

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：32408

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590812

研究課題名(和文) ヒスチジンの抗肥満作用に対するコレステロール、イソフラボン、大豆食品の促進作用

研究課題名(英文) Increase effect of cholesterol, isoflavon, soybean on prevention of obesity of histidine

研究代表者

中島 滋 (Nakajima, Shigeru)

文教大学・栄養学部・教授

研究者番号：90149782

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ステロイドホルモンの前駆体であるコレステロール、ステロイドホルモン様の作用を有するイソフラボン、およびその供給源である大豆食品に着目し、それらのヒスチジン摂取による抗肥満作用に対する促進作用を調べることを目的とした。ヒトを対象とした食事調査結果から、ヒスチジンの抗肥満作用は、コレステロールおよび大豆食品摂取により促進される傾向が観察された。動物実験結果から、ヒスチジンの経口摂取による摂食抑制作用と体脂肪減少作用はイソフラボンにより促進される傾向が観察された。以上の結果から、ヒスチジンの抗肥満作用は、コレステロール、イソフラボン、大豆食品摂取により促進される可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Suppressive effect of histidine on obesity seems to be increased by steroid hormone. This study focused on the cholesterol that is the precursor of steroid hormone, isoflavon that has the similar effect of steroid hormone, and soybean foods that contain much amount of isoflavone. The aim of this study is to clarify the influence of cholesterol, isoflavone, soybean foods for the suppressive effect of histidine on obesity. From the results of nutrition survey of human, the suppressive effect of histidine on obesity seemed to be increased by the oral administration of cholesterol and soybean foods. Also from the animal experiments using rats, the oral administration of isoflavon seemed to increase the suppressive effect of histidine on food intake and accumulation of body fat. These results suggest that the suppressive effect of histidine on obesity seems to be increased by the oral administration of cholesterol, isoflavon, and soybean foods.

研究分野：健康科学、栄養学、

キーワード：ヒスチジン 抗肥満 コレステロール イソフラボン 大豆

1. 研究開始当初の背景

肥満は生活習慣病の主要因であり、その防止は健康の維持・増進に不可欠である。申請者らはこれまでに、ヒトを対象とした食事と身体状況調査、血液成分分析、および動物実験等を行い、ヒスチジン摂取による摂食抑制および脂肪蓄積防止作用を報告した。また、その作用は雌性の方が雄性より顕著であることを報告した。さらにその作用は卵巣を摘出した雌性ラットで減弱した。これらのことから、ステロイドホルモンにヒスチジンの抗肥満作用を促進する働きがあると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、ステロイドホルモンの前駆体であるコレステロール、ステロイドホルモン様の作用を有するイソフラボン、およびその供給源である大豆食品に着目し、それらのヒスチジン摂取による抗肥満作用に対する促進作用を調べることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ヒトを対象とした食事調査

(1) - . 対象地域

本研究はヒスチジン摂取による抗肥満作用に対する和食の有用性を調べることを目的としている。対象地域は国内と海外とした。国内では北海道、信州、四国とした。海外では大韓民国を対象地域とした。また、本研究は文教大学健康栄養学部倫理審査委員会の承認を受けて実施した。

(1) - . 対象者

各地域の成人男女を対象者とした。対象者にはあらかじめ研究の意義を十分説明し、承諾を得た。

(1) - . 食事調査

アンケートによる3日間の食事の自記または聞き取り調査を行った。調査後、各国で使用されている最新の食品成分表および食品アミノ酸組成表を用いて、対象者の1日当たりのエネルギー、タンパク質、ヒスチジン、コレステロールおよび大豆を含む豆類摂取量(以下大豆食品摂取量とした)を調べた。

(1) - . データの解析

エネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との相関関係に対する、大豆食品、コレステロール、およびイソフラボン摂取量の影響(それぞれ対象者を2分割して、高摂取者および低摂取者とした)を調べた。この相関関係は、ヒスチジン摂取による摂食抑制作用が強まるほど負の相関関係が強くなると考えられた。

(2) ラットを用いた動物実験

(2) - . 飼料

0.3%メチオニン添加 20%カゼイン食を標準食、標準食にヒスチジンを添加した飼料をヒスチジン食とした。標準食およびヒスチジン食にイソフラボンを添加した飼料を試験

食とした。ヒスチジンとイソフラボンは濃度を変え(ヒスチジン:1%~3%、イソフラボン0.05%~0.25%)様々な組み合わせで添加した。

(2) - . 実験動物および飼育条件

Wistar系幼弱ラット(雌雄)を実験動物とした。ラットは1群6匹とし、個別代謝ケージで予備飼育の後、標準食、ヒスチジン食、および試験食を用いて1週間飼育した。飼料および水は自由摂取とした。動物室の温度および湿度は一定とし、12時間ごとに明暗を切り替えた。

(2) - . 測定項目

飼育期間中の飼料摂取量および体重を毎日測定した。この結果より、ヒスチジン摂取による摂食抑制作用に対するイソフラボンの影響を検討した。飼育期間中および飼育終了時にラット用の血圧計を用いて血圧を測定した。飼育終了後、内臓重量(肝臓および体脂肪量)や脂肪組織における脱共役タンパク質UCP1のmRNAの発現量を調べ、ヒスチジン摂取による脂肪蓄積防止(熱産生の促進)に対するイソフラボンの影響について検討した。また、飼育終了時に絶食させて採血し、血中成分(メタボリックシンドローム診断指標、タンパク質、アミノ基転移酵素等)濃度を測定した。

4. 研究成果

(1) ヒトを対象とした食事調査結果

(1) - . ヒスチジンの抗肥満作用に対するコレステロールの影響

(1) - - 1. 四国における国内の過去調査の解析

愛媛県岩城村と松山市に在住している成人180名(男性:78名、女性102名;平均年齢:43歳、男性45歳、女性42歳)を対象者とした。

(1) - - 1 - 1. ヒスチジンの摂食抑制作用の性差

エネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との相関係数は負($r=-0.0906$)であった。男性対象者の場合、エネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間に有意な相関関係は認められなかったが、女性の場合は、両者の間に有意な負の相関関係が認められた($r=-0.2381$, $p<0.05$)。

(1) - - 1 - 2. 全対象者におけるヒスチジンのエネルギー摂取量抑制作用に対するコレステロール摂取の影響

エネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間の負の相関は、高コレステロール摂取者($r=-0.2265$, $p<0.05$)の方が低コレステロール摂取者($r=-0.1215$)より高かった。

(1) - - 1 - 3. 男性対象者におけるヒスチジンのエネルギー摂取量抑制作用に対するコレステロール摂取の影響

男性対象者においては、エネルギー摂取量

抑制作用に対するコレステロールの影響は認められなかった。

(1) - 1 - 4. 女性対象者におけるヒスチジンのエネルギー摂取量抑制作用に対するコレステロール摂取の影響

低コレステロール摂取者のエネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との負の相関係数($r=-0.1838$)は、全対象者のそれ($r=-0.2381$, $p<0.05$)よりも小さかった。一方、高コレステロール摂取者においては、エネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間には女性対象者全体よりも高い有意な負の相関関係が認められた($r=-0.4068$, $p<0.05$)。

(1) - 2. 国内調査(北海道と信州)結果

北海道と信州に在住している40歳以上の成人83名(男性:41名、女性42名;平均年齢:55歳、男性54歳、女性57歳)を対象者とした。国内調査では、エネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間の相関関係は全体($r=-0.0210$)、男性($r=-0.0064$)、女性($r=-0.0450$)とも弱い負の相関関係となり、女性の負の相関係数がやや高いものの、顕著な性差は観察されなかった。このことは、対象者の年齢が高かった(平均年齢:55歳)ためと考えられた。他の調査とは異なり、全対象者、男性および女性対象者において、低コレステロール対象者のエネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりの相関関係は負であったが、高コレステロール摂取者のそれは正となった。この原因としては、高コレステロール摂取者と低コレステロール摂取者に分類すると、それぞれの対象者が少ないことが挙げられる。

