

「イソフラボンみそ」に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「イソフラボンみそ」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた。(平成 16 年 1 月 19 日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「イソフラボンみそ」(申請者:マルコメ株式会社)は、関与成分として大豆イソフラボン(イソフラボンアグリコン)を含むみそ形態の食品であり、骨の健康が気になる方に適していることが特長とされている。1日当たりの摂取目安量は、味噌 34g(味噌汁 2 杯分に相当)であり、34g あたりの関与成分イソフラボンアグリコンは 53mg となっている。

なお、本来、味噌中には約 300 ~ 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のイソフラボンが含まれると言われているが、本製品は、大豆発酵抽出物を混合することで、特にイソフラボンアグリコンの含有量を高めているものとなっている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

大豆イソフラボンの原料である大豆は、わが国において古来より食されている。また、本食品の関与成分であるイソフラボンアグリコンは、豆腐、納豆、味噌などのわが国伝統的な大豆発酵食品などに含まれている。

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

大豆発酵抽出物について、*Salmonella typhimurium* TA100, TA98 株を用いた復帰突然変異試験を行ったところ、代謝活性化の有無に関わらず、復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。染色体異常試験では、代謝活性の有無に関わらず構造上変異細胞の出現頻度の増加が見られたが、倍数体について統計学的変化は認められなかった。また、小核試験では、大豆発酵抽出物 500、1000、2000mg/kg(イソフラボンアグリコン換算で、それぞれ 200、400、800mg/kg)の各濃度において、微小核網状赤血球は誘導されなかった。以上のことから、本大豆発酵抽出物の染色体異常発生能は *in vivo* では誘導されず、変異原性を有しないと判定された。(引用文献)

各群 10 匹のラット(雄雌各 5 匹)に、大豆発酵抽出物 0、2000、4000mg/kg(イソフラボンアグリコンとして約 800、約 1600mg/kg)を単回経口投与し、14 日間観察したところ、死亡動物は観察されず、LD50 値は 4000mg/kg 以上と判定された。(引用文献)

各群 20 匹(雄雌各 10 匹)のラットに、大豆発酵抽出物 0、20、140、1000mg/kg/日(イソフラボンアグリコンとして 0、約 8、約 56、約 400mg/kg/日)を 90 日間反復経口投与したところ、雄の 140、1000mg/kg/日投与群、雌の 1000mg/kg/日投

与群で体重増加抑制が認められ、また、病理学的検査では、雄の 140、1000mg/kg 群において腎臓石灰沈着、雄の 1000mg/kg/日投与群の前立腺で腺腔内の分泌液減少、上皮細胞の分泌亢進像、腺上皮過形成が観察された。以上の結果から、大豆発酵抽出物の無毒性量 (NOAEL) は雄で 20mg/kg/日、雌で 140mg/kg/日と推定された。(引用文献)

イソフラボンアグリコンとイソフラボン配糖体の安全性の差異を確認するため、各群 10 匹のラット(雌雄各 5 匹)に、発酵大豆抽出物(イソフラボンアグリコン 400、800mg/kg/日)と Nova Soy(イソフラボン配糖体 612.9、1225.8mg/kg/日)を 28 日間反復経口投与したところ、病理組織学的検査において、雄ラット腎臓への石灰沈着が両投与群に用量依存的に観察されたが、その程度に差はなかった。なお、体重、摂餌・飲水量、他の剖検所見、血液学的及び血液生化学検査等に、被験物質の投与に起因する異常は認められなかった。(引用文献)

・ヒト試験

本食品を用いたヒト試験が行われており、次のとおりの結果が得られている。

閉経前女性 9 名、閉経後女性 8 名及び男性 4 名を対象に本食品を味噌汁として毎食時 2 杯(6 杯(102g)/日、イソフラボンアグリコン 160.26mg/日) 4 週間摂取させたところ、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、甲状腺ホルモン(サイロキシン:T4、3,5,3-トリヨードサイロニン:T3、遊離 T4、遊離 T3)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、男性ホルモン(テストステロン)、卵胞ホルモン(エストロン、エストラジオール、エストリオール)、性ホルモン結合グロブリン(SHBG)について、本食品摂取が原因と考えられる変化は認められなかった。なお、閉経前女性において、月経周期は考慮されていなかった。また、試験担当医師により、試験期間中の自覚症状に問題は認められなかったと判断されている。(引用文献)

