

- 出生後 4～45 日の間に大豆調整乳(1.6～3.5 mg/kg/日*)または牛乳を与えられたマザーセットの双生児の雄ペアにおいて、摂取終了時の精巣重量に差はなかった。大豆調整乳の摂取により、テストステロンの上昇抑制が認められ、血漿のテストステロン濃度は減少した。また、セルトリ細胞や生殖細胞の数に一貫性のある差は認められなかったが、ライディヒ細胞数は平均 74%増加した³⁷⁾。
- ラット新生児(生後 1～5 日)へのイコールの皮下投与(1000 μg/日)により、生後 5 日目の子宮の乾燥重量が増加した。生後 1～5 日のイコール 100 μg/日の投与により生後 20 及び 25 日目、生後 1～10 日のイコール 100 μg/日の投与では生後 15 日目の子宮重量が対照群に比べ有意に減少したが、ER レベルに影響を及ぼさなかった。また生後 10～14 日にイコールを 10、100、1000 μg/日投与したところ、子宮重量の増加や上皮の異常発達を伴わない、子宮における腺の減少が認められた³⁸⁾。
- 未成熟な雌ラット(生後 18～20 日)へのゲニステイン 20～500 mg/kg/日、6～8 週齢で卵巣を摘出した成熟ラット(8～10 週齢)への 60～300 mg/kg/日の 3 日間の強制経口投与により、子宮肥大が確認されている。また、未成熟ラット及び卵巣摘出後の成熟ラットへの 35 mg/kg/日の皮下投与 3 日間により観察された子宮重量の増加は、未成熟ラットにおいて顕著であったとされている¹⁰⁾³⁹⁾⁴⁰⁾。
- 雌雄ラットに、大豆発酵抽出物(約 8、56、400 mg/kg/日)を 90 日間経口投与したところ、雄の 56、400 mg/kg 投与群及び雌の 400 mg/kg 投与群において体重低下がみられた。また、病理組織学的所見において、雄の 56、400 mg/kg 投与群で腎臓石灰沈着が、400 mg/kg 投与群では、前立腺における腺腔内の分泌液減少、上皮細胞の分泌液亢進、腺上皮過形成、及びのう胞が観察された⁴²⁾。
- 卵巣摘出骨粗しょう症モデルマウスへの、ゲニステイン(0.7～5 mg/日)の 2 週間の皮下投与試験により、子宮肥大及び骨量減少抑制を起こすゲニステインの ED₅₀(50%影響量)は、それぞれ 3 mg/日、0.29 mg/日であり、子宮と骨ではイソフラボンに対する感受性が 10 倍程度異なると考察されている¹⁴⁾。

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、無影響量等を整理し、検討した結果、妊娠動物を用いた試験において、高濃度暴露による母動物及び胎児への健康影響(リスク)の可能性が示唆された。また、子動物あるいは成熟動物においても雌雄共に影響が観察されている。

4.2.2 ヒト試験及び観察研究等

ヒトを対象とした試験及び観察研究等について、性別・年齢階層別に分類したグループごとに、大豆イソフラボンの摂取による健康影響について、安全性評価に関わるこれまでの科学的知見を整理した。

4.2.2.1 閉経前女性

閉経前の女性が大豆イソフラボンを摂取した場合について、次に示すとおり、主に、月経周期の延長、血清中ホルモン濃度の変化等が数多く報告されている。

なお、一般的に、閉経前の女性では、月経周期に応じた血清ホルモン値の変動幅が大きく、また、試験結果で観察されたような月経周期やホルモン値の変動が及ぼす健康影響については、十分に解明されていない。