(1) - 3. 大韓民国における調査結果

大韓民国釜山周辺に在住している40歳以上の成人259名(男性:131名、女性128名;平均年齢:56歳、男性57歳、女性56歳)を対象者とした。大韓民国における調査では、エネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間の相関関係は全体($r=0.0686$)、男性($r=0.0566$)、女性($r=0.0922$)とも弱い正の相関関係となり、性差は観察されなかった。このことは、対象者の年齢が高かった(平均年齢:56歳)ためと考えられた。

(1) - 3 - 1. 全対象者におけるヒスチジンのエネルギー摂取量抑制作用に対するコレステロール摂取の影響

エネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間の正の相関は、高コレステロール摂取者の場合($r=0.0052$)の方が低コレステロール摂取者の場合($r=0.0071$)よりも低かった。

(1) - 3 - 2. 男性対象者におけるヒスチジンのエネルギー摂取量抑制作用に

対するコレステロール摂取の影響

低コレステロール摂取者のエネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との負の相関係数($r=-0.0245$)は、高コレステロール摂取者のそれ($r=-0.0387$)よりも小さかった。

(1) - 3 - 3. 女性対象者におけるヒスチジンのエネルギー摂取量抑制作用に対するコレステロール摂取の影響

低コレステロール摂取者のエネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との相関係数($r=0.1952$)は正となったが、高コレステロール摂取者のそれ($r=-0.0640$)は負となった。

以上のことから、国内調査(北海道と信州)を除き、ヒスチジンの抗肥満作用は、コレステロール摂取により促進される可能性が示唆された。

(1) - . ヒスチジンの抗肥満作用に対する大豆食品摂取の影響

(1) - 1. 四国における国内の過去調査の解析

愛媛県岩城村と松山市に在住している成人180名(男性:78名、女性102名)を対象者とした。

(1) - 1 - 1. 全対象者におけるヒスチジンのエネルギー摂取量抑制作用に対する大豆食品摂取の影響

エネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間には有意ではないものの負の相関関係が認められた($r=-0.0906$)。大豆食品摂取量の多い場合、エネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間の負の相関関係($r=-0.1077$)は、大豆食品摂取量の少ない場合($r=-0.0819$)より顕著であった。

(1) - 1 - 2. 男性対象者におけるヒスチジンのエネルギー摂取量抑制作用に対する大豆食品摂取の影響

エネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間には負の相関関係が認められず、エネルギーの摂食抑制作用に対する大豆食品摂取量の影響は観察されなかった。

(1) - 1 - 3. 女性対象者におけるヒスチジンのエネルギー摂取量抑制作用に対する大豆食品摂取の影響

エネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間に有意な負の相関関係が認められた($r=-0.2381$, $p<0.05$)。高大豆食品摂取者のエネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間の負の相関関係($r=-0.4042$)は、低大豆食品摂取者($r=-0.1054$)および対象者全員の場合($r=-0.2381$)よりも顕著であった。(図1)

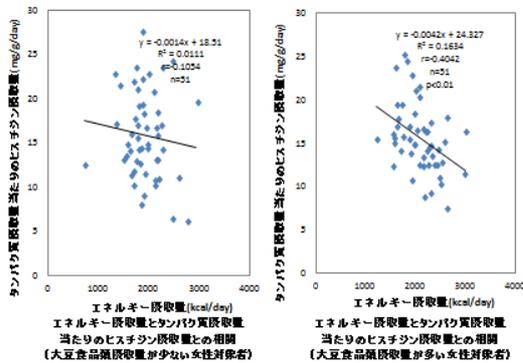


図1 大豆食品摂取によるヒスチジンの抗肥満作用促進効果

(1) - 2. 国内調査 (北海道と信州) 結果

北海道と信州に在住している 40 歳以上の成人 83 名 (男性 : 41 名、女性 42 名) を対象者とした。

(1) - 2 - 1. 全対象者におけるヒスチジンのエネルギー摂取量抑制作用に対する大豆食品摂取の影響

低大豆食品摂取者のエネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりヒスチジン摂取量との間の相関係数 ($r=0.0519$) は正であったが、高大豆食品摂取者の相関係数 (-0.1178) は負となった。

