

積極的な大豆食摂取が中高齢者の循環器疾患 リスクファクター軽減に及ぼす影響

神田 知*¹・天野真佐理¹・高松美和¹・相良未木²・家森幸男³

¹京都大学大学院人間環境学研究科 ²生産開発研究所 ³WHO国際共同研究センター

Effects of Soy-protein-fortified Foods on Reducing Risk Factors for Cardiovascular Diseases in Japanese Elderly Women

Tomo KANDA¹, Masari AMANO¹, Miwa TAKAMATSU¹, Miki SAGARA² and Yukio YAMORI³

¹Kyoto University Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto 606-8501

²Research Institute for Promotion Development, Kyoto 606-8501

³WHO Collaborating Center for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases, Kyoto 606-8501

ABSTRACT

Although Japanese have the longest life expectancy at birth in the world, numbers of dementia (vascular type, Alzheimer type) and bedridden disability are increasing due to the rapid increase in elderly population. There are accumulating evidence that soy protein as well as isoflavones reduce risk factors for cardiovascular diseases in relation to lowering blood pressure (BP) and total cholesterol (T-CHO) levels. However, it is not yet tested in a double blind design that soybean diets do reduce cardiovascular risk factors especially in elderly female population. In this study, we investigated whether soy-protein-fortified diets reduce cardiovascular risk factors in Japanese elderly women by means of double blind trial. Our results revealed that urinary isoflavone excretion in 24-hour urine collection was significantly increased in soy-protein-fortified group ($P < 0.01$). We also observed significant reduction in T-CHO, LDL-CHO and systolic blood pressure (SBP) in soy-protein-fortified group whereas placebo group did not show significant difference in a 4-week period. Our study suggests that dietary intake of soy protein over 25 g/day containing over 50 mg of isoflavones per day could prevent cardiovascular diseases by reducing BP, T-CHO and LDL cholesterol levels even in postmenopausal elderly women. Also soy-protein-fortified products have potential benefits for the primary prevention for cardiovascular as well as lifestyle-related diseases through improving eating habits. *Soy Protein Research, Japan* **5**, 138-143, 2002.

Key words: elderly female, soy protein, isoflavones, cholesterol, blood pressure, cardiovascular diseases

* 〒606-8501 京都市左京区吉田二本松町

我が国の平均寿命は事実上世界一に到達したが、同時に寝たきりや老人性痴呆症をはじめとする疾患を抱える高齢者の数は年々増加しており、“長命”であっても真の意味での“長寿”社会とは言えない。

家森らは一連の先行研究^{1,2)}において、日本一の長寿を誇る沖縄県在住の沖縄県人と、沖縄からハワイやブラジルへ移住した日系移民の生活習慣や健康状態を調査したところ、同じ遺伝的背景を保持していても、伝統的な日本の食生活を守っている地域には循環器疾患が少なく、逆に、食生活および生活形態が欧米化した地域では循環器疾患の発症率が増加しており、日本の伝統的な食生活とりわけ大豆食、魚類、海藻類等の摂取が循環器疾患に代表される生活習慣病の予防に効果的であることを示唆している。

1999年アメリカの食品医薬品局 (Federal Food and Drug Administration) は積極的な大豆たん白質の摂取は循環器疾患の危険因子を軽減する可能性があることを健康に関する指針として主張した³⁾。日本古来の伝統食である大豆の摂取は循環器疾患の危険因子 (高血圧、高脂血症など) 軽減や骨粗しょう症予防に効果が期待されることは報告されているが、特に高齢者においても同等の効果が得られるかどうかは議論の余地が残されている。

そこで、本研究では、日本人女性高齢者において積極的な大豆たん白質の摂取が循環器疾患危険因子の軽減に及ぼす影響について検討することを目的とした。

方 法

対 象

神戸市内にある高齢者大学に所属する60歳以上の日本人女性を対象として大豆たん白質を中心とした栄養介入試験の呼びかけを実施し、本研究の目的・要旨を理解し参加を希望した高齢者女性159名を対象とした。

