

骨粗鬆症の予防における大豆イソフラボンの生体利用性に関する研究

誌名	日本醸造協会誌 = Journal of the Brewing Society of Japan
ISSN	09147314
著者名	石見,佳子
発行元	日本醸造協会
巻/号	103巻12号
巻号補足	
掲載ページ	p. 927-933
発行年月	2008年12月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター

Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



骨粗鬆症の予防における大豆イソフラボンの生体利用性に関する研究

大豆に含まれるイソフラボン（ダイゼイン，ゲニステイン，グリシテイン）はエストロゲンに類似した構造をもつため、イソフラボンの摂取量が多いほど骨粗鬆症，更年期障害や乳がんに対する予防効果があると言われている。更に，ダイゼインの代謝産物であるエクオールは乳がん，前立腺がんの発症率を抑えるほか，骨量減少抑制効果についての報告もある。最近，イソフラボンはサプリメントとして市販されているが，必ずしも大量摂取すればよいと言うわけではない。厚生労働省はサプリメントによるイソフラボンの過剰な摂取に対して注意を呼びかけている。著者らの研究によると，閉経後の女性に対しては大豆イソフラボン投与と適度な運動の併用が大腿骨骨密度の維持に効果があった。またエクオールを産生する腸内乳酸菌にはラクトコッカスのほか数種類が関与していることが判明したが，今後はこれらを含む乳製品の開発が期待される。本稿では著者らのデータを含め，大豆イソフラボンに関する最新情報を解説していただいた。

石 見 佳 子

概 要

大豆イソフラボンはエストロゲンに類似した構造をしており，その受容体に結合して弱い女性ホルモン様作用を示すことから，植物性エストロゲンとよばれている。大豆に含まれている主なイソフラボンは，ダイゼイン，ゲニステイン，グリシテインであるが，近年，ダイゼインの代謝産物であるエクオールの生物活性が注目を集めている。エクオールは腸内細菌によってダイゼインからつくられるが，エクオール産生者は欧米人で約 30 %，日本人閉経後女性で約 50 %といわれている。疫学的な観察研究では，エクオール産生者は非産生者に比べて有意に乳がんや前立腺がんの発症率が低いという報告がある。またイソフラボンの骨量減少抑制作用もエクオール産生能の有無に依存する可能性が示唆されている。

我々は，閉経後女性の日常生活における骨の健康の維持を目的に，大豆イソフラボンとウォーキングの 1 年間の介入試験を実施し，毎日大豆イソフラボンの摂取（アグリコン換算値 47 mg/日）と週 3 回，1 回 45 分（9 METs・時/週）のウォーキングとの併用が，

大腿骨近位部の骨量減少率と体脂肪の増加率を有意に抑制すること，また，イソフラボンの効果はダイゼインの代謝産物であるエクオールの産生能の有無に左右される可能性を示した。さらに，健常なヒトの糞便中にはエクオールを産生する乳酸菌「ラクトコッカス 20-92 株」が常在することが明らかになった。

これらのことから，大豆イソフラボンの中でもダイゼインの有効性は，個体の“エクオール産生能（腸内細菌叢）”に影響される可能性が示唆された。

1. 骨代謝と骨粗鬆症

骨は生体を支える支持器官であるとともに，カルシウムの貯蔵庫として重要な役割を果たしている。生体のミネラルの恒常性を維持するため，骨は常に骨形成と骨吸収を繰り返して再構築されている（これをリモデリングという）。骨はコラーゲン等の骨基質タンパク質とカルシウムやリン等のミネラルで構成されており，これらをあわせて骨量というが，骨量は加齢によってホルモンバランスが崩れたり，ミネラルの吸収能や運動量が低下することにより減少する。骨強度の低下を特徴とし，骨折のリスクが増大しやすくなった疾

