

【審査論文】

肥満・高血圧自然発症ラットにおけるトマト葉茶の抗高血圧作用

仲村麻恵、本三保子、高見澤菜穂子、岡本由希、室田明彦、鬘谷 要

Antihypertensive Effect of Tomato Leaf Tea on Spontaneously Obese-Hypertensive RatsNAKAMURA Asae, MOTO Mihoko, TAKAMIZAWA Naoko, OKAMOTO Yuki,
MUROTA Akihiko, and KATSURAYA Kaname**要旨**

トマト (*Solanum lycopersicum*) 葉を熱水抽出したトマト葉茶の抗高血圧作用を検討する目的で、肥満・高血圧自然発症ラットに対する単回投与試験を行った。トマト葉茶の単回投与により、トマト葉茶の用量依存的に有意に血圧が降下した。さらに、トマト葉茶の血圧降下は、トマト葉茶中の γ -アミノ酪酸 (GABA) 濃度と同等になるように調製したGABA溶液を投与した場合と同程度であった。トマト葉茶の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルから、トマト葉茶中にGABAが含有されることが確認された。以上の結果より、トマト葉茶の肥満・高血圧自然発症ラットに対する抗高血圧作用が明らかになった。また、その作用はトマト葉中のGABAが関与していることが示唆された。

キーワード：トマト葉茶 (Tomato leaf tea)、抗高血圧作用 (Antihypertensive effect)、肥満・高血圧自然発症ラット (Spontaneously obese-hypertensive rats)、 γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid; GABA)、核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance ; NMR)

1. 緒言

トマト (*Solanum lycopersicum*) はナス科の多年草植物であり、原産地は南アメリカ北西部の標高2,500m前後の高原の乾燥地帯とされている。トマトの食用部である果実は、これまで多くの研究がなされており、特徴的な成分として、ビタミン類、カリウム、グルタミン酸、カロテノイド (リコピン)、フラボノイド類が挙げられ、抗酸化作用¹⁻²⁾ やがんのリスク低減³⁾、動脈硬化予防⁴⁾、抗アレルギー作用⁵⁻⁶⁾などが報告されている。近年では、トマト果実から新規成分が見出され、肥満・糖尿病モデルマウスにおける顕著な脂質代謝改善効果が報告されている⁷⁾。一方、トマトは、総生産量のおよそ3分の1が廃棄となり、その6割が残渣葉とされている⁸⁾。しかし、トマトの葉の有効性についてはほとんど検討されていない。山下ら⁹⁾は、トマト葉には γ -アミノ酪酸 (GABA) を多く含有すること、その含有量は市販の煎茶に比べて多いことを明らかにしている。GABAは1950年に哺乳類動物の脳から抽出され、1961年に血圧上昇抑制作用を示すことが見出されている¹⁰⁾。GABAを多く含有するトマト葉は、血圧降下作用が期待できると考えられるが、トマト葉の*in vivo*系での抗高血圧作用に関する報告はない。

そこで本研究では、トマト葉粉末を熱水抽出したトマト葉茶の肥満・高血圧自然発症ラットに対する単

回投与試験を行い、トマト葉茶が血圧に及ぼす影響を検討した。また、トマト葉茶の核磁気共鳴 (NMR) 分析も併せて行った。

2. 実験方法

(1) 実験試料

千葉県市川市内の圃場で栽培されたトマト (加工用赤系トマト, 凛々子; カゴメ株式会社) の葉を試料に用いた。トマト葉は、実を収穫した後、廃棄する直前のものを摘採し、水洗いした後、60℃にて熱風乾燥させて粉碎した。トマト葉粉末2gに100mLの沸騰蒸留水を加えて3分間抽出後、吸引濾過したものをトマト葉茶とした。GABA溶液は、山下ら¹¹⁾の分析結果 (トマト葉粉末中のGABA含有量321.7mg/100g) を参考に、トマト葉粉末2g中のGABA含有量と同等になるように、GABA標品 (協和発酵工業株式会社 (現協和発酵キリン株式会社)、純度99.0%以上) 6.43mgを100mLの蒸留水に溶解させたものを用いた。

