

資料 2

(別添)

## 大豆イソフラボンの安全性評価について（第 25 回会合修正案）

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

平成 17 年 7 月

新開発食品専門調査会

注：本評価書において、「大豆イソフラボン」とは、特別に断りのない限り、配糖体およびアグリコンを含む総イソフラボンを指し、「大豆イソフラボン配糖体」あるいは「大豆イソフラボンアグリコン」と表現した場合は、それぞれイソフラボン配糖体あるいはイソフラボンアグリコンを指す。

## 目 次

- 1 はじめに
- 2 安全性評価に当たっての基本的な考え方
- 3 安全性に係る試験等の概要
  - 3.1 大豆イソフラボンについて
  - 3.2 体内動態
    - 3.2.1 腸肝循環
    - 3.2.2 作用点（エストロゲンレセプター（ER））
    - 3.2.3 動物試験
    - 3.2.4 ヒト試験
    - 3.2.5 種差・個人差等
  - 3.3 食経験
    - 3.3.1 各種大豆食品中の大豆イソフラボン含有量
    - 3.3.2 平成 14 年国民栄養調査に基づく大豆イソフラボン摂取量（試算）
    - 3.3.3 その他
  - 3.4 安全性についての動物試験
  - 3.5 安全性についてのヒト試験
    - 3.5.1 閉経前女性
    - 3.5.2 閉経後女性
    - 3.5.3 男性
    - 3.5.4 妊娠女性、胎児・乳幼児、小児
    - 3.5.5 その他のヒト試験
  - 3.6 その他
    - 3.6.1 甲状腺機能への影響に関する報告
      - 3.6.1.1 動物試験
      - 3.6.1.2 ヒト試験等
    - 3.6.2 がん等のリスクに関する報告等
      - 3.6.2.1 エストロゲンに感受性の高いがんとの関係
      - 3.6.2.2 その他、ホルモン剤（医薬品）における摂取上の留意事項等

### 3.6.3 国際的な検討状況

3.6.3.1 英国食品基準庁（FSA）での検討状況

3.6.3.2 米国食品医薬品庁（FDA）での検討状況

3.6.3.3 仏食品衛生安全庁（AFSSA）での検討状況

## 4 安全性評価に係る検討

4.1 試算の考え方

4.2 大豆イソフラボンと E2 のレセプターへの結合能を比較（試算 1）

4.3 大豆イソフラボンが血清 E2 濃度に与える影響（内因性 E2 レベルの低下）と、  
医薬品の経口ホルモン剤が血清 E2 濃度に与える影響について（試算 2）

4.4 試算結果に基づく考察

4.5 大豆イソフラボンの摂取量と安全性について

4.6 胎児・乳幼児、小児と妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）

## 5 安全性評価の結果

## 6 おわりに

(引用文献)

別紙 1 「大豆イソフラボンの体内動態フロー図」

別紙 2 「エストロゲンレセプター（ER）への結合能」

別紙 3 「大豆イソフラボンが血清 E2 濃度に与える影響と、医薬品の経口ホルモン剤  
が血清 E 2 濃度に与える影響について」

別紙 4 「閉経前女性における平均摂取量と大豆イソフラボン摂取試験との関係」

## 1. はじめに

大豆イソフラボンは、大豆、特に大豆胚芽に多く含まれるフラボノイドの一種である。これまでに、大豆イソフラボン配糖体を関与成分とする清涼飲料水形態の特定保健用食品が既に許可、販売されているが、今般、大豆イソフラボンアグリコンを関与成分とする食品、及び大豆イソフラボン配糖体を関与成分とする錠剤形態の食品について、新たに特定保健用食品としての安全性評価を行うこととなった。

わが国においては、大豆イソフラボンを含む豆腐、みそ、納豆といった食品を日常的に摂食しており、これらの食品については長い食経験を有している。

大豆及び大豆加工食品は、良質のタンパク質源であるだけでなく、カルシウム等にも富む、重要な栄養源の一つである。

また、大豆イソフラボンは、*in vitro* 試験においてヒトがん細胞に対し、アポトーシスの誘導<sup>111)</sup>、増殖抑制<sup>112)</sup>、浸潤に関わる機能の阻害<sup>113)</sup>などの作用を示すことが、*in vivo* 動物実験において発がん抑制作用<sup>114)</sup><sup>115)</sup>を、あるいは臓器によっては促進作用を示す<sup>116)</sup><sup>117)</sup>ことが、さらに疫学調査によって、がん発生リスクの低下に関わる<sup>94)</sup>ことなどが報告されている

一方、近年、大豆イソフラボンが性ホルモンと類似の作用を有する植物エストロゲンであることから、内分泌機能への影響あるいは内分泌かく乱問題の観点からヒトへの健康影響の可能性が提起されている。

これらを踏まえ、大豆イソフラボンアグリコン及び大豆イソフラボン配糖体を含む大豆イソフラボンについて、次項の基本的な考え方に基づき、安全性の評価を行った。

## 2. 安全性評価に当たっての基本的な考え方

大豆イソフラボンの評価に当たっては、まず、日本人は大豆イソフラボンを含む食品を毎日の食事から通常（日常的に）摂取しているということ、つまり食経験があるということをも前提とした。

安全性評価に当たって重要な点は、大豆イソフラボンのエストロゲン様作用は、同じ作用点（エストロゲンレセプター）を介して、「有効性」側と「危険性」側に働くということである。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整理した上で、摂取対象者（性別・年齢階層別）に応じた個別の検討を行うこととした。

なお、大豆イソフラボンの有するエストロゲン様作用以外の作用については、明確な生体影響を示唆するデータは得られなかったため、今回は検討の対象とはしていないが、今後、これらの作用による有害事象の報告がなされた場合には、改めて

検討を行うこととする。

この検討においては、大豆イソフラボンの体内動態、食経験、動物試験、ヒト試験等について、提出された資料や内分泌機能への影響に関する専門家からの聞き取り、新開発食品専門調査会及び事務局で収集したこれまでに報告されている科学的知見等をもとに、性別・年齢階層別での大豆イソフラボンの摂取量を整理し、特定保健用食品として摂取される特性を考慮したうえで、安全と考えられる摂取量を設定できるかどうかを確認するため、幾つかの試算を検討した。

また、それぞれの試算において考えられた不確実な要因についても併記した。

また、ヒトとげっ歯類等の動物では暴露の形態（摂取／投与経路）や試験における摂取量・濃度の違い等もあり、安全係数の適応を念頭においた無影響量（NOEL）を求めるための最大耐量を最大暴露量と設定した動物試験において認められた結果（有害事象）を単純にヒトに外挿することは難しいと考えられることから、基本的にヒトでの試験を中心に検討したが、ヒトでの試験には倫理的な面等からの限界もあり、必ずしもヒトでの十分な知見が得られているとは考えられなかった。このため、ヒトでの十分な知見が得られなかった場合には、安全性側の視点に立ち、動物試験の結果について検討した上で、ヒトにおける食品健康影響の可能性を検討した。

なお、現時点で研究途中の試験等もあることから、これらの学会発表等の情報についてもできる限り検討の対象に含めた。

### 3．安全性に係る試験等の概要

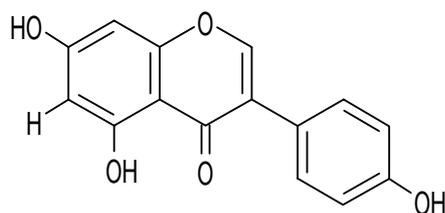
#### 3.1 大豆イソフラボンについて

大豆イソフラボンは、大豆、主に大豆胚芽に多く含まれるフラボノイドの一種であり、ゲニステイン、ダイゼイン、グリシテインの3種類の非配糖体（イソフラボンアグリコン）とそれぞれに3種類の配糖体（ゲニスチン、ダイジン、グリシチン）が知られている。

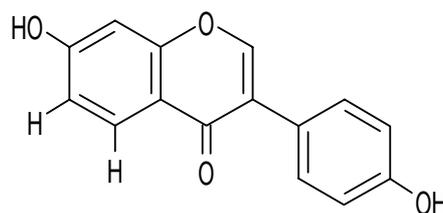
味噌、納豆等の大豆発酵食品中には大豆イソフラボンアグリコンが多く含まれるが、ほとんどの場合、食品中で大豆イソフラボンは配糖体として存在している。

アグリコン（ゲニステイン、ダイゼイン）の構造式は次のとおりである。

[ 構造式 ]



ゲニステイン



ダイゼイン

[ 性状 ]

#### ゲニステイン

分子式： $C_{15}H_{10}O_5$ （分子量 270）の無色長針状結晶で、融点：296～298。氷酢酸冷エタノールに難溶で、エーテル、熱エタノールに易溶。アルカリに溶解して黄色を呈する。エタノール溶液は塩化鉄（ ）により暗赤褐色を呈する。

#### ダイゼイン

分子式： $C_{15}H_{10}O_4$ （分子量 254）の無色柱状結晶で、融点：315～320。水に不溶で、メタノール、エタノール、アセトンに可溶。アルカリに黄色に溶解する。その溶液は紫外線蛍光を発する。アルカリ融解でギ酸、レゾルシン、p-オキシ安息香酸を生ずる。

## 3.2 体内動態

### 3.2.1 腸肝循環

大豆イソフラボン配糖体は、大腸で腸内細菌の持つ  $\beta$ -グルコシダーゼにより加水分解されることで糖部位が解離され、ダイゼイン、ゲニステイン等のアグリコンが生成される<sup>1)</sup>。アグリコンとその代謝物は、肝臓でグルクロン酸や硫酸抱合を受けて胆汁中に移行し、一部は腸内細菌の持つ  $\beta$ -グルクロニダーゼ等により腸管内で脱抱合され、再吸収により腸肝循環し、主に尿中に排泄されると考えられている。<sup>2)3)</sup>

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-Desmethylangolensin（ $\beta$ -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。

なお、大豆イソフラボンの血清中の割合については、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、20～35%程度が硫酸抱合体、20%前後がアグリコンとして存在する 4)5)6)。

### 3.2.2 作用点(エストロゲンレセプター(ER))

大豆イソフラボンは、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- $\alpha$ 、ER- $\beta$ )に結合し、エストロゲン様の作用を生じる。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、血管にも存在している 7)。

イソフラボンを摂取することによる作用及び副作用は、ERを介したメカニズムにより起こると考えられる。

大豆イソフラボンの ER への結合能等に関しては、次の報告がされている。

- 大豆イソフラボンの ER への結合活性の強さは、ER- $\alpha$  においては天然エストロゲン(エストラジオール)の 1/1000～1/10000 程度、ER- $\beta$  においては 1/10～1/100 程度とされている。8)
- ER- $\alpha$  への結合能は、非分離固相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 9)。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、エチニルエストラジオールの結合能はエストラジオールの 1.9 倍とされている 10)。
- また、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る 9)。
- ER への結合活性の度合いは、ゲニステイン>ダイゼイン、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 8)。

### 3.2.3 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 11)。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。

- ラットにダイゼイン及びゲニステインを単回経口投与し、血液、尿、及び糞便中のダイゼイン、ゲニステイン、イコール及び4-エチルフェノール(ゲニステインの代謝物、エストロゲン様活性なし)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 12)。

- ラット新生児への、大豆イソフラボン ( 0、50、100、200、400 mg/kg/日 ) の 16 週間の投与により、ラット成長に及ぼす影響が検討された。イソフラボン供給源として乳児用大豆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移行は用量依存的に増加したが、大豆抽出物の方が大きかった。雌ラットの発情周期も用量に依存して延長し、大豆抽出物の方が長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異なると考察されている 13)。
- 卵巣摘出骨粗しょう症モデルマウスへの、ゲニステイン ( 0.7~5mg/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 ED<sub>50</sub> ( 50% 影響量 ) は、それぞれ 3 mg/日、0.29mg/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)。

### 3.2.4 ヒト試験

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、人種による差及び個人の差などがある可能性が推察される。

- 乳児の未発達腸内細菌叢は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 11)。
- アジア人女性 ( 35 名 ) と白人女性 ( 33 名 ) における GTT ( Gut transit time ) と大豆イソフラボンアグリコ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 GTT の短い人は尿中へのゲニステイン排泄量が多かった。白人女性の GTT は、アジア人女性よりも長く大豆イソフラボンアグリコンの排泄量はアジア人女性に比べて少なかったとしている 15)。
- 健常成人男女 ( 男性 8 名、女性 8 名、31~58 歳 ) のイソフラボン摂取後の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群では 2 時間で最大血中濃度に達し、その濃度は配糖体摂取群より 2 倍以上高かった。またアグリコン摂取群は配糖体摂取群に比較して、血中からの消失が速やかであった 16)。
- 健常成人男女 ( 男性 15 名、女性 14 名、24~58 歳 ) が通常食に加え、大豆イソ

フラボンアグリコンを 30 mg 及び 90 mg 摂取した際のダイゼイン及びゲニステインの血中濃度は、岩手県における食事調査対象者中の最高血中濃度を下回っていた 16)17)18)。

