

【総説】

## 緑茶による脳の老化予防

海野 けい子

静岡県立大学 茶学総合研究センター

### 要約

カテキンは緑茶に豊富に含まれる抗酸化物質であるが、その中でエピガロカテキンガレート (EGCG) は加齢に伴う脳機能低下を抑制することが実験動物を用い明らかとなった。EGCG は摂取した量の 0.2% 程度が小腸から血液中に移行し、更にその約 4% が実際に血液脳関門を介して脳内に取り込まれ、神経細胞の分化を促進することが示唆された。一方大部分の EGCG は腸内細菌により分解されるが、その代謝分解物も EGCG と同様に脳に作用しているものと考えられる。また緑茶中で最も多いアミノ酸であるテアニンとそれに次ぐアルギニンは、ストレスによる脳の老化促進に対して抑制的に作用することが実験動物を用い明らかとなった。緑茶中に含まれるカフェイン (C) や EGCG (E) はテアニン (T) およびアルギニン (A) の抗ストレス作用に拮抗的に作用することから、(CE/TA) の比率の違いは緑茶の抗ストレス作用に影響を及ぼす。この比率が 2 以下の抹茶には抗ストレス作用があることが臨床研究で明らかとなった。ストレス軽減を介した老化予防も重要だと考えられる。

キーワード：緑茶、カテキン、テアニン、ストレス、脳

### はじめに

緑茶の機能性については 1990 年代からがん予防を中心に活発な研究が行われてきており、脳機能については 2004 年の老化促進モデルマウスを用いた研究 [1] を皮切りに、種々の実験動物を用いて研究が行われている。ヒトを対象とした脳機能に関する研究では、2006 年に緑茶の摂取が認知機能低下のリスクを軽減することが明らかとされた [2]。2014 年には 5 年間にわたる追跡調査の結果が報告され、毎日緑茶を飲んでいいたヒトでは、毎日飲んでいなかったヒトに比べ有意に認知症および軽度認知障害の方が少なかったことが示された [3]。このような状況下、最近のシステムティックレビューにおいて、緑茶の摂取は認知機能の低下予防に効果があるという判断が下されている [4,5]。実際に緑茶のどのような成分が認知機能の低下予防に関わっているかは、まだ

明らかにはなっていない。緑茶の主要な成分であるカテキンやテアニン、カフェイン等についてはこれまでに多くの研究が行われているが、その中でカテキンとテアニンは脳の老化予防に重要であると考えられる。ここでは脳の老化に対する作用について、緑茶成分のカテキンとテアニンを中心にわれわれが行ってきた研究の概要やカテキン類の代謝分解物の作用について紹介する。

### 1. カテキンによる脳の老化抑制作用

カテキン類は緑茶葉 (乾物) 中 10~18% を占める成分である。その中で緑茶カテキンとして最も量が多いのがエピガロカテキンガレート (EGCG) で、全体の 50~54% を占める。次いでエピガロカテキン (EGC, 15~22%)、エピカテキンガレート (ECG, 11~15%)、エピカテキン (EC, 8~10%) 等が含まれている (図 1)。カテキンの機能性は EGCG を中心に研究が行われており、抗酸化作用、活性酸素消去作用、抗がん作用、血圧・血糖・LDL コレステロールの上昇抑制作用、抗菌作用、抗アレルギー作用等がこれまでに報告されている。これらに加え脳に対する作用では、加齢に伴う機能低下やアルツハイマー病等の神経変性疾患に対する作用等がこれまでに報告され、その有効性が明らかにされつつある [6,7]。

連絡先：海野けい子

静岡県立大学茶学総合研究センター

〒422-8526 静岡市駿河区谷田 52-1

TEL & FAX 054-264-5822

E-mail : unno@u-shizuoka-ken.ac.jp

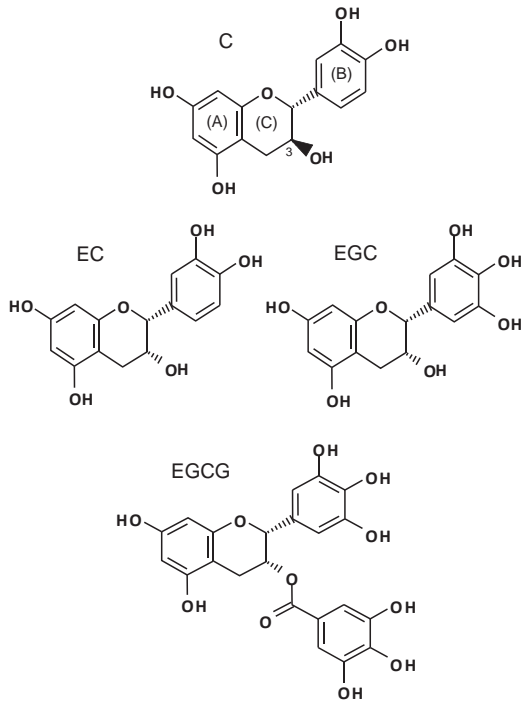


図1 カテキン類の構造  
カテキン (C)、エピカテキン (EC)、エピガロカテキン (EGC) およびエピガロカテキンガレート (EGCG) の構造。

緑茶等として経口的に摂取された EGCG は小腸から取り込まれ、摂取量の 0.2% 程度が血中に移行するが [8,9]、大部分の EGCG は腸内細菌により EGC と没食子酸 (gallic acid, GA) に分解される [10]。EGC は大腸でさらに分解され、摂取後 8 時間以上経過すると主要な分解産物として 5-(3,5-dihydroxyphenyl)- $\gamma$ -valerolactone (EGC-M5, 図 2) や 5-(3,4,5-trihydroxyphenyl)- $\gamma$ -valerolactone が生成することがヒトやラット、マウスで報告されている [10,11]。これらはさらにグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体となる (図 2)。

緑茶カテキンの脳に対する作用を調べるため、加齢に

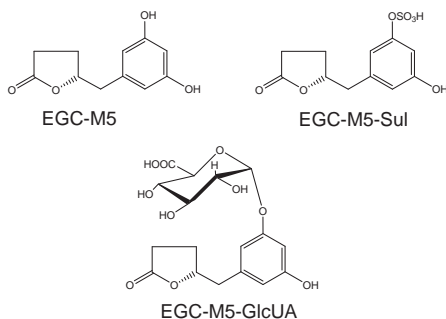


図2 EGCG の代謝分解物  
EGC は大腸でさらに分解され、ラットでは摂取後 8 時間以上経過すると主要な分解産物として 5-(3,5-dihydroxyphenyl)- $\gamma$ -valerolactone (EGC-M5) が生成する。これはさらにグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体となる。

伴い脳機能が低下しやすい老化促進モデルマウス SAM P10 に飲水として緑茶カテキン (0.02%) を自由摂取させ、このマウスにとって初老期に相当する 11 月齢の時点で学習能への影響を、ステップスルー装置を用いた受動回避試験により調べた [1]。マウスが暗所を好む性質を利用したもので、マウスが明室から暗室に移動したら弱い電気ショックを与えた。暗室が安全な場所ではないことを学習できる (5 分間明室に留まる) までの時間を積算して比較することで、学習能を評価した。時間が長いほど学習能が低下していることを意味する。カテキンを摂取していたマウス ( $611 \pm 35$  秒) では、カテキンを摂取していなかったマウス ( $1023 \pm 51$  秒) に比べ加齢に伴う学習能の低下が有意に抑制されていた。カテキン各成分間で作用を比較した結果、EGCG ( $752 \pm 67$  秒) には改善効果があったが同じ濃度の EGC ( $1076 \pm 66$  秒) では効果が見られなかったことから、ガロイル基の重要性が示唆されたが、ガロイル基をもつ GA ( $1040 \pm 76$  秒) は効果がなかった [12]。カテキンを摂取していたマウスでは摂取していなかった対照マウスに比べ、大脳皮質での脂質の過酸化が有意に低下していたことから、カテキンの抗酸化作用も重要であることが示された。しかし EGCG と EGC では脳における抗酸化作用に違いが見られなかったことから [12]、両者の脳機能に対する作用の違いは抗酸化作用では十分に説明できないと考えられた。

