

# 大豆摂取のアレルギー性疾患予防の可能性に関する臨床疫学研究 (第三報)

永田知里\*<sup>1</sup>・高塚直能<sup>1</sup>・武田則之<sup>2</sup>・清水弘之<sup>3</sup>

<sup>1</sup>岐阜大学大学院医学系研究科 <sup>2</sup>朝日大学歯学部 <sup>3</sup>さきはひ研究所

## Clinico-epidemiological Studies on Soy Intake and Allergic Disorders

Chisato NAGATA<sup>1</sup>, Naoyoshi TAKATSUKA<sup>1</sup>, Noriyuki TAKEDA<sup>2</sup> and Hiroyuki SHIMIZU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu 501-1194

<sup>2</sup>Asahi University School of Dentistry, Gifu 501-0296

<sup>3</sup>Sakihai Institute, Gifu 500-8842

### ABSTRACT

The present study examined the cross-sectional relationship between soy intake and several biomarkers related to immunological functions and oxidative and inflammatory status in participants in a health-check up program. Diet including soy intake was determined with a use of a validated 169-item food-frequency questionnaire. The existence of cedar pollinosis was assessed by the questionnaire reported by Endo. Women with cedar pollinosis had higher percentages of eosinophils and monocytes in peripheral blood than those without cedar pollinosis. Soy intake was positively associated with the percentage of monocytes. Other biomarkers measured such as white blood cell counts, uric acids, and reactive oxygen species were unrelated to soy intake among women. However, in men, white cell count was inversely associated with soy intake. Longitudinal study on maternal soy intake and allergic disorders in the offspring is undergoing. Maternal soy intake was estimated by 5-day diet records during pregnancy. About five years of follow-up has been completed. The allergic rhinitis reported before age 2-3 years but not later was inversely associated with maternal soy intake. There were no significant associations between maternal soy and the developmennts of asthma, atopic dermatitis, and food allergy. *Soy Protein Research, Japan* **11**, 1-5, 2008.

Key words : soy, isoflavones, allergic disease, monocytes

---

\*〒501-1194 岐阜市柳戸1-1

近年のアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の増加に伴い、食習慣の関与が考えられているが、各栄養因子との関連は明確になっていない。細胞を用いた実験系では、イソフラボンなど大豆成分がアレルギー抑制に働くという結果もあれば悪化させるという結果もある<sup>1-4)</sup>。また、イソフラボンに限らず、植物エストロゲンは硫酸抱合を受けるが、そのためヒスタミンの解毒化が低下し、アレルギーを引き起こしやすいと仮説もある。そのため疾患をアウトカムとした大豆のアレルギー疾患への関与を評価する臨床疫学研究が必要と考えられる。本研究では、このスギ花粉症を中心にアレルギー疾患と大豆摂取との関連性を評価することを目的としている。

第一報、第二報では、一般住民を対象とした大豆摂取とアレルギーの既往に関する前向き研究を中心に、大豆摂取がスギ花粉症の発症リスクを増加させるものでないこと、喘息、皮膚アレルギー発症リスクについては、大豆摂取の関与の可能性があることを報告した。また、妊娠中の大豆摂取と臍帯血中のIgE抗体測定値の関連を調べ、大豆摂取量が高いほどIgE抗体値が高かったことを報告した。

今回、アレルギーに関連する免疫機能・炎症のバイオマーカーとの大豆摂取との関連性について評価するため横断研究を行った。また、妊娠時の母親の大豆摂取が出生後のその後のアレルギー発症に関与するか調べるために追跡調査を実施しているが、平成18年度までの追跡結果を報告する。

## 方 法

### 人間ドック受診者を対象とした大豆摂取とアレルギーに関する研究

横断研究の対象者は人間ドック受診者で、アンケート調査にて、年齢、婚姻状態、身長・体重、既往歴、喫煙歴、運動習慣、食習慣、月経・出産歴などの情報を得た。各種栄養素、食品群摂取量は169項目の食品、料理からなる食物摂取頻度調査票を用い推定した<sup>5)</sup>。この調査票の妥当性、再現性は既に評価されている。例えば大豆摂取に調査票からの推定値と毎月1日12回の食事記録からの推定値は相関係数0.7であった。既往歴として医師から喘息、皮膚アレルギーなどの各種アレルギーがあるかどうか尋ねた。現在の状態についてRadonらの質問票による喘息の診断を行った。また、スギ花粉症について、遠藤らの質問票を用い<sup>6)</sup>、くしゃみ、鼻づまり、目のかゆみ