- 閉経前女性(20~29歳、人種不明、但し米国における試験)に、大豆たん白質(14.4 mg/日：6名、28.1 mg/日：6名)、味噌(25 mg/日：3名；3名の脱落例を除く)、及び大豆イソフラボンを除去した試験食(5名)を1月経周期摂取させたところ、大豆たん白質から28.1 mg/日を摂取した場合、試験前に比べ卵胞期は有意に延長し($P<0.01$)、卵胞期のE2濃度は有意に上昇した($P<0.05$)。また排卵期のLH(黄体ホルモン)及びFSH(卵胞刺激ホルモン)は有意に低下した(それぞれ $P<0.05$ 、 $P<0.01$)。味噌の摂取により月経周期日数及び卵胞期の期間は延長したものの、被験者数が少なく有意な差は認められなかった。しかし、プロゲステロンのピークに遅れが認められた。その他の性ホルモン値に各試験食摂取前後における有意な変動はみられなかった⁴⁴⁾。
- 閉経前女性42名(年齢不明、但し学生を対象とした試験、日本人)を、大豆を含む日常の食生活(約10 mg/日)に加え大豆イソフラボン含有錠剤(20、40 mg/日：19名、50 mg/日：3名)を1月経周期摂取する群、または対照群(日常の食生活を継続、20名)に分け、大豆イソフラボンの及ぼす影響を検討したところ、摂取群の内20、40 mg/日摂取群では試験前と比べ20 mg/日摂取群の半数、40 mg/日摂取群の70~75%の被験者で月経周期が延長した。50 mg/日摂取群においては、1名が月経周期の短縮、他の2名においては延長した⁴⁵⁾。
- 閉経前女性20名(21~44歳、非アジア人及びアジア人各10名)に大豆食品3種(非アジア人：28 mg/日、アジア人：36 mg/日)を3月経周期摂取させたところ、試験前に比べアジア人女性では黄体期のE2濃度が有意に低下した($P=0.005$)。非アジア人女性では卵胞期、黄体期ともにSHBG(性ホルモン結合グロブリン)濃度の有意な上昇(それぞれ $P=0.009$ 、 $P=0.05$)、が認められた。一方、月経周期、プロゲステロン濃度に有意な変動は認められなかった⁴⁶⁾。
- 閉経前女性14名(29~50歳、白人)に、大豆たん白質によりゲニステイン(37.4 mg/日*)を6月経周期摂取させ、Nipple Aspiration Fluid (NAF：乳頭吸引分泌物)の採取および分析を行ったところ、非大豆たん白質摂取期に比べ、試験食摂取期ではNAFの増量が認められ、NAF中のGCDP-15(Gross Cystic Disease Fluid Protein-15：乳がんの特異的とされる腫瘍マーカー)の平均濃度は低下したが2名の被験者においては明確な増加がみられた。NAFの細胞診における過形成性

の細胞は、試験前には 1 名 (7.1%) において検出されたのに対し、試験中および摂取後 3 ヶ月の間には 4 名 (28.6%) の被験者において検出された⁴⁸⁾。

- 閉経前女性 16 名 (29.7±6.4 歳、4 名の脱落例を除く)、3 ヶ月以上経口避妊薬を服用している閉経前女性 20 名 (22.8±2.9 歳)、に、スキムミルクに大豆たん白質を加えた飲料 (38 mg/日) および対照食 (スキムミルク) を各 2 月経周期摂取させるランダム化クロスオーバー試験 (人種不明、但し米国における試験) において、試験食の摂取は血清 E1 (エストロン)、E2、SHBG、プロラクチン、プロゲステロン及び月経周期に影響しなかった⁴⁹⁾。
- 良性または悪性の乳房疾患の閉経前女性 47 名 (1 名の脱落例等を除く、人種不明、但し英国における試験) を、ランダムに大豆たん白質入りパン (45 mg/日*) を 2 週間摂取する群 (18 名、1 名の脱落例等を除く、30.6±8.0 歳) または対照群 (29 名、33.6±8.1 歳、日常の食生活を継続) に分け、2 週間後に乳腺上皮細胞を採取しチミジンで標識したところ、摂取群では対照群に比較して乳腺の乳房小葉上皮増殖速度の上昇と PR 発現の有意な増加が認められた⁵⁰⁾。
- 良性の乳房疾患の閉経前女性 81 名 (3 名の脱落例等を除く、人種不明、但し英国における試験) をランダムに、大豆たん白質入りパン (45 mg/日*) を 2 週間摂取する群 28 名 (31.6±7.3 歳)、または対照群 53 名 (内 33 名分は組織バンクに保存されていた乳腺組織を取り寄せて使用、34.9±8.8 歳、3 名の脱落例等を除く、日常の食生活を継続) に分け、血清及び乳頭吸引物の分析、乳腺上皮細胞のチミジンと Ki67 による標識、及び ER、PR、Bcl-2 を指標として、試験食による乳房への総合的なエストロゲン作用について検討したところ、摂取群において、エストロゲン作用の指標である乳頭吸引物中のアポリポプロテイン D 濃度が有意に低下し (P=0.002)、pS2 濃度は上昇した (P<0.001)。一方乳腺上皮細胞の増殖、ER 及び PR の発現等に影響はなかった⁵¹⁾。
- 閉経前女性 189 名 (31 名の脱落例を除く、アジア人、ハワイ原住民、白人など) を、ランダムに各種大豆食品等 (59 mg/日程度*) を 2 年間摂取する群 (92 名、17 名の脱落例を除く、試験開始時 43.2±2.7 歳) または対照群 (97 名、14 名の脱落例を除く、同 42.8±2.9 歳、試験完了者 97 名、日常の食生活を継続) に分け、血清性ホルモン濃度及び月経周期へ与える影響を検討した。その結果、試験開始後 3 ヶ月では摂取群において黄体期の平均 E1、E2、遊離 E2 濃度は上昇したが、6 ヶ月から 12 ヶ月では両群の差はみられず、群間における有意差もみられなかった。月経周期は両群共に短縮したが、群間における有意差は認められなかった⁵²⁾。
- 閉経前女性 14 名 (26.5±4.7 歳、人種不明、但し米国における試験) に、大豆たん白粉 (対照 10、低用量 64、高用量 128 mg/日) をそれぞれ 3 月経周期+9 日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、卵胞中期の E1 濃度は低用量において対照時に比べ有意に上昇し (P<0.05) たが、高用量では有意に低下し (P<0.05)、低高両用量間においても有意な差が認められた (P=0.02)。排卵期の LH