- 健常成人男女（男性 15 名、女性 14 名、24～58 歳）が大豆イソフラボンアグリコン 30 mg/日を 2 週間、80 mg/日を 4 週間摂取したところ、血中のダイゼイン及びゲニステインの濃度は摂取期間中一定レベルで推移した。また 30 mg/日摂取群では摂取終了 1 週間後にはダイゼインおよびゲニステインの血中濃度は摂取前の濃度域に戻った 16)17)。
- 健常成人女性（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又は配糖体をアグリコン換算で同等量添加した味噌を摂食させ、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 19)。
- 日本人のゲニステイン、ダイゼインの血中濃度は成人女性血漿中のエストラジオール濃度の 1000 倍以上 8)。
- 閉経前及び閉経後の女性（各 5 名、人種不明）を対象に、大豆イソフラボンを配糖体又はアグリコンとして摂取した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、アグリコン又は配糖体の差は認められなかった。血中及び尿中のダイゼイン、ゲニステイン濃度は、大豆イソフラボン摂取量に従って上昇した。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 20)。
- 米国人女性（15 名、46±6 歳）を対象に大豆イソフラボン配糖体又はアグリコンを摂取後、ダイゼイン、ゲニステイン及びイコールについて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。ダイゼイン及びイコールでは配糖体摂取後の血中濃度が高く推移された 21)。
- 健常成人男性（白人 5 名及びアジア人 1 名、21～48 歳）を対象に、イソフラボン配糖体を摂取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、そのピークはダイゼインで 7.42±0.74 時間、3.14±0.36µmol/L であり、ゲニステインは 8.42±0.69 時間、4.09±0.94µmol/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、血中濃度の AUC 比率は同程度であり、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 22)。
- 大豆イソフラボン（70～125 mg/日）を摂取する閉経前女性 8 名を対象に、1 月経周期間、エストロゲン代謝物の尿中排泄量を調べたところ、尿中の 2-ヒドロキシエストロン/16-ヒドロキシエストロンの比率が増加したことから、これは血清のエストラジオール濃度の低下に寄与する要因の可能性があると考察された 23)。
- 大豆イソフラボンアグリコン又は配糖体を含む飲料（大豆イソフラボン 1 mg/kg

体重)を閉経後女性に摂取させたところ、両者の血漿及び尿でのダイゼインとゲニステイン等の薬物動態に差はなく、吸収性にも差はなかったことから、生物学的利用能に差はないと考察されている 24)。

### 3.2.5 種差・個人差等

イコールの産生には、腸内細菌叢の違いから、1000 倍近い個人差があるといわれており、また、大豆イソフラボンアグリコンの吸収自体に個人差があることが考えられている。

個人の感受性の差、特にイコールの産生については、まだ科学的に十分明らかとされていないが、イコールの産生には腸内細菌叢が関与しているとされ、イコールを生産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おり 8)、また、イコールを生産するヒトは、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 25)。

- 尿中へのゲニステインやダイゼインの排泄量には数倍から数十倍の個人差が認められる。また、ダイゼインの代謝物であるイコールや、 $\beta$ -Desmethylangolensin ( $\beta$ -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た 25)。

## 3.3 食経験

大豆イソフラボンを含む豆腐、味噌、納豆といった食品が日常的に摂食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、平成 14 年国民栄養調査の結果 26)を基に、大豆イソフラボンの摂取量を、性別、年齢階層別に試算した。

### 3.3.1 各種大豆食品中の大豆イソフラボン含有量

文献等で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 27)。

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
揚げ大豆(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）	12.8～81.4	49.7
醤油（8検体）	1.0～1.7	1.3
豆乳（3検体）	7.6～59.4	27.4

### 3.3.2 平成14年国民栄養調査に基づく大豆イソフラボン摂取量（試算）

日本人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。

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（全国より無作為抽出された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。従って、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摂食パターンを反映するものであるから、摂取量の個人差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の一日摂取量が平均30gであり、摂取量が0～90gまで幅広く分布している場合、この食品を、ある日には90g摂取することもあるが、全く摂取しない日（0gの日）もあり、日本人は概ね平均して30g摂取していると解釈できる。

このことを考えると、国民栄養調査の結果からは、一年間を通じてある食品を毎日90g摂取している人や、全く摂取していない人の割合はわからない。

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、男女・年齢階層別のそれら食品の摂取量を割り出し、その数値に3.3.1で求めた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）とした。

試算結果をまとめたものを表2として示した。1日当たりの平均大豆イソフラボンアグリコン摂取量（換算値）は、全国総数（全調査対象者の平均）で24.8mg/日、閉経前女性（15歳～59歳の女性）で21.6mg/日、閉経後女性（50歳以上の女性）で29.3mg/日、15歳以上の男性で25.4mg/日と試算された。

**表 2-1 平成 14 年国民栄養調査結果より試算した、1 日当たりの平均大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)**

(大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)mg/日/人)

	総数*	閉経前女性 (15～59 歳)	閉経後女性 (50 歳以上)	男性 (15 歳以上)
大豆製品由来**	24.5	20.9	28.5	25.5
調味料由来***	6.7	6.4	6.6	7.7
合計	31.1	27.4	35.0	33.3

\* 全調査対象者

\*\* 大豆製品由来:大豆、及び大豆加工品、豆腐、油揚げ類、納豆、その他の大豆加工品

\*\*\* 調味料由来:味噌、醤油

**表 2-1 平成 14 年国民栄養調査結果より試算した、1 日当たりの平均大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)**

(大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)mg/日/人)

	総数*	閉経前女性 (15～59 歳)	閉経後女性 (50 歳以上)	男性 (15 歳以上)
合計	24.8	21.6	29.3	25.4

\* 全調査対象者

\*\* 大豆製品由来(大豆、及び大豆加工品、豆腐、油揚げ類、納豆、その他の大豆加工品)及び調味料由来(味噌、醤油)の大豆イソフラボンアグリコン(換算値)の合計

**表 2-2 平成 14 年国民栄養調査より試算した、1 日当たりの平均大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値) ~ 男性・女性、年齢階層別 ~**

(大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)mg/日/人)

	男性(年齢階層別)								
	1-6	7-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 以上
大豆加工品由来*	14.1	20.5	20.6	18.3	20.4	24.8	28.9	34.1	31.7
調味料由来**	3.1	4.4	6.5	7.6	8.1	8.7	8.4	8.0	6.7
合計	17.2	24.9	27.1	26.0	28.5	33.5	37.2	42.1	38.4

	女性(年齢階層別)								
	1-6	7-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 以上
大豆加工品由来	13.0	20.6	16.1	20.2	19.7	22.4	26.3	31.1	28.0
調味料由来	3.0	4.0	5.2	6.4	6.6	6.8	7.2	6.5	6.1
合計	16.1	24.6	21.3	26.7	26.3	29.2	33.4	37.6	34.1

\* 大豆製品由来:大豆、及び大豆加工品、豆腐、油揚げ類、納豆、その他の大豆加工品

\*\*調味料由来:味噌、醤油

**表 2-2 平成 14 年国民栄養調査より試算した、1 日当たりの平均大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値) ~ 男性・女性、年齢階層別 ~**

(大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)mg/日/人)

	男性(年齢階層別)								
	1-6	7-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 以上
合計*	14.5	20.3	19.7	18.5	21.3	24.5	27.9	35.1	31.0

	女性(年齢階層別)								
	1-6	7-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 以上
合計*	14.0	19.4	16.5	20.3	21.7	22.5	26.9	32.3	28.7

\* 大豆製品由来(大豆、及び大豆加工品、豆腐、油揚げ類、納豆、その他の大豆加工品)及び調味料由来(味噌、醤油)の大豆イソフラボンアグリコン(換算値)の合計

### 3.3.3 その他

日本人(成人)の食生活において通常摂取される、若しくは多量に摂取された場合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。乳幼児期や学童期においては、大豆および大豆加工食品は植物性タンパク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ベースの乳児食が摂食されていると報告され

ている。

- 日本人の通常の食生活において摂取する大豆イソフラボンは、配糖体換算で 32 ~ 48 mg/日程度、アグリコン換算で 20 ~ 30 mg/日程度とされている 28)29)。
- 日本における食事記録調査によって、次のような大豆イソフラボンの多量摂取者の報告がある。東海地方の男女 1232 名 (男性 886 名、平均年齢 54.4 歳、女性 346 名、同 57.8 歳) を対象とした 1 日間の食事記録による大豆イソフラボンアグリコン摂取の 75 パーセンタイル値は 51.4 mg/日であり、88 名の男女 (男性 46 名、平均年齢 52.5 歳、女性 42 名、同 49.8 歳) による 16 日間の食事調査によれば 75 パーセンタイル値は 31.6 mg であった 29) 。全国 5 地域の農家女性における食事調査によると、イソフラボンアグリコン摂取量の 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る 30)。  
32 ~ 68 歳の女性 50 名を対象にした 3 日間の食事調査により 87.7 mg/日の大豆イソフラボンアグリコン摂取が記録されている 31) 。また、29 ~ 78 歳の農業に従事する女性 115 名を対象とした 3 日間の食事調査によれば、118.9 mg/日の大豆イソフラボンアグリコン摂取者が観察されている。また、この集団のうち 6 名において 1 日の大豆イソフラボンアグリコンの摂取量が 100 mg/日を超えていた 32) 。
- 大豆タンパク質製品を経口摂取で 60g (大豆イソフラボン配糖体として 90 mg、アグリコンとして約 56 mg) を 2 ヶ月摂取した場合、Likely Safe であるとした文献がある 33) 。

### 3.4 安全性についての動物試験

動物試験では、主にエストロゲン活性の高いゲニステインを試料とした、マウス、ラット、サル等の経口・皮下投与試験において、妊娠時の影響、新生児への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、子宮重量の増加、生殖機能の異常等が認められたとされている。

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、ヒトの場合の影響の可能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 ヶ月後には卵管における異常増殖、黄体の消失が認められたとされている 34) 。
- 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、雄の子供の精巣発達が遅れたと共に、生殖機能に異常が認められたとされている 35) 。
- 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

る、出産時の母体・胎児・胎盤の重量に変化はなく、胎盤の絨毛形状に変化はなかった。母体の血清エストロンと硫酸デヒドロアンドロステロンに、母体と胎児のプロゲステロン濃度に増加傾向が認められたとされている 36)。

- 出生後 4～45 日の間に大豆乳 (大豆イソフラボン 1.6～3.5 mg/kg/日) または牛乳を与えられたマーモ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。大豆乳摂取により、テストステロンの上昇抑制が認められた。またセルトリ細胞や生殖細胞に一貫性のある作用は認められなかったがライディヒ細胞は増加していたとされている 37)。
- ラット新生児 (生後 1～5 日) へのイコールの皮下投与 (1000 $\mu$ g) により、子宮の乾燥及び湿重量が増加した。生後 1～5 日及び生後 1～10 日でのイコール 100 $\mu$ g の投与により子宮重量は有意に減少したが、エストロゲンレセプター (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 $\mu$ g 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ず、子宮における腺の減少が認められたとされている 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、卵巣摘出後の成熟ラット (6～8 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)。
- 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 (内因性のエストロゲン濃度はヒト閉経女性と同程度) に、750ppm のゲニステインを経口投与したところ、エストロゲン依存性の腺ガン重量が増加した。また、腫瘍細胞の増殖と子宮重量の増加をもたらしたとされている 41)。
- 雌雄ラットに、大豆発酵抽出物 20、140、1000mg/kg/日 (大豆イソフラボンアグリコン約 8、56、400mg/kg/日 (換算値)) を 90 日間経口投与したところ、雄の 140、1000mg/kg 投与群及び雌の 1000mg/kg 投与群において体重増加抑制が見られた。また、病理組織学的所見において、雄の 140、1000mg/kg 投与群で腎臓石灰沈着が、1000mg/kg 投与群では前立腺腔内の分泌液減少、上皮細胞の分泌液亢進、腺上皮過形成等が認められた 42)。

### 3.5 安全性についてのヒト試験

ヒト試験について、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。

#### 3.5.1 閉経前女性

閉経前の女性が大豆イソフラボンアグリコン (換算値で 5～138 mg/日) 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。摂取量の数値は、\*印を除き全て大豆イソフラボンアグリコン（換算値）で示している。

なお、一般的に、閉経前の女性では、月経周期に応じた血清中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。

- 豆乳(5 mg/日)を1月経周期摂取：卵胞期の平均 E2 濃度の有意な低下 ( $P < 0.03$ )、LH(黄体ホルモン)・FSH(卵胞刺激ホルモン)及び SHBG(性ホルモン結合グロブリン)に影響なし 43)
- 大豆タンパク質又は味噌(14.4 ~ 28.1 mg/日)を1月経周期摂取：卵胞期の平均期間有意な延長(28.1 mg/日、 $P < 0.01$ )、卵胞期の平均 E2 濃度の有意な上昇(28.1 mg/日、 $P < 0.05$ )、LH 及び FSH ピークの抑制、プロゲステロン濃度ピークの遅れ 44)
- 大豆イソフラボン含有錠剤(20、40 mg/日)を1月経周期摂取：被験者の60%で月経周期の延長、用量による E2 濃度の差なし、月経周期を通じて E2 低下、SHBG の有意な上昇、卵胞期の T3(トリヨードサイロニン)、T4(サイロキシン)の上昇 45)
- 大豆製品3種(28 mg/日(非アジア人女性)、36 mg/日(アジア人女性))を3月経周期摂取：アジア人女性及び非アジア人女性ともに卵胞期の平均 E2 濃度は低下、平均プロゲステロン濃度は上昇、アジア人女性では卵胞期の平均 SHBG 濃度は上昇、非アジア人女性では低下 46)
- 大豆タンパク質(28.1 mg/日)を1月経周期摂取：卵胞期の期間有意な延長( $P < 0.01$ )、卵胞期の平均 E2 濃度の有意な上昇( $P < 0.02$ )、排卵時期の LH 並びに FSH の有意な低下(それぞれ  $P < 0.05$ 、 $P < 0.02$ ) 47)
- 大豆タンパク質(37.4 mg/日)を6月経周期摂取：乳房上皮刺激作用がみられた 48)
- スキムミルクに大豆タンパク質を加えた飲料(38 mg/日)を2月経周期摂取：経口避妊薬を服用している女性の平均 E1 及び E2 濃度上昇、経口避妊薬非使用者では、卵胞期の平均 E2 濃度は低下 49)
- 大豆タンパク質入りパン(45\*mg/日)を2週間摂取：乳房小葉上皮増殖の増加、プロゲステロン受容体の発現増加 50)
- 大豆タンパク質入りパン(45 mg/日\*)を14日摂取：エストロゲン及びプロゲステロンレセプターの発現に有意影響なし 51)
- 各種大豆製品(~50 mg/日)を2年間摂取：試験開始後3ヶ月では黄体期の平均 E1、E2、遊離 E2 濃度の上昇、2年後の黄体期の平均 E1、E2、SHBG やプロゲステロン濃度には影響なし。幼少期に大豆を食する経験のなかった女性ではプロ