の4つの症状について有無を尋ね、このうち3つはあり、どれかが春に起こるという場合をスギ花粉症ありと判断した。本田らによりこの質問票の妥当性は鼻内所見、誘発試験、皮内試験、特異的IgEによる診断を基準に既に評価されている。感受性、特異性はそれぞれ0.80、0.65であった。また午前8時空腹時に採血を行い、末梢血中の各血球数、炎症、抗酸化、ステロイドホルモンのバイオマーカーとして高感度C-reactive protein (CRP)、尿酸、血清中活性酸素(ROS)、エストロン、エストラジオール、DHEASを測定した。

### 妊娠時の母親の大豆摂取と乳幼児期のアレルギーに関する前向き研究

追跡調査は、妊娠3～4ヶ月からスタートしており、エントリー時には生活習慣調査を行い、年齢、婚姻状態、身長・体重、既往歴、喫煙歴、運動習慣、食習慣(妊娠前)、月経・出産歴等について回答を得た。妊娠10週に採血、採尿、妊娠29週で採血、採尿に加え5日間食事記録を行った。出産時には母親の採血、採尿および臍帯血採取を行った。約600名のエントリーを得た<sup>7)</sup>。出産まで追跡を行った529名を対象に出生後のその後のアレルギー発症についてさらに追跡調査を続けている。郵送調査をもとに発育状態、授乳歴、離乳食、母親のアレルギー既往、子供のアレルギー既往について尋ねた。アレルギー既往は、喘息、アトピー性皮膚炎、鼻アレルギー、食物によるアレルギーについて医師から診断を受けたかどうかで有無を判定した。今回、出生後4～5歳である現時点までのアレルギー発症と妊娠時の母親の大豆摂取について関連を調べた。

### 統計的解析

横断研究における大豆摂取とスギ花粉症との関連性の評価は対象者を大豆およびイソフラボン摂取量に応じ3等分し、ジスティックモデルを用いオッズ比を求めた。スギ花粉症および大豆摂取とバイオマーカーとの関連性はカテゴリー別の比較または相関係数の算出により評価した。年齢、body mass index (BMI)、喫煙、総エネルギー、閉経前女性の場合は月経周期を補正因子とした。大豆摂取と乳幼児期のアレルギー発症については、これらのアレルギー有無により母親の食事記録から推定した大豆摂取量、大豆摂取のマーカーである尿中および血中イソフラボン代謝物量を比較した。年齢、児の性別、喫煙状態、教育年数、出産回数、母親のアレルギー既往は補正因子としてモデルに含めた。

## 結果と考察

### 人間ドック受診者を対象とした大豆摂取とアレルギーに関する研究

人間ドック対象者において現在の喘息は1名のみ、スギ花粉症は33.6%に認められた。大豆製品摂取量、大豆イソフラボン摂取量とスギ花粉症との関連性はなく、先の前向き研究と非常によく似た結果が示された (Fig. 1)。スギ花粉症を有する者は、好酸球、単核球数が高い傾向が見られた。一方、大豆製品およびイソフラボン摂取量と各種血球数との関連を評価したところ単核球数と有意な正の相関係数が認められた。炎症の指標でもある白血球数との関連性はなかった (Table 1)。抗酸化、ホルモンなどのバイオマーカーとの有意な関連性は認められなかった。男性を対象にした集団では、大豆イソフラボン摂取はCRP値との関連は認められなかったが、白血球数と有意な負の関連を示した。

大豆または大豆イソフラボンがスギ花粉症のリスクを増加あるいは減少させるという明らかな証拠はこれまでの実験研究では見出されていない。スギ花粉症では、免疫系のTh2応答に関与するIL-4やIL-5が重要な役割を持つと考えられるが、ゲニスタインがIL-4、IL-5の生産を抑える<sup>8,9)</sup>、逆に生産を高める<sup>10,11)</sup>など実験結果は一致していない。大豆摂取とIL-4、IL-5の関連性を調べた疫学研究は今までにないが、本研究でもコマーシャルラボによる特にIL-4の測定は感度が低いため行っていない。本研究では大豆摂取と単核球の正の関連性が認められたが、むしろイソフラボンがリンパ球、単核球などの数を減少させるのでないかという懸念もある<sup>12)</sup>。イソフラボン60 mgを含む25 g大豆たん白質の摂取は特に単核球その他の血球数に変化をもたらさな

かったという報告もある<sup>13)</sup>。炎症のプロセスもアレルギーの重要な因子であるが、男性で白血球数と負の関連性が認められ、大豆の抗炎症作用を示唆するものであった。著者らが知る限り、大豆摂取とCRPに関する研究は今までに3つあるが<sup>14-16)</sup>、このうち1つに負の関連性が示されたが他の研究は関連性を認めていない。本研究では免疫機能や炎症のバイオマーカーとの関連性は一貫しておらず、アレルギー抑制、悪化ともその可能性は不明瞭であった。