並びに FSH 濃度は対照時に比べ低用量では有意に低下し(それぞれ $P=0.009$ 、 $P=0.04$)、高用量においても有意に低下(それぞれ $P<0.05$)し、低用量は高用量に比べ有意に低かった($P<0.05$)。また、卵胞前期において遊離 T3 濃度は高用量では対照及び低用量に比べ有意に低下し($P=0.02$)、デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体(DHEA 硫酸抱合体: Dehydroepiandrosteron sulfate)は高用量では低用量に比べ有意に低下した($P=0.02$)。試験期間を通じて月経周期に有意な変動はみられず、また子宮内膜組織診において試験食による影響は認められなかった⁵³⁾。

- 閉経前女性 10 名(16 名の脱落例を除く、23~42 歳、コーカシアン 7 名、アフリカ系アメリカ人 3 名)に豆乳(154 mg/日)を 1 月経周期摂取させたところ、月経周期を通じて E2 濃度は 25%低下し($P\leq 0.05$)、黄体期のプロゲステロンは有意に低下した($P=0.002$)。但し LH 及び FSH、月経周期に有意な変動は認められなかった⁵⁴⁾。
- 閉経前女性 60 名(日本人)を、大豆食品を含む日常の食生活に加え豆乳(1 日の総摂取量 72.8 mg/日)を 2 月経周期摂取する群(31 名、 26.1 ± 7.9 歳)と対照群(29 名、 26.9 歳 ± 6.8 歳、日常の食生活を継続)にランダムに分け、血清性ホルモン値への影響を検討したところ、摂取群において卵胞期の血清 E1 濃度は試験開始時比べ有意に 23%低下した($P=0.02$)。E2 濃度は 27%低下したが有意な変動ではなかった。
摂取群のうち試験前後の血清採取を月経周期の 9-12 日目に行うことが出来た 21 名(1 日の総摂取量 75.7 mg/日)においては、E1 濃度は有意に 30%低下し($P=0.005$)、対照群と比べ有意傾向にあった($P=0.07$)。E2 濃度は 33%低下した($P=0.10$)。また平均月経周期日数の延長が認められた⁵⁵⁾。
- 閉経前女性 30 名(4 名の脱落例を除く、コーカシアン 16 名、日本人又は中国人 10 名、ハワイアン 4 名)を、二重盲検法によって大豆イソフラボン含有錠剤(76 mg/日)を 1 年間摂取する群(15 名、 41.1 ± 3.1 歳)と対照群(15 名、 43.3 ± 1.7 歳)にランダムに分け、試験前後における乳房密度への影響を検討したところ、摂取群における乳房密度の高い部分の面積の変化の程度は、対照群に比較して差がなかった⁵⁶⁾。
- 閉経前女性 6 名(22~29 歳、コーカシアン 4 名、アフリカ系アメリカ人 1 名、ヒスパニック 1 名)に豆乳(147 mg/日)を 1 月経周期摂取させたところ、月経周期を通じて E2 濃度は有意に低下し($P=0.03$)、試験後 2~3 周期まで低下傾向は継続した。黄体期のプロゲステロン濃度は有意に低下し($P=0.002$)、DHEA 硫酸抱合体は試験期間中に徐々に低下した($P=0.03$)。また平均月経周期日数の延長が認められた($P=0.06$)⁵⁷⁾。

これらの閉経前女性を対象とした試験報告について大豆イソフラボンの摂取量と

内分泌機能への影響を検討した結果、大豆イソフラボンの生体影響を示唆するものとしては、血中のエストラジオール等の内因性エストロゲンやプロゲステロンの濃度が変動することと、月経周期が延長することの二点があった。

4.2.2.2 閉経後女性

完全閉経に至る数年間(5年程度)の更年期、およびその後の閉経後の女性が大豆イソフラボンを摂取した場合については、次に示すとおり、血中ホルモン値に影響が出たという報告は少ないが、長期間の臨床試験報告において大豆イソフラボンによる子宮内膜への作用が認められている。