(1) - 2 - 2. 男性対象者におけるヒスチジンのエネルギー摂取量抑制作用に対する大豆食品摂取の影響

男性対象者においては、エネルギー摂取量抑制作用に対する大豆食品摂取の影響は認められなかった。

(1) - 2 - 3. 女性対象者におけるヒスチジンのエネルギー摂取量抑制作用に対する大豆食品摂取の影響

低大豆食品摂取者のエネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりヒスチジン摂取量との間の相関係数 ($r=0.1981$) は正であったが、高大豆食品摂取者の相関係数 ($r=-0.2240$) は負となった。

(1) - 3. 大韓民国における調査結果

大韓民国釜山周辺に在住している 40 歳以上の成人 259 名 (男性 : 131 名、女性 128 名) を対象者とした。全対象者のエネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間の相関係数 ($r=0.0686$) は正となり、男性においても女性においても負の相関関係は認められなかった

(1) - 3 - 1. 全対象者におけるヒスチジンのエネルギー摂取量抑制作用に対する大豆食品摂取の影響

低大豆食品摂取者のエネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間の相関係数 ($r=0.2015$, $p<0.05$) は正であったが、高大豆食品摂取者の相関係数 ($r=-0.0510$) は負となった。

(1) - 3 - 2. 男性対象者におけるヒスチジンのエネルギー摂取量抑制作用に対

する大豆食品摂取の影響

低大豆食品摂取者のエネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間の相関係数 ($r=0.1620$) は正であり。高大豆食品摂取者の相関係数 ($r=-0.0412$) は負となった。

(1) - 3 - 3. 女性対象者におけるヒスチジンのエネルギー摂取量抑制作用に対する大豆食品摂取の影響

低大豆食品摂取者のエネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間の相関係数 ($r=0.2668$) は正であったが、高大豆食品摂取者の相関係数 ($r=-0.0917$) は負となった。

以上のことから、ヒスチジンの抗肥満作用は大豆食品摂取により増加することが示唆された。

(1) - . ヒスチジンの抗肥満作用に対するイソフラボン摂取の影響

(1) - - 1. 国内調査 (北海道と信州) 結果

北海道と信州に在住している 40 歳以上の成人 83 名 (男性 : 41 名、女性 42 名) を対象者とした。イソフラボン摂取量は、食品中イソフラボン量を調べた文献値より算出した。全対象者、男性および女性対象者において、エネルギー摂取量抑制作用に対するイソフラボン摂取の影響は認められなかった。この原因としては、高コレステロール摂取者と低コレステロール摂取者に分類すると、それぞれの対象者が少ないことが挙げられる。

(2) 動物実験結果

(2) - . 雄ラットにおけるヒスチジンの抗肥満作用 (摂食および体重増加抑制) に対するイソフラボンの作用

0.3%メチオニン添加 20%カゼイン食を標準食、標準食にヒスチジンを添加した飼料をヒスチジン食、標準食にイソフラボンを添加した飼料をイソフラボン食、標準食にヒスチジンとイソフラボンを添加した飼料をヒスチジン・イソフラボン食として、Wistar 系 5 週齢雄ラットを飼育したところ、1%ヒスチジン、0.1%イソフラボン添加の状況で、ヒスチジンの摂食抑制に対するイソフラボンの促進作用 (図 2) が最も強く、有意に観察され

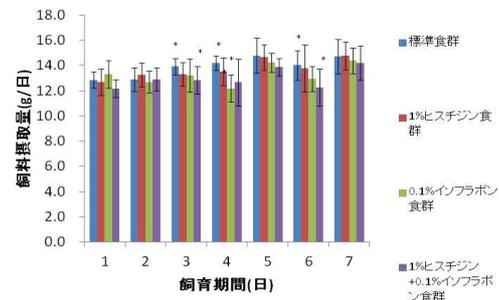


図2. 各食群ラットの飼料摂取量(雄ラット)

た。(p<0.05) また、ヒスチジンの体重増加抑制作用に対するイソフラボンの促進作用は観察されなかった。

(2) - . 雌ラットにおけるヒスチジンの抗肥満作用(摂食および体重増加抑制)に対するイソフラボンの作用

標準食、ヒスチジン食、イソフラボン食、ヒスチジン・イソフラボン食を用いて Wistar 系 7 週齢雌ラットを飼育したところ、雄ラットと同様に、1%ヒスチジン、0.1%イソフラボン添加の状況で、ヒスチジンの摂食抑制および体重増加抑制作用に対するイソフラボンの促進作用(図 3)が最も強く、有意に観察された。(p<0.05) また、その作用は雄ラットより顕著であった。

