラ酸50mg/kgを医療用医薬品のカプトプリルやプラズシンと併用すると、最大50%の作用増強が観察されている。このようにして、フェルラ酸は血管内皮のM3受容体を介して一酸化窒素(NO)の産生を促し、血管平滑筋を弛緩させて血圧を下げるのである。

2) クロロゲン酸のヒト試験

動物試験でクロロゲン酸の降圧効果を確認した花王グループは、クロロゲン酸を濃縮した生豆抽出エキスを用いて小規模ながらヒト

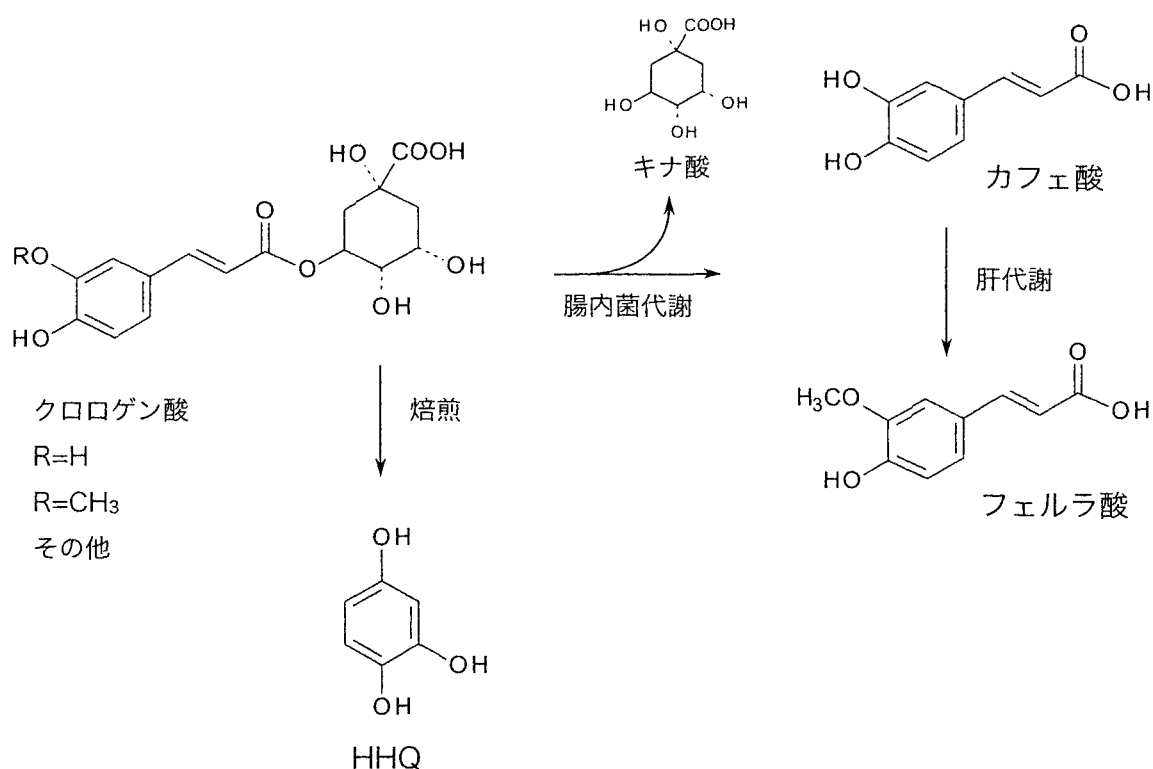


図 クロロゲン酸に由来する薬理活性物質の化学構造

クロロゲン酸はM3 ブロッカー（アトロピン様）でかつH2 ブロッカー（ラニチジン様）でもある。カフェ酸とフェルラ酸はM3 受容体作動薬でアトロピンと拮抗する。以上の3つは抗酸化物質で活性酸素を消去する。HHQは活性酸素を産生する。

試験を実施した。まず、収縮期血圧 (DBP) 140 ~ 159mmHg、拡張期血圧 (DBP) 90 ~ 99mmHgの中等度高血圧を発症している中年男性で非喫煙者117名を対象に、生豆抽出エキスの投与量別に4群 (placebo、46mg、93Mg、185mg) が層別された。エキス量をクロロゲン酸に換算すると、0 mg、25mg、50mg、および100mgとなる。投与期間を28日とした実験で、最終日に観察されたSBPとDBPからクロロゲン酸の効果は投与量依存的であった。この結果を踏まえて、次にクロロゲン酸投与量を1日140mgとする長期投与試験が行われた。その結果、投与開始後1ヶ月で降圧効果は定常となり、3ヶ月後に投与を中止するとその後1ヶ月をかけて投与開始時の血圧に復帰した。このように、クロロゲン酸の降圧作用は可逆的であり、且つ投与量依存的な薬理作用であることが明らかになった²⁾。

