

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25年 5 月 27 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500760

研究課題名（和文）

大豆イソフラボンのアレルギー予防に関する基盤的研究および臨床疫学研究への展開

研究課題名（英文）

Effect of soy isoflavones on allergic diseases in cross-sectional study.

研究代表者

酒井 徹（SAKAI TOHRU）

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：40274196

研究成果の概要（和文）：徳島県住民を対象として大豆イソフラボン摂取量とアレルギー疾患との関連を明らかにする横断研究を実施した。イソフラボン摂取量と血液生化学マーカーとの関連を調べたが、男女とも統計学的に有意な関連性を認めなかった。イソフラボンは大豆製品由来の栄養成分であるが、イソフラボン摂取量の多い群は野菜や魚介類の摂取量が多く、逆に肉類や菓子類の摂取量が少なかった。イソフラボン摂取量とアレルギー疾患との関連を解析したところイソフラボン摂取量が多い群は少ない群に比べ発症のリスクが低下傾向にあった。

研究成果の概要（英文）：We conducted a cross-sectional study on 1,076 men and 384 women (aged 20-63 years), who were living in Tokushima prefecture, Japan. We obtained information on life style and self-reported history of allergic diseases using a questionnaire. Consumption of vegetable and fish in a group that take high-dose isoflavone were higher than that in a group that take low-dose isoflavones. In contrast, consumption of meat and snack in a group that take high-dose isoflavone were lower than that in a group that take low-dose isoflavones. Multiple logistic regression models were used to analyze the association between dietary patterns and each allergic diseases. Intake of isoflavones tended to decrease the risk of allergic diseases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：大豆、アレルギー、イソフラボン

1. 研究開始当初の背景

大豆食品には植物化学物質（フィトケミカル）と呼ばれる生理学的機能を持つ化合物の宝庫であり、これらが重要な健康増進効果に関与しているものと推察されている。サポニン、フィチン酸、プロテアーゼインヒビター、レシチンなどはそれぞれ抗癌物質であり、植物ステロール類はコレステロール低下作用を有し、さらにイソフラボンは多彩な機能を示す。これら大豆中の機能性化合物の中でも最も注目されているのはイソフラボンであり、循環器疾患、ホルモン依存性の悪性腫瘍及び骨粗鬆症発症リスクの低減に寄与することが明らかにされている。

現在、アレルギーは国民病とされ、実に日本人の3人に1人は何らかのアレルギー症状を訴えているとされる。そのアレルギー発症の原因の一つとして細胞性免疫応答を担う1型ヘルパーT細胞（Th1）応答と体液性免疫応答を担う2型ヘルパーT細胞（Th2）応答のバランスが崩れ、Th2応答が有意になると抗原特異的IgE反応が過剰となりアレルギーの発症につながるということが示唆されている。これまで、我々は大豆イソフラボンの一種であるゲニステインが抗原特異的免疫応答を抑制すること（*Nutrition*, 22:802-809, 2006）、アトピー性皮膚炎自然発症モデル動物を用いた解析より皮膚炎に対し症状改善効果が認められること（*J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 54:293-295, 2006）、およびT細胞レセプタートランスジェニックマウスを用いた解析より抗原特異的サイトカイン産生を増強させること（*J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 54:327-332, 2006）を明らかにしてきた。さらに近年では、ゲニステイン以外のイソフラボンの機能性について検証し、エクオールはIL-13産生を増強しIgE産生制御に関わることを明らかに

した（*J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 56:72, 2010）。これら一連の知見は大豆イソフラボンには多彩な免疫制御作用が存在することを示すものである。大豆製品は日本の食生活上欠かせない食品であり、その大豆製品中に存在するイソフラボンの免疫機能に対する影響を明らかにすることは興味深い事と考えられる。本研究では、動物実験に加え、ヒト集団における疫学調査を行い大豆製品摂取とアレルギー発症との関連性を明らかにする応用研究へと展開させる。これまで、癌や骨粗鬆症と大豆製品との関連を調べた疫学研究は多数存在するが、アレルギー発症との関連性を追求する疫学研究は国内外を問わず少数しか実施されていない。

2. 研究の目的

これまで申請者は、大豆に含まれるイソフラボンに注目し免疫機能に対する影響を、T細胞レセプター遺伝子導入動物及びアレルギーモデル動物を用い解析を行ってきた。その結果、大豆イソフラボンの一種であるゲニステインには抗アレルギー作用およびサイトカイン産生増強作用を有することが判明した。本研究では、これまで得られた大豆イソフラボンの免疫調節作用を臨床応用を見据えた研究に発展させる。具体的には、徳島県住民約1,500人を対象とした疫学調査を行い、大豆イソフラボン摂取量とアレルギー発症との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

対象者

徳島県に居住している20歳~60歳の成人1,460名(男性1,076名、女性384名)を対象とした。本研究は、徳島大学倫理委員会の承認を受け実施された。

食事調査

食事調査用紙は、各調査施設に郵送し、対

象者本人に記入してもらった。検診当日に調査票を持参してもらい、調査担当者が対象者立会いの下、回答確認および調査票の回収を行った。栄養素および食品摂取量は「エクセル栄養君 食事摂取頻度調査 FFQg ver.2.0」(建帛社)を使用し算出を行った。大豆製品の摂取量に関しては、大豆製品の写真を対象者に提示しながら摂取量の調査を行った。

血液生化学検査

対象者から空腹時に採血を行った。測定した血液マーカーは以下の通りである；IL-6、IL-18、CRP、遊離脂肪酸、インスリン、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、AST、ALT、 γ -GTP、総コレステロール、クレアチニン、尿酸、尿素窒素、グルコース、HbA1c、ヘモグロビン、ナトリウム、リン、アディポネクチン。

統計処理

結果は、男女別とし、メタボリックシンドローム有病状況、各種栄養素摂取量などの単純集計および栄養素摂取量・生活習慣等の各因子との関連について、SPSS 16.0J for windows を用い解析を行った。栄養素・食品群別摂取量については、男女ともイソフラボン摂取量より群分けした場合、摂取エネルギー量に有意な差が認められたことから、エネルギー補正を行った後、解析に供した。イソフラボン摂取量により対象集団を4群に分類し、測定・観察項目の平均値の差について一元配置分散分析を行った。また、アレルギー疾患とイソフラボン摂取量との関係について検討するため、ロジスティック回帰分析を行った。なお、有意水準は5%とした。

4. 研究成果

対象者の年齢は20歳から60歳までの1,460名であり、男性1,076名(73.7%)、女性384名(26.3%)であった。また、平均年齢

は男性40.3 \pm 9.7歳、女性38.5 \pm 9.9歳であった。メタボリックシンドロームに該当する者は、男性で207名(19.2%)、女性で12名(3.1%)であった。

イソフラボンの摂取量により調査対象群を4群に分け身体学的パラメーター、血液生化学検査結果、栄養素摂取状況について検討を行った。男性では、身体状況に関しては、イソフラボン摂取量の最も多い群は、最も摂取量の低い群に比べ年齢が統計学的に有意に高かった。一方、身長、体重、体脂肪量、BMI、ウエスト、ヒップ、血圧に関しては群間で有意な差は認めなかった。血液生化学検査値に関しては、IL-6、IL-18、CRP、遊離脂肪酸、インスリン、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、AST、ALT、 γ -GTP、総コレステロール、クレアチニン、尿酸、尿素窒素、グルコース、HbA1c、ヘモグロビン、ナトリウム、リン、アディポネクチンについて検討を行ったが、イソフラボン摂取量の最も多い群は最も摂取量の少ない群に比べLDL コレステロールが統計学的に有意に低下していたのを除くと他の検査項目に関しては差を認めなかった。次にイソフラボン摂取量により食品群別摂取量が異なるのか検討を行った。イソフラボン製品摂取量の多い者は少ない者に比べて、野菜類、魚介類、果物類および調味料の摂取量が有意に多かった。一方、肉類および菓子類の摂取量は逆にイソフラボン摂取量が多い者で減少していた。食行動に関するものとして、欠食、間食および夜食回数に関して検討を行ったところイソフラボン摂取量が多い群で、間食の回数の低下が認められた。食品群別摂取量の差を反映して、栄養素摂取量ではイソフラボン摂取量が多い者はビタミン、ミネラルおよび食物繊維の摂取量が多かった。

女性においても男性と同様、イソフラボン

摂取量により4群に分類して解析を行った。身体学的計測値および血液生化学検査の値を比較したが、尿素窒素においてイソフラボン摂取量の最も高い群が最も摂取量の少ない群に比べ有意に上昇していた。しかしながら、他の検査項目に関しては差を認めなかった。食品群別摂取量に関して検討を行った結果、イソフラボン摂取量の多い群は最も少ない群に比べ緑黄色野菜、淡色野菜、海藻類、魚介類および調味料の摂取量が多かった。栄養素摂取量に関しては、イソフラボン摂取量が多い者は、最も少ない群に比べナトリウム、カリウム、食物繊維の摂取量が有意に多かった。

イソフラボン摂取量とアレルギー疾患との関連を解析するためにロジスティック回帰分析を行った。アレルギー疾患全般、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息の発症リスクを、イソフラボン摂取量、ダイゼイン摂取量、ゲニステイン摂取量、イソフラボンアグリコン換算イソフラボン摂取量との関連について検討を行った。イソフラボン摂取量が最も低い群の発症リスクを1とした場合、統計学的な有意差は認められないが各種イソフラボンの摂取量が多い群で減少する傾向が認められた。直接イソフラボンとは関係しないが味噌以外の大豆製品摂取量とアトピー性皮膚炎発症のリスクを解析すると、男性において年齢、身体活動、家族歴、飲酒、喫煙因子を調整したモデルにおいても発症リスクの統計学的低下が認められた。

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 12 件)

1. Sakai T., Shuto E., Imamura H., Kioka M., Nakamoto A., Mizoguchi S., Amano S., Kawano Y., Nakamoto M., Tsutsumi R., and

Hosaka T. (2012) Decreased expression of MHC class II and cathepsin E in NC/Nga mouse dendritic cells. *J. Med. Invest.*, 59:95-101. 査読有

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449997>)

2. Hirata Y., Hosaka T., Iwata T., Le C.T.K., Jambaldorj B., Teshigawara K., Harada N., Sakaue H., Sakai T., Yoshimoto K., and Nakaya Y. (2011) Vimentin binds IRAP and is involved in GLUT4 vesicle trafficking. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 405:96-101. 査読有 (doi:10.1016/j.bbrc.2010.12.134)
3. Ueda Y., Wahg M.-F., Irei A.V., Sarukura N., Sakai T., and Hsu T.-F. (2011) Effect of dietary lipids on longevity and memory in the SAMP8 mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 57:36-41. 査読有 (https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/57/1/57_1_36/_article)
4. Shiota A., Taketani Y., Maekawa Y., Yasutomo K., Sata M., Sakai T., Mizuno R., Isshiki M., Yamamoto H., and Takeda E. (2011) High phosphate diet reduces atherosclerosis formation in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 49: 109-114. 査読有 (doi: 10.3164/jcfn.10-150)
5. Hosaka T., Nii Y., Tomotake H., Ito T., Tamanaha A., Yamasaka Y., Sasaga S., Edazawa K., Tsutsumi R., Shuto E., Okahisa N., Iwata S., and Sakai T.

- (2011) Extracts of common buckwheat bran prevent sucrose digestion. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 57:441-445. 査読有
(https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/57/6/57_6_441/_article)
6. Nakamoto M., Shuto E., Hosaka T., and **Sakai T.** (2011) Dietary nucleic acid induces type 2 T-helper immune responsethrough toll-like receptor 9 in mice *Eur. J. Nutr.*, 50:421-426. 査読有 (doi:10.1007/s00394-010-0153-4)
7. Sakata-Yanagimoto M., **Sakai T.**, Miyake Y., H. Saito T., Maruyama H, Morishita Y., Nakagami-Yamaguchi E., Kumano K., Yagita H., Fukayama M., Ogawa S., Kurokawa M., Yasutomo K., and Chiba S. (2011) Notch2 signaling is required for proper mast cell distribution and mucosal immunity in the intestine. *Blood*, 117:128-134. 査読有 (doi: 10.1182/blood-2010-07-289611)
8. **Sakai T.**, Furoku S., Nakamoto M., Shuto E., and Hosaka T. (2011) Soy isoflavone equol perpetuates dextran sulfate sodium-induced acute colitis in mice. *Biotech. Biosci. Biochem.*, 75:593-595. 査読有
(https://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb/75/3/75_100710/_article)
9. **Sakai T.**, Hirota Y., Nakamoto M., Shuto E., Hosaka T., Makino S., and Ikagami S. (2011) Breakdown of oral tolerance by *Lactococcus lactis* in mice. *Biotech. Biosci. Biochem.*, 75:599-601. 査読有
(https://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb/75/3/75_100714/_article)
10. **Sakai T.**, Furoku S., Nakamoto M., Shuto E., Hosaka T., Nishioka Y. and Sone S. (2010) The soy isoflavone equol enhances antigen-specific IgE production in ovalbumin-immunized BALB/c mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 56:72-76. 査読有
(https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/56/1/56_1_72/_article)
11. Chung Ie., Hosaka T., Harada N., Jambaldori B., Fukunaga K., Nishiwaki Y., Teshigawara K., **Sakai T.**, Nakaya Y., and Funaki M. (2010) Myosin IIA participates in docking of Glut4 storage vesicles with the plasma membrane in 3T3-l1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 391:995-999. 査読有 (doi: 10.1016/j.bbrc.2009.12.004)
12. 中本真理子、**酒井徹**、首藤恵泉、保坂利男、片岡菜奈子、小杉知里、秦明子、篠田香織、桑村由美、南川貴子、市原多香子、田村綾子、船木真理 (2010) 「食物摂取および生活習慣とアレルギー疾患との関連について」 *J. Rehabil. Health Sci.*, 8:15-21. 査読有 (http://repository.osakafu-u.ac.jp/dspace/kiyo/jrhs/Vol.8)
- [学会発表] (計 5件)
1. **酒井徹** 「核酸は免疫調節機能により糖脂質代謝を制御するのか」日本食品免疫学会、平成2012年10月17日、ヤクルトホール (東京都)
2. **酒井徹**、牧野聖也、池上秀二「乳酸菌は

糖脂質代謝を制御するのか」日本食品免疫学会、2011年10月18日、東京大学（東京都）

3. 酒井徹、荒川真衣、田崎志保、首藤恵泉、中本真理子、保坂利男「核酸およびリボ核酸はインスリン抵抗性および脂質代謝を改善する」、日本栄養食糧学会、2011年5月14日、お茶の水女子大学（東京都）
4. 酒井徹、首藤恵泉「食餌性核酸による糖および脂質代謝調節作用」、日本栄養改善学会、2011年9月9日、広島国際会議場（広島県）
5. 酒井徹「大豆イソフラボンの免疫制御機構-抗原特異的免疫誘導および炎症性大腸炎に対する作用-」、日本食品免疫学会、2010年6月1日、東京大学（東京都）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

酒井 徹 (SAKAI TOHRU)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：40274196