

分担研究報告書

ゲニステインの胎児、新生児に及ぼす影響

分担研究者 池上 幸江 大妻女子大学 教授

研究要旨 様々な生活習慣病予防におけるゲニステインの効果が推測されており、最近ではそうした観点から、大豆イソフラボン、あるいはゲニステインが健康食品などの形態でも広く利用される傾向がみられる。しかし、ゲニステインはエストロゲン様作用をもっており、内分泌かく乱作用が懸念されている。日本人は大豆・大豆加工品の摂取量が多く、ゲニステインの摂取量や摂取時期による安全性の検討が必要である。

これまでの我々の研究から、ゲニステインは骨粗鬆症の改善に有効であり、その効果はかならずしもエストロゲンと同じでないことを明らかにしてきた。しかし、母乳を介して乳児に移行すること、また妊娠期や授乳期に母親が過剰にゲニステインを摂取すると、母親の血中甲状腺ホルモン濃度の低下と体重増加の抑制、妊娠への影響の可能性、子どもでは成長抑制、臓器重量への影響、子どもの骨形成の抑制などが観察された。

A. 研究目的

癌、骨粗鬆症、循環器疾患等の生活習慣病に対して、大豆の摂取の有効性が疫学的研究から明らかにされている。有効成分として大豆イソフラボンの効果が推測されている。最近では、大豆イソフラボンの生活習慣病予防の効果を期待して、単に大豆食品としてのみならず、健康食品などの素材としても利用されるようになってきている。しかし、大豆イソフラボン中でもっとも効果があると考えられているゲニステインはエストロゲン様作用をもち、内分泌かく乱作用の可能性も示唆されている。日本人は多量の大豆あるいは大豆加工品を摂取しているところから、その安

全性について詳細な検討が必要である。

そこで、我々はゲニステインを中心として、妊娠ラットを用いて、その内分泌かく乱作用を明らかにし、同時に有効な作用を発現する摂取量と内分泌かく乱作用を示す摂取量と摂取時期について明らかにすることとした。この結果は、日本人の日常の食生活における大豆・大豆加工品の安全で有効な摂取量と摂取時期についての考え方を示す根拠となるものとする。

B. 研究方法

実験には妊娠を確認後5日目のS

D系ラットを用いた。すでに平成10年度において、ゲニステインとダイゼインの当量混合物を用いて、妊娠ラットにおける動態について検討した。今年度は、第一の実験では、ゲニステインとダイゼインの当量混合物（ソイアクト）を飼料中濃度1g/kgとして投与し、妊娠への影響について検討した。第二の実験では、純度の高いゲニステインを飼料中濃度0.5g/kgとして、妊娠期、授乳期に継続して投与し、乳児と成長後の子どもへの影響を観察した。なお、離乳後の子どもは母親のゲニステイン摂取の有無に拘わらず、ゲニステインを含まない正常な飼料を投与した。

なお、本研究では「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」（総理府告示第6号）を遵守し、動物の飼育、解剖時には苦痛を与えないように配慮した。

C. 研究結果

平成10年度の実験では、妊娠期にソイアクトを0.5g/kg含む飼料で飼育した妊娠ラットでは胎児数が低下する傾向がみられた。この実験では、ソイアクトを含む飼料では母親の体重増加が抑制されることがみられた。そこで、今年度の実験では飼料摂取量の影響を除くために、ゲニステインを含まない飼料のコントロール群の飼料摂取量はゲニステイン群と同じになるようにした。また、妊娠数や胎児数は個体差があるため、1群のラット数を10匹として、妊娠への影響を観察した。母親は出産前日に解剖し、胎児数と妊娠の痕跡を確認した。その結果、総妊娠数には両群に差はみられなかったが、胎児数はゲニステイン投与群でコントロ

ール群に比べて約2匹少なかったが個体による変動が大きく、有意な差とはならなかった。

他方、平成10年度では母親の血中甲状腺ホルモン濃度が有意に低下していたので、本実験の母親の血液についても甲状腺ホルモン濃度を測定した結果、ゲニステインは甲状腺ホルモン濃度を低下させることを再確認した。

第二の実験では、妊娠期・授乳期に母親を介してゲニステインを暴露された子どもへの影響を長期的に観察することとした。本実験では、ゲニステインの内分泌かく乱作用を厳密に観察するために、純度の高いゲニステインを用い、さらにコントロール群との飼料摂取量に差がないように飼育した。

高純度のゲニステインでは、ソイアクトを用いたこれまでの実験とは異なり、飼料摂取量にはあまり影響はなかった。しかし、ゲニステイン群の母親の飼料摂取量はコントロール群の母親と差がないようにしたにもかかわらず、成長後の子どもの体重増加が抑制された。また、子どもの骨形成の抑制も観察された。しかし、子どもの雌雄の生殖器官の重量には影響がなかった。

D. 考察

今年度の実験結果では、平成10年度の結果を再確認することができた。とくに、ソイアクトを投与した母親の血中甲状腺ホルモン濃度が低下することが確認できた。D. Doergeらは、昨年大豆に関する国際シンポジウムにおいて、ゲニステインは甲状腺におけるホルモン合成酵素を

阻害する可能性を示しており、ゲニステインの内分泌かく乱作用の一部が甲状腺ホルモン濃度の低下に起因することが考えられる。

これまでの我々の研究では純度の高いゲニステインを大量に入手することが困難であるために、大豆から精製されたゲニステインとダイゼインの混合物を用いてきた。この混合物を含む飼料では、一般的に母親の飼料摂取量が低下し、そのために母親と胎児、乳児の体重増加が抑制される。今回の混合物を用いた実験では飼料摂取量をコントロール群と同じになるようにしたので、ここで観察された結果は体重差の影響ではなく、大豆イソフラボン混合物の生体影響であると考えられる。

しかし、純度の高いゲニステインによる実験では、飼料摂取量の抑制はほとんどなく、イソフラボン混合物とゲニステイン単独の影響では違いがみられた。この差異の原因については、ダイゼインの影響か、他の不純物の影響かは明らかではない。今後の課題である。

純度の高いゲニステインを用いた長期にわたる子どもへの影響では、体重増加と骨形成の抑制がみられた。すでに我々は骨粗鬆症モデル動物では、ゲニステインは内分泌かく乱作用の出ないレベルで、骨粗鬆症の顕著な改善をみた。子どもにおける骨形成の抑制がどのようなメカニズムによるかは明らかではない。母親を介してゲニステインの暴露を受けた子どもでは、離乳後には正常な飼料を摂取しているにも拘わらず体重増加がコントロール群の子どもより低くなることについても理由は明らかではない。雌雄とも生殖器官の重量への影響は観察されていないの

理由については不明である。しかし、他の内分泌かく乱物質では、成長後に生体影響が観察されており、ゲニステインについても同様の影響が示唆された。ただし、今回の実験では母親へのゲニステインの投与量は人の摂取などに比べるとかなり高く、今後は微量投与による影響も観察する必要がある。

E. 結論

ゲニステインは胎児期や乳児期に母親を介して暴露されると、妊娠や乳児の成長に一定の影響を与えることが観察された。とくに妊娠への影響、あるいは子どもの体重増加や骨形成の抑制は、何らかの内分泌かく乱作用の結果かもしれない。

今後は、これらの生体影響と摂取量の関係、他の大豆イソフラボン、とくにダイゼインの影響とゲニステインとの相互作用、生体影響のメカニズム、人の摂取量における安全性の確認などが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Third International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease, Oct 31-Nov. 3, 1999, Washington, USA
Title: Transfer of Isoflavones from Mother to Suckling Pups Through Milk in Rats
Authors: Nakashima, Ishimi, Ikegami Umegaki
- 2) 第45回日本栄養食糧学会
平成12年5月14日、松山

演題名：卵巣摘出骨粗鬆症モデル動物
における大豆イソフラボン大量投与の
生体影響

発表者：石見佳子、荒井直子、梅垣敬
三、王新祥、吾堅、宮浦千里、武田明
治、池上幸江

3)第45回日本栄養食糧学会

平成12年5月13日

演題名：母親ラットから胎児・乳児へ
のイソフラボン移行とその生体影響

発表者：東泉裕子、中嶋洋子、池上幸
江

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし