

大豆イソフラボンの代謝物には、ダイゼインから代謝されて生成するイコールや、*o*-Desmethylangolensin(*o*-DMA)、ゲニステインから代謝されて生成するジハイドロゲニステイン等がある。

この大豆イソフラボン代謝について模式化した図を、大豆イソフラボンの体内動態フロー図として別紙1に示した。

## 2.3 現在までに知られている大豆イソフラボンの生体への影響

### 2.3.1 エストロゲンレセプターを介する作用

大豆イソフラボンは、ステロイド骨格を有しないが、分子構造がヒトのエストロゲン(女性ホルモン)に類似しているため、生体内でエストロゲンレセプター(ER: ER- $\alpha$ 、ER- $\beta$ )に結合し、生体作用を発揮する。

ER- $\alpha$ は女性生殖器系(子宮、膣、卵巣)に豊富に存在し、乳腺、視床下部、内皮細胞、血管平滑筋にも存在している。一方 ER- $\beta$ は、前立腺、卵巣に豊富に存在し、肺、脳、血管、骨にも存在している。

大豆イソフラボンの ER への結合能等に関しては、次の報告がある。

- ER への結合活性では、ゲニステインはダイゼインより強い。ダイゼインが代謝されて生成するイコールはゲニステインより、やや活性が強い<sup>9)</sup>。
- 大豆イソフラボンの ER- $\alpha$ への結合能は、固相化レセプター・リガンド結合試験によれば、ゲニステインでエストラジオール(E2)の 4/100、ダイゼインでは 1/1000、可溶化レセプター・リガンド結合試験によれば、ゲニステインで 7/1000、ダイゼインでは 2/1000 とされている<sup>9)</sup>。また、別の試験によればゲニステインの ER- $\alpha$ への結合能は、エストラジオールの 4/1000 である。尚、この試験ではエチニルエストラジオール(EE)の結合能は E2 の 1.9 倍とされている<sup>10)</sup>。
- 大豆イソフラボンの ER- $\beta$ への結合能は、固相化レセプター・リガンド結合試験によれば、ゲニステインで E2 の 87/100、ダイゼインでは 5/1000、可溶化レセプター・リガンド結合試験によれば、ゲニステインで 13/100、ダイゼインでは 1/100 とされている<sup>9)</sup>。
- ゲニステイン 10~100nM では、生理的ホルモンと同程度の活性を示し、1000nM においては、それよりも高いエストロゲン活性を示したとされている<sup>9)</sup>。

個人の大豆イソフラボンに対する生体への影響の差の原因は吸収、代謝等いろいろ考慮されるが、これらに加えて大豆イソフラボンの代謝物であるイコールの産生能の差が考えられる。イコールの産生機序については、まだ科学的に十分明らかにされていないが腸内細菌叢が関与しているとされ、イコールを産生する菌を保持しているか

否かが影響していると考えられている<sup>8)</sup>。また、イコールを産生するヒトの頻度は、人種や性別などによって異なるが、約20~60%であるとされている<sup>25)</sup>。

### 2.3.2 トポイソメラーゼ阻害作用

大豆イソフラボンやケルセチン等のフラボノイドは、DNAの構造を正常に保つ働きを持つトポイソメラーゼIIを阻害し、*MLL*(myeloid-lymphoid leukemia)遺伝子の異常(転座・再配列等の変異)を生じさせる可能性があることが報告されている。

*MLL* 遺伝子の再配列は、トポイソメラーゼII阻害作用から抗がん作用を示すと考えられている抗がん剤のVP16やドキソルビシン(トポイソメラーゼII阻害剤)によっても誘発され、これらの薬剤による治療によって後に急性骨髄性白血病や急性リンパ性白血病が発症することが知られている。

また、乳幼児急性骨髄性白血病の65%、急性リンパ性白血病の85%に*MLL* 遺伝子の異常が関与しているとされるが、1歳以上で診断される場合はその5%のみしか*MLL* 遺伝子の異常が関与しないことから、乳幼児における*MLL* 遺伝子関与の白血病は、子宮胎内で生じるものと考えられている。このことから、妊娠中におけるトポイソメラーゼII阻害作用のある物質への暴露による胎児への影響について懸念が示されている。

