

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790590

研究課題名(和文)薬物治療を受けていない高血圧患者における梅酢ポリフェノールの降圧作用

研究課題名(英文)Hypotensive effects of Umezu polyphenols among hypertensive patients without medication

研究代表者

竹村 重輝(Takemura, Shigeki)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：70511559

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、薬物治療を受けていない高血圧患者において、梅酢ポリフェノール(UP)の降圧効果等健康に対する有益性を評価した。

平成24年度の予備試験では、UPカプセルのアドヒアランスと安全性を認めた。平成25年度の地域住民における二重盲検によるランダム化比較試験では、UPカプセルによる血圧上昇の抑制効果は限定的であったが、自記式質問票SF-8でみた身体的健康のサマリースコアは改善した。平成26年度は平成25年度の参加者を対象に、カプセル中止後1年間の郵送式質問票による追跡調査を実施した。改善したSF-8のサマリースコアは漸減し、1年以内に復旧した。以上、UPの身体的健康に対する有益性を示した。

研究成果の概要(英文)：In this study project, we evaluated hypotensive and other beneficial effects of Umezu polyphenols (UP) among hypertensive patients without medication.

In the FY 2012 pilot study, adherence and safety of UP were confirmed. In the FY 2013 double-masking randomized placebo-controlled trial among community-dwelling individuals, although the antihypertensive effects of UP were limited, the physical component summary score of the SF-8 self-administered questionnaire improved in the UP group compared with the placebo group. In FY 2014, we followed up the participants of the FY 2013 study for one year with mail questionnaires to find that the improved SF-8 summary score gradually decreased back to the initial level within one year.

In conclusion, some physical beneficial effects of UP were revealed.

研究分野：衛生学

キーワード：梅酢ポリフェノール 高血圧 ランダム化比較試験 一次予防 抗酸化作用

1. 研究開始当初の背景

心疾患および脳血管疾患は、それぞれ日本における死因の第2位および第3位(平成22年当時)を占め、動脈硬化を基礎とするものが多い。これらの疾患は、たとえ死亡にいたらない場合でも、心機能低下、不整脈、麻痺などにより、日常生活の活動性と生活の質を低下させる。従って、これらの疾患による超過死亡、ならびに生活の質の低下を減少させるために、予防因子の解明が必要である。先行研究では、急性心筋梗塞・脳梗塞をはじめとする循環器疾患の危険因子として、高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満、喫煙、高齢など多様な因子が指摘されている。一方、予防因子として、果実の摂取が示されている。文部科学省・厚生労働省の「食事バランスガイド」では、1日約200gの果実摂取を提唱している。

和歌山県は、果実生産の盛んな地域で、日本国内における梅果実生産量の約6割を占める(平成17年)。また、世帯当たり梅干購入量は日本一である(平成19~21年平均)。梅果実の持つ効果(有効成分)には、次のようなものがある:疲労回復(クエン酸、リンゴ酸、ポリフェノール)、抗酸化作用(ポリフェノール、リオニレシノール)、高血圧・動脈硬化抑制(ポリフェノール)、食後高血糖改善(ポリフェノール)、骨粗鬆症改善(ポリフェノール)。

日本では、梅果実は梅干として摂取することが多い。しかしながら、梅干は梅果実を塩漬けにして製造するため、梅干摂取は上記の効果をもたらす一方で、塩分摂取量増加、ひいては血圧上昇のリスクも伴う。また、梅成分を含む酒類(いわゆる梅酒)には、収縮期血圧の低下、血清HDLコレステロール濃度上昇などの効果があることが知られている。但し、アルコールを含むため、健康上の理由から禁酒を必要とする者に梅酒は勧めることができない。

さて、梅干の製造過程において副産物として得られる「梅酢」には、クエン酸、ポリフェノールなどの有効成分が豊富に含まれる。梅におけるフェノール酸の主成分は、カフェ酸、シス-*p*-クマル酸、トランス-*p*-クマル酸、フェルラ酸である(Mitani T, et al. Biosci Biotechnol Biochem. 2013; 77: 1623-1627.)。動物実験では、「梅酢」から抽出したポリフェノールの持つ、疲労回復、血圧低下、動脈硬化防止、骨密度・骨量回復等の効果を認めた。