ゲステロン濃度の有意な低下が見られた。52)

- 大豆タンパク粉(64、128 mg/日)を3月経周期+9日摂取:両用量で卵胞期の平均 E2 濃度上昇、64 mg/日摂取では排卵前の平均 LH 並びに FSH 濃度の有意な低下(それぞれ  $P < 0.009$ 、 $P < 0.04$ )、128 mg/日摂取では卵胞前期の平均 T3 並びに DHEA 硫酸塩(デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩)濃度の有意な低下(それぞれ  $P < 0.02$ 、 $P < 0.02$ )、卵胞中期では平均 E1 濃度の有意な低下(0.02)。月経周期に変化なし、子宮内膜組織診において影響なし 53)
- 豆乳(70~129 mg/日)を1月経周期摂取:卵胞期の平均 E2 濃度の有意な低下( $P = 0.01$ )、LH 及び FSH 変化なし 54)
- 大豆食を含む通常の食生活に加え、豆乳(総大豆イソフラボン摂取量 75.7 mg/日)を2月経周期摂取:平均 E1 濃度の有意な低下( $P < 0.005$ )、平均 E2 濃度低下傾向( $P < 0.10$ )、平均月経周期日数の延長 55)
- 大豆イソフラボン含有錠剤(76 mg/日)を1年摂取:摂取前後において乳房の密度の濃い部分の面積変化にコントロール群に比較して差はなかった 56)
- 豆乳(138 mg/日)を1月経周期摂取:卵胞期の平均 E2 濃度の有意な低下( $P = 0.03$ )、平均月経周期日数の延長 57)

\* : 配糖体・アグリコンの別不明

### 3.5.2 閉経後女性

閉経後の女性が大豆イソフラボンアグリコン(換算値で0~120 mg/日)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く、また、報告された影響は臨床的に問題ないとされるものが多い。

なお、この理由としては、閉経後の女性は内因性の女性ホルモン(エストロゲン)濃度は低いこと等が考えられている。

摂取量の数値は、\*印を除き全て大豆イソフラボンアグリコン(換算値)で示している。

- 分離大豆たんぱく質(35、56 mg/日)を6ヶ月間摂取:SHBG 影響なし、T4、遊離 T4、TSH、T3 の増加 58)
- ゲニステイン含有錠剤(36 mg/日)又は Ca を12週間摂取:ゲニステイン摂取群に更年期障害指数(KI)の有意な減少、子宮内膜の厚さに両群に差なし 59)。
- 大豆タンパク粉(43、87 mg/日)を93日間摂取:87 mg摂取群において E1-S、E2、E1 減少、SHBG 増加。腔細胞、子宮内膜の生検において両群に有意差なし 60)
- 大豆抽出物、大豆粉、分離大豆たんぱく質(50~90 mg/日)を12週間摂取:ホットフラッシュ低下 61)62)63)
- 大豆イソフラボン含有錠剤(54 mg/日)を12ヶ月間摂取:ほてり回数 24%減少、子宮内膜の厚さへの影響を含めて副作用はなし 64)
- 大豆イソフラボン含有錠剤(61 mg/日)を6ヶ月間摂取:ほてり回数 40%減少、

- 子宮膜肥厚、子宮、脳の血管収縮性については影響なし 65)
- 乾燥豆乳粉 (69 mg/日) を 10 週間摂取 : SHBG 増加 66)
  - 大豆タンパク質 (90 mg/日) を 6 ヶ月間摂取 : TSH、T3、T4 に影響なし 67)
  - 各種大豆製品 (103 mg/日) を 6 週間摂取 : 有意な影響なし 68)
  - 分離大豆タンパク質 (107 mg/日) を 6 週間摂取 : 上腕動脈の閉塞後のフロー速度は大豆タンパク質投与時に有意に低かった。生化学的な心疾患のリスク因子に影響はなかった。血清中の E1、E2、FSH の量に変化はなかった 69)
  - 大豆抽出物 (110 mg/日\*) を 6 ヶ月間摂取 : 認識行動の改善 70)
  - 分離大豆タンパク質 (118 mg/日\*) を 3 ヶ月間摂取 : 大豆イソフラボンは閉経後女性においてエストロゲン様作用を示さないと結論 71)
  - 大豆粉 (120 mg/日) と E2 (0.5、1.0 mg/日) との 3 ヶ月間併用摂取 : 全群において子宮内膜の厚さや、上皮細胞の増殖などの変化は同様であった。大豆イソフラボンに E2 投与による子宮内膜過形成を抑制する効果なし 72)

\* : 配糖体・アグリコンの別不明

### 3.5.3 男性

男性が大豆イソフラボンを摂食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。摂取量の数値は全て大豆イソフラボンアグリコン (換算値) で示している。

- 男性に豆腐、大豆イソフラボン含有錠剤、大豆タンパク飲料 (40 ~ 119 mg/日) を 4 週間 ~ 1 年摂取させた場合、ホルモン系の数値に影響がなかった 73)74)75)
- 男性が大豆イソフラボン含有カプセル (1 ~ 16 mg/kg/日) を単回摂取した場合に、大豆イソフラボン摂取による影響として、食欲不振 (4、8 mg/kg/日)、浮腫 (4 mg/kg/日)、腹痛 (8 mg/kg/日) が観察された。その他リパーゼやアミラーゼの上昇、白血球減少、低リン酸血症等が観察されたが臨床学的な異常はなかった 76)
- 前立腺腫瘍に罹患している男性が大豆イソフラボン (300 ~ 900 mg/日) を 28 ~ 84 日摂取した場合、女性ホルモン様作用による症状が認められ、男性ホルモンは減少したとの報告がある。ヒト血漿リンパ球を用いた遺伝毒性についての研究においては、影響は認められなかった 77)78)
- 岐阜県高山市における日本人男性を対象とした疫学調査により、エストラジオール濃度と大豆摂取の間に負の相関がある 79)
- 日本人男性を対象とした別の試験においては、大豆イソフラボン (30 mg/日) を 2 ヶ月摂取した場合、エストロンに上昇傾向が認められたが、その他のホルモン値に影響はなかった 80)

### 3.5.4 妊娠女性、胎児・乳幼児、小児

胎児・乳幼児と妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）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、様々な報告がされている。

また、「大豆の持つエストロゲン様作用に関して、胎児の発育に影響する可能性があるため、妊婦が医療目的の量を摂取するのは危険性が示唆されているので避けたほうが良い」旨の記載をした文献がある<sup>33)</sup>。

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によると、妊娠前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が認められたとしている<sup>81)</sup>
- 若年成人（20-34歳）について、乳児期における大豆製品の曝露と生殖性の健康についての関連性を調べた、後ろ向きコホート研究では、乳児期に大豆製品に曝露した女性における月経性出血期間の延長や、生理期の不快感等は偶然に起こるかもしれないとしている<sup>82)</sup>
- 新生児の大豆イソフラボン濃度は母親のそれと類似しており、胎児に対して胎盤輸送が起こっていることが示唆されている。また大豆イソフラボンは母乳中に排泄されるが、大豆ベース食を摂取した母親の大豆イソフラボン濃度は低いとする報告もある<sup>83)84)85)</sup>
- 大豆調整乳を通常約1000ml摂取する4ヶ月の乳児は、28~47mg/日（約4.5~8mg/kg/日）の大豆イソフラボンを摂取している。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とされている<sup>85)</sup>
- また、大豆ベースの乳児食を摂取している2.5~5ヶ月の乳児の血漿中の大豆イソフラボンを測定したところ、大豆イソフラボンの硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体のみが乳児の血漿中に認められたが、これらは速やかに排泄されるであろうと考察されている<sup>86)</sup>
- 120組の双生児の女子を対象にしたケースコントロール試験において、2歳までに認められた早熟な乳房発育と乳児用大豆食の摂取には弱い関連性が認められたとされている<sup>37)</sup>
- 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<sup>87)</sup>
- また、小児における低身長症治療においても、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<sup>88)</sup>

### 3.5.5 その他のヒト試験

主に男性の高齢者に大豆イソフラボンアグリコン（83 mg/日）を1年摂取させた場合、血清中のインスリン様増殖因子（IGF）に影響はなかったとする報告がある<sup>89)</sup>。

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。

- 高脂血症のヒトが大豆イソフラボン含有大豆製品（53 mg/日）を1ヶ月摂取した場合、総コレステロール、LDLコレステロール、酸化LDL値の低下が認められるが、ホルモン系の検査値には影響がなかった<sup>90)</sup>

## 3.6 その他

### 3.6.1 甲状腺機能への影響に関する報告

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、大豆イソフラボンは甲状腺ペルオキシダーゼの活性を阻害するとされている。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。

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。

#### 3.6.1.1 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する報告がある<sup>91)</sup>
- ヨウ素欠乏条件下の雌ラットにおいて、大豆摂取は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>
- 通常食餌下のラットに大豆イソフラボンアグリコン 0.34 ~ 39.9 mg/kg/日(換算値)を与えたところ、濃度依存的に甲状腺ペルオキシダーゼが低下したが、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>

#### 3.6.1.2 ヒト試験等

- 大豆ベース食のみを与えられた乳児において、甲状腺ホルモン欠乏が報告されている<sup>11)</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

モン合成に含まれる酵素である甲状腺ペルオキシダーゼ (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 11)

- 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 T3 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報告がある 11)

### 3.6.2 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。

#### 3.6.2.1 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、次の示すとおり、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リスクの増加に直接関連しているとの報告はない。

- 厚生労働省研究班が行った、「多目的コホート研究 (JPHC 研究)」(40~59 歳の女性を対象にした 10 年間の前向き追跡調査)においては、大豆製品の摂取に関し、分析が行われている。この結果、味噌汁や大豆イソフラボンの頻繁な摂取と、乳がんリスクの低減とに関係があると報告されており 94)、ゲニステイン 7 mg 程度の摂取群と比べ、13 mg 程度以上の摂取群において、乳がんのリスクが低減されたとしている。
- 男性がん患者 13 名 (前立腺がん患者 11 名、大腸がん患者 2 名) に対して、大豆イソフラボン (120~480 mg/日\*) を単回投与した場合、毒性的影響は認められなかったとする報告がある 95)。
- 大豆イソフラボンアグリコン錠剤 150 mg/日 (179 名) 又はプラセボ (197 名) の 5 年間の摂取試験を行い、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、5 年間の大豆イソフラボン摂取により、3.8% の被験者に子宮内膜の増殖が認められたが、がん組織は検出されなかったとの報告がある 96)。

\* : 配糖体・アグリコンの別不明

#### 3.6.2.2 その他、ホルモン剤 (医薬品) における摂取上の留意事項等

経口摂取のホルモン剤 (医薬品) の添付文書等について、有害性に関する留意事項を、次のとおり整理した。

- 閉経後の女性に対する卵胞ホルモンと黄体ホルモンとの混合ホルモン補充療法に関し、以下のような注意情報が医薬品添付文書等に記載されている。
  - ・ ホルモン補充療法（HRT）と乳がんの危険性について、米国の閉経後女性を対象とした無作為化試験の結果、結合型エストロゲン製剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、乳がんになる危険性が対照群に比べ有意に高くなる（ハザード比：1.24）との報告がある<sup>97)98)</sup>。
  - ・ また、HRT と冠動脈性心疾患の危険性<sup>99)</sup>、HRT と脳卒中の危険性<sup>100)</sup>、HRT と認知症の危険性<sup>101)</sup>について、それぞれ対照群に比べ有意に高くなるとの報告がある。
- 閉経後の女性に対する卵胞ホルモンの長期の服用による卵巣がんの危険性の上昇についての注意情報が、医薬品添付文書等に記載されている<sup>102)103)</sup>。
- 前立腺がんの治療等に用いられているエストロゲン剤の医薬品添付文書等に記載されている重大な副作用には、血栓症や心不全、狭心症があらわれることがあるとされている<sup>104)</sup>。
- 「妊婦が医療目的の量を摂取するのは危険性が示唆されているので避けたほうが良い」旨について記載した文献<sup>33)</sup>があるが、これをわが国の医薬品に例えると、ホルモン補充療法等で用いられるホルモン剤（内服錠剤）の場合は1回0.1～1mg（1日1～2回）、結合エストロゲン内服錠剤では1日に0.625mg～3.75mgを服用、イソフラボン誘導体では1回200mg（1日600mg）の服用に当たる。

