

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 18 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500816

研究課題名（和文） イソフラボンと腸内細菌代謝産物エクオール産生能の個人差が代謝症候群に及ぼす影響

研究課題名（英文） Effects of natural *S*-equol supplements on overweight or obesity and metabolic syndrome in the Japanese, based on sex and equol status

研究代表者 臼井 健 (Takeshi Usui)

独立行政法人国立病院機構（京都医療センター・臨床研究センター）

内分泌代謝高血圧研究部・研究室長（臨床内分泌代謝）

研究者番号：20271512

研究成果の概要（和文）：

本邦の肥満患者においてエクオール産生能を有するエクオールプロデューサーの頻度は一般健康者よりも低い傾向にあると考えられた。また傾向でエクオールを摂取させることにより糖代謝、脂質代謝に **beneficial** な効果があり動脈硬化に対しても改善することが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

The ratio of equol non-producers in overweight or obese populations might be higher than generally reported. Natural *S*-equol might have a role in glycemic control and in the prevention of cardiovascular disease by its effects to lower LDL-C levels and CAVI scores in overweight or obese individuals.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学

キーワード：イソフラボン、エクオール

肥満、代謝症候群

1. 研究開始当初の背景

わが国をはじめとして先進諸国は本格的な高齢化社会を迎えている。高齢者の健康の維持、増進は国家レベルでの重要な政策課題である。最近注目されているメタボリック症候群は中高年者の健康問題として認識されており生活習慣の改善がこれらの予防に有効であることは疑いのないところであるがこの実践には多くの現実的な困難があることも事実である。これらの生活習慣病に起因するような疾患の診療に投入されている医療費は国の大きな財政負担となっており医

療費の増大は我が国の財政の生命線と言っても過言ではない状況である。

この状況を踏まえて本研究では日常の食生活で摂取可能であり、安全でかつ上記の疾患に対してダイズ等に含まれる植物エストロゲンの予防効果を *in vitro*, *in vivo* の両面から科学的な根拠に基づいて評価し医療費の負担を減らし安価で安全な生活習慣病の予防や健康増進をめざすことが目的である

2. 研究の目的

ダイズには植物エストロゲンであるゲニ

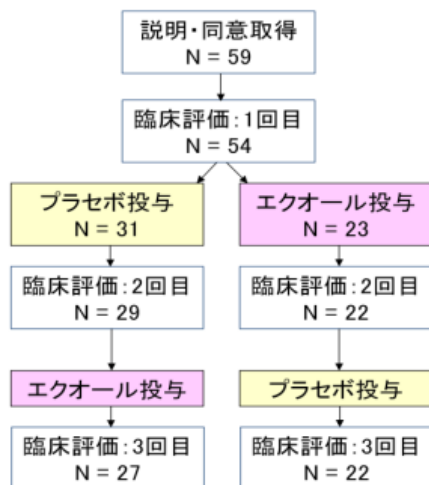
ステインやダイゼインが豊富に含まれており一般的に「ダイズイソフラボン」としてその健康への関与が認識されておりその化学構造はエストロゲンと類似している。ダイゼインを経口摂取すると腸内細菌の代謝を受けてエクオールという物質に変換されるが、人においてこのエクオール変換酵素を有している腸内細菌を有している人（エクオールプロデューサー）と有していない人（エクオールノンプロデューサー）が存在することが明らかになってきた。エクオールはダイゼインよりも強いエストロゲン活性を示すと考えられておりエクオールプロデューサーのほうが大豆摂取の健康への利益の恩恵を受けやすい可能性が示唆されている。本研究では以下の2点を明らかにすることを目的とする。

- ① エクオールを含めた植物エストロゲンの摂取がメタボリック症候群の発症や進展に与える影響を明らかにする。
- ② エクオールプロデューサーのメタボリック症候群に対する意義について多面的な立場より解明する。

上記により植物エストロゲンやエクオールの有効性が認められればメタボリック症候群の予防や治療薬創薬のシーズとしてあるいは予防のための機能性食品開発（植物エストロゲン含有食品、サプリメント、エクオール産生菌含有食品など）に繋がる基盤研究と位置づけられる。

3. 研究の方法

無作為二重盲検クロスオーバーにて検討した。当院通院中の54名の肥満患者に対して無作為にエクオール投与群とプラセボ投与群に分けて4週間の介入を行い4週後に介入をクロスオーバーし更に4週間の介入を行った。エクオール投与群には5mgのS-equolを含有する錠剤を、プラセボ投与群には形状が同一の錠剤を投与した。介入前、4週後、8週後における各種臨床パラメータ（体重、



腹囲、血圧、血糖、脂質、CAVI、レプチン、アディポネクチン、高感度CRP等）を測定し比較検討した。非産者には大豆製品摂取後の採尿を行い尿中エクオールの測定を行いエクオール産生能の有無を判定した。また喫煙者、非喫煙者におけるエクオールプロデューサーの頻度を調査した。

