

機能性素材の研究と、食品の未来を考える創造的情報誌

索引

FOOD

1998
6
JUNE

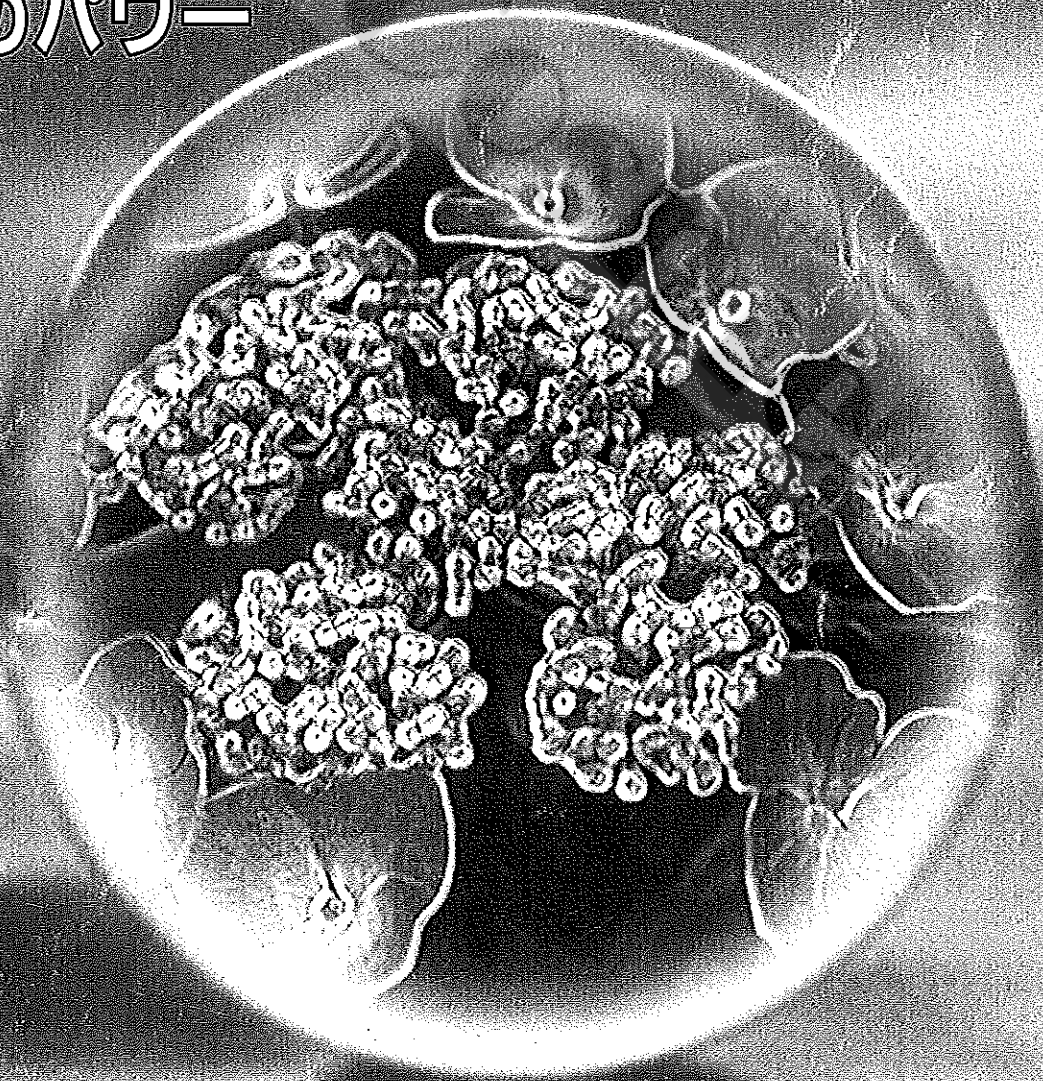
Style 21

Z74-B17



国立国会
10.5.27
図書館

大豆のパワー



食品化学新聞社

大豆イソフラボンの作用とその応用

植杉岳彦 | フジッコ(株)研究開発課

■はじめに

大豆中にはさまざまな生理活性物質が存在しており、研究され利用されている。

その中でも大豆イソフラボン類は、ここ数年さまざまな生理活性を持つことが判り、大豆食品を良く食べる日本人を初めとするアジアの人々の健康との関連性が注目されている。

このイソフラボン類は、図1に示した構造をもっている。これらは、植物に一般的に知られているフラボノイド類とよく似ているが、β環の結合位置が違って、大豆と他の一部の植物以外には、ほとんどみられない。従って日常的な食品としては、ほぼすべてが大豆から摂られるといっても良い。