### 妊娠時の母親の大豆摂取と乳幼児期のアレルギーに関する前向き研究

出産より追跡後2～3年の時点では、それまでにアレルギー性鼻炎を発症した幼児の母親は非発症の幼児に比べ、妊娠時の大豆摂取量が少なかった。喘息の発症幼児には妊娠時の母親の大豆摂取量が多い傾向が見られたが有意ではなかった (Fig. 2)。アトピー性皮膚炎、食物アレルギー発症と妊娠時大豆摂取量との関連性は認められなかった。追跡後4～5年の時点では、妊娠時の大豆摂取とこれらのアレルギー発症との有意な関連性は認められなくなった。

Table 1. Spearman correlation coefficients of soy intake with selected biomarkers

	Total soy products	Soy isoflavone
White cell count	-0.03	-0.05
Neutrophils (%)	-0.007	-0.00
Eosinophils (%)	-0.007	-0.05
Basophils (%)	0.08	0.07
Lymphocytes (%)	-0.01	-0.001
Monocytes (%)	0.11	0.10
CRP	-0.08	-0.08
Uric acids	-0.03	-0.04
Reactive oxygen species	0.03	0.04

Adjusted for age, BMI, smoking status, and total energy.

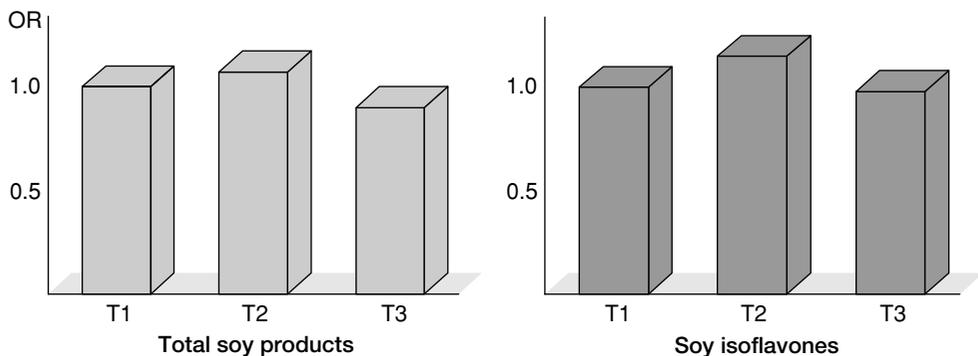


Fig. 1. Odds ratios of cedar pollinosis according to tertile of soy intake.

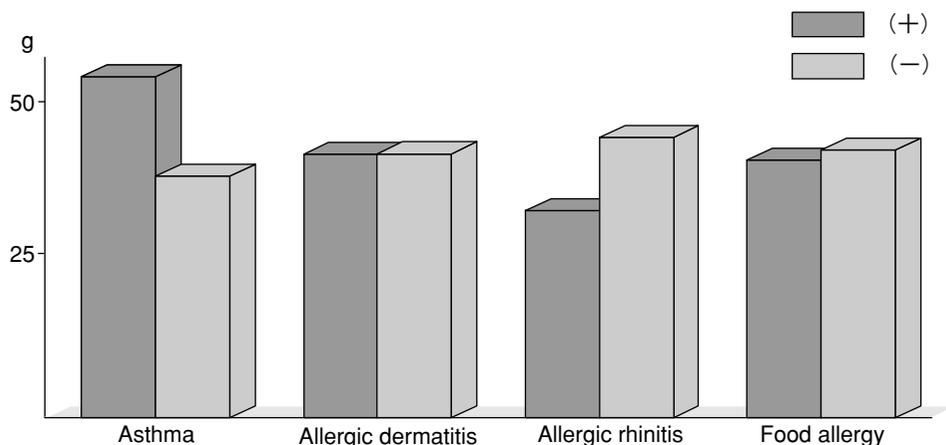


Fig. 2. Maternal soy intake during pregnancy according to developments of allergic diseases.

幼児や小児を対象とした幾つかの研究では、食物に含まれるアレルゲンがアトピー性皮膚炎の発症や増悪に影響を及ぼすことを示している<sup>17)</sup>。この時期で食物アレルギー反応を起こす食品として大豆が挙げられる。妊娠中における母親の大豆摂取量は臍帯血中のIgE抗体値との正の相関が見られたため、大豆のアレ

ルギー性が示唆されたが、4つのアレルギー疾患とも大豆摂取と有意な正の関連性を示さなかった。むしろ妊娠中の大豆摂取が高いほど2～3歳時までのアレルギー性鼻炎の発症が低く、反アレルギー性の可能性も示された。

## 要 約

人間ドック受診者を対象に横断研究にて、大豆摂取とスギ花粉症、喘息および免疫機能・炎症に関するバイオマーカーとの関連性について調査した。スギ花粉症の有無と大豆摂取量との関連性は認められなかった。スギ花粉症を有する者は、好酸球、単核球数が高い傾向が見られ、単核球数は大豆摂取と有意な正の関連性が示された。大豆摂取は炎症、抗酸化との関連性は女性では認められなかったが、男性において高感度CRP値と負の相関を示した。妊娠時の母親の大豆摂取と乳幼児期のアレルギーに関する前向き研究では、5日間食事記録による妊娠時の母親の大豆摂取推定量と出産児のその後のアレルギー発症（喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー）との関連性を評価した。出産後2～3歳時までのアレルギー性鼻炎の発症は妊娠時の母親の大豆摂取量の少ない群に多くみられたが、その後の発症は大豆摂取量との関連は認められなかった。喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーとの関連性は認められなかった。

## 文 献

- 1) Zhang R, Li Y and Wang W (1997): Enhancement of immune function in mice fed high doses of soy daidzein. *Nutr Cancer*, **29**, 24-28.
- 2) Guo TL, White KL Jr and Brown RD, et al (2002): Genistein modulates splenic natural killer cell activity, antibody-forming cell response, and phenotypic marker expression in F<sub>0</sub> and F<sub>1</sub> generation of Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharm*, **181**, 219-227.
- 3) Yallayi S, Zakroczymski MA and Selvraj V, et al (2003): The phytoestrogen genistein suppresses cell-mediated immunity in mice. *J Endocrinol*, **176**, 267-274.
- 4) Curran EM, Judy BM and Newton LG, et al (2004): Dietary soy phytoestrogens and alpha signalling modulate interferon gamma production in response to bacterial infection. *Clin Exp Immunol*, **135**, 219-225.

- 5) Shimizu H, Ohwaki A and Kurisu Y, et al (1999): Validity and reproducibility of a quantitative food frequency questionnaire for a cohort study in Japan. *Jpn J Clin Oncol*, **29**, 38-44.
- 6) Endo T (2000): Project report of the cedar pollinosis study for Science and Technology Agency. p. 20-47.
- 7) Nagata C, Iwasa S and Shiraki M, et al (2006): Associations among maternal soy intake, isoflavone levels in urine and blood samples, and maternal and umbilical hormone concentrations (Japan). *Cancer Causes Control*, **17**, 1107-1113.
- 8) Min B, Oh SR and Lee HK, et al (1995): Sophoricoside analogs as the IL-5 inhibitors from *Sophora japonica*. *Planta Med*, **65**, 408-412.
- 9) Kogiso M, Sakai T and Mitsuya K, et al (2006): Genistein suppresses antigen-specific immune responses through competition with 17  $\beta$ -estradiol for estrogen receptors in ovalbumin-immunized BALB/c mice. *Nutrition*, **22**, 802-809.
- 10) Guo TL, Auttachoat W and Chi RP (2005): Genistein enhancement of respiratory allergen trimellitic anhydride-induced IgE production by adult B6C3F1 mice following in utero and postnatal exposure. *Toxicol Sci*, **87**, 399-408.
- 11) Sakai T, Kogiso M and Mitsuya K, et al (2006): Genistein suppresses development of spontaneous atopic-like dermatitis in NC/Nga mice. *J Nutr Sci Vitaminol*, **52**, 293-296.
- 12) Giglio T, Imuro MA and Filaci G, et al (1994): Immune cell circulating subsets are affected by gonadal function. *Life Sci*, **54**, 1305-1312.
- 13) Soung DY, Patade A and Khalil DA, et al (2006): Soy protein supplementation does not cause lymphocyteopenia in postmenopausal women. *Nutr J*, **5**, 12.
- 14) Hilpert KF, Kris-Etherton PM and West SG (2005): Lipid response to a low-fat diet with or without soy is modified by C-reactive protein status in moderately hypercholesterolemic adults. *J Nutr*, **135**, 1075-1079.
- 15) Hanson LN, Engelman HM and Alkel DL, et al (2006): Effects of soy isoflavones and phytate on homocystein, C-reactive protein, and iron status in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, **84**, 774-780.
- 16) Azadbakht L, Kimigar M and Mehrabi Y, et al (2007): Soy consumption, markers of inflammation, and endothelial function. A cross-over study in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, **30**, 967-973.
- 17) Guillet G and Guillet MH (1992): Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol*, **128**, 187-192.