大豆イソフラボンの、トポイソメラーゼII阻害による*MLL* 遺伝子切断作用における化学療法剤との比較について、次の報告がある。

- 造血系培養細胞を用いた実験で、抗がん剤VP16(25 $\mu$ M)による*MLL* 遺伝子切断と同程度の作用は、ゲニステインでは50 $\mu$ M、ゲニスチン100 $\mu$ M、ダイゼイン200 $\mu$ Mで誘発される。この作用はトポイソメラーゼII阻害によることが、精製したヒトのトポイソメラーゼIIとDNAを用いた*in vitro*の実験で示されている。ゲニステインは、VP16と同程度の阻害活性を持ち、ゲニスチン及びダイゼインはその50%の活性をもつと報告されている<sup>118)</sup>。

### 2.3.3 その他

甲状腺機能への影響に関わる幾つかの動物試験、ヒト試験が報告されており、ヨウ素欠乏状態において、大豆イソフラボンによる甲状腺ペルオキシターゼ(TPO)の阻害作用の影響が顕在化するとされている。このため、1960年代より、乳児用の大豆調整乳へのヨウ素添加が行われている国がある。

#### 2.3.3.1 動物試験

- 雌ラットにおいて大豆摂取とヨウ素欠乏は、相乗的に甲状腺濾胞細胞の過形成の誘導、血清甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度や甲状腺重量の増加、甲状腺と脳下垂

体の超微細構造的な変化を引き起こすとした報告がある<sup>91)</sup>。

- ヨウ素欠乏条件下の雌ラットにおいて、大豆イソフラボンの摂取は、甲状腺重量、及び甲状腺組織病理学的な変化をもたらさなかったとの報告がある<sup>92)</sup>。
- 大豆を除去した食餌下のラットに大豆イソフラボンを与えたところ、濃度依存的に TPO 活性が低下したが、甲状腺重量やホルモン濃度への影響は認められなかったとする報告がある<sup>93)</sup>。

### 2.3.3.2 ヒト試験等

- 1950 年代及び 1960 年代において、大豆調整乳を与えられた乳児 12 例に、甲状腺機能の変化が報告されており、ヨウ素欠乏による甲状腺機能低下の兆候がないにも関わらず、そのほとんどが甲状腺腫であったとされている<sup>11)37)</sup>。
- ヨウ素欠乏状態において、ゲニステイン及びダイゼインは、ヨードチロニンホルモン合成に関わる酵素である TPO の活性を阻害するとの報告があり、1960 年代に乳児の大豆調整乳にヨウ素の添加が始まった<sup>11)</sup>。
- 大豆調整乳を摂取していた男子乳児が、先天性甲状腺機能低下症と診断され、生後 11 日目よりチロキシン(T4)治療が開始されたが、乳児の甲状腺機能低下症は、乳児の食事を牛乳に変えるまで続いたとの臨床報告がある<sup>11)</sup>。

わが国においては、海草類等の食品からのヨウ素摂取量が多いことから、成人に関しては甲状腺機能への影響については基本的に問題ないと考えられる。しかしながら、乳幼児における海草類の摂取量は成人に比べ少ないことから、大豆イソフラボンの摂取に問題がないとは言い切れない。

## 2.4 大豆イソフラボンの安全性評価に当たっての指標

2.3 に挙げた大豆イソフラボンの生体への影響のうち、本書においては、原則として ER を介した作用を指標として検討する。

その理由は以下のとおりである。

大豆イソフラボンのヒトの健康に対する有益性は、主に、ER を介するものと想定されている。この場合、同じ作用点である ER を介して、「有効性」を発揮する可能性が指摘されると同時に、「有害性」側に働く可能性が指摘される。

トポイソメラーゼ阻害作用等は比較的高濃度で作用することが明らかであることに對し、ER を介する作用は、低濃度で発現する作用であることが知られている。

また、トポイソメラーゼ阻害作用等については、現段階でヒトの健康に対する有益性に繋がる事象であるとの科学的認識は報告されていない。

このため、現時点で入手できるデータ(科学的知見)等から、大豆イソフラボンの摂

取(量)とヒトの健康影響の関係について、最も低用量で問題となる ER を介する作用を指標として整理した上で、摂取対象者に応じた個別の検討を行うこととした。

摂取対象者の分類は、大豆イソフラボンの ER を介した作用を指標とすることから、エストロゲンへの感受性を基本と考え、閉経前女性、閉経後女性、男性とした。妊婦、胎児、乳幼児、小児に関しては、別途検討する。