■大豆イソフラボンについて

さて最近話題の大豆イソフラボンだが、その生理活性についての研究は意外と古く、1950年代に女性ホルモンに似た作用のある事がBiggersら¹⁾により報告されている。

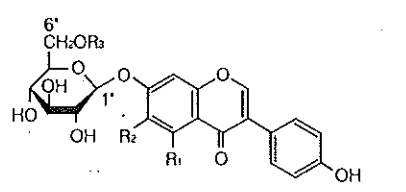
その女性ホルモン様作用の強さは、Bickoffら²⁾のin-vivoの試験では、生体内の女性ホルモン(17βエストラ

ジオールなど)の約1/100,000、女性ホルモン受容体への結合性を見たin-vitroの試験では、約1/1,000~1/10,000とかなり弱い事が報告されている^{3,4)}。このことから、イソフラボンは、弱い女性ホルモン様作用(アゴニスト)を持つと同時に、女性ホルモンが過剰な状況下では、イソフラボンが女性ホルモンの受容体に結合することによって、本来の強い女性ホルモンが結合するのを抑えて抗女性ホルモン作用(アンタゴニスト)を示すと考えられている^{3,5)}。例えば、Adlercreutzらによる疫学的な調査では、日本人は、西欧人に比べて大豆を良く食べるため血中のイソフラボン量が高く、更年期に低下する女性ホルモンの作用を補って、更年期障害などの軽減につながっている可能性が示唆されている⁶⁾。

また、大豆イソフラボンは、前述の女性ホルモンのアンタゴニストとして、過剰な女性ホルモンにより発癌のリスクの高まる乳癌の抑制、或いは、アゴニストとして、女性ホルモンが治療に使われる前立腺癌の抑制に有効であると考えられており、in-vitroやin-vivoでの試験が報告されている^{7,8)}。更に大豆イソフラボンの中には、ゲニステインの様に癌の増殖に関わる酵素(チロシンキナーゼ)の阻害作用を持つ物がある事⁹⁾と癌組織に栄養を運ぶ血管の新生を抑制する事¹⁰⁾が報告されており、癌全般への作用も期待されている。

■イソフラボンの骨吸収抑制作用による骨密度および骨強度の低下抑制

我々の研究では、動物実験で骨粗鬆症モデル動物に対し、イソフラボンを投与する事により骨吸収が抑えられ、その結果、骨密度および骨強度の低下が抑制される事を明らかにした¹¹⁾(図2)。また更年期の女性を対象とした臨床試験においてもイソフラボンが、骨吸収を抑える事を明らかにした¹²⁾(図3)。世界保健機関(WHO)と共同で行った疫学調査では、骨密度の低い人は、高い人に比べてイソフラボンの摂取量が低いことが尿中へのイソフラボン排泄量から示唆された¹³⁾(図4)。以上の研究により、イソフラボンは、骨の代謝を調節することによって骨密度の低下を抑制し、骨粗鬆症を予防する可能性が



	R ₁	R ₂	R ₃
daidzin	H	H	H
glycitin	H	OCH ₃	H
genistin	OH	H	H
6'-O-acetyldaizoin	H	H	COCH ₃
6'-O-acetylglycitin	H	OCH ₃	COCH ₃
6'-O-acetylgenistin	OH	H	COCH ₃
6'-O-malonyldaizoin	H	H	COCH ₂ CH ₂ COOH
6'-O-malonylglycitin	H	OCH ₃	COCH ₂ CH ₂ COOH
6'-O-malonylgenistin	OH	H	COCH ₂ CH ₂ COOH