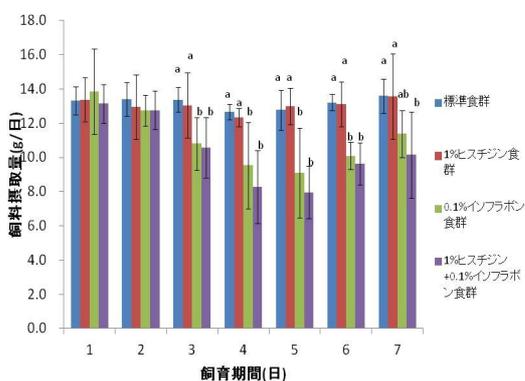


図3. 各食群ラットの摂食量(雌ラット)

(2) - . 雄ラットにおけるヒスチジンの内臓重量変化に対するイソフラボンの影響

標準食、ヒスチジン食、イソフラボン食、ヒスチジン・イソフラボン食を用いて Wistar 系 5 週齢雄ラットを飼育したところ、1%ヒスチジン、0.1%イソフラボン添加の状況で、ヒスチジンの内臓重量変化に対するイソフラボンの影響が僅かに観察された。すなわち、肝臓、睾丸周囲脂肪、後腹壁脂肪は 4 群間で有意差はなかったが、ヒスチジン・イソフラボン食群ラットは、他の食群ラットと比べると、後腹壁脂肪が少ない傾向が観察された。

(2) - . 雌ラットにおけるヒスチジンの内臓重量変化に対するイソフラボンの影響

標準食、ヒスチジン食、イソフラボン食、ヒスチジン・イソフラボン食を用いて Wistar 系 7 週齢雌ラットを飼育したところ、雄ラットと同様に、1%ヒスチジン、0.1%イソフラボン添加の状況で、ヒスチジンの内臓重量変化に対するイソフラボンの影響が観察された。肝臓重量および卵巣周囲脂肪量においては、4 群間で有意差はなかったが、ヒスチジン・イソフラボン食群ラットの後腹壁脂肪量は標準食群ラットのそれよりも少なく、有意差(p<0.05)が認められた。(図 4)

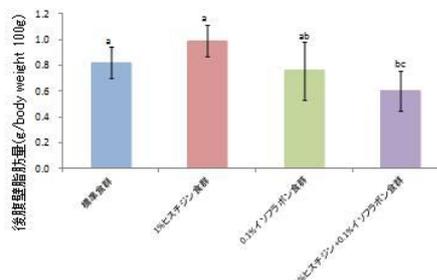


図4. 雌ラットにおける後腹壁脂肪量の比較
異なるアルファベットは有意差を示す

(2) - . 雄ラットにおけるヒスチジンによる血液成分変化に対するイソフラボンの影響

雄ラットにおけるヒスチジンによる血液成分変化に対するイソフラボンの影響は、いずれのヒスチジンおよびイソフラボンの添加状況においても観察されなかった。

(2) - . 雌ラットにおけるヒスチジンによる血液成分変化に対するイソフラボンの影響

標準食、ヒスチジン食、イソフラボン食、ヒスチジン・イソフラボン食を用いて Wistar 系 7 週齢雌ラットを飼育したところ、1%ヒスチジン、0.1%イソフラボン添加の状況で、ヒスチジンによる血液成分変化に対するイソフラボンの影響が観察された。総コレステロール、HDL コレステロール量は、コントロール食群よりも、イソフラボン食群、ヒスチジン・イソフラボン食群は有意に低かった。その他の血液成分(グルコース、総タンパク質、アルブミン、中性脂肪、遊離脂肪酸、GOT, GPT)は 4 群間で有意差は認められなかった。

(2) - . その他の動物実験結果

白色脂肪組織における UCP1 の mRNA の発現量は標準食群と比べ、ヒスチジン食群は 2.8 倍、イソフラボン食群は 2.6 倍、ヒスチジン・イソフラボン食群では 1.3 倍であった。また、ヒスチジン摂取による血圧低下作用は、動物実験においては認められなかった。

