

人も地球も健康に

Yakult

サイエンス・レポート

SCIENCE REPORT

No.30



グァバ葉ポリフェノール茶飲料の 食後高血糖抑制作用と安全性

Contents

1. グァバとは
2. グァバ葉ポリフェノールの糖質分解酵素に対する活性阻害作用
3. グァバ葉ポリフェノール茶飲料の飲用による食後血糖値の経時変化
4. 血糖値が高めの人を対象としたグァバ葉ポリフェノール茶飲料の継続飲用および過剰飲用の影響
(1) 継続飲用の影響(糖代謝、脂質代謝、鉄代謝)
(2) 過剰飲用の影響
5. 糖尿病患者を対象としたグァバ葉ポリフェノール茶飲料の継続飲用の影響
(1) 空腹時血糖値、HbA1c、インスリン、HOMA-IRへの影響
(2) 脂質代謝、肝臓の酵素活性への影響
6. グァバ葉ポリフェノール茶飲料とボグリボーズの食後高血糖の抑制効果
7. グァバ葉ポリフェノール茶飲料と薬との相互作用について

グアバ葉ポリフェノール茶飲料の 食後高血糖抑制作用と安全性

SCIENCE REPORT

厚生労働省が公表した「国民健康・栄養調査」(2016年)によると、「糖尿病が強く疑われる人」、「糖尿病の可能性が否定できない人」はともに約1,000万人と推計されています。

糖尿病の9割以上は生活習慣が関係する「2型糖尿

病」で、糖尿病患者の増加を抑えるためには、その予備群の人たちの生活習慣の改善が重要となります。

本レポートでは、食後の高血糖を抑える働きをもつグアバ葉ポリフェノール茶飲料の効果について紹介します。

1. グアバとは

グアバは和名で「蕃石榴(バンジロウ、バンザクロ)」といいます。亜熱帯地方に広く自生するフトモモ目フトモモ科の植物ですが、現在では世界の熱帯・亜熱帯地方で広く栽培されています。果実はそのまま食するだけでなく、ジュースやジャムなどにも利用されています。また、古くから日本(沖縄地方)や中国では、糖尿病や下痢などに対し、民間薬としてグアバ葉の茶が使われてきた歴史があります。

グアバ葉の抽出物には、糖質分解酵素の活性を阻害することが認められており、その関与成分はグアバ葉ポリ



フェノール(分子量約5,000~30,000のタンニンの重合体)であることがわかっています。

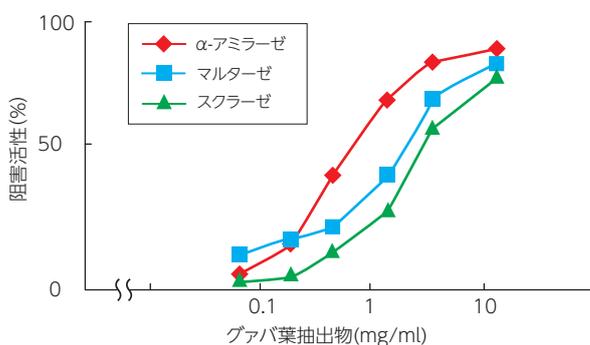
2. グアバ葉ポリフェノールの糖質分解酵素に対する活性阻害作用

私たちは、摂取した糖質(でんぷん、ショ糖など)を小腸において糖質分解酵素(α -アミラーゼ、マルターゼ、スクラーゼなど)の働きによってブドウ糖(グルコース)や果糖(フルクトース)などにまで分解し、体内に取り込んでいます。しかし、膵臓からのインスリンの分泌が十分でなかったり、インスリンの効き方が悪かったりするなど(「インスリン抵抗性」といいます)、血糖値が高めの状態が慢性的に続くと、血管が傷つきやすくなり様々な合併症の原因となります。

グアバ葉ポリフェノールが糖質分解酵素にどの程度の影響をもたらすかを調べた結果を図1に示しました。でんぷん、麦芽糖(マルトース)、ショ糖(スクロース)の溶液に、それぞれを分解する酵素 α -アミラーゼ、マルターゼ、スクラーゼとグアバ葉ポリフェノールを含むグアバ葉抽出物を加えて一定の条件で反応させました。 α -アミラーゼの活性を調べる場合は、でんぷんが分解されてできる

マルトース量を、またマルターゼおよびスクラーゼの活性を調べる場合には、マルトースやスクロースが完全に分解されたときにできるグルコース量を測ることにより求めました。その結果、グアバ葉ポリフェノールはその濃度に依存して各種糖質分解酵素の活性を阻害することがわかりました。