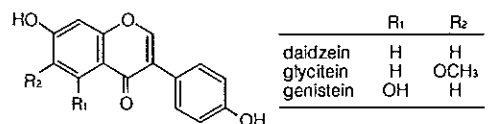
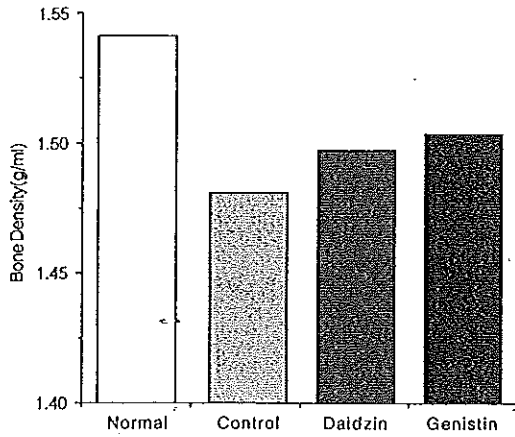
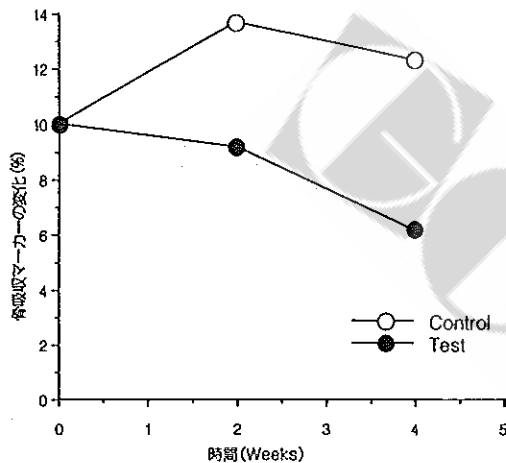


図1 大豆中のイソフラボン



SD系統性ラット10週令を卵巣摘出し、低カルシウム(Ca0.03%, P0.3%)と蒸留水で飼育した。飼育期間したものをNormal群とし、卵巣摘出したものをControl群とした(n=5)。この卵巣摘出した動物に対し各イソフラボン50mg/kgを4週間にわたって、毎日強制経口投与した。この結果、卵巣摘出により有意に骨密度が低下したControl群に対してDaidzin及びGenistin投与群では、有意にその低下を抑えた。

図2 骨粗鬆症ラットに対する大豆イソフラボンの骨密度低下制御効果



50~60代の日本人女性20名を2群に分けてフジフラボンP40の摂取試験を行った。Controlには、偽薬としてデキストリンをゼラチンカプセルに充填したものを、Test群には、フジフラボンP40を充填したカプセルを摂取させた。試験開始前、開始2週間後及び4週間後に24時間尿を採取し、尿中のピリジノリノ量(骨吸収マーカー)を測定した。