測定方法

WHO CARDIAC Studyにより確立されたプロトコルに従い⁴⁾、身長・体重・BMI、安静時収縮期血圧・拡張期血圧・空腹時採血 (血清総コレステロール値・HDLコレステロール値・LDLコレステロール値)・24時間

採尿検査 (尿中イソフラボン値)・問診 (既往歴・食生活の実態) 等のベースライン集団検診を実施した。その結果、循環器疾患の危険因子 ($130 \text{ mmHg} \leq \text{SBP} \leq 180 \text{ mmHg}$ and/or $220 \text{ mg}/100 \text{ mL} \leq \text{T-CHO}$) を有すると考えられる被験者62名をハイリスク群として栄養介入試験へ導入した。

研究デザイン

被験者には研究の目的、要旨を十分に説明し同意書にサインを得た後、4週間に及ぶ栄養介入試験への参加を試みた。被験者を二重盲検法により実験群 (大豆たん白質+イソフラボン) とコントロール群 (プラセボ群) にランダムに分類し、通常の食事に加えて実験群では大豆たん白質を1日あたり25g、イソフラボン50mgを強化したさまざまな栄養強化食品の摂取を試みた。大豆たん白質およびイソフラボンを含む強化食として、パン・ジュース・シリアル・カレー・おかゆ等の食品を準備し、一食あたりの摂取量計算を個々で簡易に行える方法とした。一方コントロール群は色・匂い・形状は強化食品群と同等であるが大豆たん白質・イソフラボンを一切含まないプラセボ食品の摂取を試みた。栄養介入試験による効果を検証する為に、介入試験開始前および4週間後に同等の検査項目を実施し比較検討を行った。

統計処理

本研究の統計処理は、統計パッケージSPSS 10.0 Jを用い、群内因子および群間因子についてそれぞれ対応のあるt-testおよび対応のないt-testを行った。なお有意差の判定は危険率1%、5%水準をもっておこなった。

結 果

被験者の特性はTable 1、研究デザインはFig. 1、検査項目に関する結果はTable 2に示す。

4週間におよぶ栄養介入試験の結果、実験群では24時間尿中のイソフラボン排泄量は試験開始前と比較して有意な差が確認され ($P < 0.01$)、またコントロール群との比較においても摂取に伴い有意な差が確認された ($P < 0.01$)。一方、コントロール (プラセボ群)

Table 1. Characteristics of subjects

	N	Age (y)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m ²)
Experiment group (Soy-protein-fortified group)	32	65.1±4.7	54.1±6.7	153.3±3.9	23.0±2.9
Control group	30	64.9±4.3	54.2±7.3	152.4±4.2	23.4±3.2

Each value is mean ±SD. There is no significant difference between 2 groups.