図1 糖質分解酵素に対する影響

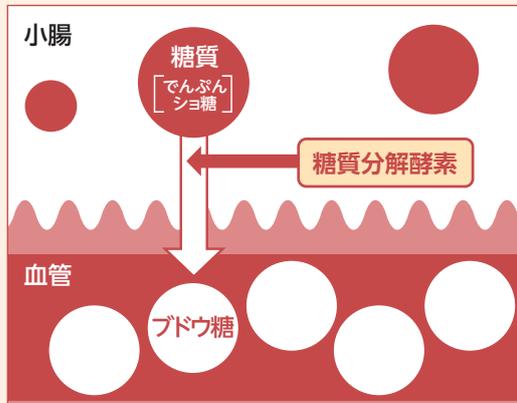


糖質分解酵素の働きを抑制するグアバ葉ポリフェノール茶飲料の成分

わたしたちは、摂取した糖質をα-アミラーゼなどの糖質分解酵素により、ブドウ糖などにまで分解して小腸から吸収しますが、そこに「グアバ葉ポリフェノール」が

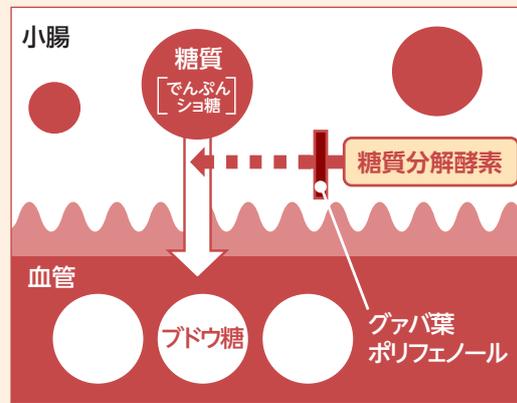
存在すると、糖質分解酵素の働きが妨げられます。その結果、小腸からの糖の吸収がおだやかになるため、血糖値の急激な上昇が抑えられるのです。

グアバ葉ポリフェノールが糖の吸収をおだやかにする仕組みについて



通常の場合

食事で摂った糖質は糖質分解酵素によってブドウ糖などに分解され、血管内へ取り込まれます。



グアバ葉ポリフェノールを食事とともに摂った場合

糖質を分解する酵素の働きを抑えるため、糖の吸収がおだやかになります。

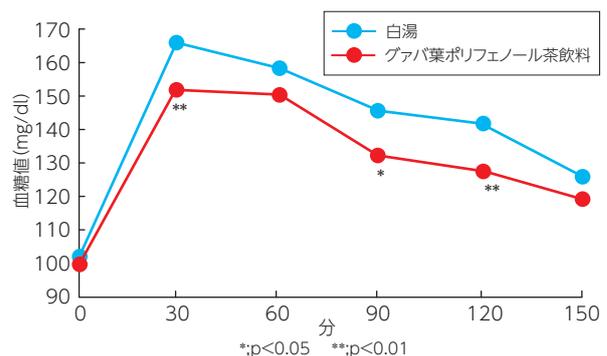
3. グアバ葉ポリフェノール茶飲料の飲用による食後血糖値の経時変化

血糖値が正常値な人、やや高め(正常高値)の人(計19名、平均年齢 47.9±5.1歳、平均BMI 24.8±1.5、平均空腹時血糖値103.0±14.3mg/dl)を対象に、グアバ葉ポリフェノール茶飲料の飲用による食後血糖値の経時変化を調べました。

被験者は前夜22時以降絶食し、翌朝、空腹時血糖値を測定した後、米飯200gを食べながら190mlの白湯あるいはグアバ葉ポリフェノール茶飲料を飲んでもらい、食後150分まで30分毎に血糖値を測定しました。その結果、図2に示したように、白湯を飲用した場合に比べて、グアバ葉ポリフェノール茶飲料を飲むことによって血糖値の上昇が緩やかとなり、ピーク時の値も白湯に比べて低くなりました。ちなみに、空腹時血糖値が100mg/dl以下であつ

た8名に対しては、食後血糖値の上昇抑制効果は認められませんでした。

図2 グアバ葉ポリフェノール茶飲料の飲用による食後血糖値の経時変化



4. 血糖値が高めの人を対象としたグアバ葉ポリフェノール茶飲料の継続飲用および過剰飲用の影響

(1) 継続飲用の影響(糖代謝、脂質代謝、鉄代謝)

血糖値が高め(空腹時血糖値が110mg/dl以上)の15名を対象にグアバ葉ポリフェノール茶飲料を12週間飲んでもらい、継続飲用による影響の有無を調べました。その結果、表1に示したように、飲用12週目の空腹時血糖値減少率(飲用前の血糖値を100%としたときの飲用12週

目の血糖値減少率)は高まり、インスリン、C-ペプチド(インスリンが合成されるときに一緒につくられるので、インスリン分泌量の指標となる)、HOMA-IR(インスリン抵抗性の指標となる)の低下が認められたことから、インスリンの過分泌の抑制と糖代謝の改善が示唆されました。

脂質代謝への影響は、中性脂肪や総コレステロールが基準値(中性脂肪; 149mg/dl、総コレステロール; 219mg/dl)を超えている人に対しては、それぞれの値の有意な低下が認められました。

また、ポリフェノール類の長期飲用が鉄の吸収を阻害するとの研究報告もあることから、鉄代謝について調べましたが問題ありませんでした。

なお、食事内容調査と問診から、試験期間中の栄養摂取量および運動量に変化は認められませんでした。したがって、血糖値や脂質への影響は、グアバ葉ポリフェノール茶飲料の継続飲用によるものと示唆されました。

表1 血糖値が高めの人を対象とした
グアバ葉ポリフェノール茶飲料の継続飲用

	飲用前	飲用12週目
空腹時血糖値(mg/dl)	136±22	131±25
減少率(%)	0	4.3±7.6*
インスリン(μ U/ml)	9±3	7±2**
C-ペプチド(ng/ml)	2.5±0.6	2.3±0.6*
HOMA-IR	3.1±1.3	2.3±1.0**
HbA1c*(%)	6.1±0.7	6.2±0.8

*:p<0.05 **;p<0.01

※ここでの値は、日本糖尿病学会が定めたJDS(Japan Diabetes Society)値です。現在では国際標準であるNGSP値(JDS値+0.4%)が採用されています(以下同様)。

(2) 過剰飲用の影響

グアバ葉ポリフェノール茶飲料は、糖質分解酵素の働きを阻害することによって糖の吸収をおだやかにします。糖尿病治療薬の中でも α -グルコシダーゼ阻害剤とよばれる薬剤は同様の働きを持ちますが、消化されなかった糖質によって下痢、腹部症状(腹部膨満感、鼓腸、放屁の増加など)などの副作用が生じることがあります。そこで、グアバ葉ポリフェノール茶飲料を昼食時に通常の3倍量

(600ml)飲んでもらい、下痢など腹部症状への影響について調べました。

データは示しませんが、排便回数や便性状に変化はみられず、また腹部症状も認められませんでした。さらに、グアバ葉ポリフェノール茶飲料を通常の3倍量飲んだことによる低血糖の症状もみられませんでした。

5. 糖尿病患者を対象としたグアバ葉ポリフェノール茶飲料の継続飲用の影響

血糖値が高めの人を対象に行った試験結果から、グアバ葉ポリフェノール茶飲料の飲用によって食後血糖値の上昇をおだやかにする効果が認められました。しかし、グアバ葉ポリフェノール茶飲料は食品であるため、血糖値が高めの人だけでなく糖尿病患者の飲用も考えられます。したがって、そういった人たちが飲用しても安全性に問題のないことを確認しておく必要があります。

この試験では、糖尿病患者22名(HbA1cが6.0%以上で試験前の2か月間で変動なく安定している人; 男性10

名、女性12名、平均年齢59±7歳)を対象に、グアバ葉ポリフェノール茶飲料を食事毎に200ml、8週間飲んでもらいました。被験者は糖尿病治療薬として、糖質分解酵素の働きを阻害する α -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース(グルコバイ®)、ボグリボース(ベイスン®))やインスリンの分泌を促進するスルフォニル尿素剤(グリメピリド(アマリール®)、グリベンクラミド(オイグルコン®)、グリクラジド(グリミクロン®))の服用、または併せてインスリン療法を受けていました。

(1) 空腹時血糖値、HbA1c、インスリン、HOMA-IRへの影響

表2には、空腹時血糖値、HbA1c、インスリン、HOMA-IRの結果を示しました。全被験者の血糖値とHbA1cに有意な変化は認められませんでした。試験前のHbA1cが6.5%以上の人とそれ未満の人とで分けて解析したところ、6.5%以上のグループでは試験開始前の8.05%から8週目で7.77%と有意な低下を示しました。

