

大豆成分の生活習慣病予防効果の系統的レビューとその検証に関する研究：
抽出大豆イソフラボン単独摂取による骨密度への影響
—無作為化比較試験のメタ分析—（第2報）

石見佳子^{*1}・卓 興鋼²・梅垣敬三³・山内 淳¹

¹(独)国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム・生体指標プロジェクト
²情報センター・健康・栄養情報プロジェクト ³同・健康食品情報プロジェクト

**Systematic Review and Verification of Preventive Effects of
Soy Constituents on Lifestyle-Related Diseases:
Isolated Soy Isoflavone Supplements for Postmenopausal Bone Loss:
Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (Part II)**

Yoshiko ISHIMI^{*1}, Kyoko TAKU², Keizo UMEGAKI³ and Jun YAMAUCHI¹

¹Project for Bio-index, Nutritional Epidemiology Program,

²Project for Health Communication,

³Project for information Network of Health Food, Information Center,
National Institute of Health and Nutrition, Tokyo 162-8636

ABSTRACT

This study was intended to 1) examine the effects of the functional components of soy foods on prevention of life style-related diseases via a systematic review and meta-analysis of the related articles, 2) survey the labeling and the contents of functional components of soy in the health foods. This year, we focused on soybean isoflavones and soy protein. This meta-analysis was performed to clarify the effect of isolated soy isoflavone supplements alone on postmenopausal bone loss. PubMed, CENTRAL, ICHUSHI, CNKI, Wanfang Data, CQVIP, and NSTL up to September 2008 were searched for articles of randomized placebo-controlled trials published in English, Japanese, or Chinese reporting the outcomes of isoflavone supplements on lumbar spine or hip (including femoral neck, hip total, and trochanter) bone mineral density (BMD) in postmenopausal women. Meta-analysis of six high-quality trials including 712 women with low bone mass, revealed significant overall weighted mean differences of 22.05 mg/cm² (95% CI: 1.62 to 42.48; *p*=0.03), or 2.49% (95% CI: 0.23 to 4.76; *p*=0.03) in change of spine BMD from baseline between participants ingesting an average of 65 mg soy isoflavones/d (in aglycone form) and participants ingesting placebo for 6–12 mo (random effects model). Meta-analysis of five high-quality trials including 693 women with low bone mass, revealed that a daily

*〒162-8636 新宿区戸山1-23-1

average of 56 mg soy isoflavones for 6–12 mo tended to protect femoral neck BMD compared with placebo (random effects model), the weighted mean differences were 13.67 mg/cm² (95% CI: -2.69 to 30.03; $p=0.10$), or 2.01% (95% CI: -0.39 to 4.40; $p=0.10$). No significant effects on hip total and trochanter BMD were found. When the soy protein content labeling of 10 commercially available health foods (4 Foods for Specified Health Uses (FOSHU) and 6 health foods for an athlete) were assessed, soy protein contents of one serving of these foods were almost the same as those reported on the labels of the foods. Taken together with these findings and the results of the last year, there is possibility that intake of the foods fortified with soy protein or isoflavones in addition to the normal diet improves bone density and fat metabolism in postmenopausal women. *Soy Protein Research, Japan* **12**, 11-21, 2009.

Key words : extracted soy isoflavones, postmenopausal bone loss, bone mineral density, health foods, soy protein

大豆は古来よりたん白源として利用されてきたが、近年では機能性食品素材として注目されている。なかでも大豆たん白質は、FDAにより心疾患の予防に有効であることが認められ、欧米諸国においても利用されるようになってきている。ところが米国心臓協会は大豆たん白質および大豆イソフラボンに関する最近の無作為割付比較試験のメタアナリシスを行ない、分離大豆たん白質および大豆イソフラボンの血清脂質低下作用は過大評価されているとの見解を示した。しかし、この報告で対象となった試験の多くは試験期間が短いことや、イソフラボンに関してはその構成成分であるイソフラボン化合物の種類が考慮されていないことなど問題点も多い。一方、大豆イソフラボンに関しては、2006年5月に食品安全委員会から「大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性の基本的な考え方」が報告されたこともあり、国民の関心が高まっている。これらを踏まえ、本研究では第一の目的として、大豆たん白質、大豆ペプチド、大豆イソフラボンの生活習慣病予防効果に関する文献を系統的にレビューし、メタアナリシスを行うことにより大豆成分の有効性と安全性を検証することを目的とする。

閉経後女性における骨量減少および骨粗鬆症は大きな健康問題となっており、それはエストロゲン濃度の急激な減少により引き起こされた高回転骨代謝に起因すると考えられている^{1,2)}。閉経後女性においては、腰椎および大腿骨近位部の骨密度 (BMD) が1年当たり平均1～2.4%減少する^{1)・3)}。ホルモン代替療法 (HRT) は骨量減少を伴う閉経後女性のBMDを上昇させる効果があるが、ホルモン関連がんのリスクを上昇させたり⁴⁻⁶⁾、望ましくない副作用を引き起こしたり