これを承けて、平成23年度には、和歌山県下事業所の職員及び大学生、並びに、地域住民を対象とした、二重マスクングによる5週間の介入試験を実施した。梅酢ポリフェノールは缶飲料(1缶190ml、梅酢ポリフェノール原体の1日量は0、50、100、200mgのいずれか)として提供した。明らかな有害事象を認めることなく5週間の介入期間を終了した。しかしながら、降圧効果について一貫

した効果を認めなかった。但し、地域住民の男性飲酒者では抗酸化作用を認めた。

このように、一貫した結果を認めるに到らなかった要因として、飲用期間の短さやポリフェノール原体量の不足が考えられた(Takemura S, et al. Open Journal of Preventive Medicine. 2013; 3: 561-569.)。2. 研究の目的

前述の背景を踏まえ、本研究は、梅酢ポリフェノールを、薬物療法以外の方法で治療中の高血圧患者に摂取させた場合、降圧作用をはじめとする循環器疾患危険因子の改善効果が得られるか否かを検証することを目的とした。梅酢ポリフェノールの摂取期間を5週間から12週間に延長し、1日量を200mgから800mgに増量した。また、摂取期間終了後の長期的効果についても評価した。

本研究において検討する作業仮説は、「梅酢ポリフェノールは、薬物治療を受けていない高血圧患者において、降圧作用をはじめとするヒトの循環器疾患危険因子改善効果を有する」である。

3. 研究の方法

(1) 調査対象

平成24年度

平成24年12月~平成25年3月の12週間で、二重マスクングによる無作為化比較試験を実施した。これは、平成25年度に向けて行う小規模のパイロット研究である。対象として、正常高値血圧~I度高血圧(収縮期血圧130~159mmHg、拡張期血圧85~99mmHg)に該当する、降圧剤投与を受けていない者を募集したところ、和歌山県下の事業所職員15人(男13、女2、年齢平均[標準偏差]43.2[12.4]歳)の参加同意を得られた。

平成25年度

平成25年9~12月の14週間で、二重マスクングによるランダム化比較試験を実施した。和歌山県みなべ町に材淳または在勤している男女(30~65歳)において、健康診査会場等で、正常高値血圧~I度高血圧に該当する、降圧剤投与を受けていない者を募集したところ、72人(男30、女42、年齢平均[標準偏差]54.2[7.8]歳)の参加同意を得られた。

平成26年度

平成26年度は、梅酢ポリフェノール摂取中止後の長期的な健康影響を評価するため、上述の平成25年度の参加者72人を対象に、1年間の追跡観察を実施した。

倫理的配慮

本研究は、和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を受けている。また、参加者からは研究参加同意を書面により確認している。

(2) 情報の収集

平成 24 年度

対象者を性・年齢によって2群に分け、調査会場で質問票調査・血圧測定・身体測定・採血を行った。各群は、カプセルを1日4個、12週間毎日摂取した。1カプセル当たりの梅酢ポリフェノール原体含有量は0mg または200mg のいずれかである(1日量で0mg または800mg)。各参加者には、毎日の起床時と就寝前に家庭血圧を測定するよう依頼した。家庭血圧測定値は、梅酢飲料飲用開始前(0週)の平均値と、毎週の平均値(1~12週)を算出した。採血は、調査開始時と12週後に行った。また、1~2週間ごとに対象者を調査会場に招集して、血圧を測定し、副反応の発生を確認した。自記式質問票 SF-8 (NPO 健康医療評価研究機構)により、ポリフェノール群とプラシボ群で、身体的サマリースコア(PCS)、精神的サマリースコア(MCS)の変化を観察した。

15人全員が12週間の調査を完了した。この15人全員を解析対象とした。

平成 25 年度

開始時に、調査会場で質問票調査・血圧測定・身体測定・採血を行い、性・年齢・開始時の血圧により、対象者を無作為に2群に分けた。各群は、平成24年度に用いたものと同等のカプセル(プラシボ、または梅酢ポリフェノール原体200mgを含有)を1日4カプセル、12週間毎日摂取した。その後、カプセルを摂取しない期間を2週間設けた。14週間毎日、起床時と就寝前に、通信機能付き自動血圧計で家庭血圧測定を行った。家庭血圧測定値は、毎週の平均値(1~14週)を算出した。採血は、調査開始時と12週後に行った。また、2~4週間ごとに対象者を招集して、血圧を測定し、副反応の発生を確認した。SF-8により、ポリフェノール群とプラシボ群で、PCS、MCSの変化を観察した。

