

**ダイゼインの食欲制御機能の機構解明
—レプチン・コレシストキニン感受性欠損動物による検討—**

岸田太郎*・藤谷美菜・瀬川智未・岩原麻美・海老原 清

愛媛大学農学部生物資源学科

**Mechanism of Appetite Regulation by Daidzein.
—Approach Using Leptin- or Cholecystokinin-Receptor Deficient-Animals—**

Taro KISHIDA, Mina FUJITANI, Tomomi SEGAWA,
Asami IWAHARA and Kiyoshi EBIHARA

Department of Biological Resources, Faculty of Agriculture,
Ehime University, Matsuyama 790-8566

ABSTRACT

Previously, we have shown that soy isoflavone daidzein decreased food intake specifically in female rats. Soy isoflavones, especially equol, a metabolite of daidzein by intestinal microorganisms, have estrogenic properties. Estrogen decreases food intake, potentially by leptin or cholecystokinin-receptor (CCK)-related appetite regulating system. We have aimed to confirm appetite regulation by dietary daidzein, using leptin- and CCK-receptor deficient-rats, namely Zucker-obese rats and OLETF rats. Contrary to the hypothesis, in the present study, we found that dietary daidzein and estrogen treatment decreased food intake regardless of CCK-receptor deficiency. CCK might not be a contributing factor in the mechanism of daidzein and estrogen on decreased food intake in female rats. We also found that estrogen treatment decreased food intake regardless of leptin-receptor deficiency. Leptin might not contribute to the decreasing mechanism of estrogen on food intake in female rats. Both Zucker-obese rat and Zucker-lean rats, the origin of Zucker-obese rat, did not have enough equol production ability to decrease food intake. Further experiment is needed to confirm the contribution of leptin sensitivity to decreasing food intake by dietary daidzein. *Soy Protein Research, Japan* **12**, 100-108, 2009.

Key words : soy isoflavone, daidzein, equol, leptin, CCK

*〒790-8566 松山市樽味3-5-7

これまでの検討で大豆イソフラボン、ダイゼインに雌特異的に摂食量低下作用があることが分かった。大豆イソフラボンはエストロゲン様作用を持つことが知られている。エストロゲンは雌動物の食欲を負に制御していることが知られており、その機構はまだ明らかではないがいくつかの仮説報告されている。こうした中には摂食調節に大きく関与していると言われているレプチン、CCKに注目して実験を行っているものが多い¹⁻³⁾。エストロゲンがCCKの分泌や感受性に作用している、エストロゲンがレプチンレセプターであるOb-Rbの遺伝子発現を高める⁴⁾、レプチンの分泌と感受性に関与している⁵⁾、レプチン感受性に影響をあたえることはなく、感受後の伝達機構に作用する⁶⁾など様々報告されている。そこで本研究ではレプチンまたはCCK-Aレセプター欠損により過食性の肥満を引き起こすZucker-obeseラットおよびOLETFラットを用い、レプチン、CCKがダイゼインの食欲抑制効果に関与しているのかを検討した。

方 法

実験1：CCK-Aレセプターが欠損したOLETFラット、その原生種であるLETOラットいずれも6週齢メスを搬入後、2日間固形飼料を与えて飼育し、飼育環境に馴化させた後、それぞれの半数について卵巣摘出手術(OVX)を施し、術後は市販の固形飼料を5日間与え、十分に回復したのを確認後、OLETF、LETOの無手術(Intact)、OVXそれぞれで4群ずつに分け、AIN93組成に準拠したコントロール飼料(C)、ダイゼイン飼料(150 mgダイゼイン/kg飼料、D)、ゲニステイン飼料(150 mg/kg飼料、G)、コントロール飼料とエストラジオールペレット皮下投与(4.2 µg/dで連続放出、Es)で5週間飼育した。

実験2：レプチンレセプターが欠損したZucker-obeseラットとその原生種であるZucker-leanラットいずれも6週齢メスを用い、実験1同様に飼育を行った。

実験結果は各群の平均値±標準誤差で表した。各データの統計処理は、多元分散分析法の後Tukeyの多重比較検定法を用い比較した。 $p<0.05$ をもって有意とした。

CCK-Aレセプターが欠損したOLETF/intactでもダイゼイン摂取で飼料摂取量は有意に低下し、体重および脂肪組織重量はこれをよく反映した(Table 1および2)。このことからCCK感受性が主に作用機構に関わっていないと考えた。しかし、OLETF/OVXはダイゼインを摂取してもほとんど飼料摂取量が低下しなかった。レセプター欠損に加え、エストロゲンが欠乏することにより過度に肥満になるとCCK感受性は必須ではなくても、効果を強調するのに必要かもしれない。実験1では、正常なCCK-Aレセプター感受性を持つLETO、CCK-Aレセプターが欠損したOLETFともにダイゼイン群の血清エコール濃度はSD系ラットの1/4程度であった(Table 3)。しかしLETOではintact、OVXに関わらずダイゼイン摂取で飼料摂取量は低下した(Table 1)。このことから、実験1ではレセプター欠損と食欲抑制効果の関係を議論できると判断した。本研究はCCKがエストロゲン作用による飼料摂取量低下に関わっているという仮説を端緒にしたが、実験1ではエストロゲンはCCKレセプターの感受性の有無に関わらず飼料摂取量を低下させた。今後先の仮説自体も再検証する必要がある。