(2) 実験動物および飼育条件

三協ラボサービス株式会社より6週齢の肥満・高血圧自然発症ラット、SHR/NDmcr-cp (cp/cp) 系雄ラットを購入した。飼料 (固形飼料CE-2、日本クレア社製) と飲料水 (水道水) は自由摂取とし、2週間の予備飼育の後、実験に供した。ラットは室温 (23±2℃)、湿度 (55±5%)、明暗時間 (明期7:00~19:00) が制御された飼育室で飼育した。

動物実験については、内閣府公示の「動物実験の飼養および保管等に関する基準」に従い、和洋女子大学の「動物を対象とする研究に関する倫理委員会」の審査、承認 (2008年9月26日承認、承認番号: 第803号) を経て実施した。

(3) トマト葉茶の単回投与試験

ラットは1群8匹として、体重、平常時血圧が平均化するように、対照群、トマト葉茶群、2倍希釈トマト葉茶群の3群に分けた。非絶食下で各溶液5mLをゾンデにより強制的に胃内投与した。なお、対照群には同量の水を投与した。投与前および投与後4、8、24時間の血圧を測定した。血圧の測定は、非観式血圧測定装置BP-98A (有限会社ソフトロン) を用いてtail-cuff法により収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP) の測定を行った。37℃で保温したラットをホルダーに固定し、3回測定した平均値を用いて投与前値からの変化量を算出した。実験動物の血圧は、変動を起こしやすく個体差が大きいことから、予備飼育期間中に血圧測定を行い、馴化させた。

(4) トマト葉茶及びGABA溶液の単回投与試験

ラットは1群8匹として、体重、平常時血圧が平均化するように、対照群、トマト葉茶群、GABA溶液群の3群に分けた。非絶食下で各溶液5mLをゾンデにより強制的に胃内投与した。対照群には同量の水を投与した。投与前および投与後4、8、24時間の血圧を(3)と同様に測定した。

(5) 統計処理

実験結果は平均値±標準誤差 (Mean±SE) で示した。群間比較は、統計解析ソフトSPSS (ver.22) を用いてDunnnettの多重比較法により有意差の検定を行った。有意水準は5%未満とした。

(6) NMR測定

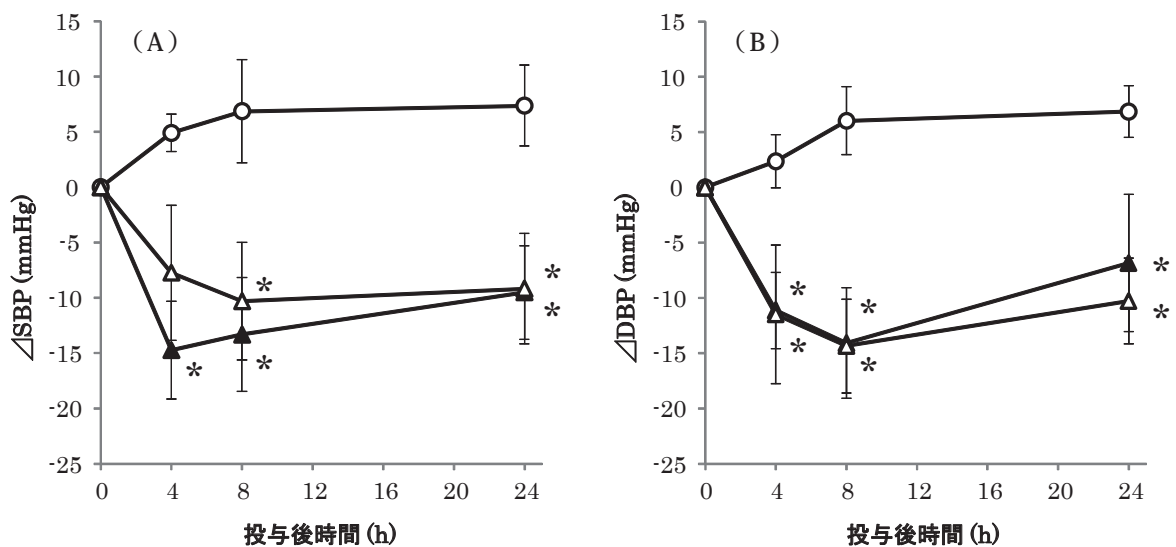
トマト葉茶を凍結乾燥した後、重水 (D_2O) に溶かして濾過したものを試料とした。比較として、GABA標品、トマチン標品 (東京化成工業株式会社、純度80.0%以上) を重水に溶かして濾過した。 1H -NMR測定は、分光計として日本電子株式会社製ECA500を用いて、データ処理は同社Delta (Ver5.0.5.1) を用いて行った。DSSを基準物質として、 $40^\circ C$ 、データポイントは64k、128回積算で測定した。