インスリンは飲用4週目で有意な低下が認められましたが、インスリン分泌促進剤のスルフォニル尿素剤(SU剤)を服用していない被験者間で比較しても試験開始前

が35.0±30.2 μ U/mlであったものが、飲用8週目で22.1±20.8 μ U/mlにまで低下しました。試験開始前のインスリン値が17 μ U/ml以上の人とそれ未満の人で分けて解析したところ、17 μ U/ml以上のグループでインスリン値が有意に低下していました。また、インスリン値が17 μ U/ml以上のグループではHOMA-IRの低下が認められたことから、グアバ葉ポリフェノール茶飲料の継続飲用によって、インスリン抵抗性が改善したものと判断されました。

(2) 脂質代謝、肝臓の酵素活性への影響

結果は示しません、脂質代謝においては試験開始前の中性脂肪が150mg/dl以上のグループにおいて、グアバ葉ポリフェノール茶飲料の飲用による中性脂肪の低下が認められましたが、それ以外の値に変化はみられませんでした。その他、血液生化学検査値や肝臓の酵素活性の異常、グアバ葉ポリフェノール茶飲料の飲用による体調変化などは認められませんでした。

このことから、治療中の糖尿病患者に対して、グアバ葉ポリフェノール茶飲料の安全性は高いと考えられました。

表2 糖尿病患者を対象とした
グアバ葉ポリフェノール茶飲料の継続飲用の影響

	n	飲用前	飲用4週目	飲用8週目
空腹時血糖値 (mg/dl)	21	182.6±70.7	177.5±67.7	171.1±76.3
HbA1c (%)	22	7.36±1.39	7.21±1.39	7.36±1.25
≥6.5%	15	8.05±1.11	7.85±1.21	7.77±1.10*
<6.5%	7	5.89±0.42	5.86±0.49	6.47±1.16
インスリン (μU/ml)	19	28.7±26.3	19.8±18.8*	21.5±18.0
≥17μU/ml	11	43.6±25.5	26.6±21.9**	27.5±19.4*
<17μU/ml	8	8.3±4.7	10.5±7.2	13.3±12.6
SU剤服用者を除く	12	35.0±30.2	22.9±21.9*	22.1±20.8*
HOMA-IR	19	12.2±9.9	8.3±7.2	10.8±13.0
インスリン≥17μU/ml	11	17.9±9.0	10.0±8.1*	12.8±13.7
インスリン<17μU/ml	8	4.3±3.4	5.9±5.3	8.1±12.3

SU剤:スルフォニル尿素剤

*:p<0.05 **:p<0.01

6. グアバ葉ポリフェノール茶飲料とボグリボースの食後高血糖の抑制効果

グアバ葉ポリフェノール茶飲料のような食後高血糖抑制効果をもった食品に対する糖尿病患者の関心は高く、また医療関係者にとっても、糖尿病薬との併用による安全性はもちろん、薬剤との効果比較は治療の点からも興味もたれるところです。

そこで、入院中の2型糖尿病患者に協力してもらい、グアバ葉ポリフェノール茶飲料とα-グルコシダーゼ阻害剤のボグリボース(ベイスン®)との食後血糖値に対する影響を比較しました。被験者は病態により、スルフォニル尿素剤(SU剤)、ビグアナイド剤※、あるいはインスリン療法を受けている人で、空腹時血糖値が90~120mg/dl前後にコントロールされ、血糖値が3日以上安定した男女20名です。表3に示したように2つのグループに分け、通常治療に加え、毎食前にボグリボース(ベイスン® 0.3mg)を服用するか、グアバ葉ポリフェノール茶飲料を食事に

200ml飲用する交差試験を行いました。

食後2時間血糖値の平均値を見たところ、時期および群間の変動に有意差はなかったことから、2日目の処置に対する3日目への持ち込み効果はなかったと判断して、両群をまとめて統計解析しました。その結果、食後血糖値の低下率はボグリボースが17%であったのに対し、グアバ葉ポリフェノール茶飲料では10.5%でした(表4)。なお、両グループでこの試験期間中に副作用は観察されませんでした。

※肝臓でのブドウ糖の合成を抑制したり、筋肉や脂肪組織での糖の消費を増強させたりする薬。

表3 試験スケジュール

群	1日目	2日目	3日目
A群	通常治療	通常治療+グアバ茶	通常治療+ボグリボース
B群	通常治療	通常治療+ボグリボース	通常治療+グアバ茶

表4 ボグリボースおよびグアバ葉ポリフェノール茶飲料の食前および食後血糖値に及ぼす影響

	通常治療 (C)	通常治療+ボグリボース (C+V)	通常治療+グアバ茶 (C+G)
食前血糖値(mg/dl)	101.5±12.7	100.8±19.4	101.9±15.9
食後血糖値(mg/dl)	159.8±20.6	132.7±23.0***, **a)	143.0±20.8***
食後血糖値低下率 (通常治療のみとの比較)		17.0%	10.5%