実験2では、正常なレプチンレセプター感受性を持つZucker-leanはintact、OVXともに、正常動物であるSD系やLETOの結果とは異なり、ダイゼイン摂取による有意な飼料摂取量の低下は見られず、体重および脂肪組織重量にも明確な影響はみられなかった(Table 4および5)。Zucker-lean、レプチンレセプター欠損のZucker-obeseともにダイゼイン群の血清エコール濃度はSD系ラットの1/8程度だった(Table 6)。作用物質であるエコールの産生が少なかったことが原因と考えられる。このため実験2ではレセプター欠損と食欲抑制効果の関係議論することはできない。しかしZucker-obese/OVXではZucker-obese/intactと同程度の低いエコール濃度にも関わらず、ダイゼイン摂取により飼料摂取量は有意に低下した。何故OVXした場合だけ効果が発現したのかは全くわからず、単純に解釈することは出来ないが、レプチン感受性もダイゼインの食欲抑制効果に関与していない可能性はある。実験1、2によりダイゼインからエコールへの代謝にラット系による差があることが分かり、このため結果の解釈に困難が生じた。今回と同じ実験系でエコール自体を摂取させる実験を行わなければ、正確な評価はできないであろう。本研究はレプチン感受性もエスト

ロゲン作用による飼料摂取量低下に関わっているという仮説も端緒にしたが、実験2ではエストロゲンはレプチンレセプターの感受性の有無に関わらず飼料摂取量を低下させた。CCKレセプターの関与が無かったこともあわせ、エストロゲン作用による飼料摂取量低下の機構自体も、今後再検証する必要がある。

子宮重量はLETO, OLETF, Zucker-leanおよび

Zucker-obeseに関わらずOVXのみエストラジオールの投与により有意に増加した。Intactではどの群にも差はなかった (Table 1および4)。イソフラボンは全く影響を与えなかった。ダイゼインが十分に飼料摂取量を低下させる摂取量でも、子宮重量には全く影響が無いことが確認された。

Table 1. Effect of daidzein, genistein, β -estradiol on body weight, body weight gain, food intake, feed efficiency and uterine weight in rats