するため、コンプライアンスが低い^{7,8)}。10報の無作為比較試験を統合したメタ分析において、イソフラボン摂取者は摂取しないものに比べ、腰椎骨密度が有意に20.6 mg/cm²上昇した⁹⁾。しかしこの報告では、大豆たん白質と抽出大豆イソフラボンの効果を検証した研究を統合しているため、大豆たん白質およびその成分の影響が除外できない。サブグループ解析では抽出大豆イソフラボンの効果を認めないし、20.6 mg/cm²程度の上昇が臨床的に意義のある変化なのか不明である。そこで本年度は、大豆抽出イソフラボンの単独摂取による閉経後の骨量減少への影響についてメタ分析を行い評価した。

一方、近年、人々の健康志向が高まる中、大豆あるいは大豆の機能性成分を含む「健康食品」が数多く市販されるようになった。そこで本研究では、第二の目的として、「健康食品」中の大豆成分について実態調査・分析を行い、適切な摂取法を提案する。今年度は大豆たん白質を強化した「健康食品」中の大豆たん白質と大豆イソフラボンについて評価した。

方 法

メタ分析

文献データベースPubMed, CENTRAL, ICHUSHI, CNKI, Wanfang Data, CQVIP, NSTLを対象に、2008年9月まで英語、日本語、または中国語で発表され、閉経後女性において抽出大豆イソフラボンサプリメントの摂取による腰椎又は大腿骨の骨密度への効果を報告した無作為プラセボ対照比較試験に関する論文を検索した。骨密度はDXA法で測定したも

のに限る。また、クロスオーバー研究デザインの場合は、最初の期間のデータのみを使用した。関連論文の文献リストをハンドサーチした。入手した論文の全文をレビューし、採用の可否を決定した。各研究の関連データをメタ分析用に抽出し、介入前後の変化量の標準偏差は必要に応じて介入前後値間の相関係数を推定して得た¹⁰⁾。研究の質はJadad scale¹¹⁾とABCグレード法¹²⁾を用いて評価した。割付の隠蔽性は十分、不十分、不明と評価した¹³⁾。データの抽出と質的評価は2人で行い、結果が一致しない場合は議論により合意を得た。

メタ分析はRevMan (バージョン4.2.10)を用いた。抽出大豆イソフラボンの単独摂取による骨密度への効果は、介入前後の変化量又は変化率の群間平均差(イソフラボン摂取群の変化値-プラセボ摂取群の変化値)として評価した。各研究間の異質性が有意な場合($p<0.1$)は、変量効果モデルによる結果を示し、そうでない場合は固定効果モデルによる結果を示した。感度解析は介入前後値間の相関係数レベル(0.75又は0.5と推定した場合)、介入期間、イソフラボンの摂取量、採用できる研究の数により、サブグループ解析は腰椎の骨密度に関してのみ、介入期間(6ヶ月又は1年)、イソフラボン摂取量(1日当たり75 mg以下又は75 mg超)に基づいて行った。潜在的な発表バイアスは、ファンネルプロットにて検討した。

「健康食品」中の大豆たん白質およびイソフラボンの定量

食品は大豆たん白質を関与成分とする特定保健用食品およびスポーツ選手を対象とした大豆たん白質強化健康(補助)食品を対象とし、液状食品4品目、粉末状食品6品目の計10品目について、大豆たん白質および大豆イソフラボンの定量分析を行った。食品は同ロットのものを3品ずつ分析した。

1. 大豆たん白質

① 抽出

大豆たん白質の抽出は、市販のSoya protein Assay Kit (Tepnel Bio Systems)に記載されている方法に基づいて行った。

試料を精秤後、試料12 gに対して48.0 gの割合で0.05 M Tris-HCl緩衝液(pH8.6)を添加し、均一な混合液とした。試料混合液2.5 gに尿素-DTT緩衝液7.5 mLを加え、100°Cで1時間抽出を行った(10分に一度攪拌)。抽出フラスコを50°Cに移し、同じ温度に保温しておいたrenaturation溶液20 mLをゆっくりと加えて攪拌後、100 mLのフラスコに移し入れた。室温に戻した後、100 mLに定溶し、よく混合した後、Whatman No1濾紙で濾過し、最初の10 mLを回収し抽出溶液とした。

② 定量分析

大豆たん白質の定量は、Soya protein Assay Kit (Tepnel Bio Systems)を用いて酵素免疫測定法で行った。吸光度の測定は450 nmで行った。

2. 大豆イソフラボン

食品中の大豆イソフラボンの定量は、厚生労働省が通知した「大豆イソフラボンを含む特定保健用食品等の取り扱いに関する指針(食安発第0823001号)」別紙に記載されているHPLC法にて行った¹⁴⁾。イソフラボンの成分分析は、ダイズイン、グリシチン、ゲニスチン(配糖体、およびそのマロニル配糖体、アセチル配糖体、アグリコン)の合計12種類について解析した。CV値(%)はそれぞれ0.6 (intra-assay)、2.8 (inter-assay)であった。

結 果

メタ分析

文献検索により、9報のRCT論文^{7), 15-22)}を特定した。各研究の特徴をTable 1に示した。骨代謝は1回転に6ヶ月かかるため、1報3ヶ月間のRCT¹⁹⁾を除外した。最終的に8, 6, 5, 4報の論文をそれぞれ腰椎、大腿骨頸部、大腿骨近位部全体、転子間の骨密度への効果を評価するために採用した(Fig. 1)。2つの論文^{20, 21)}は同じ研究対象者についての報告であった。割付の隠蔽性については、1報の論文¹⁶⁾のみ「十分」と評価し、残りの研究は報告が不十分のため、「不明」と評価した。副作用については、イソフラボンとプラセボ摂取群においてはほぼ同様であり、重大な副作用はなかった。

