

日本人による植物エストロゲン物質摂取における定量的な リスクとベネフィットの解析と不確実性分析

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 化学物質情報部 関澤 純
(研究協力者) 同上 大屋 幸江

研究要旨

さまざまな植物ホルモン物質（図 1）の活性レベルと日本人の摂取量から考え、もっとも影響を及ぼす可能性が高い大豆中のエストロゲン物質を中心に検討した。欧米人での疫学的、臨床的知見と、日本人の摂取量、体内濃度から、日本人の曝露レベルは、健康にベネフィシヤルな影響を与えている可能性が大きいと推定された。これら物質は、エストロゲン作用のほか、抗酸化作用などの作用も有するため、影響の内容をより多角的に検討すべきこと、またエストロゲン活性の高い代謝物を生成する能力は日本人の中でも個体差が大きく、日本人での臨床、疫学的知見の収集と確認が必要なこと、経胎盤曝露による影響データが限られており、この方面の研究データが必要なこと、また自己免疫疾患との関連を示唆する報告もあり、より多角的な検討の必要が指摘された。

A. 研究目的

外因性内分泌攪乱物質による健康影響を評価する上で、毒性メカニズムの研究とあわせて人が実際に曝露される量の定量的な評価が必要である。人のレベルでどんな影響が観察されているか、影響と曝露の間に強固な関連性が見られ、それはメカニズムを考慮して十分説明可能か？などの考察がなされなければならない。さまざまな植物ホルモン物質の活性レベルと日本人の摂取量から考え、もっとも影響を及ぼす可能性が高い大豆中のエストロゲン物質を中心に、リスクとベネフィットの定量的な評価を試みた。

B. 研究方法

1998 年 6 月までの MEDLINE 医学文献データベースを用い“Phytoestrogen” (PE) でヒットした 207 文献およびその後の文献と、関連の文献の計、約 300 文献を調査、分類し、データベース化した(添付データベース資料参照)。生薬、ハーブ、一部の微生物の生産物にも PE は含まれるがこれらの摂取量は相対的に少ない。エストロゲン作用が知られ文献も多く、日本人が多量に摂取する大豆に含まれるイソフラボノイドおよび、亜麻など多くの植物に含まれ、腸内細菌によりエストロゲン作用を持つ物質に代謝されるリグナンを中心に、人での疫学および臨床データ、摂取量、インビボ試験データと背景メカニ

ズムの研究情報を調査した。

C. 研究結果と考察

大豆中の PE には、イソフラボノイドの Daidzein, Genistein がある(図2)。日本人の大豆と大豆製品の平均摂取量は 1 日約 65g¹⁾だが、Daidzein と Genistein は豆腐、味噌、大豆、納豆、油揚げなどにそれぞれ 32-146, 71-366, 22-1915, 199-354, 74-187 および 86-306, 149-524, 200-1897, 374-506, 185-228 μ g/g (湿重当り)含まれる^{2,3,4)}。日本人の大豆と大豆製品からの PE 平均一日摂取量は Daidzein 10.2 mg, Genistein 15.4 mg のレベルといえる(表1)。他方、日本人男性の血清中の遊離・抱合体合計の Genistein, Daidzein 濃度はフィンランド人男性の各々 44 倍(75 μ g/L)、17 倍(27 μ g/L)であった⁵⁾(表2)。

東アジアの人には乳がん、前立腺がんが少ないが米国へ移住すると増す⁶⁾。大豆摂取により閉経前の女性の乳がんリスクが低下する⁷⁾。乳がんリスクと尿中 Daidzein /Equol 排泄量には量依存の逆相関関係が見られる⁸⁾(表3)。

閉経前の女性にイソフラボノイドを投与すると、同じ女性の投与前後に比べて性周期が顕著に変化した(表4)⁹⁾。この変化は卵胞期の特異的延長というかたちで現れ、卵胞期には黄体期に比べて細胞分裂の速度が 4 分の1に低下することから、突然変異を起こした細胞があっても細胞増殖が相対的に遅くなることで癌化が抑えられるのではないかと推測されている。