72人全員が14週間の調査を完了した。降圧剤等の薬剤使用、基礎疾患、うめの摂取状態等により16人を除外し、56人を解析対象とした。

平成 26 年度

平成26年3月、6月、9月、12月時点の健康状態について、3ヵ月ごとに郵送式質問票を用いて調査した。SF-8により、PCS、MCSの推移を追跡した。また、疾患の治療状況、服薬状況、自覚症状についても評価した。これらのデータ観察に際しては、平成25年度の情報も参照した。

なお、平成26年5月に、平成25年度の結果報告会を開催しており、この時に初めて、各対象者が、プラシボ群と梅酢ポリフェノール群のいずれに割り付けられていたかを明かした。

(3) 統計解析

平成 24 年度

群ごとに血圧の経時的変化を、対応のあるt検定、時間経過を考慮した反復測定分析、Dunnnett検定(カプセル摂取開始前血圧を基準)により比較した。サブグループと時間経過の2要因を考慮した反復測定分析により、2要因の交互作用を評価した。

平成 25 年度

血圧の経時的変化については、平成24年度と同じ方法を用いて評価した。但し、比較の基準点を、(a)カプセル摂取開始時(会場血圧では開始前、家庭血圧では第1週)血圧と、(b)カプセル摂取開始から12週経過時点(即ち、カプセル摂取を終了した時点)の2種類設けて、それぞれで解析を行った。

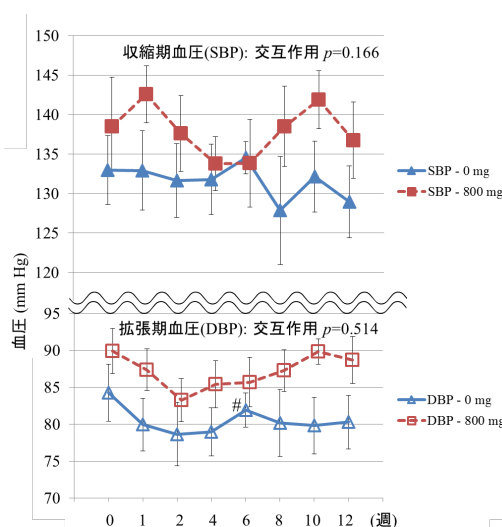


図1 梅酢ポリフェノールが会場血圧に及ぼす影響(平成24年度)

#: $p < 0.10$.

SBP: 収縮期血圧 DBP: 拡張期血圧

各群の血圧の平均値±標準誤差を示す。時間を考慮した反復測定分析およびDunnnett検定を行った(vs.0週)。介入内容と時間の2要因を考慮した反復測定分析により、上記2要因の交互作用を評価した。

平成 26 年度

SF-8スコアの経時的変化については、スコアごとに、対応のあるt検定、時間経過を考慮した反復測定分析、Dunnnett検定(平成25年12月、即ち、カプセル摂取を終了した時点を基準)により比較した。サブグループと時間経過の2要因を考慮した反復測定分析により、2要因の交互作用を評価した。

統計解析にはSAS Ver.9.1または9.3を用いた。有意水準は両側5%とした。

4. 研究成果

平成 24 年度

12 週間の梅酢ポリフェノールカプセル摂取による、血圧低下は、会場血圧（図 1）、家庭血圧（図 2）とも顕著とはいえなかった。しかしながら、梅酢ポリフェノールカプセルによると考えられる有害事象は、血液検査・SF-8 を含めて認めなかった。

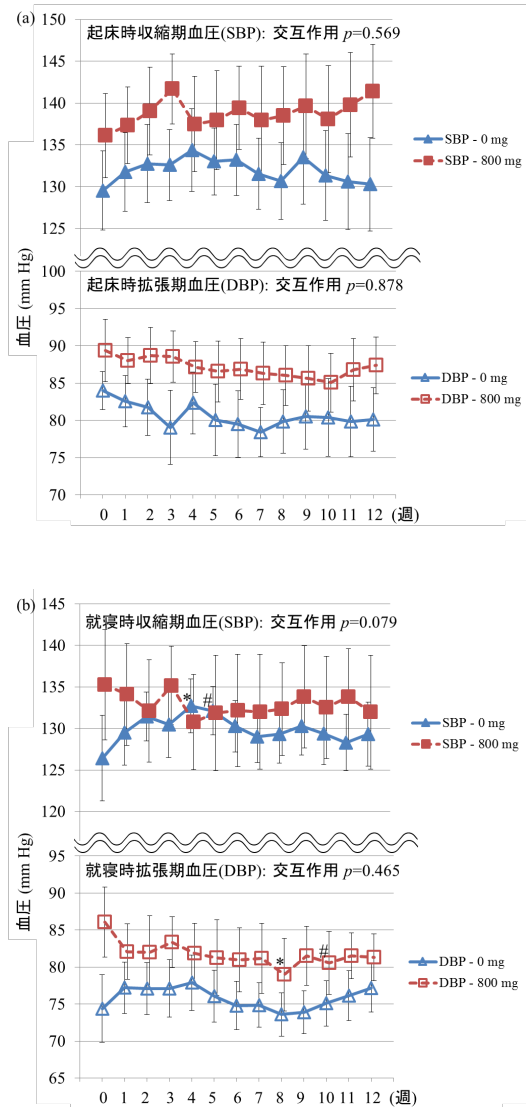


図 2 梅酢ポリフェノールが家庭血圧に及ぼす影響（平成 24 年度）

(a)起床時 (b)就寝時

*: $p<0.05$, #: $p<0.10$ 。

SBP: 収縮期血圧 DBP: 拡張期血圧

各群の血圧の平均値 ± 標準誤差を示す。時間を考慮した反復測定分析および Dunnett 検定を行った (vs. 0 週)。介入内容と時間の 2 要因を考慮した反復測定分析により、上記 2 要因の交互作用を評価した。

平成 25 年度

会場血圧（図 3）については、2 週後にポリフェノール群で有意な血圧低下を示したが、その後は両群とも上下変動がみられた。カプセルを摂取しない 2 週間では、ポリフェノール群で血圧上昇を認めた。

秋から冬にかけての気温低下に伴い、家庭血圧（図 4）が 12 週間で上昇したが、ポリフェノールによる降圧作用は明らかでなかった。続くカプセルを摂取しない 2 週間では、ポリフェノール群で血圧上昇を認めた。SF-8 でみた健康度（図 5）は、PCS がポリフェノール群で有意に上昇した。MCS には有意な変化を認めなかった。血液検査では明らかな有害事象を認めなかった。一過性の消化器症状等の症状を訴える者や、季節変化に伴う血圧上昇に伴い降圧剤を開始する者はいたが、明らかな有害事象を認めなかった。

梅酢ポリフェノールには血圧上昇を抑える効果を有する可能性があり、身体的健康を向上させる効果があると考えられた。

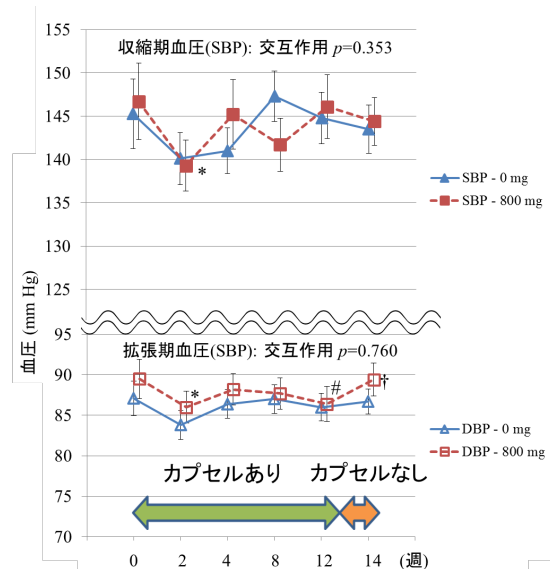


図 3 梅酢ポリフェノールが会場血圧に及ぼす影響（平成 25 年度）

SBP: 収縮期血圧 DBP: 拡張期血圧

各群の血圧の平均値 ± 標準誤差を示す。時間を考慮した反復測定分析および Dunnett 検定を行った (vs. 開始では*: $p<0.05$, #: $p<0.10$; vs. 12 週では†: $p<0.05$)。