4. 研究成果

下に対象者54名の介入前のベースラインの臨床パラメータのデータを示す。

エクオールおよびプラセボの介入前後のHbA1c, LDLコレステロール, CAVI(cardio-vascular index)の変化を下図

TABLE 1. Baseline characteristics of overweight or obese patients

Overweight or obese patients	
Men/Women	16/38
Age (y)	59.4 ± 1.3
Body weight (kg)	74.7 ± 1.7
BMI (kg/m ²)	29.9 ± 0.6
Waist (cm)	99.6 ± 1.4
SBP (mmHg)	134.9 ± 1.9
DBP (mmHg)	80.7 ± 1.3
FPG (mmol/L)	6.3 ± 0.1
HbA1c (%)	6.0 ± 0.1
Triglyceride (mmol/L)	1.4 ± 0.1
HDL-C (mmol/L)	1.6 ± 0.1
LDL-C (mmol/L)	2.9 ± 0.1
Leptin (ng/ml)	17.1 ± 1.9
Adiponectin (µg/mL)	9.8 ± 0.7
CRP (µg/mL)	1.38 ± 0.3
CAVI	7.9 ± 0.1
Equol producer (%)	32.1

BMI: body mass index, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, FPG: Fasting plasma glucose, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, CRP: high-sensitive C-reactive protein, CAVI: cardio-ankle vascular index.

に示した。これらの3つのパラメーターはエクオール投与によって改善しプラセボ投与によっては変化を示さなかった。その他体重、血圧には有意な変化がなく、またレプチン、アディポネクチンのアディポカインの値にも有意な変化を示さなかった。（下図、実線がエクオール投与期間、点線がプラセボ投与期間。左からHbA1c, LDL-C, CAVIの経時変化を示す）。

一方下図はHbA1c, LDL-C, CAVIのパラメーターの各期間における変化率を表したグラフである。エクオール介入をクローズドバーでプラセボ介入をオープンバーで示してある。いずれのパラメーターもエクオールの介

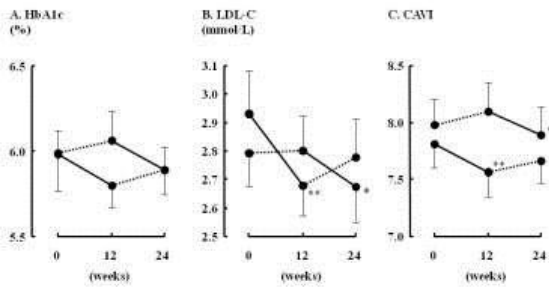


Fig. 1

入によって有意な低下を認めその有用性が示唆された。

また更に性別、エクオール産生能の有無に分けて解析すると女性のエクオール非産生者においてこれらの効果が強く認められた（下図。左から HbA1c, LDL-C, CAVI の経時変化を示す。エクオール産生者はオープンバーで

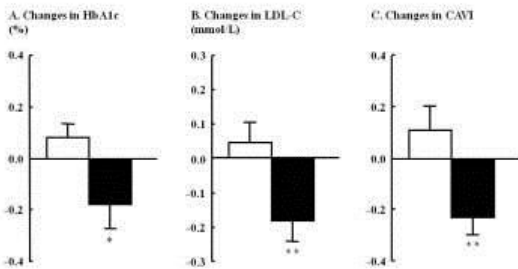


Fig. 2

非産生者はクローズドバーで示している。)

今回の対象者におけるエクオール産生者の頻度は 34%であった。本邦におけるこれまでの報告である 50-55%と比べて低く、肥満者においてエクオール産生者が少ない可能性が

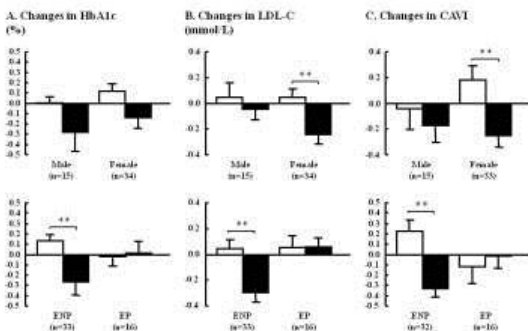


Fig. 3

示唆された。肥満者でエクオール産生者が少ないという事実は興味深いけどどちらが原因でどちらが結果なのかは明らかでなく更なる研究が望まれる。

更に喫煙状況によるエクオール産生者の頻度については非喫煙者においてエクオールプロデューサーは 43.3%、喫煙者におけるエクオールプロデューサーの頻度は 20%であり喫煙者においてエクオール産生者の頻度が低い傾向を認めた。