### 1-1. 血液脳関門 (BBB) 透過作用

カテキンが脳で作用するためには血液脳関門 (BBB) を通過する必要があるが、これまでに EGCG が BBB を通過して実際に脳実質に至っていることは確かめられていない。そこでインビトロの BBB モデル (RBT-24, ファーマコセル (株)) を使い、カテキン類が血管側から脳実質側にどの程度移行できるか調べた。その結果 EGCG は 30 分間で 4.0%、EGC は 5.0% 移行することがわかった (表 1, 文献 12, 14 の値を修正)。これまでに同様なインビトロの BBB モデルを用い (+) Catechin の 1 時間当たりの透過率が 7.4%、EC が 15.4% であると報告されていることから [13]、C 環の 3 位の水酸基の立体構造の違いは BBB 透過性に大きく影響するようである (図 1)。EGC の透過率を 1 時間当たりに換算した値 (10%) は EC の値より低く、これは EGC が EC より B 環の水酸基が 1 個多いことが影響していると考えられる。また EGCG は大きなガロイル基があるが、GA が高い透過性を示すことから EGC と同程度の透過性を示すと考えられた [12]。EGCG と EGC が同濃度で共存した場合は、いずれも単独の場合より透過率が低下し、また EGC と GA が共存した場合は EGC 単独の場合の半分以下に低下した。これらのことは実際に血流中に EGCG と一緒に EGC あるいは GA が共存していた場合は、BBB 透過性に影響が生ずる可能性を示唆している。また EGC-M5 等について BBB 透過率を調べた結果、EGC-M5 は EGCG や EGC よりやや高い透過率を示し、抱合体になると透過率が低下することが見出された (表 1) [14]。

表1 緑茶カテキンおよびその代謝物の血液脳関門透過性

試料	共存試料	BBB 透過率 (%) (0.5 h)
EGCG	-	4.00 ± 0.17
EGCG	EGC	3.13 ± 0.19
EGC	-	4.96 ± 0.55
EGC	EGCG	3.68 ± 0.47
EGC	GA	1.79 ± 0.47
GA	-	9.42 ± 1.01
GA	EGC	8.01 ± 0.82
EGC-M5	-	5.34 ± 0.23
EGC-M5-Sul	-	4.34 ± 0.40
EGC-M5-GlcUA	-	3.72 ± 0.01
Caffeine	-	13.43 ± 1.31

(文献 12および14の値を修正)

## 1-2. EGCG とその代謝分解物の脳に対する老化予防作用

経口的に摂取されたEGCGは小腸から取り込まれ、摂取後2-3時間のところで摂取量の0.2%程度が血中に認められるが [8,9]、大部分のEGCGは小腸から大腸に至り、8時間以上経つとEGCGの代謝分解産物であるEGC-M5が大腸から吸収され血中に認められるようになる [10]。このようにEGCGとその代謝分解物は時間差をもって脳に作用することにより、加齢に伴う脳機能の低下を抑制しているのではないかと考えられる。これまでカテキン類のバイオアベイラビリティは低い(2~8%)と言われていたが、腸での分解物を含めて考えると24時間で40%ほどになることが報告されており [15]、代謝分解物の脳に対する作用は無視できないものと考えられる。一方、カテキン類のバイオアベイラビリティに個人差が大きいことも報告されている [15]。腸内細菌の組成には個人差が大きいことから、腸内細菌叢の違いがカテキンの吸収・代謝に大きく影響を及ぼすとともに、カテキンの摂取により腸内細菌叢の組成も変化すると考えられる。今後カテキンの脳に対する作用について解析する際には、摂取量だけでなく代謝分解物を含めた検討が必要である。

## 1-3. 神経細胞に対するカテキンの作用

脳実質内に取り込まれたEGCGとその代謝物が実際に神経細胞にどのような作用を及ぼしているのか調べるため、ヒト神経芽細胞腫のSH-SY5Y細胞を用いカテキン類の作用を検討した。EGCG等を50 nM程度の低濃度で作用させた時、神経細胞の分化の指標となる神経突起が最も長くなり、その作用はEGCGで最も顕著であることが見出された [12]。EGCGに次いでEGC-M5も神経突起を伸ばす作用を示すことが明らかとなったことから [14]、EGCGの摂取により神経細胞の分化が促進され、加齢に伴う脳機能低下を抑制するのではないかと考えられた。動物実験において脳機能に効果が認められた量のEGCG (20 mg/kg) をマウスが摂取した時、血中への取り込みやBBB透過率、加齢に伴いEGCGのBBB透過性が増加する可能性 [16]、等を考慮すると脳内のEGCG濃度は50 nM程度に達しうると予測される。

これまでに培養神経細胞に対して低濃度 (< 1 μM) のEGCGや緑茶カテキンが、神経栄養因子 (NGF) や脳由来神経栄養因子 (BDNF) のような神経突起形成能を示すこと、その作用がEGCGのレセプターである67LRを介し、活性酸素種 (ROS) の生成が関与することが報告されている [17]。脳ではBBBによりカテキンの濃度が他の臓器に比べて低いことから、このような低濃度ではカテキンによる活性酸素シグナルが重要な役割を果たしているかもしれない。

## 1-4. カテキンのアルツハイマー病に対する作用

脳内のアミロイドβ(Aβ)の蓄積は神経細胞の機能障害を引き起こす重要な要因であるが、EGCGがAβの生成抑制、分解の促進、およびAβによる炎症の抑制等に関与している可能性が報告されている。Aβはその前駆体 (APP) がβセクレターゼおよびγセクレターゼによる連続した切断によって産生、分泌される。一方APPにはαセクレターゼによる切断を受ける代謝経路も存在する。この場合はp3と呼ばれる短い断片が分泌されAβ産生には至らないため、アルツハイマー病発症に対して防御的な経路と考えられている。EGCGはαセクレターゼを活性化し、一方βセクレターゼおよびγセクレターゼ活性を低下させることや [18]、その作用がエストロゲン受容体 (ER-α) を介することが報告されている [19]。また、老化に伴い脳内のネプリライシンやインスリン分解酵素等のAβ分解システムの低下がAβ蓄積の一因と考えられているが、EGCGは培養アストロサイトに対し細胞外へのネプリライシンの分泌を高めることが報告されており [20]、EGCGがAβの分解を高める可能性も示されている。更に、神経免疫担当細胞であるミクログリアは神経保護的機能をもつが、アルツハイマー病ではミクログリアの活性化によって慢性的炎症反応が引き起こされ神経細胞死が誘導されることが考えられており、EGCGはAβにより誘導されるミクログリアの神経炎症反応を抑制することも報告されている [21]。

## 2. テアニンの抗ストレス作用

長期にわたるストレスは脳機能に影響を与え、脳の老化を促進する重要な因子である。ストレスに適応できない場合に自律神経の乱れや不安、「うつ」などの症状が現れるが、緑茶の摂取がそれらを軽減できることが見出されており、緑茶成分としてテアニンやカテキン、カフェインが複合的に関与していると考えられる [22]。生体にストレスが負荷されると、興奮性のシグナルを経て視床下部、下垂体、副腎皮質からなるHPA系の活性化によりホルモン分泌の増大や副腎肥大といったストレス応答反応が見られるとともに、炎症反応、神経の可塑性の低下、モノアミンシステムの低下等が複雑に関与する。ここではテアニンを中心に、動物実験および臨床研究の結果を紹介する。

テアニン (γ-グルタミルエチルアミド) は茶葉中に最も多く含まれる茶に特有のアミノ酸であり、脳内の神経伝達物質の一つであるグルタミン酸と構造が似ている

ことから、脳内で何らかの生理作用を示すと考えられ研究が行われてきた。これまでにストレス軽減作用、リラククス作用、睡眠改善作用、記憶力改善作用、カフェインによる興奮作用の抑制作用、うつ病・統合失調症の症状軽減作用等が報告されている。動物を用いた研究からテアニンが腸から吸収され、血流に乗って脳に至ったテアニンはBBBを介して脳内に取り込まれることや、ドーパミン等の脳内神経伝達物質に影響を及ぼすことが見出されている [23]。また最近では、テアニンが神経細胞の新生に関与することが示唆されている [24]。

## 2-1. ストレスと寿命

マウスの縄張り意識を利用し、ステンレス製の仕切り板を入れたケージで2匹のマウスを一定期間単独で飼育した後仕切り板を外して2匹のマウスの飼育を継続し(対面飼育)、マウスに社会心理的ストレスを負荷した。ストレスが負荷された状態では、ストレス感受性が高いSAMP10マウスの場合、通常の群飼育の時に比べ平均生存期間が3/4程度にまで短縮したが、同じストレス負荷条件下でもテアニンを含む水(20 µg/mL)を摂取していたマウスでは、生存期間が群飼育の場合と同程度まで延長した [25]。ストレス負荷により脳は萎縮し脳機能の低下も促進していたが、テアニン摂取によりそれらも抑制された。テアニンを摂取していたマウスでは脳内(海馬や大脳皮質)にテアニンが取り込まれていることは確認している。ストレスを負荷したマウスの海馬では、テアニン摂取により興奮性の神経伝達物質であるグルタミン酸が減少し、抑制性の神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)が増加していた [26]。テアニンはグルタミンの輸送阻害を介してグルタミン酸の生成を抑制することが報告されている [27]。一方GABAは脳内では主に、グルタミン酸デカルボキシラーゼ(GAD)によりグルタミン酸が脱炭酸されて産生される。長期にわたるストレスは抑制性の神経伝達物質の不足による興奮/抑制のアンバランスを引き起こすと考えられており [28]、テアニンは神経興奮の抑制を介して脳の老化促進を抑制しているのではないかと推察される。ストレスがヒトの寿命に影響を及ぼしていることについてはこれまで科学的な機構説明が十分に行われていなかったが、最近、転写因子REST(repressor element 1-silencing transcription factor, 別名NRSF)による神経興奮の抑制を介した寿命延長効果が明らかとされた [29]。ストレス軽減による神経興奮の抑制は、健康長寿のための重要なターゲットとなると考えられる。

## 2-2. 低カフェイン緑茶および抹茶の抗ストレス作用

テアニンを飲んでいると確かにストレスが軽減されることが臨床研究により明らかとなったが [30]、テアニンに次いで茶葉に多く含まれるアルギニンはテアニンと同様に優れた抗ストレス作用を示すことが明らかとなった [31]。一方緑茶中の主要成分であるカフェインとカテキンは、テアニンの抗ストレス作用に対して強い拮抗作用を示すことをこれまでに見出している [31]。そこ

でカフェインおよびEGCGの溶出を低下させた「低カフェイン緑茶」を作製し20代から90代の参加者で調べた結果、有意な抗ストレス作用が認められた [32,33,34]。また高齢者では、予定よりも朝早く目が覚めてしまう早朝覚醒が問題となることが多いが、低カフェイン緑茶に切り替えることにより早朝覚醒の短縮が認められた [33,34]。中高齢者では睡眠の質を示すノンレム睡眠の割合が高まることも見出された [33]。カフェインの摂取により不眠が引き起こされることはよく知られているが、カフェインの低下とともにテアニンの摂取が改善効果をもたらしていると考えられる。睡眠と認知症とは相互に関係することも示唆されており [35]、テアニンの睡眠への作用は重要であると考えられる。