3. 結果

(1) 単回投与試験

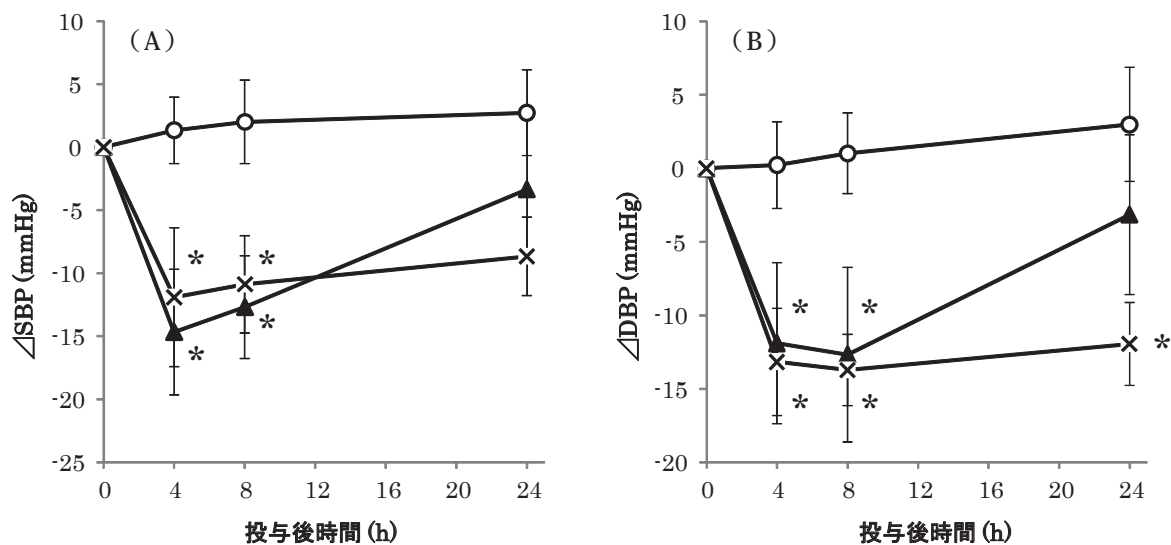
トマト葉茶単回投与後の肥満・高血圧自然発症ラットの収縮期血圧および拡張期血圧は、対照群に比べて有意に低値を示した。しかし、投与前血圧は個体差 (収縮期血圧129-179mmHg、拡張期血圧105-151mmHg) がみられたため、以下は実測値ではなく投与前値からの変化量 (Δ 血圧) で示した。トマト葉茶単回投与後の肥満・高血圧自然発症ラットの収縮期血圧変化を図1(A)に、拡張期血圧変化を図1(B)に示した。水を与えた対照群の収縮期血圧および拡張期血圧は、測定中大きな変化はみられなかった。トマト葉茶群、2倍希釈トマト葉茶群の収縮期血圧の変化量は、投与後4、8および24時間は減少値を示し、トマト葉茶群は測定した全ての時間において対照群に比べて有意な血圧降下が認められた ($p<0.05$)。2倍希釈トマト葉茶群の収縮期血圧は、投与後8および24時間値のみ有意な血圧降下が認められた ($p<0.05$)。トマト葉茶群、2倍希釈トマト葉茶群の拡張期血圧は、測定した全ての時間において対照群に比べて有意な血圧降下が認められた ($p<0.05$)。