### 3 大豆食品からの大豆イソフラボンの摂取量

大豆イソフラボンを含む豆腐、味噌、納豆といった大豆食品が日常的に摂取されていることを踏まえ、わが国における、大豆イソフラボンの摂取量について、各種大豆食品中の大豆イソフラボン含有量及び平成14年国民栄養調査の結果<sup>26)</sup>を基に、性別、年齢階層別に試算した。

#### 3.1 各種大豆食品中の大豆イソフラボン含有量

報告されている各種大豆食品中の大豆イソフラボンの測定値をもとに、大豆食品中の大豆イソフラボンアグリコン含有量(換算値)を表1にまとめた<sup>27)</sup>。

なお、本書においては大豆及び各種大豆食品を酸加水分解法にて分解し、大豆イソフラボンアグリコンとして含有量を分析した報告の値を用いている。

表1 各種大豆食品中の大豆イソフラボンアグリコン含有量(換算値)

(大豆イソフラボンアグリコンmg/100g)

食品名(検体数)	含有量	平均含有量
大豆(11 検体)	88.3~207.7	140.4
煮大豆(3 検体)	69.0~74.7	72.1
炒り大豆(1 検体)	200.7	200.7
黄粉(2 検体)	211.1~321.4	266.2
豆腐(4 検体)	17.1~24.3	20.3
凍り豆腐(1 検体)	88.5	88.5
おから(1 検体)	10.5	10.5
金山寺みそ(1 検体)	12.8	12.8
油揚げ類(3 検体)	28.8~53.4	39.2
納豆(2 検体)	65.6~81.3	73.5
味噌(8 検体)	14.3~81.4	49.7
醤油(8 検体)	0.7~1.2	0.9
豆乳(3 検体)	6.9~53.8	24.8

### 3.2 平成 14 年国民栄養調査に基づく大豆食品からの大豆イソフラボン摂取量(試算)

日本人(15 歳以上)における大豆イソフラボン摂取量を把握するため、平成 14 年国民栄養調査<sup>26)</sup>に基づく 1 日当たりの大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)の試算を行った。

#### <国民栄養調査について>

平成 14 年国民栄養調査は、平成 14 年 11 月のある一日における、調査対象者(全国よりランダム抽出された 4,246 世帯、11,491 名)の食事記録を集計し、国民一人一日あたりの栄養素等摂取量を示したものである。

摂取量の平均は国民一人当たりの平均的な一日摂取量を示すと考えられるが、摂取量分布及びばらつきは日常的に多量に摂取している人、または、全く摂取していない人の割合を示すものではないと考えられる。即ち、国民栄養調査においてある食品をある日には 90 g 摂取した人が、翌日以降も引き続き摂取しているか否かは、国民栄養調査の結果からは、明らかにできない。

試算に当たっては、平成 14 年国民栄養調査結果における全国平均の大豆・加工品摂取量、及び味噌・醤油摂取量を用いて、15 歳以上の摂取者を 2.4 のとおり閉経前女性(15~59 歳)、閉経後女性(50 歳以上)及び男性(15 歳以上)に分類し、各階層の大豆食品の摂取量を算出し、その数値に表 1 の各種大豆食品中の平均大豆イソフラボン含有量を乗じて、1 日当たりの大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)を求めた。各階層の摂取量分布を別紙 2 に示した。なお、閉経の年齢に個人差があることから、50~59 歳の女性を閉経前女性及び閉経後女性の両方に分類している。

これによると、大豆イソフラボン摂取の中央値、95 パーセンタイル値<sup>c)</sup>は閉経前女性ではそれぞれ 16 mg/日、64 mg/日、閉経後女性においてはそれぞれ 22 mg/日、74 mg/日、男性ではそれぞれ 18 mg/日、76 mg/日である(表 2、別紙 2)。

なお、1975 年(昭和 50 年)から 2002 年(平成 14 年)の国民栄養調査結果によると、大豆食品の 1 日当たりの摂取量は、63.2~70.2g の範囲で推移しており、大豆食品からの大豆イソフラボンの摂取量に大きな変化はないものと考えられる。

c)パーセンタイル値：計測値を小さい順に並べたときに、計測値の個数が任意のパーセントの位置にある測定値。  
例)1000 個の測定値における 10 パーセンタイル値とは、計測値の小さい方から 10%(100 番目)に位置する計測値をさす。

