



栄養疫学プログラム	1980	東京理科大学薬学部卒業
生体指標プロジェクト	1980	昭和大学歯学部助手
プロジェクトリーダー	1986	アルバートアインシュタイン大学客員研究員
歯学博士	1991	三菱化成生命科学研究所博士研究員
石見佳子	1994	国立健康・栄養研究所主任研究官
	2001	(独) 同 食品機能研究室長
	2006	同 生体指標プロジェクトリーダー

骨粗鬆症の予防における大豆イソフラボンの生体利用性に関する研究

目的

高齢化が急速に進む中、21世紀の医療は生活習慣病に対する予防がもっとも重要な課題となっている。なかでも骨粗鬆症は寝たきりの原因となることや一度低下した骨量を回復させることは困難であることから、予防がもっとも重要である。骨粗鬆症は加齢によって骨強度が低下し、骨の微細構造が異常をきたすことによって骨折しやすくなる疾病である。その予防には運動とカルシウムの摂取が効果的であるが、閉経後の女性においては、女性ホルモンであるエストロゲンの分泌が低下していることから、両者の併用のみでは十分な予防が困難である。そこで我々は、植物性エストロゲンに着目し、骨粗鬆症モデルマウスや閉経後女性を対象として、骨代謝に対する影響を検討してきた。

植物性エストロゲンの中で我々が日常的に摂取しているのは大豆イソフラボンである。主な大豆イソフラボンにはダイゼイン、ゲニステイン、グリシテインがあるが、最近の研究により、イソフラボンの効果はダイゼインの代謝産物であるエクオール[®]の産生能に影響される可能性が示唆されている。エクオールは腸内細菌によってダイゼインからできる化合物で(図1)、イソフラボンの中でもっともエストロゲン活性が強い。ヒトではダイゼインの代謝にかかわる腸内細菌の有無やその代謝能に個人差があり、これがイソフラボンの有効性に係る個体差の原因のひとつであると考えられている。日本人ではエクオール産生者は約50%であるといわれており、エクオール産生者は非産生者に比べてイソフラボンの有効性が得られやすいことが示唆されている。現在、エクオールの産生に關与する腸内細菌の同定が世界中で行われており、また、糖質や食物繊維あるいは茶の摂取がエクオール産生能を亢進するという報告もある。そこで、本研究ではエクオールの産生を高める食品成分を検索し、より効率の良い骨粗鬆症の予防法を確立することを目的とする。

方法

腸内細菌を増殖させる食品成分として難消化性糖質のポリデキストロースとオリゴ糖のラフィノースを選択した。8週齢雌性 ddY マウス（日本 SLC 社）に偽手術（sham）または卵巣摘出手術（OVX）を施し、以下の群に分けた。1）Sham 群（AIN-93G 処方大豆油をコーン油に置換した飼料）、2）OVX 群（Sham と同様の飼料）、3）OVX + Dz 群（0.1% 長良サイエンス社製ダイゼイン配合飼料）、4）OVX + PD 群（5% ポリデキストロース配合飼料）、5）OVX + Dz-PD 群（0.1% ダイゼイン + 5% ポリデキストロース併用配合飼料）、6）OVX + Raf 群（5% ラフィノース配合飼料）、7）OVX + Dz-Raf 群（0.1% ダイゼイン + 5% ラフィノース併用配合飼料）。全ての群をペアフィーディングにより 6 週間飼育した。大腿骨の骨密度は、アロカ社製 DCS-600EX-R を用いて DXA 法により測定した。解析は近位部、骨幹部、遠位部に 3 等分割して行なった（各部位：5.3 mm）。統計解析は SPSS（Ver. 13.0J）を用いて ANOVA により行った。Scheffe の検定により、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果

①実験開始時における各群の体重に有意な差は認められなかったが、OVX + Dz-PD 群の 5,6 週目の体重は OVX 群に比して有意に低値を示した ($p < 0.05$) (図 2)。②試験後の各群の組織重量には有意な差は認められなかった。③試験後の OVX 群の子宮重量は、sham 群に比して有意に低値を示したが、Dz、PD、Raf の摂取は子宮重量に影響しなかった (図 3)。④OVX + Dz 群、OVX + Dz-PD 群及び OVX + Dz-Raf 群の体脂肪率は、OVX 群に比して有意に低値を示した ($p < 0.05$)。⑤OVX 群の大腿骨全体、近位部、骨幹部及び遠位部の骨密度は sham 群に比して有意に低値を示したが ($p < 0.05$)、OVX + Dz 群、OVX + Dz-PD 群及び OVX + Dz-Raf 群のこれらの部位の骨密度は OVX 群に比して有意に高値を示した ($p < 0.05$)。さらに、OVX + Dz-PD 群の大腿骨全体、骨幹部及び遠位部の骨密度は OVX + Dz 群に比して有意に高値を示した ($p < 0.05$)。また、OVX + Dz-Raf 群の大腿骨遠位部の骨密度は OVX + Dz 群に比して有意に高値を示した ($p < 0.05$) (図 4)。⑥OVX + Dz 群の血中および尿中エクオール濃度は、OVX 群に比して有意に高値を示した ($p < 0.05$)。OVX + Dz-PD 群及び OVX + Dz-Raf 群の血中エクオール濃度は、OVX + Dz 群に比して有意に高値を示した ($p < 0.05$) (図 5)。これらの結果より、ダイゼインに加えて水溶性難消化性糖質を併用摂取させることにより、エクオール産生が亢進することが明らかになった。⑦OVX 群の盲腸内容物の pH は、sham 群に比して有意な差は認められなかったが、OVX + PD 群の盲腸内容物の pH は、OVX 群に比して低値傾向を示し、OVX + Dz-PD 群の盲腸内容物の pH は OVX 群に比して有意に低値を示した ($p < 0.05$)。⑧OVX + Dz 単独または PD 単独群の盲腸内容物重量および内容物中の β -グルコシダーゼ活性は、OVX 群に比べて差はなかったが、OVX + Dz-PD 群の盲腸内容物重量および β -グルコシダーゼ活性は OVX 群に比して有意に高値を示した ($p < 0.05$) (図 6)。一方、ラフィノースには盲腸内容物重量を増加させる傾向が認められたが、盲腸内 PH および β -グルコシダーゼ活性には影響しなかった。

考察

本研究により、閉経後骨粗鬆症モデルマウスにダイゼインに加えてポリデキストロースまたはラフィノース等の水溶性難消化性糖質を併用摂取させると、ダイゼインの単独摂取に比べてダイゼインからエクオールへの代謝が亢進され、ダイゼインの骨量減少抑制作用が増強されることが明らかになった。また、この効果は腸内細菌の増殖を介している可能性が示唆された。

我々は以前に、難消化性オリゴ糖であるフラクトオリゴ糖が盲腸内 β -グルコシダーゼ活性を促進するとともにダイゼインからのエクオール産生を促進し、イソフラボンの骨量減少抑制作用を亢進することを報告している。しかし、フラクトオリゴ糖は単独でも骨粗鬆症モデルラットの大腿骨骨密度の低下を抑制する。本研究では、ポリデキストロース単独またはラフィノース単独摂取による OVX マウスの骨密度減少に対する抑制作用は認められなかった。このことより、骨粗鬆症モデル動物において、難消化性糖質によりダイゼインからエクオールへの代謝が亢進され、女性ホルモン欠乏に起因する骨量減少が抑制されることが確認された。