女性 63 名(平均年齢 53.6±6.06 歳;閉経前女性 20 名、閉経後女性 43 名)を対象に、本食品を用いた味噌汁 2 杯(34g)/日(イソフラボンアグリコン 53.42mg/日)又は通常味噌を使用した味噌汁(イソフラボンアグリコン 20.08mg/日)を 12 週間摂取させたところ、摂取期間中の血液、尿、血圧等の臨床検査値、摂取終了後のホルモン検査値について、本食品の摂取が原因と考えられる異常は認められなかった。なお、閉経前女性において、月経周期は考慮されていなかった。また、試験担当医師により、試験期間中の自覚症状に問題は認められなかったと判断されている。(引用文献)

・内分泌かく乱作用

本製品の関与成分である大豆イソフラボン(イソフラボンアグリコン)の内分泌かく乱作用(エストロゲン様作用)に関する安全性については、別添「大豆イソフラボンの安全性評価について(案)」のとおりである。

また、申請者は、本製品を摂取することによる悪影響(健康被害)の可能性はな

いと考えているが、「本製品と他のイソフラボンを強化した食品との併用はお控え下さい」との注意喚起表示を行うとしている。

- ・なお、本調査会では、本食品の有効性に係る試験等については評価していない。

4．安全性に係る審査結果

「イソフラボンみそ」については、食経験、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容の審査、並びに大豆イソフラボンの内分泌かく乱作用の観点からの評価結果に基づき、次のとおり判断される。

- 1．閉経前の女性が、通常の食生活における大豆イソフラボンの摂取に加えて、本製品の1日摂取目安量である味噌 34g（味噌汁 2 杯分に相当；イソフラボンアグリコン 53mg 含有）を摂取する場合、総イソフラボンアグリコン量は約 80mg となる。

この摂取量は、別添の「大豆イソフラボンの安全性評価について（案）」で示した閉経前の女性における、平均摂取量に標準偏差値を加えた摂取量の程度（アグリコン換算 50～70mg 程度；平均 60mg 程度）を超えることから、十分な安全性が確保されるとは考えがたい。

- 2．閉経後の女性及び男性が、通常の食生活における大豆イソフラボンの摂取に加えて、本製品の1日摂取目安量である味噌 34g（味噌汁 2 杯分に相当；イソフラボンアグリコン 53mg 含有）を摂取する場合、総イソフラボンアグリコン量はそれぞれ約 88mg、約 86mg となる。

この摂取量は、1．と同様にして試算した閉経後の女性における平均摂取量に標準偏差値を加えた摂取量の程度（アグリコン換算 70～76mg 程度；平均 70mg 程度）を超えることから、十分な安全性が確保されるとは考えがたい。

また、男性においては、平均摂取量に標準偏差値を加えた摂取量の程度（アグリコン換算 60～86mg 程度；平均 70mg 程度）を平均では超えているが、範囲内に収まっていることから、適切に摂取される限りにおいては、概ね安全性には問題はないと考えられる。

- 3．妊娠女性、胎児・乳幼児、小児が、通常の食生活における大豆イソフラボンの摂取に加え、本製品を摂取することの内分泌かく乱作用の観点からの安全性については判断できなかった。

以上の結果を踏まえると、本製品は、味噌という形態から特定のヒトを対象とした摂取が難しいと考えられること、また、本製品に含有される大豆イソフラボン（イソフラボンアグリコン）の1日摂取目安量が、男性（胎児・乳幼児、小児を除く）以外では、平均摂取量に標準偏差値を加えた摂取量の程度を超えることから、本製品に「他のイソフラボンを強化した食品との併用はしない旨」の内容の注意喚起の

表示を行ったとしても、特に大豆イソフラボンの内分泌かく乱作用の観点から、十分な安全性が確保されるとは考えがたいと判断される。

5 . 引用文献（本食品の評価に当たって、引用した文献）

Matsuura K, Yamakoshi J, Saito M, Kikuchi M. Genotoxicity studies of fermented soybean extract. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics*.(2003)64: 7-13

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

Sato T, Yamakoshi J, Saito M, Kikuchi M. Comparative feeding study of isoflavone aglycones and glucosides by oral administration in F344 rats. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics*(2004)66: 11-25.

北川学, 西田 武博, 一條 範好, 道免 和文, 山本 哲郎, 渡邊 昌, 大豆イソフラボン強化味噌摂取の安全性と中高年女性の骨代謝への影響. *健康・栄養食品研究*(2003)6: 65-86