患を骨粗鬆症という。

女性の骨量は20歳前後で最大に達し、40歳頃までは一定か僅かに増加するが、その後低下しはじめ、閉経をむかえる50歳前後で急激に低下する。若年日本人女性の骨密度に影響を与える因子は、体重、初経年齢、カルシウム摂取量、運動歴等である。一方、閉経期の女性ではエストロゲンの分泌低下により骨量が急激に低下する。さらに高齢期になると運動量の低下やカルシウム吸収能の低下などがリスクファクターとなる。骨密度が若年者平均値の70%以下に低下すると骨粗鬆症と診断されるが、骨粗鬆症の予防において重要なことは、若年期に最大骨量を高めておくことと閉経後の骨量減少を抑えることである。

2. 大豆イソフラボンとは

アジアの女性は欧米人に比べ大腿骨頸部骨折の発生率が低いとされている。その理由の一つとして大豆製品の摂取量の違いがあげられている。大豆には様々な機能性成分が含まれているが、なかでも弱いエストロゲン様作用を示すイソフラボンが骨の健康の維持に有効である可能性が示唆されている。

大豆イソフラボンはエストロゲンに類似した構造をしており(第1図)、その受容体に結合して弱い女性ホルモン様作用を示すことから、植物性エストロゲンとよばれている。大豆に含まれている主なイソフラボンは、ダイゼイン、ゲニステイン、グリシテインで、その多くは配糖体、マロニル配糖体、アセチル配糖体として存在している。これらの配糖体は腸内細菌により糖が切断され、アグリコンとなって約1/3が吸収され、残りのアグリコンはさらに腸内細菌によって代謝を受けた後に吸収される。イソフラボンの代謝速度は早く、何れも24時間以内に尿中に排泄される。イソフラボンは生体内での代謝が速いため、体内に蓄積し

て毒性を示す可能性は低く、発ガン性や変異原性も認められない。なお、配糖体からアグリコンへの換算は、原則として、3種類のアグリコン中一番エストロゲン活性の高いゲニステインの換算値(約0.625)を用いる。

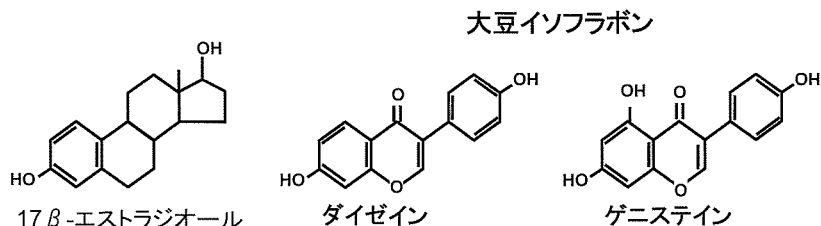
(例) 大豆イソフラボン配糖体 10 mg × 0.625 = 大豆イソフラボンアグリコンとして 6.25 mg

3. イソフラボンの生理作用

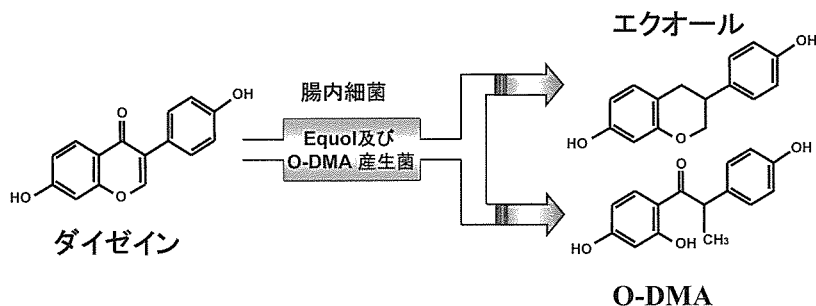
現在までに報告されている大豆イソフラボンの生理作用としては、骨量減少抑制作用、更年期症状の緩和、コレステロール低下作用、血管新生阻害作用、抗酸化作用、チロシンキナーゼ阻害作用、トポイソメラーゼ阻害作用、アロマターゼ阻害活性、性ホルモン結合性グロブリンの産生促進作用などである(1)。