		Initial body weight	Final body weight	Body weight gain	Food intake	Feed efficiency	Uterine weight	Uterine horn weight
		g	g	g/5week	g/5week		g	g
LETO intact	C	149 $\pm$ 3	256 $\pm$ 5 ^b	107 $\pm$ 4 ^b	529 $\pm$ 24 ^c	0.19 $\pm$ 0.01 ^a	0.34 $\pm$ 0.06 ^{ab}	0.28 $\pm$ 0.05 ^{ab}
	D	149 $\pm$ 3	215 $\pm$ 5 ^a	66 $\pm$ 4 ^a	427 $\pm$ 17 ^a	0.24 $\pm$ 0.01 ^c	0.30 $\pm$ 0.03 ^a	0.22 $\pm$ 0.04 ^a
	G	149 $\pm$ 2	246 $\pm$ 9 ^b	96 $\pm$ 8 ^b	499 $\pm$ 23 ^{bc}	0.20 $\pm$ 0.01 ^{ab}	0.38 $\pm$ 0.03 ^b	0.29 $\pm$ 0.05 ^b
	Es	150 $\pm$ 2	220 $\pm$ 3 ^a	70 $\pm$ 4 ^a	450 $\pm$ 8 ^{ab}	0.22 $\pm$ 0.00 ^{bc}	0.32 $\pm$ 0.05 ^{ab}	0.24 $\pm$ 0.03 ^{ab}
	P-value	NS	<0.01	<0.01	<0.01	NS	0.027	0.020
LETO OVX	C	145 $\pm$ 3	278 $\pm$ 8 ^b	133 $\pm$ 5 ^b	563 $\pm$ 21 ^b	0.18 $\pm$ 0.01 ^a	0.06 $\pm$ 0.02 ^a	0.05 $\pm$ 0.02 ^a
	D	146 $\pm$ 3	259 $\pm$ 7 ^b	114 $\pm$ 4 ^b	518 $\pm$ 18 ^{ab}	0.19 $\pm$ 0.01 ^{ab}	0.07 $\pm$ 0.00 ^a	0.05 $\pm$ 0.01 ^a
	G	145 $\pm$ 3	272 $\pm$ 5 ^b	126 $\pm$ 5 ^b	557 $\pm$ 11 ^b	0.18 $\pm$ 0.00 ^a	0.05 $\pm$ 0.01 ^a	0.04 $\pm$ 0.01 ^a
	Es	145 $\pm$ 3	222 $\pm$ 12 ^a	77 $\pm$ 12 ^a	473 $\pm$ 26 ^a	0.21 $\pm$ 0.01 ^b	0.23 $\pm$ 0.07 ^b	0.15 $\pm$ 0.06 ^b
	P-value	NS	<0.01	<0.01	<0.01	NS	<0.01	<0.01
OLETF intact	C	194 $\pm$ 4	307 $\pm$ 8 ^{bc}	113 $\pm$ 6 ^{bc}	679 $\pm$ 23 ^b	0.15 $\pm$ 0.01 ^a	0.37 $\pm$ 0.05	0.30 $\pm$ 0.04
	D	194 $\pm$ 3	264 $\pm$ 12 ^a	70 $\pm$ 9 ^a	535 $\pm$ 29 ^a	0.19 $\pm$ 0.01 ^b	0.38 $\pm$ 0.05	0.30 $\pm$ 0.04
	G	194 $\pm$ 3	318 $\pm$ 14 ^c	124 $\pm$ 12 ^c	691 $\pm$ 39 ^b	0.15 $\pm$ 0.01 ^a	0.42 $\pm$ 0.07	0.34 $\pm$ 0.07
	Es	194 $\pm$ 3	278 $\pm$ 10 ^{ab}	84 $\pm$ 8 ^{ab}	610 $\pm$ 26 ^{ab}	0.17 $\pm$ 0.01 ^{ab}	0.43 $\pm$ 0.07	0.33 $\pm$ 0.06
	P-value	NS	<0.01	<0.01	<0.01	NS	NS	NS
OLETF OVX	C	191 $\pm$ 5	336 $\pm$ 17 ^b	146 $\pm$ 15 ^b	720 $\pm$ 52 ^b	0.14 $\pm$ 0.01 ^a	0.08 $\pm$ 0.02 ^a	0.06 $\pm$ 0.02 ^a
	D	191 $\pm$ 5	320 $\pm$ 10 ^b	129 $\pm$ 8 ^a	692 $\pm$ 32 ^{ab}	0.15 $\pm$ 0.01 ^a	0.08 $\pm$ 0.01 ^a	0.06 $\pm$ 0.00 ^a
	G	191 $\pm$ 5	353 $\pm$ 9 ^b	162 $\pm$ 6 ^b	759 $\pm$ 26 ^b	0.13 $\pm$ 0.00 ^a	0.08 $\pm$ 0.02 ^a	0.06 $\pm$ 0.01 ^a
	Es	192 $\pm$ 4	250 $\pm$ 14 ^a	58 $\pm$ 11 ^a	563 $\pm$ 44 ^a	0.18 $\pm$ 0.02 ^b	0.32 $\pm$ 0.05 ^b	0.26 $\pm$ 0.04 ^b
	P-value	NS	<0.01	<0.01	<0.01	NS	<0.01	<0.01
multiple ANOVA	Strain (S)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	Operation (O)	0.034	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	Dietary (D)	0.999	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	S $\times$ O	0.766	0.946	0.834	0.901	0.232	0.125	0.304
	S $\times$ D	0.999	<0.01	<0.01	0.241	0.755	0.011	<0.01
	O $\times$ D	0.999	0.067	0.017	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	S $\times$ O $\times$ D	0.996	0.307	0.124	0.326	0.640	0.615	0.273

Each value represents the mean $\pm$ SEM, n=6. Values in a row with different superscript letters are significantly different by Tukey's multiple range test.

Table 2. Effect of daidzein, genistein, β -estradiol on perirenal fat tissue weight, ovary fat tissue weight, perirenal plus ovary fat tissue weight, brown adipose tissue weight, serum leptin concentration and serum insulin concentration in rats