トマト葉茶またはGABA溶液単回投与後の肥満・高血圧自然発症ラットの収縮期血圧変化を図2(A)に拡張期血圧変化を図2(B)に示した。トマト葉茶群、GABA溶液群の収縮期血圧の変化量は、投与後4および8時間値は減少値を示し、対照群に比べて有意な血圧降下が認められた ($p<0.05$)。トマト葉茶群の拡張期血圧は、投与後4および8時間値のみ対照群に比べて有意な血圧降下が認められたが ($p<0.05$)、GABA溶液群の拡張期血圧は、測定した全ての時間で有意な血圧降下が認められた ($p<0.05$)。



○：対照群、▲：トマト葉茶群、△：2倍希釈トマト葉茶群
* $p<0.05$ (対照群との有意差を示す)

図1 トマト葉茶単回投与後の肥満・高血圧自然発症ラット (SHR/NDmcr-cp) の収縮期血圧(A) および拡張期血圧(B)の変化。



○：対照群、▲：トマト葉茶群、×：GABA溶液群
* $p < 0.05$ (対照群との有意差を示す)

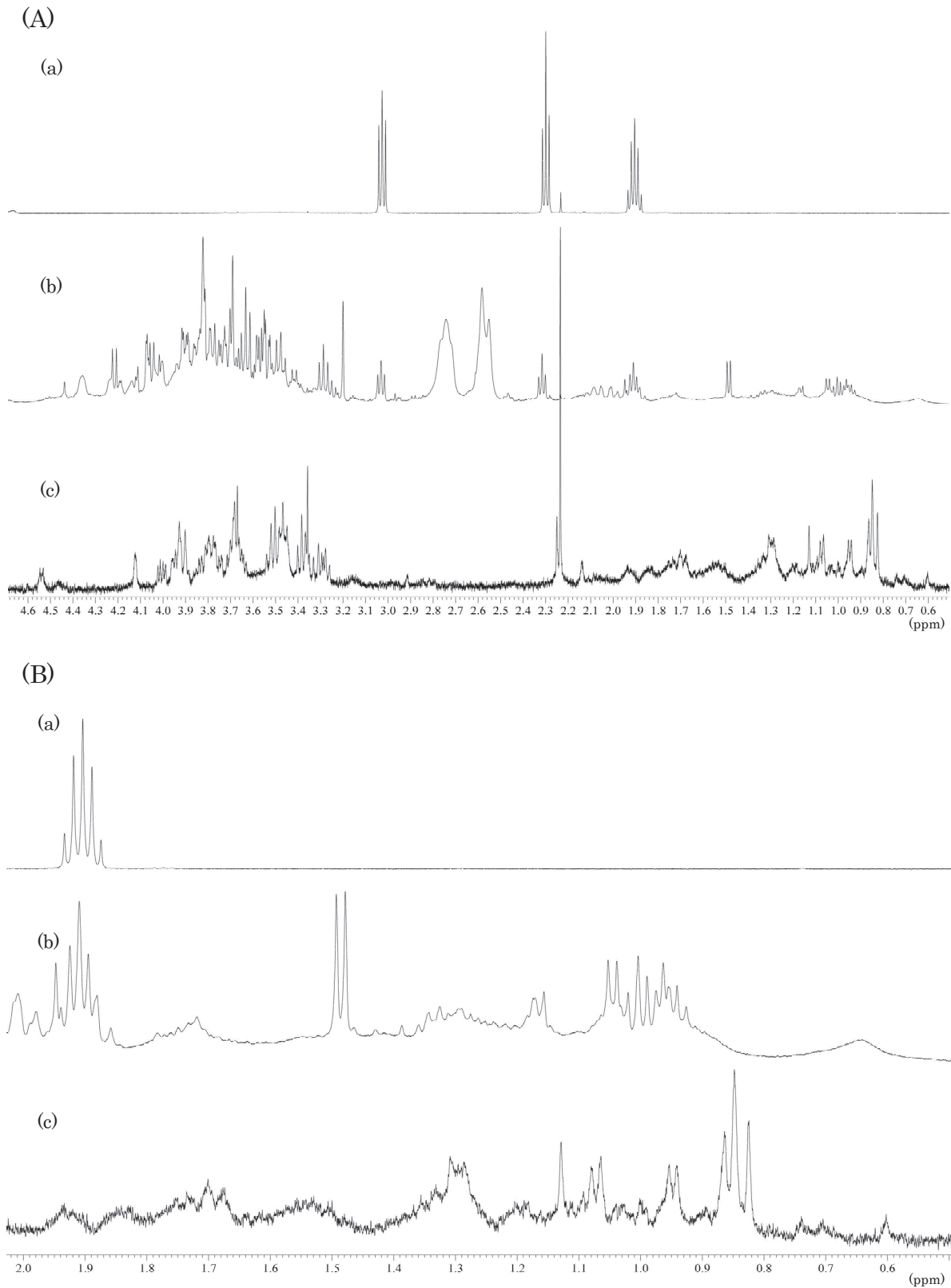
図2 トマト葉茶またはGABA溶液単回投与後の肥満・高血圧自然発症ラット (SHR/NDmcr-cp) の収縮期血圧(A)および拡張期血圧(B)の変化。