4. 大豆イソフラボンの代謝

近年、ダイゼインの代謝産物であるエクオールは生物活性が注目を集めている。ダイゼインは腸内細菌によって活性のより強いエクオールあるいは活性の弱いO-デスメチルアングレンシン(O-DMA)に代謝される(第2図)。アグリコンとして吸収されたイソフラボンの95%は肝臓でグルクロン酸抱合あるいは硫酸抱合を受けた後尿中へ排泄されるが、一部は腸管循環に移行する。イソフラボンをアグリコン型で摂取した場合は消化管における吸収率が高いため、最高血中濃度も配糖体に比べて高く、効果がより強く現れる可能性が示唆されている。エクオールはヒト以外の動物では個体差なく産生されるが、ヒトでは約30~50%がエクオール産生者である。疫学的な観察研究では、エクオール産生者は非産生者に比べて有意に乳がんや前立腺がんの発症率が低いという報告がある(2)。またイソフラボンの骨量減少抑制作用もエクオール産生



第1図 大豆イソフラボンとエストロゲンの構造式



第 2 図 腸内細菌によるダイゼインからエクオールへの代謝

能の有無に依存する可能性が示唆されている。

エクオールはビフィズス菌などの腸内細菌の作用により産生が促進されるため、腸内細菌の増殖を促進するフラクトオリゴ糖などの難消化性糖質の摂取により、エクオール産生が亢進し、イソフラボンの骨量減少抑制作用が増強されることが報告されている (3)。

5. ヒトの骨代謝に対する大豆イソフラボンの作用

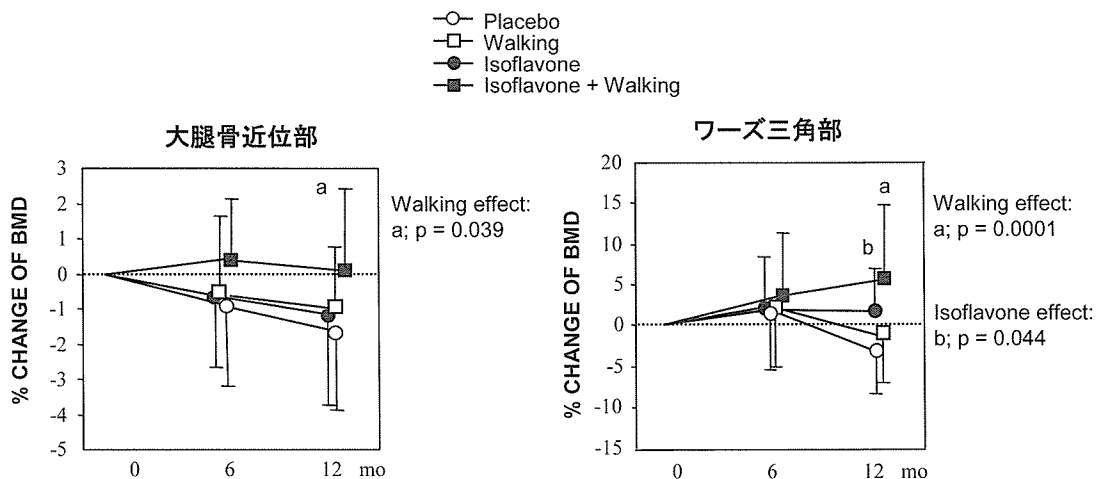
女性が閉経をむかえた後 5～10 年間は、エストロゲンの分泌低下により急速に骨量が減少する。近年、疫学調査により、大豆の摂取量と骨密度が正の相関を示すことが報告された。香港で行われた閉経前女性を対象とした観察研究では、大豆の摂取量と骨密度の間に相関が認められた (4)。また欧米の疫学研究及び介入研究では、大豆イソフラボンの摂取量と骨密度が正の相関を示すことが報告されている。一方、日本では Nagata らが閉経後女性のイソフラボン摂取量および血中イソフラボン濃度と骨密度に相関関係は認められないと報告しており、現在のところ日本人を対象とした観察研究の結果は一致していない (5)。

他方、近年ヒトにおけるイソフラボンの介入試験が各国で相次いで行われた。閉経後女性を対象に欧米で実施された介入試験では、およそ 50～100 mg/日のイソフラボンアグリコンを 6 ヶ月から 2 年間摂取することにより、腰椎あるいは大腿骨の骨密度の上昇が認められている (6)。日本人の中老年女性を対象に行われたクロスオーバー試験では、40 mg のイソフラボン配糖体 (アグリコン換算 25 mg) を 2 週間毎日摂取することにより、尿中の骨吸収マーカーであるデオキシピリジノリンが低下することが報告されている (7)。ところが、閉経期の日本人女性の骨密度に対する大豆イ

ソフラボンの長期摂取の効果に関する報告は少ない。そこで我々は、健常閉経後女性を対象にイソフラボンの介入試験を実施した。

6. 閉経後日本人女性の骨代謝及び脂質代謝に対する大豆イソフラボンと運動の併用効果

骨量の維持には運動がかかせないこと、エストロゲン欠乏状態では運動の骨に対する好影響が得られにくいことを考慮して、先ず閉経後骨粗鬆症モデルマウスを用いて、骨量減少に対するイソフラボンと走運動の併用効果を検討したところ、両者の併用により骨量減少が相乗的に抑制された (8)。そこで、次に我々は閉経後 5 年以内の女性を対象に 1 年間の大豆イソフラボンと週 3 回のウォーキング (WK) の併用効果を評価した。すなわち、136 名の閉経後 5 年以内の閉経後女性を、プラセボ群 (プラセボカプセル摂取)、WK 群 (週 3 回、45 分/回、6 km/h、プラセボカプセル摂取)、イソフラボン群 (大豆イソフラボン配糖体 (フジフラボン P 40) を日常の食事に加えて 1 日あたり 75 mg 摂取：アグリコン換算値 47 mg/日)、および両者の併用の 4 群に分け、1 年間の介入を行なった。その結果、大豆イソフラボンには大腿骨近位部、特にワーズ三角部の骨量減少を僅かであるが抑制する効果が認められた。また、1 年間の WK により大腿骨近位部とワーズ三角部の骨量減少が有意に抑制されること、さらに大豆イソフラボンとの併用により、近位部の骨量減少が抑制されるとともに、ワーズ三角部の骨量が上昇することが明らかになった (第 3 図) (9)。なお、各群のカルシウム摂取量は 600 mg/日前後であり、群間で有意な差は認められなかった。また、1 年間のイソフラボン摂取 (配糖体 75 mg：アグリコン換算値



第3図 大豆イソフラボンと運動の併用が閉経後女性の大腿骨骨密度に及ぼす影響 (J Bone Miner Res : 21 : 780-789, 2006)

47 mg) は、閉経後女性の性ホルモン濃度 (E2, FSH, LH, プロゲステロン) 及び甲状腺ホルモン (T3, T4, TSH) 濃度に影響を及ぼさなかった (10)。

7. エクオール産生能に着目した大豆イソフラボンの骨代謝改善効果

我々の試験では、イソフラボン単独の骨に対する効果は欧米人での試験結果に比べて僅かであった。この理由として、日常的に大豆を摂取していること及びイソフラボンの代謝における個体特性を考慮していないことがあげられる。そこで、次にダイゼインの代謝産物でよりエストロゲン活性の強いエクオールの産生の有無に着目して、イソフラボンの骨に対する効果を解析した。