現在、大豆イソフラボンの骨粗鬆症予防効果に関する研究は世界的に行われている。動物試験では大豆イソフラボンは閉経後骨粗鬆症モデル動物の骨量減少を抑制することが明確にされている。疫学調査では、ハワイ在住の日系人、香港在住の中国人において、イソフラボンの摂取量と骨密度が相関すると報告されているが、日本人ではその摂取量と骨密度の相関関係について一致した見解が得られていない。一方、近年、大豆イソフラボンの健康効果は腸内におけるエクオールの産生能に影響されることが示唆されおり、これまでに行なわれた疫学調査及び介入試験においてイソフラボンの有効性に関して一致した結果が得られていない理由として、エクオールの産生能に関する個体差を考慮していないことが挙げられている。すなわち、腸内細菌叢の違いにより、エクオールの産生能に個体差があることが明らかになった。エクオール産生能をもつエクオール産生者は欧米人では30%、日本人では50%といわれているが、本研究によりエクオール産生能を高めることにより、イソフラボンの生体利用性が高まる可能性が示唆されたことから、今後はヒトにおける大豆イソフラボンと難消化性糖質の併用効果を検証し、より効率の良い骨粗鬆症の予防法を確立する必要がある。これは骨粗鬆症および高脂血症などの生活習慣病に関わる医療費の削減にも繋がるものと考えられる。

結論

難消化性糖質であるポリデキストロース及びラフィノースは、骨粗鬆症モデル動物において、腸内細菌の増殖を介してダイゼインからエクオールへの代謝を亢進し、大豆イソフラボンによる骨量減少抑制作用を増強する可能性が示唆された。