7つのRCTをメタ分析したところ、1日平均して71 mg (40~110 mg, アグリコンとして)の抽出大豆イソフラボンを6ヶ月~1年間単独摂取した群とプラセボ摂取群における腰椎骨密度の変化の間に有意な加重平均差[18.06 mg/cm² (95% CI, 0.17~35.96; $p=0.05$)又は2.04% (95% CI, 0.05~4.02; $p=0.04$)]が見られた(Fig. 2)。7つのRCTから、正常骨量の女性を対象にした1つRCT¹⁵⁾を外し、712名低骨量閉経後女性を含む6つのRCTをメタ分析した結果、1日平均して65 mg (40~110 mg, アグリコンとして)の抽出大豆イソフラボンを6ヶ月~1年間単独摂取することにより、顕著な腰椎骨密度変化の群間加重平均差[22.05 mg/cm² (95% CI, 1.65~42.48; $p=0.03$)又は2.49% (95% CI, 0.23~4.76; $p=0.03$)]が見られた。

693名低骨量女性を含む5報の質の高いRCTをメタ分析した結果、1日平均して56 mg (40~84 mg)の抽出大豆イソフラボンを単独摂取した場合、プラセボ

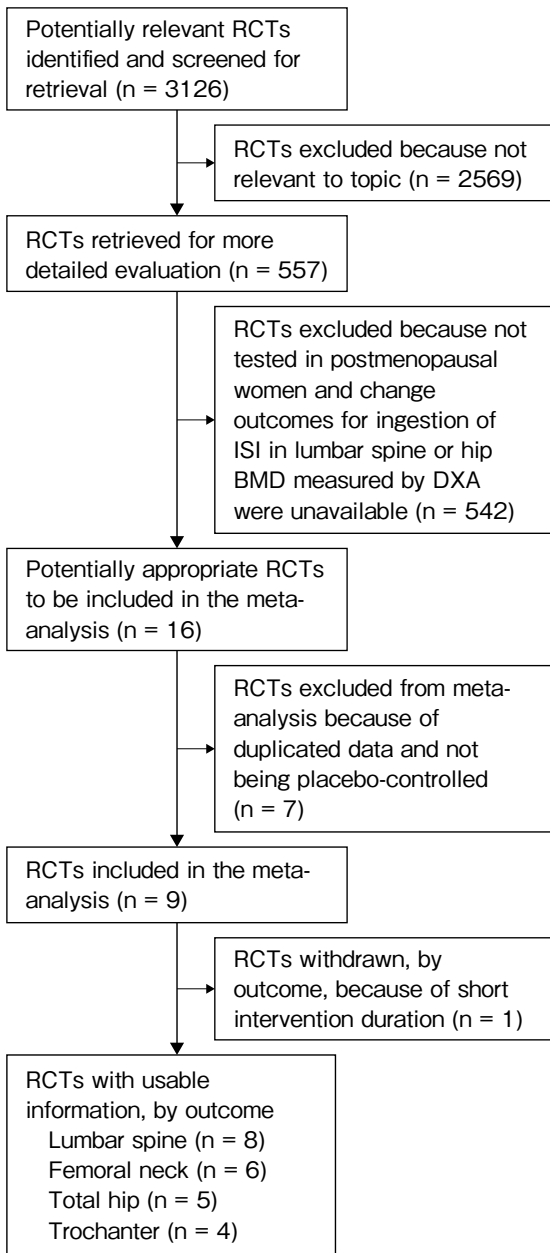


Fig. 1. Search and selection of trials. Abbreviations: RCTs, randomized controlled trials; BMD, bone mineral density; ISI, isolated soy isoflavones, DXA, dual X-ray absorptiometry.

摂取群に比べ、大腿骨頸部の骨密度を有意に保護する傾向が見られた (Fig. 3), 群間加重平均差は13.67 mg/cm² (95% CI, -2.69 ~ 30.03; *p*=0.10) 又は2.01% (95% CI, -0.39 ~ 4.40; *p*=0.10) であった。高用量イソフラボン群¹⁶⁾ また介入1年後²¹⁾ のデータを使用しメタ分析した結果、顕著な大腿骨密度変化の群間

加重平均差 [15.52 mg/cm² (95% CI, -0.06 ~ 31.09; *p*=0.05) 又は2.26% (95% CI, -0.01 ~ 4.53; *p*=0.05)] が見られた。抽出大豆イソフラボンの摂取は、大腿骨近位部および転子間の骨密度に影響しなかった。

感度解析とサブグループ解析では、結果に有意に影響した因子はなかった。ファンネルプロットからは明らかな発表バイアスを認めなかった。

「健康食品」中の大豆たん白質および大豆イソフラボンの分析

Table 2に、対象とした食品の大豆たん白質に関する表示と分析値を示した。大豆たん白質を関与成分とする特定保健用食品 (液状食品, 粉末状食品) ならびにスポーツ選手を対象とした大豆たん白質強化食品中の大豆たん白質の定量分析では、10品目中8品目の食品で表示量が確認された (89.9% ~ 118%)。大豆たん白質強化食品の一日の摂取目安量あたりに含まれる大豆たん白質は、15 ~ 18 gであり、特定保健用食品の摂取目安量の約2倍であった。ジュニア選手を対象とした大豆たん白質強化食品 (2品目) には、表示されているたん白質量のおおよそ半分 (5 g) の大豆たん白質が確認された。