動物では発情期前のイソフラボノイド短期曝露により乳腺上皮細胞の分化が促進され乳がん発生が抑制された¹⁰⁾。Genistein の抗がん作用はチロシンキナーゼ阻害作用¹¹⁾と、がん細胞の apoptosis 促進という機作が推測されている¹²⁾。

Daidzein の代謝物 Equol は in vitro で抗酸化作用¹³⁾を示し、大豆蛋白(29 報告中の平均 47g/日)あるいは大豆 PE(11mg/kg 体重/日)の摂取は、LDL Cholesterol 値を各々高脂血のヒト(平均 22mg/dL 低下、表5参照)およびサル(36%低下)で低下させた^{14,15)}。

Daidzein の前駆体 Ipriflavone(600 mg/日)が骨粗鬆症を含む更年期障害治療に有効と報告されている¹⁶⁾。Genistein は濃度によりエストロゲンにもアンチエストロゲンにも作用することが、エストロゲン受容体を組み込んだ MCF-7 ヒト乳がん細胞の増殖の低濃度での高進と高濃度での抑制という結果から推測されている⁶⁾。

Daidzein をマウスに経口投与(0-40mg/kg 体重/日)した時に、用量に依存し腹腔マクロファージのファゴサイトーシスと胸腺重量の増大で見た非特異的な免疫活性および、脾臓の IgM 産生細胞による羊赤血球溶血で見た特異的な免疫活性の高進が見られた¹⁷⁾。

牛乳で下痢を起こす幼児のための大豆食品(イソフラボノイド 43-48mg/日)摂取によるエストロゲン作用が懸念されたが、米国で 50 年間の使用に関わらず内分泌への影響は見られていない¹⁸⁾。

ヒト血清蛋白の添加時と非添加時のエストロゲン受容体への結合を Estradiol と比べると、Genistein, Equol は相対的により多く受容体に結合する¹⁹⁾。また Genistein は β エストロゲン受容体により親和性がある⁷⁾(表6)。

Estradiol と比べた in vitro での Genistein, Daidzein のエストロゲン受容体への結合活性は BisphenolA, nonylphenol と同程度であり、ヒトがイソフラボノイドの千分の1以下の微量摂取するこれら物質とエストロゲン受容体結合において PE が競合し、保護的な作用を示すか否かは興味あ

る。

PE の多様な作用につき一見矛盾する報告もあるが、曝露時期、用量(低濃度と高濃度)、代謝による違いがありうる。また PE の種類によって作用は異なり、エストロゲン作用だけでなく抗酸化作用を示すものもある(表7)。

以上見てきたさまざまな作用は、日本人の大豆と大豆製品からの PE 平均摂取量の同程度から数倍の範囲で観察されている。ヒトにより摂取量や感受性は異なるし、比較的low濃度でもある程度のリスク、ベネフィットがこれまでの日本人集団に見られている筈である。また日本人は昔から多量に摂取しているので、耐性があるのではないかともいわれている。適切な疫学調査を行うか、臨床データを収集すれば、これらは判定可能であろう。

日本人の摂取する植物からのリグナンの摂取量、あるいは植物中物質が腸内細菌により代謝されてできるリグナンの摂取量の定量的なデータはない。しかし伝統的な食品を摂取している日本人の尿中排泄量は少ない。現在、日本人の体内レベルを推測するデータを収集、解析中である。欧米のデータでは植物を多く摂取する女性のリグナンの排泄量は、雑食性の女性や乳がんの女性に比べて有意に高いと報告されている。リグナンの作用もさまざまあるが、生理的に観察されるレベルでの *in vitro* 試験データでエストラジオールのレセプター(タイプ II, bioflavonoid receptor) 結合を競合的に阻害し、やや高い濃度ではアロマターゼを阻害することが知られている。

いくつかの PE の多様な作用につき一見矛盾する報告もあるが、曝露時期や用量による違いがありうる。Daidzein は代謝されてより活性の強い Equol を生成する(図3)が、日本人の間で

も大きな個体差が見られており²⁰⁾、代謝能力の違いの分布による不確実性を考慮しなければならない(表8)。

クローバーに含まれる PE の Coumestrol は羊が大量に摂取した時に不妊になる原因物質といわれており、low濃度でアロマターゼを阻害するが、大豆には検出されない²¹⁾。PE の種類によって作用は異なり、ポリフェノールの場合はエストロゲン作用だけでなく、抗酸化作用を示したりする。このような作用機作を踏まえた人を主とした定量的なデータを収集解析することにより、日本人が曝露される PE のより正確なリスク、ベネフィットの解明が可能となろう。また乳児に豆乳を与えることと自己免疫疾患との関連を示唆する報告²¹⁾もあるなど、食品中に多量に含まれる活性物質の作用については多面的な作用のチェックが必要であろう。

以上見てきたうち、いくつかの作用は日本人の PE 摂取量に近い範囲で観察されている。ヒトにより摂取量や感受性は異なり、PE と天然エストロゲンとの関係など未解明な点があり、さらに研究が必要だが、作用機作を踏まえヒトを中心とした定量的なデータを収集解析し、日本人が曝露される PE のリスクと、ベネフィットを解明することは内分泌攪乱物質問題のひとつの鍵であろう。

文献(収集文献は、データベース化してある... 添付リスト参照)

- 1) 厚生省保健医療局(1996)平成8年版国民栄養の現状
- 2) Reinlin & Block(1996) *Nutr. Cancer*, 26, 123-148
- 3) Franke et al.(1994) *J. Agr. Food Chem.*, 42, 1905-1913

- 4) Toda et al. (1997) *Foods & Food Ingred. J. Japan*, 172, 83-89
- 5) Adlercreutz et al. (1993) *The Lancet*, 342, 1209-1210
- 6) Murkies et al. (1998) *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 83, 297-303
- 7) Messina et al. (1997) *The Lancet*, 350, 971-972
- 8) Ingram et al. (1997) *The Lancet*, 350, 990-994
- 9) Cassidy et al. (1995) *Brit.J.Nutr.*, 74, 587-601
- 10) Murril et al. (1996) *Carcinogenesis*, 7, 1451-1457
- 11) Akiyama et al. (1987) *J.Biol.Chem.*, 262, 5592-5595
- 12) Zhou & Lee (1998) *J.Natl.Cancer Inst.*, 90, 381-388
- 13) Wieseman & O'Ralley (1997) *Bioche. Soc.Transact.*, 25, 107S
- 14) Anderson et al. (1995) *New Engl.J.Med.*, 333, 272-286
- 15) Anthony et al. (1997) *Arterio. Thrombo. Vascular Biol.*, 17, 2524-2531
- 16) Barnes (1998) *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 217, 386-392
- 17) Zhang et al (1997) *Nutr. Cancer*, 29(1), 24-28
- 18) Hugget et al. (1997) *The Lancet*, 350, 815-816
- 19) Nagel et al. (1998) *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 217, 300-309
- 20) Adlercreutz et al (1991) *Am.J.Clin.Nutr.*, 54, 1093-1100
- 21) Fort et al., (1990) *J.Am.College Nutr.*, 9,

164-167

D. 研究発表

1. 論文発表

関沢 純 わが国の有機錫汚染による健康および、環境影響リスクの評価 *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 116, 126-131 (1998)

2. 学会発表

1) 関沢 純、大屋幸江. 植物エストロゲン物質の日本人における定量的リスク・ベネフィット解析. 日本内分泌攪乱化学物質学会第一回研究発表要旨集 (1998年12月、京都) p.98

2) Sekizawa, J.. Uncertainty analysis using database on chemical risk, *Proceedings of the First China-Japan Conference on Risk Assessment (November 1998, Beijing)*, pp. 456-461

3) Sekizawa, J.. A draft report to the IPCS/OECD/US EPA scoping group on integrated risk assessment (November 1998, Charlotte)

4) 関沢 純、大屋幸江. 日常摂取する植物由来ホルモン物質の役割. 第4回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会 (1998年9月、草津) pp.26-27

5) 関沢 純. わが国の有機すず汚染のリスク評価. 第4回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会 (1998年9月、草津) pp. 48-49