表中の数値は平均値±標準偏差値を表す。

(C)vs(C+V)or(C+G)の有意差を***; p<0.001 **:p<0.01 で示し、a)は(C+V)vs(C+G)を示す。

7. グアバ葉ポリフェノール茶飲料と薬との相互作用について

(1) 薬物代謝酵素チトクロムP450に対するグアバ葉ポリフェノール茶飲料の影響

薬の代謝には主として肝臓に多く存在する薬物代謝酵素のチトクロムP450*によって代謝されます。これまでに約50種類が報告されており、CYP(シップ)と呼ばれ、種類の違いを数字とアルファベットの組み合わせで表記します。なかでも、多くの経口糖尿病薬はCYP2C9によって代謝されます。また、CYP3A4は現在使用されている医薬品の半数以上の代謝に関与しています。

そこで、試験管内の試験でグアバ葉ポリフェノール等の成分がCYP2C9やCYP3A4をはじめ、他のCYPに影響しないことを確認しました。さらに、CYP3A4については、

向精神薬「ミダゾラム」を対象に検討しました。ミダゾラムはCYP3A4によって代謝される薬剤です。グアバ葉ポリフェノール茶飲料および、CYP3A4の作用を阻害するグレープフルーツジュースと比較したところ、グレープフルーツジュースのIC₅₀値*は0.69%でしたが、グアバ葉ポリフェノール茶飲料は4.41%となり、グアバ葉ポリフェノール茶飲料のCYP3A4の阻害活性は、グレープフルーツよりも低いことが認められました。

*IC₅₀値：酵素活性を50%阻害する時の対象試料の濃度のこと。数値(%)が低いほど、酵素の阻害活性が高いことを示す。

[チトクロムP450]

酵素の類似性から4つのファミリー(CYP1、CYP2、CYP3、CYP4)に分類され、それぞれのファミリーはさらにCYP1A2、CYP3A4などのサブファミリーに分類されます。それぞれの分子種によって代謝される薬剤成分が異なりますが、薬剤成分の80%以上はCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4のいずれかの働きで代謝されます。

(2) 抗血液凝固剤(ワルファリン)に対するグアバ葉ポリフェノール茶飲料の影響

糖尿病になると、動脈硬化症のリスクが高まり、脳血管疾患や心血管疾患を併発しやすくなります。実際、多くの糖尿病患者がこのような合併症を発症していることから、抗血液凝固剤を服用しています。

ワルファリンが薬物相互作用に関係するのは、CYPよりビタミンKの関与やワルファリンの血中タンパク結合率

が問題となります。

そこで、グアバ葉ポリフェノール茶飲料飲用後の血中凝固時間を検討しました。その結果、グアバ葉ポリフェノール茶飲料は、ワルファリンの効果に影響を及ぼさないことが認められました。

以上のことから、グアバ葉ポリフェノール茶飲料は、血糖値が高めの人はもちろん、糖尿病患者が飲用しても

副作用などは認められない飲料であることが明らかとなりました。

参考資料

- 1)厚生労働省「平成28年国民健康・栄養調査」
- 2)出口ヨリら:グアバ葉熱水抽出物のdb/dbマウスにおける抗糖尿病効果およびヒト飲用試験による食後血糖値上昇抑制効果、日本農芸化学会誌、72(8)、923-931、(1998)
- 3)出口ヨリら:ヒト対象者におけるグアバ葉熱水抽出物の継続飲用および過剰摂取の有効性と安全性、日本食品新素材研究会誌、3(1)、19-28、(2000)
- 4)浅野次義ら:糖尿病患者に対するグアバ葉飲料(蕃爽麗茶®)の臨床効果、栄養-評価と治療、22(2)、185-189、(2005)
- 5)出口ヨリら:グアバ茶の食後過血糖抑制作用、機能性食品と薬理栄養、3(6)、439-445、(2006)
- 6)石橋健一ら:グアバ茶(蕃爽麗茶®)とボグリボース(ベイスン®)の食後過血糖抑制効果の比較検討、PRACTICE、21(4)、455-458、(2004)
- 7)Kaneko K. et al.: Evaluation of food-drug interaction of guava leaf tea. Phytotherapy Research, 27(2)、299-305、(2013)

本資料の無断転載、無断複製を禁じます。



株式会社ワルト本社 広報室 東京都港区東新橋1-1-19 TEL.03-3574-8920

この印刷物は、環境に配慮し、有害な廃液の出ない水なし平版印刷方式を採用して、FSC®認証紙を使用し、有機溶剤の少ない植物性インキで印刷しています。

報1803 N 26700 (栄)