Table 3には各食品の大豆イソフラボン (アグリコン等量) の表示量と分析値を示した。特定保健用食品では表示の90% ~ 110%のイソフラボン量が確認され、表示量と一致した。スポーツ選手を対象とした大豆たん白質強化食品の5品目においては、イソフラボン含量の表示はなされていなかったが、分析の結果、アグリコン当量として1食当たり40 mgを超えるものが2品目あった。ジュニア選手を対象とした大豆たん白質強化食品 (2品目) には、1食当たり約20 mgの大豆イソフラボンが含まれていた。

大豆イソフラボンは、ダイゼイン型, グリシテイン型, ゲニステイン型の3種類に大別することができる。今回対象とした健康食品中にも合計12種類のイソフラボン類が確認された。Table 4にイソフラボンの12成分を、Table 5に各食品中 (100 gまたは100 mL) の大豆イソフラボン組成の分析値を示した。

解析の結果、豆乳には配糖体 (ダイジン, ゲニステイン) とマロニル配糖体 (マロニルダイジン, マロニルゲニステイン) が多く含まれていることが再確認され、大豆たん白質強化食品には配糖体 (ダイジン, ゲニステイン), マロニル配糖体 (マロニルダイジン, マロニルゲニステイン), あるいはアグリコン (ダイゼイン, ゲニステイン) の多種の成分が混在していることが明らかとなった。

Table 1. Characteristics of included randomized placebo-controlled trials

Study	Design	Intervention duration	Randomize (analyzed) subjects	Isolated soy isoflavones, mg/d	Jadad scale	Quality category	Effect on BMD outcomes ^b
Brink <i>et al.</i> (2008)	P, R, DB+, WD (21%)	27, 53 wk	300 (237) Western	110 [AE: 25-35% De, 60-75% Ge, 1-5% Gle; biscuit and bar]	4	C, C	L1-4: ↓, ↑
Chen <i>et al.</i> (2003)	P, R+, DB+; WD (14%)	1 y	203 (175) Chinese ^a	40, 80 [AE: 46% De, 15% Ge, 39% Gle; capsule]	5	A, A	L1-4: ↑, ↓; FN: ↓, ↓; TH: ↑, ↑; Tr: ↓, ↑
Harkness <i>et al.</i> (2004)	CO, R+, DB, WD (5%)	6 mo	20 (19) Western ^a	110 [AE: 40% De, 52% Ge, 9% Gle; capsule]	4	B	L1-4: ↑*; TH: ↑
Marini <i>et al.</i> (2007)	P, R+, DB+, WD (10%, 22%)	12, 24 mo	389 (389) Western ^a	54 [Ag: 100% Ge; tablet]	5	A, A	L: ↑*, ↑*; FN: ↑*, ↑*
Morabito <i>et al.</i> (2002)	P, R, DB+	1 y	90 (90) Western ^a	54 [Ag: 100% Ge; tablet]	3	A	L: ↑*; FN: ↑*
Uesugi <i>et al.</i> (2003)	P, R, WD (4%)	3 mo	22 (21) Japanese	62 [38 AE: 52% De, 11% Ge, 37% Gle; capsule]	2	C	L2-4: ↓
Wu <i>et al.</i> (2006a, b)	P, R, DB+, WD (6, 21%)	6, 12 mo	136 (128, 108) Japanese ^a	75 [47 AE: 54% De, 13% Ge, 34% Gle; capsule]	4	A, C	L2-4: ↓, ↓; FN: FN: ↑, ↑; TH: ↑, ↑; Tr: ↑, ↑
Ye <i>et al.</i> (2006)	P, R+, SB, WD (7%)	6 mo	90 (84) Chinese ^a	84, 126 [AE: 52% D(e), 15% G(e), 33% Gl(e); capsule]	3	B, C	L1-4: ↑, ↑*; FN: ↑, ↑; TH: ↓, ↑; Tr: ↓, ↑

Abbreviations: AE, aglycone equivalents; Ag, aglycone; BMD, bone mineral density; CO, crossover; DB, double-blinded; DB+, double-blinded by appropriate method; D(e), daidz(e)in; De, daidzein; FN, femoral neck; Ge, genistein; G(e), genist(e)in; Gl(e), glycit(e)in; Gle, glycitein; L, lumbar spine; P, Parallel; R, randomized; R+, randomized by appropriate method; SB, single-blinded; TH, total hip; Tr, trochanter; WD, withdrawals and dropouts described.

^aLow bone mass (T-score between -1 and -2.5).

^b↓, negative net change indicating beneficial effect of placebo on BMD; ↑, positive net change indicating beneficial improvement of BMD resulting from isolated soy isoflavones; *, Significantly different from placebo ($p < 0.05$).