### 3.6.3 国際的な検討状況

#### 3.6.3.1 英国食品基準庁（FSA）での検討状況

FSA では、植物エストロゲン物質に関する評価（Phytoestrogens and Health (May,2003)）<sup>37)</sup>において、食事由来の植物エストロゲン摂取による健康への影響について検討が行われている。

報告においては、植物エストロゲンの生理活性は、エストロゲンレセプターを介してアゴニスト・アンタゴニストへ誘導され得ることのメカニズムが複雑であること、また動物とヒトとの種差、体内動態や性発達の差、人種や過去の植物エストロゲンへの暴露量による作用の差を指摘している。また、多くの動物実験は高用量の植物エストロゲンを投与しており、これらの実験状況は、ヒトの食事による暴露と同等とではないことから、解釈が困難であるとしている。

また、平均的な植物エストロゲンの摂取量を上回っていると推定される人口集団（菜食主義者、東洋人、大豆製品やサプリメントの消費者）について、これらの人々は代謝や生物活性に大きな個人差を持ち、特にイコールの産生に關与する腸内細菌叢に違いがあるとしている。しかしながら、これらの人々における、母体から胎児への

植物エストロゲン輸送による影響や、甲状腺機能低下症への影響等に関しては、まだ解明されていないとしている。

さらに、植物エストロゲンが有益であるとしたヒト試験報告の多くは、成人を対象とした短期間の介入試験であり、早期（若幼年）の植物エストロゲンの暴露による、後年の疾病リスク影響の可能性について言及していないとした上で、更年期障害、骨粗しょう症、心臓血管疾患やがんについて考察している。

また FSA は、将来のリスクアセスメントに向けた、推奨される研究について次のような研究を掲げている。

- 大豆イソフラボンを含む植物エストロゲンを大量摂取する人口群に関する研究と、その健康影響について
- 乳児に対する大豆乳の使用についての解明
- 大豆乳を与えられた乳児への植物エストロゲンの影響の可能性について
- 植物エストロゲンの摂取と、甲状腺機能低下症との関係について
- 植物エストロゲンの作用メカニズムの解明
- 植物エストロゲン摂取による乳がん、前立腺がん、骨粗しょう症との関連性を分析するための前向きコホート研究、この場合、イコールのような代謝産物の役割について考慮すべきである。

また、同様にしてサプリメント分野に関しては、以下のような研究を掲げている。

- 植物エストロゲンの *in utero* 影響は不明であり、妊娠期の植物エストロゲンの暴露が、胎児や小児期へ続く健康影響についての研究
- ホルモン作用を持つような薬物と、植物エストロゲン摂取による相互作用について
- 人種間の植物エストロゲン代謝の差について

さらに、FSA の年次報告書（2004 年）では、植物エストロゲン摂取と乳がんや前立腺がん発達の関連リスクについての大規模な前向きコホート研究による分析、甲状腺機能欠乏症の患者を対象とした大豆イソフラボンを用いた二重盲検クロスオーバー試験、乳がんの診断を受けた閉経後女性における植物エストロゲンの摂取に関する分析が、今後進められる予定とされている 105)。

### 3.6.3.2 米国食品医薬品庁（FDA）での検討状況

FDA では、大豆タンパク質と冠状動脈性心臓疾患との関係を示す健康強調表示（Health claim）承認に係る審議 106)において、大豆イソフラボンの持つエストロゲン様作用について、がん細胞の増殖作用、生殖能力やホルモン濃度への影響、成長発

達への影響等の観点から議論されている。

大豆イソフラボンやその他の植物エストロゲン物質は、生物を用いた試験により、摂取量や摂取形態、及び内因性のホルモンレベルによって、エストロゲン作用及び抗エストロゲン作用を持つことが知られているが、それらは内因性または DES（ジエチルステルベストール）のような合成エストロゲンに比べ、より可能性が低いとしている。また、大豆イソフラボンの代謝・排泄には個人差があり、調査報告等によりそれらは摂取期間や性別によって異なることが明らかにされている。これらのことを踏まえた上で、FDA では、大豆によるエストロゲン作用は非常に限定されているとし、有効性及び危険性についての議論はいまだに明確でないことから、この時点での議論においては、ヒトにおける食事性大豆イソフラボンの有害性について十分に立証していないとしている。

### 3.6.3.3 仏食品衛生安全庁（AFSSA）での検討状況

AFSSA は植物エストロゲンに関する報告書（2005 年 3 月）107)における「食品から摂取する植物エストロゲンの安全性及び有益性 - 勧告」の報告書において、大豆イソフラボンを含む植物エストロゲン物質のエストロゲン様作用について種々の観点から考察されている。

報告書の結論においては、植物エストロゲンの摂取による健康影響（リスク）が考えられない量として、イソフラボンアグリコン 1 mg/kg 体重/日が示されている。また、大豆タンパクを主成分とする調理食品を摂取する乳幼児は、その食品中の植物エストロゲンを 1 mg/l に制限すべきとしている。さらに、乳がん患者及び本人又は家族に乳がんの病歴のあるヒトは、腫瘍増殖及び増大のリスクを考慮し、摂取を制限すべきとしている。

また、特にサプリメント形態の食品や、乳幼児用調理食品については、大豆イソフラボン含有量を消費者に情報提供すべきとしている。このため、豆腐、味噌、豆乳等の大豆を主成分とする食品については、大豆イソフラボン X mg を含むこと、適度に摂取すること、及び 3 歳に満たない子供には勧められないことを表示することを勧めている。

さらに、サプリメント形態及び強化食品については、大豆イソフラボン含有量その他、1 日当たり 1 mg/kg 体重を超えてはならないこと、本人又は家族に乳がんの病歴のある女性には勧められないこと、医師に相談することを表示するよう勧告している。

## 4．安全性評価に係る検討

### 4.1 試算の考え方

3.3.2 において行った、通常の大豆イソフラボン摂取量の試算を基に、それぞれの性別・年齢階層別において、安全性に問題がないと考えられる摂取量について、できる限り定量的な検討を試みるため、幾つかの試算を行った。

検討対象としては、現在までに入手したデータのうちから、まず *in vivo* の試験、特にヒトにおける摂取量と内分泌機能への影響を検討した。エストロゲン、プロゲステロン、アンドロゲン、甲状腺ホルモンを含む、臨床生化学検査値を比較して、大豆イソフラボン摂取量と相関傾向を示す検査値について検討した結果、これらのうち、測定時期やデータ量から、エストロゲンが比較対象として最も信頼性が高いものと判断した。

試算については、内分泌機能への影響の観点から、特に大豆イソフラボンのエストロゲン作用に関する情報が最も多かった閉経前の女性について行った。特にデータ量が豊富であった卵胞期の血清エストラジオール値を基準とし、閉経前女性の試験内容について検討したところ、血中のエストロゲンレベル（低下）と大豆イソフラボン摂取量との間には相関傾向が認められた（3.5.1 の閉経前女性の項で整理した試験データ参照）。

また、エストロゲンに対する感度が高いと考えられる閉経後の女性（フィードバック機構が低下していると考えられる）については、エストロゲン補充による利益に関する情報が主体であり、発がん等の有害性に関する情報が、予想されるよりも少なかった。そのため、閉経後の女性、及び同様にデータが少なかった男性については、閉経前女性での検討結果を踏まえ、安全性に問題がないと考えられる摂取量について検討した。

試算1、2は、血中のエストロゲンレベル（低下）とイソフラボン摂取量との定量的な関係を示すべく、医薬品として用いられているエストラジオール（E2）製剤の添付文書等の情報を参考とすることも考え、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験のデータを用いて試算したものである。

なお、いずれの試算も、現在までに入手したデータ（現時点での科学的文献等の知見）をもとにして行ったものであり、それぞれに不確実な要因等が考えられたので、これを併記した。

#### 4.2 大豆イソフラボンとE2のレセプターへの結合能を比較（試算1）

大豆イソフラボン及びエストラジオール（E2）のエストロゲンレセプター（ER）への結合能（親和性）について、*in vitro*試験をもとに比較、数値化し、経口医薬品（ホルモン剤）が効果を示す量（用法用量）での影響と比較することで、大豆イソフラボンの安全な摂取量の設定ができるのではないかとの考えのもと試算を行った。なお、医薬品としては、具体的には、エストロゲン製剤（結合型エストロゲン0.625mg/1錠など<sup>110</sup>）を想定した。

試算1の結果を別紙2に示した。

これら結合能に関する試験については、もととなっている試験の実験系が異なっていたことから、算出された値に違いは見られたものの、概ね同様の結果を示すものであったと考えられる。

#### 4.3 大豆イソフラボンが血清 E2 濃度に与える影響（内因性 E2 レベルの低下）と、医薬品の経口ホルモン剤が血清 E2 濃度に与える影響（試算2）

大豆イソフラボン摂取により直接的に内因性の E2 濃度が低下すると考えると、この低下の程度と、経口医薬品（ホルモン剤）が E2 濃度を下げる程度とを比較することで、大豆イソフラボンの安全な摂取の目安量の設定ができるのではないかとの考えのもと試算を行った。なお、医薬品としては、具体的には、エストロゲン製剤（結合型エストロゲン 0.625mg/1錠<sup>110</sup>）などを想定した。

また、エストロゲン様化合物については、生体内でエストロゲンレセプター（ER）と結合するとしても、ER への親和性、転写因子との関係から、一概に化合物間の作用や副作用の比較ができないことから、この試算においては、大豆イソフラボンが持つ「エストロゲン・アゴニスト」としての作用（内因性エストラジオールに対するネガティブ・フィードバック）をエストロゲン製剤と比較した。

試算には、大豆食を含む通常の食生活に加え、豆乳 400ml/日（大豆イソフラボンアグリコンの総摂取量 75.7 mg/日（換算値）：豆乳以外の食品によるものを含む）を2月経周期摂取させた試験<sup>55</sup>を用いた。この試験を用いた理由は、日本人 21 名の試験で、かつ、臨床検査に用いられた血清の採取時期が月経周期に合わせて統一されたデータであったこと、また、通常の食生活に上乗せして被験食（豆乳）を摂取させた試験であったことから、実際の食生活の実態に即していると考えられたためである。

試算2の結果を別紙3に示した。

この試算によると、閉経前の女性が通常の食生活に加えて、豆乳約 400ml/日（大

豆イソフラボンアグリコンとして 57.3 mg/日) を摂取した場合に、大豆イソフラボンが発揮するエストロゲン活性は、EE (エチニルエストラジオール) 14.1 ~ 18.9  $\mu$ g を投与した際に発揮するエストロゲン活性に相当すると考えられる。

また、エストロゲン製剤 (結合型エストロゲン) 1錠 0.625mg は、EE (エチニルエストラジオール) 5 ~ 10  $\mu$ g/日に相当する<sup>7)</sup>ことから、EE14.1 ~ 18.9  $\mu$ g はエストロゲン製剤 1.18 ~ 1.58 mg (1.9錠 ~ 2.5錠) に相当すると考えられる。

つまり、閉経前の女性に対して、エストロゲン製剤一錠 (0.625mg) を投与した際に発揮されるエストロゲン活性 (主に内因性エストラジオールのネガティブ・フィードバック機構への作用) と同程度のエストロゲン活性を発揮する大豆イソフラボンの摂取量は、大豆イソフラボンアグリコンとして約 26 mg/日 (23 ~ 30mg/日程度) と考えられる。

なお、閉経前の女性における E2 濃度は月経周期中での変動が個人によって大きく異なる可能性があることや、本試験のデータは豆乳中のゲニステインとダイゼインの合算で、腸管内でダイゼインからより活性の高いイコールが生成されることは考慮されていないこと等が、試算の不確実な要因として考えられる。

#### 4.4 試算結果に基づく考察

4.2 及び 4.3 の試算結果等から判断すると、閉経前の女性(日本人)は、通常の食生活において、豆腐、納豆等の一般の豆類食品から大豆イソフラボンアグリコン (換算値) を平均 21.6mg/日 (表 2) 摂取していることから、エストロゲン製剤 (結合型エストロゲン 0.625mg) とほぼ同等のエストロゲン作用を有する大豆イソフラボンを日常的に摂取していると推察できる。その根拠としては、閉経前の女性には、内因性エストロゲンのフィードバックループがあることから、外来性の大豆イソフラボン等のエストロゲン作用 (アゴニスト作用とアンタゴニスト作用が想定される場合は、その総体としての作用) が、内因性エストロゲン値の変動として現れることになると考えられるからである。

また、4.3 の試算結果から、閉経前の女性が通常の食生活に上乘せして、大豆イソフラボンアグリコンとして約26mg/日 (23 ~ 30mg/日) を追加的に摂取することは、エストロゲン製剤 (結合型エストロゲン) 一錠 (0.625mg) を投与した時と同程度のエストロゲン作用があると考えられる (別紙 3)。

日本人の場合、通常の食生活において、1日当たりエストロゲン製剤 (結合型エストロゲン0.625mg程度) とほぼ同等のエストロゲン作用を有する量の大豆イソフラボンを既に摂取していると考えられる。

