

# 妊娠・授乳期の大豆たん白質摂取が 子のメタボリックシンドローム発症リスクに与える影響

都築 毅\*

東北大学大学院農学研究科食品化学分野

## The Effect of Soy Protein Intake during Pregnancy and Lactation on the Metabolic Syndrome Onset Risk of the Offspring

Tsuyoshi TSUDUKI\*

Laboratory of Food and Biomolecular Science, Graduate School of Agriculture,  
Tohoku University, Sendai 981-8555

### ABSTRACT

The maternal nutritional status during pregnancy and lactation influences the risk of obesity in offspring, but the details of this phenomenon are unclear. In particular, there is little information on the influence on the offspring of the maternal food substance intake during pregnancy and lactation. Therefore, in this study, I examined the influence of soy protein intake in dams during pregnancy and lactation on the risk of obesity in offspring, using C57BL/6J mice. The mice were fed a control diet (CD) and soy protein diet (SPD) during pregnancy and lactation. Male offspring were weaned at 3 weeks old and fed a high-fat diet for 12 weeks to induce obesity. As a result, SPD intake in dams reduced both lipid accumulation in the white adipose tissue of offspring and adipocyte hypertrophy in offspring. The underlying mechanism may involve an increase in the activation of the lipid metabolism system via the activation of PPAR $\gamma$  in the white adipose tissue of offspring. In conclusion, our results show that soy protein intake during pregnancy and lactation inhibits development of diet-induced obesity in male offspring. *Soy Protein Research, Japan* **17**, 95-98, 2014.

Key words : pregnancy and lactation, high-fat diet, offspring, obesity, soy protein

日本は世界有数の健康長寿国として知られている<sup>1)</sup>。日本人が長寿である要因の一つとして日本食が注目されており、緑茶や大豆、魚介類といった日本食に特徴的な食材の健康有益性について世界中で広く研究されている<sup>2-4)</sup>。また昨年12月には日本人の食習慣が“和

食”としてユネスコの無形文化遺産に登録されるなど<sup>5,6)</sup>、日本人の食生活は今後ますます注目を集めると考えられる。

我々はこれまでに日本人が普段食べている食事を「日本食」と定義し、様々な研究を行ってきた。以前に我々は日米両国の食事摂取調査に基づき、日本食と米国食の1週間分の献立を作製して調理したのち混

\*〒981-8555 宮城県仙台市青葉区堤通雨宮町1-1

合、凍結乾燥、粉末化したものを飼料としてラットに与える試験を行った<sup>7)</sup>。その結果、日本食を摂取したラットでは米国食を摂取したラットに比べストレス応答性遺伝子の発現量が低く、エネルギー・糖・脂質代謝関連遺伝子の発現量が増加していた。このことから日本食は米国食よりもストレス性が低く、代謝が活発化するために肥満になりにくいことを明らかとし、日本食が健康維持に有効な食事であることを科学的に示した。さらに我々は日本食の内容がここ50年で時代と共に大きく変化していることを考慮し、1960年、1975年、1990年、2005年の4つの年代の日本食の1週間分の献立を再現し、各年代について調理、混合、凍結乾燥、粉末化したものをマウスに与え、日本食の変化が健康状態に与える影響を検討した<sup>8,9)</sup>。その結果、日本食の効果は年代によって異なり、中でも1975年の日本食は代謝を活発にし、肥満を抑制すること、老化性疾患である糖尿病や脂肪肝の発症を予防し、メタボリックシンドローム予防に有効であることを見出した。この1975年日本食によってもたらされた効果は、多種類の食材をバランスよく摂取したことによると考えられた。中でも、大豆や海藻類、魚介類、果物の摂取量が多いことが特徴であった。そこで、本研究では日本食の特徴的な食素材の1つである大豆たん白質に着目して研究を行った。

近年、妊娠・授乳期の母親の低栄養もしくは過栄養環境が子供の将来のメタボリックシンドローム発症の素因を形成するというDOHaD説 (Developmental Origins of Health and Disease) が提唱され、盛んに研究が行われている<sup>10~12)</sup>。このメカニズムとしてDNAメチル化の抑制やヒストンのアセチル化の促進が考えられている。よって、このエピジェネティックな変化を制御することでメタボリックシンドローム発症リスクの上昇を抑えることができると考えられる。