抹茶は収穫前の3週間ほどを遮光することにより、カテキンの生成およびテアニンの分解が抑制されることから、基本的にテアニンが多くEGCGが少ない緑茶であるが、製品によりその成分比にかなり違いがある。またカフェイン量は多いことから、抹茶の抗ストレス作用について検討した。抗ストレス作用を示すテアニンとアルギニンに対し、これらに拮抗作用を示すカフェインとEGCGのモル比(CE/TA比)を求め、抗ストレス作用を比較した。動物実験で抗ストレス作用が認められた抹茶(テスト抹茶)ではCE/TA比が1.79であったが、認められなかった抹茶(プラセボ抹茶)では10.64と高く、テアニン・アルギニンが少なくカフェイン・EGCGが多い抹茶であることが明らかとなった。臨床研究により検討した結果、20代の参加者が1日3gの抹茶を水に懸濁して摂取した時、テスト抹茶ではストレス軽減効果が認められたが、プラセボ抹茶では効果が認められなかった [36]。またクッキーに含まれた状態で抹茶(4.5g)を摂取した場合も、テスト抹茶ではストレス軽減効果が認められたがプラセボ抹茶では効果が認められなかった [37]。これらのことからCE/TA比は抹茶の抗ストレス作用の指標となるものと考えられた。

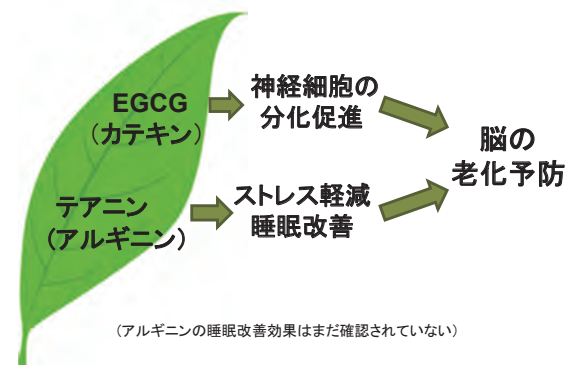


図3 緑茶成分による脳の老化予防

代わりに

緑茶中のカテキンは主にEGCGとその代謝分解物が脳の老化を予防するとともに(図3)、アルツハイマー病等に対しても改善効果をもたらす可能性が示されている。またテアニンはストレスを軽減し睡眠の質を改善することが見出されており、テアニンおよびアルギニンは

抗ストレス作用を介して脳の老化抑制に寄与するものと考えられる (図3)。高齢社会・ストレス社会において、脳の健康維持に緑茶の果たす役割は大きいものと期待され、緑茶成分の機能性を考慮した、各人の状況に適した緑茶の選択が必要となってくるものと考えられる。

#### 謝辞

論文内の研究の一部は科研費基盤C (23617014, 5K00828)、三島海雲記念財団、本庄国際奨学財団の支援によって行われた。申告すべき利益相反はない。

#### 引用文献

1. Unno K, Takabayashi F, Kishido T, et al. Suppressive effect of green tea catechins on morphologic and functional regression of the brain in aged mice with accelerated senescence (SAMP10). *Exp Gerontol*. 9:1027, 2004.
2. Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, et al. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project I. *Am J Clin Nutr*. 83: 355, 2006.
3. Noguchi-Shinohara M, Yuki S, Dohmoto C, et al. Consumption of green tea, but not black tea or coffee, is associated with reduced risk of cognitive decline. *PLoS One* 9: e96013, 2014.
4. Okubo H, Inagaki H, Gondo Y, et al. Association between dietary patterns and cognitive function among 70-year-old Japanese elderly: a cross-sectional analysis of the SONIC study. *Nutr J*. 16: 56, 2017.
5. Kakutani S, Watanabe H, Murayama N. Green Tea Intake and Risks for Dementia, Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Nutrients* 11: E1165, 2019.
6. Pervin M, Unno K, Ohishi T, et al. Beneficial Effects of Green Tea Catechins on Neurodegenerative Diseases. *Molecules* 23: pii: E1297, 2018.
7. Polito CA, Cai ZY, Shi YL, et al. Association of Tea Consumption with Risk of Alzheimer's Disease and Anti-Beta-Amyloid Effects of Tea. *Nutrients* 10: pii: E655, 2018.
8. Chen L, Lee MJ, Li H, et al. Absorption, distribution, elimination of tea polyphenols in rats. *Drug Metab Dispos* 25: 1045-1050, 1997.
9. Nakagawa K, Okuda S, Miyazawa T. Dose-dependent incorporation of tea catechins, (-)-epigallocatechin-3-gallate and (-)-epigallocatechin, into human plasma. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 61: 1981-1985, 1997.
10. Kohri T, Matsumoto N, Yamakawa M, et al. Metabolic fate of (-)-[4-(3)H] epigallocatechin gallate in rats after oral administration. *J. Agric. Food Chem*. 49: 4102-4012, 2001.
11. Feng WY. Metabolism of green tea catechins: an overview. *Curr Drug Metab* 7: 755-809, 2006.
12. Pervin M, Unno K, Nakagawa A, et al. Blood brain barrier permeability of (-)-epigallocatechin gallate, its proliferation-enhancing activity of human neuroblastoma SH-SY5Y cells, and its preventive effect on age-related cognitive dysfunction in mice. *Biochem Biophys Res* 9: 180-186, 2017.
13. Faria A, Pestana D, Teixeira D, et al. Insights into the putative catechin and epicatechin transport across blood-brain barrier. *Food Funct*. 2: 39-44, 2011.
14. Unno K, Pervin M, Nakagawa A, et al. Blood-Brain Barrier Permeability of Green Tea Catechin Metabolites and their Neuritogenic Activity in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells. *Mol Nutr Food Res* 61: 1700294, 2017.
15. Del Rio D, Calani L, Cordero C, et al. Bioavailability and catabolism of green tea flavan-3-ols in humans. *Nutrition* 26: 1110-1116, 2010.
16. Wei BB, Liu MY, Zhong X, et al. Increased BBB permeability contributes to EGCG-caused cognitive function improvement in natural aging rats: pharmacokinetic and distribution analyses. *Acta Pharmacol Sin*, 2019.
17. Gundimeda U, McNeill TH, Fan TK, et al. Green tea catechins potentiate the neuritogenic action of brain-derived neurotrophic factor: role of 67-kDa laminin receptor and hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun*. 445: 218-224, 2014.
18. Lee JW, Lee YK, Ban JO, et al. Green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits beta-amyloid-induced cognitive dysfunction through modification of secretase activity via inhibition of ERK and NF-kappaB pathways in mice. *J Nutr*. 139:1987-1993, 2009.
19. Fernandez JW, Rezai-Zadeh K, Obregon D, et al. EGCG functions through estrogen receptor-mediated activation of ADAM10 in the promotion of non-amyloidogenic processing of APP. *FEBS Lett*. 584: 4259-4267, 2010.
20. Yamamoto N, Shibata M, Ishikuro R, et al. Epigallocatechin gallate induces extracellular degradation of amyloid  $\beta$ -protein by increasing neprilysin secretion from astrocytes through activation of ERK and PI3K pathways. *Neuroscience*. 362:70-78, 2017.

