

Epigallocatechin Gallate: The Major Causative Agent of Green Tea-Induced Asthma

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 白井, 敏博 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1515

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 238号	学位授与年月日	平成 8年 3月 8日
氏名	白井敏博		
論文題目	Epigallocatechin Gallate: The Major Causative Agent of Green Tea-Induced Asthma (エピガロカテキンガレート：緑茶喘息の主要な原因物質)		

博士(医学) 白井敏博

論文題目

Epigallocatechin Gallate: The Major Causative Agent of Green Tea-Induced Asthma
(エピガロカテキングレート: 緑茶喘息の主要な原因物質)

論文の内容の要旨

【目的】製茶業従事者にみられる職業性喘息、緑茶喘息の臨床像を呈示し、その原因物質と発症機序を明らかにすることにある。

【対象】病歴から緑茶喘息が疑われた患者3例、緑茶粉塵に対する暴露歴を有さない気管支喘息患者5例、健常人対照5例の3群からなる。

緑茶喘息患者3例(男性1例、女性2例;平均年齢53歳)は静岡県中部の異なる製茶工場に勤務し、通常、就業1時間以内に咳嗽、喘鳴、呼吸困難などの喘息症状と鼻汁、鼻閉を自覚したが、帰宅後や休日は軽減していた。2例はアトピー素因を有し、粉塵暴露期間、症状発現期間は様々であったが、3例すべてに気道過敏性の亢進を認めた。また、1例では緑茶、ウーロン茶、紅茶のすべての茶を飲用した後も喘息症状が出現した。

【方法】緑茶成分の分離精製: 緑茶葉を熱湯で抽出した後、噴霧乾燥して緑茶粉末を得た。この緑茶粉末を温水に溶解し、クロロホルム処理と酢酸エチルによる抽出を行った後、濃縮、凍結乾燥して粗カテキンを得た。さらに、粗カテキンから逆相高速液体クロマトグラフィーを用いて4種の主要な茶カテキンであるエピガロカテキングレート(EGCg)、エピガロカテキン(EGC)、エピカテキンガレート(ECg)、エピカテキン(EC)を分離した。また、分離の過程でカテキン以外の可溶性成分として非カテキン、他の茶としてウーロン茶および紅茶抽出液を作製した。

皮内反応: 各種緑茶成分を生理食塩水に溶解し、1 ng/ml から 1 mg/ml までの各濃度に10倍希釈系列で調整して行った。

吸入誘発試験: 標準法に準じて行い、各成分溶解液吸入後の1秒量変化率を経時的に12時間後まで観察した。

経口負荷試験: 10 mg/ml に調整した緑茶溶解液を経口負荷し、1秒量変化率を同様に測定した。

Prausnitz-Küstner (P-K) 反応: 緑茶喘息患者の血清を健常人(各症例の家族)の皮内に注入し、24時間後に1 mg/ml の緑茶粉末およびEGCgによる皮内反応を行った。

【結果】皮内反応: 緑茶喘息患者は全例が緑茶粉末、粗カテキン、EGCgの各成分溶解液で即時型皮内反応が陽性であった。対照群の一般喘息患者や健常人ではすべての成分溶解液の皮内反応が陰性であった。

吸入誘発試験: 緑茶喘息患者の2例では、緑茶粉末、粗カテキン、EGCgの各1 mg/ml濃度の吸入で即時型喘息反応が認められた。残りの1例では、EGCg 0.01 mg/mlの吸入で発作が誘発されたが気管支拡張剤の吸入で改善した。一方、EGC、ECg、ECおよび非カテキン成分の吸入では1秒量に有意な変化はみられなかった。なお、対照群ではいかなる成分溶解液の吸入によっても陽性反応を示さないことが確認された。

経口負荷試験: 緑茶喘息患者の1例で陽性反応がみられ、病歴に合致していた。

P-K反応: 3症例すべてが緑茶粉末、EGCgに対する陽性反応を認めたが、56°C、30分間熱処理した血清による本反応は陰性であった。

ウーロン茶および紅茶抽出液に対する反応：緑茶喘息患者3例で皮内反応が陽性であり、吸入誘発試験は、施行した1例で即時型喘息反応が観察された。

吸入誘発試験におよぼす薬剤の効果：緑茶喘息患者の1例において、緑茶粉末1 mg/mlの吸入で誘発された即時型喘息反応におよぼす薬剤の効果について検討した。その結果、aminophylline、salbutamol sulfate、disodium cromoglycateの前投薬により喘息反応は完全に抑制された。