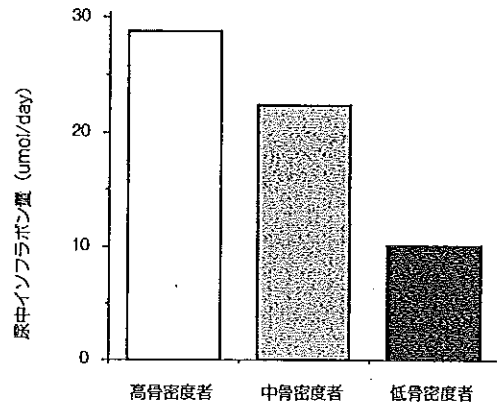
図3 大豆イソフラボン摂取による閉経後女性の骨吸収マーカーの低下

期待できることが判った。

■ イソフラボンが循環器系疾病を 予防的する可能性 ■

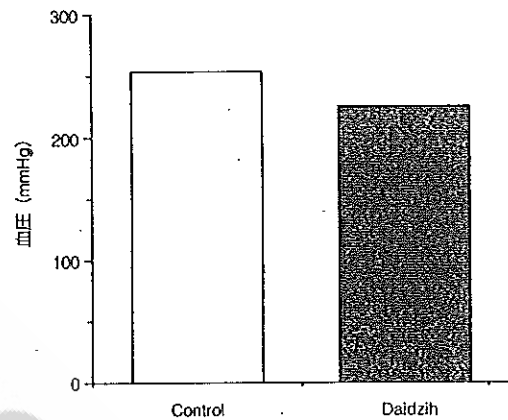
また、女性ホルモンは、コレステロールの代謝に関わっており、更年期の女性では、血清コレステロールおよび血圧の上昇がみられる事が報告されている¹⁹⁾。これに対して我々は、最近の研究で、イソフラボンの摂取が、脳卒中易発症自然発症高血圧ラット (SHR-SP) の血圧や血清コレステロールの低下を促す事 (図5)、臨床試験で人においても血圧を下げる事¹⁹⁾ (図6)、および疫学調査でイソフラボンの摂取が多い地域ほど虚血性心疾患による死亡率が低い事を明らかにしている (図7)。このことは、弱い女性ホルモン様作用を持つイソフラボンが循環器系の疾病に予防的に働いている可能性を示唆しているものと考えられる¹⁹⁾。

■ イソフラボンの食品への利用 ■



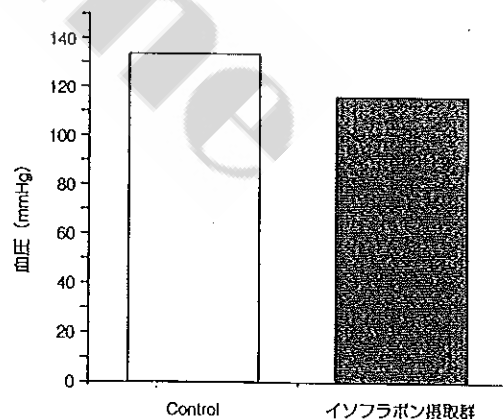
ハワイの日系女性(200名)を対象として、骨密度と尿中イソフラボン排泄量の測定を行った。骨密度が、20代の女性平均値-2SD以上を高骨密度群、-2SD未満、-3SD以上を中骨密度群及び-3SD未満を低骨密度群とした。この結果、骨密度が高い群では、尿中のイソフラボン排泄量が高い事が示された。

図4 ハワイ日系人の骨密度と尿中イソフラボン排泄量



20週令の雄性脳卒中易発症自然発症ラット(SHR-SP)を卵巣摘出し、大豆イソフラボンを飼料に混合して飼育した。22週令で血圧を測定した(n=5)。この結果、Controlに対してDaidzin投与群では、統計的に有意に収縮期血圧が低下した。

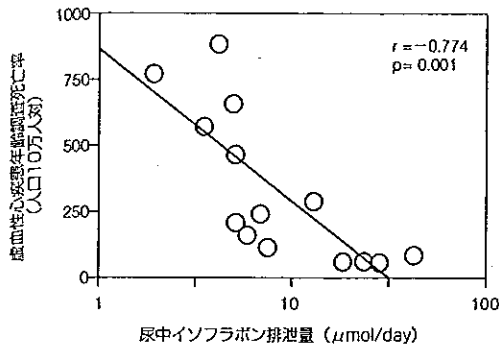
図5 脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHR-SP) の収縮期血圧に対するイソフラボンの作用



50~60代の日本人女性20名を2群に分けてフジフラボンP40の摂取試験を行った。Controlには、偽薬としてデキストリンをゼラチンカプセルに充填したものを、Test群には、フジフラボンP40を充填したカプセルを4週間毎日摂取させ、血圧を測定した。その結果、フジフラボンP40を摂取した群では、収縮期血圧が有意に低下した。

図6 日本人女性の収縮期血圧に対するイソフラボンの作用

このように様々な生理活性を持つイソフラボン類だが、従来は、強い渋味や苦味を持つ為に、大豆加工食品でのイソフラボンの低減の為の研究が、なされてきた¹⁹⁾。しかも我々が調べた大豆の摂取量は、若い世代では、中年の人たちに比べて摂取量が低く、年々減少する傾向があった¹⁹⁾。(図8)



WHO CARDIAC STUDYの実験された世界23カ国54地域のうち、虚血性心疾患年齢調整死亡率の明らかな10カ国14地域を対象として、尿中イソフラボン排泄量を測定し、その相関性を分析した。分析された平均を各地域のイソフラボン摂取量として、年齢調整死亡率との相関性を単回帰分析により検討した。その結果、尿中イソフラボン量の対数変換値と虚血性心疾患年齢調整死亡率との間に強い相関が認められ、大豆イソフラボンの摂取により、虚血性心疾患のリスクを軽減できる可能性が示唆された。

図7 イソフラボン排泄量と虚血性心疾患での死亡率

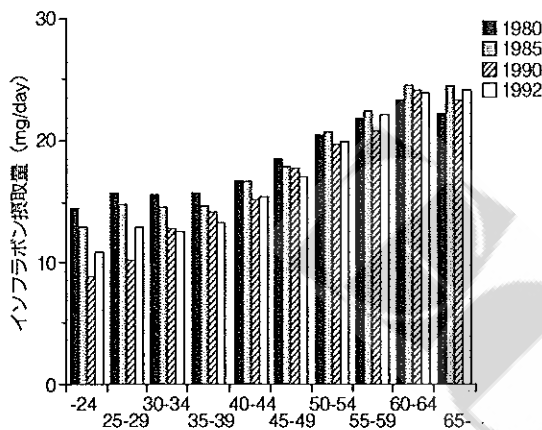


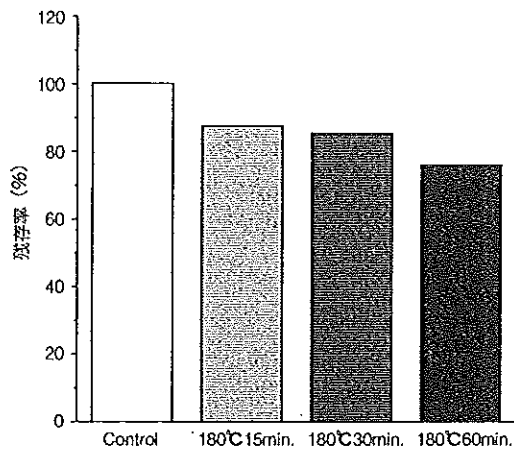
図8 世帯主年齢別イソフラボン摂取量

また疫学調査の結果から、高い骨密度を維持する為には、大豆イソフラボンを1日約40mg以上摂る必要が有ると考えられるが、骨密度の低い人では、その約1/2しかとっていない¹⁰。これらの事から現在よりもイソフラボンを多く摂ることが骨密度の維持の為には必要であると考えられる。

そこで、当社では日常的な食事により、大豆イソフラボンが摂取できる食品素材として、「フジフラボン」を開発した。この特長を表1に示した。「フジフラボンC」は、大豆の中でもイソフラボン含量の高い部分のみを分別し、特殊加熱処理後粉末化した物で、小麦粉などと置

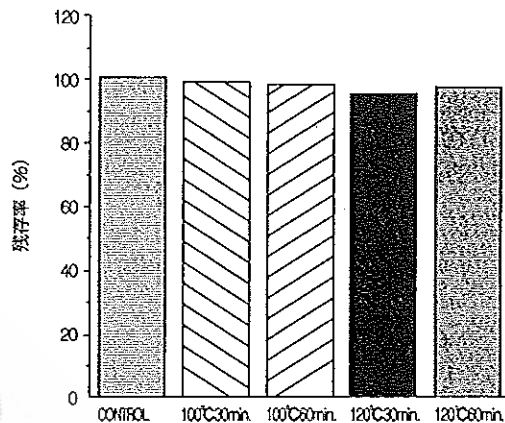
表1 イソフラボン健康食品素材「フジフラボン」の特徴

	フジフラボンP10	フジフラボンP40	フジフラボンC
フジフラボン配量濃度 体類	10%	40%	2%
組成比 ダイズイン類 ゲニスチン類 グリシチン類	約50% 約10% 約40%	約50% 約10% 約40%	約50% 約10% 約40%
性状	淡黄白色粉末	淡褐色粉末	淡黄色粉末
特徴	水に対する溶解度が高く、イソフラボンの味が目立ちにくい。飲料をはじめあらゆる食品、健康食品への応用が可能。	イソフラボンを高濃度を含んでいる。タブレットなどのサプリメントに適している。	きなこ様の香ばしい風味を有し、大豆の栄養成分を豊富に含んでいる。小麦粉と置き換えて使用することが可能。