また、エストロゲン製剤の用法用量は医師の管理下で適切に処方される医薬品としての治療用量であることから、閉経前の女性について、内分泌機能への影響の観点からは、エストロゲン製剤 1錠（結合型エストロゲン0.625mg）に相当する量（大豆イソフラボンアグリコンとして約26mg/日（23～30mg/日））を超える大豆イソフラボンをサプリメントまたはイソフラボン強化食品として、追加的に摂取することは好ましくないと考えられる。

なお、*in vitro*試験の結果については、現時点では、大豆イソフラボンのエストロゲン様作用を検討する試験からの情報が主体であり、抗エストロゲン作用を検討する試験の情報は含まれていない（正確に抗エストロゲン作用を検出する実験は引用していない）。また、ヒト*in vivo*試験では、観察された結果は、大豆イソフラボンのエストロゲン作用と抗エストロゲン作用の総和として得られたものであると考える。大豆イソフラボンの選択的エストロゲン受容体調節因子（SERM：selective estrogen receptor modulator）としての作用を解明するためには、そのような作用を適切に観察する試験を実施することや、分子生物学的なメカニズム解析を行うことが必要となると考えられる。

#### 4.5 大豆イソフラボンの摂取量と安全性について

これまでの検討から、閉経前の女性において、安全性に問題がないと考えられる大豆イソフラボンの摂取量について考察した。

まず、これまでに得られた閉経前の女性における大豆イソフラボン摂取試験（E2の変動）を整理した（別紙4）。

これらの結果を踏まえ、通常の食生活により、一般の豆類食品から大豆イソフラボンアグリコン（平均 21.6mg/日（換算値））を既に摂取している閉経前の女性が通常の食生活に上乘せして、大豆イソフラボンをサプリメントまたはイソフラボン強化食品として、追加的に摂取する場合には、安全性の観点からは、医薬品であるエストロゲン製剤1錠（結合型エストロゲン 0.625mg）の投与と同等程度のエストロゲン作用を有することになると考えられる量（大豆イソフラボンアグリコンとして約 26mg/日（23～30mg/日））を越えないことが好ましいと考えられる。

なお、現在までに入手したデータでは、大豆イソフラボンを多食しているヒトが存在することが明らかとなっている（3.3.3 項及び別紙4 参照）が、調査時期が限られていると考えられることや、これら多食者での血清中の E2 等のデータは示されていないこと等から、現時点で大豆イソフラボンの多食者に関して、大豆イソフラボンをサプリメントまたはイソフラボン強化食品として、追加的に摂取する場合については、

内分泌機能への影響について安全性上の量的な目安を科学的に判断することはできなかった。

次に、閉経後の女性、男性における大豆イソフラボンの摂取量と安全性に関して評価した。

閉経後の女性では、現在入手可能なデータは、主にその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問題があると判断することはできないが、生物学的には内因性のエストロゲン産生が低下しフィードバック機構が減弱していることから、外来性のエストロゲン作用が直接的に影響することが考えられる。このことに関するエストロゲン感受性臓器の発がんや発がん促進等の有害性に関する科学的知見が少ないながらも存在すること等を併せて考えると、有効性の認められる摂取量を超えて摂取するような場合は、リスクを増大させる可能性が否定できない。

男性については、エストロゲンに関するフィードバック機構が存在するものの、男性の血中エストロゲン値は閉経前女性よりも低い値に調節されていることから、外来性のエストロゲン作用を打ち消す能力が閉経前女性よりも相対的に弱く、より直接的にその影響を受けると考えられた。

上記のことを考慮すると、閉経後の女性及び男性では、閉経前の女性より少ない量の大豆イソフラボンの摂取により、同等のホルモン作用が惹起される可能性がある。

以上のことから判断すると、閉経前の女性よりも外来性エストロゲンに対する感受性が高いと考えることが妥当である閉経後の女性及び男性においても、通常の食生活により摂取される量の大豆イソフラボン（大豆イソフラボンアグリコンとして平均24.8mg/日（表2））に上乗せして、サプリメントまたはイソフラボン強化食品として、大豆イソフラボンを摂取する場合には、アグリコンとして約26mg/日（23～30mg/日）を超えない量にすべきであると考えられる。

なお、この評価は、通常の食生活において、一般の豆類食品から大豆イソフラボンを平均的に摂取している人（閉経後の女性は大豆イソフラボンアグリコンとして平均29.3mg/日、15歳以上の男性は大豆イソフラボンアグリコンとして平均25.4mg/日）を対象としており、現時点で大豆イソフラボンの多食者に関して、大豆イソフラボンをサプリメントまたはイソフラボン強化食品として追加的に摂取する場合については、平均的摂取者との差異に関するデータが得られなかったことから、多食による影響（大豆イソフラボン代謝が亢進している可能性など）を考慮した安全性上の量的な目安を判断することはできなかった。

また、今回の試算等では、現在までに得られるデータ等からは、腸管内でイコールの産生が可能である者を区別して考慮することはできなかった。すなわち、大豆食品摂取後のイコール産生には大きな個人差があり6～7割のヒトでは検出されないとい

う報告もあることから、今回の検討された集団も何割かのイコール非産生者が含まれた条件での結果であると考えられ、仮にイコール産生者のみを対象に検討したとすると、より少量の大豆イソフラボン摂取により同等の結果が得られる可能性も考えられる。よって、これらの者が継続して多量に摂取することが、発がんリスク等の観点からは、リスク要因となる可能性は否定できないと考えられる。

また、現在までに入手したデータに、大豆イソフラボンの摂取と医薬品（エストロゲン製剤等）との併用に関する健康影響に関するものは含まれていない。

#### 4.6 胎児・乳幼児、小児と妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）

胎児・乳幼児と妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）については、十分なヒト試験のデータがなかったことから、動物試験の結果から、ヒトでの健康影響の可能性を推察した。

この結果、現在までに入手したデータからは、妊娠動物を用いた試験において、高濃度暴露による健康影響（リスク）の可能性が懸念され、また、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。これら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。

よって、ヒト胎児における暴露の程度や、その結果、将来的にどのような健康影響が胎児に生じる可能性があるかについては、現時点で科学的に明らかにされていないことから、動物実験等の情報を元に考察した。なお、妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）においても同様に考察した。

大豆調整乳は、乳糖不耐症などのために乳幼児に用いられていると考えられるが、その結果として長い食経験があり、また、それを踏まえた有害性に関する調査研究が多く報告されている。その中には軽度のホルモン作用を示唆する報告もあれば、乳幼児の特殊性として、大豆イソフラボンの抱合体比率が高い可能性や、排泄能が高いなどの仮説を提唱するものもある。

このため、大豆調整乳の乳幼児による摂取については、その代用乳としての必要性和これまでの経験に鑑みると、不可欠なものと考えられるが、これ以上の（つまり、代用乳に加えての更なる）大豆イソフラボンの追加摂取に関しては、現時点では科学的知見が十分得られているとは考えられず、明確に安全であると判断することはできないと考える。

また、小児については、現在までに入手したデータでは、医薬品として用いられるホルモン剤（エストロゲン）に関する骨端閉鎖、性的早熟等の知見は得られているが、

安全性上の量的な目安をヒトの情報を元に科学的に判断することはできなかった。

## 5．安全性評価の結果

わが国においては、これまで、大豆イソフラボンを含む多種多様な食品が日常的に摂取されてきており、このことにより、女性における乳がんの発生率が低減されているといった、有効性に係る報告がなされていることは事実として承知している。しかしながら、一方では、内分泌かく乱作用をも考慮した内分泌機能への影響の観点から、各国等においても、大豆イソフラボンを含む植物エストロゲンに係る科学的な研究が進められており、例えば、胎児期における植物エストロゲンの暴露（摂取）が、将来的な発育不全等の何らかの健康影響に繋がっている可能性があるのではないかといった、安全性上の懸念が報告されていることも事実として承知している。

大豆イソフラボンのエストロゲン様作用は、同じ作用点で「有効性」側と「危険性」側に働くことから、特に大豆イソフラボンに係る内分泌機能への影響ということに焦点を当て、研究中の事例等も含む現時点での科学的知見について検討を行った。検討に当たっては、これまで日常的に摂取されてきている量（食経験上の大豆イソフラボンの摂取量）に、どの程度の量の大豆イソフラボンを含む食品を加えて摂取し続けた場合に、ヒト健康影響に及ぼす可能性が考えられるか、ということ考えた。

この結果、特に、胎児のように自らその摂取をコントロールできない場合や、妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）・乳幼児などにおいては、4.6 に示すとおり、どの程度の量の大豆イソフラボンの摂取であれば、内分泌かく乱作用の観点および内分泌機能への影響の観点から安全性上の問題があるか否か、ヒトのデータから判断する事はできず、動物実験データを考慮すると、サプリメントとして更なる追加摂取をする場合の安全性は現時点で科学的に判断することはできなかった。

また、通常の食生活において、一般の豆類食品から大豆イソフラボンを平均的に摂取している閉経前・閉経後の女性、及び男性（表2）については、通常の食生活に加えて、サプリメントまたはイソフラボン強化食品により摂取する大豆イソフラボンの摂取量が4.5に示した量（大豆イソフラボンアグリコンとして約26mg/日（23～30mg/日））の範囲に収まるように適切にコントロールを行うことができるのであれば、大豆イソフラボン総摂取量と有害作用との関係が明らかではない現状においては、安全性上の問題はないものと考えられる。

なお、疫学的研究によれば、通常の食生活により摂取される大豆イソフラボンの量は、全く摂取しない場合に比べて、有益であることが示されている。

## 6．おわりに

大豆イソフラボンの摂取量は、人により大きく異なることから、今回の評価においては、通常の食生活による摂取量も含めて、大豆イソフラボンの総摂取量に関して、安全性の観点から上限を設けることができなかった。

しかしながら、大豆イソフラボン等の植物エストロゲンについては、現在も内分泌かく乱作用の観点及び内分泌機能への影響の観点からの研究が進められている分野であること、今回の評価において検討したデータについても、今後、新たな情報が得られることが考えられることから、これらを注視するとともに、将来的に新たな知見等が得られた場合には、再度、評価を行い、大豆イソフラボンの総摂取量についても、有用性および安全性の観点から適正な範囲を明らかにする必要があると考える。

今回の評価は、大豆イソフラボンの総摂取量と有害作用との関係が明らかではない現状において、あくまでも現時点における最低限の措置として、通常の食生活において、一般の豆類食品から平均的な量の大豆イソフラボンアグリコン（表 2-2）を摂取している人を対象として、通常の食生活に上乗せして大豆イソフラボンを摂取する際の上限を設定することとしたものであることに留意すべきである。

## (引用文献)

- 1) Rowland I, Faughnan M, Hoey L, Wahala K, Williamson G, Cassidy A. Bioavailability of phyto-oestrogens. *Br. J. Nutr.* (2003)89: S45-58.
- 2) Barnes S, Sfakianos J, Coward L, Kirk M. Soy isoflavonoids and cancer prevention. Underlying biochemical and pharmacological issues. *Adv. Exp. Med. Biol.* (1996)401: 87-100
- 3) Turner JN, Tech ScB, Thomson M, Hons ScB, Shaw CI. Bioactive isoflavones in functional foods: The importance of gut microflora on bioavailability. *Nutr. Rev.* (2003)61: 204-13
- 4) Doerge RD, Chang CH, Churchwell IM, Holder LC. Analysis of soy isoflavone conjugation in vitro and in human blood using liquid chromatography-mass spectrometry. *Drug Metab. Dispos.* (2000)28: 298-307
- 5) Ahang Y, Hendrich S, Murphy PA. Glucuronides are the main isoflavone metabolites in women. *J.Nutr.*(2003)133: 399-404
- 6) Shelnutt SR, Cimino CO, Wiggins PA, Ronis MJJ, Badger TM. Pharmacokinetics of the glucuronide and sulfate conjugates of genistein and daidzein in men and women after consumption of a soy beverage. *Am.J.Clin.Nutr.* (2002)76: 588-94
- 7) Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE. Pharmacological basis of therapeutics. Tenth edition(2001):2047
- 8) 関沢純, 大屋幸江. 植物エストロゲン物質の日本人の健康への定量的リスク・ベネフィット解析. *日本リスク研究学会誌*(1999) 11: 75 - 82.
- 9) Kuiper GGJM, Lemmen JJ, Carlsson BO. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor. *Endocrinology*(1998)139: 4252-4263
- 10) Kanno J, Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase2 Dose-Response Studies. *Environ. Health Perspec.* (2003) 111: 1530-1549
- 11) Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, Stephen AM, Doull J, Flamm WG, Adlercreutz H. Soy isoflavones: A safety review. *Nutr Rev.* (2003) 61: 1-33.
- 12) King RA. Daidzein conjugates are more bioavailable than genistein conjugates in rats. *Am.J.Clin.Nutr.* (1998)68: 1496s-1499s
- 13) -Final report- Technical discussion on the health and safety aspects of the Government of Canada action plan.(2002): 28
- 14) Ishimi Y, Arai N, Wang X, Wu J, Umegaki K, Miyaura C, Takeda K, Ikegami S. Difference in effective dosage of genistein on bone and uterus in ovariectomized mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun* (2000)274: 697-701,