緑茶喘息患者の転帰：3例中2例は上記薬剤の投薬により職場復帰が可能となったが、粉塵吸入の少ない部署への配置転換を要した。残りの1例は退職し、以後喘息症状はみられていない。

【結論】緑茶喘息の原因物質は緑茶成分のカテキン、特にその最大成分のEGCgであることが明らかとなり、発症にはI型アレルギーが関与することが示唆された。また、茶に対するアレルギーは、その種類によらず共通する可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

製茶工場の従事者が茶の粉塵を吸入して気管支喘息を発症したという報告は、1970年に初めて行われて以来世界中で症例が散見される。その原因物質については未だ明らかにされていない。本論文は、茶の中に含まれるcatechin類のうちepigallocatechin gallate (EGCg)が原因物質であることを究明したものである。

【対象および方法】静岡県の製茶業に従事し、仕事場に入ると1時間以内に喘息が誘発されることより、緑茶が抗原であると思われた患者3名を対象とした。それと健常人5名、製茶業に従事していない5名の喘息患者の3群で比較検討した。

患者はすべてアセチルコリン、メタコリン吸入テストで気道過敏性を示すことを確認した。

緑茶からのcatechin成分抽出は、茶の水溶性成分より粗catechinを抽出した後、逆相高速液体クロマトグラフにより、主たるcatechin成分の(-)-epigallocatechin gallate (EGCg)、(-)-epigallocatechin (EGC)、(-)-epicatechin gallate (ECg)、(-)-epicatechin (EC)の4つに分けられた。

原因物質の探究には、この主catechin類と、緑茶粉末、生成途中の粗catechin、非catechin成分の各溶解液を用いた。その他、ウーロン茶、紅茶から得た抽出液についても検討した。

試験法としては皮内反応、吸入誘発試験、経口負荷試験、Prausnitz-Küstner (P-K)反応などを行った。吸入誘発試験、経口負荷試験では1秒量変化率を経時的に計測した。

【結果】緑茶喘息患者3名では即時型皮内反応はすべての抗原に陽性反応を示したが、対照とした一般喘息患者や健常人では陰性であった。

すべての原因物質の皮内反応が陽性であった2名の患者でも吸入誘発試験では緑茶粉末、粗catechin、EGCgでは喘息反応がみられたが、EGC、ECg、EC、非catechin成分では1秒量に変化はみられなかった。他の1名の喘息患者では少量のEGCgの吸入で喘息が誘発されたため、他の原因物質での試験はとり止めた。ウーロン茶、紅茶抽出液でもこの3名は皮内反応陽性であった。1名の患者で行った吸入誘発試験でも陽性を示した。

また、緑茶粉末の吸入誘発試験におよぼす薬剤の予防効果の検討では、aminophylline、salbutamol sulfate、disodium cromoglycateの前投与で完全に抑制された。経口負荷試験では1名のみが陽性反応を示した。P-K反応では3名全員が緑茶粉末、およびEGCgにて陽性反応を示した。

【結論】これらの結果より、申請者は緑茶喘息の原因物質が緑茶の中のEGCgであり、I型アレルギー

ギー反応が関与すると考察した。

口頭発表および論文内容について審査の過程でつぎの如き質問がなされた。

- 1) IgE 抗体測定法について
- 2) 喘息での好酸球増加原因
- 3) 喘息抗原となり得る物質
- 4) 防塵マスクの使用について
- 5) 光学異性体について
- 6) 皮内反応の信頼度
- 7) 皮内反応と吸入誘発試験の反応差
- 8) carrier protein と catechin 類の結合力
- 9) ロイコトリエンの即時型、遅発型喘息への関与
- 10) RAST が (-) であった理由
- 11) catechin が他の食用植物に含まれる可能性
- 12) catechin を含有しない緑茶成分で反応はどうか

これらの質問に対し申請者の解答はおおむね適切であり、論文の問題点も十分理解していると判断した。

緑茶喘息は茶の製造業が多い静岡県では重大な関心事であり、その原因物質の解明は職業病の一つとしての喘息予防に貢献する研究であり、博士（医学）の学位にふさわしい論文であると審査員全員が判定した。

論文審査担当者	主査	教授	中島	光好			
	副査	教授	菅野	剛史	副査	教授	山下 昭
	副査	助教授	小出	幸夫	副査	講師	鈴木 一也