表 2 平成 14 年国民栄養調査結果より試算した、1 日当たりの大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)<sup>d)</sup>

(大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)mg/日/人)

	中央値 (50 パーセンタイル値)	95 パーセンタイル値
閉経前女性 (15～59 歳)	16	64
閉経後女性 (50 歳以上)	22	74
男性 (15 歳以上)	18	76
総数	18	70

### 3.3 その他

日本人(成人)の食生活において摂取される大豆食品の大豆イソフラボン摂取量について、幾つかの文献報告がある。

- 日本(東海地方)において行われた、男女 1,232 名(男性 886 名 : 54.4±7.7 歳、女性 346 名 : 57.8±4.8 歳)を対象とした 1 日間の食事調査、及び男女 88 名(男性 46 名 : 52.5±4.5 歳、女性 42 名 : 49.8±8.6 歳)を対象とした合計 16 日間の食事調査によると、ゲニステインとダイゼインの合計摂取量の中央値はそれぞれ 31.7 mg、24.4 mg/日、75 パーセンタイル値はそれぞれ 51.4 mg/日、31.6 mg/日であった<sup>28)</sup>。
- 日本(東海地方)における、マーケットバスケット方式により作製した食事試料から分析された大豆イソフラボン含有量を用いて算出した大豆イソフラボン平均摂取量は 22.2 mg/日(大豆イソフラボンアグリコン換算)であった<sup>29)</sup>。
- 日本 5 地域における農家女性 1,528 名を対象とした食事調査によると、ダイゼインとゲニステインの合計摂取量の 90 パーセンタイル値は 75.8 mg/日、95 パーセンタイル値は 91.3 mg/日であると算出された<sup>30)</sup>。

日本(東北地方)における女性 50 名(32～68 歳)を対象にした 3 日間の食事調査によると、ダイゼインとゲニステインの合計摂取量は平均 39.5 mg/日(7.8～87.7 mg/日)であった<sup>31)</sup>。

d) 国民栄養調査食品群別表の大豆・加工品(大豆(全粒)・加工品、豆腐、油揚げ類、納豆、その他の大豆加工品)、及び調味料のうち味噌、しょうゆに含まれる大豆イソフラボンアグリコン(換算値)の合計

- 北日本における、主に農業に従事する女性 115 名(29～78 歳)を対象にした 3 日間の食事調査によると、ダイゼインとゲニステインの合計摂取量は平均 47.2 mg/日(12.0～118.9 mg/日)であった。また、この集団のうち 6 名(5.2%)においては 100 mg/日を超えていた<sup>32)</sup>。

その他、乳幼児期や学童期においても、大豆および大豆食品は植物性たん白質の供給源の一つとされている。一方、米国では 50 年以上にわたり大豆調整乳が摂取されていると報告されている。

## 4 大豆イソフラボンに関する試験報告

本項において、試験報告等の記述中の大豆イソフラボン摂取量の数値において、\*印は配糖体・アグリコンの別が不明、その他断りのないものについてはアグリコン量として示している。

### 4.1 体内動態に関する報告

#### 4.1.1 動物試験

ラットを用いた幾つかの試験で、大豆イソフラボンの代謝物の動態等が確認されており、最大 90%程度存在するグルクロン酸抱合体画分は生物学的に不活性であり、遊離画分や硫酸抱合体画分は通常生物学的に活性であるとされている<sup>10)</sup>。

また、大豆イソフラボンの供給源によっては、血中移行や雌の発情周期に及ぼす影響の程度が異なるとの報告もある。

- ラットに大豆イソフラボン配糖体を単回経口投与し、血液、尿、及び糞便中のダイゼイン、ゲニステイン、及びそれぞれの代謝物であるイコール、4-エチルフェノールについて測定したところ、血清中のダイゼインは摂取後約 2 時間でピークを示し、その濃度はゲニステインの約 2 倍であったが、その後減少し、15 時間後における両者の濃度に差はなかった。ダイゼインの尿中排泄は摂取後 48 時間で摂取量の約 17%、ゲニステインは約 12%であった。また、ダイゼインの約 5%はイコールとして、ゲニステインの約 42%は 4-エチルフェノールとして排泄された。摂取後 48 時間までにおける糞便への排泄はダイゼイン 2.3%、ゲニステイン 3.4%であり、ラットにおける大豆イソフラボンの生物学的利用はゲニステインよりもダイゼインが大きいとされている<sup>10)</sup>。
- 離乳後ラットへの大豆イソフラボンの 16 週間の混餌投与により、成長に及ぼす影響が検討された。大豆イソフラボンの供給源として乳児用大豆調整乳または大豆抽出物が用いられた。大豆イソフラボンの血中濃度は用量依存的に増加したが、