- 最終月経から1年以上経過した高コレステロール血症の閉経後女性73名(8名の脱落例等を除く、人種不明、但し米国における試験)を3群に分け、大豆たん白質(43 mg/日:24名、平均59.3歳、72 mg/日:23名、平均61.9歳)または対照食(カゼイン、26名、平均61.0歳)を6ヶ月間摂取させる二重盲検による試験において、対照群に比べ、43 mg/日摂取群においてチロキシン(T4)及び遊離T4の有意な増加(それぞれ $P=0.02$ 、 $P=0.03$)、72 mg/日摂取群においては甲状腺刺激ホルモン(TSH)及びトリヨードチロニン(T3)の有意な増加(それぞれ $P=0.01$ 、 $P=0.04$)が認められた。但し、血清E2、E1硫酸抱合体、コルチゾル、DHEA硫酸抱合体、インスリン、グルカゴン、FSHの値に有意な変動はみられなかった⁵⁹⁾。
- 閉経後女性63名(7名の脱落例等を除く、人種不明、但しイタリアにおける試験)をランダムに2群に分け、ゲニステイン含有錠剤(36 mg/日、32名、3名の脱落例等を除く、 51.9 ± 1.85 歳、閉経後 17.6 ± 3.1 月)、又は対照錠剤(カルシウム、31名、4名の脱落例等を除く、 51.6 ± 1.75 歳、同 17.0 ± 3.4 月)を48週間摂取させたところ、摂取群では試験前及び対照群に比べ更年期障害指数(KI)が有意に減少した($P<0.05$)。試験終了時、摂取群の1名及び対照群の2名に子宮内膜厚の増殖(6.8~7.0mm)が観察されたが、他の被験者における観察期間中の子宮内膜厚は5mm以下であり、両群に差は認められなかった⁵⁹⁾。
- 閉経後女性18名(56.9 ± 5.8 歳、5名の脱落例等を除く、人種不明、但し米国における試験、閉経後 7.6 ± 4.7 年)をランダム化クロスオーバー試験により、大豆たん白質粉(対照7、低用量65、高用量132 mg/日)をそれぞれ93日間摂取させたところ、高用量摂取においては対照時及び低用量摂取時に比べエストロン硫酸抱合体(E1-S)の有意な減少、対照時と比べてE2、E1の減少が認められ、SHBGは有意に増加した。膣細胞所見、子宮内膜生検所見において、用量による有意な影響はみられなかった⁶⁰⁾。
- 閉経後女性39名(人種不明、但しイタリアにおける試験)をランダムに2群に分け、大豆抽出物錠剤(50 mg/日*、20名、 54 ± 7.1 歳、閉経後 6.2 ± 4 年)又は対照錠剤(19名、 53 ± 3.9 歳、閉経後 5 ± 4.3 年)を6週間摂取させ、その後4週間は結合型エ

ストロゲン剤との併用摂取、さらに黄体ホルモン剤を追加して2週間摂取させる二重盲検試験を行ったところ、試験物質の単独摂取において、試験前に比べホットフラッシュの回数が有意に減少した(約45%低下、 $P<0.01$)。膣細胞の成熟、子宮内膜厚、血清性ホルモンの値に影響は認められなかった。ホルモン剤との併用摂取において、試験物質と対照との間にホットフラッシュの回数に差はみられず、両群同様の作用を示した⁶¹⁾。

- 閉経後女性128名(45~60歳、8名の脱落例を除く、日本人、閉経後2~5年)を、大豆イソフラボン配糖体錠(47 mg/日)を6ヶ月摂取する群(33名、1名の脱落例を除く)、運動を並行実施する群(31名、3名の脱落例を除く)、対照群(33名、1名の脱落例を除く)、または運動を実施する群(31名、3名の脱落例を除く)の4群に分けるランダム化二重盲検試験を行ったところ、試験食摂取による血中エストロジオール濃度への有意な影響は認められなかった¹²²⁾。
- 更年期女性13名及び閉経後女性45名(58±7歳、日本人)をランダム化二重盲検クロスオーバー試験によって、日常食生活を継続しながら大豆イソフラボン含有錠剤(42.2 mg/日、総摂取量51.1 mg/日)及び対照錠剤(総摂取量13.7 mg/日)を各4週間摂取させたところ、更年期女性においては試験前に比べ平均E2濃度が52%減少したが有意な変動ではなかった。一方閉経後女性においてE2濃度は試験前及び対照錠剤摂取時に比べ有意に上昇し(各 $P<0.05$)、プロゲステロン濃度は試験前に比べ有意に上昇した($P<0.05$)。またホットフラッシュの有意な減少($P<0.05$)、尿中のデオキシピリジノリンの有意な減少が認められた(閉経後年数不明)¹²⁶⁾。
- 閉経後女性47名(11名の脱落例を除く、人種不明、但しオーストラリアにおける試験)をランダムに2群に分け、大豆粉(約100 mg/日程度、23名、5名の脱落例を除く、53.8±1.1歳、閉経後4.7±1.1年)、または対照食(小麦粉、24名、6名の脱落例を除く、56.0±1.0歳、閉経後6.7±1.3年)を12週間摂取させる二重盲検試験において、ホットフラッシュの回数は、摂取群では試験開始前に比べ40%、対照群では25%低下した(各 $P<0.001$)が、群間における有意な差は認められなかった。膣細胞の成熟、血漿脂質、尿中カルシウムに有意な影響はなかった⁶²⁾。
- 閉経後女性79名(25名の脱落例を除く、人種不明、但しイタリアにおける試験)をランダムに2群に分け、大豆たん白質(76 mg/日、40名、11名の脱落例を除く48~61歳、閉経後46.8±7.2月)、または対照食(カゼイン、39名、14名の脱落例を除く、45~62歳、同46.2±5.8月)を12週間摂取させる二重盲検試験において、摂取群は対照群に比べ1日当たりのホットフラッシュ回数が有意に減少した($P<0.01$)。吐き気、嘔吐、浮腫、便秘などの有害な影響は両群において差はなかった⁶³⁾。
- 閉経後女性90名(47~57歳、人種不明、但しイタリアにおける試験)をランダムに3群に分け、ゲニステイン含有錠剤(54 mg/日、30名、52±0.6歳、閉経後7±1.1年)、対照錠剤(30名、51±0.7歳、同6±0.9年)又は混合ホルモン薬(30名、

52±0.9 歳、閉経後 7±0.6 歳)を 1 年間摂取させる二重盲検試験において、試験摂取群ではホットフラッシュ回数が対照群に比べ有意に減少した(24%減少、 $P<0.01$)。被験食の摂取による子宮内膜厚への有意な影響は認められなかった。また試験終了後、5mm 以上の子宮内膜厚が認められた摂取群及び対照群の各 3 名、混合ホルモン薬群の 2 名について子宮内膜生検が行われたが、異常は観察されなかった⁶⁴。

- 閉経後女性 49 名(13 名の脱落例を除く、45~60 歳、人種不明、但しイタリアにおける試験)に、大豆イソフラボン含有錠剤(61 mg/日、22 名、6 名の脱落例を除く、閉経後 2.4±1.2 年)または対照錠剤(27 名、7 名の脱落例を除く、同 2.4±1.5 年)を 6 ヶ月間摂取させるランダム化二重盲検試験において、両群でホットフラッシュ回数は有意に減少したが、群間における差はみられなかった。子宮膜厚、及び子宮と脳の血管収縮性について影響は認められなかった⁶⁵。
- 閉経後女性 20 名(54.2±5.7 歳、人種不明、但しチリにおける試験)に乾燥豆乳粉(69 mg/日)を 10 週間摂取させたところ、試験前に比べ SHBG は有意に増加し($P<0.05$)、血中イソフラボン濃度と SHBG の変化率には相関がみられた。(閉経後経過年数不明)⁶⁶
- 閉経後女性 38 名(4 名の脱落例を除く、64~83 歳、コーカシアン 37 名、不明 1 名)に、ヨウ素補給を行いながら大豆イソフラボン含有食品(90 mg/日、22 名、3 名の脱落例を除く)、または対照食(16 名、1 名の脱落例を除く)を 6 ヶ月間摂取させるランダム化二重盲検試験において、両群間に TSH、T3、T4 の値に有意な変動はみられなかった。(閉経後経過年数不明)⁶⁷
- 最終月経から 2 年以上経過した女性 91 名(6 名の脱落例等を除く、45~65 歳、白人 97%)を、ランダムに 2 群に分け、各種大豆食品等(165 mg/日)を 4 週間摂取(66 名)、または対照群として日常の食生活を継続させた(25 名)ところ、試験前後及び両群間の FSH、LH、SHBG の値に有意な差は認められなかった。摂取群の内 12 名(19%)の被験者に膣の表面細胞の増加が見られたが、8 名(13%)は減少した。対照群においては 2 名(8%)が増加し、5 名(21%)において減少した⁶⁸。
- 最終月経から 1 年以上経過した女性 28 名(14 名の脱落例を除く、54.9±1.0 歳、白人 26 名、アフリカ系アメリカ人 1 名、エチオピア人 1 名)に大豆たん白質(107 mg/日)、イソフラボン除去大豆たん白質(2 mg/日)および対照食(乳たん白質)をそれぞれ 6 週間摂取させるランダム化二重盲検クロスオーバー試験において、上腕動脈の閉塞後のフロー速度は大豆イソフラボンを含有する大豆たん白質投与時に有意に低かった($P=0.03$)。生化学的な心疾患のリスク因子に影響はなかった⁶⁹。
- 閉経後女性 53 名(3 名の脱落例を除く、白人 86%)に大豆抽出物(110 mg/日*、27 名、1 名の脱落例を除く、59.9±4.0 歳、閉経年齢 48.4±6.8 歳)または対照錠剤(26 名、2 名の脱落例を除く、61.5±6.3 歳、同 51.2±4.3 歳)を 6 ヶ月間摂取させるランダム化二重盲検試験において、摂取群は対照群に比べ、認識行動が改善され