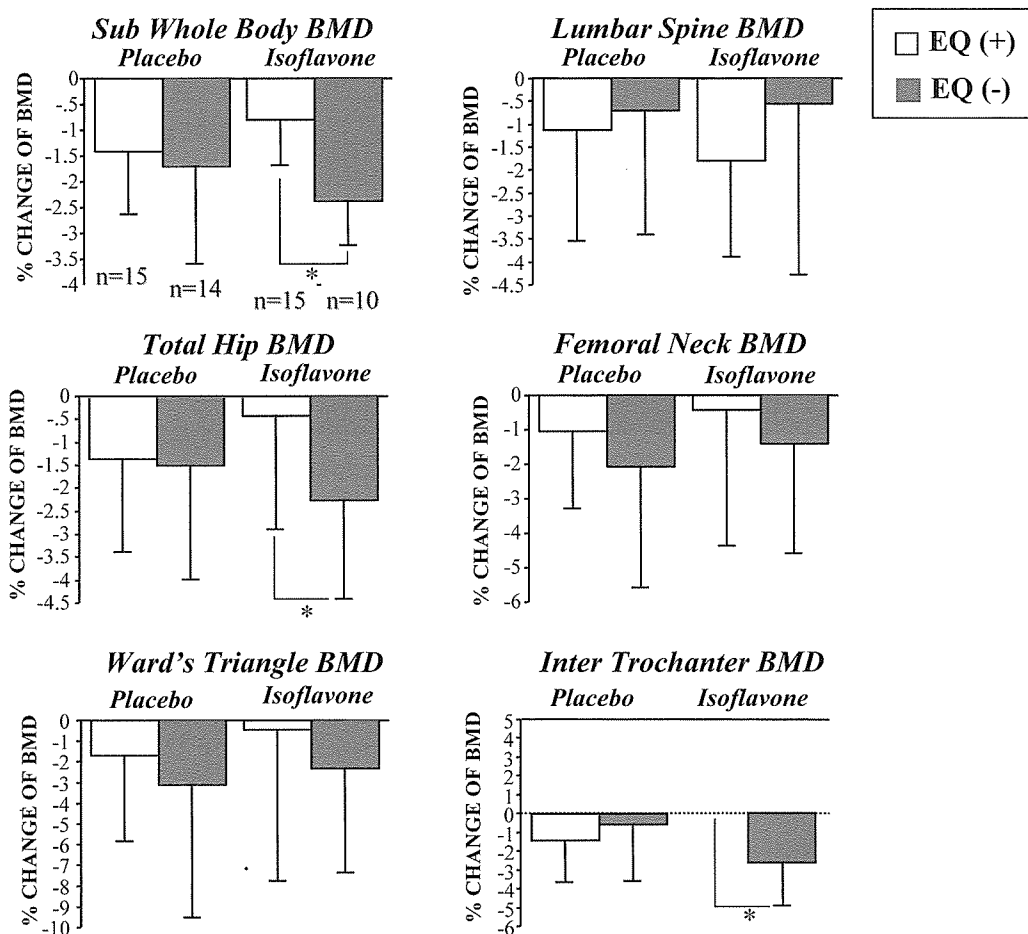
まず、被験者の糞便とダイゼインを混合した後、嫌気性条件下で96時間保温し、HPLCによりエクオールの産生能を確認したところ、約55%がエクオール産生者であることが判明した。そこで、前述した試験の対照群とイソフラボン摂取群について、エクオール産生能の有無に分けて1年間の骨密度の変化率を解析したところ、イソフラボン摂取群では、エクオール産生者の血中エクオール濃度は非産生者に比べて有意に高値であり、大腿骨の骨量減少率も非産生者に比べて有意に低値であった (第4図)。また、産生者の全身体脂肪量の増加率は、非産生者に比べて有意に低かつ

た。一方、対照群のエクオール産生者の1年間の骨量減少率および体脂肪の変化率は非産生者と同等であった (第4図)。以上のように、大豆イソフラボンの骨及び脂質代謝に対する改善効果は、ダイゼインの代謝産物であるエクオール産生者においてより強く認められることが示唆された (11)。これらの結果から、大豆イソフラボンの中でもダイゼインの有効性は、個体の“エクオール産生能 (腸内細菌叢)”に影響される可能性が示唆された。このことは、一部の食品中の機能性成分の有効性は (おそらく安全性についても)、摂取する側の個体特性に依存することを意味している。将来は遺伝子多型のみならず、腸内細菌叢も視野にいられたオーダーメイド食品の開発が進むと予想される。

8. エクオール産生乳酸菌の単離・同定

内山らは、健康なヒトの糞便中からエクオールを産生する乳酸菌「ラクトコッカス 20-92 株」を単離した (12)。同定の結果、この乳酸菌は、乳性乳酸菌 *Lactococcus* 属の *Lactococcus garvieae* (以下 *Lc. garvieae*) と判明した。

Lc. garvieae の食歴は、イタリアの PDO チーズであるトーマ・ピエモンテゼから、高頻度の検出されることが報告されている。一方、ラクトコッカス 20-92 株はヒトの糞便中から単離したため、ヒト腸内での常在菌である可能性がある。そこで、我々は前述の試験に参加した健康な閉経後日本人女性 135 名の糞便