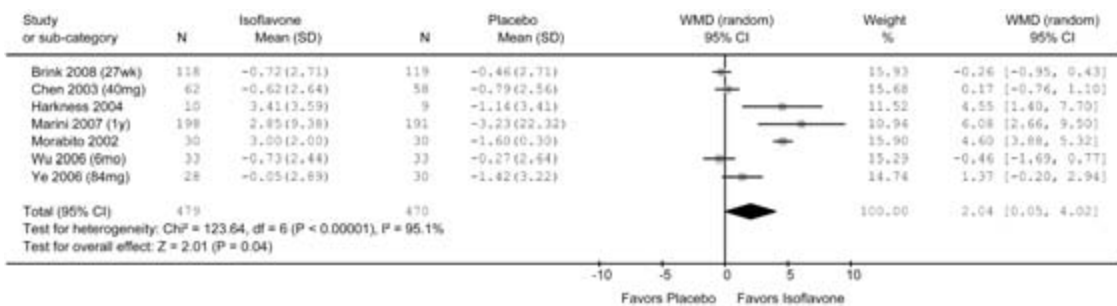


Fig. 2. Effect estimate (%) on lumbar spine bone mineral density. WMD, Weighted mean difference in percent change between isoflavone and placebo groups; random, random effects model. Horizontal lines denote the 95% CI. ■, point estimate (size of the square corresponds to its weight); ◆, combined overall effect (%).

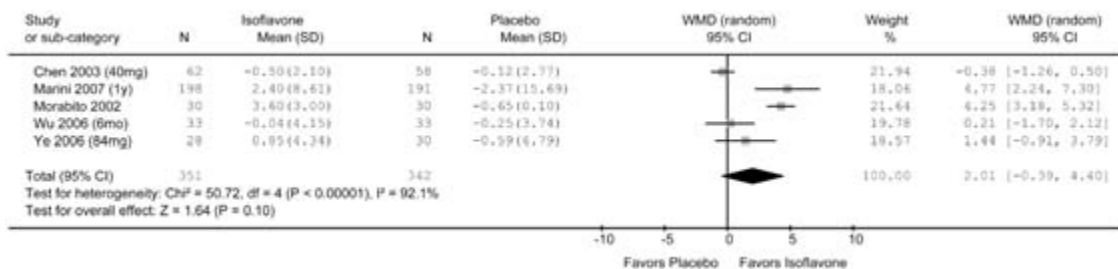


Fig. 3. Effect estimate (%) on femoral neck bone mineral density. Legends are the same as those of Fig. 2.

Table 2. Food labeling and soy protein contents in the health foods

Form Food Labeling: Name	Name of ingredients	Adequate Intake/day or serving	Protein content	Soya protein content	Results of Analysis (soya protein)	
Liquid	Modified Soymilk (FOSHU soy protein)	soybean (non-GM)	1/day (200 mL)	8.8 g	6.7 g	7.7 g
	Modified Soymilk (FOSHU soy protein)	soybean	1/day (200 mL)	7.6 g	6.0 g	6.2 g
	Soy protein beverage (FOSHU soy protein)	soy protein soybean	1/day (195 g)	8.4 g	6.0 g	7.1 g
	Soft drink (FOSHU soy porotein)	soybean powder (non-GM)	1/day (100 mL)	7.1 g	6.0 g	6.3 g
	Powder	Dry soup (FOSHU soy protein)	protein from soybean	1 PK/day (15 g)	9.0 g	7.0 g
Protein powder beverage: weight down		soy protein	1 serving (21 g)	16.8 g	16.8 g	18.7 g
Soy protein food (Food for health support)		protein from soybean	1 serving (20 g)	16.9 g	16.9 g	15.2 g
Protein powder: protein contening food (Food for health support)		soy protein	1 serving (20 g)	16.6 g	16.6 g	15.3 g
Protein powder: protein supply food (Food for health support)		soy protein powder	1 serving (20 g)	8.7 g	not shown	4.7 g
Protein food: junior protein		protein from soybean	1 serving (10 g or 20 g)	8.4 g	not shown	4.4 g

考 察

メタ分析

本メタ分析では、低骨量閉経後女性において、1日平均して71 mg (40 ~ 110 mg, アグリコンとして)の抽出大豆イソフラボンを6ヶ月~1年間単独摂取した群とプラセボ摂取群における腰椎骨密度の変化の間に有意な加重平均差が見られた。また、大腿骨頸部では、1日平均して56 mg (40 ~ 84 mg)の抽出大豆イソフラボンの摂取により、有意な効果が認められた。さらに、イソフラボンの摂取量を増やし、また介入期間を延長することによりその効果はより顕著となった。したがって、抽出大豆イソフラボンの摂取は閉経

後に伴う骨量の自然減少をほぼ抑えることができる可能性が示唆された。

イソフラボンの骨密度上昇効果の作用機序はまだ不明であるが、イソフラボンの化学構造が閉経後の骨量減少を軽減できると知られているエストロゲンと似ていることから、エストロゲン様作用を発揮したと考えられる^{1), 23)}。各研究間の異質性は大豆イソフラボンの習慣的摂取²¹⁾、閉経期間の長さ³⁾、イソフラボン製品の組成^{24~26)}、被験者の人種の違いに由来する。アジア人と西洋人はダイゼインをその代謝産物であるエクオールに変換する腸内細菌叢の素質が異なる²⁷⁾。エクオールは容易に吸収され、エストロゲン α および β 受容体の両方に結合し、強いエストロゲン様作用を示す²⁵⁾。また、エクオールは大豆イソフラボンの骨量

Table 3. Food labeling and isoflavone contents (aglycone equivalent) in the health foods containing isoflavones

Form Food Labeling: Name	Name of ingredients	Adequate Intake/day or serving	Isoflavone content/ serving	Aglycone equivalent	Results of Analysis (Aglycone)	
Liquid	Modified Soymilk (FOSHU soy protein)	soybean (non-GM)	1/day (200 mL)	Soybean isoflavone as aglycone 30 mg	30 mg	35 mg
	Modified Soymilk (FOSHU soy protein)	soybean	1/day (200 mL)	Soybean isoflavone as aglycone 16 mg	16 mg	19 mg
	Soy protein beverage (FOSHU soy protein)	soy protein	1/day (195 g)	Soybean isoflavone as aglycone 27 mg	27 mg	24 mg
	Soft drink (FOSHU soy protein)	soybean powder (non-GM)	1/day (100 mL)	Soybean isoflavone as aglycone 8~22 mg	8~22 mg	9 mg
Powder	Dry soup (FOSHU soy protein)	protein from soybean	1 PK/day (15 g)	Soybean isoflavone as aglycone 18 mg	18 mg	20 mg
	Protein powder beverage: weight down	soy protein	1 serving (21 g)	not shown	not shown	44 mg
	Soy protein food (Food for health support)	protein from soybean	1 serving (20 g)	not shown	not shown	43 mg
	Protein powder: protein contening food (Food for health support)	soy protein	1 serving (20 g)	not shown	not shown	23 mg
	Protein powder: protein supply food (Food for health support)	soy protein powder	1 serving (20 g)	not shown	not shown	21 mg
	Protein food: junior protein	protein from soybean	1 serving (10 g or 20 g)	not shown	not shown	16 mg

Table 4. Soybean isoflavones

Group	Daidzein type	Glycitein type	Genistein type
Glucoside	Daidzin (D)	Glycitin (Gl)	Genistin (G)
Maronylglucoside	Maronyldaidzin (MD)	Maronylglycitin (MGl)	Maronylgenistin (MG)
Acetylglucoside	Acetyldaidzin (AD)	Acetylglycitin (AGl)	Acetylgenistin (AG)
Aglycone	Daidzein (De)	Glycitein (Gle)	Genistein (Ge)

減少予防効果にもっとも関与しているとの報告がある²⁸⁾。

本メタ分析の結果は、先に発表された、抽出大豆イソフラボンとイソフラボンを含む大豆分離たん白質を検証した研究のメタ分析⁹⁾の結果とほぼ一致した。大豆イソフラボンは単独で摂取されても、分離大豆たん白質の組成成分として摂取されても、弱いながらも、有意に閉経後女性の骨密度を保護する効果がある。結論として、抽出大豆イソフラボンサプリメントは、閉経後の骨減少を予防し、閉経後女性の骨量減少の治療に補完的に応用できる可能性が示唆された。抽出大豆イソフラボンの骨保護効果に影響する因子および安全性を検証するためには、さらなる研究が必要である。

「健康食品」中の大豆たん白質およびイソフラボンの分析

大豆たん白質を関与成分とする特定保健用食品は、大豆たん白質および大豆イソフラボンともに、含有

量、表示とも適切であった。大豆たん白質強化食品の1回摂取目安量あたりに含まれる大豆たん白質は、約15gであり、特定保健用食品の約2倍であった。スポーツ選手を対象とした大豆たん白質強化食品においては、大豆イソフラボンの表示が義務付けられていないため、今回はジュニア用も含めて大豆イソフラボンの定量を行った。その結果、成人を対象とした食品には、1回の摂取目安量あたり30mg以上の大豆イソフラボンが含まれていることが明らかになった。ジュニア用の食品には1回の摂取目安量あたり16~20mgの大豆イソフラボンが確認された。以上のことより、大豆たん白質が強化された健康食品のうち、特にジュニア選手がこれらの食品を過剰に摂取しないよう配慮する必要があると考えられた。以上より、今回の調査は今後のイソフラボンの適正表示の提案に役立つと考えられた。

大豆イソフラボンの骨代謝に対するメタ分析の結果

Table 5. Isoflavone components and its content in the health foods (aglycone equivalent¹⁾) (mg/100 g or 100 mL)

Form	Food Labeling: Name	Name of ingredients	D	MD	AD	De	Gl	MGI	AGI	Gle	G	MG	AG	Ge	Total
Liquid	Modified Soymilk (FOSHU ²⁾ soy protein)	soybean (non-GM)	4.7	2.0	0.1	0.0	0.3	0.0	0.1	0.0	5.8	4.2	0.1	0.0	17.4
	Modified Soymilk (FOSHU soy protein)	soybean	2.4	0.3	0.0	0.0	0.1	0.0	1.1	0.1	4.6	0.0	0.4	0.3	9.4
	Soy protein beverage (FOSHU soy protein)	soy protein soybean	1.9	0.3	0.1	1.6	0.5	0.1	0.2	0.2	4.5	1.0	0.1	2.0	12.5
	Soft drink (FOSHU soy protein)	soybean powder (non-GM)	1.1	0.5	1.7	0.6	0.1	0.0	0.0	0.0	4.1	0.0	0.2	0.7	8.9
Powder	Dry soup (FOSHU soy protein)	protein from soybean	7.9	19.4	46.5	12.8	2.2	3.8	0.0	1.5	12.1	0.0	4.3	21.3	131.7
	Protein powder beverage: weight down	soy protein	9.9	21.9	2.3	23.2	2.1	3.9	4.2	2.9	29.2	65.3	3.6	41.2	209.6
	Soy protein food (Food for health support)	protein from soybean	10.4	32.2	2.3	18.0	2.9	6.3	0.0	2.5	18.2	84.1	5.1	30.8	213.0
	Protein powder: protein contening food (Food for health support)	soy protein	7.6	10.6	2.4	7.2	1.6	1.8	4.1	0.6	22.5	35.3	7.7	11.8	113.2
	Protein powder: protein supply food (Food for health support)	soy protein powder	9.0	11.7	1.2	8.4	2.0	1.7	2.7	0.9	19.4	30.1	3.5	14.1	104.6
	Protein food: junior protein	protein from soybean	3.5	3.6	0.3	4.6	0.7	0.5	0.5	0.3	8.7	9.2	1.9	7.4	41.2