フジフラボンP10を湿性るつぽに入れ、180℃で15.30および60分加熱後、イソフラボン量を測定した。

図9 フジフラボンP10の加熱安定性試験



フジフラボンP10の0.5%水溶液を作成し、密栓して100℃ないし120℃で30分ないし60分加熱後イソフラボン量を測定した。

図10 フジフラボンP10水溶液の加熱安定性試験

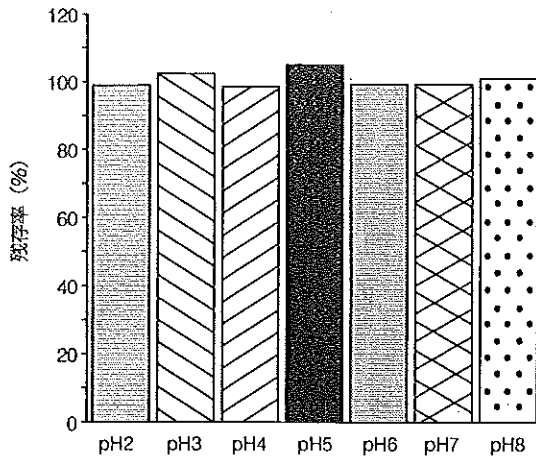
換が可能であり、クッキー、ビスケット、マフィンなどへの応用がしやすいタイプである。大豆イソフラボンは、水に溶けにくく、渋い味がする為、飲料への応用が難しいが、これを改良し、水に溶けやすく、味も出難くしたものが、「フジフラボンP10」である。

イソフラボンの安定性は高く、図9と図10に示したように、乾燥状態では、180℃30分の加熱でも80%以上残存し、水溶液中では、120℃30分の加熱でもほとんど減少していなかった。この事から食品での通常の調理及び加熱殺菌工程では、ほとんど分解し無いものと考えられる。また、水溶液中でのpHによる影響を調べたところ、酸性領域では、pH2.0まで安定でほとんど分解しなかった(図11)。

以上の事から、大豆イソフラボンは、食品加工中も非常に安定であり、様々な食品へ添加することにより、不足分を補給できる事が判った。

■おわりに■

これら的大豆イソフラボンは、日本を始めアジアの国々で数千年の昔より大豆食品として食べられており、食経験が十分にあることから、非常に安全性の高いもの



各水溶液を密栓して沸騰水浴で60分間加熱した。

フジフラボン P10 の 0.5% 水溶液を各 pH に調整後、密栓して沸騰水浴で 60 分加熱し、イソフラボン量を測定した。

図 11 フジフラボン P10 水溶液の pH 安定性試験結果

であると思われる。そこでマウスを用いて急性毒性試験を行ったところ、体重 1kg あたり 5,000mg という経口投与できる最大量を投与しても、10 匹中の死亡例は無く、体重及び各臓器に異常は、認められなかった。この量は、ラットでの骨密度低下抑制の作用量の約 100 倍であり、納豆で換算すると約 100 バック分 (5kg) となり、安全性は極めて高いものと考えられる。さらに、イソフラボンは、Ame's Test の結果から変異原性もなかった。

これまで述べてきたように、大豆中に含まれているイソフラボン類は、21 世紀に向けて高齢化する社会において、今後ますます重要な課題である骨粗鬆症、更年期障害、循環器疾患及び癌といった生活習慣病を、日常的な食事で予防或いは改善する為の重要な食品素材であると考え、今後も研究ならびに食品への応用を検討していきたい。

