

機関番号：74302

研究種目：若手研究 B

研究期間：2006～2010

課題番号：18700624

研究課題名（和文）

伝統主食栄養源、全粒小麦とリグナンの生活習慣病予防効果に関する基礎的・臨床的研究

研究課題名（英文）

Experimental and Clinical Study on the Effect of Lifestyle-Related Disease Prevention by Whole Grain and Lignans

研究代表者

奈須野 未木 (NASUNO MIKI) (相良 未木 (SAGARA MIKI))

財団法人生産開発科学研究所・予防栄養医学研究室・研究員

研究者番号：00333287

研究成果の概要（和文）：全粒小麦とそれに含まれる植物性エストロゲン・リグナンの生活習慣病予防効果を実験的、臨床的に検討した。小麦アリューロン（糊粉層）は、植物性エストロゲン・イソフラボンを含む大豆に比べ、メタボリックシンドロームモデルラットの血圧、血糖値、HOMA-IR、24 時間尿中ナトリウム排泄量を有意に低下させた。また、若年女性において、小麦全粒粉の積極的な摂取により体脂肪率の低下、排便回数の増加傾向が認められた。

研究成果の概要（英文）：

The effects of whole wheat which contains phytoestrogen, lignans, on the risks of metabolic syndrome were studied experimentally and clinically. Firstly, dietary wheat aleurone, rich in dietary fiber and lignans was more effective for obese spontaneously hypertensive rats in reducing blood pressure, blood glucose, HOMA-IR and 24-hour urinary sodium excretion than dietary soy rich in isoflavones. Secondly, whole wheat intake showed a trend toward a decrease in body fat and an increase in defecation frequency among young women.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,100,000	0	1,100,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	720,000	4,220,000

研究分野：予防栄養

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：生活習慣病・小麦全粒粉・リグナン・介入研究・SHR/NDmcr-cp(cp/cp)

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 21 世紀には循環器疾患が先進国、開発途上国ともに最大の死因となり、その予防は非常に重要な課題である。また肥満は、世界中で生活習慣病の共通リスクとなっているが、とりわけ深刻な問題となっているアメリカでは、2005 年の新しい食事ピラミッドで、

全粒粉で作られた食品の積極的な摂取が強く勧められた<sup>1)</sup>。全粒粉は食物繊維に富み精白粉よりもゆっくりと消化され、食後の血糖やインスリンの上昇をゆるやかにし肥満や糖尿病を予防する効果が期待されるからである。

小麦の皮にあたるフスマは不水溶性の食物

繊維であり、リグナンを含む。植物性エストロゲンのリグナンは、抗酸化作用やコレステロール・血圧の低下作用、制がん作用などを持つことが主に動物実験によりわかっているが、同じ植物性エストロゲンのイソフラボンに比べ臨床的研究は進んでいない。

(2) 大豆に多く含まれるイソフラボンについては、家森らが世界 25 ヶ国、61 地域における大規模な国際共同研究、WHO-CARDIAC (Cardiovascular Disease and Alimentary Comparison) Study を 20 年にわたり実施し、大豆に含まれるイソフラボンの 24 時間尿中排泄量と心筋梗塞、前腺がん、乳がんの年齢調整死亡率には逆相関の関係があることを証明した。また介入研究により、大豆イソフラボンが血圧・コレステロールを低下させることを証明した<sup>2,3)</sup>。

#### (参考文献)

- 1) Eat, drink, and be healthy: the Harvard medical school guide to healthy eating. Walter C. Willet, Patrick J. Skerrett. Free Press. 2005
- 2) Soy Bean for Health in the World-Lessons from Okinawan Diets and Healthy Longevity by WHO-CARDIAC and Immigrants Studies. Yamori Y. The Third International Soybean Processing and Utilization Conference 2000. pp195-198
- 3) Effects of dietary intake of soy protein and isoflavones on cardiovascular disease risk factors in high risk, middle-aged men in Scotland. Sagara M, Kanda T, NJelekera M, Teramoto T, Armitage L, Birt N, Birt C, Yamori Y. J Am Coll Nutr. 2004; 23(1):85-91.

## 2. 研究の目的

日本の食文化には深く浸透している大豆であるが、世界には大豆を摂取する習慣のない国・地域も多く、そのような地域で既存の食文化に大豆を浸透させることは非常に困難である。その点、小麦は米と並ぶ世界の伝統主食栄養源であり、大豆に比べ、人々に受け入れられやすい。リグナンを含む全粒小麦で作ったパンやシリアル、パスタを食べることで、大豆を食べると同様の女性ホルモン様作用の効果が得られるならば、全粒粉の小麦と大豆の日常食としての活用が全世界の肥満とそれに関連する生活習慣病予防に大きく貢献すると考えられる。そのため、肥満、高血圧、高脂血症、糖尿病等の生活習慣病のリスクに対する小麦全粒粉の効果を、モデル動物を用いて実験的に、次にヒト介入研究により臨床的に検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) モデル動物による基礎実験

7 週齢のメタボリックシンドロームのモデルラット SHR/NDmcr-cp (cp/cp) 20 匹を全粒粉群と大豆群 (各群 10 匹) に分け、全粒粉群には小麦アリューロン (糊粉層) (Bühler, Uzeil, スイス) を、大豆群には大豆粉末 (SC Foods, 静岡, 日本) をそれぞれコントロール (SP) 飼料 (船橋農場, 千葉, 日本) に 10% 添加したものを与えた。摂餌量を毎週記録し、食物繊維、脂肪、たんぱく質の摂取量を計算した。体重測定及び tail-cuff 法による血圧測定 (UR-5000; ウエダ製作所, 東京, 日本) を毎週行った。メタボリックケージ (SN-781; シナノ製作所, 東京, 日本) を用いて 24 時間尿を採取し、ナトリウム排泄量、カリウム排泄量を隔週で測定した。20 週齢時に屠殺解剖し、腹部大動脈より採血し、血清総コレステロール、HDL コレステロール、血糖値、インスリン濃度を測定した。尿中ナトリウム、カリウムは電極法、血清総コレステロール、HDL コレステロール、血糖値は生化学自動分析装置 (日立 7070 形自動分析装置; 日立, 東京, 日本) を用いて酵素法により測定した。血清インスリン濃度は ELISA 法により測定した (インスリン測定キット; 森永生科学研究所, 神奈川, 日本)。インスリン抵抗性指数 (HOMA-IR) を以下の式により計算した。

$$\text{HOMA-IR} = \text{空腹時血糖 (mg/dL)} \times \text{空腹時インスリン値 (\mu\text{U/mL})} / 405$$

データは平均値±標準偏差で表した。有意差検定は対応のない t 検定を用いて行い、統計的有意水準は  $p < 0.05$  とした。

### (2) ヒト介入研究

13 歳～18 歳の女性を対象に、プラセボ対照試験を実施した。身長、体重、体組成 (BC-118D; タニタ, 東京, 日本)、腹囲、血圧・脈拍 (HEM-970; オムロン, 京都, 日本) の測定、採血、24 時間採尿、アンケート調査からなる事前健診を実施し、40 名を全粒粉群 (20 名) または精白粉群 (20 名) に無作為割付し、4 週間、全粒または精白小麦粉いずれかを用いたクラッカー (全粒粉群: ダヴィダ・ホールウィートクラッカー, HUG, スイス, 精白粉群: プレミアムクラッカー・ノンソルト, ヤマザキナビスコ, 東京, 日本) およびクッキー (全粒粉群: 全粒粉使用特製クッキー, 精白粉群: 小麦粉使用特製クッキー, いかりスーパーマーケット, 西宮, 日本) を朝食と間食に食べてもらった。期間中、食事および排便日誌をつけてもらった。クッキーおよびクラッカーの栄養成分を表 1 に示す。4 週間後、再度同じ健診 (事後健診) を行った。24 時間尿検査項目は、リグナン、ナトリウム、カリウム、クレアチニン、タウリン、イソフラボン、マグネシウム、血液検査項目は、血糖、総コレステロール、HDL

コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、末梢血一般、ホモシステイン、インスリン、HbA1cとした。尿中リグナンはHPLC法にて測定した。アンケート調査では便通および間食の頻度について回答を得た。データは平均値±標準偏差で表した。身体計測、尿、血液データの群間比較にはスチューデントのt検定、前後比較には対応のあるt検定を用いた。アンケート調査および日誌の群間比較にはMann-WhitneyのU検定、前後比較にはWilcoxonの符号付順位検定を用いた。統計的有意水準は $p < 0.1$ とした。本試験は武庫川女子大学の倫理委員会により承認された。

	精白粉			全粒粉		
	クラッカー	クッキー	計	クラッカー	クッキー	計
エネルギー(kcal)	166	176.4	342.4	160	182.7	342.7
たんぱく質(g)	3.8	1.8	5.6	4.8	3	7.8
脂質(g)	4.8	9.1	13.9	4.8	10.4	15.2
炭水化物(g)	27	20.9	47.9	24.8	17.3	42.1
ナトリウム(mg)	202	53.8	255.8	320	54.1	374.1
食物繊維(g)	0.8	0.5	1.3	4.8	3.6	8.4

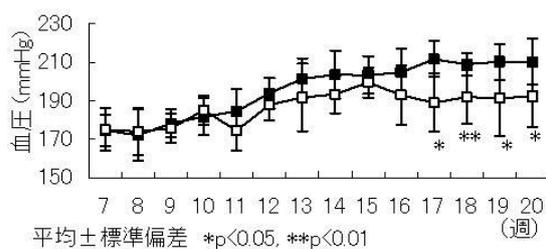
(表1) 試験食の栄養成分 (1日量)

#### 4. 研究成果

##### (1) 研究の結果

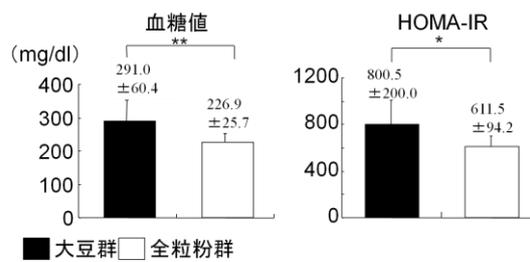
###### ①モデル動物による基礎実験

全粒粉群は大豆群に比べ、たんぱく質および脂肪の摂取量は有意に少なく食物繊維の摂取量は有意に多かった(たんぱく質:  $5.50 \pm 0.65$  vs.  $5.83 \pm 0.73$  g/週, 脂肪:  $1.24 \pm 0.15$  vs.  $1.67 \pm 0.21$  g/週, 食物繊維:  $1.79 \pm 0.21$  vs.  $1.13 \pm 0.14$  g/週, いずれも  $p < 0.05$ )。体重は試験期間中を通して両群に差はなかった。血圧は11週目以降全粒粉群の方が大豆群より低値を示し、17週目以降有意な差が見られた(図1)。

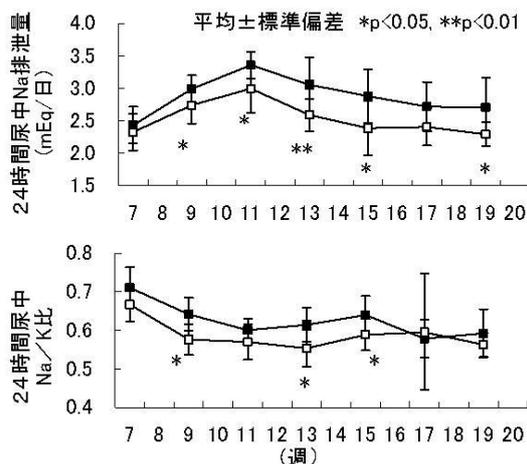


(図1) 全粒粉群(□)と大豆群(■)の血圧の変化

血糖値及びインスリン抵抗性指数は全粒粉群の方が大豆群より有意に低値を示した(図2)。全粒粉群は大豆群に比べ、24時間尿中ナトリウム排泄量は7、17週目以外、ナトリウム/カリウム比は9、13、15週目以外、有意に低値を示した(図3)。



(図2) 全粒粉群、大豆群の血糖値、HOMA-IRの比較



(図3) 全粒粉群(□)と大豆群(■)の24時間尿中Na排泄量及びNa/K比の変化

###### ②ヒト介入研究

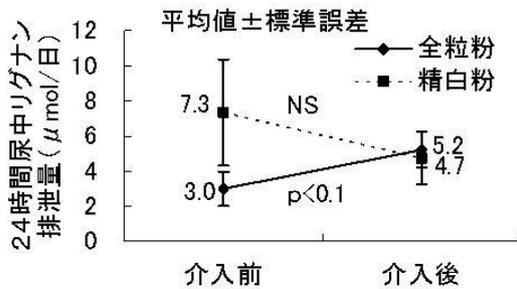
介入研究の結果を表2に示す。参加者40名のうち肥満者(BMI  $\geq 25$ )は1名(2.5%)であったにもかかわらず、BMIで標準体重と判定された40名(97.5%)のうち体脂肪率が30%以上の隠れ肥満者の割合は17名(42.5%)であった。24時間尿中リグナン排泄量は、全粒粉群にのみ増加傾向が見られた(図4)。また、全粒粉群の体脂肪率の低下量は精白粉群よりも大きい傾向があった(図5)。さらに、腹囲は全粒粉群にのみ低下傾向が認められた(図6)。体重およびBMIは両群とも有意に低下し、両群の変化量に有意差はなかった。また、便通の頻度を介入前のアンケートと介入期間中の記録をもとに比較した結果、全粒粉群のみ有意に増加し(4.4→5.5回/週,  $p = 0.003$ )、増加量も全粒粉群の方が有意に大きかった(図7)。拡張期血圧は精白粉群のみ有意に低下していた( $p < 0.05$ )。インスリンは精白粉群のみ有意に上昇していた( $p < 0.05$ )。収縮期血圧、コレステロール、中性脂肪、ヘモグロビンA1cに変化はなかった。また、両群の間食の頻度を介入前のアンケートと介入期間中の記録をもとに比較した結果、チョコレート、キャンディー、クッキー、スナック菓子、和菓子、ジュースのうち、キャンディー以外の項目で、有意な低下または低下傾向が見られた(図

8)。

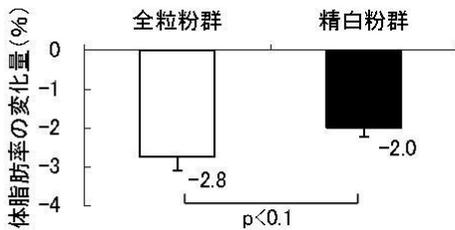
		全粒粉群	精白粉群
年齢(歳)	(前)	15.8±1.5	15.4±1.8
	(後)		
身長(cm)	(前)	157.9±5.7	156.0±6.0
	(後)		
体重(kg)	(前)	51.0±4.7	50.8±7.6
	(後)	50.1±4.5***	50.1±7.4**
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	(前)	20.4±1.5	20.8±2.6
	(後)	20.1±1.5***	20.5±2.5**
腹囲(cm)	(前)	70.9±4.4	70.3±6.4
	(後)	69.2±4.6*	69.4±6.4
体脂肪率(%)	(前)	30.1±3.2	28.4±4.9
	(後)	27.4±2.5***	26.4±4.8***
収縮期血圧(mmHg)	(前)	103.0±8.1	103.1±7.9
	(後)	103.8±8.4	104.2±9.0
拡張期血圧(mmHg)	(前)	62.4±5.6	61.6±7.8
	(後)	60.0±6.9	57.9±6.4*
血清総コレステロール(mg/dL)	(前)	170.9±25.0	179.1±30.9
	(後)	171.6±25.4	177.8±27.8
HDLコレステロール(mg/dL)	(前)	68.0±11.3	68.5±12.2
	(後)	67.1±13.1	66.5±10.3
LDLコレステロール(mg/dL)	(前)	89.5±22.7	97.5±22.3
	(後)	92.4±19.2	100.2±21.0
中性脂肪(mg/dL)	(前)	65.5±36.1	63.6±24.7
	(後)	71.6±47.1	73.8±8.3
インスリン(μU/mL)	(前)	11.4±7.4	9.3±4.0
	(後)	12.9±6.0	12.4±5.9*
HOMA-IR	(前)	2.5±1.6	2.1±0.9
	(後)	2.8±1.5	2.8±1.3
ヘモグロビンA1c(%)	(前)	5.0±0.2	5.0±0.2
	(後)	5.0±0.2	5.0±0.2

\*\*\*p<0.001, \*\*p<0.01, \*p<0.05, #p<0.1 vs. 介入前

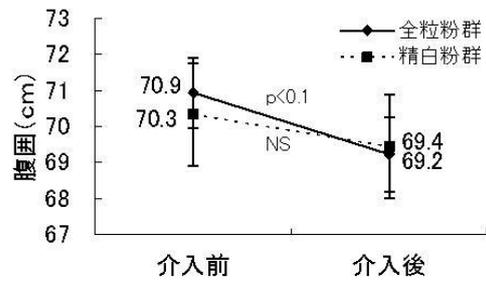
(表2) 介入研究の結果



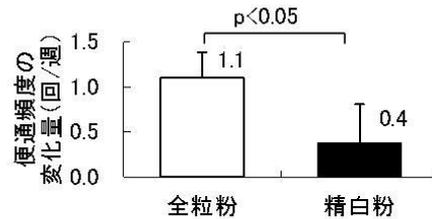
(図4) 24時間尿中リグナン排泄量の変化



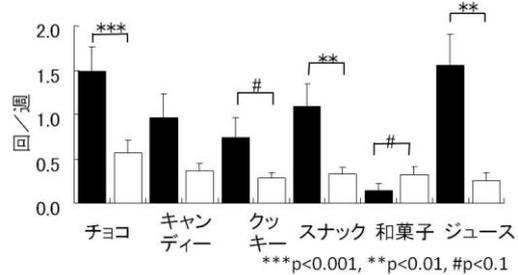
(図5) 体脂肪率の変化量の比較 (平均値±標準誤差)



(図6) 腹囲の変化 (平均値±標準誤差)



(図7) 便通頻度の変化量の比較 (平均値±標準誤差)



(図8) 間食頻度の比較 (平均±標準誤差)

## (2) 考察

### ①モデル動物による基礎実験

小麦アリューロンの摂取は大豆摂取と比較し、SHR/NDmcr-cp(cp/cp)の血圧、血糖値、インスリン抵抗性指数、24時間尿中ナトリウム排泄量、ナトリウム/カリウム比を有意に低下させた。先行研究<sup>1)</sup>で、食物繊維の豊富な食餌により、1%食塩水を与えた脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(SHRSP)の糞中ナトリウム量とナトリウム/カリウム比が増加し、血圧が低下、脳卒中が予防できたことから、食物繊維は消化管のナトリウム吸収を減らすことにより、脳卒中を予防する可能性があることが明らかになっている。このことから、本研究では、小麦アリューロンに豊富に含まれる食物繊維がナトリウムを吸収した結果、尿中ナトリウム及びナトリウム/カリウム比が低下し、血圧の低下をもたらしたのではないかと推測される。血糖値およびインスリン抵抗性の低下も食物繊維の摂取によるものと考えられる。食物繊維は食後血糖値およびインスリンの上昇を抑える効果を有するという報告<sup>2)</sup>や、逆に、食物繊維の豊富なふすまは血清インスリン値に影響を与えないという報告<sup>3)</sup>がある。ふすまと

食物繊維の構成や与え方によりインスリン値を下げる効果に影響がある可能性が考えられる。小麦アリューロンは大豆に比べ脂肪が少ない。また食物繊維は腸からの脂肪の吸収を防ぐ効果があると考えられる<sup>4)</sup>。それゆえ小麦アリューロンは、より長期間摂取すると、高脂血症や肥満を予防する効果も期待される。

## ②ヒト介入研究

若年女性に隠れ肥満が多いことが指摘されていたが、今回の研究でもそれが確認された。全粒粉群の24時間尿中リグナン量が増加する傾向が見られ、試験食摂取によりリグナンの摂取量が増え、尿中に排泄されたと考えられる。このことから、24時間尿中リグナン量を食餌摂取の指標として用いることができることがわかった。全粒粉群の体脂肪率、腹囲に低下傾向が見られ、全粒粉の積極的な摂取が有効であることが示唆された。閉経後女性を対象にした研究で、3日間の食事記録から計算したリグナン摂取量が多い女性ほど腹囲、体脂肪率が低いという報告<sup>5)</sup>があることから、本研究の全粒粉群の体脂肪率、腹囲の低下傾向は、全粒粉に含まれるリグナンの効果である可能性が示唆される。体重、BMIは両群とも有意に低下した。これは、朝食、間食として試験食を提供し、空腹を感じた時に一番に試験食を食べてもらったため、普段の高糖質、高脂肪の間食が減ったためと考えられる。全粒粉群の便通の改善は、試験食に含まれる食物繊維の効果であると考えられる。拡張期血圧は精白粉群のみ有意に低下した。精白粉群に使用したクラッカーがノンソルトであったため、ナトリウム摂取量が精白粉群の方が少なく、このことが精白粉群の血圧の低下に影響している可能性が考えられる。インスリン値が精白粉群のみ有意に上昇したのは、午後の健診であったため前夜からの絶食ではなく食後3時間以上空けての採血となり、食事が影響している可能性が考えられる。コレステロール、中性脂肪、ヘモグロビンA1cに変化はなかったが、介入研究対象者が13歳～18歳の若年女性であったため、異常値を示す参加者がほとんどなかったことによると考えられる。閉経後の女性を対象とした先行研究によると、リグナン摂取量が多い女性ほど空腹時インスリン値、2時間後血糖値が低く、インスリン感受性が高いという報告<sup>5)</sup>や、血圧が低く高血圧が少ないという報告<sup>6)</sup>がある。また、高脂血症男性を対象とした研究では3カ月のリグナン(セコイソラリシレジノール・ジグルコシド) 100mg/日摂取によりLDL/HDLコレステロール比が低下したとの報告<sup>7)</sup>がある。これらのことから、よりリスクの高い人を対象とすると、リグナンを含む全粒粉を用いた本研究でも、高血圧、高脂血症、糖尿病のリスクに対する効

果が見られた可能性がある。

## ③まとめ

24時間尿中リグナン量はリグナン摂取の指標となりうることがわかった。食物繊維とリグナンの豊富な小麦アリューロンは、高血圧及び高血糖のリスクを軽減させることがモデル動物による基礎実験により明らかになった。また、食物繊維とリグナンの豊富な全粒粉の積極的な摂取は、若年女性の体脂肪率の低下と便通の改善に効果的であることがわかり、全粒粉は循環器疾患のリスク軽減に有効であることが基礎的、臨床的に認められた。今後はよりリスクの高い中高年を対象として高血圧、高脂血症、糖尿病のリスクに対する効果を検証するとともに、全粒粉の成分のうちリグナンの効果をより明確にすることが必要である。

## (参考文献)

- 1) Dietary prevention of stroke and its mechanisms in stroke-prone spontaneously hypertensive rats—preventive effect of dietary fibre and palmitoleic acid. Yamori Y, Nara Y, Tsubouchi T, Sogawa Y, Ikeda K, Horie R. *J Hypertens Suppl.* 1986; 4(3):S449-52.
- 2) Monosodium glutamate in standard and high-fiber diets: metabolic syndrome and oxidative stress in rats. Diniz YS, Faine LA, Galhardi CM, Rodrigues HG, Ebaid GX, Burneiko RC, Cicogna AC, Novelli EL. *Nutrition.* 2005; 21(6):749-55.
- 3) Effects of processed rye bran and raw rye bran on glucose metabolism in alloxan diabetic rats. Nygren C, Hallmans G. *J Nutr.* 1982; 112(1):17-20.
- 4) Effects of dietary fiber on gastrointestinal transit time, fecal properties and fat absorption in rats. Munakata A, Iwane S, Todate M, Nakaji S, Sugawara K. *Tohoku J Exp Med.* 1995; 176(4):227-38.
- 5) Impact of a lignan-rich diet on adiposity and insulin sensitivity in post-menopausal women. Morisset AS, Lemieux S, Veilleux A, Bergeron J, John Weisnagel S, Tchernof A. *Br J Nutr.* 2009; 102(2):195-200.
- 6) Dietary phytoestrogens and vascular function in postmenopausal women: a cross-sectional study. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Bots ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. *J Hypertens.* 2004; 22(7):1381-8.
- 7) Flaxseed lignan lowers blood cholesterol and decreases liver disease risk factors in moderately

hypercholesterolemic men. Fukumitsu S, Aida K, Shimizu H, Toyoda K. Nutr Res. 2010; 30(7):441-6.

#### 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1件)

Miki Sagara, Mari Mori, Hideki Mori, Satoru Tsuchikura, Yukio Yamori, Effect of dietary wheat aleurone on blood pressure and blood glucose and its mechanisms in obese spontaneously hypertensive rats: preliminary report on comparison with a soy diet, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 34(s1), 2007, pp. s37-s39

[学会発表] (計3件)

① Blood Pressure and Blood Glucose Reduction by Dietary Wheat Aleuron and its Mechanisms in Obese Spontaneously Hypertensive Rat (SHR/NDmcr-cp (cp/cp)) - Preliminary Report on the Comparison with Soy Diet. Sagara M, Mori M, Mori H, Tsuchikura S, Yamori Y. 21<sup>st</sup> International Society of Hypertension. Hukuoka, 2006

② Blood Pressure and Blood Glucose Reduction by Dietary Wheat Aleuron and its Mechanisms in Obese Spontaneously Hypertensive Rat (SHR/NDmcr-cp (cp/cp)) - Preliminary Report on the Comparison with Soy Diet. Sagara M, Mori M, Mori H, Tsuchikura S, Yamori Y. 2<sup>nd</sup> International Symposium on Lifestyle Related Diseases. Nishinomiya, 2006

③ Blood Pressure and Blood Glucose Reduction by Dietary Wheat Aleuron and its Mechanisms in Obese Spontaneously Hypertensive Rat (SHR/NDmcr-cp (cp/cp)). M Sagara, M Mori, H Mori, S Tsuchikura, Y Yamori. 12<sup>th</sup> International SHR Symposium. Kyoto, 2006

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

奈須野 未木 (NASUNO MIKI)

(相良 未木 (SAGARA MIKI))

財団法人生産開発科学研究所・予防栄養医学研究室・研究員

研究者番号：00333287

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者 ( )

研究者番号：