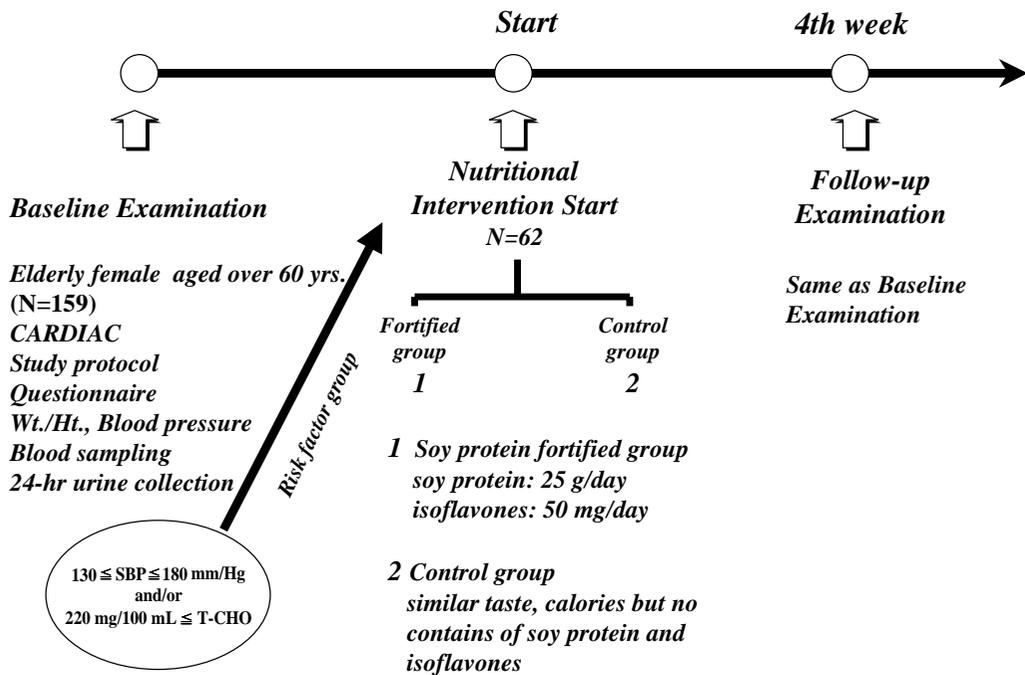


Fig. 1. Nutritional intervention period.

Table 2. 24h urinary isoflavone excretion, T-CHO, HDL-CHO, LDL-CHO, SBP, DBP

Variables	Group	PRE	POST (4 wk)	P value
Isoflavones (μ mol/day)	Experiment group	39.3 \pm 27.9	85.8 \pm 72.0	0.001
	Control group	40.1 \pm 27.7	40.0 \pm 21.5	0.985
T-CHO (mg/100 mL)	Experiment group	244.5 \pm 28.4	226.8 \pm 23.9	0.0001
	Control group	251.0 \pm 22.5	241.7 \pm 29.8	0.003
HDL-CHO (mg/100 mL)	Experiment group	62.8 \pm 16.2	59.7 \pm 16.5	0.01
	Control group	64.1 \pm 14.4	59.9 \pm 14.1	0.0001
LDL-CHO (mg/100 mL)	Experiment group	156.9 \pm 30.4	144.2 \pm 24.2	0.001
	Control group	161.6 \pm 25.4	156.2 \pm 31.9	0.108
Systolic BP (mm/Hg)	Experiment group	131.6 \pm 17.3	122.1 \pm 13.3	0.001
	Control group	134.0 \pm 20.1	132.9 \pm 20.1	0.724
Diastolic BP (mm/Hg)	Experiment group	75.2 \pm 12.9	74.4 \pm 29.4	0.881
	Control group	77.1 \pm 10.7	75.5 \pm 10.9	0.332

Each value is mean \pm SD. P values raw.

群においては介入前後での有意差は認められなかった (Fig. 2).

空腹時採血の結果、血中の血清総コレステロールは両群で有意な低下を認め ($P < 0.01$)、また群間比較においても有意差 ($P < 0.05$) が確認された。

HDL-CHOではグループ内比較において両群とも低下の傾向が認められた (実験群 $P < 0.01$, コントロール群 $P < 0.01$) (Fig. 4). LDL-CHOでは実験群で強化食摂取に伴い有意な低下 ($P < 0.01$) を認めたが、コントロール群では認められなかった (Fig. 5).

収縮期血圧では実験群で前後において有意な低下を認め ($P < 0.01$)、グループ間比較においても有意差を確認した ($P < 0.05$) (Fig. 6). 一方、コントロール群では有意差は認められなかった。拡張期血圧においては両群ともに低下の傾向があるものの有意な差は見られなかった (Fig. 7).

考 察

本研究では、循環器疾患のリスクファクターを有す

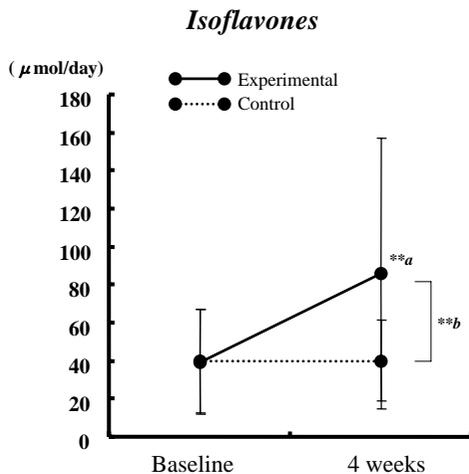


Fig. 2. Changes of 24h urine isoflavone excretions in experimental (soy-protein-fortified) and control groups.