以上のことから、ヒスチジンの抗肥満作用は、イソフラボンにより増加する可能性が示唆された。

(3) まとめ

本研究の結果より、女性ホルモンの前駆体であるコレステロール、女性ホルモン様の作用を持つ大豆イソフラボンは、ヒスチジンの抗肥満作用を促進する可能性が示唆された。

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5件)

大森悦子、目加田優子、秋吉美穂子、渡邊美樹、奥畑理久、中島滋，女子大学生の身体状況及び栄養摂取状況に関する調査(続報)，日本未病システム学会誌，査読有，21(2)，2015，(印刷中)。

中島滋，和食と未病-和食の肥満防止および解消作用-，日本未病システム学会誌，査読有，20(2)，2014，58-61。

大森悦子、目加田優子、秋吉美穂子、渡邊美樹、奥畑理久、中島滋，女子大学生の身体状況及び栄養摂取状況に関する調査，日本未病システム学会誌，査読有，20(1)，2014，58-61。

Shigeru Nakajima, Riku Okuhata, Etsuko Omori, Kaoru Tanaka, Takahiko J Fujimi, Takahide Tsuchiya, Correlation between histidine or proline intake and EPA or DHA intake, 日本未病システム学会誌，査読有，19(1)，2013，1-8。

奥畑理久、浅見悦子、中島滋，ラットを用いたヒスチジンの摂食抑制作用に対するプロリンの減弱作用，日本未病システム学会誌，査読有，18(1)，2012，2-8。

〔学会発表〕(計8件)

大森悦子、目加田優子、秋吉美穂子、渡邊美樹、奥畑理久、中島滋，女子大学生の身体及び栄養状況に関する調査(続報)，第21回日本未病システム学会学術総会，2014年11月2日，千里ライフサイエンスセンター(大阪・豊中)。

中島滋，和食は生活習慣病の予防および治療に有効か？和食の肥満防止および解消作用，第21回日本未病システム学会学術総会，2014年11月2日，千里ライフサイエンスセンター(大阪・豊中)。

奥畑理久、田中香、藤見峰彦、中島滋，ヒスチジンの抗肥満作用に対する大豆イソフラボンの促進作用，第21回日本未病システム学会学術総会，2014年11月1日，千里ライフサイエンスセンター(大阪・豊中)。

大森悦子、目加田優子、秋吉美穂子、渡邊美樹、奥畑理久、中島滋，女子大学生の身体及び栄養状況に関する調査，第20回日本未病システム学会学術総会，2013年11月9日，一橋大学一橋講堂(東京・千代田)。

中島滋、奥畑理久、大森悦子、藤見峰彦、土屋隆英，ヒスチジンおよびプロリン摂取量とEPAおよびDHA摂取量との関係，第20回日本未病システム学会学術総会，2013年11月9日，一橋大学一橋講堂(東京・千代田)。

中島滋，和食と未病-和食の肥満防止お

よび解消作用-，第20回日本未病システム学会学術総会(招待講演)，2013年11月9日，一橋大学一橋講堂(東京・千代田)。

中島滋，生活習慣病の原因となる肥満の予防と栄養-ヒスチジンの肥満防止作用とその調節因子-，第19回日本未病システム学会学術総会(招待講演)，2012年10月27日，金沢勤労者プラザ(石川・金沢)。

渡邊美樹、目加田優子、秋吉美穂子、戸田和正、岩井達、中島滋，大学生の健康・栄養状態に関する調査研究(第1報)-第1回栄養食事調査経過報告-，第59回日本栄養改善学会学術総会，2012年9月12日，名古屋国際会議場(愛知・名古屋)。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕なし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島滋(NAKAJIMA Shigeru)
文教大学・健康栄養学部・教授
研究者番号：90149782

(2) 研究分担者

渡邊美樹(WATANABE Miki)
文教大学・健康栄養学部・講師
研究者番号：20331457

目加田優子(MEKATA Yuko)
文教大学・健康栄養学部・講師
研究者番号：60617281

藤見峰彦(FUJIMI Takahiko)
文教大学・健康栄養学部・准教授
研究者番号：80322452