た(P=0.02)⁷⁰⁾。

- 閉経後女性 50 名(人種不明、但しオーストラリアにおける試験)に大豆たん白質(118 mg/日*、30 名、61±1 歳)または対照食(カゼイン、20 名、62±1 歳)を 3 ヶ月間摂取させるランダム化二重盲検試験において、両群共に試験期間中に血清の C 反応性たん白質(CRP)が有意に増加し、SHBG と甲状腺ホルモン結合グロブリン(TBG)が有意に低下したが、群間において有意差は認められなかった。FSH、LH、DHEA 硫酸抱合体に有意な変動は認められなかった(閉経後年数不明)⁷¹⁾。
- 閉経後女性 10 名(45~57 歳、白人)に、大豆たん白質によりゲニステイン(37.4 mg/日*)を 6 月経周期摂取させ、NAF の採取および分析を行ったところ、NAF の量は小幅な増量がみられたが有意な変動ではなかった。但し、被験者の内エストロゲン補充療法を行っている 4 名においては、明確な NAF の増量が認められた。NAF 中の GCDFP-15 の平均濃度は、殆どの被験者では変動がみられなかったが、3 名においては明確な増加がみられた。また、NAF の細胞診においては 3 名の被験者に過形成性の細胞が検出された。(閉経後年数不明)⁴⁸⁾
- 閉経後女性 30 名(55 歳前後、9 名の脱落例を除く、人種不明、但し米国における試験)をランダムに 4 群に分け、大豆たん白質粉(120 mg/日)または対照食と E2(0.5、または 1.0 mg/日)を 6 ヶ月間併用摂取させ、閉経後の子宮内膜^{f)}へ与える影響を検討した二重盲検試験において、大豆たん白質粉の摂取には、E2 による子宮内膜増殖症^{g)}の発現を防ぐ作用は観察されなかった(閉経後年数詳細不明)⁷²⁾。
- 閉経後女性 319 名(57 名の脱落例等を除く、人種不明、但しイタリアにおける試験)をランダム化二重盲検法によって、大豆イソフラボン錠剤 150 mg/日(154 名、25 名の脱落例等を除く、試験開始時 49±4.3 歳、閉経後 5.6±4.3 年)、又は対照錠剤(165 名、32 名の脱落例等を除く、同 50±3.9 歳、同 5.8±4.5 年)を 5 年間摂取させ、試験開始時、30 ヶ月目及び試験終了時に子宮内膜を採取し、病理組織学的解析を行った。その結果、30 ヶ月目において子宮内膜増殖症または悪性腫瘍と診断された者は両群において認められなかった。試験終了時には摂取群の 3.8%(6 名)が子宮内膜増殖症(内 5 名は単純型、1 名は複雑型)と診断された。一方対照群においては認められなかった。両群において異型子宮内膜増殖症、および子宮内膜がん^{h)}と診断された被験者はいなかった。

また、試験開始時に摂取群の 1.1%(2 名)及び対照群の 1.5%(3 名)において観察

f) 子宮内膜について：子宮内膜とは子宮壁の内側の粘膜で、エストロゲンとプロゲステロンという二つの女性ホルモンにより制御を受け、増殖と脱落を繰り返している。しかし、エストロゲン過剰状態(unopposed estrogen)という特殊な内分泌循環が持続すれば、子宮内膜の過剰増殖が起こる¹²⁷⁾。

g) 子宮内膜増殖症(endometrial hyperplasia)：子宮内膜の過剰増殖を上皮細胞の異型の有無により、子宮内膜増殖症と子宮内膜異型増殖症(atypical endometrial hyperplasia)の二つの範疇に分けられる。さらに、各々の範疇は、腺構造の異常の程度により単純型(simple)と複雑型(complex)に分類される¹²⁸⁾。

されていた増殖期細胞は、30 ヶ月日には両群共に観察されなかったが、試験終了時には摂取群の 3.2%(5 名)に観察された⁹⁶⁾。

これらの閉経後女性を対象とした試験報告について検討した結果、閉経後の女性では、大豆イソフラボンの比較的短期間かつ低用量試験においては、主に補充療法としての有効性に焦点が当てられており、安全性に関する情報がほとんど得られないと判断されたが、大豆イソフラボン 150 mg/日を 5 年間摂取させた試験報告において子宮内膜増殖症と診断された被験者が、摂取群において有意に多かったことは、大豆イソフラボンの多量かつ長期連用時における有害作用の可能性を示していると考えられる。

4.2.2.3 男性

男性が大豆イソフラボンを摂取した場合については、次に示すとおり、幾つかの報告がされており、血清ホルモン値の一部が変動したとされているが、臨床的に問題ないとされるものが多い。

- 男性 42 名(35~62 歳、3 名の脱落例を除く、コーカシアン)を対象に、日常食におけるたん白質源として豆腐(74 mg/日)及び赤身肉をそれぞれ 4 週間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、両摂取期間において血清性ホルモンの数値に有意な変動は認められなかった⁷³⁾。
- 男性 11 名(18~35 歳、4 名の脱落例を除く、人種不明、但し英国における試験)に大豆イソフラボン含有錠剤(40 mg/日)を 2 ヶ月間摂取させたところ、血清性ホルモン値、精液の量及び濃度、精子の数及び運動性に有意な変動は認められなかった⁷⁴⁾。
- 男性 81 名(31 名の脱落例等を除く、白人約 90%)をランダムに 2 群に分け、大豆たん白飲料(83 mg/日、34 名、17 名の脱落例等を除く、64.9±7.7 歳)または大豆イソフラボンを除去した大豆たん白飲料(47 名、14 名の脱落例等を除く、63.9±7.2 歳)を 1 年間摂取させる二重盲検試験を行ったところ、血清の前立腺特異抗原(PSA)は両群において増加したが、群間及び試験前後の値に有意な差は認められなかった⁷⁵⁾。
- 前立腺腫瘍(ステージ B、C 又は D)に罹患している男性 20 名(3 名の脱落例を除く、53~82 歳、コーカシアン 18 名、アフリカ系アメリカ人 1 名)に大豆イソフラボンカプセル(398 mg/日 : 28 日間、796 mg/日 : 56 日間)を合計 84 日間摂取させたところ、女性化乳房、ホットフラッシュの増加等が認められた。また、被験者から摂取した末梢リンパ球の DNA 障害を、コメットアッセイを用いて検討したところ、摂取 28 日目のコメットテイルモメントは試験開始時に比べ有意に低下していた。しかしながら、試験食による *MLL* 遺伝子の再配列誘発は認められなかった⁷⁷⁾⁷⁸⁾。

- 日本(中部地方)における男性 69 名(60.5±10.7 歳、日本人)を対象とした疫学調査によると、血清のエストラジオール濃度と大豆食品摂取の間には有意な負の相関($r=-0.32$ 、 $P=0.009$)があった⁷⁹⁾。
- 男性 34 名(1 名の脱落例を除く、日本人)をランダムに 2 群に分け、日常の食生活に加えて豆乳(48 mg/日、総摂取量 58 mg/日、17 名、1 名の脱落例を除く、32.0±8.4 歳)を 8 週間摂取、又は日常の食生活を継続(11 mg/日、17 名、32.8±8.3 歳)させたところ、摂取群では対照群に比べエストロン濃度が有意に減少した。エストラジオール、テストステロン、SHBG に影響はみられなかった⁸⁰⁾。
- 男性 30 名(40~69 歳、白人 23 名、黒人 5 名、アジア人 2 名)に、大豆イソフラボン含有カプセル(ゲニステインとして 1、2、4、8、16 mg/kg 体重/日*)を単回摂取させたところ、試験食によると考えられる影響として、食欲不振(4、8 mg/kg/日)、下肢の浮腫(4 mg/kg/日)、腹部の圧痛(8 mg/kg/日)が観察された。その他リパーゼの上昇(2、8 mg/kg 体重/日)やアミラーゼの上昇(2 mg/kg 体重/日)、白血球減少(16 mg/kg 体重/日)、低リン酸血症(4、8 mg/kg 体重/日)が観察された⁷⁶⁾。

これらの試験報告について検討した結果、男性については比較的短期間の試験が多く、また血中ホルモン値を測定した大豆イソフラボン 74 mg/日までの摂取試験において、明白な有害事象は認められていない。ただし、男性にも恒常性維持機構は存在するものの内因性のエストロゲン量がもともと少ないため、外来性のエストロゲン量が、調節可能な量を容易に凌駕してしまい、大豆イソフラボンカプセル(398 mg/日：28 日間、796 mg/日：56 日間)を合計 84 日間摂取させた試験において女性化乳房の発現等が報告されているように、エストロゲンアゴニストとしての作用が引き起こされる可能性がある。その点で、大豆イソフラボンなどの外来性エストロゲンに対する感受性が閉経前女性あるいは閉経後女性と大きくは異なる可能性が考えられる。

4.2.2.4 妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)、胎児、乳幼児及び小児

妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)、胎児、乳幼児及び小児に関しては、特に、妊娠初期における胎児への影響の可能性を含め、大豆イソフラボンが胎児、乳児に与える影響については、次に示すとおり、様々な報告がなされている。

乳児については、古くから大豆調整乳の摂取が行われてきていることから、大豆調整乳の摂取に関する知見が幾つか報告されている。

- 妊娠期の食事摂取内容と、出生男児の尿道下裂との関係について調査した報告(英国)によると、妊娠期における菜食主義食と出生男児の尿道下裂の発生には有意な相関(オッズ比 3.88、95%信頼区間 1.69-8.92、非菜食主義者との比較)が認められた⁸¹⁾。
- 若年成人(20~34 歳)について、乳児期における大豆調整乳または牛乳の摂取と、

後年の健康状態及び生殖機能との関連性を調べた後ろ向きコホート研究では、大豆調整乳の摂取による総合的な健康状態や生殖機能への影響はみられなかったが、女性においては月経時の不快感に有意な増大を認めた($P=0.04$)。但し月経痛の程度に差は認められなかった。また、出血量の増大を伴わない月経出血期間のわずかな延長($P=0.02$)が認められた⁸²⁾。