- 15) Zheng Y, Hu J, Murphy PA, Alekel DL, Franke WD, Hendrich S. Rapid gut transit time and slow fecal isoflavone disappearance phenotype are associated with greater genistein bioavailability in women. *J.Nutr.* (2003)133: 3110-3116
- 16) Izumi T, Piskula MK, Osawa S, Obata A, Tobe K, Saito M, Kataoka S, Kubota Y, Kikuchi M. Isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. *J.Nutr.*(2000)130: 1695-1699
- 17) 関本幸代, 澄川一英, 武田英二. 健常者に対するカルシウム・イソフラボン含有錠剤を大量摂取した時の安全性の検討. *健康・栄養食品研究*(2004)7: 11-20
- 18) 家森幸男, 太田静行, 渡辺昌. 大豆イソフラボン. *幸書房*(2001)55-57
- 19) 40～60歳の女性についてイソフラボン強化味噌摂取による血中イソフラボン濃度の経時変化の確認試験: *社内報告書*(2004)
- 20) Setchel KDR, Brown NM, Desai PB, Zimmer-Nechimias L, Wolfe B, Jakate AS, Creutzinger V, Heubi JE. Bioavailability, disposition, and dose-response effects of soy isoflavones when consumed by healthy women at physiologically typical. *J.Nutr.* (2003)133: 1027-35
- 21) Zubik L, Meydani M. Bioavailability of soybean isoflavones from aglycone and glucoside forms in American women. *Am.J.Clin.Nutr.* (2003) 77: 1459-65
- 22) King RA, Bursill DB. Plasma and urinary kinetics of the isoflavones daizein and genistein after a single soy meal in humans; *Am.J.Clin.Nutr.*(1998) 67: 867-72
- 23) Lu LW, Cree M, Josyula S, Nagamani M, Grady JJ, Anderson KE. Increased urinary excretion of 2-hydroxyestrone but not 16 $\beta$ -hydroxyestrone in premenopausal women during a soya diet containing isoflavones. *Cancer Research* (2000) 60: 1299-1305
- 24) Richelle M, Pridmore-Merten S, Bodenstab S, Enslin M, Offord EA. Hydrolysis of isoflavone glycosides to aglycones by beta-glycosidase does not alter plasma and urine isoflavone pharmacokinetics in postmenopausal women. *J.Nutr.* (2002)132: 2587-92
- 25) 平山和宏. 大豆イソフラボン類の代謝と腸内フローラ. *腸内細菌学会誌*(2005)19: 17-23
- 26) 健康・栄養情報研究会. 国民栄養の現状. 平成14年厚生労働省国民栄養調査結果. 第一出版 (2004)
- 27) 厚生科学研究(生活安全総合研究事業)食品中の植物エストロゲンに関する調査研究 (1998)
- 28) Wakai K, Egami I, Kato K, Kawamura T, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Wada M, Ohno Y. Dietary intake and sources of isoflavones among Japanese. *Nutr. Cancer* (1999)33: 139-45
- 29) Miyazaki H, Abe M, Terada H, Tamura Y, Miyabe M. Daily intake of isoflavones according to a total diet study in Nagoya city. *Ann. Rep. Nagoya city public health res. inst.*(2001) 47: 25-28

- 30) 厚生科学研究 (生活安全総合研究事業) より計算
- 31) Kimira M, Arai Y, Shimoi K, Watanabe S. Japanese intake of flavonoids and isoflavonoids from foods. *J. Epidemiol.*(1998) 8: 168-75.
- 32) Arai Y, Watanabe S, Kimira M, Shimoi K, Mochizuki R, Kinae N. Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. *J. Nutr.* (2000) 130: 2243-50.
- 33) Natural medicine comprehensive database(2003): 1208-12
- 34) Newbold RR, Banks EP, Bullock B, Jefferson WN. Uterine adenocarcinoma in mice treated neonatally with genistein: *Cancer Res.* (2001) 61: 4325-8
- 35) Winsniewski AB, Klein SL, Lakshmanan Y, Gearhart P. Exposure to genistein during gestation and lactation demasculinizes the reproductive system in rats. *J.Urol.*(2003) 169: 1582-1586
- 36) Harrison RM, Phillippi PP, Swan KF, Henson MC. Effect of genistein on steroid hormone production in the pregnant rhesus monkey. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1999) 222: 78-84.
- 37) Committee on Toxicity. Phytoestrogens and health. Food standard agency (2003)
- 38) Medlock KL, Branham WS, Sheehan DM. The effects of phytoestrogens on neonatal rat uterine growth and development. *P.S.E.B.M.* (1995) 208: 307-13
- 39) Kanno J, Onyon L, Haseman J, Fenner-Crisp P, Ashby J, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay to screen compounds for in vivo estrogenic responses: phase1. *Environ. Health Perspec.* (2001) 109: 785- 794
- 40) Kanno J, Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase2 Coded Single-Dose Studies; *Environ. Health Perspec.* (2003)111: 1550-1558
- 41) Allred CD, Allred KF, Ju YH, Clausen LM, Doerge DR, Schantz SL, Korol DL, Wallig MA, Helferich WG. Dietary genistein results in larger MNU-induced, estrogen-dependent mammary tumors following ovariectomy of Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* (2004)25: 211-218
- 42) Sato T, Yamakoshi J, Saito M, Kikuchi M. Acute and Subchronic Toxicity studies of fermented soybean extract by Oral Administration in F344 Rats. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics*(2002 )63:105-118.
- 43) Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of an isoflavone-free soy diet on ovarian hormones in premenopausal women. *J.Clin Endocrinol. Metab.*(2001)86: 3045-52.
- 44) Cassidy A, Bingham S, Setchell K. Biological effects of isoflavones in young women: importance of the chemical composition of soyabean products. *Br. J. Nutr.* (1995) 74: 587-601

- 45) Watanabe S, Terashima K, Sato Y, Arai S, Eboshida A. Effects of isoflavone supplement on healthy women. *Biofactors*. (2000) 12: 233-41.
- 46) Wu AH, Stanczyk FZ, Hendrich S, Murphy PA, Zhang C, Wan P, Pike MC.: Effects of soy foods on ovarian function in premenopausal women. *Br. J. Cancer*:(2000)82: 1879-86.
- 47) Cassidy A, Bingham S, Setchell KD. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr*:(1994) 60: 333-40.
- 48) Petrakis NL, Barnes S, King EB, Lowenstein J, Wiencke J, Lee MM, Miike R, Kirk M, Coward L. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. (1996) 5: 785-94
- 49) Martini MC, Dancisak BB, Haggans CJ, Thomas W, Slavin JL. Effects of soy intake on sex hormone metabolism in premenopausal women. *Nutr. Cancer*. (1999)34: 133-9..
- 50) McMichael-Phillips DF, Harding C, Morton M, Roberts SA, Howell A, Potten CS, Bundred NJ. Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am. J. Clin. Nutr*. (1998) 68: 1431S-1435S.
- 51) Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, Shaw LE, Morton MS, Roberts SA, Howell A, Bundred NJ. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J. Clin. Endocrinol Metab*. (1999)84 : 4017-24.
- 52) Maskarinec G, Franke AA, Williams AE, Hebshi S, Oshiro C, Murohy S, Stanczyk FZ. Effects of a 2-year randomized soy intervention on sex hormone levels in premenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. (2004)13: 1736-44
- 53) Duncan AM, Merz BE, Xu X, Nagel TC, Phipps WR, Kurzer MS. Soy isoflavones exert modest hormonal effects in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab*. (1999) 84: 192-7.
- 54) Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Kohen F, Nagamani M. Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention. *Cancer Res*:(2000)60: 4112-21
- 55) Nagata C, Takatsuka N, Inaba S, Kawakami N, Shimizu H. Effect of soymilk consumption on serum estrogen concentrations in premenopausal Japanese women. *J. Natl. Cancer Inst*. (1998) 90: 1830-5.
- 56) Maskarinec G, Williams AE, Carlin L. Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur. J. Cancer Prev*. (2003)12: 165-9.
- 57) Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women : implications for breast cancer risk reduction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. (1996) 5: 63-70.

- 58) Persky VW, Turyk ME, Wang L, Freels S, Chatterton R Jr, Barnes S, Erdman J Jr, Sepkovic DW, Bradlow HL, Potter S. Effect of soy protein on endogenous hormones in postmenopausal women. *Am.J Clin.Nutr.* (2002) 75: 145-53. Erratum in: *Am.J. Clin.Nutr.* (2002)76: 695.
- 59) Sammartino A, Di Carlo C, Mandato VD, Bifulco G, Di Stefano M, Nappi C. Effects of genistein on the endometrium: ultrasonographic evaluation. *Gynecol Endocrinol.* (2003) 17: 45-9.
- 60) Duncan AM, Underhill KE, Xu X, Lavalleur J, Phipps WR, Kurzer MS. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab.* (1999)84: 3479-84. Erratum in : *J. Clin. Endocrinol Metab.* (2000) 85: 448.
- 61) Scambia G, Mango D, Signorile PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* (2000) 7: 105-11.
- 62) Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas.* (1995) 21: 189-95.
- 63) Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol.* (1998) 91: 6-11. Erratum in : *Obstet Gynecol* (2001)98: 702.
- 64) Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, Adamo EB, Marini R, D'Anna R, Corrado F, Bartolone S, Frisina N, Squadrito F. : Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause.* (2004) 11: 400-404.
- 65) Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Vigano P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil. Steril.* (2003) 79: 1112-7.
- 66) Pino AM, Valladares LE, Palma MA, Mancilla AM, Yanez M, Albala C. Dietary isoflavones affect sex hormone-binding globulin levels in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab.* (2000) 85: 2797-800.
- 67) Bruce B, Messina M, Spiller GA. Isoflavone supplements do not affect thyroid function in iodine-replete postmenopausal women. *J. Med. Food.* (2003)6: 309-16.
- 68) Baird DD, Umbach DM, Lansdell L, Hughes CL, Setchell KD, Weinberg CR, Haney AF, Wilcox AJ, Mclachlan JA. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*(1995)80: 1685-90.

- 69) Steinberg FM, Guthrie NL, Villablanca AC, Kumar K, Murray MJ. Soy protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* (2003) 78: 123-30
- 70) Kritz-Silverstein D, Von Muhlen D, Barrett-Connor E, Bressel MA. Isoflavones and cognitive function in older women: the Soy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study. *Menopause.* (2003) 10: 196-202.
- 71) Teede HJ, Dalais FS, McGrath BP. Dietary soy containing phytoestrogens does not have detectable estrogenic effects on hepatic protein synthesis in postmenopausal women. *Am.J.Clin.Nutr.* (2004) 79: 396-401.
- 72) Murray MJ, Meyer WR, Lessey BA, Oi RH, DeWire RE, Fritz MA. Soy protein isolate with isoflavones does not prevent estradiol-induced endometrial hyperplasia in postmenopausal women: a pilot trial. *Menopause.* (2003) 10: 456-64.
- 73) Habito RC, Montalto J, Leslie E, Ball MJ. Effects of replacing meat with soyabean in the diet on sex hormone concentrations in healthy adult males. *Br. J. Nutr.* (2000)84: 557-63.
- 74) Mitchell JH, Cawood E, Kinniburgh D, Provan A, Collins AR, Irvine DS. Effect of a phytoestrogen food supplement on reproductive health in normal males. *Clin. Sci. (Lond).* (2000) 100: 613-8.
- 75) Adams KF, Chen C, Newton KM, Potter JD, Lampe JW. Soy isoflavones do not modulate prostate-specific antigen concentrations in older men in a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (2004) 13 : 644-8.
- 76) Busby MG, Jeffcoat AR, Bloedon LT, Koch MA, Black T, Dix KJ, Heizer WD, Thomas BF, Hill JM, Crowell JA, Zeisel SH. Clinical characteristics and pharmacokinetics of purified soy isoflavones : single-dose administration to healthy men. *Am. J.Clin.Nutr.* (2002) 75: 126-36.
- 77) Fischer L, Mahoney C, Jeffcoat AR, Koch MA, Thomas BF, Valentine JL, Stinchcombe T, Boan J, Crowell JA, Zeisel SH. Clinical Characteristics and Pharmacokinetics of Purified Soy Isoflavones :Multiple-Dose Administration to Men with Prostate Neoplasia. *Nutr.Cancer.* (2004) 48: 160-170.
- 78) Miltyk W, Craciunescu CN, Fischer L, Jeffcoat RA, Koch MA, Lopaczynski W, Mahoney C, Jeffcoat RA, Crowell J, Paglieri J, Zeisel SH. Lack of significant genotoxicity of purified soy isoflavones (genistein, daidzein, and glycitein) in 20 patients with prostate cancer. *Am.J.Clin.Nutr.* (2003) 77: 875-82.
- 79) Nagata C, Inaba S, Kawakami N, Kakizoe T, Shimizu H. Inverse association of soy product intake with serum androgen and estrogen concentrations in Japanese men. *Nutr.Cancer.* (2000)36: 14-8.

