

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07978

研究課題名(和文) エクオールは非アルコール性脂肪性肝疾患の発症・治療の鍵となるのか？

研究課題名(英文) Is equol the key to the onset and treatment of non-alcoholic fatty liver disease?

研究代表者

高橋 敦史 (Takahashi, Atsushi)

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40404868

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)：女性では閉経後の女性ホルモンの減少が肥満や非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の原因となる。大豆の代謝産物で女性ホルモン作用を持つエクオールとNAFLDの関連を検討した。50-60代女性439名のうちエクオールは121例(27.5%)で産生が確認された。NAFLDの頻度は、エクオールを産生できる女性で28.9%と産生できない女性の39.9%に比べ低頻度であり、食事や生活習慣とは独立してエクオール産生がNAFLDに関連(オッズ比0.62)することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

閉経に伴う女性ホルモンの減少は、閉経女性の肥満や非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の原因となる。更年期障害に対し女性ホルモンの補充療法がおこなわれるが、発がんが懸念される。そのため、性別や年齢を問わずNAFLDの治療として食事・運動療法が展開されている。血糖や脂質異常などに関するエクオールの有用性が報告されているが、本研究ではNAFLDにエクオールが関連することが明らかとなった。この結果は、NAFLDの発症予防や病態改善に一石を投じるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Equol is a metabolite of soy isoflavones produced by gut bacteria in certain individuals. Equol is structurally similar to estrogen and acts as either estrogen receptor agonist or antagonist. We elucidated the association between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and equol in postmenopausal women. We evaluated 439 women in their 50s-60s who underwent health check-ups. Of the 439 subjects, 121 (27.5%) women were equol producers. The proportion of participants who were NAFLD (28.9% vs. 39.9%) were significantly lower in the equol producing group than in the nonproducing group. Multivariable logistic regression analysis showed that equol production was significantly associated with NAFLD (OR=0.62, 95% CI: 0.39-0.98). Equol is significantly associated with NAFLD in postmenopausal women.

研究分野：消化器内科

キーワード：NAFLD 更年期女性 エクオール 女性ホルモン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) では体重減量が治療の根幹となるが実現は難しい。私たちは、エストロゲン欠如による脂肪肝の進行、女性 NAFLD における短時間睡眠と認知機能低下を明らかとしてきた。女性ではエストロゲンの消失・減少が NAFLD 発症に関与するが、エストロゲンの補充治療は発がんリスクから難しい。大豆イソフラボンは、腸内細菌によりエストロゲン作用をもつエクオールに代謝される。エクオール産生者 (日本人 50%、欧米 30%) では非産生者と比べ血清中性脂肪が低い。また、エクオールは血糖や脂質、更年期症状改善させるため、メタボリックシンドロームや睡眠・認知機能への効果が期待されている。エストロゲン作用をもつエクオールは NAFLD の発症や多面的な病態へ影響している可能性が高い。

2. 研究の目的

更年期女性における NAFLD の発症や病態におけるエクオールの関与を明らかとすること。

3. 研究の方法

関連施設であるわたり病院で健診を受診した 50-60 代女性 503 名を対象とした。このうち飲酒量がエタノール換算で 20g/日未満の 439 例を対象とした。エクオールの測定はイムノクロマト法で尿中エクオール濃度が $1\mu\text{M}$ 以上の場合にエクオール産生者と定義した。エクオールの産生別での脂肪肝の頻度を比較し (カイ 2 乗検定)、脂肪肝とエクオール産生の関連について、脂肪肝を目的変数、エクオール産生、年齢、生活習慣 (喫煙・運動・活動・速歩き・早食い・就寝前の夕食、朝食抜き・睡眠の満足) を説明変数とした多変量解析で検討した。

4. 研究成果

439 例中エクオール産生者は 121 例 (27.5%) であった。エクオール産生有無別の脂肪肝の頻度は、産生群 35 例 (28.9%)、非産生群 127 例 (39.9%) とエクオール産生群で脂肪肝は有意に低頻度 ($p=0.042$) であった。多変量解析では、エクオール産生の NAFLD のオッズ比が 0.62 (95%信頼区間 0.39-0.98) $p=0.03$ で NAFLD と関連した。一方、NAFLD に関連する生活習慣

はなかった。

女性における肥満の割合は、前期高齢者まで年齢が高くなるほど高率となる。一般に肥満には食事や運動などの生活習慣が影響するが、女性では更年期に肥満頻度が増加することから、女性ホルモン減少の影響が考えられている。本研究では、対象を女性ホルモン減少の影響が大きい50-60代の女性に限定して検討した結果、女性ホルモン作用を有するエクオール産生がNAFLDに有意に関連することが明らかになった。また、NAFLDに関連すると予想された食習慣や運動習慣とNAFLDの関連は認めず、50-60代の女性では女性ホルモン減少が食習慣や運動習慣よりもNAFLDへの関与が大きい可能性が示唆された。

今回エクオール産生者は全体の27.5%あったが既報では50%との報告されており、本検討では大豆摂取不足により本来はエクオール産生能を有しながらも産生者に含まれなかった可能性が考えられた。そのため、エクオールの産生能の有無は大豆摂取後の測定で正確に評価する必要がある。本研究結果からNAFLDの治療戦略として、エクオール産生能がある場合には通常の食事運動療法に加え、定期的な大豆摂取が推奨される可能性がある。そのためには、今後縦断研究によるエクオールとNAFLD発症の因果関係の解明とエクオール摂取によるNAFLD病態改善の検証が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	藤田 将史 (Fujita Masashi) (80813998)	福島県立医科大学・医学部・助手 (21601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関