		Perirenal fat tissue weight	Ovary fat tissue weight	Perirenal plus Ovary fat tissue weight	Brown adipose tissue weight	Serum leptin concentration	Serum insulin concentration
		g	g	g	g	ng/mL	ng/mL
LETO intact	C	5.6 $\pm$ 0.8 ^b	8.1 $\pm$ 0.6 ^b	13.7 $\pm$ 1.2 ^b	0.49 $\pm$ 0.04	9.7 $\pm$ 0.8 ^b	1.9 $\pm$ 0.3
	D	3.1 $\pm$ 0.7 ^a	5.7 $\pm$ 0.8 ^a	8.8 $\pm$ 1.3 ^a	0.45 $\pm$ 0.03	6.3 $\pm$ 0.8 ^a	3.3 $\pm$ 0.6
	G	5.6 $\pm$ 1.3 ^b	7.9 $\pm$ 2.0 ^a	13.6 $\pm$ 3.2 ^b	0.45 $\pm$ 0.03	10.1 $\pm$ 0.8 ^b	2.8 $\pm$ 0.4
	Es	4.3 $\pm$ 0.4 ^{ab}	7.1 $\pm$ 1.1 ^{ab}	11.4 $\pm$ 1.4 ^{ab}	0.55 $\pm$ 0.04	8.6 $\pm$ 0.8 ^{ab}	3.3 $\pm$ 0.2
	P-value	<0.01	<0.01	<0.01	NS	0.012	NS
LETO OVX	C	5.6 $\pm$ 1.2 ^b	6.7 $\pm$ 1.3 ^b	12.3 $\pm$ 2.4 ^b	0.47 $\pm$ 0.03	10.9 $\pm$ 1.3	3.3 $\pm$ 1.0
	D	4.0 $\pm$ 0.6 ^a	4.7 $\pm$ 0.9 ^a	8.6 $\pm$ 1.4 ^a	0.43 $\pm$ 0.03	7.6 $\pm$ 0.7	1.8 $\pm$ 0.4
	G	6.1 $\pm$ 1.3 ^b	6.1 $\pm$ 1.1 ^{ab}	12.3 $\pm$ 2.4 ^b	0.46 $\pm$ 0.03	11.6 $\pm$ 1.8	3.2 $\pm$ 0.3
	Es	4.7 $\pm$ 0.8 ^a	5.4 $\pm$ 0.8 ^{ab}	10.0 $\pm$ 1.5 ^a	0.53 $\pm$ 0.04	8.7 $\pm$ 1.4	2.7 $\pm$ 0.4
	P-value	<0.01	<0.01	<0.01	NS	NS	NS
OLETF intact	C	12.1 $\pm$ 1.7 ^b	13.7 $\pm$ 1.8 ^{bc}	25.8 $\pm$ 2.4 ^b	0.86 $\pm$ 0.05 ^{bc}	34.4 $\pm$ 3.3 ^b	4.6 $\pm$ 1.3
	D	7.0 $\pm$ 2.1 ^a	8.8 $\pm$ 2.1 ^a	15.9 $\pm$ 1.4 ^a	0.58 $\pm$ 0.04 ^a	22.1 $\pm$ 2.0 ^a	3.1 $\pm$ 1.0
	G	12.5 $\pm$ 2.2 ^b	15.0 $\pm$ 2.5 ^c	27.5 $\pm$ 2.4 ^b	0.89 $\pm$ 0.09 ^c	36.0 $\pm$ 2.8 ^b	4.3 $\pm$ 0.4
	Es	8.6 $\pm$ 1.7 ^a	10.3 $\pm$ 2.0 ^{ab}	19.0 $\pm$ 1.5 ^a	0.66 $\pm$ 0.03 ^{ab}	31.1 $\pm$ 3.5 ^{ab}	2.7 $\pm$ 1.1
	P-value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.015	NS
OLETF OVX	C	13.8 $\pm$ 2.7 ^b	13.0 $\pm$ 2.0 ^b	26.8 $\pm$ 3.3 ^b	0.69 $\pm$ 0.06	35.1 $\pm$ 4.5 ^{ab}	4.4 $\pm$ 0.6
	D	12.2 $\pm$ 3.3 ^{ab}	10.8 $\pm$ 3.0 ^b	23.0 $\pm$ 4.1 ^b	0.56 $\pm$ 0.04	33.5 $\pm$ 5.4 ^a	3.4 $\pm$ 0.7
	G	15.5 $\pm$ 1.6 ^b	12.7 $\pm$ 2.0 ^b	28.2 $\pm$ 4.5 ^b	0.69 $\pm$ 0.04	51.3 $\pm$ 3.5 ^b	5.1 $\pm$ 1.1
	Es	7.8 $\pm$ 3.3 ^a	6.5 $\pm$ 2.6 ^a	14.3 $\pm$ 3.4 ^a	0.60 $\pm$ 0.03	31.9 $\pm$ 4.2 ^a	3.8 $\pm$ 0.5
	P-value	<0.01	<0.01	<0.01	NS	0.021	NS
multiple ANOVA	Strain (S)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	Operation (O)	<0.01	<0.01	0.994	<0.01	<0.01	0.523
	Dietary (D)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.268
	S $\times$ O	0.017	0.707	0.143	0.021	0.033	0.366
	S $\times$ D	<0.01	<0.01	<0.01	0.547	0.120	0.315
	O $\times$ D	0.022	0.017	0.019	<0.01	0.018	0.623
	S $\times$ O $\times$ D	0.076	0.097	0.076	0.303	0.201	0.339

Each value represents the mean $\pm$ SEM, n=6. Values in a row with different superscript letters are significantly different by Tukey's multiple range test.

Table 3. Effect of daidzein, genistein and β -estradiol on serum isoflavone concentration and serum estradiol concentration in rat

		Serum isoflavone concentration			Serum estradiol concentration
		Daidzein	Genistein	Equol	
		nM	nM	nM	pg/mL
LETO intact	C	119 $\pm$ 10 ^a	103 $\pm$ 3 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	24.9 $\pm$ 3.8
	D	202 $\pm$ 23 ^b	98 $\pm$ 6 ^a	514 $\pm$ 91 ^b	31.3 $\pm$ 4.2
	G	117 $\pm$ 5 ^a	230 $\pm$ 23 ^b	0 $\pm$ 0 ^a	33.9 $\pm$ 6.8
	Es	123 $\pm$ 7 ^a	99 $\pm$ 4 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	24.8 $\pm$ 2.7
	P-value	<0.01	<0.01	<0.01	NS
LETO OVX	C	151 $\pm$ 35 ^a	111 $\pm$ 13 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	12.2 $\pm$ 1.5 ^a
	D	330 $\pm$ 53 ^b	100 $\pm$ 5 ^a	374 $\pm$ 74 ^b	16.1 $\pm$ 0.7 ^a
	G	113 $\pm$ 6 ^a	397 $\pm$ 54 ^b	0 $\pm$ 0 ^a	17.7 $\pm$ 0.9 ^a
	Es	112 $\pm$ 7 ^a	101 $\pm$ 6 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	25.5 $\pm$ 3.4 ^b
	P-value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
OLETF intact	C	127 $\pm$ 12 ^a	108 $\pm$ 6 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	17.7 $\pm$ 1.6
	D	278 $\pm$ 135 ^b	103 $\pm$ 4 ^a	746 $\pm$ 91 ^b	26.0 $\pm$ 7.4
	G	119 $\pm$ 8 ^a	253 $\pm$ 12 ^b	0 $\pm$ 0 ^a	27.3 $\pm$ 3.7
	E	111 $\pm$ 8 ^a	106 $\pm$ 7 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	37.0 $\pm$ 11.3
	P-value	<0.01	<0.01	<0.01	NS
OLETF OVX	C	113 $\pm$ 6 ^a	99 $\pm$ 4 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	9.8 $\pm$ 2.0 ^a
	D	316 $\pm$ 97 ^b	101 $\pm$ 7 ^a	558 $\pm$ 91 ^b	9.6 $\pm$ 1.5 ^a
	G	120 $\pm$ 10 ^a	348 $\pm$ 82 ^b	0 $\pm$ 0 ^a	13.4 $\pm$ 1.4 ^a
	Es	121 $\pm$ 15 ^a	101 $\pm$ 3 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	43.3 $\pm$ 13.4 ^b
	P-value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
multiple ANOVA	Strain (S)	0.778	0.771	0.712	0.997
	Operation (O)	0.016	0.012	0.106	<0.01
	Dietary (D)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	S $\times$ O	0.248	0.258	0.332	0.515
	S $\times$ D	0.626	0.967	0.662	0.010
	O $\times$ D	0.067	<0.01	0.009	0.026
	S $\times$ O $\times$ D	0.288	0.787	0.801	0.954

Each value represents the mean $\pm$ SEM, n=6. Values in a row with different superscript letters are significantly different by Tukey's multiple range test.

Table 4. Effect of daidzein, genistein, β -estradiol on body weight, body weight gain, food intake, feed efficiency and uterine weight in rats

		Initial body weight	Final body weight	Body weight gain	Food intake	Feed efficiency	Uterine weight	Uterine horn weight
		g	g	g/5week	g/5week		g	g
lean intact	C	117 $\pm$ 3	184 $\pm$ 4	67 $\pm$ 3 ^b	430 $\pm$ 11	0.15 $\pm$ 0.00 ^b	0.46 $\pm$ 0.03	0.32 $\pm$ 0.02
	D	117 $\pm$ 3	179 $\pm$ 2	62 $\pm$ 2 ^{ab}	421 $\pm$ 4	0.14 $\pm$ 0.01 ^b	0.38 $\pm$ 0.04	0.28 $\pm$ 0.02
	G	118 $\pm$ 2	180 $\pm$ 1	62 $\pm$ 2 ^{ab}	437 $\pm$ 8	0.14 $\pm$ 0.00 ^{ab}	0.34 $\pm$ 0.03	0.22 $\pm$ 0.04
	Es	118 $\pm$ 2	173 $\pm$ 5	54 $\pm$ 4 ^a	442 $\pm$ 10	0.12 $\pm$ 0.01 ^a	0.39 $\pm$ 0.04	0.27 $\pm$ 0.02
	P-value	NS	NS	0.023	NS	<0.01	NS	NS
lean OVX	C	117 $\pm$ 3	232 $\pm$ 3 ^b	115 $\pm$ 4 ^b	501 $\pm$ 9 ^b	0.23 $\pm$ 0.01 ^b	0.07 $\pm$ 0.01 ^a	0.03 $\pm$ 0.01 ^a
	D	117 $\pm$ 2	225 $\pm$ 4 ^b	107 $\pm$ 3 ^b	487 $\pm$ 14 ^{ab}	0.22 $\pm$ 0.01 ^b	0.07 $\pm$ 0.02 ^a	0.04 $\pm$ 0.00 ^a
	G	118 $\pm$ 2	221 $\pm$ 8 ^b	103 $\pm$ 5 ^b	488 $\pm$ 16 ^{ab}	0.21 $\pm$ 0.01 ^b	0.09 $\pm$ 0.02 ^a	0.05 $\pm$ 0.01 ^a
	Es	118 $\pm$ 2	178 $\pm$ 6 ^a	60 $\pm$ 6 ^a	447 $\pm$ 14 ^a	0.13 $\pm$ 0.01 ^a	0.19 $\pm$ 0.03 ^b	0.13 $\pm$ 0.02 ^b
	P-value	NS	<0.01	<0.01	NS	<0.01	<0.01	<0.01
obese intact	C	194 $\pm$ 3	353 $\pm$ 5	159 $\pm$ 2	705 $\pm$ 11	0.22 $\pm$ 0.00	0.14 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.01
	D	193 $\pm$ 3	357 $\pm$ 6	164 $\pm$ 4	722 $\pm$ 11	0.22 $\pm$ 0.00	0.19 $\pm$ 0.03	0.13 $\pm$ 0.02
	G	194 $\pm$ 3	357 $\pm$ 6	163 $\pm$ 4	715 $\pm$ 16	0.22 $\pm$ 0.00	0.18 $\pm$ 0.03	0.12 $\pm$ 0.02
	Es	193 $\pm$ 2	343 $\pm$ 6	149 $\pm$ 4	682 $\pm$ 15	0.22 $\pm$ 0.00	0.24 $\pm$ 0.05	0.17 $\pm$ 0.03
	P-value	NS	NS	NS	0.050	NS	NS	NS
obese OVX	C	188 $\pm$ 2	383 $\pm$ 4 ^c	195 $\pm$ 4 ^b	796 $\pm$ 13 ^c	0.24 $\pm$ 0.00 ^c	0.07 $\pm$ 0.00 ^a	0.05 $\pm$ 0.00 ^a
	D	187 $\pm$ 2	353 $\pm$ 2 ^b	166 $\pm$ 3 ^a	716 $\pm$ 5 ^a	0.23 $\pm$ 0.00 ^b	0.08 $\pm$ 0.01 ^a	0.05 $\pm$ 0.00 ^a
	G	187 $\pm$ 2	372 $\pm$ 3 ^c	184 $\pm$ 2 ^b	757 $\pm$ 4 ^b	0.24 $\pm$ 0.00 ^{bc}	0.07 $\pm$ 0.01 ^a	0.05 $\pm$ 0.00 ^a
	Es	188 $\pm$ 2	341 $\pm$ 4 ^a	153 $\pm$ 5 ^a	698 $\pm$ 5 ^a	0.21 $\pm$ 0.00 ^a	0.33 $\pm$ 0.06 ^b	0.20 $\pm$ 0.03 ^b
	P-value	NS	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
multiple ANOVA	Strain (S)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	Operation (O)	0.013	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	Dietary (D)	0.979	<0.01	<0.01	0.038	<0.01	<0.01	<0.01
	S $\times$ O	0.018	<0.01	<0.01	0.953	<0.01	<0.01	<0.01
	S $\times$ D	0.978	0.234	0.077	0.563	<0.01	<0.01	0.015
	O $\times$ D	0.999	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	S $\times$ O $\times$ D	0.999	0.013	<0.01	0.070	<0.01	0.114	0.093

Each value represents the mean $\pm$ SEM, n=6. Values in a row with different superscript letters are significantly different by Tukey's multiple range test.

Table 5. Effect of daidzein, genistein, β -estradiol on perirenal fat tissue weight, ovary fat tissue weight, perirenal plus ovary fat tissue weight, brown adipose tissue weight, serum leptin concentration and serum insulin concentration in rats

		Perirenal fat tissue weight	Ovary fat tissue weight	Perirenal plus Ovary fat tissue weight	Brown adipose tissue weight	Serum leptin concentration	Serum insulin concentration
		g	g	g	g	ng/mL	ng/mL
lean intact	C	4.2 $\pm$ 0.2 ^b	4.0 $\pm$ 0.3 ^{ab}	8.2 $\pm$ 0.3 ^b	0.45 $\pm$ 0.03	9.9 $\pm$ 0.9	3.8 $\pm$ 1.2
	D	3.0 $\pm$ 0.2 ^a	4.4 $\pm$ 0.2 ^b	7.4 $\pm$ 0.2 ^{ab}	0.50 $\pm$ 0.05	9.9 $\pm$ 0.8	2.5 $\pm$ 0.5
	G	3.9 $\pm$ 0.1 ^b	3.4 $\pm$ 0.2 ^a	7.3 $\pm$ 0.3 ^{ab}	0.40 $\pm$ 0.03	7.8 $\pm$ 0.5	2.1 $\pm$ 0.4
	Es	2.7 $\pm$ 0.2 ^a	3.7 $\pm$ 0.2 ^{ab}	6.4 $\pm$ 0.4 ^a	0.43 $\pm$ 0.02	7.1 $\pm$ 0.7	1.7 $\pm$ 0.2
	P-value	<0.01	0.041	<0.01	NS	0.012	NS
lean OVX	C	4.4 $\pm$ 0.4 ^b	3.8 $\pm$ 0.3	8.2 $\pm$ 0.6	0.48 $\pm$ 0.03	9.1 $\pm$ 0.9	3.1 $\pm$ 0.3
	D	3.6 $\pm$ 0.2 ^{ab}	4.5 $\pm$ 0.3	8.0 $\pm$ 0.5	0.49 $\pm$ 0.07	9.2 $\pm$ 0.5	2.4 $\pm$ 0.3
	G	4.2 $\pm$ 0.3 ^b	3.9 $\pm$ 0.4	8.1 $\pm$ 0.7	0.44 $\pm$ 0.07	7.6 $\pm$ 1.1	2.7 $\pm$ 0.6
	Es	2.9 $\pm$ 0.2 ^a	3.5 $\pm$ 0.3	6.4 $\pm$ 0.5	0.47 $\pm$ 0.06	8.2 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.2
	P-value	<0.01	NS	NS	NS	NS	NS
obese intact	C	17.6 $\pm$ 0.7 ^c	14.2 $\pm$ 1.5	31.8 $\pm$ 1.3 ^{ab}	0.68 $\pm$ 0.09	157.6 $\pm$ 11.4	30.2 $\pm$ 6.1
	D	13.7 $\pm$ 0.8 ^{ab}	19.2 $\pm$ 0.9	32.8 $\pm$ 1.3 ^b	0.93 $\pm$ 0.09	146.8 $\pm$ 6.8	37.0 $\pm$ 9.3
	G	18.1 $\pm$ 1.5 ^c	14.4 $\pm$ 1.9	32.5 $\pm$ 1.4 ^{ab}	0.76 $\pm$ 0.10	146.0 $\pm$ 11.5	29.3 $\pm$ 2.8
	Es	11.8 $\pm$ 1.0 ^a	16.0 $\pm$ 0.8	27.9 $\pm$ 0.9 ^a	0.95 $\pm$ 0.13	132.2 $\pm$ 6.5	56.6 $\pm$ 8.8
	P-value	<0.01	NS	0.034	NS	0.015	NS
obese OVX	C	17.5 $\pm$ 0.7 ^b	14.1 $\pm$ 0.9	31.6 $\pm$ 0.8 ^b	0.86 $\pm$ 0.11	152.7 $\pm$ 6.9 ^{ab}	31.1 $\pm$ 3.8 ^a
	D	15.1 $\pm$ 0.7 ^b	14.6 $\pm$ 0.7	29.6 $\pm$ 0.7 ^b	0.89 $\pm$ 0.12	157.2 $\pm$ 6.7 ^{ab}	40.5 $\pm$ 6.2 ^a
	G	18.1 $\pm$ 0.9 ^b	13.0 $\pm$ 1.4	31.0 $\pm$ 1.0 ^b	0.91 $\pm$ 0.14	167.7 $\pm$ 13.0 ^b	45.6 $\pm$ 12.2 ^a
	Es	11.5 $\pm$ 0.7 ^a	11.6 $\pm$ 0.5	23.1 $\pm$ 0.6 ^a	0.95 $\pm$ 0.16	127.4 $\pm$ 7.9 ^a	120.2 $\pm$ 27.5 ^b
	P-value	<0.01	NS	<0.01	NS	0.021	<0.01
multiple ANOVA	Strain (S)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	Operation (O)	0.416	<0.01	0.012	0.296	0.408	0.015
	Dietary (D)	<0.01	<0.01	<0.01	0.411	<0.01	<0.01
	S $\times$ O	0.914	<0.01	<0.01	0.608	0.380	0.017
	S $\times$ D	<0.01	0.145	<0.01	0.573	0.020	<0.01
	O $\times$ D	0.648	0.120	0.161	0.733	0.423	0.035
	S $\times$ O $\times$ D	0.887	0.168	0.210	0.821	0.390	0.045

Each value represents the mean $\pm$ SEM, n=6. Values in a row with different superscript letters are significantly different by Tukey's multiple range test.

Table 6. Effect of daidzein, genistein and β -estradiol on serum isoflavone concentration and serum estradiol concentration in rats

		Serum isoflavone concentration			Serum estradiol concentration
		Daidzein	Genistein	Equol	
		nM	nM	nM	pg/mL
lean intact	C	127 $\pm$ 9 ^a	124 $\pm$ 16 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	22.5 $\pm$ 5.2
	D	389 $\pm$ 31 ^b	129 $\pm$ 15 ^a	325 $\pm$ 55 ^b	18.7 $\pm$ 4.4
	G	117 $\pm$ 5 ^a	560 $\pm$ 37 ^b	0 $\pm$ 0 ^a	21.5 $\pm$ 1.8
	Es	118 $\pm$ 7 ^a	105 $\pm$ 7 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	18.5 $\pm$ 2.5
	P-value	<0.01	<0.01	<0.01	NS
lean OVX	C	154 $\pm$ 32 ^a	106 $\pm$ 13 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	11.1 $\pm$ 0.9
	D	121 $\pm$ 34 ^b	122 $\pm$ 12 ^a	132 $\pm$ 25 ^b	13.7 $\pm$ 1.2
	G	117 $\pm$ 13 ^a	659 $\pm$ 73 ^b	0 $\pm$ 0 ^a	13.5 $\pm$ 2.8
	Es	118 $\pm$ 9 ^a	157 $\pm$ 39 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	15.4 $\pm$ 1.5
	P-value	<0.01	<0.01	<0.01	NS
obese intact	C	126 $\pm$ 11 ^a	122 $\pm$ 15 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	11.6 $\pm$ 2.0
	D	503 $\pm$ 52 ^b	113 $\pm$ 11 ^a	260 $\pm$ 104 ^b	14.9 $\pm$ 4.0
	G	124 $\pm$ 12 ^a	485 $\pm$ 51 ^b	0 $\pm$ 0 ^a	11.2 $\pm$ 0.9
	Es	138 $\pm$ 15 ^a	115 $\pm$ 8 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	13.0 $\pm$ 3.1
	P-value	<0.01	<0.01	<0.01	NS
obese OVX	C	129 $\pm$ 12 ^a	114 $\pm$ 9 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	14.0 $\pm$ 2.8
	D	544 $\pm$ 81 ^b	111 $\pm$ 9 ^a	213 $\pm$ 55 ^b	12.9 $\pm$ 4.0
	G	120 $\pm$ 9 ^a	566 $\pm$ 130 ^b	0 $\pm$ 0 ^a	12.4 $\pm$ 0.8
	Es	130 $\pm$ 9 ^a	134 $\pm$ 20 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	12.0 $\pm$ 2.4
	P-value	<0.01	<0.01	<0.01	NS
multiple ANOVA	Strain (S)	0.039	0.274	0.997	<0.01
	Operation (O)	0.433	0.240	0.088	0.012
	Dietary (D)	<0.01	<0.01	<0.01	0.959
	S $\times$ O	1.000	0.685	0.284	<0.01
	S $\times$ D	<0.01	0.518	1.000	0.819
	O $\times$ D	0.634	0.362	0.037	0.927
	S $\times$ O $\times$ D	1.000	0.941	0.330	0.187

Each value represents the mean $\pm$ SEM, n=6. Values in a row with different superscript letters are significantly different by Tukey's multiple range test.

要 約

本研究ではレプチンレセプター欠損のZucker-obeseラットおよびCCK-Aレセプター欠損のOLETFラットを用い、CCK、レプチンがダイゼイン/エコールの食欲抑制効果に関与しているのかを検討した。OLETFおよびLETOラットは卵巣の有無にかかわらず、ダイゼインの摂取により飼料摂取量が有意に低下した。これらよりCCK感受性はダイゼインの効果に関与していないことが示唆された。Zucker-obeseおよび-leanラットではZucker-obeseラットではダイゼインの摂取の影響は明確でなかった。ダイゼイン摂取時の血清エコール濃度はOLETFおよびLETOラットは以前のSD系ラットの実験の際の半分程度の値となり、Zucker-obeseおよび-leanラットはさらにその半分程度の値となった。ラットの種類により血清エコール濃度は大きく異なり、Zucker-obeseおよび-leanラットでは最小有効濃度に達していないと推測された。このため本実験ではレプチンの感受性との関与は判断できなかった。

文 献

- 1) Asarian L and Geary N Modulation of appetite by gonadal steroid hormones. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006 Jul 29, **361** (1471), 1251-63.
- 2) Pellemounter MA, Baker MB and McCaleb M. Does estradiol mediate leptin's effects on adiposity and body weight? *Am J Physiol* 1999, **276**, E955-63.
- 3) Ainslie DA, Morris MJ, Wittert G, Turnbull H, Proietto J and Thorburn AW. Estrogen deficiency causes central leptin insensitivity and increased hypothalamic neuropeptide Y. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001, **25**, 1680-8.
- 4) Milagros Rocha, Chen Bing, Gareth Williamsb, Marisa Puerta Physiologic estradiol levels enhance hypothalamic expression of the long form of the leptin receptor in intact rats. *Journal of Nutritional Biochemistry* 15 (2004), 328-334.
- 5) Roesch DM and Physiol Behav. Effects of selective estrogen receptor agonists on food intake and body weight gain in rats. 2006 Jan 30, **87** (1), 39-44.
- 6) Ainslie DA, Morris MJ, Wittert G, Turnbull H, Proietto J and Thorburn AW. Estrogen deficiency causes central leptin insensitivity and increased hypothalamic neuropeptide Y. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Nov, **25** (11), 1680-8.