

ゲニステインの生体影響および体内動態に関する研究

分担研究者 池上幸江 国立健康・栄養研究所 食品科学部部長

研究協力者 石見佳子 国立健康・栄養研究所 食品科学部主任研究官

研究協力者 中嶋洋子 聖徳大学生活文化学部教授

研究要旨

大豆イソフラボンを妊娠、妊娠・授乳ラットの飼料に混合して投与すると、胎児数や乳児数の低下がみられ、また胎児、乳児への移行がみられたが、投与量は日本人の摂取量の 10 倍量に当たると思われる。

他方、骨粗鬆症モデル(OVX) マウスでゲニステインの皮下投与によって骨密度の改善の見られる量は、明らかなエストロゲン作用の見られる量の 1/10 であった。OVX マウスや正常マウスでもゲニステインの大量投与では子宮、肝臓、脾臓重量の増加が観察された。

A. 研究の目的

従来より、欧米人に比べて日本人ではある種の癌や心疾患、骨粗鬆症の罹患率が低いことが注目されてきた。その理由の一つとして大豆加工食品の摂取の関与が挙げられている。近年、とくに大豆イソフラボンが骨代謝に関係している可能性が示されている。しかし、反面では大豆イソフラボンは、植物性エストロゲンといわれ、大量摂取では内分泌攪乱作用のあることが危惧されている。すなわち、大豆イソフラボンには有効性があるとともに、リスクの可能性も存在する。

そこで、本研究ではとくに内分泌攪乱作用が強く表れる可能性の高い妊娠期、乳児への影響および骨粗鬆症モデル動物を用いて骨密度改善の有効性と子宮重量に対するリスクを検討した。

[略語]

OVX, 卵巣摘出手術; Gen, ゲニステイン; Dz, ダイゼイン; E2, 17  $\beta$ -エストラジオール

B. 研究方法

1. 妊娠 5 日目のSD系ラットに、ゲニステイン(Gen)とダイゼイン(Dz)の混合物を飼料 0, 250, 500 mg/Kg の濃度としてそれぞれ投与し、出産直前に解剖した。
2. 妊娠 5 日目のSD系ラットに1と同様に、イソフラボン混合物 0, 500, 1000 mg/Kg の飼料を投与し、出産後は各親に対する乳児数を 10 匹に制限し、引き続き同じ飼料を投与して授乳させた。
3. 8 週齢雌性 ddy マウスに卵巣摘出手術を施し(OVX), Gen 0.1~0.7 mg/day, 17  $\beta$ -エストラジオール(E2)0.01  $\mu$ g/day を 2~4 週間皮下投与した。
4. OVX マウスに 2~5 mg/day の Gen あるいは 0.1  $\mu$ g/day の E2 を 2 週間皮下投与した。
5. 8 週齢雌性正常 ddy マウスに 0.5~5 mg/day の Gen あるいは 0.1  $\mu$ g/day の E2 を 2 週間皮下投与した。

C. 研究結果

1. イソフラボンを含む飼料を投与された妊娠

ラットでは、胎児数の減少、胎児の体重低下が見られた。胎盤、胎児からはイソフラボンの投与量と関連した Gen と Dz が検出され、胎児へのイソフラボンの移行が認められた。

2. イソフラボンを妊娠期、授乳期を通して投与した場合もイソフラボン高投与群では、出産数の減少が見られたが、イソフラボン固有の影響かは検討が必要である。Gen, Dz の母乳中への移行が観察され、また乳児の血中からも Gen と Dz が検出された。しかし、その濃度は Gen では母親の 1/30, Dz では 1/10 に過ぎなかった。

さらに、母親の血中 T3 の有意な低下が見られたが、乳児では影響はみられなかった。

4. OVX により子宮重量は有意に低下するが、0.7 mg/day の Gen の投与では影響がなかった。一方、0.01  $\mu$ g/day の E2 の投与では sham 群のレベルまで回復した。他方、OVX によって低下した骨密度は 0.7 mg/day の Gen によって回復し、肝臓、脾臓重量への影響はなかった。この時の血中 Gen 濃度は 1 の親の血中濃度に匹敵するものであった。

4. OVX マウスに 2 mg/day の Gen を投与すると、子宮重量がわずかに増加し、5 mg/day では著しく増加した。これは 0.1  $\mu$ g/day の E2 に相当する影響であった。2~5 mg の Gen によって肝臓、脾臓重量が増加した。

5. 正常マウスの子宮重量は 5 mg/day の Gen の投与によって増加し、これは 0.1  $\mu$ g/day の E2 に相当した。また、肝臓、脾臓重量の増加も認められた。

#### D. 考察

本研究結果は、妊娠期・授乳期における Gen と Dz の大量摂取は妊娠・出産への影響と胎児、乳児へのこれら化合物の移行を示している。しかし、その投与量はかなり多量であり、日本人の血中濃度からみて通常の摂取量の 10 倍に当

たるが、今後詳細な検討が必要である。

他方、骨粗鬆症モデルマウスでは骨密度の改善が見られる投与量はエストロゲン様作用の見られる量の 1/10 であった。

最近、E2 のレセプターには  $\alpha$  と  $\beta$  があり、Gen は  $\beta$  に親和性が高く、両方に高い親和性を持つ E2 とは異なることが報告されている。また、臓器によって分布に違いがあり、Gen の作用機序はこの点から検討する必要がある。

#### E. 結論

Gen は大量投与により妊娠・出産に影響を与える可能性があり、胎児・乳児に移行することが確認された。また、非妊娠動物ではエストロゲン様作用が見られた。しかし、骨密度の改善など Gen には有効性もあり、日本人におけるリスクについては、詳細かつ慎重に検討する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

① 石見佳子, 池上幸江: 大豆イソフラボンの有効性とリスク. 日本栄養食糧学会誌, 51, 294-298 (1998)

② Y. Ishimi, S. Ikegami et al: Selective effects of genistein, a soybean isoflavone, on B-lymphopoiesis and bone loss caused by estrogen deficiency. *Endocrinology*, 140, 1893-1900 (1999)