その代謝は乳児用大豆調整乳の方が低かった。雌ラットの発情周期も用量に依存して延長したが、乳児用大豆調整乳の方がより短かったとされている。これらのことから、大豆イソフラボンの影響は、その供給源によって若干異なる可能性があると考えられている<sup>13)</sup>。

- 新生児期(生後1~5日)にゲニステインを皮下投与された雌雄マウスにおける血中の薬物動態を、ラットやヒトと比較している。平均アグリコン画分は経胎盤及び授乳により暴露されたラット胎児又は新生児と類似していた。また、半減期はそれらのラットの3~7倍、ヒト成人の2~3倍長かった。これらの結果は、低い抱合能が新生児期におけるエストロゲン作用を規定する要因であることを示している<sup>12)</sup>。
- ダイゼインは消化管でラクターゼフロリジン加水分解酵素(lactase phlorizin hydrolase)によって糖部が除去され吸収される。このことがラットにおける抱合体摂取後の速やかな体内移行の原因の一つと考えられる<sup>134)</sup>。

#### 4.1.2 ヒト試験及び観察研究等

日本人の健常成人男女、閉経前・後の女性、又は米国人等における、大豆イソフラボンの動態について、幾つかの報告がされている。

大豆イソフラボンのヒト体内動態は、摂取させたイソフラボンの形態(食品の形態)による差や、尿中の大豆イソフラボン排泄量には数倍から数十倍の個人差が認められ、また、ダイゼインの代謝物であるイコールや $o$ -DMAではさらに個人差が大きく、ピーク時の尿中イコール排泄量に1500倍以上の個人差が認められているとする文献もあり<sup>25)</sup>、人種による差及び個人の差などの可能性が推察される。

- 乳児の未発達の腸内細菌叢が、大豆イソフラボン配糖体及びグルクロン酸抱合体を加水分解できないため、大豆イソフラボンの吸収と排泄は成人とは異なる<sup>14)</sup>。
- 女性68名(18~43歳、アジア人女性35名、白人女性33名)に豆乳粉を摂取させ、GTT(Gut transit time)と、大豆イソフラボンの生体内利用率との関係を調査した報告によると、アジア人女性のうち、糞便中へのゲニステイン排泄量の少ない被験者のGTTは $40 \pm 8$ 時間であり、尿中へのゲニステイン排泄率は $11 \pm 2.7\%$ であった。一方アジア人女性のうち、糞便へのゲニステイン排泄量の多い被験者ではGTTはより長く( $63 \pm 5$ 時間)、尿中への排泄率は少なかった( $4.0 \pm 1.7\%$ )。

また白人女性のGTT( $84 \pm 5$ 時間)は、アジア人女性( $56 \pm 6$ 時間)よりも長く、ゲニステインの尿中への排泄率は、アジア人女性のうち糞便中への排泄量の多い被験者と同程度であった。これらのことから、GTTが早く、糞便中へのイソフラボン排泄量の少ない被験者は、より大豆イソフラボンの生体内利用率(循環血流中への移行率)が高いものと考察されている<sup>15)</sup>。