介入内容と時間の 2 要因を考慮した反復測定分析により、上記 2 要因の交互作用を評価した (0 ~ 14 週後のデータから算出した値を表示)。

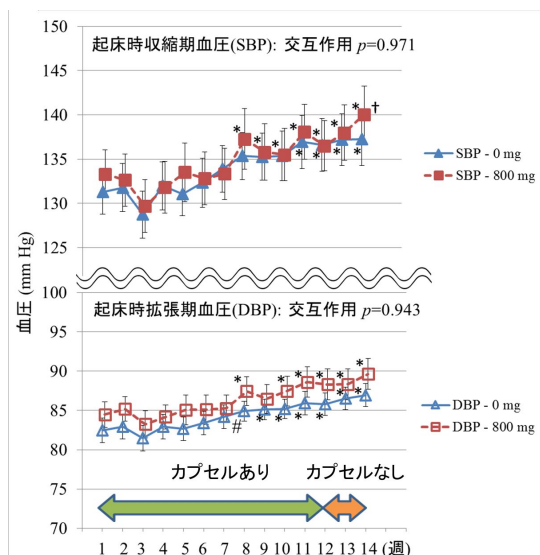
平成 26 年度

梅酢カプセル内服終了時（平成 25 年 12 月）以降、PCS、MCS はポリフェノール群・プラシボ群とも漸減した（図 5）。平成 25 年 12 月に生じていた両群の PCS の差は、平成 26 年 3 月時点でも有意であり、その後漸減し平成 26 年 9 月以降にほぼ同値となった。一方、平成 25 年 12 月に生じていた両群の MCS の差は、平成 26 年 3 月時点では有意には到らないものの比較的保たれ、平成 26 年 9 月にほぼ同値となった。両群とも、1 年間の観察期間を通じて、疾患の治療状況・服薬状況・自覚症状に明瞭な差を認めなかった。

今回の研究では、ポリフェノール摂取終了後、自覚的な健康状態は1年以内に復旧した。摂取終了後に一時的に健康状態が維持された理由として、梅酢ポリフェノール摂取を12週間続けることで血管内皮機能が改善したことが考えられた。

なお、平成26年6月、9月、12月の結果に、平成26年5月の結果報告、並びに、割り付け情報の開示が、結果に影響を及ぼしたことは否定できない。

(a)



(b)

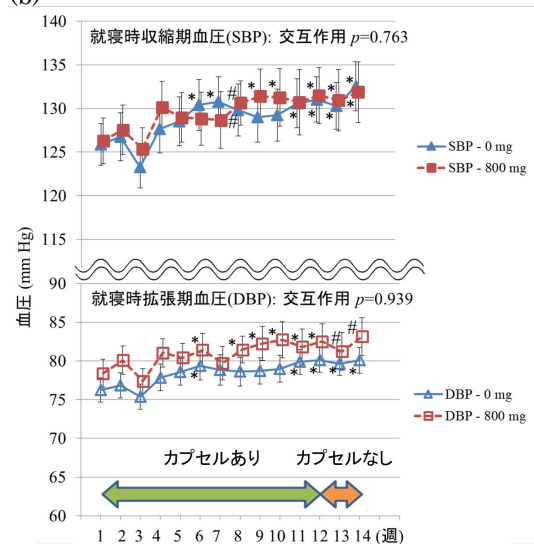


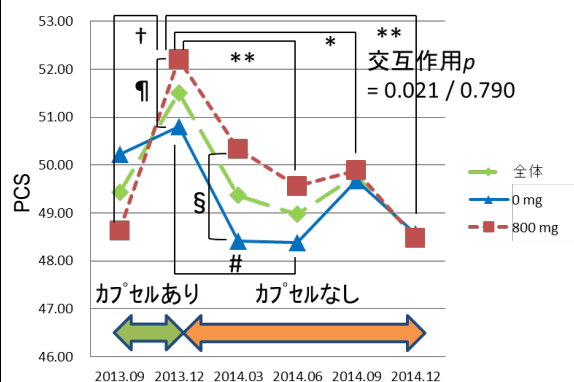
図4 梅酢ポリフェノールが家庭血圧に及ぼす影響(平成25年度)

(a)起床時 (b)就寝時

SBP: 収縮期血圧 DBP: 拡張期血圧

各群の血圧の平均値±標準誤差を示す。時間を考慮した反復測定分析およびDunnett検定を行った(vs.1週目では*: $p<0.05$, #: $p<0.10$; vs.12週目では†: $p<0.05$)。介入内容と時間の2要因を考慮した反復測定分析により、上記2要因の交互作用を評価した(1~14週目のデータから算出した値を表示)。

(a)



(b)

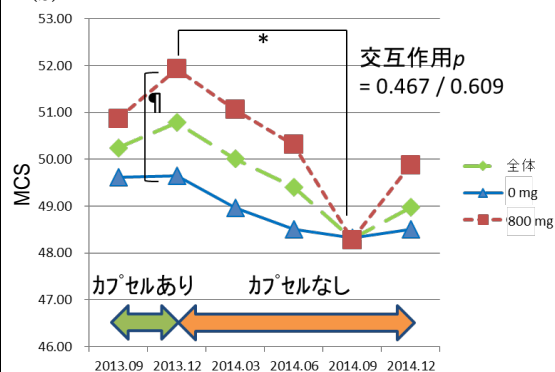


図5 SF-8でみた健康状態の変化

(a)PCS(精神サマリースコア)

(b)MCS(身体サマリースコア)

各群のサマリースコアの平均値を示す。平成25(2013)年12月から平成26(2014)年12月までのデータについて、時間を考慮した反復測定分析およびDunnett検定を行った(vs.平成25年12月で#: $p<0.10$, *: $p<0.05$, **: $p<0.01$)。平成25年9月と12月のデータについても同様の解析を行った(†: $p<0.001$)。介入内容と時間の2要因を考慮した反復測定分析により、上記2要因の交互作用を評価した(平成25年9~12月/平成25年12月~平成26年12月)。各時点における介入内容別のスコア比較を、介入内容と平成25年9月時点のスコアを考慮した共分散分析により実施した(¶: $p<0.10$, §: $p<0.05$)。

まとめ

以上、3年間にわたって梅酢ポリフェノールの効果を検証した。降圧効果については限定的であったが、自己評価でみた身体的健康を改善する効果を認めた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

Takemura S, Yoshimasu K, Fukumoto J, Mure K, Nishio N, Kishida K, Yano F,

Mitani T, Takeshita T, Miyashita K. Safety and adherence of *Umezu* polyphenols in the Japanese plum (*Prunus mume*) in a 12-week double-blind randomized placebo-controlled pilot trial to evaluate antihypertensive effects. *Environ Health Prev Med.* 2014; 19: 444-451. DOI: 10.1007/s12199-014-0404-8

〔学会発表〕(計 5 件)

竹村重輝、吉益光一、津野香奈美、黒田基嗣、岸田邦博、矢野史子、三谷隆彦、有田幹雄、宮下和久、薬物治療を受けていない地域在住高血圧患者における梅酢ポリフェノールの降圧作用、第 12 回果実酒・果実飲料と健康に関する研究会、2014.11.29、和歌山県立医科大学(和歌山市)

竹村重輝、吉益光一、津野香奈美、黒田基嗣、有田幹雄、宮下和久、薬物治療を受けていない地域在住高血圧患者における梅酢ポリフェノールの降圧作用、第 73 回日本公衆衛生学会総会、2014.11.5-7、宇都宮東武ホテルグランデ(宇都宮市)

竹村重輝、吉益光一、福元仁、北野尚美、西尾信宏、牟礼佳苗、岸田邦博、矢野史子、三谷隆彦、竹下達也、有田幹雄、宮下和久、薬物治療を受けていない高血圧患者における梅酢ポリフェノールの降圧作用:12 週間の予備試験、第 11 回果実酒・果実飲料と健康に関する研究会、2013.12.7、近畿大学生物理工学部(和歌山県紀の川市)

竹村重輝、吉益光一、福元仁、北野尚美、西尾信宏、牟礼佳苗、竹下達也、有田幹雄、宮下和久、薬物治療を受けていない高血圧患者における梅酢ポリフェノールの降圧作用:予備試験、第 72 回日本公衆衛生学会総会、2013.10.23-25、三重県総合文化センター(津市)

竹村重輝、福元仁、吉益光一、北野尚美、西尾信宏、牟礼佳苗、岸田邦博、矢野史子、三谷隆彦、竹下達也、有田幹雄、宮下和久、薬物治療を受けていない高血圧患者における梅酢ポリフェノールの降圧作用 8 週までの経過報告、第 10 回果実酒・果実飲料と健康に関する研究会、2013.3.9、和歌山県立医科大学医学部(和歌山市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

竹村 重輝 (SHIGEKI TAKEMURA)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号: 7 0 5 1 1 5 5 9