- 80) Nagata C, Takatsuka N, Shimizu H, Hayashi H, Akamatsu T, Murase K. Effect of soymilk consumption on serum estrogen and androgen concentrations in Japanese men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (2001) 10: 179-184
- 81) North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC study team. Avon longitudinal study of pregnancy and childhood. *British J. Urol.* (2000)85: 107-13
- 82) Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, Barnhart KT, Sammel MD, Macones GA, Stallings VA, Drulis JM, Nelson SE, Hanson SA. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *J.A.M.A.* (2001) 286: 807-14.
- 83) Adlercreutz H. Human health and phytoestrogens. In : Korach, KS, ed. Reproductive and Developmental Toxicology. New York, NY : *Marcel Dekker, Inc.* (1998) : 299-371.
- 84) Adlercreutz H, Yamada T, Wahala K, Watanabe S. Maternal and neonatal phytoestrogens in Japanese women during birth. *Am. J. Obstet Gynecol.* (1999)180: 737-43.
- 85) Setchell KD, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE. Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula. *Lancet.* (1997) 350: 23-7.
- 86) Huggett AC, Pridmore S, Malnoe A, Haschke F, Offord EA. Phyto-oestrogens in soy-based infant formula. *Lancet.* (1997) 350: 815-6.
- 87) 医薬品添付文書:エストロオール錠 1 mg
- 88) 山口徹, 北原光男. 今日の治療指針. *医学書院*(2004) 956-957
- 89) Adams KF, Newton KM, Chen C, Emerson SS, Potter JD, White E, Lampe JW. Soy isoflavones do not modulate circulating insulin-like growth factor concentrations in an older population in an intervention trial. *J. Nutr.* (2003)133: 1316-9.
- 90) Jenkins DJ, Kendall CW, Garsetti M, Rosenberg-Zand RS, Jackson CJ, Agarwal S, Rao AV, Diamandis EP, Parker T, Faulkner D, Vuksan V, Vidgen E. Effect of soy protein foods on low-density lipoprotein oxidation and ex vivo sex hormone receptor activity--a controlled crossover trial. *Metabolism.* (2000)49: 537-43.
- 91) Ikeda T, Nishikawa A, Imazawa T, Kimura S, Hirose M. Dramatic synergism between excess soybean intake and iodine deficiency on the development of rat thyroid hyperplasia. *Carcinogenesis.* (2000) 21: 707-13.
- 92) Son HY, Nishikawa A, Ikeda T, Imazawa T, Kimura S, Hirose M. Lack of effect of soy isoflavone on thyroid hyperplasia in rats receiving an iodine-deficient diet. *Jpn. J. Cancer Res.* (2001) 92: 103-8.
- 93) Chang HC, Doerge DR. : Dietary genistein inactivates rat thyroid peroxidase in vivo without an apparent hypothyroid effect. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (2000)168: 244-52.

- 94) Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J. Natl. Cancer Inst.* (2003) 95: 906-13
- 95) Takimoto CH, Glover K, Huang X, Hayes SA, Gallot L, Quinn M, Jovanovic BD, Shapiro A, Hernandez L, Goetz A, Llorens V, Lieberman R, Crowell JA, Poisson BA, Bergan RC. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of unconjugated soy isoflavones administered to individuals with cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (2003)12: 1213-21
- 96) Endometrial effects of long term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, Fertility and sterility(2004)82: 145-148.
- 97) Writing group for the Women's Health Initiative. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *J.A.M.A.* (2003) 289: 3243-3253
- 98) Million Women's Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study: *Lancet* (2003)362: 419-427
- 99) Writing group for the Women's Health Initiative. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* (2003)349: 523-534
- 100) Writing group for the Women's Health Initiative Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. *J.A.M.A.*(2003)289: 2673-2684
- 101) Writing group for the Women's Health Initiative memory study. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *J.A.M.A.* (2003)289: 2651-2662
- 102) Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *J.A.M.A.* (2002)285: 1460-1465
- 103) Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schairer C. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *J.A.M.A.* (2002)288: 334-341
- 104) 医薬品添付文書:プロセキソール錠
- 105) Food Standard Agency .Research and survey programmes annual report 2004.
- 106) Department of health and human services Food and Drug Administration. Food labeling, Health claims; Soy protein and coronary heart disease, Final rule(1999)64: 57699-57731
- 107) AFSSA.Presentation du rapport sur "Securite et benefices des phyto-estrogenes apportees l'alimentation-recommandations.(2005)
- 108) 医薬品インタビューフォーム:アンジュ 21、 アンジュ 28
- 109) 医薬品インタビューフォーム:リビアン 28
- 110) 医薬品添付文書:プレマリン錠

- 111) Katdare M, Osborne M, Telang NT., Soy isoflavone genistein modulates cell cycle progression and induces apoptosis in HER-2/neu oncogene expressing human breast epithelial cells, *Int. J. Oncol.*(2002)21: 809-15.
- 112) Xiang H, Schevzov G, Gunning P, Williams HM, Silink M., A comparative study of growth-inhibitory effects of isoflavones and their metabolites on human breast and prostate cancer cell lines. *Nutr Cancer.*(2002)42: 224-32.
- 113) Huang X, Chen S, Xu L, Liu Y, Deb KD, Plataniias LC, Bergan RC., Genistein inhibits p38 map kinase activation, matrix metalloproteinase type 2, and cell invasion in human prostate epithelial cells, *Cancer Res.*(2005)65:3470-3478.
- 114) Lamartiniere CA, Moore JB, Brown NM, Thompson R, Hardin MJ, Barnes S., Genistein suppresses mammary cancer in rats, *Carcinogenesis.*(1995)16: 2833-40.
- 115) Fritz WA, Coward L, Wang J, Lamartiniere CA., Dietary genistein: perinatal mammary cancer prevention, bioavailability and toxicity testing in the rat, *Carcinogenesis.*(1998)19:2151-8.
- 116) Rao CV, Wang CX, Simi B, Lubber R, Kelloff G, Steele V, Reddy BS., Enhancement of experimental colon cancer by genistein, *Cancer Res.*(1997)57: 3717-22.
- 117) Seike N, Wanibuchi, H., Morimura K, wei M, Nishikawa T, Hirat a K, Yoshikawa J, Fukushima S., Enhancement of lung carcinogenesis by nonylphenol and genistein in a F344 rat multiorgan carcinogenesis model, *Cancer Lett.* (2003)192 :25-36.

# 大豆イソフラボンの体内動態フロー図

(別紙1)

卵胞ホルモン剤  
(エチルエストラジオール・  
結合型エストロゲン)

大豆製品

・エチルエストラジオール: 肝臓での代謝を受けにくい  
・結合型エストロゲン: 腸管内で加水分解される

エストロゲンレセプターへの結合  
イコール>ゲニステイン>ダイゼイン



ゲニステイン(配糖体) (約60%)  
ダイゼイン(配糖体) (約30%)

(胆のう)  
ダイゼイン、ゲニステインの  
グルクロン酸抱合体  
(腸肝循環へ)

腸内細菌叢  
( - グルコシダーゼ(加水分解)  
- グルクロニダーゼ(脱抱合))

エストロゲン様活性有り  
ダイゼイン、ゲニステインの  
硫酸抱合体及び遊離体  
イコール

体内循環 約75%

<ゲニステイン由来>  
グルクロン酸抱合体50-90%  
硫酸抱合体5-20%  
遊離体10-25%  
6-ヒドロキシ-*o*-DMA  
ジヒドロゲニステイン  
<ダイゼイン由来>  
グルクロン酸抱合体30-60%  
硫酸抱合体20-35%  
遊離体20%前後  
*o*-DMA(個体差大)  
イコール(個体差大)  
\*太字はエストロゲン様活性をもつもの

グルクロン酸抱合体は  
活性なし

ゲニステイン  
(アグリコン)      ダイゼイン  
(アグリコン)

腸内細菌叢  
(酵素)

6-ヒドロキシ-*o*-DMA,  
ジヒドロゲニステイン

*o*-DMA  
(エストロゲン作用無し)  
イコール  
(エストロゲン作用強)

(3割程度ヒトが  
イコールを生成)  
(ダイゼインの代謝物の産生  
には負の相関がある)

(吸収されなかったイソフラボン(ごく少数)  
は非抱合型で糞便へ)

(腎臓を経由して尿中へ  
1~25%)

4.2

(肝臓)

(腸管)

**エストロゲンレセプター(ER)への結合能**

1. 大豆イソフラボンのゲニステインとダイゼインは *in vitro* 試験では ER<sub>α</sub> により親和性が強く、その結合活性の強さは、

**ER<sub>α</sub> : 天然エストロゲン ( エストラジオール ( E2 ) ) の 1/1000 ~ 1/10000**

ER<sub>β</sub> : E2 の 1/10 ~ 1/100

であり、ER への結合活性の度合いは、ER<sub>α</sub> では、ゲニステインはダイゼインより活性が強いとされる 8)。

2. ゲニステインやダイゼインなどの植物エストロゲンの ER への結合試験を行ったところ、ER<sub>α</sub> よりも ER<sub>β</sub> への結合において E2 を拮抗する。またその結合能はゲニステインの方がダイゼインよりも強い。ゲニステインは ER<sub>α</sub> より ER<sub>β</sub> に対し、約 20 倍強く結合した 9)。

<結合能> E2 濃度に対する比率で計算、IC50 ( 結合 50% 時の濃度 ) 値で示し、E2 の結合能を 100 とした。

化合物	結合能 (可溶性レセプター結合試験)	
	ER <sub>α</sub>	ER <sub>β</sub>
E2	100	100
ゲニステイン	0.7	13
ダイゼイン	0.2	1

3. エストロゲンの強いアゴニストであるエチニルエストラジオール ( EE ) と、弱いアゴニストである各種化合物との ER<sub>α</sub> に対する結合能を E2 比較したところ、EE は E2 の 2 倍近い結合能を持つ 10)。

化合物	ER <sub>α</sub>
EE	190.063
E2	100
ゲニステイン	0.443

\* E2 濃度に対する比率で計算、IC50 ( 結合 50% 時の濃度 ) 値で示し、E2 の結合能を 100 とした。

## <エストロゲンレセプターへの結合可能量の試算>

\*\*\*閉経前女性\*\*\*

平成 14 年国民栄養調査結果を基にした、閉経前女性（15～59 歳）の平均的大豆イソフラボン摂取量（27.4 mg/日/人）を用いて、大豆イソフラボンの ER への結合可能量について試算した。

試算においては、大豆イソフラボンの生体内代謝を考慮し（本文 3.2.1 腸肝循環参照）経口摂取後、生体内でエストロゲン様活性をもつと考えられる量を算定し、試算に用いた。なお、ER への結合能として、*in vitro* 試験におけるレポーターアッセイのうち、ER への結合能を示した 3 データ（前頁 . 1～3）を用いた。

- 大豆イソフラボン摂取量 27.4mg/日/人
- 体内循環する大豆イソフラボンの内、4.2～9.0 mg/日/人がエストロゲン様活性をもつと試算された。その内、ゲニステイン由来は 1.8～5.6 mg/日/人、ダイゼイン由来では 2.4～3.4 mg/日/人と考えられる。

1. ER への結合能を、E2 の 1/1000～1/10000 とした場合

$$4.2 \sim 9.0 \text{ mg/日/人} \times 1/1000 \sim 1/10000 = \underline{(4.2 \sim 0.42) \sim (9.0 \sim 0.9) \mu\text{g/日/人}}$$

2. 可溶化レセプターリガンド結合試験により得られた、ER への結合能を用いる場合（ゲニステイン：E2 の 7/1000、ダイゼイン：E2 の 2/1000）

$$\text{ゲニステイン由来 } 1.8 \sim 5.6 \text{ mg/日/人} \times 7/1000 = \underline{12.6 \sim 39.2 \mu\text{g/日/人}}$$

$$\text{ダイゼイン由来 } 2.4 \sim 3.4 \text{ mg/日/人} \times 2/1000 = \underline{4.8 \mu\text{g} \sim 6.8 \mu\text{g/日/人}}$$

3. ラット子宮細胞を用いた結合能試験により得られた、ER への結合能を用いる場合（ゲニステイン：E2 の 4.43/1000、ダイゼイン：E2 の 1.27\*/1000）

\* 上記 2 より、ゲニステイン結合能の 35%程度と仮定して算出。

$$\text{ゲニステイン由来 } 1.8 \sim 5.6 \text{ mg/日/人} \times 4.43/1000 = \underline{8.0 \mu\text{g} \sim 24.8 \mu\text{g/日/人}}$$

$$\text{ダイゼイン由来 } 2.4 \sim 3.4 \text{ mg/日/人} \times 1.27/1000 = \underline{3.0 \mu\text{g} \sim 4.3 \mu\text{g/日/人}}$$

## <エストロゲンレセプターへの結合可能量の試算>

\*\*\*閉経前女性\*\*\*

~文献報告による摂取量(通常食+豆乳=75.7mg/日)から~

前頁において、閉経前女性の平均的な大豆イソフラボン摂取量を基に、大豆イソフラボンのERへの結合可能量を試算したが、ここでは、通常食生活にさらに大豆イソフラボン含有食品を摂取した場合(多量摂取に該当)の、ERへの結合可能量について試算した。

通常の食生活を継続しつつ、大豆イソフラボン含有食品として豆乳を摂取させた試験報告<sup>54)</sup>より、大豆イソフラボン摂取量(75.7 mg/日/人)を引用し、試算に用いた。

- 大豆イソフラボン摂取量 75.7 mg/日/人(通常食+豆乳)
- 体内循環する大豆イソフラボンの内、11.9 mg~24.7 mg/日/人がエストロゲン様活性をもつと考えられる。その内、ゲニステイン由来は 5.1~15.3 mg/日/人、ダイゼイン由来は 6.8~9.4 mg/日/人と考えられる。

1. ER への結合能を、E2 の 1/1000~1/10000 とした場合

$$11.9 \sim 24.7 \text{ mg/日/人} \times 1/1000 \sim 1/10000 = \underline{11.9 \mu\text{g} \sim 1.19 \mu\text{g}} \sim \underline{24.7 \mu\text{g} \sim 2.47 \mu\text{g/日/人}}$$