本研究はメタボリックシンドローム発症予防の試みとして、日本食の特徴的な食素材である大豆たん白質に着目し、この大豆たん白質を母親に強化することで世代を超えて子のメタボリックシンドローム発症リスクを減少させることを期待して試験を行った。

## 方 法

本研究は、「国立大学法人東北大学における動物実験等に関する規定とその解説 第2版」に従って計画を策定し、東北大学総長の承認を得て実施した。試験食は、AIN93Gの組成をもとに精製飼料を作製した。普通食はたん白質をカゼインで、大豆たん白質

強化食は大豆たん白質で調製した。4週齢の雌雄マウス [C57BL/6Jマウス(4週齢)] を普通食と大豆たん白質強化食を摂取させ、8週齢時にそれぞれで交配させた。子が離乳するまで普通食と大豆たん白質強化食を与え、離乳中 (18日齢) の子の一部を解剖し、各種分析に供した。また、子のメタボリックシンドローム発症リスクに違いがあるのか調べるため、離乳後の子に普通食と高脂肪食を12週間与え、各種分析に供した。

## 結果と考察

18日齢の大豆たん白質強化食を与えた母親の仔マウスにおいて、内臓脂肪量が有意に低下した (Fig. 1)。このメカニズムを検討したところ、白色脂肪組織の遺伝子発現解析の結果、PPAR $\gamma$ の活性化を介した脂質代謝系遺伝子の活性化が認められた (Table 1)。よって、母親の大豆たん白質摂取により、仔の白色脂肪細胞機能の活性化が認められた。

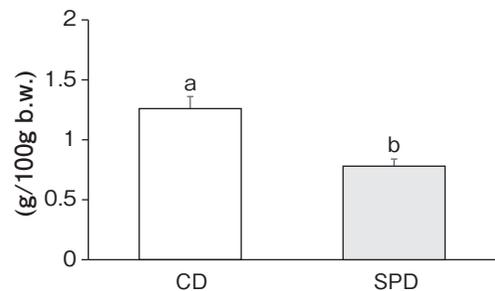


Fig. 1. White adipose tissue weight in offspring at 18 days. Values are means  $\pm$  SE, n=8. Different superscript letters indicate significantly different means at  $p < 0.05$ .

Table 1. mRNA expression levels for lipid metabolism-related genes in white adipose tissue of offspring at 18 days

	CD	SPD	Function
<i>Fasn</i>	1.00 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	2.26 $\pm$ 0.21 <sup>b</sup>	Fatty acid synthesis
<i>Acc</i>	1.00 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>	2.23 $\pm$ 0.27 <sup>b</sup>	
<i>Me</i>	1.00 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>	2.31 $\pm$ 0.28 <sup>b</sup>	
<i>G6pdx</i>	1.00 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	2.80 $\pm$ 0.21 <sup>b</sup>	
<i>Srebp-1c</i>	1.00 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>	2.36 $\pm$ 0.38 <sup>b</sup>	Differentiation
<i>Ppar<math>\gamma</math></i>	1.00 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	3.44 $\pm$ 0.08 <sup>b</sup>	
<i>Cd36</i>	1.00 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	1.51 $\pm$ 0.14 <sup>b</sup>	Fatty acid incorporation
<i>Fatp4</i>	1.00 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	1.87 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>	
<i>Lpl</i>	1.00 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	2.15 $\pm$ 0.15 <sup>b</sup>	
<i>Hsl</i>	1.00 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>	3.19 $\pm$ 0.07 <sup>b</sup>	TG dissolution

Values are means  $\pm$  SE, n=8. Different superscript letters indicate significantly different means at  $p < 0.05$ .

15週齢の大豆たん白質強化食を与えた母親の仔マウスにおいて、やはり内臓脂肪量は有意に低下しており、肥満を抑制していた (Fig. 2)。このメカニズムを検討したところ、白色脂肪組織の遺伝子発現解析の結果、18日齢と同様にPPAR $\gamma$ の活性化を介した脂質代謝系遺伝子の活性化が認められた (Table 2)。よって、大豆たん白質を母親に強化することで世代を超えて子のメタボリックシンドローム発症リスクを減少させることが明らかとなった。

本研究により、大豆たん白質が現代日本において患者数が増加しているメタボリックシンドロームの世代を超えた予防に役立つことを提示できた。現在の食生活を見直す食育の一助になると考えられ、今後、大豆たん白質のさらなる有効活用が期待された。また、「日本食」の特徴的な食素材である大豆を健康食材として、世界へアピールする一助となった。

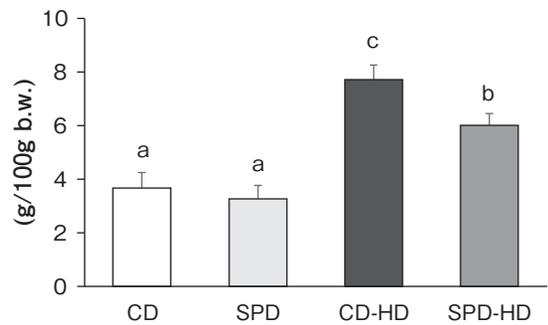


Fig. 2. White adipose tissue weight in offspring at 15 weeks. Values are means  $\pm$  SE, n=8. Different superscript letters indicate significantly different means at  $p < 0.05$ .

Table 2. mRNA expression levels for lipid metabolism-related genes in white adipose tissue of offspring at 15 weeks

	CD-CD	SPD-CD	CD-HD	SPD-HD	Function
	(Ratio)				
<i>Fasn</i>	1.00 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>	1.16 $\pm$ 0.26 <sup>a</sup>	4.22 $\pm$ 0.41 <sup>c</sup>	2.50 $\pm$ 0.33 <sup>b</sup>	Fatty acid synthesis
<i>Acc</i>	1.00 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	1.22 $\pm$ 0.23 <sup>a</sup>	3.64 $\pm$ 0.49 <sup>c</sup>	2.20 $\pm$ 0.34 <sup>b</sup>	
<i>Me</i>	1.00 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	1.45 $\pm$ 0.33 <sup>a</sup>	2.67 $\pm$ 0.35 <sup>c</sup>	2.71 $\pm$ 0.08 <sup>b</sup>	
<i>G6pdx</i>	1.00 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>	1.17 $\pm$ 0.34 <sup>a</sup>	3.70 $\pm$ 0.46 <sup>c</sup>	2.09 $\pm$ 0.12 <sup>b</sup>	
<i>Srebp-1c</i>	1.00 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	1.02 $\pm$ 0.29 <sup>a</sup>	4.65 $\pm$ 0.84 <sup>c</sup>	2.12 $\pm$ 0.13 <sup>b</sup>	Differentiation
<i>Ppar<math>\gamma</math></i>	1.00 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>	1.86 $\pm$ 0.28 <sup>b</sup>	1.37 $\pm$ 0.37 <sup>ab</sup>	3.08 $\pm$ 0.50 <sup>c</sup>	
<i>Cd36</i>	1.00 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	1.15 $\pm$ 0.28 <sup>a</sup>	0.92 $\pm$ 0.33 <sup>a</sup>	1.81 $\pm$ 0.24 <sup>b</sup>	Fatty acid incorporation
<i>Fatp4</i>	1.00 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>	1.89 $\pm$ 0.22 <sup>b</sup>	1.24 $\pm$ 0.37 <sup>ab</sup>	1.82 $\pm$ 0.35 <sup>b</sup>	
<i>Lpl</i>	1.00 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	1.42 $\pm$ 0.20 <sup>a</sup>	0.75 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup>	1.97 $\pm$ 0.28 <sup>b</sup>	
<i>Hsl</i>	1.00 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	1.96 $\pm$ 0.11 <sup>b</sup>	1.40 $\pm$ 0.15 <sup>ab</sup>	2.65 $\pm$ 0.21 <sup>c</sup>	TG dissolution

Values are means  $\pm$  SE, n=8. Different superscript letters indicate significantly different means at  $p < 0.05$ .