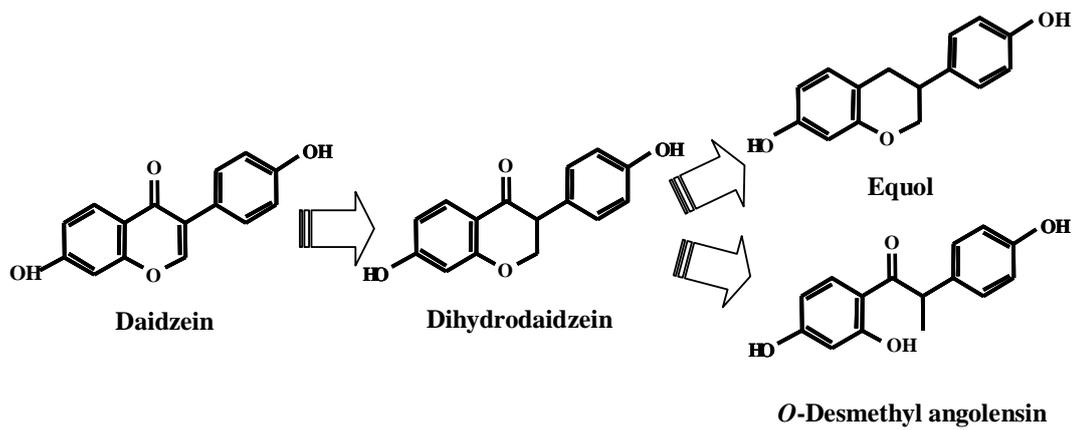


図 1. ダイゼインの代謝

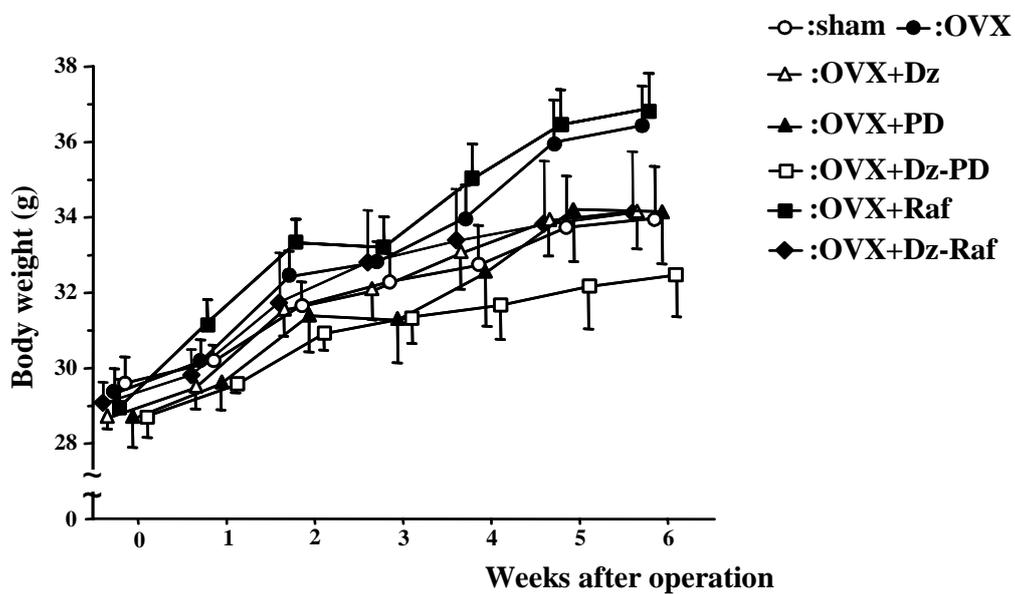
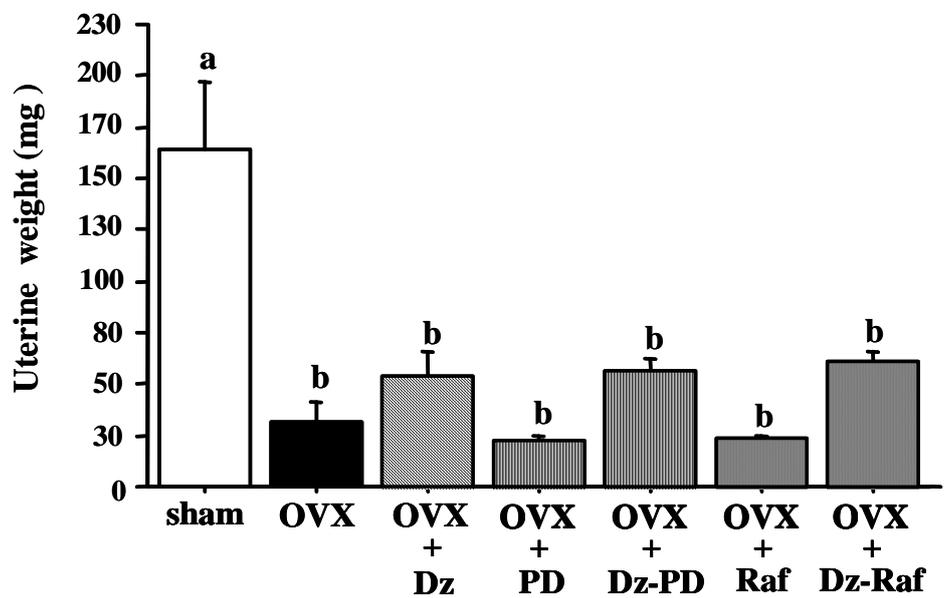