- 男女各4名(31~58歳、日本人)に大豆イソフラボン含有錠( $0.11\text{mmol}$ :配糖体50



- mg/日及びアグリコン 30 mg/日)を摂取させたところ、ダイゼイン及びゲニステインの血中移行速度はアグリコン摂取では 2 時間、配糖体摂取では 4 時間で最高血中濃度に達し、その濃度はアグリコン摂取時が配糖体摂取時より 2 倍以上高かった。両摂取時ともに血中のゲニステイン濃度はダイゼインを上回っていた。また、血中からの大豆イソフラボンの消失は、アグリコン摂取時の方が速やかであった<sup>16)</sup>。
- 男女各 4 名(38~57 歳、日本人)に大豆イソフラボン含有錠(1.7mmol : 配糖体 760 mg/日及びアグリコン 450 mg/日)を摂取させたところ、ダイゼイン及びゲニステインの血中移行速度はアグリコン摂取時において 4 時間、配糖体摂取時ではダイゼインは 4 時間、ゲニステインは 6 時間で最高血中濃度に達し、その濃度はアグリコン摂取時が配糖体摂取時より 5 倍以上高かった。アグリコン摂取時の血中の大豆イソフラボンは配糖体摂取時に比較して、消失が早く、摂取 24 時間後においては配糖体摂取時の濃度と同程度まで低下した<sup>16)</sup>。
  - 男性 7 名、女性 6 名(30.9±4.2 歳、日本人)に大豆イソフラボンアグリコン含有錠菓(30 mg/日)を 2 週間摂取させたところ、試験期間中の血中のダイゼイン及びゲニステインの濃度は摂取前に比べ有意に上昇したが、摂取終了後 1 週間には摂取前の濃度域に低下した<sup>17)</sup>。
  - 日本(東北地方)における食事調査(女性 106 名)によると、ダイゼインとゲニステインの合計摂取量の平均値は約 0.18mmol/日(47 mg/日)であり、最高値は 0.45mmol/日(119 mg/日)であった。血中の大豆イソフラボン濃度は平均値でダイゼイン 0.11  $\mu$  mol/L、ゲニステイン 0.31  $\mu$  mol/L、最高値ではそれぞれ 1.77  $\mu$  mol/L、2.46  $\mu$  mol/L であった<sup>18)</sup>。
  - 女性 10 名(閉経前女性 5 名、閉経後女性 5 名)に大豆イソフラボンアグリコンと配糖体をアグリコン換算で同等量添加した味噌を、それぞれ単回摂取させる二重盲検クロスオーバー試験を行い、摂取後 24 時間までの血中の大豆イソフラボン濃度を測定したところ、アグリコン摂取群の血中濃度が配糖体摂取群の血中濃度より高くなることはなかった<sup>19)</sup>。
  - 男性 8 名(38~55 歳、日本人)に大豆イソフラボン含有錠(1.3mmol/日 : 配糖体 130 mg/日及びアグリコン 80 mg/日)をそれぞれ 4 週間摂取させたところ、試験期間中の血中のダイゼイン及びゲニステインの濃度はアグリコン摂取期間では配糖体摂取期間より 2 倍以上高く、その濃度は摂取期間中一定レベルで推移した<sup>16)</sup>。
  - 閉経後女性 33 名(53.8±2.9 歳、日本人)に、大豆イソフラボン配糖体含有錠(アグリコン換算 47 mg/日)を 6 ヶ月間摂取させたところ、6 ヶ月後の血中ダイゼイン、ゲニステイン及びグリシテイン濃度はそれぞれ 0.89±0.84  $\mu$  mol/L、0.34±0.30  $\mu$  mol/L、0.17±0.156  $\mu$  mol/L であり、ダイゼインとグリシテインの濃度は、試験開始時に比べ有意に上昇した<sup>122)</sup>。
  - 閉経前女性 5 名(29~48 歳)及び閉経後女性 5 名(49~56 歳)(それぞれ人種不明、但し米国における試験)に、炒り大豆(15、30、60 mg/日)を摂取させ、その後の血

中及び尿中のダイゼイン、ゲニステイン及びイコールを測定したところ、大豆イソフラボンの薬物動態に閉経前後の差は認められなかった。尿中のダイゼイン、ゲニステイン濃度は、大豆イソフラボン摂取量の増加に伴って上昇したが、摂取量に占める排泄割合は低下した。また、尿中へのイコール排泄はダイゼイン及びゲニステインに遅れて確認された<sup>20)</sup>。

- 女性 15 名(46±6 歳、1 名の脱落例を除く、米国人)に大豆イソフラボン含有錠(約 0.11mmol/L: 配糖体 48 mg 及びアグリコン 30 mg)を摂取させた後の、ダイゼイン、ゲニステイン及びイコールの血中移行を調べたところ、ゲニステインに、配糖体とアグリコンとの差は認められなかった。ダイゼインではアグリコン摂取時の最高血中濃度及び AUC<sup>e)</sup>が高く推移した。イコールの AUC は配糖体摂取後により高く推移した<sup>21)</sup>。
- 男性 6 名(21~48 歳、白人 5 名、アジア人 1 名)に、大豆粉を溶かした飲料(6.3 μmol/kg 体重(約 1.6 mg/kg 体重)を摂取させた後の血中及び尿中のダイゼイン、ゲニステインを測定したところ、血中濃度は緩やかに上昇し、そのピーク到達時間はダイゼインで 7.42±0.74 時間、最高濃度は 3.14±0.36 μmol/L であり、ゲニステインは 8.42±0.69 時間、4.09±0.94 μmol/L であった。ダイゼインの尿中への排泄はゲニステインより多いが、両者の AUC 比率は、試験食の含有比率と同程度であり、ダイゼインとゲニステインの生物学的利用能は似ているとされている<sup>22)</sup>。
- 閉経前女性 8 名(33±6.1 歳、コーカシアン 6 名、アフリカ系アメリカ人 2 名)に豆乳(大豆イソフラボンアグリコン 158 mg/日)及び対照食(大豆イソフラボンを除去した豆乳)を 1 月経周期摂取させるクロスオーバー試験により、17β-エストラジオール代謝物の尿中排泄量を調べた。その結果、試験食摂取により尿中の 2-ヒドロキシエストロンは対照食摂取時に比べ 47%増加(P=0.03)した。一方 16α-ヒドロキシエストロンの排泄量に差は認められなかった。このことから、内因性エストロゲンの代謝亢進が示唆されている<sup>23)</sup>。
- 閉経後女性 6 名(55.5±5 歳、ヨーロッパ人)に、大豆イソフラボンアグリコン及び配糖体を含む飲料(それぞれ大豆イソフラボンアグリコンとして 1 mg/kg 体重/日)を摂取させるランダム化二重盲検クロスオーバー試験を行ったところ、血漿及び尿における大豆イソフラボンの薬物動態に、アグリコンと配糖体の差はなく、生物学的利用能に差はないと考察されている<sup>24)</sup>。
- 閉経前女性(21 名、18~53 歳)、閉経後女性(17 名、48~69 歳)、男性(21 名、18~55 歳)に、豆乳、大豆抽出たん白質、あるいはテンペ(それぞれ 0.44 mg/kg 体重に相当)を摂取させるランダム化クロスオーバー試験を行ったところ、血清イソフラボン濃度は試験食摂取後に上昇し、ゲニステインの濃度はダイゼイン濃度を上回っていた。また、ダイゼインの最大血中濃度は女性の方が高かった。アグリコ

e) AUC: Area under the curve: 血中薬物濃度-時間曲線下面積、生体内利用率を示す

ンが多く含まれるとされるテンペの摂取においては、大豆抽出たん白質に比べ、大豆イソフラボンの最大血中濃度が高く推移した。豆乳の摂取では、大豆イソフラボンはより早く代謝され、より早く最大血中濃度に達したことから、摂取する食物の形態により大豆イソフラボンの動態が異なることが示唆される。<sup>136)</sup>

- 大豆イソフラボンを摂取した後 3~4.5 時間時点の血清中の大豆イソフラボンの様態については、ゲニステイン由来のものでは 50~90%程度がグルクロン酸抱合体、5~20%程度が硫酸抱合体、10~25%程度がアグリコンとして存在する。ダイゼイン由来のものでは 30~60%程度がグルクロン酸抱合体、25%程度が硫酸抱合体、20%前後がアグリコンとして存在すると報告されている<sup>45)6)</sup>。

これらの試験報告について検討した結果、大豆イソフラボンの薬物動態には閉経前後で差は認められないこと、新生児では抱合能が低く排出半減期が長いことが動物実験で示唆されている。大豆イソフラボンを食物から摂取した場合と配糖体を錠剤として摂取した場合（アグリコンで等量）を比較すると、ゲニステインの血中濃度に差はないが、イコールの前駆体であるダイゼインは後者の方が高い。

以上のことから、経口摂取した大豆イソフラボン配糖体、アグリコン共に、体内に比較的効率的に吸収されると考えられる。但し、脱抱合能には、人種間での違いも予想される。

## 4.2 安全性についての試験報告

### 4.2.1 動物試験

主にエストロゲン活性の高いゲニステインについて、マウス、ラット、サル等の経口・皮下投与試験により、(1) エストロゲン活性を測定するバイオアッセイ（子宮肥大試験など）において、測定される種々の化学物質中の一検体として、または(2) 妊娠動物に投与する試験系によって、妊娠動物や胎児に対する影響、もしくは新生児に投与することによる影響等について検討されている。これらの試験においては、

