

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K14820

研究課題名（和文）食餌成分による加齢関連疾患の予防効果とその抗加齢メカニズムの解明

研究課題名（英文）Preventive effects of dietary components on aging related diseases

研究代表者

宮崎 希（Miyazaki, Nozomu）

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：40725876

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：エクオールは、加齢性難聴および閉経に伴う膀胱機能障害の発症を予防することが示唆され、これら2つの加齢関連疾患の予防薬として応用できる可能性が確認できた。そのメカニズムについては、末梢（局所）における抗酸化作用と神経保護作用が関与していると考えられる。特に抗酸化作用には脂質の酸化を抑える効果があり、神経保護作用には中間径フィラメントのNeurofilamentやPeripherinへの障害を軽減し、神経の脱落を予防する効果があることが示唆された。以上のことから、エクオールを日常的に摂取することで加齢関連疾患の予防と管理に有益な治療法として推奨される可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、大豆イソフラボン的一种であるエクオールは加齢関連疾患である閉経に伴う過活動膀胱および加齢性難聴の発症を予防することが示唆された。これはエクオールを日常的に摂取することが、加齢関連疾患に対して個人ができる予防医学として有効であることに加え、加齢関連疾患の進行を抑える治療法としても推奨される可能性があることを示している。また、今回明らかになったエクオールの神経保護作用の詳細なメカニズムを解明することは、加齢関連疾患の新たな治療標的の探索に寄与するだろう。

研究成果の概要（英文）：Equol was suggested to prevent the onset of age-related hearing loss and bladder dysfunction associated with menopause, confirming its potential application as a preventive agent for these two age-related diseases. The mechanism is thought to involve antioxidant and neuroprotective actions in the periphery. In particular, the antioxidant effect is thought to be a suppression of lipid oxidation, and the neuroprotective effect is thought to be a reduction of damage to intermediate diameter filaments of Neurofilament and Peripherin, and prevention of denervation.

In summary, daily consumption of equol may be recommended as a beneficial treatment for the prevention and management of aging-related diseases.

研究分野：抗加齢

キーワード：エクオール 加齢関連疾患 抗酸化作用 神経保護作用

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

植物性化学物質は抗酸化、抗炎症作用などの機能を持っており、健康増進の目的で機能性成分として広く利用されている。その中でもポリフェノール類は抗酸化物質として最もよく知られている。ポリフェノール類にはアントシアニン、カテキン、イソフラボン、リグナンなどが含まれる。本研究で注目したエクオールはイソフラボンの1種で、シリングアレシノールはリグナンの1種である。エクオールは大豆に含まれる前駆体物質のダイゼインが腸内細菌によって代謝され、エストロゲン様活性がより強くなった物質である。その生理作用はエストロゲン・抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗酸化作用が報告されている(Mayo et al., *Nutrients*, 2019)。シリングアレシノールは穀類やゴマに多く含まれる物質である。その生理作用は抗酸化作用、抗炎症作用、抗腫瘍作用が報告されている(Rodriguez-Garcia et al., *molecules*, 2019)。加えて、エクオールやシリングアレシノールは免疫機能や腸内細菌叢のバランスにも影響を与える可能性が示唆されている(Mace et al., *Sci Rep*, 2019, Cho et al., *Sci Rep*, 2016)。

本実験で用いる病態の加齢性難聴や閉経に伴う膀胱機能障害は加齢に伴い発症リスクが高くなる、いわゆる加齢関連疾患の1種である。多くの加齢関連疾患は加齢に伴う免疫機能の低下、腸内細菌叢多様性の低下(Dysbiosis)、ホルモンバランスの変化などによって全身性の慢性炎症を引き起こすことが発症要因の1つと考えられている。加齢性難聴では、慢性炎症による炎症産物が蝸牛での血流障害を引き起こす。それに伴う酸化ストレス増加が、外有毛細胞および蝸牛らせん神経節の萎縮を引き起こして感音性難聴が発症すると考えられている(岩井 大, 耳鼻咽喉科展望, 2018)。また、閉経に伴う膀胱機能障害は、ホルモンバランスの変化が骨盤内臓器での慢性炎症を引き起こす。慢性炎症に伴う酸化ストレスの蓄積により、求心性神経が傷害され感受性が亢進すること、膀胱のGAP結合タンパクの発現増加により膀胱平滑筋の協調性が破綻することで過活動膀胱が発生すると考えられている(Okada et al., *BJU International*, 2009)。これら2つの病態では、慢性炎症が引き起こす酸化ストレスの蓄積による神経傷害が発症要因の一つになっている点で共通しているのではないかと考えた。ゆえに、酸化ストレスの蓄積やその原因となる慢性炎症を軽減することができれば発症を予防することができるのではないかと考えた。以上のことから、本研究ではエクオールまたはシリングアレシノールを予防的に摂取することで加齢関連疾患の発症を予防することができるか明らかにし、その作用メカニズムを解明することを目的とする。

2. 研究の目的

本研究は、植物性化学物質の抗加齢メカニズムを解明し、加齢関連疾患を予防する食品開発を最終目標とする。そこで、エクオールおよびシリングアレシノールを摂取することで加齢性難聴、閉経に伴う膀胱機能障害の発生を予防することができるかを明らかにする。そして、免疫機能・腸内細菌・酸化ストレスへの影響に注目し、その作用メカニズムを解明することを目的とする。

3. 研究の方法

加齢性難聴マウス

雌性 C57BL/6J マウスを使用した。飼育期間は24週齢から48週齢までとし、24、36、48週齢時点で聴性脳幹反応(ABR)を行い、8、16、24 kHzの音に対する聴覚閾値を測定した。その他には、免疫機能の評価のためにフローサイトメトリーを用いて脾臓、パイエル板のT細胞サブセット(ナイーブ、メモリー)を解析した。また、蝸牛のらせん神経節への影響を確認するためにHE染色および免疫組織化学染色を用いてらせん神経節の残存神経数を解析した。それに加えて、腸内細菌叢への影響を確認するために、糞便中のDNAを次世代シーケンサーを用いて解析した。

卵巣摘除ラット

雌性 SD ラットを使用した。飼育期間は15週齢から32週齢までとし、16週齢時点で両側の卵巣を摘出し、術後4か月間飼育した。32週齢時点で膀胱内圧測定(CMG)を行い、膀胱機能の評価を行った。その後、尿中および組織中の酸化ストレス(8-OHdG および Malondialdehyde)を測定した。膀胱の免疫組織化学染色により、膀胱の神経線維への影響を確認した。

4. 研究成果

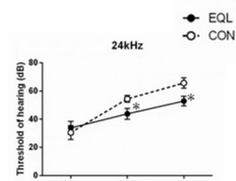
・加齢性難聴マウス

ABR 測定

低音域(8 kHz)では48週齢も聴覚閾値に変化はなかった。

中音域(16 kHz)では48週齢で対照群(CON)で聴覚閾値が上昇したが、有意ではなかった。

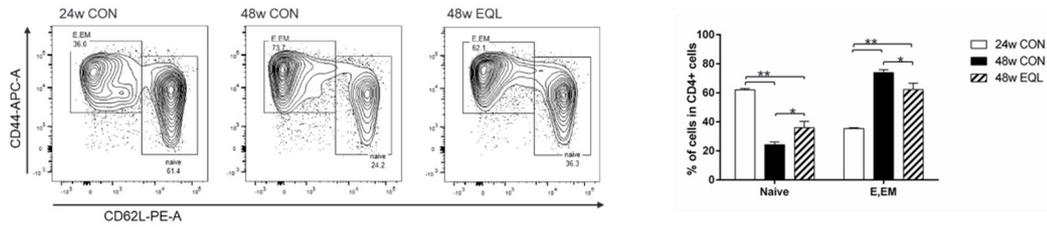
高音域(24 kHz)では36週齢から聴覚閾値が有意に上昇し、エクオールはその上昇を有



意に軽減していた。

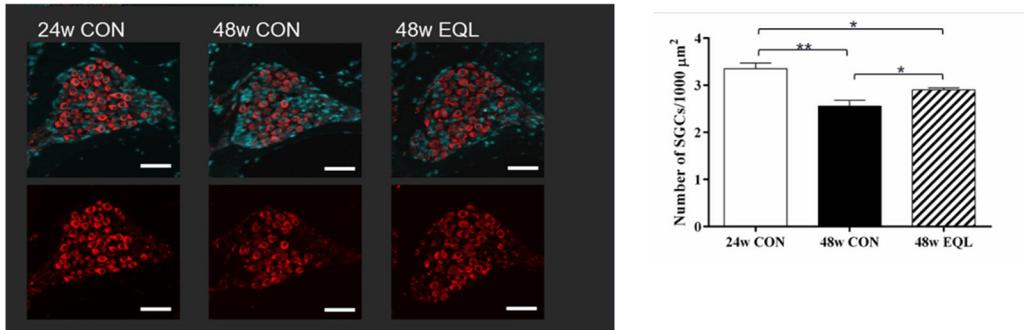
免疫機能

脾臓の CD4 陽性 T 細胞において 24 週齢に比べ 48 週齢 CON はナイーブ T の減少、エフェクターメモリー T の増加が確認できた。エクオールはそれらの加齢変化を有意に軽減していた。



蝸牛らせん神経節

蝸牛の基底回転におけるらせん神経節数を比較すると、24 週齢に比べ 48 週齢 CON は有意に減少し、エクオールはその減少を有意に軽減した。



腸内細菌叢

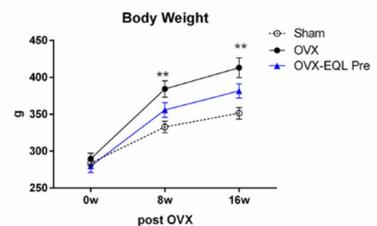
48 週齢時点で CON とエクオール群を比較したところ、エクオール群では *Romboutsia ilealis* の増加が確認できた。

これらのことから、エクオールは免疫老化の進行を軽減し、腸内細菌叢に影響を及ぼすことで、蝸牛らせん神経節の脱落を軽減し、加齢性難聴の発症を予防していることが示唆された。

・卵巣摘除ラット

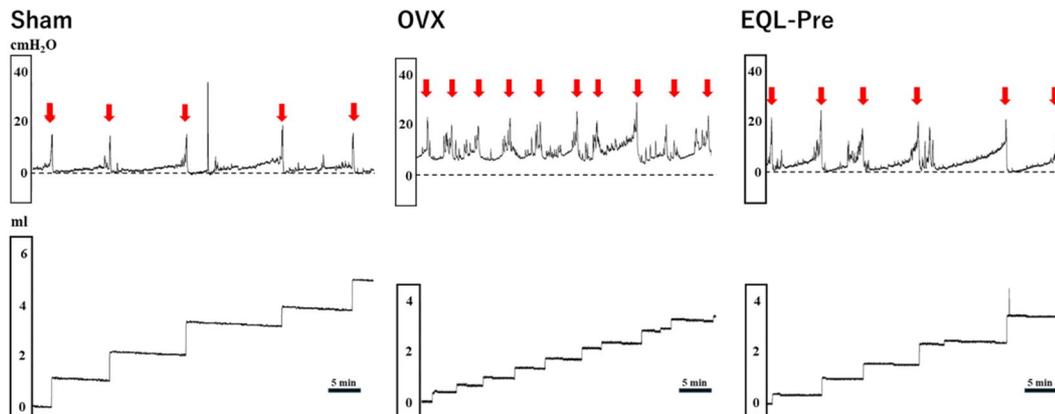
体重、組織重量比

卵巣摘出によって体重は有意に増加したが、エクオールはその増加を軽減した。また、膀胱、胸腺、子宮における組織重量比の変化にエクオールの影響はみられなかった。



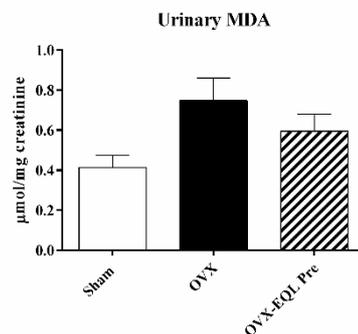
膀胱内圧測定

Sham 群に比べ卵巣摘除ラットでは有意に一回排尿量の低下、排尿間隔の短縮、膀胱コンプライアンスの低下がみられたが、エクオールはそれらの変化を有意に抑制し、Sham 群と同程度に維持していた。