## 要 約

メタボリックシンドローム発症の一因として、母体の栄養状態による胎児・乳児のエピジェネティクス制御が考えられている。妊娠・授乳期の母親の栄養状態が低栄養もしくは過栄養のとき、子の成長後のメタボリックシンドローム発症リスクが上昇することが明らかになり、そのメカニズムとしてDNAメチル化の抑制が考えられている。よって、このDNAのメチル化を促進することでメタボリックシンドローム発症リスクの上昇を抑えることができると考えられる。本研究はメタボリックシンドローム発症予防の試みとして、日本食の特徴的な食素材である大豆たん白質に着目し、この大豆たん白質を母親に強化することで世代を超えて子のメタボリックシンドローム発症リスクを減少させることを期待して試験を行った。4週齢の雌雄マウス [C57BL/6Jマウス (4週齢)] を普通食と大豆たん白質強化食を摂取させ、8週齢時にそれぞれで交配させた。子が離乳するまで普通食と大豆たん白質強化食を与え、離乳中 (18日齢) の子の一部を解剖し、各種分析に供した。また、子のメタボリックシンドローム発症に違いがあるのか調べるため、離乳後の子に普通食と高脂肪食を12週間与え、各種分析に供した。その結果、大豆たん白質強化食を与えた母親の乳児において、内臓脂肪量が低下しており、遺伝子発現解析の結果、PPAR $\gamma$ の活性化を介した白色脂肪細胞機能の活性化が認められた。大豆たん白質強化食を与えた母親の成長後の仔マウスにおいて、やはり内臓脂肪量は低下しており、肥満を抑制していた。よって、大豆たん白質を母親に強化することで世代を超えて子のメタボリックシンドローム発症リスクを減少させることが明らかとなった。

## 文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部 (2013) : 平成24年簡易生命表, 厚生労働統計協会, 東京.
- 2) Rains TM, Agarwal S and Maki KC (2011): Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *J Nutr Biochem*, **22**, 1-7.
- 3) Kim MH and Kang KS (2012): Isoflavones as a smart curer for non-alcoholic fatty liver disease and pathological adiposity via ChREBP and Wnt signaling. *Prev Med*, **54**, S57-S63.
- 4) Buckley JD and Howe PR (2010): Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may be beneficial for reducing obesity-a review. *Nutrients*, **12**, 1212-1230.
- 5) 農林水産省, 基本政策-食文化  
<http://www.maff.go.jp/j/keikaku/syokubunka/index.html> (日付)
- 6) UNESCO, Lists of intangible cultural heritage and Register of best safeguarding practices.  
<http://www.unesco.org/culture/ich/index.php?pg=00559> (日付)
- 7) 都築毅, 武鹿直樹, 中村祐美子, 仲川清隆, 五十嵐美樹, 宮澤陽夫 (2008) : 現代日本食と現代米国食を給与したラットの肝臓における網羅的遺伝子解析. 日本栄養・食糧学会誌, **61**, 255-264.
- 8) 本間太郎, 北野泰奈, 木島遼, 治部祐里, 川上祐生, 都築毅, 仲川清隆, 宮澤陽夫 (2013) : 脂質・糖質代謝系に焦点を当てた年代別日本食の健康有益性の比較. 日本食品科学工学会誌, **60**, 541-553.
- 9) 北野泰奈, 本間太郎, 畠山雄有, 治部祐里, 川上祐生, 都築毅, 仲川清隆, 宮澤陽夫 (2014) : 時代と共に変化した日本食がマウスの肥満発症リスクに与える影響. 日本栄養・食糧学会誌, **67**, 73-85.
- 10) Ashino NG, Saito KN, Souza FD, Nakutz FS, Roman EA, Velloso LA, Torsoni AS and Torsoni MA (2012): Maternal high-fat feeding through pregnancy and lactation predisposes mouse offspring to molecular insulin resistance and fatty liver. *J Nutr Biochem*, **23**, 341-348.
- 11) Barker DJ and Osmond C (2000): Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect*, **108**, 545-553.
- 12) Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M and Heindel JJ (2012): Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health. *Environ Health*, **11**, 42.