21. Cheng-Chung Wei J, Huang HC, Chen WJ, et al. Epigallocatechin gallate attenuates amyloid  $\beta$ -induced inflammation and neurotoxicity in EOC 13.31 microglia. *Eur J Pharmacol.* 770:16-24, 2016.
22. Rothenberg DO, Zhang L. Mechanisms Underlying the Anti-Depressive Effects of Regular Tea Consumption. *Nutrients.* 11: pii: E1361, 2019.
23. Yamada T, Terashima T, Okubo T, et al. Effects of theanine, r-glutamylethylamide, on neurotransmitter release and its relationship with glutamic acid neurotransmission. *Nutr. Neurosci.*, 8, 219-26, 2005.
24. Yoneda Y. An L-Glutamine Transporter Isoform for Neurogenesis Facilitated by L-Theanine. *Neurochem Res.* 42: 2686-2697, 2017
25. Unno K, Fujitani K, Takamori N, et al. Theanine intake improves the shortened lifespan, cognitive dysfunction and behavioural depression that are induced by chronic psychosocial stress in mice. *Free Radic Res.* 45: 966-974, 2011
26. Inoue K, Miyazaki Y, Unno K, et al. Stable isotope dilution HILIC-MS/MS method for accurate quantification of glutamic acid, glutamine, pyroglutamic acid, GABA and theanine in mouse brain tissues. *Biomed Chromatogr.* 30: 55-61, 2016.
27. Kakuda T. Neuroprotective effects of theanine and its preventive effects on cognitive dysfunction. *Pharmacol Res.* 64, 162-8, 2011.
28. Fogaça MV, Duman RS. Cortical GABAergic Dysfunction in Stress and Depression: New Insights for Therapeutic Interventions. *Front Cell Neurosci.* 13: 87, 2019.
29. Zullo JM, Drake D, Aron L, et al. Regulation of lifespan by neural excitation and REST. *Nature.* 574, 359-364. 2019.
30. Unno K, Tanida N, Ishii N, et al. Anti-stress effect of theanine on students during pharmacy practice: positive correlation among salivary  $\alpha$ -amylase activity, trait anxiety and subjective stress. *Pharmacol Biochem Behav* 111:128-135, 2013.
31. Unno K, Hara A, Nakagawa A, et al. Anti-stress effects of drinking green tea with lowered caffeine and enriched theanine, epigallocatechin and arginine on psychosocial stress induced adrenal hypertrophy in mice. *Phytomedicine.* 23: 1365-1374, 2016
32. Unno K, Yamada H, Iguchi K, et al. Anti-stress Effect of Green Tea with Lowered Caffeine on Humans: A Pilot Study. *Biol Pharm Bull* 40: 902-909, 2017
33. Unno K, Noda S, Kawasaki Y, et al. Reduced Stress and Improved Sleep Quality Caused by Green Tea Are Associated with a Reduced Caffeine Content. *Nutrients* 9: pii: E777, 2017
34. Unno K, Noda S, Kawasaki Y, et al. Ingestion of green tea with lowered caffeine improves sleep quality of the elderly via suppression of stress. *J Clin Biochem Nutr* 61: 210-216, 2017
35. Van Erum J, Van Dam D, De Deyn PP. Sleep and Alzheimer's disease: A pivotal role for the suprachiasmatic nucleus. *Sleep Med Rev* 40:17-27, 2018
36. Unno K, Furushima D, Hamamoto S, et al. Stress-Reducing Function of Matcha Green Tea in Animal Experiments and Clinical Trials. *Nutrients.* 10, pii: E1468, 2018.
37. Unno K, Furushima D, Hamamoto S, et al. Stress-reducing effect of cookies containing matcha green tea: essential ratio among theanine, arginine, caffeine and epigallocatechin gallate. *Heliyon.* 5, e01653, 2019.

# Prevention of brain aging by green tea

Keiko Unno

University of Shizuoka, Tea Science Center

## Abstract

Catechin is an antioxidant that is abundant in green tea. Epigallocatechin gallate (EGCG), a catechin, suppresses brain dysfunction with aging in mice. About 0.2% of the ingested amount of EGCG is incorporated into blood from the small intestine, about 4 % of which is transferred into the brain parenchyma through the blood-brain barrier. Furthermore, EGCG may promote neuronal differentiation. Although most EGCG is degraded by intestinal bacteria, its metabolic degradation products are also thought to act on the brain. Theanine and arginine, the first and second most abundant amino acids in green tea, suppress mouse brain aging, which is accelerated by stress. Since caffeine (C) and EGCG (E) antagonize the anti-stress effect of theanine(T) and arginine (A), the difference in the molar ratio of (CE/TA) affects the anti-stress effect of green tea. Clinical studies have shown that matcha of which (CE/TA) ratio has below 2, have anti-stress effects. Reducing stress is important for preventing brain aging.

**Keywords :** Green tea; Catechin; Theanine; Stress; Brain