**a $P < 0.01$ significant difference from baseline
 **b $P < 0.01$ significant difference between groups

る日本人高齢者女性に対し、4週間に及ぶ栄養介入試験を実施した結果、24時間尿中イソフラボン排泄量は実験群において有意な増加を観察した。これは4週間にわたる栄養介入試験のコンプライアンスの高さを証明するものであると考えられる。

大豆たん白質の摂取が血中コレステロール濃度を与える影響についてヒトおよび動物モデルを用いて数多くの研究が報告されている^{5,7)}。動物性たん白質に代わる植物性たん白質としての大豆たん白質の摂取は、血清コレステロール値を低下させることが報告されているが、研究デザイン（期間、対象者の年齢、人種、性別、摂取量と頻度および研究開始段階での被験者のコレステロールレベル等）の差異により常に一定した見解が得られておらず、大豆たん白質の血清脂質改善効果の程度およびそのメカニズムの詳細についてはいまだ一様ではない。しかしながらこれまでの先行研究では、中等度の高コレステロール症男性患者において大豆分離たん白質を摂取させたところ顕著な血清総コレステロール、LDLコレステロールの低下を認め、HDLコレステロールに関しては現状を維持したとの報告がある⁸⁾。また、カゼインに代わるたん白質として大豆たん白質を若年女性に投与し、顕著なLDL-CHOの低下とHDL-CHOの向上を認めた報告もある⁹⁾。しかしながら、閉経を経過した高齢者女性における同様の結果を報告したものはない。本研究では、日本人高齢者に対して、通常の食生活に加えて大豆たん白質を強化した食事（大豆たん白質25 g/日、イソフラボン50 mg/日）の摂

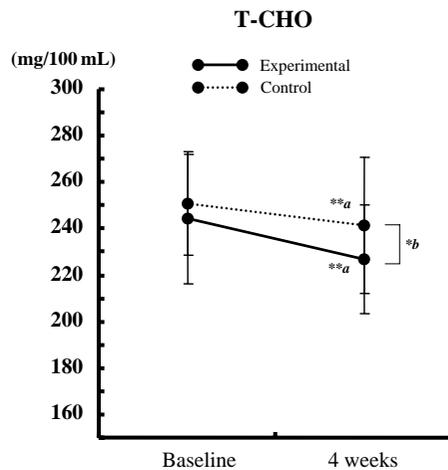


Fig. 3. Changes of total cholesterol (T-CHO) levels in experimental (soy-protein-fortified) and control groups.

**a $P < 0.01$ significant difference from baseline
 *b $P < 0.05$ significant difference between groups

取により実験群では総コレステロール値およびLDL-CHO値の有意な低下を認めた。大豆たん白質が血清脂質改善に与える影響に関するメカニズムについては、ヒト・実験動物を用いた報告があり、その一見解として、大豆たん白質によるコレステロール合成の増進、胆汁酸合成の増進（排泄中胆汁酸排泄量）、アポたん白質B、Eレセプター活動の亢進や肝臓のリポたん白質分泌およびコレステロール含有の低下が血中コレステロール低下・除去作用の増進に関与していると考えられている¹⁰⁾。更には、アミノ酸構成あるいは摂取する大豆たん白質の割合（比率）がコレステロール代謝（おそらく内分泌系システムを介して）に変化をもたらす、あるいはたん白質以外の組成、すなわち大豆に含まれるその他の成分が脂質改善に対する直接的あるいは間接的な影響を与えているのではないかと推測されている¹¹⁾。

また特筆すべき点として、本研究で用いられた大豆たん白質は従来のように分離抽出されたたん白質ではなく、大豆細胞を壊すことなく細胞と細胞を接着しているペクチン等を酵素作用で分離（ユニセル化）したもので、全粒大豆に含まれる成分が1つ1つの細胞の中に安定した形で存在するものを用いた¹²⁾。すなわち、大豆たん白質のみならず、その他の成分（サポニン・イソフラボン・ミネラル・繊維等）を総合的に摂取することによるコレステロール降下作用により好ましい影響を与えたものではないかと推測できる。