2. 可溶化レセプターリガンド結合試験により得られた、ER への結合能を用いる場合(ゲニステイン: E2 の 7/1000、ダイゼイン: E2 の 2/1000)

$$\text{ゲニステイン由来 } 5.1 \sim 15.3 \text{ mg/日/人} \times 7/1000 = \underline{35.7 \sim 107.1 \mu\text{g/日/人}}$$

$$\text{ダイゼイン由来 } 6.8 \sim 9.4 \text{ mg/日/人} \times 2/1000 = \underline{13.6 \sim 18.8 \mu\text{g/日/人}}$$

3. ラット子宮細胞を用いた結合能試験により得られた、ER への結合能を用いる場合(ゲニステイン: E2 の 4.43/1000、ダイゼイン: E2 の 1.27\*/1000)

\*上記2より、ゲニステイン結合能の35%程度と仮定して算出。

$$\text{ゲニステイン由来 } 5.1 \sim 15.3 \text{ mg/日/人} \times 4.43/1000 = \underline{22.6 \sim 67.8 \mu\text{g/日/人}}$$

$$\text{ダイゼイン由来 } 6.8 \sim 9.44 \text{ mg/日/人} \times 1.27/1000 = \underline{8.6 \sim 12.0 \mu\text{g/日/人}}$$

## 大豆イソフラボンが血清 E2 濃度に与える影響と、 経口ホルモン剤が血清 E2 濃度に与える影響

### (1)大豆イソフラボン摂取による影響

通常食生活に加えて、約 400ml/日の豆乳（総大豆イソフラボン摂取量 121.2 mg/日（アグリコン換算 75.7 mg/日）：豆乳以外の食品によるものを含む）を 2 月経周期（測定卵胞期 9～12 日）摂取した場合のホルモン値の変動<sup>55)</sup>

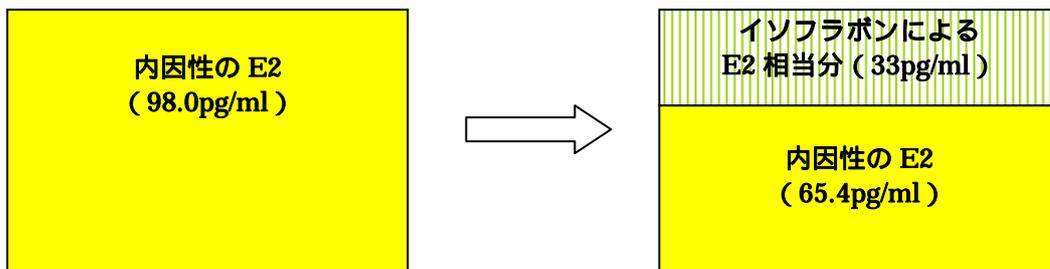
（試験開始時）血清 E2；98.0pg/ml （試験終了時）血清 E2；65.4pg/ml

= 約 400ml/日の豆乳摂取による影響：内因性 E2 は 33pg/ml 低下

つまり、通常の食生活に加えて約 400ml/日の豆乳摂取は、33pg/ml の内因性 E2 に相当すると考えられる。

< 通常の食生活 >  
総イソフラボン 29.5 mg/日  
(アグリコン換算 18.4 mg/日)

< 通常の食生活 + 豆乳約 400ml/日 >  
総イソフラボン 121.2 mg/日  
(アグリコン換算 75.7 mg/日)



### (2)ホルモン剤投与による影響

経口避妊薬投与（EE（エチニルエストラジオール）30～40 μg、LNG50～125 μg）1 投与周期（21 日）による、血清EEのピーク<sup>108)109)</sup>

21 日目の血清EE；102 ± 33pg/ml

投与期間中の血清E2；約 10pg/ml（\*）前後 \*グラフより読み取った数値

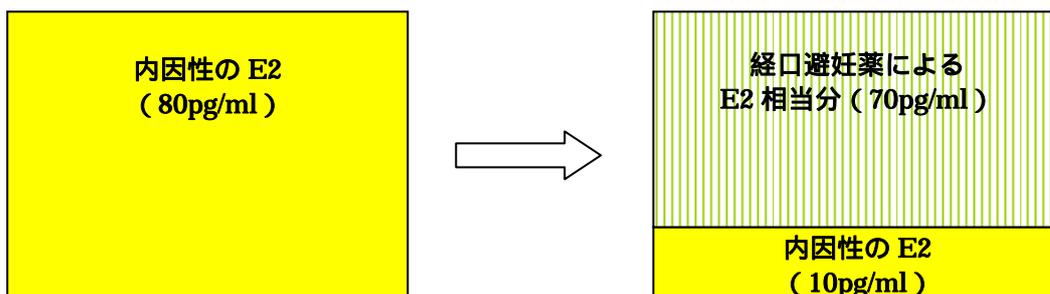
= 経口避妊薬（EE30～40 μg）投与による影響：内因性 E2 は約 70pg/ml（\*）程度低下

（卵胞期の E2 約 80pg/ml 程度（\*）より計算）

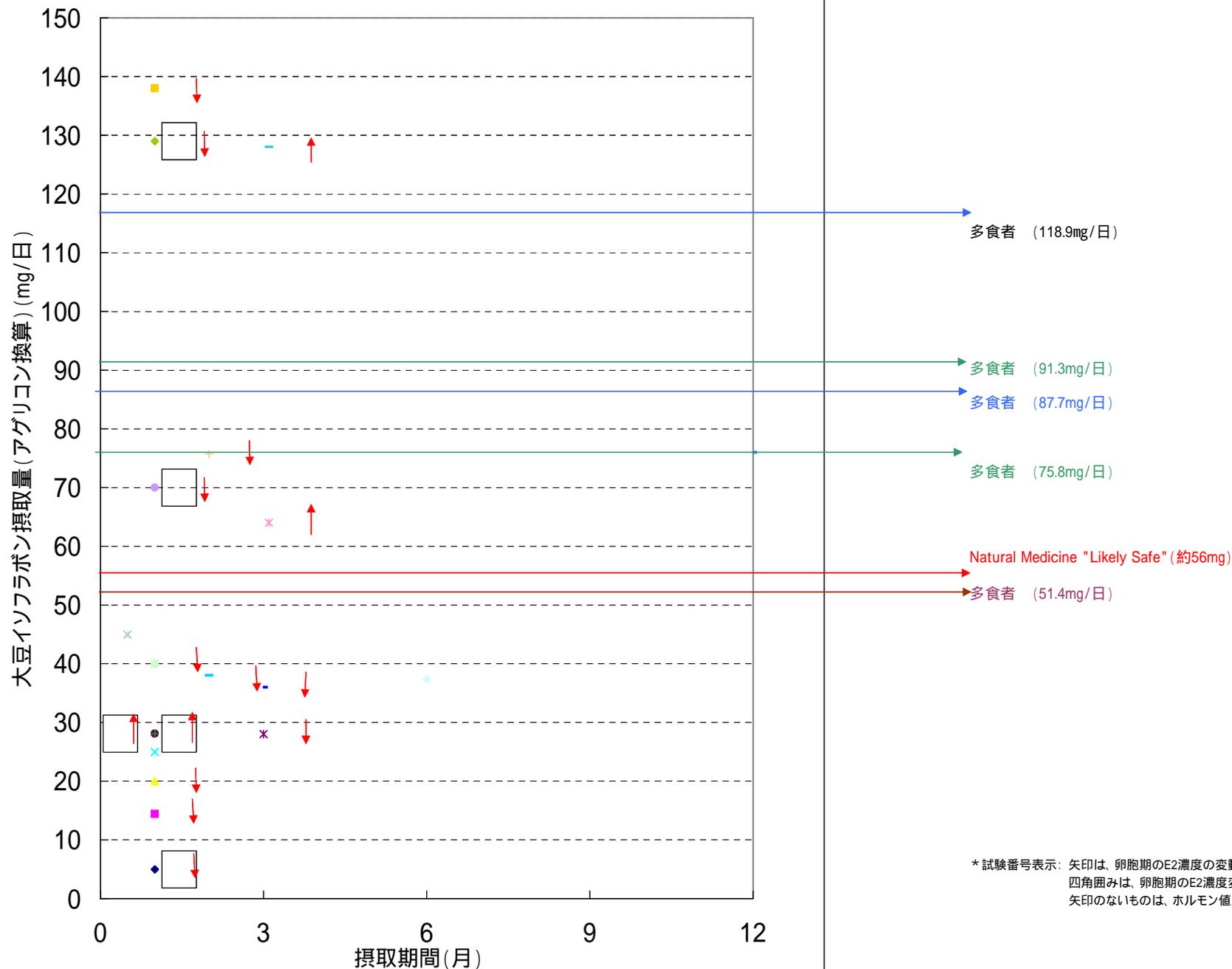
つまり、経口避妊薬（EE30～40 μg）の投与は、内因性 E2（最大）約 70pg/ml に相当すると考えられる。

< 通常の食生活 >

< 通常の食生活 +  
経口避妊薬（EE30～40 μg） >



ヒト試験(閉経前女性)



\* 試験番号表示: 矢印は、卵胞期のE2濃度の変動傾向を示す(増加傾向、低下傾向)  
四角囲みは、卵胞期のE2濃度変動に有意差があるもの  
矢印のないものは、ホルモン値未測定試験、月経周期の特定をしていない試験

< ヒト試験 (閉経前女性) > \* グラフ中の番号が各試験に相当。

~ 平均摂取量の範囲内の試験用量 ~

- 5mg/日以下、1月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度の有意な低下、LH、FSH、SHBGに影響なし<sup>43)</sup>
- 14.4mg/日、1月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度若干低下、平均LH、FSH濃度低下、月経周期33.0(SE4.0)日 32.0(5.0)日<sup>44)</sup>
- 20mg/日、1月経周期の摂取: 被験者の60%に月経の延長、用量によるE2濃度の差なし、月経周期を通じてE2低下、SHBG有意な上昇、T3、T4上昇<sup>45)</sup>
- 25mg/日、1月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度変化なし、平均LH、FSH濃度低下、月経周期25.3(SE1.3)日 30.7(2.2)日<sup>44)</sup>
- 28mg/日、3月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度低下、平均プロゲステロン濃度上昇、平均SHBG濃度低下<sup>46)</sup>
- 28.1mg/日、1月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度有意な上昇、平均LH濃度上昇、平均FSH濃度低下、卵胞期の期間有意な延長、月経周期27.5(SE2.4) 29.0(2.0)日<sup>44)</sup>
- 28.1mg/日、1月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度有意な上昇、卵胞期の有意な延長(15.00(SD0.9)日 17.5(2.3)日)<sup>47)</sup>

~ 平均摂取量の範囲外の試験用量 ~

- 36mg/日、3月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度低下、平均プロゲステロン、SHBG濃度上昇<sup>46)</sup>
- 37.4mg/日、6ヶ月摂取: 乳房上皮の刺激作用(ホルモン値は月経周期に非対応)<sup>48)</sup>
- 38mg/日、2月経周期摂取: 卵胞期平均E2濃度低下、月経周期に変化なし<sup>49)</sup>
- 40mg/日、1月経周期の摂取: 被験者の60%に月経の延長、用量によるE2濃度の差なし、月経周期を通じてE2低下、SHBG有意な上昇、T3、T4上昇<sup>45)</sup>
- 45mg/日\*、2週間摂取: 乳房小葉上皮増殖増加、プロゲステロンレセプター増加(ホルモン値分析なし)<sup>50)</sup>
- 45mg/日\*、2週間摂取: エストロゲン及びプロゲステロンレセプターの発現に影響なし(ホルモン値分析なし)<sup>51)</sup>
- 64mg/日、3月経周期+9日摂取: 卵胞期の平均E2濃度上昇、月経周期に変化なし、子宮内膜組織診で影響なし<sup>53)</sup>
- 70~129mg/日、1月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度有意な低下、LH、FSHに変化なし<sup>54)</sup>
- 75.7mg/日、2月経周期摂取: 卵胞期の平均E1濃度有意に低下、平均E2濃度低下傾向、月経周期29.0(SD4.2)日 31.1(6.5)日 終了後1ヶ月32.4(8.7)日<sup>55)</sup>
- 76mg/日、1年間摂取: 乳房の密度の濃い部分の面積変化に、コントロールとの差なし(ホルモン値分析なし)<sup>56)</sup>
- 128mg/日、3月経周期+9日摂取: 卵胞期の平均E2濃度上昇、平均E1、T3、DHEA硫酸塩の有意な低下、月経周期に変化なし、子宮内膜組織診で影響なし<sup>53)</sup>
- 138mg/日、1月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度有意な低下、月経周期28.3±1.9日 31.8±5.1日<sup>57)</sup>

\* アグリコン、配糖体の別不明

< 多食者に関する報告 >

- 多食者 東海地方における食事調査(男女): 75%タイル値 51.4mg/日<sup>29)</sup>
- 多食者 農家女性の食事調査: 90%タイル値 75.8mg/日<sup>30)</sup>
- 多食者 農家女性の食事調査: 95%タイル値 91.3mg/日<sup>30)</sup>
- 多食者 女性の食事調査: 87.7mg/日<sup>31)</sup>
- 多食者 女性の食事調査: 118.9mg/日<sup>32)</sup>