本研究ではエクオール 10mg/日の投与 4 週間で糖代謝、脂質代謝、動脈硬化について有益な効果を認めた。この傾向は女性で、またエクオール非産生者においてより顕著であった。このことはエクオールを薬剤あるいは健康食品として摂取することでこれらの生活習慣病の予防等に有効である可能性を示唆している。また有効性の高い人を予め選択して使用できるという可能性もあり重要な知見と考えられる。これらの有益な効果のメカニズムとしてはエストロゲン作用や抗酸化作用、さらに PPAR γ 作用などの報告があるが人におけるエクオールの意義についてはまだ不明の部分が多くある。しかし今回の研究からエクオール産生能を有する人は肥満や脂質代謝の面において有利に働く可能性があると思われる。エクオール産生能を規定している腸内細菌叢を決定する因子については全く不明であるがこの腸内細菌叢をコントロールすることができれば肥満等の予防や治療に結びつくことが期待される。喫煙はエクオール産生腸内細菌叢に対して影響を与える可能性があり注意を要する。

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 8 件)

1. Usui T, Tochiya M, Sasaki Y, Muranaka K, Yamakage H, Himeno A, Shimatsu A, Inaguma A, Ueno T, Uchiyama S, Satoh-Asahara N 2012 Effects of natural S-equol supplements on overweight or obesity and metabolic syndrome in the Japanese, based on sex and equol status. Clinical endocrinology doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04400.x. [Epub ahead of print]

2. Nanba K, Usui T, Minamiguchi S, Mori Y, Watanabe Y, Honda K, Asato R, Nakao K, Kawashima ST, Yuno A, Tamanaha T, Tagami T, Naruse M, Akiyama Y, Shimatsu A 2012 Two rare TSH receptor amino acid substitutions in toxic thyroid adenomas. Endocrine journal 59:13-19

3. Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, Usui T, Tagami T, Okuno H, Shimatsu A, Suzuki T, Naruse M 2012 Confirmatory Testing in Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab

4. Himeno A, Satoh-Asahara N, Usui T, Wada H, Tochiya M, Kono S, Yamada-Goto N, Katsuura G, Hasegawa K, Nakao K, Shimatsu A 2012 Salivary cortisol levels are associated with outcomes of weight reduction therapy in obese Japanese patients. *Metabolism* 61:255-261
5. Yagi H, Yahata K, Usui T, Hasegawa C, Seta K, Sugawara A 2011 Inheritance of an autosomal recessive disorder, Gitelman's syndrome, across two generations in one family. *Intern Med* 50:1211-1214
6. Tagami T, Usui T, Shimatsu A, Beniko M, Yamamoto H, Moriyama K, Naruse M 2011 Aberrant expression of thyroid hormone receptor beta isoform may cause inappropriate secretion of TSH in a TSH-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E948-952
7. Sakane N, Sato J, Tsushita K, Tsujii S, Kotani K, Tsuzaki K, Tominaga M, Kawazu S, Sato Y, Usui T, Kamae I, Yoshida T, Kiyohara Y, Sato S, Kuzuya H 2011 Prevention of type 2 diabetes in a primary healthcare setting: three-year results of lifestyle intervention in Japanese subjects with impaired glucose tolerance. *BMC Public Health* 11:40
8. Koizumi M, Usui T, Yamada S, Fujisawa I, Tsuru T, Nanba K, Hagiwara H, Kimura T, Tamanaha T, Tagami T, Naruse M, Shimatsu A 2011 Successful treatment of Cushing's disease caused by ectopic intracavernous microadenoma. *Pituitary* 14:295-298

[学会発表] (計 4 件)

1. Takeshi Usui, Mayu Tochiya, Noriko Satoh-Asahara, Belinda H Jenks, Tomomi Ueno, Shigeto Uchiyama, Akirta Shimats The effect of natural S-equol supplement on metabolic parameters in overweight adult Japanese males and females in equol producers and non-producers. *Women's Health* 2012 2012年3月16日 ワシントン DC
2. 椽谷真由、浅原哲子、臼井 健、他 3 名 肥満症における大豆イソフラボン代謝物・エクオール の産生能とエクオール投与の効果 第 31 回日本肥満学会 2010/10/1-2 栃木
3. Shigeto Uchiyama, Tomomi Ueno, Asami Inaguma, Noriko Satoh-Asahara, Takeshi Usui The effect of equol on obesity and metabolic syndrome in Japanese, from the standpoint of

gender and equol producing capability. *North American Menopause Society* 2010/10/6-9 Chicago

4. Takeshi Usui, Noriko Satoh-Asahara, Asami Inaguma, Tomomi Ueno, Shigeto Uchiyama The effect of equol on obesity and metabolic syndrome in Japanese, from the standpoint of gender and equol producing capability. 9th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment 2010/10/16-19 Washington DC

6. 研究組織

(1) 研究代表者

臼井 健 (USUI TAKESHI)

独立行政法人国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター 内分泌代謝高血圧研究部。研究室長 (臨床内分泌代謝)
研究者番号 : 20271512

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :