

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K16228

研究課題名（和文）エストロゲン受容体遺伝子多型に基づく大豆製品摂取の認知機能に及ぼす影響の解明

研究課題名（英文）The effects of soy product intake on cognitive function based on estrogen receptor gene polymorphism

研究代表者

中本 真理子（NAKAMOTO, Mariko）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・助教

研究者番号：40722533

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：地域住民を対象とした縦断研究から、エストロゲン受容体遺伝子型を考慮し大豆製品摂取が認知機能低下を抑制するか否かを明らかにすることを目的とした。解析の結果、女性ではより多くの大豆製品摂取量によって認知機能低下リスクが低下した。男女ともにWAIS-R下位検査得点の15年間の変化には大豆製品摂取量の多寡は影響しなかった。女性ではエストロゲン受容体遺伝子型の違いにより大豆製品摂取量と認知機能低下リスクとの間に異なる関連性が見られた。このことから大豆製品をより多く摂取する食生活は認知機能低下を抑制する上で重要だが、その関連性には性とエストロゲン受容体遺伝子型の違いが関与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から大豆製品摂取が日本人中高年者の加齢に伴う認知機能低下リスクを抑制するのに重要であるが、その関連性は性、エストロゲン受容体遺伝子型によって異なる可能性があることを明らかにできた。本研究結果は、加齢とともに衰える認知機能を個人の体質に応じて介入可能な食事によって維持する可能性を見出すものであり、栄養指導などの場面において認知機能維持に必要な大豆摂取内容を提案でき、効果的かつ具体的な食行動に役立てることができる。また、日本の伝統的な食品である大豆製品が認知機能低下リスクを抑制する可能性があることから、大豆製品を取り入れた食事（和食）の良さを科学的に発信できる。

研究成果の概要（英文）：The present study aimed to clarify the preventive effects of soy product and soy isoflavones intake on cognitive decline based on estrogen receptor gene polymorphism from a longitudinal study (NILS-LSA) among community dwellers.

As a result, we found as follow: (1) higher intake of total soy products and isoflavones associated with the lower risk of cognitive decline in women; (2) in both men and women, intakes of total soybean products and isoflavones at baseline did not affect the changes in each WAIS-R scores for 15 years; (3) there was a different association between intake of total soybean products and isoflavones and cognitive function according to estrogen receptor genotype in women.

These results indicate that higher intake of soy product and soy isoflavones are effective for dementia prevention, while those effects have possibility depending on sex difference and estrogen receptor genotype difference.

研究分野：食生活学

キーワード：大豆 イソフラボン 認知機能 エストロゲン受容体 遺伝子多型 中高年者 長期縦断疫学研究 栄養疫学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

社会の高齢化に伴い、認知症有病者数は国内外で急増している。研究代表者はこれまで、大規模縦断疫学研究のデータを活用して、介入可能な食事や運動が及ぼす認知症・認知機能障害への影響を検証してきた。その中でも大豆たんぱく質、食物繊維、ビタミン・ミネラルの他、機能性成分であるイソフラボンが豊富に含まれている大豆製品に着目し、認知機能に影響を与えるのではないかと考えた。大豆製品に含まれるイソフラボンはエストロゲンと類似した構造を有し、エストロゲン受容体に結合して作用することが知られている。特にイソフラボンとの親和性が高いとされるエストロゲン受容体は脳に多く発現していることが報告されており、脳機能や認知機能に何らかの影響を与える可能性が考えられた。しかし、これまでのヒトを対象とした研究において、大豆製品摂取が脳機能や認知機能に与える影響についての報告は少なく、大豆製品摂取と認知機能との関係にエストロゲン受容体遺伝子型の違いがどのように関わっているかは不明であった。そこで、研究代表者はエストロゲン受容体遺伝子多型に基づき大豆製品摂取が認知機能に与える影響を検証することを目指した。

2. 研究の目的

地域在住中高年者を対象として18年間にわたって追跡された地域住民コホートデータを活用し、中高年者における認知機能低下に対する大豆製品・イソフラボン摂取の影響を明らかにするとともに、認知機能低下に対する大豆製品・イソフラボン摂取の影響が、性別やエストロゲン受容体の遺伝子多型によって異なるかを検討し、中年期から高齢期にむけてより認知機能を高く維持する上での大豆製品および大豆イソフラボン摂取の意義を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

地域から無作為抽出された40歳以上の中高年男女2,267名を対象とし、1997年以降2012年まで実施した「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」の第1次から第7次調査と、2013年から2016年に実施した追跡調査「脳とこころの健康調査」を結合させた18年間の経時データ(3,983名)を用いた。

大豆製品摂取量は写真撮影を併用した3日間の秤量式食事記録調査をもとに1日平均摂取量を算出した。認知機能・知能は認知機能障害スクリーニング検査(MMSE)およびウェクスラー成人知能検査改訂版の簡易実施法4下位検査版(WAIS-R-SF)を用いて評価した。エストロゲン受容体遺伝子型は、12時間以上の空腹時血液を採血・測定し得られた血液サンプルから蛍光法によりアレル特異DNAプライマー測定システムを用いてタイピングを行ったもの(第1次調査)に加え、Human Exome Bead Chip(Illumina, 2013)によりエクソーム多型のタイピングをすでに行ったもの(第2および3次調査)を使用した。

解析には、SAS version9.3を用いた。解析手法は一般線形モデル、一般化線形モデルなどを用いた。

NILS-LSAは国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会で承認を得た後、対象者に事前に説明会を行い、文書での同意を得た者を調査対象者としている。

4. 研究成果

以下(1)から(5)の項目に分け、主な研究成果、結果のまとめ、考察を示す。

(1) 大豆製品および大豆イソフラボン摂取量の経年変化

食事データを収集できた第1次調査(ベースライン)から第7次調査までの各年度の食事摂取量を用いた解析により、線形混合モデルを用いて豆類や大豆製品、イソフラボン摂取量が15年間の追跡期間中にどのように変化するかを推定したところ、男女ともにベースライン時の年齢が高いほど豆類、各大豆製品、各イソフラボン摂取量が多い特徴がみられた。縦断的变化(傾き)に着目すると、男性の豆類や大豆製品の摂取量は時間経過に伴って変化しなかったが、女性の豆類や大豆製品の総摂取量は時間経過に伴い変化し、特にベースライン時の年齢が60代後半~70代の女性において負の傾きがより大きくなり、時間経過に伴い摂取量が減少する特徴がみられた。

(2) 大豆製品および大豆イソフラボン摂取量と認知機能・知能との関連

大豆製品・イソフラボン摂取と認知機能との関連についての横断解析では、年齢と教育歴を調整したロジスティック回帰モデルにおいて、各大豆製品・イソフラボン摂取量(3分位による3群)の認知機能低下(MMSE27点以下)に対するオッズ比を算出し検討した。その結果、男性で納豆摂取の増加に伴い認知機能低下のオッズ比は低下し、総大豆製品については最低摂取群(T1群)に対しT2群でオッズ比が有意に低値を示した。

さらに大豆製品・イソフラボン摂取と認知機能との関連についての縦断的解析を行い、第2次調査(ベースライン)に参加後、第3次調査から第7次調査に実施された追跡調査に少なくとも1回は参加している対象者において、一般化推定方程式を用いた解析を行った。その結果、男

性では豆類、総大豆製品、総イソフラボンの摂取と認知機能低下（MMSE23点以下へ低下）に有意な関連は見られなかったものの（図1）、女性においては豆類、総大豆製品、総イソフラボンの摂取量が1標準偏差多い場合の認知機能低下リスクを約50%低下させた（図2、国際会議 Alzheimer's Association International Conference 2016 および国際雑誌 Eur J Clin Nutr. 2018;72(10):1458-1462.にて発表）。

一方、大豆製品・イソフラボン摂取と総知能得点との関連についての縦断的解析では、第1次調査時（ベースライン）の豆類、総大豆製品、総イソフラボン摂取量により3群に分け、各摂取群の各知能得点（知識、類似、絵画完成、符号）、総知能得点、推定知能指数の経年変化について線形混合モデルを用いて推定した。その結果、男女ともにベースライン時における豆類、総大豆製品、総イソフラボンの摂取低群よりも高群で有意にすべての知能得点、推定知能指数は高かったが、これらの経年変化には大豆製品・イソフラボン摂取量の多寡は影響しなかった。

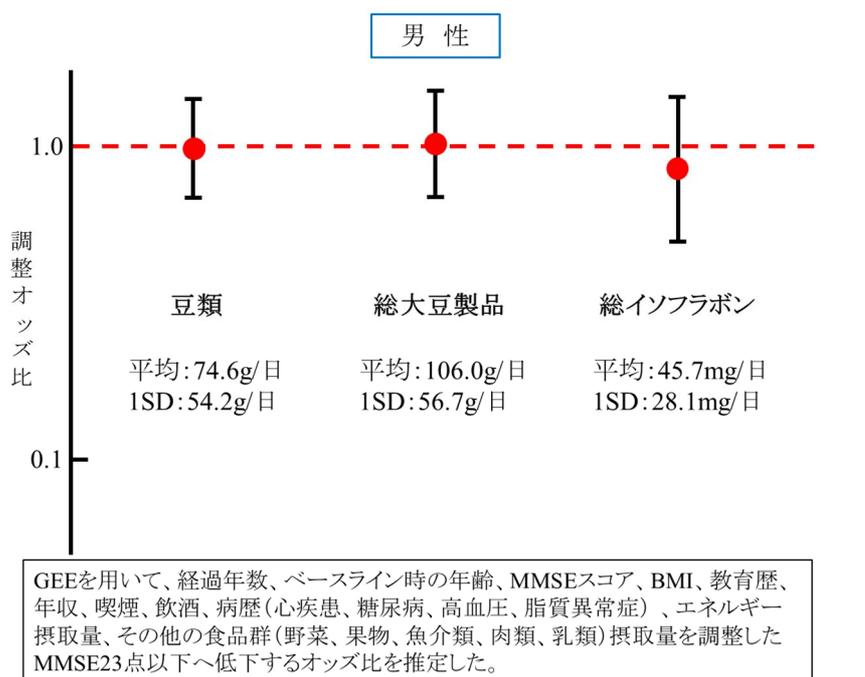


図1. 男性における豆類、総大豆製品、総イソフラボンの摂取と認知機能低下との関連

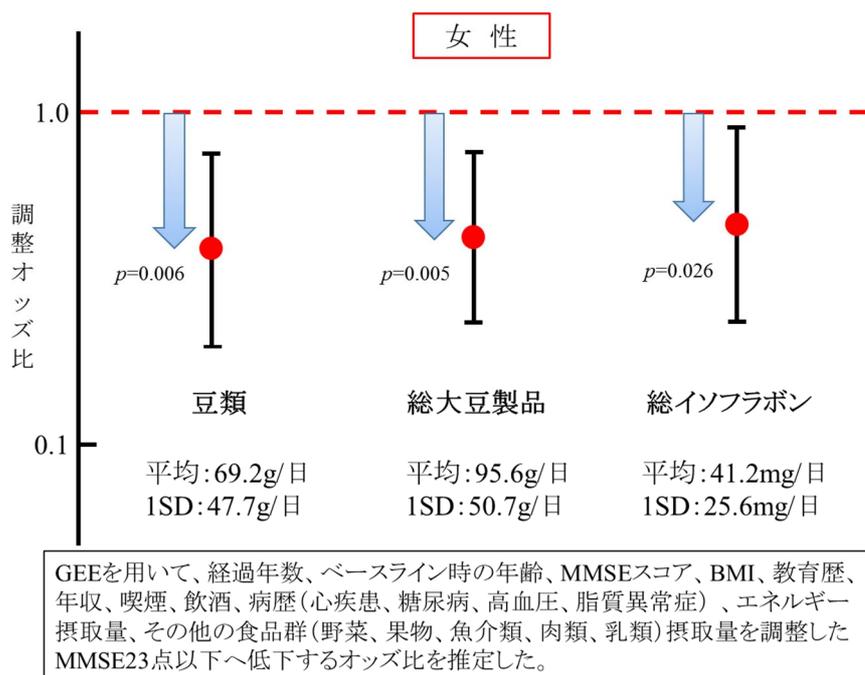


図2. 女性における豆類、総大豆製品、総イソフラボンの摂取と認知機能低下との関連

(3) エストロゲン受容体遺伝子型による大豆製品および大豆イソフラボン摂取量と認知機能・知能との関連

エストロゲン受容体遺伝子型 (ESR1 および ESR2) の違いによる豆類、総大豆製品、総イソフラボンの摂取と認知機能の低下 (MMSE27 点以下へ低下) との関連について、一般化推定方程式を用いて検討した。男女でそれぞれの遺伝子型において野生型を有する者、変異型を有する者で層別化し検討した結果、男性では遺伝子型の違いによって豆類、総大豆製品、総イソフラボンの摂取と認知機能低下との関連に違いは見られなかった。一方で、女性では ESR2 の遺伝子型の違いにより異なる結果が得られ、ESR2 に変異型を有する女性においてのみ、豆類、総大豆製品の摂取量が 1 標準偏差多い場合の認知機能低下リスクを約 40% 低下させた。

一方、エストロゲン受容体遺伝子型 (ESR1 および ESR2) の違いによる豆類摂取と知能得点との関連についての縦断的解析では、男女でそれぞれの遺伝子型において野生型を有する者、変異型を有する者で層別化後、第 1 次調査時の豆類摂取量により 3 群に分け、各摂取群の各知能得点、総知能得点、推定知能指数が 15 年間の追跡期間中にどのように変化するかについて線形混合モデルを用いて推定した。その結果、男女ともにエストロゲン受容体遺伝子型の違いに関係なく、第 1 次調査時における豆類摂取低群よりも高群で有意にすべての知能得点、推定知能指数は高かったが、それらの縦断的变化 (傾き) に大豆製品・イソフラボン摂取量の多寡は影響しなかった (豆類摂取と経過年数の交互作用は有意ではなく、いずれの豆類摂取群においてもすべての知能得点、推定知能指数の傾きは同じだった)。

(4) 結果のまとめ

本研究課題では、食事由来のイソフラボンがエストロゲン受容体を介して、認知機能・知能低下を抑制するのではないかと、という仮説をたてて、様々な角度 (横断解析と縦断解析、認知機能と知能得点、遺伝子多型) から検証した。

その結果、より多く的大豆製品およびイソフラボンを摂取する食生活が認知機能の維持に重要であり、その関連性は性、エストロゲン受容体の遺伝子型によって異なるという結論を得た。

(5) 考察

本研究では、食事由来のイソフラボンがエストロゲン受容体を介して、加齢に伴う認知機能の低下を抑制しうる可能性があるのではないかと考え、仮説を検証した。その結果、普段からより多くの豆類・大豆製品を摂取するような食習慣を送ることが、認知機能低下リスクを低下させる可能性があることを明らかにできたが、その効果には性差やエストロゲン受容体の遺伝子型の違いが影響する可能性も明らかになった。

5 年間の様々な解析を通して、日常的に様々な豆類・大豆製品をより多く摂取するような食習慣が認知機能低下予防に重要であると考えられた。豆類・大豆製品は、煮豆だけでなく、納豆、豆腐、がんもどき、油揚げ、豆乳、味噌、あんなど、様々な味や風味を有する食品が多岐にわたって存在する。そのため日々の食生活の中で、個人の嗜好にあわせて豆類・大豆製品を摂取することで認知機能低下の予防に繋げることができる可能性があるといえる。

しかし、本研究で得られた豆類や大豆製品摂取の認知機能低下抑制効果は、女性に限定的であった。つまり、本研究結果は特に閉経を迎え、急激に体内のエストロゲン量が減少する中高年女性において、日常的な豆類・大豆製品の摂取が重要であることを意味する可能性がある。その一方で、男性では豆類と認知機能に有意な関係を認めなかった。そのため、男性では豆類・大豆製品以外に知能や認知機能低下予防に対して大きな影響を与える食品・栄養素や、運動、社会的活動といったその他の様々な因子が介在しているかもしれない。

また、本研究において、エストロゲン受容体遺伝子のうち ESR2 に変異を有する女性においてのみ、特に豆類・総大豆製品の摂取量が認知機能低下リスクを低下させることが示され、エストロゲン受容体遺伝子型が認知機能に何らかの影響を示す可能性があることが考えられたが、予想していた結果は得られなかった (変異を有していない者ではなく変異を有している者で豆類・総大豆製品の摂取が認知機能低下リスクを抑制した)。豆類・大豆製品には、機能成分であるイソフラボンの他にも大豆たんぱく質、食物繊維、ビタミン・ミネラルなどが豊富に含まれることから、中高年女性の認知機能低下抑制効果には、一部イソフラボンによるエストロゲン受容体を介した作用が関与するものの、大豆製品に含まれるその他の栄養成分が相乗的に関与することで得られているのかもしれない。

これらの知見、および本研究で得られた様々な結果を考慮すると、認知機能低下を予防する上で、特に女性において日常的な豆類・大豆製品の摂取は重要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakamoto M, Tanaka Y, Ono S, Nakamoto A, Shuto E, Sakai T.	4. 巻 66
2. 論文標題 Associations of marital and parental status and family members living together with health-related behaviors in Japanese young workers : a cross-sectional study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Invest.	6. 最初と最後の頁 141-147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.66.141.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakamoto M, Omine M, Yun Y, Shuto E, Nakamoto A, Hata A, Aki N, Shikama Y, Bando Y, Ichihara T, Minamigawa T, Tamura A, Kuwamura Y, Funaki M, Sakai T.	4. 巻 28
2. 論文標題 Associations of dietary diversity with allergic diseases in Japanese workers: a cross-sectional study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asia Pac J Clin Nutr.	6. 最初と最後の頁 857-869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6133/apjcn.201912_28(4).0023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakamoto M, Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Kato Y, Imai T, Sakai T, Ando F, Shimokata H.	4. 巻 72
2. 論文標題 Soy food and isoflavone intake reduces the risk of cognitive impairment in elderly Japanese women.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Clin Nutr.	6. 最初と最後の頁 1458-1462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41430-017-0061-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakamoto M, Shuto E, Nakamoto A, Hata A, Aki N, Shikama Y, Bando Y, Ichihara T, Minagawa T, Tamura A, Kuwamura Y, Funaki M, Sakai T.	4. 巻 27
2. 論文標題 Soy product and isoflavone intake associations with allergic diseases in Japanese workers: rhinitis, dermatitis and asthma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asia Pac J Clin Nutr.	6. 最初と最後の頁 1277-1285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6133/apjcn.201811_27(6).0015.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Kato Y, Nakamoto M, Imai T, Ando F, Shimokata H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Dietary diversity decreases the risk of cognitive decline among Japanese older adults.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int.	6. 最初と最後の頁 937-944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.12817.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中本真理子、酒井徹、首藤恵泉、安藝奈々子、秦明子、桑村由美、南川貴子、市原多香子、田村綾子、船木真理
2. 発表標題 徳島県勤労者のイソフラボン摂取量とアレルギー疾患との関係
3. 学会等名 第70回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nakamoto M, Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H
2. 発表標題 Total bean intake reduces the risk of cognitive decline in female elderly Japanese
3. 学会等名 the 2016 Alzheimer's Association International Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中本真理子、楊曉琳、篠原尚子、酒井徹
2. 発表標題 徳島県の子育て世代のワークライフバランスと欠食行動との関係
3. 学会等名 第63回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中本真理子, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史
2. 発表標題 地域在住中高年者の味噌摂取がその後の全死亡および癌死亡に及ぼす影響
3. 学会等名 第74回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 中本 真理子, 大嶺 茉莉子, 尹 優奈, 首藤 恵泉, 中本 晶子, 秦 明子, 安藝 菜奈子, 四釜 洋介, 坂東 由記子, 市原 多香子, 南川 貴子, 田村 綾子, 桑村 由美, 船木 真理, 酒井 徹
2. 発表標題 徳島県勤労者における食事摂取の多様性とアレルギー性疾患との関連
3. 学会等名 第65回四国公衆衛生学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) 研究紹介ページ http://www.ncgg.go.jp/cgss/department/ep/topics/topics_edit24.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	大塚 礼 (OTSUKA Rei) (00532243)	国立長寿医療研究センター・老年学・社会科学研究センター・NILS-LSA 活用研究室・室長	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	西田 裕紀子 (NISHITA Yukiko) (60393170)	国立長寿医療研究センター・老年学・社会科学研究センター・長寿コホート連携推進研究室・室長	
研究協力者	丹下 智香子 (TANGE Chikako) (40422828)	国立長寿医療研究センター・老年学・社会科学研究センター・NILS-LSA 活用研究室・研究員	
研究協力者	富田 真紀子 (TOMIDA Makiko) (40587565)	国立長寿医療研究センター・老年学・社会科学研究センター・NILS-LSA 活用研究室・研究員	
研究協力者	加藤 友紀 (KATO Yuki) (20329650)	愛知淑徳大学・健康医療科学部・教授	
研究協力者	安藤 富士子 (ANDO Fujiko) (90333393)	愛知淑徳大学・健康医療科学部・教授	
研究協力者	下方 浩史 (SHIMOKATA Hiroshi) (10226269)	名古屋学芸大学大学院・栄養科学研究科・教授	