(2) $^1\text{H-NMR}$ 分析結果

$^1\text{H-NMR}$ スペクトルを図3の(A)に、拡大したものを(B)に示した。(b)はトマト葉茶のスペクトルを示し、(a)はGABA標品を、(c)はトマチン標品のスペクトルを示した。(A)(a)に示したとおり、GABA標品のスペクトルは、1.91ppm (五重線)、2.30ppm (三重線)、3.03ppm (三重線) のピークが確認された。(A)(b)に示したトマト葉茶のスペクトルには、(A)(a)のGABA標品のピークと一致するピークが確認された。(B)(c)に示したトマチン標品のスペクトルは、非常に複雑であるが0.8 ~ 0.9ppmに3本の、1.07ppm付近に2本、1.13ppm付近に明瞭なピークが確認されたが、(B)(b)に示したとおり、トマト葉茶のスペクトルには、トマチンのピークと同じピークが確認されなかった。

4. 考察

本研究で用いたSHR/NDmcr-cp (cp/cp) ラット¹¹⁾は、若齢より高血圧、高体重を呈し、肥満の進展にともなって高血糖、高インスリン血症、脂質代謝異常症といったメタボリックシンドローム様の異常を自然発症する肥満・高血圧自然発症ラットである。トマト葉茶を肥満・高血圧自然発症ラットに対して単回投与した結果、トマト葉茶の用量依存的な血圧降下が認められた。さらに、トマト葉茶の血圧降下は、トマト葉茶中のGABA濃度と同等になるように調製したGABA溶液を投与した場合と同程度であった。GABAを含有する食品をSHRラットに投与した際の血圧降下は、それらに含まれるGABAと等量のGABA標品を与えた場合の血圧の変化とほぼ同程度であったとする報告がある¹²⁾。トマト葉茶の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルから、トマト葉茶中にGABAが含有することが確認された。従って、トマト葉茶の血圧降下作用はトマト葉中のGABAに由来したと考えられる。GABAによる血圧降下の作用機序としては、GABA_Bレセプターを介して交感神経を抑制することによりノルアドレナリンの分泌を抑え、これにより末梢血管が弛緩する、腎臓においてはレニンの分泌が抑制されナトリウム排泄が亢進されることにより血圧降下が成立するとの報告がある¹³⁻¹⁴⁾。GABAを関与成分とする食品の中には「血圧が高めの方に適した食品」との表示が許可された特定保健用食品も市販されている。データには示していないが、トマト葉茶中のGABA含有量は、GABA