次に、強化食の血圧に対する作用では、実験群にお

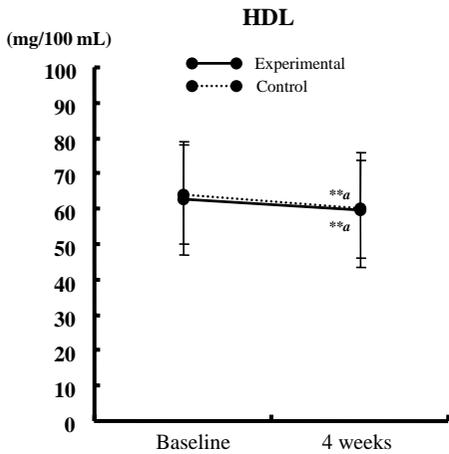


Fig. 4. Changes of HDL-CHO levels in experimental (soy-protein-fortified) and control groups.

**a $P < 0.01$ significant difference from baseline

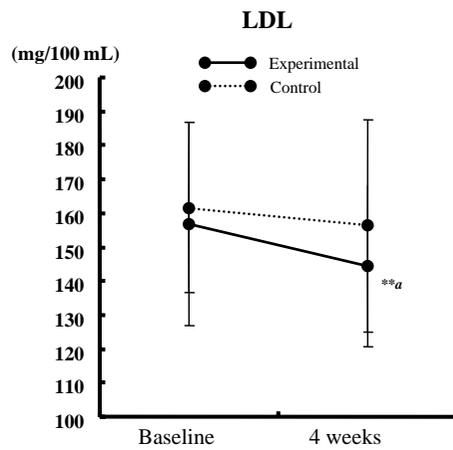


Fig. 5. Changes of LDL-CHO levels in experimental (soy-protein-fortified) and control groups.

**a $P < 0.01$ significant difference from baseline

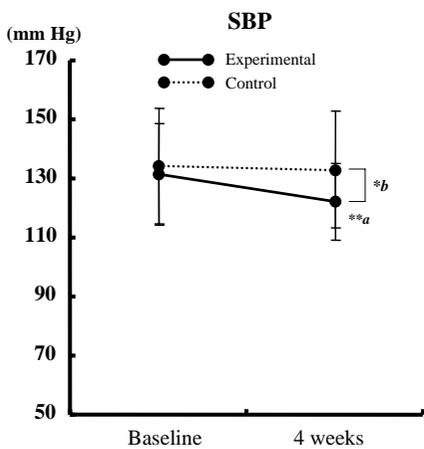


Fig. 6. Changes of systolic blood pressure levels in experimental (soy-protein-fortified) and control groups.

**a $P < 0.01$ significant difference from baseline

*b $P < 0.05$ significant difference between groups

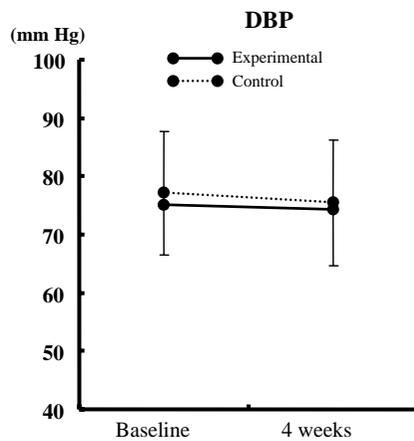


Fig. 7. Changes of diastolic blood pressure levels in experimental (soy-protein-fortified) and control groups.

いて特に収縮期血圧で有意な低下が認められた。イソフラボンによる血圧降下作用についてはこれまでに数多くの報告がなされているが、家森らは¹³⁾イソフラボンはエストロゲンと同様に内皮依存性血管弛緩反応に対し、改善作用を示すこと指摘し、また、イソフラボンは血管内皮細胞を介してNOの産生を促進し血管を拡張する作用を有している可能性を示唆した。本研究の結果は、そういったイソフラボンの血管拡張作用により、日本人高齢者においても積極的な大豆成分（大豆たん白質およびイソフラボンを含む）の摂取が高血

圧や高脂血症等の循環器疾患危険因子の軽減に貢献する可能性を示唆するものと考えられる。

本研究で得られた知見を今後日本の高齢者の“寝たきり”や“痴呆”の原因となる生活習慣病を未然に予防するための具体的対応策として提案し、大豆たん白質を豊富に含む日本の伝統食を中心とした栄養改善を推進し、健全な食生活の維持が高齢者の健康の維持・増進に貢献する更なる課題としたい。

要 約

本研究は、日本人女性高齢者において積極的な大豆たん白質の摂取が循環器疾患危険因子の軽減に及ぼす影響について検討した。通常の食事に加えて1日25gの大豆たん白質および50mgのイソフラボンを強化した食事を摂取した実験群では、4週間に及ぶ栄養介入試験の結果、1) 24時間尿中イソフラボンの有意な増加 ($P < 0.01$) を認め、2) 血清脂質プロファイルでは、両群とも総コレステロール、実験群ではLDL-CHOの有意な低下を認めた ($P < 0.01$)。3) また大豆たん白質の血圧に対する作用では、実験群において収縮期血圧が介入試験に伴い群内・群間において有意な低下を認めた ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。これらの結果から、大豆たん白質のみならず、大豆に含まれる他の成分を含めた積極的な大豆食摂取は日本人高齢者女性の循環器疾患危険因子の軽減および改善に有効であることが明らかとなった。

文 献

- 1) Mizushima S, Moriguchi E, Nakada Y, Gonzales Biosca M, Nara Y, Murakami K, Horie R, Moriguchi Y, Mimura G and Yamori Y (1992): The relationship of dietary factors to cardiovascular diseases among Japanese in Okinawa and Japanese immigrants, originally from Okinawa, in Brazil. *Hypertens Res*, **15**, 45-55.
- 2) Mizushima S, Moriguchi E, Ishikawa P, Hekman P, Nara Y, Mimura G, Moriguchi Y and Yamori Y (1997): Fish intake and cardiovascular risk among middle-aged Japanese in Japan and Brazil. *J Cardiovascular Risk*, **4**, 191-199.
- 3) Food labeling: health claims; soy protein and coronary heart disease. Food and Drug Administration, HHS. (1999): Final rule. *Fed Regist* **64**, 57700-57733.
- 4) Appendix: Excerpts from the WHO CARDIAC Study Protocol (1990): *J Cardiovascular Pharmacology* **16** (Suppl. 8), S75-S77.
- 5) Carroll K (1991a): Review of clinical studies on cholesterol lowering response to soy protein. *J Am Diet Assoc*, **91**, 820-827.
- 6) Carroll K (1991b): Vegetable protein: potential lipid-lowering effects. *Medicine North America 4th Series* **17**, 2279-2282.
- 7) Kritchevsky D (1993): Dietary protein and experimental atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, **676**, 180-187.
- 8) Teixeira S, Potter S, Weigel R, Hannum S, Erdman W and Hasler M (1998): Dose-dependent effects of soy protein in hypercholesterolemic men. *FASEB J*, **12**, A237 (Abs).
- 9) Wang F, Yamamoto S, Chung M, Chung Y, Miyatani S, Mori M, Okita T and Sugano M (1995): Antihypercholesterolemic effect of undigested fraction of soybean protein in young female volunteers. *J Nutr Sci Vitaminol*, **41**, 187-195.
- 10) Sirtori R, Galli G, Lovati R, Carrara P, Bosisio E and Kienle G (1984): Effects of dietary proteins on the regulation of liver lipoprotein receptors in rats. *J Nutr*, **114**, 1493-1500.
- 11) Sidhu S and Oakenfull G (1986): A mechanism for the hypocholesterolemic activity of saponins. *Br J Nutr*, **55**, 643-649.
- 12) Akazawa T (2000): Technical information and related data. -unicell beans and unicell soybeans- Japan Cell foods Co., Ltd.
- 13) Uesugi T, Fukui M and Yamori Y (2002): Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal Japanese women: a four-week study. *J Am Coll Nutr*, **21**, 97-102.