1) Aglycone equivalent was calculated from the ratio of molecular weight.

2) FOSHU: Foods for Specified Health Uses.

および昨年の成果^{29~31)}を併せて考察すると、日常の食事に加えて大豆イソフラボンまたは大豆たん白質が

強化された食品を摂取することで、閉経後女性の骨および脂質代謝が改善される可能性が示唆された。

要 約

近年、大豆成分の健康効果について様々な評価が行われているが、必ずしも一定のコンセンサスは得られていない。そこで本研究では、大豆の生活習慣病予防効果に関する文献を系統的にレビューし、メタ分析を行うことにより、大豆成分の有効性を検証することを目的とする。また、「健康食品」中の大豆成分について分析し、適切な摂取法を提案することを目的とする。今年度は、大豆抽出イソフラボンの単独摂取による閉経後の骨量減少への影響についてメタ分析を行い評価した。文献データベースPubMed, CENTRAL, ICHUSHI, CNKI, Wanfang Data, CQVIP, NSTLを対象に、2008年9月まで英語、日本語、または中国語で発表され、閉経後女性において抽出大豆イソフラボンサプリメントの摂取による腰椎又は大腿骨の骨密度への効果を報告した無作為プラセボ対照比較試験に関する論文を検索した。712名低骨量閉経後女性を含む6報の質の高い研究をメタ分析した結果、1日平均して65 mg (40~110 mg, アグリコンとして)の抽出大豆イソフラボンを6ヶ月~1年間単独摂取した場合、プラセボ摂取に比べ、腰椎骨密度を有意に保護する効果が見られ、腰椎骨密度変化の群間加重平均差は22.05 mg/cm² (95% CI, 1.65~42.48; *p*=0.03)又は2.49% (95% CI, 0.23~4.76; *p*=0.03)であった。693名低骨量女性を含む5報の質の高いRCTをメタ分析した結果、1日平均して56 mg (40~84 mg)の抽出大豆イソフラボンを単独摂取した場合は、プラセボ摂取群に比べ、大腿骨頸部の骨密度を有意に保護する傾向が見られた [群間加重平均差: 13.67 mg/cm² (95% CI, -2.69~30.03; *p*=0.10)又は2.01% (95% CI, -0.39~4.40; *p*=0.10)]。抽出大豆イソフラボンの摂取は、大腿骨近位部および転子間の骨密度に影響しなかった。したがって、抽出大豆イソフラボンの摂取は閉経に伴う骨量の自然減少をほぼ抑えることができる。結論として、

抽出大豆イソフラボンサプリメントは、閉経後の骨減少を予防し、閉経後女性の骨量減少の治療に補完的に応用できる可能性が示唆された。「健康食品」の実態調査では、大豆たん白質を関与成分とする特定保健用食品およびスポーツ選手を対象とした大豆たん白質強化食品、併せて10品目について大豆たん白質とイソフラボンの定量分析を行った。その結果、これらの食品中には、ほぼ表示通りの大豆たん白質が定量され、また、イソフラボンは一日の摂取目安量当たり10～44 mg含まれていた。今回のメタ分析の結果と昨年の結果を併せて考察すると、日常の食事に加えて大豆イソフラボンまたは大豆たん白質が強化された食品を摂取することで、閉経後女性の骨および脂質代謝が改善される可能性が示唆された。

