

## 高齢者におけるイソフラボン摂取が脳容量・認知機能に及ぼす影響

辻 一郎<sup>\*1</sup>・遠又靖丈<sup>1</sup>・Benjamin THYREAU<sup>2</sup>・瀧 靖之<sup>2,3</sup>・渡邊 崇<sup>1</sup>・杉山賢明<sup>1</sup>・小暮真奈<sup>1</sup>・周 婉婷<sup>1</sup>・  
本蔵賢治<sup>1</sup>・海法 悠<sup>1</sup>・松尾兼幸<sup>1</sup>・菅原由美<sup>1</sup>・曾根稔雅<sup>1,4</sup>・高橋英子<sup>1</sup>・柿崎真沙子<sup>1</sup>・相田 潤<sup>5</sup>

<sup>1</sup>東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野 <sup>2</sup>東北大学東北メディカル・メガバンク機構地域医療支援部門脳画像解析医学分野  
<sup>3</sup>東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野 <sup>4</sup>東北福祉大学健康科学部リハビリテーション学科 <sup>5</sup>東北大学大学院歯学研究科

## The relationship between Serum Isoflavone Level and Brain Volume/Cognitive Function in Elderly Subjects

Ichiro TSUJI<sup>\*1</sup>, Yasutake TOMATA<sup>1</sup>, Benjamin THYREAU<sup>2</sup>, Yasuyuki TAKI<sup>2,3</sup>,  
Takashi WATANABE<sup>1</sup>, Kemmyo SUGIYAMA<sup>1</sup>, Mana KOGURE<sup>1</sup>, Wan-Ting CHOU<sup>1</sup>,  
Kenji HONKURA<sup>1</sup>, Yu KAIHO<sup>1</sup>, Kaneyuki MATSUO<sup>1</sup>, Yumi SUGAWARA<sup>1</sup>,  
Toshimasa SONE<sup>1,4</sup>, Hideko TAKAHASHI<sup>1</sup>, Masako KAKIZAKI<sup>1</sup> and Jun AIDA<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Division of Epidemiology, Department of Public Health and Forensic Medicine,  
Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8575

<sup>2</sup>Division of Medical Neuroimaging Analysis, Department of Community Medical Supports,  
Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University, Sendai 980-8575

<sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine and Radiology, Institute of Development,  
Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai 980-8575

<sup>4</sup>Department of Rehabilitation, Faculty of Health Science, Tohoku Fukushi University,  
Sendai 980-8575

<sup>5</sup>Department of International and Community Oral Health,  
Tohoku University, Graduate School of Dentistry, Sendai 980-8575

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Previous research reported that cognitive function and frontal lobe function are improved by consumption of soy isoflavones. However, the relationship between soy isoflavones and hippocampal atrophy, that is atrophy in a memory-related region, was unclear. The present study investigated the impact of isoflavones on brain volume and cognitive function among elderly people. **METHODS:** We conducted a comprehensive geriatric assessment of 112 community-dwelling Japanese individuals aged  $\geq 65$  years from 2012 through 2013. Serum isoflavones (genistein, daidzein, equol, glycitein) were measured by High-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry from frozen blood samples. Brain gray matter volumes were calculated by the voxel-based morphometry method from brain magnetic resonance image data. We used a

\* 〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1

cognitive function score (MMSE) as a secondary outcome. The regression analysis-adjusted sex and age was used. RESULTS: Mean age was 81.3 years and the proportion of men was 50.9%. The correlation between serum isoflavones and brain gray matter volumes of all regions including the hippocampus was not significant ( $p < 0.05$ ). A significant relationship was not found for the cognitive function score. CONCLUSIONS: A significant relationship was not found between serum isoflavones and brain volume/cognitive function. *Soy Protein Research, Japan* **17**, 90-94, 2014.

Key words : isoflavone, brain volume, cognitive function, magnetic resonance image, elderly

マメ類に多く含まれるイソフラボンは様々な健康効果が期待されている。高齢者においてはイソフラボンの血中量が高い者が要介護発生リスクが低下することが報告されている<sup>1)</sup>。高齢者が要介護となる代表的な原因として認知症が挙げられるが、その認知症に関する先行研究として、イソフラボンの摂取により認知機能が改善することが報告されている<sup>2)</sup>。このことから、イソフラボンが認知症と関連の深い記憶関連領域である海馬の萎縮など脳萎縮に関連すると考えられる。しかし、高齢者におけるイソフラボン摂取と脳萎縮(脳容量の低下)との関連については明らかになっていない。

本研究の目的は、イソフラボンが脳容量・認知機能に及ぼす影響を明らかにすることである。そのために、仙台市の高齢者を対象とした調査(横断研究)を実施し、血中イソフラボン量と脳容量・認知機能との関連を検討した。

## 方 法

### 1. 調査の概要

2012年12月～2013年6月に、仙台市鶴ヶ谷地区在住の65歳以上の高齢者112名に採血、脳の磁気共鳴画像(MRI)検査、認知機能検査をはじめとした機能総合評価「鶴ヶ谷10年後健診」を実施した。

### 2. 対象者

2002, 2003年に仙台市鶴ヶ谷地区在住で実施した高齢者機能総合評価「寝たきり予防健診」を受診した1,476名のうち、2011年12月末時点で死亡および市外転出がない生存者で、自宅での生活者1,014名を調査対象として2012年9～10月に訪問調査を実施し796名が参加した。そのうち449名が詳細な検査を含む機能総合

評価「鶴ヶ谷10年後健診」への参加を希望した。このうち、「除外基準に該当(訪問調査の回答で、脳卒中・頭部外傷・てんかん発作がある者、寝たきりの者、洗面・着替えを自分でできない者、ひどい痛みや不快感のある者、調査回答が代諾者の者)」「鶴ヶ谷地区に在住でない者」「2002, 2003年時に軽度認知機能障害のリスクが高かった者」を除いた311名を検査可能な対象とした。このうち、10年前に脳MRI検査を受けた50名と、それ以外の261名からランダムに抽出された80名の、計130名を「鶴ヶ谷10年後健診」の調査対象とした。

なお最終的に調査に参加したのは112名(86.1%)で、112名を解析対象者とした。

### 3. 血中イソフラボン濃度

曝露指標である血中イソフラボン濃度(ゲニステイン, ダイゼイン, エクオール, グリステインの4分画)は、採血後に凍結した検体から高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法によって測定した。なお2014年2月までに全ての検体を測定したため、凍結保存期間は1年未満であった。

### 4. 脳容量の測定・解析

仙台星陵クリニックのMRI装置(GE-Yokogawa Signa 1.5tesla)を用いて脳MRIを収集した。調査前に、体内金属の有無、閉所恐怖症の有無等の禁忌事項を確認するとともに、撮像直前にも再度MRI禁忌事項の有無を確認した。脳MRIは、3次元収集のT1強調画像である3D-SPGR法を用いた。撮像条件は、TR=40 msec, TE=2.2 msec, FA=45度, FoV=220×220 mmとした。得られた画像をMatlab, およびStatistical Parametric Mapping 8 (SPM8)を用いて、画像のプリプロセスを行った。まず、DICOMフォーマットで収集されて

いる画像を、SPM8を用いてanalyzeフォーマットに変換した。次に、voxel-based morphometryの手法を用いて前処理を行った<sup>3)</sup>。具体的には、SPM8を用いて、まずdefault templateを用いて解剖学的標準化を行った。次に、画像を灰白質、白質、脳脊髄液腔に組織分画した。得られた分画画像から、Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL)の手法を用いて、custom templateを作成した<sup>4)</sup>。次に、このcustom templateを用いて、脳画像を再度解剖学的標準化、組織分画を行った。更に、得られた組織分画画像のうち、標準化された灰白質分画に対し、8 mmの平滑化を行った。次に、SPM8を用いて、これらの平滑化された画像を従属変数、血中イソフラボン濃度、年齢、性別を独立変数として、重回帰分析(性・年齢調整)を行った。検定は全脳で行い、統計学的閾値は、family-wise errorで多重比較補正を行った、 $p < 0.05$ とした。

## 5. 認知機能の測定・解析

副次アウトカム指標である認知機能は、Mini-Mental State Examination (MMSE)によって把握した<sup>5)</sup>。MMSEは事前に医師によるトレーニングを受けた専属スタッフ(5名)が検査を実施した。

なお10名の参加者が視覚障害があると報告したが、全員がNo.9の「(スタッフが課題を記した紙を提示し)この文を読んで、この通りにしてください」という文章読解が「可(1点加点)」であったため、視覚障害者の除外は行わなかった。

統計解析は重回帰分析を用い、脳容量と同じく性・年齢を調整した。

## 6. 倫理的配慮

本調査(2012～2013年)を受ける前に、研究内容と研究同意の任意性について書面と口頭により説明し、検査の実施・検査結果の研究活用・血液の凍結保存について全員から同意を得ている。

なお本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認のもとに行われている。

## 結 果

平均年齢は81.3歳、男性が50.9%であった。

得点が高いほど認知機能が高いことを示すMMSEの分布はFig. 1のように、30点(満点)の者が最も多かった(33.9%)。

血中イソフラボン濃度の分布をFig. 2～5に示す。

いずれの分画も検出限界値以下が最も多かった。

海馬を含む全脳の局所脳灰白質体積と血中イソフラボン濃度との間に、いずれの分画も有意な相関関係はみられなかった( $p < 0.05$ )。ただしゲニステインでは、右前頭前野における局所灰白質体積との間に $p$ 値0.062の正の相関傾向がみられた。

また、認知機能得点に対する回帰係数は、ゲニステイン0.001( $p=0.495$ )、ダイゼイン0.002( $p=0.426$ )、エクオール0.007( $p=0.104$ )、グリステイン0.025( $p=0.268$ )で有意な関連がみられなかった(Table 1)。

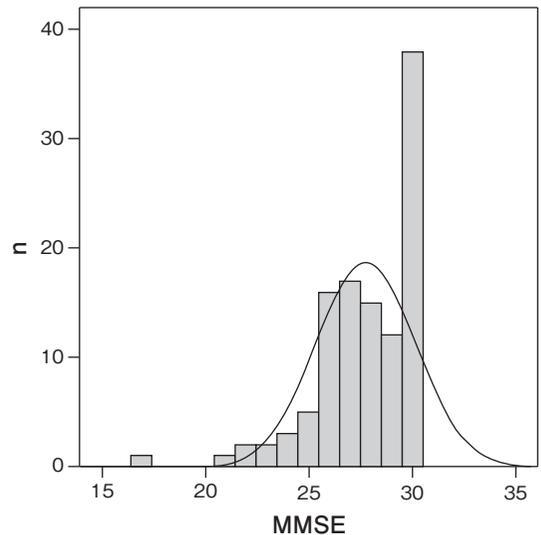


Fig. 1. Distribution of MMSE score (cognition function).

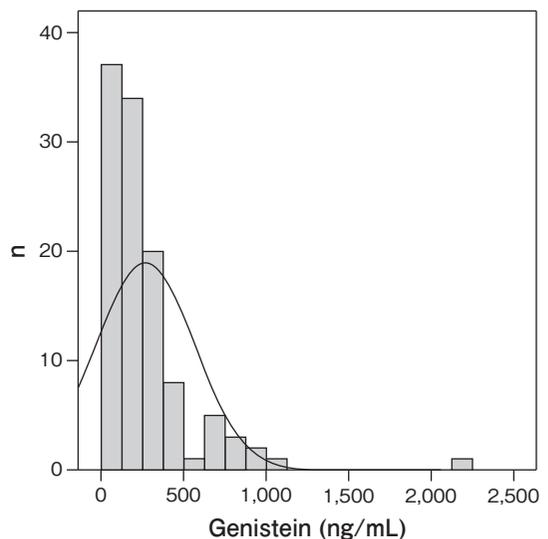


Fig. 2. Distribution of serum genistein levels.

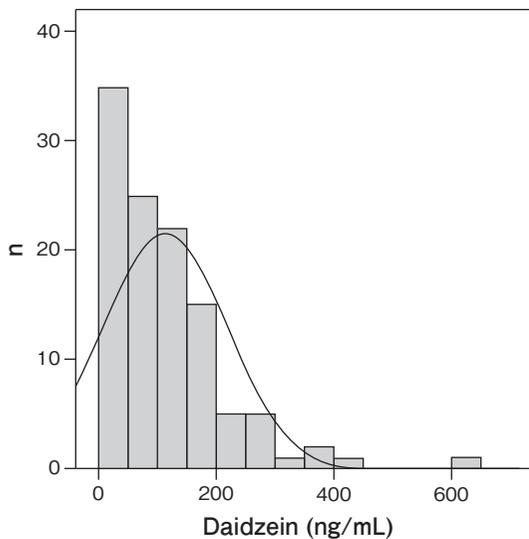


Fig. 3. Distribution of serum daidzein levels.

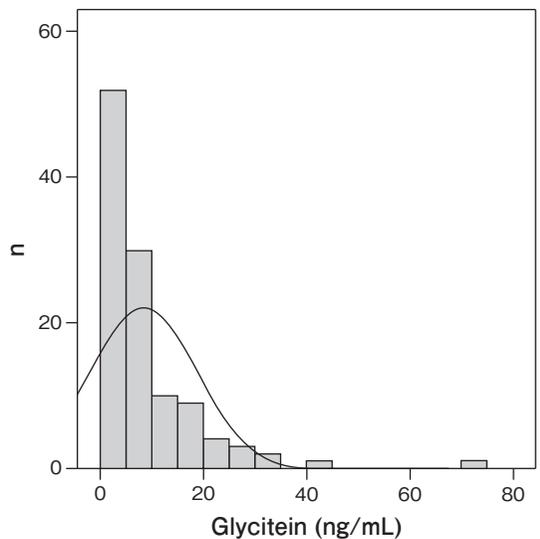


Fig. 5. Distribution of serum glycitein levels.

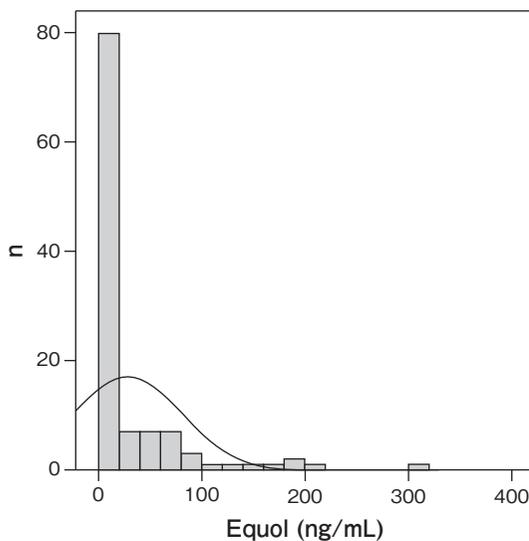


Fig. 4. Distribution of serum equol levels.

Table 1. Association between serum isoflavone levels and cognition function (MMSE score): multiple regression analysis (n=112)<sup>1</sup>

	Unstandardized		Standardized	p
	$\beta$	(95%CI) <sup>2</sup>	$\beta$	
Genistein	0.001	(-0.001-0.002)	0.064	0.495
Daidzein	0.002	(-0.003-0.006)	0.075	0.426
Equol	0.007	(-0.001-0.015)	0.153	0.104
Glycitein	0.025	(-0.019-0.068)	0.105	0.268

1. Adjusted for age (continuous value) and sex.
2. 95% confidence interval.

ただしゲニステインでは、右前頭前野における局所灰白質体積との間にp値0.062の正の相関傾向がみられたことから、我々は認知機能に関する事後解析 (post-hoc analysis) を実施した。MMSEの下位項目のうち、前頭前野の機能 (ワーキングメモリ) と特に関連が強い項目として、自発書字・図形模写・計算・口頭指示の4つを挙げられている<sup>6)</sup>。そこで、これら4項目の合計得点をアウトカム指標として解析を行ったが、p値0.981と有意な関連はみられなかった (表データなし)。以上のことから、イソフラボンは脳容量・認知機能に強く影響するとは考えにくい。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、選択バイアスが挙げられる。MMSE得点は30点 (満点) が33.9%と最も多かった。またMMSEによる認知機能低下の定義 (カットオフ値) として26点未満が用いられるが<sup>7)</sup>、これに該当するのは14名 (12.5%) のみであった。よってMMSEが高い者が多く、バラつきが少ない

## 考 察

本研究の目的は、イソフラボンが脳容量・認知機能に及ぼす影響を明らかにすることである。そのために、仙台市の高齢者を対象とした調査 (横断研究) を実施し、血中イソフラボン量と脳容量・認知機能との関連を検討した。その結果、血中イソフラボン量と脳容量・認知機能との関連との間に有意な関連はみられなかった。

ために、差が検出できなかった可能性がある。第二に、横断研究であることが挙げられる。そのため因果関係（関連の時間性）を検証することはできない。しかし、認知機能低下者でイソフラボン摂取が高いとは考えにくく、「有意な関連なし」という本研究の結果に影響はないものと考えられる。

## 結 論

血中イソフラボン量と脳容量・認知機能との関連との間に有意な関連はみられなかった。

## 要 約

**背景：**大豆に含まれるイソフラボンの摂取により、認知機能や前頭葉機能が改善することが先行研究により示されている。しかし、記憶関連領域である海馬の萎縮との関連については明らかになっていない。本研究の目的は、イソフラボン摂取が高齢者の脳容量および認知機能に及ぼす影響を明らかにすることとした。**方法：**2012～2013年に、仙台市鶴ヶ谷地区在住の65歳以上の高齢者112名に機能総合評価を実施した。曝露指標である血中イソフラボン濃度（ゲニステイン、ダイゼイン、エクオール、グリステインの4分画）は、凍結血液検体から高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法によって測定した。主要アウトカム指標である局所脳灰白質容積は、脳MRIデータからvoxel-based morphometry法によって算出した。また副次アウトカム指標として認知機能得点（MMSE）を用いた。統計解析は重回帰分析を用い、性・年齢を調整した。**結果：**平均年齢は81.3歳、男性が50.9%であった。海馬を含む全脳の局所脳灰白質体積と血中イソフラボン濃度との間に、いずれの分画も有意な相関関係はみられなかった（ $p<0.05$ ）。また、認知機能得点に対しても有意な関連はみられなかった。**結論：**血中イソフラボン濃度と脳容量・認知機能との間に有意な関連はみられなかった。

## 文 献

- 1) Hozawa A, Sugawara Y, Tomata Y, Kakizaki M, Tsuboya T, Ohmori-Matsuda K, Nakaya N, Kuriyama S, Fukao A and Tsuji I (2013): Relationship between serum isoflavone levels and disability-free survival among community-dwelling elderly individuals: nested case-control study of the Tsurugaya project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **68**, 465-472.
- 2) Soni M, Rahardjo TBW, Soekardi R, Sulistyowati Y, Lestariningsih, Yesufu-Udechuku A, Irsan A and Hogervorst E (2014): Phytoestrogens and cognitive function: a review. *Maturitas*, **77**, 209-220.
- 3) Ashburner J and Friston KJ (2000): Voxel-based morphometry—the methods. *Neuro Image*, **11**, 805-821.
- 4) Folstein MF, Folstein SE and McHugh PR (1975): Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, **12**, 189-198.
- 5) 重森健太, 大城昌平 (2011): 高齢者におけるMMSE施行中の脳血流反応に関する研究—ワーキングメモリ領域に着目して—。静岡理学療法ジャーナル, **23**, 14-19.
- 6) Siu AL (1991): Screening for dementia and investigating its causes. *Ann Intern Med*, **115**, 122-132.