3. 慢性腎臓病 (CKD) を予防するコーヒー

慢性腎臓病 (CKD) が重症化するケースを減らすため、日本腎臓学会は主にタンパク尿と換算糸球体 (eGFR) の2点に絞ってCKDと云う新しい病名を定義した。

1) 糸球体の数と機能

腎臓病に罹らなくても、加齢に伴ってeGFRは低下する。これは腎臓の老化と云える現象で、主に原因は健全な糸球体の数の現象である。80歳のeGFRは20歳の半分程度しかない。糸球体の数は生まれながらに定まっており、一生を通じて増えることはない。数の個人差は出生時の体重に依存して、出生時体重が軽い程、糸球体の数は少ない。また出生時体重が軽い程、成人してからの高血圧やCKDの発症率が高い。生まれつきの糸球体の数が少ない程、腎臓の老化は早く進行し、加えて腎炎などを経験すれば年相応以上に糸球体の数が減ってしまう。

腎機能には代償性があるので、糸球体の数が多少減っても、残っている糸球体の機能が

健全ならば、eGFRが直ちに減少することはない。問題は、糸球体の数の減少がeGFRに影響する程、大きくなった時である。加齢に伴ってCKDが顕在化するの、eGFRの慢性的な低下に伴って、血液タンパク質 (アルブミン) が尿中に漏れだす時であり、そうなるCKDは急速に悪化する。さて、コーヒーを飲んでいる人のeGFRは飲まない人より7.7%高い。この差は少なくとも10年程度に相当している。言い換えれば、コーヒーを飲むと云う日常生活習慣で10年若返ると云うことなので、コーヒーは健康長寿にとって無視できない存在である。

2) 高血圧と高脂血症

腎臓脈壁から分泌されるレニン、レニン-アンギオテンシン系 (RAS) を動かして、血圧を高めるアンギオテンシンII (AngII) を産生する。RASの過剰な働きによる高血圧はCKDの原因であり、そのため高血圧症の第1選択薬としてRASを抑制する腎保護性の高血圧薬が推奨されている。糸球体が酸化障害を受け易いことは、糸球体の内圧がもともと高いことにも起因するが、高血圧があるとCKDリスクが更に高まる。食を摂り過ぎで血圧が上昇しても、腎血流量が増加するために、ナトリウム排泄に支障をきたす人がいる。

このような人をnon-modulatorと呼んでいるが、その高血圧の治療にはRAS抑制薬が奏効する。コーヒーにも、過剰なAng IIに対する血管抵抗を弱める効果が知られている。

3) 高尿酸血症

高血圧と連動し易いもう1つの病気は高尿酸血症である。体内の尿酸の2/3は腎臓から排泄されるが、残りの1/3は消化管など腎外臓器から排泄される。しかし、その部位のメカニズムが不明だったため、痛風や高尿酸血症の薬物治療が、尿酸の腎外排泄に配慮して行なわれることはなかった。最近になって東京薬大の市田ら

は、小腸の輸送タンパク質であるABCG2（別名BCRP）が尿酸の腎外排泄の殆ど全てを担っていることを明らかにした³⁾。

おわりに

ヒトでコーヒー摂取が2型糖尿病発症率低下に繋がることを疫学的研究の結果と考えると、コーヒーは食生活の中で抗糖尿病作用を発揮している可能性は十分考えられる。

高血圧症においては、その原因が多岐に渡るため、減塩すれば必ず予防できるとか、運動すれば良いと云うだけでは不足である。日常生活

の食習慣の中で、1日1回は飲まずにいられないと云うコーヒーに、確かに高血圧予防効果があるならば、それほど良いものはない。

参考文献

- 1) 堀尾文彦、小林美里：バイオサイエンスとインダストリー, 69 (6), 452 (2012)
- 2) 岡 希太郎：New Food Industry, 53 (9), 27 (2011)
- 3) 鈴木 総、岡 希太郎：New Food Industry, 54 (11), 21 (2012)