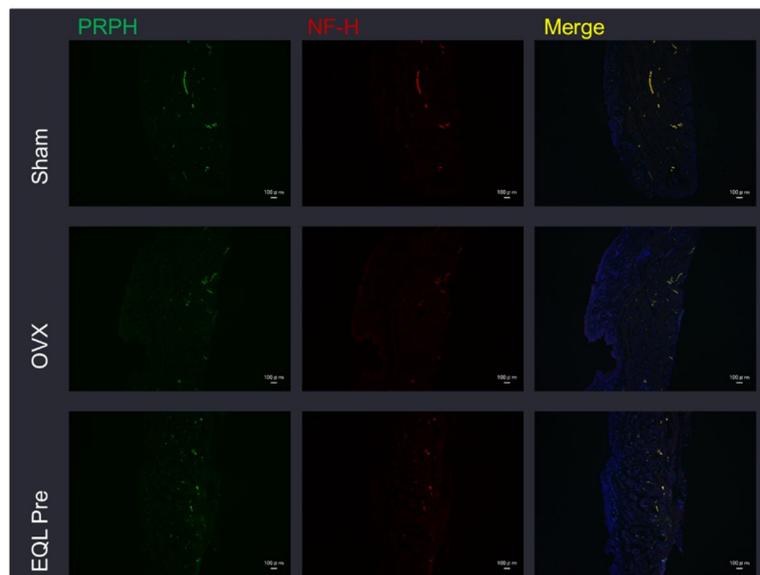
酸化ストレス

尿中において脂質の酸化ストレスマーカーである Malondialdehyde が卵巣摘出によって増加したが、エクオールはその増加を軽減した。



免疫組織化学染色

膀胱の神経線維の面積は卵巣摘出によって減少したが、エクオールによってその減少は軽減した。



これらのことから、エクオールは膀胱における酸化ストレスおよび神経の脱落を軽減することで、卵巣摘出による膀胱機能障害の発生を予防していることが示唆された。

以上のことから、加齢関連疾患である加齢性難聴および閉経に伴う膀胱機能障害の発生に対してエクオールを摂取することで予防できることが示唆された。そのメカニズムとして、抗酸化作用、免疫老化の抑制、神経保護作用が関与している可能性が示唆された。今後より詳細なメカニズムを明らかにすることで、エクオールを加齢関連疾患の予防や管理のための治療薬として利用することが可能になるかもしれない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nozomu Miyazaki, Ryota Katsura, Chiaki Ozaki, Tatsuo Suzutani	4. 巻 16
2. 論文標題 Protective effect of equol intake on bladder dysfunction in a rat model of bladder outlet obstruction	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms	6. 最初と最後の頁 e12518
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/luts.12518	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮崎希、荷山美紅、尾崎千明、樋口智子、伊藤菜美、鈴木喜貴、石岡賢、錫谷達夫
2. 発表標題 エクオールは免疫老化を軽減することでマウス加齢性難聴の発症を予防する
3. 学会等名 第75回日本細菌学会東北支部総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮崎 希、尾崎 千明、錫谷 達夫
2. 発表標題 大豆イソフラボンの腸内代謝物（エクオール）による膀胱過活動予防効果
3. 学会等名 第74回日本細菌学会東北支部総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮崎 希、桂 涼太、尾崎 千明、錫谷 達夫
2. 発表標題 エクオールの神経保護作用による下部尿路閉塞ラットにおける排尿筋過活動の予防効果
3. 学会等名 第29回日本排尿機能学会
4. 発表年 2022年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------