文 献

- 1) Nielsen TF, Ravn P, Bagger YZ, Warming L and Christiansen C (2004). Pulsed estrogen therapy in prevention of postmenopausal osteoporosis. A 2-year randomized, double blind, placebo-controlled study. *Osteoporos Int*, **15**, 168-174.
- 2) Seeman E (2004). Estrogen, androgen, and the pathogenesis of bone fragility in women and men. *Curr Osteoporos Rep*, **2**, 90-96.
- 3) Pouilles JM, Tremolieres F and Ribot C (1995). Effect of menopause on femoral and vertebral bone loss. *J Bone Miner Res*, **10**, 1531-1536.
- 4) (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*, **350**, 1047-1059.
- 5) Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG and Lopez AM (2003). Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*, **290**, 1739-1748.
- 6) Beral V (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, **362**, 419-427.
- 7) Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, D'Anna R, Corrado F, Pizzoleo MA, Cincotta M, Altavilla D, Ientile R and Squadrito F (2002). Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res*, **17**, 1904-1912.
- 8) Salamone LM, Pressman AR, Seeley DG and Cauley JA (1996). Estrogen replacement therapy. A survey of older women's attitudes. *Arch Intern Med*, **156**, 1293-1297.
- 9) Ma DF, Qin LQ, Wang PY and Katoh R (2008). Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*, **27**, 57-64.
- 10) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 4.2.6, Updated September 2006. <http://www.cochrane.org/resources/handbook/Handbook4.2.6Sep2006.pdf>. Accessed September, 2008.
- 11) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ and McQuay HJ (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, **17**, 1-12.
- 12) Balk E, Chung M, Chew P, Ip S, Raman G, Kupelnick B, Tatsioni A, Sun Y, Wolk B, DeVine D and Lau J. *Effects of Soy on Health Outcomes: Evidence Report/Technology Assessment No.126*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005. AHRQ Publication No.05-E024-2.
- 13) Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ and Altman DG (1995). Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*, **273**, 408-412.
- 14) 厚生労働省. 「大豆イソフラボンを含む特定保健用食品等の取扱いに関する指針」 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/dl/h0202-1c.pdf>.
- 15) Brink E, Coxam V, Robins S, Wahala K, Cassidy A and Branca F (2008). Long-term consumption

- of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Am J Clin Nutr*, **87**, 761-770.
- 16) Chen YM, Ho SC, Lam SS, Ho SS and Woo JL (2003). Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, **88**, 4740-4747.
- 17) Harkness LS, Fiedler K, Sehgal AR, Oravec D and Lerner E (2004). Decreased bone resorption with soy isoflavone supplementation in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*, **13**, 1000-1007.
- 18) Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, Gaudio A, Mazzaferro S, Frisina A, Frisina N, Lubrano C, Bonaiuto M, D'Anna R, Cannata ML, Corrado F, Adamo EB, Wilson S and Squadrito F (2007). Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*, **146**, 839-847.
- 19) Uesugi T, Toda T, Okuhira T and Chen JT (2003). Evidence of estrogenic effect by the three-month-intervention of isoflavone on vaginal maturation and bone metabolism in early postmenopausal women. *Endocr J*, **50**, 613-619.
- 20) Wu J, Oka J, Higuchi M, Tabata I, Toda T, Fujioka M, Fuku N, Teramoto T, Okuhira T, Ueno T, Uchiyama S, Urata K, Yamada K and Ishimi Y (2006). Cooperative effects of isoflavones and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese women: a randomized placebo-controlled trial. *Metabolism*, **55**, 423-433.
- 21) Wu J, Oka J, Tabata I, Higuchi M, Toda T, Fuku N, Ezaki J, Sugiyama F, Uchiyama S, Yamada K and Ishimi Y (2006). Effects of isoflavone and exercise on BMD and fat mass in postmenopausal Japanese women: a 1-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*, **21**, 780-789.
- 22) Ye YB, Tang XY, Verbruggen MA and Su YX (2006). Soy isoflavones attenuate bone loss in early postmenopausal Chinese women: a single-blind randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*, **45**, 327-334.
- 23) Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, Emkey R, Meunier PJ, Miller SS, Mulloy AL, Recker RR, Weiss SR, Heyden N, Musliner T, Suryawanshi S, Yates AJ and Lombardi A (2000). Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, **85**, 720-726.
- 24) Morito K, Aomori T, Hirose T, Kinjo J, Hasegawa J, Ogawa S, Inoue S, Muramatsu M and Masamune Y (2002). Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta (II). *Biol Pharm Bull*, **25**, 48-52.
- 25) Morito K, Hirose T, Kinjo J, Hirakawa T, Okawa M, Nohara T, Ogawa S, Inoue S, Muramatsu M and Masamune Y (2001). Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta. *Biol Pharm Bull*, **24**, 351-356.
- 26) Setchell KD, Brown NM, Zimmer-Nechemias L, Brashear WT, Wolfe BE, Kirschner AS and Heubi JE (2002). Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability. *Am J Clin Nutr*, **76**, 447-453.
- 27) Arai Y, Uehara M, Sato Y, Kimira M, Eboshida A, Adlercreutz H and Watanabe S (2000). Comparison of isoflavones among dietary intake, plasma concentration and urinary excretion for accurate estimation of phytoestrogen intake. *J Epidemiol*, **10**, 127-135.
- 28) Setchell KD, Brown NM and Lydeking-Olsen E (2002). The clinical importance of the metabolite equol—a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr*, **132**, 3577-3584.
- 29) 石見佳子, 卓興 鋼, 梅垣敬三, 山内 淳 (2008) 大豆成分の生活習慣病予防効果の系統的レビューとその検証に関する研究: 大豆抽出イソフラボン単独摂取による血中脂質への影響—13報無作為比較試験のメタ分析—大豆たん白質研究, **11**, 6-14.
- 30) Taku K, Umegaki K, Ishimi Y and Watanabe S (2008) Effects of extracted soy isoflavones alone on blood total and LDL cholesterol: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Clin Risk Manag*, **4**, 1097-103.

- 31) 石見佳子, 高野 史, 山内 淳, 卓 興銅, 梅垣敬三, 細川 優, 渡邊 昌 (2009) 「健康食品」中の大豆イソフラボンの定量と表示に関する調査研究. 栄養学雑誌, **67**, 49-57.