*: Significantly different between equol producers and non-producers, $p < 0.05$ (Student t test)

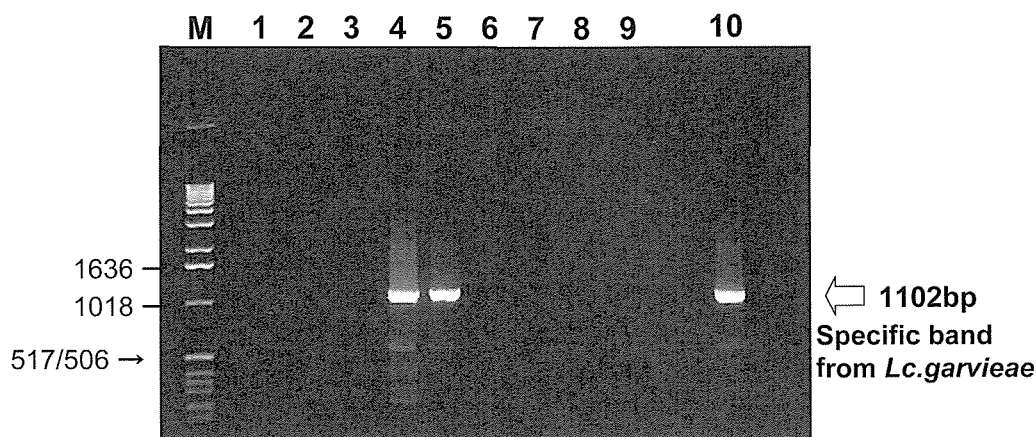
第4図 エクオール産生能に着目した部位別骨密度の年間変化率
(Menopause 14: 866-874, 2007)

検体から、RT-PCR 法による *Lc. garvieae* の検出を試みた。その結果、49 名の糞便に *Lc. garvieae* が検出された (第5図) (12)。これは全体の 39% にあたることから、*Lc. garvieae* は、ヒトの腸内に広く常在している可能性が示唆された。興味深いことに、ラクトコッカス 20-92 株を保有している者が、必ずしもエクオール産生者とは限らないことから、エクオール産生には数種の腸内細菌が関与している可能性及び水素ガスや短鎖脂肪酸濃度等の腸内環境が、重要な役割を果たしている可能性が示唆される。現在、エクオール産生菌は数種類同定されており、将来はエクオール産生乳酸菌のヨーグルトなどが市場に出回ることが期待される。

9. 大豆イソフラボンの安全性評価

大豆イソフラボンは H 13 年に「骨の健康が気になる方」のための特定保健用食品 (以下特保) の関与成分として許可された。許可表示の一例は「本品は骨のカルシウムの維持に役立つ大豆イソフラボンを含んでいるので、骨の健康が気になる方に適した飲料です」である。この表示内容は閉経後女性を対象とした試験において、大豆イソフラボンが尿中の骨吸収マーカーであるデオキシピリジノリンを低下させたことに由来する。

一方、H 16 年、大豆イソフラボンアグリコンを関与成分とする錠剤の形状をした製品等が特保として申



第5図 健康閉経後女性の糞便中のラクトコッカス 20-92 株の RT-PCR による検出
Lane M: 1 Kb DNA Ladder, Lane 1-9: Fecal samples, Lane 10: Positive Control
(*Lactococcus garvieae* type strain ΔJCM 10343)
(腸内細菌学雑誌 21: 221-225, 2007)

請された。大豆イソフラボンアグリコンを強化・濃縮した食品は食経験がないことに加えて、錠剤の形状をした食品は過剰摂取の可能性があることから、内閣府食品安全委員会は大豆イソフラボンの安全性評価を行ない、「大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価の基本的な考え方」を報告した (13)。

報告書の主な内容は、第一に、特保から日常の食生活に上乘せして摂取する場合のイソフラボンアグリコンの上限値を 30 mg/日とした。これは閉経前女性が、日常の食事に加えて一日に 57.3 mg の大豆イソフラボン (アグリコン当量) を含む豆乳を 2 月経周期摂取したところ、月経周期の延長が認められたことから、これを上乘せして摂取する場合の最低影響量とし、その 1/2 量の 30 mg/日を上限値としたものである。

第二に、日常の食生活で摂取するイソフラボンアグリコンの安全な一日摂取目安量の上限値を 70~75 mg/日とした。ただし、これはこの量を毎日欠かさず長期間摂取した場合の平均値としての上限値であり、現時点でより安全性を見込んだ慎重な値であることが追記されている。

第三に、妊婦、乳幼児及び小児は特保から大豆イソフラボンを摂取することは推奨しないとされた。

以上の報告を受けて、厚生労働省は大豆イソフラボンを関与成分として含む特保及び「いわゆる健康食品」のうち大豆イソフラボンを濃縮、強化した食品に

ついては、①一日の摂取量が 30 mg を超えないように設定すること ②アグリコンとしての含有量を表示すること ③摂取する上での注意事項の表示すること等を通知した。

10. 大豆イソフラボンの適切な摂取について

イソフラボンは大豆中には 0.2~0.3 % (重量%) の割合で含まれており、ダイゼインとゲニステインの割合はほぼ等量であるが、胚軸にはダイゼインが多い。イソフラボンは大豆 (黒豆を含む) と葛根以外の食材には殆ど含まれていない。豆腐 100 g には約 20 mg、納豆 40 g には約 30 mg の大豆イソフラボン (アグリコン換算) が含まれている。日本人の大豆イソフラボンの摂取量 (アグリコン換算) は、平成 14 年度の国民栄養調査の結果から 50 パーセンタイル値で 18 mg/日、95 パーセンタイル値で 70 mg/日であると推定された。

大豆は古来より健康に良い食材として摂取されている上、過剰摂取による健康被害等の報告もない。したがって、大豆イソフラボンは日常の食生活において大豆食品から摂取する限りでは安全性に問題はないと考えられる。厚労省の通知は、大豆イソフラボンを関与成分として含む特定保健用食品及びイソフラボンを濃縮、強化した錠剤、カプセル等の形状をした食品に対するものである。これらは食経験がないことや、過剰

摂取が懸念されるためである。従って、これらの食品と大豆食品は区別して考えるべきである。大豆イソフラボンを含む特定保健用食品は、本来、閉経後女性の骨量減少を弱いエストロゲン様作用により予防する目的で設計された食品である。食品の生体に対する調節機能の活用は、利用者のライフステージや食生活習慣等に応じて行うことがもっとも適切であると考えられる。

11. 終わりに

閉経後女性における骨の健康の維持には、栄養バランスのとれた食事と週3回程度の運動を基本として、大豆食品を適度に取り入れ、さらには骨の健康が気になる方のための特定保健用食品等を利用するのが理想的である。

<(独)国立健康・栄養研究所>

文 献

- 1) 大豆イソフラボン：家森幸男，太田静行，渡邊昌編，幸書房，2001.
- 2) Ingram D et al. Lancet 350 (9083) : 990-994, 1997
- 3) Ohta A et al. J Nutr 132 : 2048-2054, 2002
- 4) Ho SC. et al. J Bone Miner Res 16 : 1363-1369, 2001
- 5) Nagata C. et al. Osteopor Int 13 : 200-204, 2002
- 6) Ma DF et al. Clin Nutr 27 : 57-64, 2008
- 7) 寺本貴則 et al. 健康・栄養食品研究 3 : 53-62, 2000
- 8) Wu J. et al. J Bone Miner Res 16, 1829-1836, 2001
- 9) Wu J. et al. J Bone Miner Res 21 : 780-789, 2006
- 10) Ishimi Y et al. J Clin Biochem Nutr 43 suppl. 1 : 48-52, 2008
- 11) Wu J. et al. Menopause 14 : 866-874, 2007
- 12) 内山成人ら，腸内細菌学雑誌 21 : 221-225, 2007
- 13) 内閣府食品安全委員会
[http://www.fsc.go.jp/senmon/sinkaihatu/s - dai 36/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/sinkaihatu/s-dai 36/index.html)