(A) : 原図、(B) : 拡大図

図3 GABA標品(a)、トマト葉茶(b)、トマチン標品(c)の¹H-NMRスペクトル

を多く含有することで知られている嫌気処理緑茶（ギャバロン茶）¹⁵⁾ に比べて多いことを確認している。従って、トマト葉茶は高血圧予防に有効な食品として十分に期待できると考えられる。大森ら¹⁵⁾ や渡辺ら¹⁶⁾ によると、GABA高含有食品の長期投与により継続的に血圧上昇を抑制することが報告されており、トマト葉茶についても継続投与試験を行い、長期投与による血圧上昇抑制作用を検証する必要がある。

トマト葉はアルカロイドの一種であるトマチンを含有している。トマチンはトマトから見出されたステロイド骨格を有するグリコアルカロイドであり、他のナス科の植物にも含まれている¹⁷⁻¹⁸⁾。トマチンは、多量に摂取するとヒトに毒性があること、トマトの部位別で比較すると、食用である果実に比べ、花や葉にはトマチンが多く含有することが報告されている¹⁷⁾。トマト葉茶のNMR分析を行ったところ、トマト葉茶中にトマチンが含有する可能性が極めて低いことが示された。従って、本研究でみられたトマト葉茶単回投与による血圧降下作用はトマチンに由来していないと考えられる。一方、最近になってトマチンの抗腫瘍活性、LDLコレステロール低下効果などの機能性についての報告がなされている¹⁹⁾。加えて、摂取したトマチンが胃酸や腸内細菌等によって変換されることで生じるトマチジンの筋肉増強作用および筋萎縮の抑制、抗肥満作用も報告されており²⁰⁻²¹⁾、トマチンは毒性だけでなく機能性についても着目されている。今後トマト葉茶の抗肥満作用、脂質代謝改善作用についての検討を行うことで興味深い結果が得られる可能性も考えられる。

以上の結果より、肥満・高血圧自然発症ラットに対するトマト葉茶の単回投与試験を行った結果、トマト葉茶の抗高血圧作用が明らかになった。また、その作用はトマト葉中のGABAが関与していることが示唆された。

参考文献

- 1) Porrini M, Riso P, Brusamolino A, Berti C, Guarnieri S, Visioli F. Daily intake of a formulated tomato drink affects carotenoid plasma and lymphocyte concentrations and improves cellular antioxidant protection. *Br J Nutr.* 2005, 93: 93-99.
- 2) Visioli F, Riso P, Grande S, Galli C, Porrini M. Protective activity of tomato products on in vivo markers of lipid oxidation. *Eur J Nutr.* 2003, 42: 201-206.
- 3) Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2002, 94: 391-398.
- 4) Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation: a human dietary intervention study. *Lipids.* 1988, 33: 981-984.
- 5) Yamamoto T, Yoshimura M, Yamaguchi F, Kouchi T, Tsuji R, Saito M, Obata A, Kikuchi M. Anti-allergic activity of naringenin chalcone from a tomato skin extract. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2004, 68: 1706-1711.
- 6) Yoshimura M, Enomoto T, Dake Y, Okuno Y, Ikeda H, Cheng L, Obata A. An evaluation of the clinical efficacy of tomato extract for perennial allergic rhinitis. *Allergol Int.* 2007, 56: 225-230.
- 7) Kim Y, Hirai S, Goto T, Ohyan C, Takahashi H, Tsugane T, Konishi C, Fujii T, Inai S, Iijima Y, Aoki K, Shibata D, Takahashi N, Kawada T. Potent PPAR α Activator Derived from Tomato Juice, 13-oxo-9,11-Octadecadienoic Acid, Decreases Plasma and Hepatic Triglyceride in Obese Diabetic Mice. *PLoS One.* 2012, 7: e31317.
- 8) 中野明正, 安場健一郎, 佐々木秀和, 浄閑正史, 鈴木克己, 高市益行. 大規模トマト施設生産から排出されるトマト残渣量の推定とその堆肥化物の諸性質. *野菜茶業研究所研究報告.* 2010, 9: 197-204.
- 9) 山下まゆ美, 岡本由希, 高木亜由美, 本三保子. トマト葉の成分特性. *和洋女子大学紀要.* 2011, 51: 73-78.
- 10) Takahashi H, Sumi M, Koshino F. Effect of γ -aminobutyric acid (GABA) on normotensive or hypertensive rats and men. *Jpn J Physiol.* 1961, 11:89-95.
- 11) 大森正司, 矢野とし子, 岡本順子, 津志田藤二郎, 村井敏信, 樋口満. 嫌気処理緑茶（ギャバロン茶）による高血圧自然発症ラットの血圧上昇抑制作用. *日本農芸化学会誌.* 1987, 61: 1449-1451.
- 12) 山本潤子, 池田克己, 奈良英雄, 家森幸男. 肥満・高血圧自然発症ラットSHR/NDmcr-cp. *肥満研究.* 2004, 10: 329-330.
- 13) 野口智紀, 中村和哉, 永井武, 勝田真一, 古賀秀徳. γ -アミノ酪酸を添加したジャガイモスナック菓子の高血圧自然発症ラットにおける血圧降下作用. *日本食品科学工学会誌.* 2007, 54: 75-81.
- 14) Hayakawa K, Kimura M, Kamata K. Mechanism underlying γ -aminobutyric acid-induced antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 2002, 438:107-113.

- 15) Kimura M, Hayakawa K, Sansawa H. Involvement of γ -aminobutyric acid (GABA) B receptors in the hypotensive effect of systemically administered GABA in spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol.* 2002, 89:388-394.
- 16) 渡辺敏郎, 山田貴子, 田中仁子, 姜聖花, Tapan Kumar MAZUMDER, 永井史郎, 辻啓介. 高血圧自然発症ラットにおける γ -アミノ酪酸蓄積アガリクス茸の血圧降下作用. *日本食品科学工学会誌.* 2002, 49: 166-173.
- 17) 古井博康, 稲熊隆博, 石黒幸雄, 木曾真. 吸光度法によるトマチンの定量. *日本農芸化学会誌.* 1997, 71: 777-782.
- 18) 浅野正博, 城田浩治, 阿南豊正, 山庄司志朗, 一色賢司. バイオアッセイによるトマト中のトマチンの測定. *日本食品科学工学会誌.* 1996, 43: 275-280.
- 19) Friedman M, Fitch TE, Yokoyama WE. Lowering of plasma LDL cholesterol in hamsters by the tomato glycoalkaloid tomatine. *Food Chem Toxicol.* 2000, 38: 549-553.
- 20) Friedman M. Anticarcinogenic, cardioprotective, and other health benefits of tomato compounds lycopene, α -tomatine, and tomatidine in pure form and in fresh and processed tomatoes. *J Agric Food Chem.* 2013, 61: 9534-9550.
- 21) Dyle MC, Ebert SM, Cook DP, Kunkel SD, Fox DK, Bongers KS, Bullard SA, Dierdorff JM, Adams CM. Systems-based discovery of tomatidine as a natural small molecule inhibitor of skeletal muscle atrophy. *J Biol Chem.* 2014, 289: 14913-14924

仲村 麻恵（和洋女子大学 客員研究員）

本 三保子（和洋女子大学 家政学部 健康栄養学科 准教授）

高見澤菜穂子（早稲田大学ナノ・ライフ創新研究機構）

岡本 由希（和洋女子大学 家政学部 家政福祉学科 准教授）

室田 明彦（和洋女子大学 客員研究員、明治大学 客員研究員）

鬘谷 要（和洋女子大学 全学教育センター 教授）

（2019年11月15日受付）