- 妊娠女性7名(20~30歳、日本人)の分娩時の血清、臍帯血、及び羊水中の大豆イソフラボン濃度は似ており、大豆イソフラボンは母体から新生児への輸送が行われているものと推定されている⁸³⁾⁸⁴⁾。
- 大豆調整乳を900~1000ml/日(28~47mg/日*(約4.5~8mg/kg/日))摂取する生後4ヶ月の乳児(7名、人種不明、但し米国における試験)の血漿中のゲニステイン及びダイゼイン濃度は、牛乳や母乳を摂取している乳児に比べて有意に高かった($P<0.05$)。また、大豆食品を摂取する女性の母乳中の大豆イソフラボン濃度は、非摂取時に比べ上昇するが、大豆調整乳の濃度よりも低いとされている⁸⁵⁾。
- 大豆調整乳を摂取(43~48mg/日*)する生後2.5~5ヶ月の乳児(4名、人種不明、但しスイスにおける試験)の血漿中の大豆イソフラボンを分析したところ、アグリコンは検出されなかった。このことから乳児において大豆イソフラボンは、硫酸抱合体とグルクロン酸抱合体に代謝され、速やかに排泄されると考察されている⁸⁶⁾。
- 乳児用大豆調整乳に含まれる大豆イソフラボンに関して、内分泌およびその他機能への影響について検証した報告によると、乳児における摂取の安全性については、判断に十分なデータなく、今後の検討を要するとされている¹¹⁹⁾。
- 120組の女子(人種不明、但しプエルトリコにおける試験)を対象にしたマッチドペア法によるケースコントロール研究において、2歳までに認められた早熟な乳房発育と大豆調整乳の摂取には弱い関連性が認められた³⁷⁾。
- 医薬品として用いられているホルモン剤(エストロゲン)の医薬品添付文書においては、思春期前の小児に対しては、骨端の早期閉鎖、性的早熟を来すおそれがあるとして慎重投与となっている⁸⁷⁾。
- 小児における低身長症治療において、性ホルモン治療は骨端閉鎖をきたすとして、治療開始時期について検討が必要であるとしている⁸⁸⁾。

これらの試験報告を検討した結果、胎児においてゲニステイン等が臍帯を通じて胎児の血中に移行していることは明確とされているが、胎児における暴露の程度や、大豆イソフラボンの作用に閾値が存在するか否か等は、現在も専門家による議論が行われている。

妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)、胎児、乳幼児及び小児については、十分な試験データがあるとは言えず、その結果有益性及び有害性を含め、将来的にどのような健康影響が生じる可能性があるかは、判断できなかった。

4.2.2.5 その他のヒト試験

- 123名の男女(男性85%、27名の脱落等を除く、人種不明、但し米国における試験)をランダムに2群に分け、大豆たん白飲料(83 mg/日、58名、16名の脱落例等を除く、64.7±7.9歳)、または大豆イソフラボンを除去した大豆たん白飲料(65名、11名の脱落例等を除く、65.1±7.9歳)を1年間摂取させたところ、両群における血清のインスリン様増殖因子(IGF)の変動に差はみられず、また試験前後の数値に有意な差は認められなかった⁸⁹⁾。

また、疾病を有する者の大豆イソフラボン摂取について、次に示すとおり、報告されている。

- 高脂血症の男女31名(男性19名、閉経後女性12名、56.5±9.0歳、人種不明、但しカナダにおける試験)を対象にしたランダム化クロスオーバー試験により、大豆たん白質(53 mg/日)を含む低脂肪の試験食、および対照食(低脂肪食)をそれぞれ1ヶ月間摂取させた。試験食には対照食の2倍の食物繊維を盛り込んだ。その結果、試験食摂取時に総コレステロール、LDLコレステロール、酸化LDLコレステロール値の有意な低下(P<0.001)が認められた。尿中への性ホルモン代謝物の排泄に、有意な差は認められなかった⁹⁰⁾。

4.2.3 その他

4.2.3.1 がん等のリスクに関する報告等

大豆イソフラボン等の植物エストロゲンについては、乳がん等エストロゲンに感受性の高いがんの発生リスクに関する懸念がある。

なお、*in vivo* 試験において大豆イソフラボンの摂取は、乳がんの発症に対しては抗エストロゲン作用を示すとの報告もある。

4.2.3.2 エストロゲンに感受性の高いがんとの関係

大豆イソフラボンの摂取と乳がん等エストロゲンに感受性の高いがんの発生リスクに関して、次に示すとおり、幾つかの報告がなされている。

なお、現在までに入手可能なヒト試験に基づく知見では、大豆イソフラボンの摂取が女性における乳がん発症の増加に直接関連しているとの報告はない。

4.2.3.2.1 動物試験

- MNU(Methyl nitrosourea)誘発乳腺腫瘍の出現を確認してから卵巣を摘出した雌ラットに、ゲニステイン(750ppm、495 mg/kg 食餌/日に相当^{h)})の経口投与(混餌)を開始し、90日目にプロモデオキシウリジン(Bromodeoxyuridine : BrdU)を

h) 20週齢のSDラットの体重を300g、1日当たりの食餌摂取量を20g/日と仮定して算出