図 2. 骨粗鬆症モデルマウスの体重変化

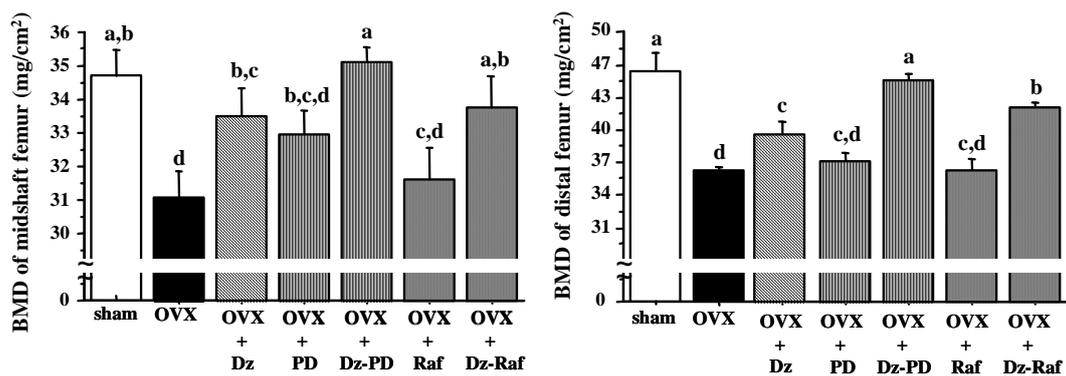


異なる文字間で有意差あり, $p < 0.05$

図 3. 骨粗鬆症モデルマウスの子宮重量

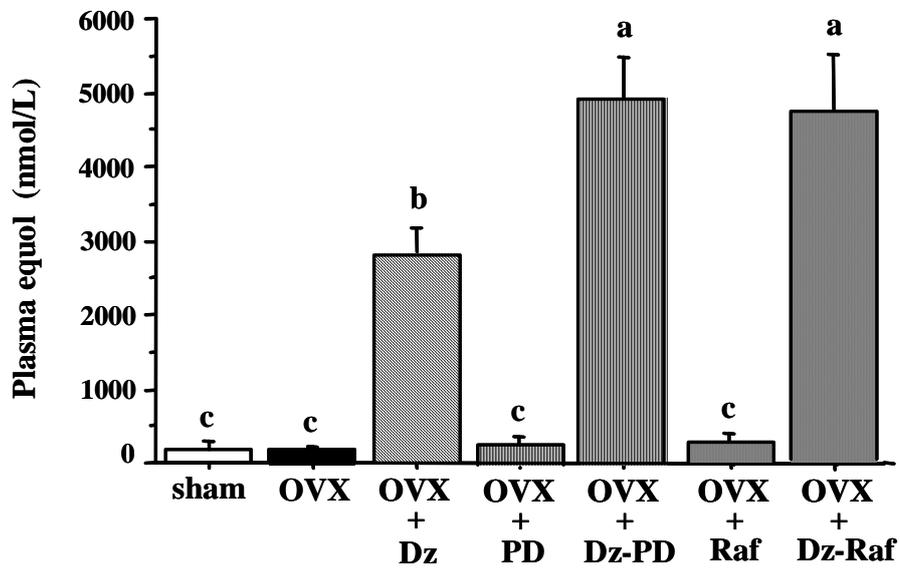
大腿骨全体

大腿骨遠位部



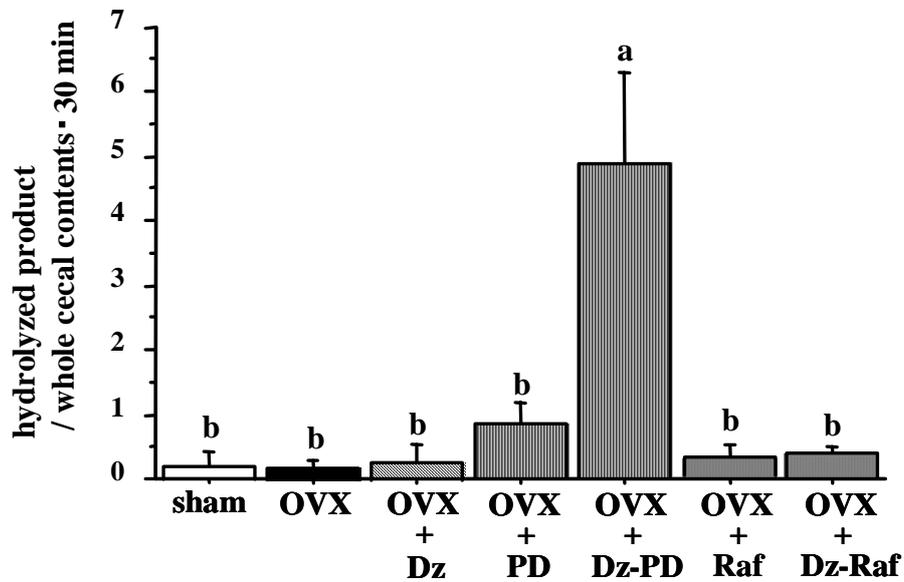
異なる文字間で有意差あり, $p < 0.05$

図 4. 骨粗鬆症モデルマウスの大腿骨骨密度



異なる文字間で有意差あり, $p < 0.05$

図5. 骨粗鬆症モデル動物の血中エクオール濃度



異なる文字間で有意差あり, $p < 0.05$

図6. 骨粗鬆症モデル動物の盲腸内 β -グリコシダーゼ活性