参考文献

- 1) Biggers, J.D., Curnow, D.H.: Oestrogenic Activity of Subterranean Clover, *Biochem. J.*, Vol. 58, pp.280-282(1954)
- 2) Bickoff, E. M., Livingston, A. L., Hendrickson, A. P., and Both, A. N.: Relative Potencies of Several Estrogen-Like Compounds Found in Forages, *Agric. Food Chem.*, Vol. 10, 5, pp.410-412(1962)
- 3) Shutt, D. A., and Cox, R. I.: Steroid and Phyto-Oestrogen Binding to Sheep Uterine Receptors in vitro, *J. Endocr.*, Vol. 52, pp. 299-310(1972)
- 4) Miksicek, R. J.: Interaction of Naturally Occurring Nosteroidal Estrogens with Expressed Recombinant Human Estrogen Receptor, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, Vol.49, 2/3, pp.153-160(1994)
- 5) NCI, DCPC: Clinical Development Plan: Genistein, *J. Cell. Biochem.*, Vol. 26 pp. 114-126(1996)
- 6) Adlercreutz, H., and Gorbach, S.: Dietary phyto-oestrogens and the menopause in Japan, *Lancet*, Vol. 339, 8803, pp. 1233(1992)
- 7) Peterson, G., and Barnes, S.: Genistein and Biochanin A

Inhibit the Growth of Human Prostate Cancer Cells but not Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Autophosphorylation, *The Prostate*, Vol. 22, pp335-345(1993)

- 8) Lee, K., Wang, H., Murphy, P. A., and Hendrich, S.: Soybean Isoflavone Extract Suppresses Early But Not Later Promotion of Hepatocarcinogenesis by Phenobarbital in Female Rat Liver, *Nutr. Can.*, Vol. 24, 3, pp.267-278(1995)
- 9) Akiyama, T., Ishida, J., Nakagawa, S., Ogawara, H., Watanabe, S., Itoh, N., Shibuya, M., and Fukami, Y.: Genistein, a Specific Inhibitor of Tyrosine-specific Protein Kinases, *J. Biol. Chem.*, Vol. 262, 12, pp.5592-5595(1987)
- 10) Fotsis, T., Pepper, M., Adlercreutz, H., Fleischmann, G., Hase, T., Montesano, R., and Schweigerer, L.: Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 90, pp.2690-2694(1993)
- 11) Peterson, G., and Barnes, S.: Genistein Inhibition of the Growth of Human Breast Cancer Cells: Independence from Estrogen Receptors and the Multi-Drug Resistance Gene, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, Vol. 179, 1, pp.661-667(1991)
- 12) Ishida, H., Uesugi, T., et al.: Preventive Effects of the Plant Isoflavones, Daidzin and Genistin, on Bone Loss in Ovariectomized Rats Fed a Calcium-Deficient Diet, *Biol. Pharm. Bull.*, Vol. 21, 1, pp.62-66(1998)
- 13) 植杉彦彦ら: 日本人女性の骨代謝に対するイソフラボンの効果, 第 51 回日本栄養・食糧学会, 要旨集, pp.(1997)
- 14) 福井寛, 戸田登志也, 奈良安雄, 家森幸男: イソフラボンと骨密度の関係に関する疫学的研究, 第 50 回日本栄養・食糧学会, 要旨集, pp.67(1996)
- 15) 嶋田昌子, 村勢敏郎: 性ステロイドと脂質代謝, 内分泌・糖尿病科, Vol.1, 6, pp.587-592(1995)
- 16) 家森幸男ら: 大豆イソフラボンによる循環器疾患のリスクの抑制—実験, 臨床的, 疫学的研究, 第 20 回日本高血圧学会総会, 要旨集, pp.26(1997)
- 17) 家森幸男ら: 尿中イソフラボン排泄量と虚血性心疾患年齢調整死亡率: WHO CARDIAC STUDY, 第 62 回日本循環器学会学術集会, 要旨集, pp.432(1998)
- 18) 浅野光夫 他: 豆腐の品質におよぼす脱皮・脱胚軸および生しぼりの影響, 日本食品化学工業学会誌, Vol. 34, 5, pp.298-304(1987)
- 19) 戸田登志也, 田村淳子, 奥平武則: 市販大豆食品のイソフラボン含量について, *FFIJ*, 172, pp.83-89(1997)

うえすぎ・たけひこ / Takehiko Uesugi

1988 年山梨大学大学院工学研究科発酵生産学専攻(修士課程)修了。同年フジッコ(株)入社。現在研究開発課所属。専門: 食品化学(生理活性物質)。研究テーマ: 大豆など伝統的食品素材からの機能性食品素材の開発。最近の主な研究や活動: 大豆イソフラボンのカルシウム代謝に及ぼす作用について。