- (1) では子宮重量の増加を来たし、エストロゲン作用陽性との判定を受け、(2) では母動物のみならず子動物の生殖機能の異常等が認められた。

動物試験の結果について、投与時期(動物の週齢)・投与量等と認められた症状、無影響量等から、ヒトの場合の影響への外挿性、あるいは蓋然性について検討した。

- マウス新生児へのゲニステインの皮下投与(50 mg/kg/日)は、生後 5 日目で子宮重量の有意な増加を引き起こし、また 18 ヶ月後には全例において卵管上皮の異常増殖、黄体の消失が認められた。また、子宮においては複雑型子宮内膜増殖症(47%)、異型子宮内膜増殖症(5%)、扁平上皮化生(64%)、子宮腺がん(35%)が観察された。他方対照群においては、子宮腺筋症(6%)、複雑型子宮内膜増殖症(19%)

が観察された。卵巣におけるのう胞は両群共に同程度観察された<sup>34)</sup>。

- マウス新生児への生後 1~5 日目のゲニステインの皮下投与(0.5、5、50 mg/kg/日)により、膣開口日について対照群と比較して有意な差は観察されなかったが、用量及び週齢に従い重症度の増大を伴う、異常な発情周期の延長をもたらした。また、2、4、6ヶ月齢時点の雌マウスの生存出産児数は、ゲニステインの用量増加、及び時間経過と共に減少した。6ヶ月齢における生存出産児率は、対照群を 100%とした場合、ゲニステイン 0.5、5、50 mg/kg/日を投与されたマウスではそれぞれ 60%、40%、0%であった。2ヶ月齢時点においては、50 mg/kg/日投与群の 60%以上で着床痕からは受胎可能であったが、妊娠の維持は不可能であった<sup>123)</sup>。
- マウス新生児への生後 1~5 日目のゲニステインの皮下投与 (50 mg/kg/日) により、卵巣の分化に与える影響を調べたところ、実験群の卵胞においては、一つの卵を保持する卵胞が少なく、また、顆粒細胞に包まれていない原始細胞の割合が高かった。卵母細胞間橋は、対照群では生後 2 日までに消失するのに対し、実験群においては生後 4 日目でも残っていた。また、皮質索が分断される時期に生存する卵の数が増大しており、アポトーシスを示す卵は少なかった。これらのことから、成熟の過程におけるゲニステイン暴露は、皮質索の分断の阻害、及びアポトーシスの減衰によって卵巣分化に変化をもたらすことを示唆している<sup>124)</sup>。
- ゲニステインの混餌投与(5、25、100、250、625、1250ppm)による妊娠ラット、及び子ラットへの影響を調べたところ、妊娠ラットの出産前の体重及び摂餌量、生後 50 日目の子ラットの体重は、対照群と比較して有意に減少していた(1250ppm)。子ラットにおいては、雄の前立腺腹側葉の重量の減少、雌雄における脳下垂体の相対重量の上昇が観察された(1250ppm)。また、病理組織学検査において乳腺の導管及び腺房の過形成(雌 250~1250ppm、雄 25ppm 以上)、膣上皮の異常な成熟過程(雌 625、1250ppm)、及び異常な卵胞腔を伴う卵胞(雌 1250ppm)、精細管における異常もしくは遅れた精子形成(雄 1250ppm)が観察された。精巣上体における精子の減少がみられたが(雄 625、1250ppm)、精巣の精子細胞数と、精巣上体の精子数に対照群と比べて有意な差異は認められなかった。また腎臓の鉍質沈着(石灰化)の発生率の増加が認められた(雌雄 250ppm 以上)。これらの症状はエストロゲン活性による作用と一致したものであると考察されている<sup>125)</sup>。
- 妊娠ラットにゲニステイン(5~300 mg/kg/日)を妊娠・授乳期を通じて摂取させたところ、雄の子供のテストステロンの減少、精巣発達の遅れ、生殖機能の異常が認められた<sup>35)</sup>。
- 妊娠しているアカゲザルにゲニステイン(8 mg/kg/日)を 7 週間摂取させたところ、妊娠中の母体の体重増加、出産時の胎児、胎盤の重量に対照群との差はなかった。母体、胎児、子宮静脈及び子宮・卵巣静脈の E2 濃度は、対照群と比べ有意に高かったが、プロゲステロン濃度に影響はなかった<sup>36)</sup>。